

FÁBIO SANTOS DE SOUZA

**DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS ANALÍTICOS E CINÉTICOS DA
DISSOLUÇÃO DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS DE DIFERENTES
CLASSES BIOFARMACÊUTICA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
LABORATÓRIO DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS
E SINTÉTICOS BIOATIVOS**

JOÃO PESSOA – PB

2006

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

FÁBIO SANTOS DE SOUZA

**DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS ANALÍTICOS E CINÉTICOS DA
DISSOLUÇÃO DE FÁRMACOS E MEDICAMENTOS DE DIFERENTES
CLASSES BIOFARMACÊUTICA**

Aprovado em ___ / ___ / ___.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Rui Oliveira Macêdo (UFPB-Orientador)

Prof. Dr. Davi Pereira de Santana (UFPE)

Prof. Dr. Túlio Flávio Accioly L. Moura (UFRN)

Prof. Dr. Ticiano Gomes do Nascimento (UFAL)

Prof. Dr. Cícero Flávio Soares Aragão (UFRN)

Ficha Catalográfica

S731d Souza, Fábio Santos de

Determinação de parâmetros analíticos e cinéticos da dissolução de fármacos e medicamentos de diferentes classes biofarmacêutica. / Fabio Santos de Souza. - João Pessoa, 2006. 329p : il. –

Orientador: Rui Oliveira Macedo

Tese (doutorado) – UFPB/LTF

1. Produtos Naturais. 2. Dissolução. 3. Cinética de Dissolução. 4. Sistema de Classificação Biofarmcêutico. 5. Formas de Dosagem Sólida.

UFPB/BC

CDU:547.9 (043)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviatura ou Sigla

ACN	Acetonitrila
A	Área sob o pico
A1% 1cm	Absorbância de uma solução a 1% em célula de 1 cm
ANOVA	Análise de variância
ASC	Área sob a curva
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CLAE-DAD	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de arranjo de diodos
CMC	Concentração micelar crítica
C8	Octacilsilano
C18	Octadecilsilano
CQ	Controle de qualidade
CV	Coefficiente de variação
CLEAN-UP	Etapas de Limpeza e remoção dos interferentes
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
Ea	Energia de ativação
ED	Eficiência de dissolução
FDA	Food and drug administration
FM	Fase móvel
F1	Fator de diferença
F2	Fator de similaridade
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
ICH	International conference on harmonization
IVIVC	Correlação <i>in vitro/in vivo</i>
ISO	International organizations for standardization
IUPAC	International union of pure and applied chemistry
Kd	Constante média de dissolução
kmax	Constante máxima de dissolução
Kt	Constante de térmica de decomposição
Kgf	Kilograma força
K	Temperatura em Kelven
LD	Limite de detecção
LQ	Limite de quantificação
LIFESA	Laboratório Industrial Farmacêutico do Estado da Paraíba S/A
LIFAL	Laboratório Farmacêutico do Estado de Alagoas
LTF	Laboratório de Tecnologia Farmacêutica
MEOH	Metanol
PEG	Polietileno glicol
PVP	Polivinil Pirrolidona
RSD	Desvio padrão relativo
SD	Desvio padrão
SDR	Desvio padrão relativo
SDS	Dodecil sulfato de sódio
Tmax	Tempo para o alcance de 50% de dissolução
T50%	Tempo de 50% de liberação

TG	Termogravimetria
Ton	Tonelada
TGI	Trato gastrointestinal
UV-DAD	Detector de ultravioleta com arranjo de diodos
UV	Detector de ultravioleta

DEDICATÓRIA

A Deus...

A meu filho João Victor e minha esposa Carminha

A meus pais José Agrício e Maria do Livramento

O pensamento positivo e a fé em Deus produzem, de fato, resultados proveitosos por mais difíceis que as coisas possam parecer.

Vicente Peale

AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas leram e ouviram, em apresentações em congressos e seminários, a presente dissertação enquanto estava sendo preparada e, seus comentários me possibilitaram fazer uma melhor avaliação.

Agradeço a UDEM/LTF – Unidade de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos/Laboratório de Tecnologia Farmacêutica - e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq - pelo apoio recebido. Também, agradeço as pessoas que colaboraram de forma direta dando sugestões ou no aporte de conceitos e conhecimentos. Entre estas pessoas, gostaria de mencionar os amigos: Agna, Ana Flávia, Ana Cláudia, Ana Paula, Júlia, Márcia, Marcos Vinícios, Maria das Graças, Mônica, Nadábia, Sayonara, pela amizade e companheirismo. Gostaria de agradecer especialmente a Cícero Aragão, Irinaldo Diniz, José Valdilânio, João Paulo, Rodrigo, Severino Lima, Ticiano e Wollace pelas valiosas contribuições, incentivos e discussões e pelo encorajamento constante extrapolando suas obrigações profissionais.

Aos funcionários Jailto, Kazuko Adachi, Verônica e Wellington extraordinários trabalhadores integrantes da equipe do LTF.

O clima intelectual do Curso de Pós-Graduação foi muito favorável na realização deste trabalho e, aprendi muito por meio de discussões e trabalhos realizados em conjunto com meus colegas. A participação do professor Dr. Eduardo de Jesus Oliveira no trabalho foi muito positiva em relação a suas sugestões e orientações.

Gostaria de agradecer de forma muito especial ao Professor Dr. Rui Oliveira Macêdo por seu apoio, participação e confiança durante toda a realização da presente obra e a todo o pessoal do LTF por sua colaboração.

Devo agradecer com profunda gratidão a indispensável ajuda e encorajamento da minha esposa Maria do Carmo, meu filho João Victor e minha família.

Finalmente, agradeço a todas as pessoas que de alguma forma participaram na elaboração desta tese.

RESUMO

Um dos principais assuntos das recentes publicações dos laboratórios de pesquisas na área farmacêutica em conjunto com os órgãos Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) consiste no estudo de dissolução, visando melhorar e desenvolver métodos de dissolução alternativos, bem como técnicas para análises de dados. Este trabalho descreve uma visão geral dos constantes avanços na área da pesquisa de dissolução *in vitro* na avaliação de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata e de novos sistemas de liberação de fármacos e medicamentos das diferentes classes biofarmacêuticas. Através dos anos, os ensaios de dissolução têm sido empregados como método de controle de qualidade na produção farmacêutica, no desenvolvimento de produtos auxiliando a seleção das formulações candidatas, nas pesquisas para detectar a influência das variáveis críticas de fabricação, tais como, efeito do aglutinante, efeito da mistura, método de granulação, parâmetros de revestimento, tipo de excipiente, estudos comparativos de diferentes formulações, correlações *in vitro/in vivo* e possivelmente substituinte de ensaios de biodisponibilidade em alguns casos sob condições restritas e parâmetros experimentais definidos. Por esta razão, dados de dissolução derivados de condições físico-químicas e hidrodinâmicas sensíveis e reprodutíveis são necessárias para comparar vários parâmetros de dissolução *in vitro*, sendo capaz de utilizar tais resultados como possível substituição dos ensaios de biodisponibilidade e bioequivalência, através dos estudos de correlação *in vitro/in vivo*. No entanto, a influência de diferenças tecnológicas e variáveis envolvidas durante a fabricação resultam em diferenças na velocidade de dissolução, dificultando a decisão da seleção do método apropriado de dissolução e conseqüentemente a interpretação dos dados. Tais conseqüências motivam os estudos de dissolução e definem especificações que freqüentemente geram grande interesse durante a revisão das resoluções regulatórias para as formas farmacêuticas sólidas. Como resultado, os centros de pesquisas do CDER e o FDA têm recentemente publicado resoluções para transposição de escalas e mudanças pós-registro.

ABSTRACT

One of the main subjects in line with the key focus of recent publications emerging from the labs research and in conjunction with the Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) consists of dissolution study to improve and possibly develop alternative dissolution testing procedures as well as techniques for data analyses. This work considers an overview of the constantly changing areas of *in vitro* dissolution research in the evaluation of immediate release oral dosage forms and new oral drug delivery systems from different biopharmaceutical drug classification. Over the years, dissolution testing has been employed as a quality control procedure in pharmaceutical production, in product development to assist in selection of a candidate formulation, in research to detect the influence of critical manufacturing variables such as binder, mixing effect, granulation procedure, coating parameters, excipient type, in comparative study of different formulations, in *in vitro/in vivo* correlations, and possibly as an *in vivo* replacement under strictly defined conditions. It therefore becomes apparent that sensitive and reproducible dissolution data derived from physicochemical and hydrodynamic defined conditions are necessary in order to compare various *in vitro* dissolution data and be able to use such results as a possible substitute for *in vivo* bioavailability, bioequivalence testing, through of the *in vitro/in vivo* correlations (IVIVC). However, the influence of technological differences and process variables involved during manufacturing on dissolution rate often complicates the decision making process in selection of the appropriate dissolution method and sub-sequent data interpretation technique. Such consequences are the reason dissolution studies and the defined specifications so often generate strong interest during regulatory review of solid oral dosage forms. As a result, the CDER and the FDA have recently released guidelines to post approval changes scale-up transposition.

INTRODUÇÃO

A intercambialidade entre o genérico e seu respectivo medicamento de referência baseia-se no conceito da equivalência farmacêutica entre os mesmos, geralmente assegurada no conceito da equivalência farmacêutica, da bioequivalência e das boas práticas de fabricação e controle de qualidade (STORPIRTIS, 2004).

As formas farmacêuticas em que o fármaco está presente na forma sólida, necessitam de atenção especial, cuja a dissolução pode ser afetada significativamente pelas características inerentes ao próprio fármaco, bem como pela presença de excipientes que favorecem ou dificultam a dissolução, além dos processos de produção empregados (GILBALDI, 1991).

O processo de absorção pode ser modulado pela velocidade de dissolução do fármaco nos líquidos do trato gastrointestinal (SHARGEL & YU, 1999). Entre os fatores que podem alterar a desintegração da forma farmacêutica e a dissolução, destacar-se o processo de obtenção do fármaco e suas propriedades físico-químicas. A existência de polimorfismo pode influenciar a biodisponibilidade, a estabilidade química e física e ter implicações no desenvolvimento, estabilidade e dissolução da forma farmacêutica (ARANCIBIA & PEZOA, 1992).

No desenvolvimento da formulação deve ser verificado qual é o polimorfo utilizado, para evitar a obtenção de um produto ineficaz devido ao comprometimento da dissolução do fármaco, e, conseqüentemente, de sua biodisponibilidade. Outros fatores ligados às propriedade físico-químicas do fármaco também devem ser considerados: tamanho das partículas, higroscopicidade, atividade termodinâmica dos formas anidras dos fármacos em relação aos seus hidratos correspondentes, solubilidade; maior velocidade de dissolução das forma anidras em relação às formas hidratadas; compostos relativamente insolúveis têm absorção incompleta ou irregular (SHARGEL & YU, 1999). Os excipientes presentes em uma formulação farmacêutica podem afetar a dissolução do fármaco e, conseqüentemente a velocidade e quantidade pelas qual o mesmo estará disponível para ser absorvido (GILBALDI, 1991). Os processos envolvidos na produção dos medicamentos também podem influenciar a dissolução e a biodisponibilidade.

Dessa forma os medicamentos sólidos de uso oral são aqueles que podem apresentar maiores problemas em relação a biodisponibilidade, tornando imprescindível avaliar o impacto desses fatores sobre a dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica,

realizando teste *in vitro* que permita visualizar como a dissolução ocorre em função do tempo (ARANCÍBIA *et al.*, 1992).

Os testes de dissolução são usados para muitos propósitos na indústria farmacêutica; no desenvolvimento de novos produtos, para o controle de qualidade e para prever a bioequivalência. Recentemente o desenvolvimento de aspectos regulatórios tais como o Sistema de Classificação Biofarmacêuticos tem elevado à importância da dissolução nas mudanças pós-registro. No entanto, existe a necessidade de desenvolver métodos de dissolução que melhor preconize a performance de liberação *in vivo* dos fármacos. O presente trabalho visa esclarecer sob quais circunstâncias os estudos de dissolução podem ser preditivos com os estudos *in vivo*, fornecendo elementos que possam correlacionar com os dados fisiológicos, baseando-se na composição, volume, enzimas, hidrodinâmica e tempo de transito no tubo gastrointestinal e com objetivo de desenvolver métodos de dissolução *in vitro* que possam correlacionar os dados obtidos *in vivo*.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Aplicar diferentes modelos cinéticos para elucidação do mecanismo de dissolução de diferentes fármacos e medicamentos de diferentes classes biofarmacêutica.

Objetivo Específico

Desenvolver metodologias analíticas de dissolução intrínseca visando à adequação dessa técnica como ferramenta preliminar na avaliação de diferentes matérias-primas ativas.

Determinar os parâmetro de dissolução intrínseca e solubilidade dos fármacos de paracetamol, glibenclamida, cimetidina e diclofenaco.

Determinar os parâmetros cinéticos de dissolução intrínseca de diferentes matérias-primas ativas e correlacionar com os efeitos de compressão.

Avaliar cada método em termos da facilidade e o propósito identificar as vantagens e desvantagens de cada método.

Estabelecer as condições do meio de dissolução: faixa de pH, escolha do surfactante, capacidade tamponante do meio, etc.

Identificar as variáveis analíticas que influenciam diretamente o processo de dissolução dos comprimidos de glibenclamida.

Desenvolver e validar um método de dissolução por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência adequados aos estudos de dissolução de comprimidos de glibenclamida 5 mg.

Determinar os parâmetros analíticos e cinéticos diferentes dos comprimidos de propranolol, carbamazepina, furosemida e hidroclorotiazida.

Determinar os parâmetros analíticos e cinéticos de diferentes formulações dos comprimidos de sulfametoxazol+trimetopima, com intuito de elucidar os diferentes mecanismos de liberação de ambos os fármacos associados.

Determinar os parâmetros analíticos e cinéticos dos diferentes produtos liberação controlada de cloridrato de diltiazem.

Correlacionar as constantes de estabilidade térmica e de dissolução do fármaco e comprimidos de cimetidina de diferentes fabricantes.

Aplicar o método de dissolução desenvolvido nos estudos de co-precipitados de glibenclamida com adjuvantes visando aumentar a dissolução do fármaco de glibenclamida.

Correlacionar as constantes de dissolução dos fármacos de indinavir, cimetidina e albendazol com os seus respectivos produtos.

Aplicar os métodos cinéticos através dos parâmetros analíticos obtidos visando avaliar o mecanismo de liberação do fármaco de glibenclamida.

Correlacionar a dissolução de diferentes matérias-primas de albendazol com os dados térmicos

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. ESTUDOS DE DISSOLUÇÃO	15
1.1. Teorias Fundamentais da Dissolução	15
1.2. Classificação Biofarmacêutica	16
1.2.1. Sistema de classificação biofarmacêutica.....	17
1.3. Mecanismo de liberação de fármacos.....	27
1.3.1. Modelo e difusão-camada (Teoria do Filme)	27
1.3.2. Condição sink	29
1.3.3. Modelos cinéticos e matemáticos de dissolução do fármaco	30
1.3.3.1. Cinética de ordem zero	33
1.3.3.2. Cinética de primeira ordem	33
1.3.3.3. Modelo de Weibull	34
1.3.3.4. Modelo de Higuchi	34
1.3.3.5. O modelo de Hixson e Crowell	35
1.3.3.6. Modelo de Korsmeyer-Peppas	35
1.3.3.7. Modelo de Baker-Lonsdale	36
1.3.3.8. Modelo de Hopfenberg.....	37
1.4. Dissolução de formas farmacêuticas	37
1.5. Formas farmacêuticas sólidas orais	39
1.5.1. Classificação e definição	39
1.5.2. Interesse terapêutico das FFLM	40
1.5.3. Liberação do fármaco	40
1.5.3.1. Difusão	42
1.5.3.2. Ativação.....	43
1.5.3.3. Degradação/erosão.....	43
1.6. Correlação entre desintegração e dissolução.....	44
1.6.1. Fatores que afetam a velocidade de dissolução.....	45
1.6.1.1. Fatores relacionados com as propriedades físico-químicas do fármaco... 46	
1.6.1.1.1. Efeito da solubilidade sobre a dissolução.....	46
1.6.1.1.2. Efeito do tamanho da partícula sobre a dissolução.....	46
1.6.1.1.3. Efeito do estado cristalino do fármaco sobre a dissolução.....	48
1.6.1.2. Fatores relacionados com a forma farmacêutica sólida.....	48
1.6.1.2.1. Efeito de fatores de formulação sobre a velocidade de dissolução de comprimidos	49
1.6.1.2.2. Desintegrantes	50
1.6.1.2.3. Efeito de aglutinantes e agentes desintegrantes sobre a dissolução	51
1.6.1.2.4. Efeito de lubrificantes sobre a dissolução	51
1.6.1.3. Efeitos de fatores de processamento sobre a velocidade de dissolução de comprimidos.....	52
1.6.1.3.1. Método de granulação	52
1.6.1.3.2. Efeitos da força de compressão sobre a velocidade de dissolução.....	53
1.6.1.4. Formas farmacêuticas de liberação modificada.....	54
1.7. Estrutura da aparelhagem de dissolução.....	55
1.8. Evolução e especificações de aparelhos	56
1.8.1. Sistema com pá agitadora	57
1.8.2. Sistema com cesto de rede.....	57
1.8.3. Sistema de fluxo contínuo	58
1.8.4. Sistema com cilindros oscilantes.....	58
1.9. Especificações e critérios de aceitação	58

1.10	Efeitos de parâmetros do teste sobre a velocidade de dissolução.....	61
1.10.1.	Agitação.....	61
1.10.2.	Temperatura.....	63
1.10.3.	Meio de dissolução.....	63
1.10.3.1.	pH do meio de dissolução.....	63
1.10.3.2.	Volume.....	65
1.10.3.3.	Tensão superficial do meio de dissolução.....	65
1.10.3.4.	Viscosidade do meio de dissolução.....	67
1.10.3.5.	Presença de gases dissolvidos.....	67
1.10.3.6.	Temperatura.....	68
1.10.3.7.	Sistema e velocidade de agitação.....	68
1.11	Fatores fisiológicos que afetam a dissolução de fármacos in vivo.....	69
1.11.1	Os ensaios de dissolução e os parâmetros fisiológicos.....	72
1.11.2	Meios de dissolução e composição do TGI.....	73
1.11.2.1.	Meio gástrico.....	75
1.11.2.2.	Meio intestinal.....	75
1.12.	Modelo hidrodinâmico.....	78
1.12.1	Composição do conteúdo no trato gastrointestinal.....	79
1.12.2	pH e capacidade tampão.....	79
1.12.3	Tensoativos.....	80
1.12.4	Enzimas.....	80
1.12.5	Volume.....	81
1.12.6	Motilidade gastrointestinal.....	81
1.12.6.1	Motilidade gástrica.....	82
1.12.6.2	Motilidade do intestino delgado.....	83
1.12.6.3	Motilidade do intestino grosso.....	83
1.12.7	Fluxo e tempo total de permanência.....	84
1.13	Validação dos sistemas.....	86
2.	REFERÊNCIA.....	88

1. ESTUDOS DE DISSOLUÇÃO

1.1. Teorias Fundamentais da Dissolução

Dissolução de um soluto é um processo de múltiplas etapas que envolvem reações/interações heterogêneas entre as fases do soluto-soluto, soluto-solvente, solvente-solvente, e a interface do soluto-solvente. Como um dos mais conhecidos de processos de transferência de massas, as reações heterogêneas do componente podem amplamente ser classificadas em (i) difusão do soluto da interface para a fase *bulk*; e (ii) a liberação do soluto e transporte da camada interfacial. Vários investigadores da área desenvolveram teorias para definir o processo de dissolução. Existem três teorias básicas que ampliam o campo de discussão do fenômeno, sendo baseadas na descrição do modelo da camada de difusão, teoria de renovação de superfície e teoria de solvatação limitada. A teoria de solvatação limitada é apresentada no trabalho original de Goldberg e colaboradores (GOLDBERG *et al.*, 1967). A teoria de camada de difusão é o modelo mais simples usado para descrever a dissolução na qual se faz uso de um único cristal em um ambiente não reativo. A camada inicial do sólido em solução (soluto ou cristal) em relação a interface normalmente resulta na formação de uma camada saturada envolvendo a partícula. Isto não é válido para etapa de difusão que é um processo lento e se torna a etapa limitante. Considerando particularmente o processo de dissolução, a equação de Noyes-Whitney ilustra este processo principal (NOYES & WITNEY, 1897).

Um dos fatores que determina a velocidade de dissolução é a solubilidade do fármaco. Isto é compreendido quando comparamos o processo *in vivo* de dissolução o qual pode se tornar a etapa limitante se a velocidade de dissolução estiver mais lenta que a velocidade de absorção. Este pode ser o caso quando o fármaco em questão tem uma baixa solubilidade em pH gástrico e intestinal. A teoria de renovação da superfície assume o equilíbrio atingido à interface de soluto-solução que é a etapa limitante no processo de dissolução através do transporte de massa. O modelo baseia-se no argumento de que o soluto é exposto continuamente a um novo meio de dissolução. A hidrodinâmica do meio consiste em numerosos “remoinhos ou pacotes” no qual o soluto difundido é levado a um sistema de equilíbrio. Devido à turbulência na superfície do soluto, não há nenhuma camada limite, dessa forma nenhuma camada saturada é mantida. Em outras palavras a superfície está sendo substituída continuamente com meio renovado.

A teoria de solvatação limitada define que um cristal pode ser considerado um sistema isolado desde que cada face do mesmo tenha uma barreira interfacial diferente. Conseqüentemente cada superfície pode fornecer uma contribuição diferente ao processo de dissolução.

A implementação desta técnica tem sido aplicada em várias diretrizes científicas para demonstrar a equivalência das formulações semi-sólidas, sólidos orais de liberação imediata e formas farmacêuticas de liberação prolongada. Os métodos de teste destas análises envolvem o uso de células de difusão verticais, células intensificadoras e aparelhos 1 e 2 da USP (USP 24, 2000).

Por causa dessas confirmações os ensaios de dissolução começaram a ser considerado como um ponto fundamental tanto na área clínica quanto na indústria de medicamentos. No início da década de 70, os ensaios de dissolução se tornaram exigências obrigatórias no controle de qualidade para várias formas farmacêuticas sólidas. A importância da dissolução na absorção dos fármacos, no entanto, não está perfeitamente elucidada. Embora diversos estudos de correlação *in vivo-in vitro* tenham sido efetuados com esse objetivo, a dissolução ainda garante de forma absoluta a eficiência terapêutica. Mas consiste de uma ferramenta qualitativa e quantitativa que pode oferecer informações valiosas da disponibilidade de um medicamento, bem como da reprodutibilidade interlote. Uma outra área de dificuldade é o fato de que a exatidão e a precisão do procedimento de teste dependem, em grande parte, do conhecimento de muitos parâmetros analíticos (KITAZAWA *et al.*, 1975; CUTLER, BEYSSAC & AIACHER, 1997; AHMED & ENEVER, 1976)

Nos últimos anos, tem-se dedicado aos estudos da cinética de dissolução de formas farmacêuticas sólidas, na medida em que relaciona com a biodisponibilidade de fármacos no organismo animal e humano (CÁRCAMO, 1981). Sendo esta relação de fundamental importância, principalmente, para fármacos com reduzida solubilidade em água, onde a existência de potenciais problemas formulativos e tecnológicos podem resultar em relevante alteração da biodisponibilidade (ALDLN *et al.*, 1995; AMIDON *et al.*, 1995; KOBAYASHI *et al.*, 2000).

1.2. Classificação Biofarmacêutica

A Classificação Biofarmacêutica (AMIDON *et al.*, 1995) fornece uma estimativa da

probabilidade de uma correlação *in vivo-in vitro*, categorizando as substâncias farmacêuticas em quatro grupos de acordo com suas propriedades de solubilidade e permeabilidade. Se uma correlação *in vivo-in vitro* é estabelecida, ensaios de dissolução *in vitro* podem substituir estudos *in vivo*. Entretanto, a escolha de um adequado meio de dissolução *in vitro*, que simule a dissolução *in vivo*, é crítica (LÖBENBERG & AMIDON, 2000).

1.2.1. Sistema de classificação biofarmacêutica

Através da correlação da dissolução *in vitro* com a biodisponibilidade *in vivo* e reconhecendo que a dissolução do fármaco e a sua permeabilidade gastrointestinal são os parâmetros fundamentais que controlam a velocidade e extensão da absorção do fármaco, Amidon e colaboradores (1995) propuseram recentemente o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) dos fármacos (Figura 1).

É importante referir que a classificação é baseada nas propriedades de solubilidade do fármaco no TGI.

Embora o SCB esteja limitado a dois dos quatro fatores condicionantes da biodisponibilidade do fármaco, providencia, no entanto, um ponto de partida muito útil no reconhecimento de quando e como os ensaios de dissolução podem ser úteis no desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas orais (AMIDON *et al.*, 1995).

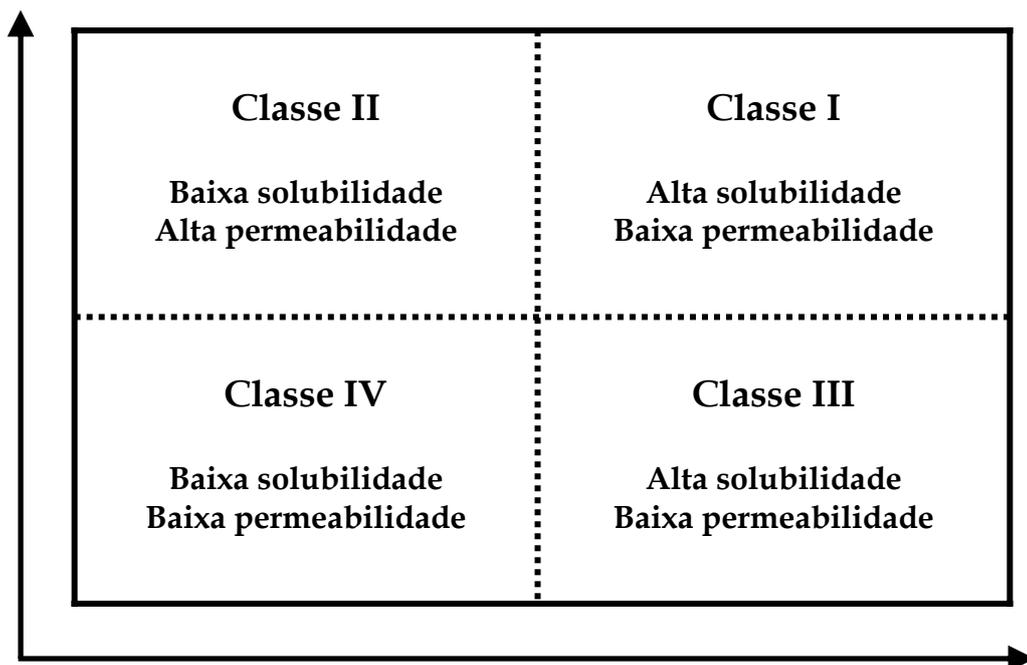


Figura 1: Sistema de classificação Biofarmacêutico

Os compostos que pertencem à Classe I, por exemplo, compostos com elevada solubilidade e permeabilidade, devem ser rapidamente solubilizados quando incluídos em formas farmacêuticas de liberação imediata e, também, ser rapidamente transportados através da parede do TGI. Portanto, espera-se que estes fármacos sejam bem absorvidos a menos que sejam instáveis, formem complexos insolúveis, sejam segregados diretamente a partir da parede do TGI, ou sofram metabolismo de primeira passagem. Portanto, os ensaios de dissolução para as formulações de liberação imediata de fármacos pertencentes à Classe I necessitam apenas da verificação de que o fármaco é de fato rapidamente liberado da sua forma farmacêutica num meio aquoso (DRESSMAN *et al.*, 1998; DRESSMAN & FLEISHER, 1986).

Para os fármacos de Classe II, pelo contrário, a velocidade de dissolução do fármaco é quase certamente o principal fator limitante da sua absorção oral. Esta limitação pode ser de natureza do equilíbrio ou cinética. No caso de um problema de equilíbrio, não há suficiente fluido disponível no TGI para dissolver a dose administrada. Isto pode ser verificado através da relação/solubilidade. No caso de um problema cinético, o fármaco dissolve-se muito lentamente para que a totalidade da dose se dissolva antes de passar pelos locais de absorção. Para os fármacos de Classe II deve ser possível, portanto, estabelecer forte correlação entre os resultados dos ensaios de dissolução e velocidade de absorção *in vivo*. O estabelecimento de uma correlação *in vitro/in vivo* e a resultante capacidade para discriminar entre formulações com diferentes biodisponibilidades dependerá da qualidade de concepção dos ensaios *in vitro* (Figura 2). Para que o sistema tenha sucesso, é necessário reproduzir tão próximo quanto possível as condições existentes no TGI após a administração da forma farmacêutica. A adequada comparação das formulações contendo fármacos pertencentes à Classe II requer ensaios de dissolução com múltiplas amostragens de modo a caracterizar o perfil de liberação e, em alguns casos, é necessária a utilização de mais do que um meio de dissolução (DRESSMAN *et al.*, 1998; DRESSMAN & FLEISHER, 1986; FDA-CDER, 1995).

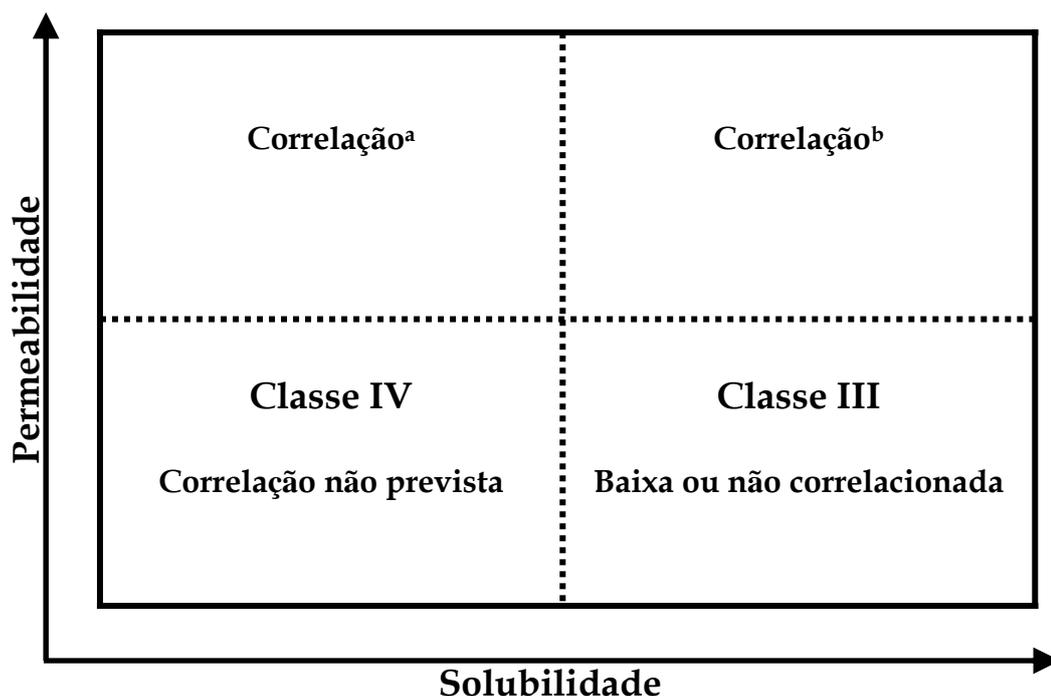


Figura 2 : Correlação in vitro/iv vivo

Tal como os compostos pertencentes à Classe I, os fármacos pertencentes à Classe III são rapidamente dissolvidos e o critério deve ser a liberação do fármaco num meio aquoso dentro de um intervalo de tempo pré-determinado. É particularmente desejável a rápida dissolução dos fármacos de Classe III para maximizar o tempo de contato entre o fármaco dissolvido e a mucosa de absorção e, conseqüentemente, a biodisponibilidade do fármaco. Portanto, a duração do ensaio de dissolução deve ser pelo menos tão exigente para os fármacos de Classe III como para os de Classe I (DRESSMAN *et al.*, 1998; FDA-CDER, 1995).

Os fármacos de Classe IV têm uma fraca absorção em geral, mas considera-se que, tal como no caso dos fármacos de Classe II, uma pobre ou má formulação pode ter uma influencia adicional negativa tanto na velocidade como na extensão da absorção do fármaco (Figura 3).

Portanto, para as quatro categorias, considera-se que ensaios de dissolução bem desenvolvidos podem ser pré-requisitos nos estudos de bioequivalência dos fármacos a partir da sua forma farmacêutica (DRESSMAN *et al.*, 1998).

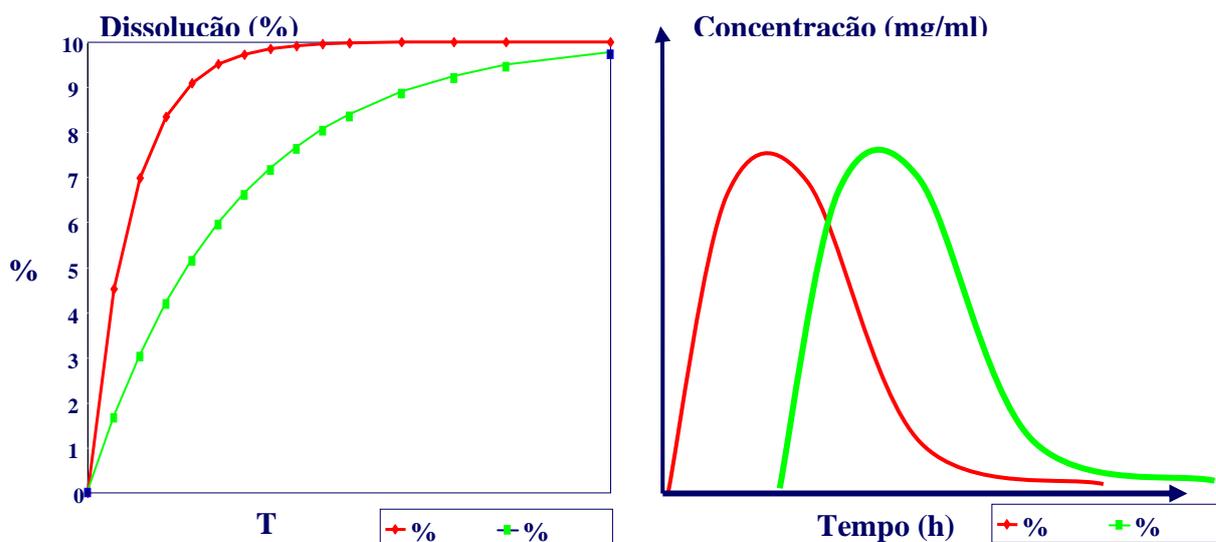


Figura 3: Determinação de parâmetros analíticos e cinéticos da dissolução de fármacos e medicamentos de diferentes classes biofarmacêutica.

O estudo de dissolução é uma ferramenta indispensável nas várias etapas dos processos de desenvolvimento farmacotécnicos, identificação de parâmetros críticos na produção, desenvolvimento, controle de qualidade, estabelecimento de correlações *in vitro/in vivo* (Takayama, Nambu & Nagai, 1980; Itiola & Pilper, 1986).

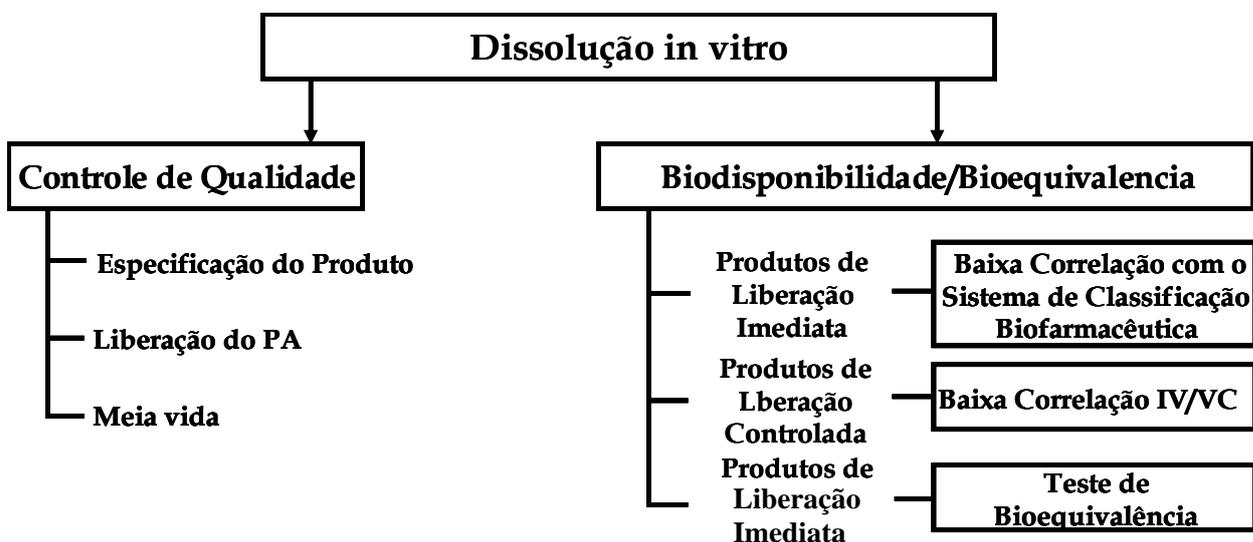
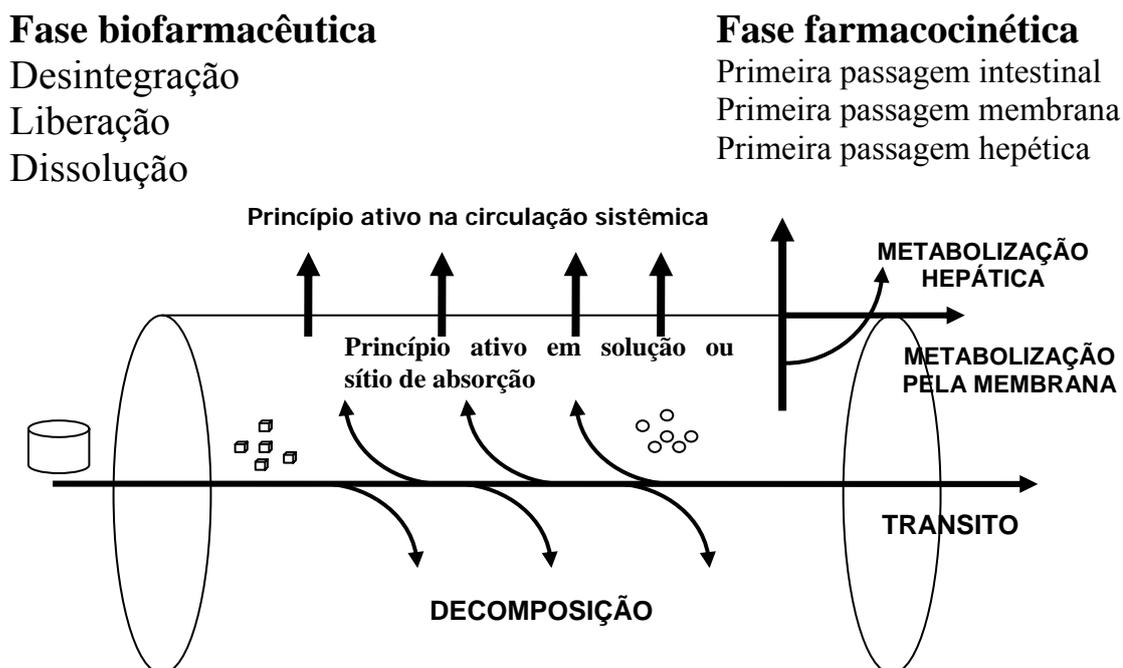


Figura 4: Novas perspectivas regulatórias na ciência da dissolução de fármacos.

Há necessidade de desenvolver ensaios de dissolução que possam simular as condições do comportamento *in vivo* das formas farmacêuticas, devendo levar em consideração os aspectos econômicos e tempo necessário ao desenvolvimento de uma forma

farmacêutica, e também o caráter ético de realizar o número de ensaios e aumenta a segurança e confiança dos dados clínicos, imprescindíveis atualmente para uma avaliação da biodisponibilidade de um fármaco (Lees et al., 1999; Skoug, et al., 1997) (Figura 4).

Correlação IVIV para formas farmacêuticas sólidas



DRESSMAN, J. et al., "Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dos-age Forms" *Phann. Res.* 15 (1),11-22 (1998).

Figure 5: Correção IVIV para formas farmacêuticas sólidas.

Algumas mudanças no tipo excipiente com mesma funcionalidade podem parecer completamente inertes, no entanto se um novo excipiente alterar a fisiologia gastrointestinal, poderá muito bem alterar o perfil plasmático também. Os órgãos regulatórios devem ser muito criteriosos quanto à definição do que constituem uma "modificação importante" na formulação, para contemplar as questões fisiológicas potenciais. Todavia, é possível fabricar produtos bioequivalentes até para os produtos de rápida dissolução dos medicamentos da Classe I, se forem adicionados excipientes que modifiquem o esvaziamento gástrico (BUANJA & PAL, 1994; HUSSAIN *et al.*, 1999).

Por outro lado, alguns medicamentos atualmente classificados como Classe II são absorvidos de forma consistente e total após administração oral. São ácidos fracos normalmente pouco solúveis, com valores de pKa 4,5 e solubilidades intrínsecas (solubilidade

da forma ionizada) 0,01 mg/ml. Com valores de pH típicos do estado de jejum no jejuno (pH de aproximadamente 6,5), esses medicamentos terão solubilidades 1 mg/ml, resultando em dissolução rápida e confiável da droga. Atualmente, esses medicamentos são classificados como fármacos da Classe II por serem pouco solúveis no pH gástrico, em que $\text{pH} \ll \text{pKa}$. (CORRIGAN, 1997).

Uma vez que o tempo de trânsito no intestino delgado é mais confiável e, em jejum, mais longo do que o tempo de residência gástrica (em geral, da ordem de 3 horas), os medicamentos com essas características físicas terão muito tempo para ser dissolvidos. Enquanto esses medicamentos atenderem aos critérios de permeabilidade, devem ser considerados os estudos de bioequivalência para produtos que se dissolvem rapidamente em valores de pHs típicos do intestino delgado (Figura 5).

Uma outra questão é o requisito "não menos de 85 % de dissolução em 30 minutos", que pode ser muito conservador em algumas circunstâncias de dosagem. Embora em jejum seja bastante provável que o tempo de trânsito pelo estômago seja curto (a literatura relata tempos abreviados de esvaziamento para água, da ordem de 8 a 10 minutos), se a forma de dosagem for administrada com uma refeição, será mais do que provável que o medicamento permaneça pelo menos uma ou duas horas no estômago (REPPAS AND NICOLAIDES, 2000).

Blume e Schug sugeriram que uma vez que a absorção dos medicamentos da Classe III é essencialmente controlada pela permeabilidade da parede intestinal ao medicamento e não pela solubilidade desse medicamento, os estudos de bioequivalência para os produtos de dissolução rápida da Classe III também podem ser justificados (BLUME & SEHUG, 1999; LEWIS, 2001; KHAN, 1975; CORRIGAN, 2003).

Diversos compostos pertencentes ao grupo antagonista do receptor de H₂ são exemplos clássicos de medicamentos da Classe II. A literatura demonstrou há alguns anos que o formato do perfil plasmático da cimetidina é altamente dependente do pH gástrico no momento da administração, com o pico duplo característico eliminado se o medicamento for administrado em condições de pH elevado (MUMMANENI & DRESSMAN, 1995). Além disso, excipientes que aceleram o trânsito no trato gastrointestinal superior, como o pirofosfato ácido de sódio (KOCH *et al.*, 1993) e o manitol (ADLDN *et al.*, 1995), demonstraram claramente reduzir o grau de absorção da ranitidina e da cimetidina, respectivamente. Os resultados mostram uma redução de 50 % em C_{max} , provando a influência dos excipientes capazes de alterar a motilidade gastrointestinal, sendo a sua avaliação importante para a absorção dos medicamentos da Classe III (KOCH *et al.*, 1993).

Uma outra consideração é a seleção de condições apropriadas de dissolução para simular o perfil de liberação da forma de dosagem à medida que ela se movimenta pelo trato gastrointestinal. As condições de dissolução no estômago, no intestino delgado e no colón diferem consideravelmente. Parâmetros importantes que variam com o local no trato gastrointestinal incluem o volume de fluido disponível para dissolução, a osmolaridade dos conteúdos, as condições hidrodinâmicas (motilidade) e a secreção de diversas enzimas e outras secreções TGI que podem afetar a velocidade de liberação. A similaridade dos perfis de dissolução de acordo com todas as condições gastrointestinais adequadas deveria ser demonstrada para os dois produtos medicamentosos. Embora nossa compreensão da composição dos conteúdos lumenais à medida que eles se movimentam pelo trato gastrointestinal seja muito maior do que há uma década, uma caracterização ainda mais completa se faz necessária.

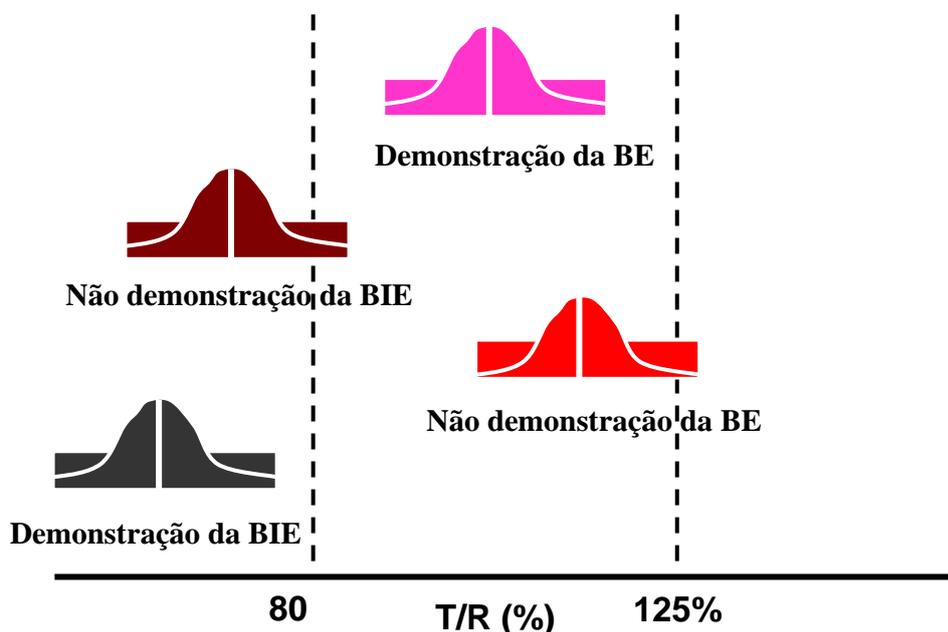
Ainda não há quase nenhum entendimento da relação entre a hidrodinâmica no intestino e aquela nos verificadores de dissolução disponíveis. Isso lança um grau de incerteza à interpretação dos resultados de dissolução em termos do desempenho *in vivo*, mesmo quando a composição dos conteúdos lumenais pode ser bem simulada nos testes *in vitro*.

Embora um problema seja imposto pela limitação do estabelecimento de correlações *in vivo* - *in vitro* para os produtos IR, o problema é composto pelas formas de dosagem CR, pois a hidrodinâmica em diversos locais do trato gastrointestinal deve então ser simulada.

Como resultado, os perfis de liberação *in vitro* de formas de dosagem CR com diferentes mecanismos de liberação devem ser interpretados com muita cautela.

Por ter sido originalmente desenvolvido para determinar a bioequivalência para formas farmacêuticas orais, o BCS assume que o medicamento é suficientemente bem absorvido para produzir uma forma de dosagem variável. Um esquema dos processos no trato gastrointestinal após a administração de medicamentos orais é representado na Figura 6.

Bioequivalência



Fonte: CDER/FDA. Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, 1997

Figura 6: Aspectos regulatórios na avaliação da bioequivalência de formas de dosagens sólidas.

Em primeiro lugar, é preciso lembrar que a substância medicamentosa não precisa atender aos critérios de alta permeabilidade e solubilidade da Classe I para que a droga seja formulada com êxito em uma forma de dosagem sólida oral. Muitos medicamentos das Classes II e III estão disponíveis no mercado, assim como diversos que atendem aos critérios da Classe IV.

Um dos problemas de aplicar os critérios do BCS as novas substâncias medicamentosas é que, inicialmente, na pré-formulação/formulação, a dose exata ainda não é conhecida. Portanto, nesse ponto, a velocidade D:S apenas pode ser expressa como uma faixa de probabilidade. Uma regra empírica útil é que compostos com solubilidades aquosas > 100 µg/ml raramente mostram absorção limitada pela velocidade de dissolução. De forma alternativa, pudesse estimar a dose máxima absorvível com base nos volumes usuais de fluidos gastrintestinais disponíveis sob as condições de dosagem antecipadas e na solubilidade do medicamento. Com relação à solubilidade do medicamento, pode ser útil considerar suas propriedades físico-químicas ao decidir que meio utilizar para as determinações de solubilidade. Medir a solubilidade em todos os valores de pH recomendados pelo BCS, por

exemplo, é desnecessário para compostos neutros em início de desenvolvimento. Posteriormente, quando as formulações forem comparadas, os dados de dissolução para o produto medicamentoso em toda a faixa de pH gastrointestinal serão úteis no estabelecimento da força de liberação das formulações sob condições gastrointestinais. Os medicamentos lipofílicos podem ser muito pouco solúveis em água e em tampões simples, mas nos fluidos gastrointestinais podem, com frequência, ser consideravelmente solubilizados pela bile. Aumentos na solubilidade de uma a duas ordens de magnitude são possíveis para compostos com valores $P > 4$. Em alguns casos, isso levaria a uma interpretação bem diferente das chances de absorção *in vivo*. Para compostos promissores que são ionizáveis e lipofílicos, experiências abrangentes de solubilidade em meio biorrelevante ajudarão a caracterizar o comportamento provável da solubilidade *in vivo*. Diversas publicações abordam a composição e as aplicações desses meios (GALIA *et al.*, 1998; DRESSMAN *et al.*, 1998; DRESSMAN & REPPAS, 2001, PEDERSON *et al.*, 2000).

Uma outra questão é o uso da medida de 250 ml como o volume no qual a dose deve ser dissolvida. Essa quantidade é uma estimativa conservadora do volume de fluido disponível no intestino sob condições de jejum e baseia-se normalmente no volume ingerido com a forma de dosagem em um estudo farmacocinético (o chamado "copo d' água da FDA"). O volume atual disponível é uma composição do fluido ingerido e das secreções do trato gastrointestinal. Embora essas quantidades tendam a ser modesta no estado de jejum, as secreções no estado pós-alimentação contribuem substancialmente para o volume de fluido total, que pode chegar a 1,5 L no estômago e no intestino delgado. Dependendo de como se administra o medicamento, com o estômago vazio ou com as refeições, é razoável ajustar o volume utilizado para avaliar a capacidade dos fluidos gastrointestinais para dissolver a dose. Um ponto de partida útil seria utilizar um volume de 300 ml para o estômago vazio, 500 ml para o intestino delgado em jejum e até 1L para o estômago e o intestino pós-prandiais.

Uma outra consideração é a escolha do modelo para avaliar a permeabilidade. Embora as perfusões em humanos produzam os resultados mais confiáveis (LENNERNAS, 2000) e sejam claramente o "padrão ouro", é necessário muito tempo e dinheiro para viabilizá-las para a seleção de novas substâncias medicamentosas. Muitos modelos de cultura animais e celulares têm sido desenvolvidos, cada um com seu próprio pacote de vantagens e desvantagens. As células *Caco 2*, por exemplo, podem ser utilizadas com segurança para avaliar a difusão transcelular e podem ser padronizadas para assegurar resultados reprodutíveis, mas tendem a subestimar mecanismos paracelulares e ativos, não podem ser empregadas para determinar a permeabilidade regional no intestino e tendem a superestimar o

efluxo via as P-glicoproteínas. As perfusões *in situ* em ratos, embora sejam muito melhores em termos de previsão do transporte ativo e possam ser usadas para determinar a permeabilidade regional, requerem mais tempo e esforço para produzir uma previsão de permeabilidade confiável. De qualquer forma, é uma boa idéia dispor de mais de uma seleção de permeabilidade no laboratório, para introduzir segurança e força ao sistema de seleção.

Alguns adjuvantes tecnológicos são utilizados com a finalidade de melhorar a absorção de medicamentos com características de permeabilidade e solubilidade abaixo do nível ótimo. Se a permeabilidade, e não a solubilidade for o problema principal, as abordagens para formulação são menos numerosas e menos confiáveis. Em casos extremos, pode ser apropriado considerar o desenvolvimento de um análogo com características biofarmacêuticas mais apropriadas.

Mesmo quando há permissão para diferenças nos requisitos de solubilidade e permeabilidade para o desenvolvimento de produto medicamentoso oral *vis-à-vis*, os critérios de estudos de bioequivalência de acordo com o BCS, outros fatores ainda devem ser considerados para novas drogas. Esses fatores incluem a possibilidade de decomposição sob as condições gastrintestinais e a avaliação do metabolismo de primeira passagem na parede intestinal e no fígado. Avaliar a decomposição no intestino é relativamente simples utilizando-se meio biorrelevante e tempos de exposição baseados nos tempos de exposição mais longos antecipados. Para compostos sensíveis, enzimas adequadas (ex. pepsina e lipases gástricas para o estômago, enzimas pancreáticas para o jejuno e enzimas bacterianas para o cólon) devem ser adicionadas ao meio em concentrações relevantes. No que se refere ao metabolismo de primeira passagem na parede intestinal, pode ser possível selecionar metabólitos no modelo de permeabilidade, dependendo de como esse modelo foi definido (NIEOLAIDE *et al.* 1999; TAKAWASHI, 1969; ABDU, 2004).

A necessidade de definir as condições e os critérios de aceitação alternativos nos ensaios de dissolução visa estabelecer a credibilidade e validade dos resultados. A validação dos procedimentos e das condições dos ensaios são atualmente umas das principais preocupações. As agências reguladoras a sugere procedimentos de calibração rigorosos e bem definidos, pretendendo, assim, garantir a confiabilidade dos resultados obtidos nos ensaios de dissolução utilizados nos estudos de equivalência e correlação *in vitro-in vivo*, com também a aplicação na área de desenvolvimento de novas formulações com perfis de liberação modificada.

Estas etapas que antecedem a absorção do fármaco são dependentes de múltiplos fatores, cuja alteração pode alterar as características cinéticas do processo. Em linhas gerais,

estes fatores podem ser: fisiológicos (hidrodinâmica, tempo de trânsito e composição do conteúdo no trato gastrointestinal), formulativos (propriedades físico-químicas do fármaco, tipo e quantidade de excipiente) e tecnológicos (processo produtivo) (GAETE, 1992).

Os critérios que garantem a identidade, a pureza, o teor e a estabilidade dos medicamentos não são suficientes para assegurar a eficácia clínica dos mesmos e não basta que o produto seja tecnicamente perfeito, ele deve ser capaz de liberar o fármaco na quantidade e na velocidade apropriadas ao seu objetivo terapêutico (STORPIRTIS & CONSIGLIERI, 1995).

1.3. Mecanismo de liberação de fármacos

1.3.1. Modelo e difusão-camada (Teoria do Filme)

A dissolução intrínseca é definida como o comportamento de dissolução de um fármaco puro quando são mantidas constantes as condições com área superficial, temperatura, velocidade de agitação, pH e capacidade tamponante do meio de dissolução. A determinação destes parâmetros permite a análise de fármacos e ajudam na compreensão do comportamento das soluções, sob várias condições biofisiológicas (ABDON, 1989).

Nos estudos de Noyes e Whitney (1897), a velocidade dissolução do ácido benzóico e do cloreto de chumbo, duas substâncias praticamente insolúveis, fazendo girar um cilindro de cada composto em água a uma velocidade constante e, onde as amostras são coletadas para análise em intervalos específicos de tempo. Para examinar os seus dados quantitativamente, Noyes e Whitney desenvolveram uma equação fundamentada na segunda lei de Fick, para descrever o fenômeno da dissolução (GOLDBERG *et al.*, 1967; CRISON *et al.*, 1996; CRISON *et al.*, 1997; CARTHEW *et al.*, 1996).

$$\frac{dc}{dt} = k(c_s - c_t)$$

Onde dc/dt é a velocidade de dissolução do fármaco, k é a constante de proporcionalidade, C_s é a concentração de saturação (solubilidade máxima), c_t é a

concentração no momento t , e c ; $-Ct$ é o gradiente de concentração; k também é chamada de constante de dissolução, e foi provado que a equação obedece à cinética de primeira ordem.

Noyes e Whitney consideraram a área de superfície constante durante o experimento, no entanto nem sempre tal condição é aplicável. Em contrapartida Brunner e Tolloczko modificaram a Equação 1 incorporando a área da superfície, S , como uma variável separada.

$$\frac{dc}{dt} = k_1 S (c_s - c_t)$$

Nernst (1904) no intuito de explicar o mecanismo da dissolução propôs a teoria do filme, que mostra que sob a ausência de força reativa ou química, uma partícula sólida imersa num líquido passará por dois estágios consecutivos:

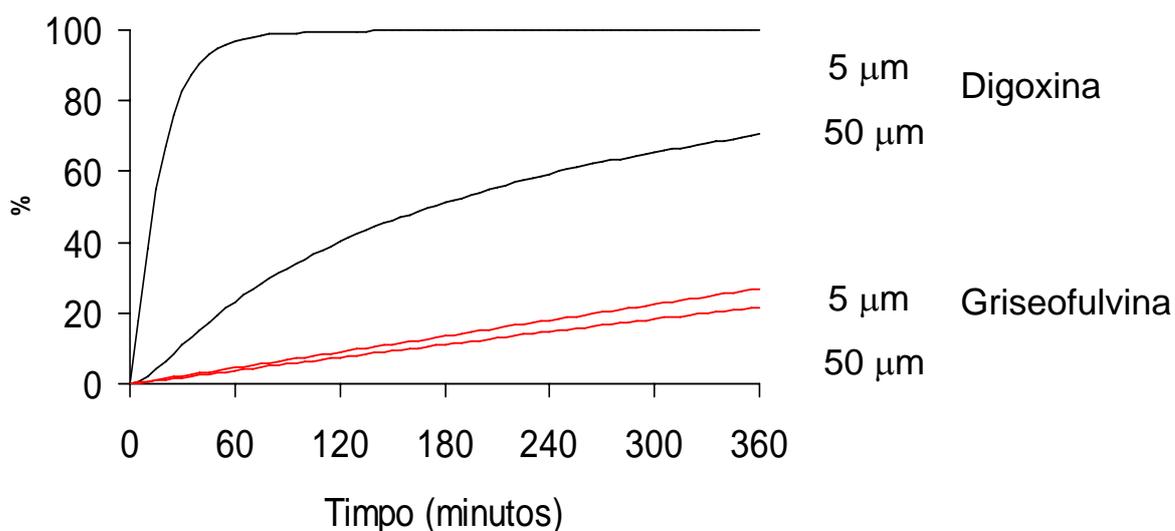
1. A solução do sólido na interface, formando uma fina camada estagnada ou filme, h , ao redor da partícula.
2. A difusão a partir dessa camada na fronteira para o volume total do líquido.

O primeiro estágio, a solução, é quase instantâneo; o segundo, a difusão, é muito mais lenta e, portanto, é o estágio limitador da velocidade.

No mesmo ano, Brunner investigando outros fatores além da superfície que afetam o processo de dissolução, para determinar os parâmetros fundamentais a proporcionalidade e constantes na equação 1. Usando a primeira lei de difusão e Fick e a então recente teoria do filme proposta por Nernst, Brunner expandiu a Equação 2 incluindo o coeficiente de Difusão, D , a espessura a camada de difusão estagnada, h , e o volume do meio de dissolução, v , produzindo:

$$\frac{dc}{dt} = k_2 \frac{DS}{vh} (c_s - c_t)$$

k constante de proporcionalidade, k_2 é conhecida como a constante da velocidade intrínseca de dissolução e é característica de cada composto químico (Figura 7).



	Digoxina	Griseofulvina
Dose (mg)	1	500
Solubilidade (mg/ml)	0.024	0.015
Ka (1/min)	0.08	0.1

Fonte: Kevin C. Johnson, Ph.D. Intellipharma, 1960.

Figura 7: Implicações da Dose, Dissolução e Velocidade de Absorção.

1.3.2. Condição sink

O equilíbrio da concentração do fármaco em ambos os lados da camada do tubo gastrointestinal em um reduzido período de tempo foi denominado condição *sink*, onde o fármaco é absorvido instantaneamente no momento em que ocorre a dissolução *in vivo*, não existe aumento de concentração, favorecendo o gradiente de concentração sobre a velocidade de dissolução. Portanto, em condições *in vivo*, não existe um aumento de concentração; daí, não ocorre o efeito retardador do gradiente de concentração sobre a velocidade de dissolução, como previa equação 1.

A condição *sink* pode ser simulada no ensaio de dissolução condizido *in vitro* utilizando-se um grande volume do meio de dissolução ou um mecanismo através do qual o meio de dissolução é constantemente renovado com solvente a uma velocidade determinada, de modo que a concentração do fármaco não atinja mais que 10 a 15% de sua solubilidade

máxima. Se tal condição for mantida, diz-se que o teste de dissolução é conduzido sob condições de sink, significando ausência da influência do gradiente de concentração. Entretanto, a manutenção desta condição nem sempre é obrigatória, mesmo para fármacos de baixa hidrossolubilidade (Aiache et al., 1997; Storpirtis & Consiglieri, 1995).

Presumindo que $c_s > c_t$ a Equação 3 se torna

$$\frac{dc}{dt} = k_2 \frac{DS}{vh} c_s$$

Pois c_s e D são constantes para cada substância química específica; portanto, elas podem ser incorporadas em k_2 e aparecerem na Equação 5 como k_3

$$\frac{ds}{dt} = k_3 \frac{S}{vh}$$

Se o volume do meio de dissolução e área da superfície for mantido constante, ao longo da duração do teste de dissolução, então:

$$\frac{dc}{dt} k$$

A Equação 6 determina a velocidade constante de dissolução em condição *sink* e representa um processo cinético de ordem zero - a concentração do fármaco aumenta linearmente com o tempo. Acredita-se também que a Equação 6 se aproxima da condição *in vivo* em que a velocidade de dissolução de fármacos fracamente solúveis exerce um papel fundamental na determinação de sua biodisponibilidade.

1.3.3. Modelos cinéticos e matemáticos de dissolução do fármaco

O tipo de fármaco, a sua forma polimórfica, cristalinidade, tamanho de partícula, solubilidade e quantidade incorporada na forma farmacêutica podem influenciar a cinética de

liberação (COSTA & LOBO, 2001; ELARINI & LEUENBERGER, 1995; SALOMON & DOELKER, 1980) (Figura 8).

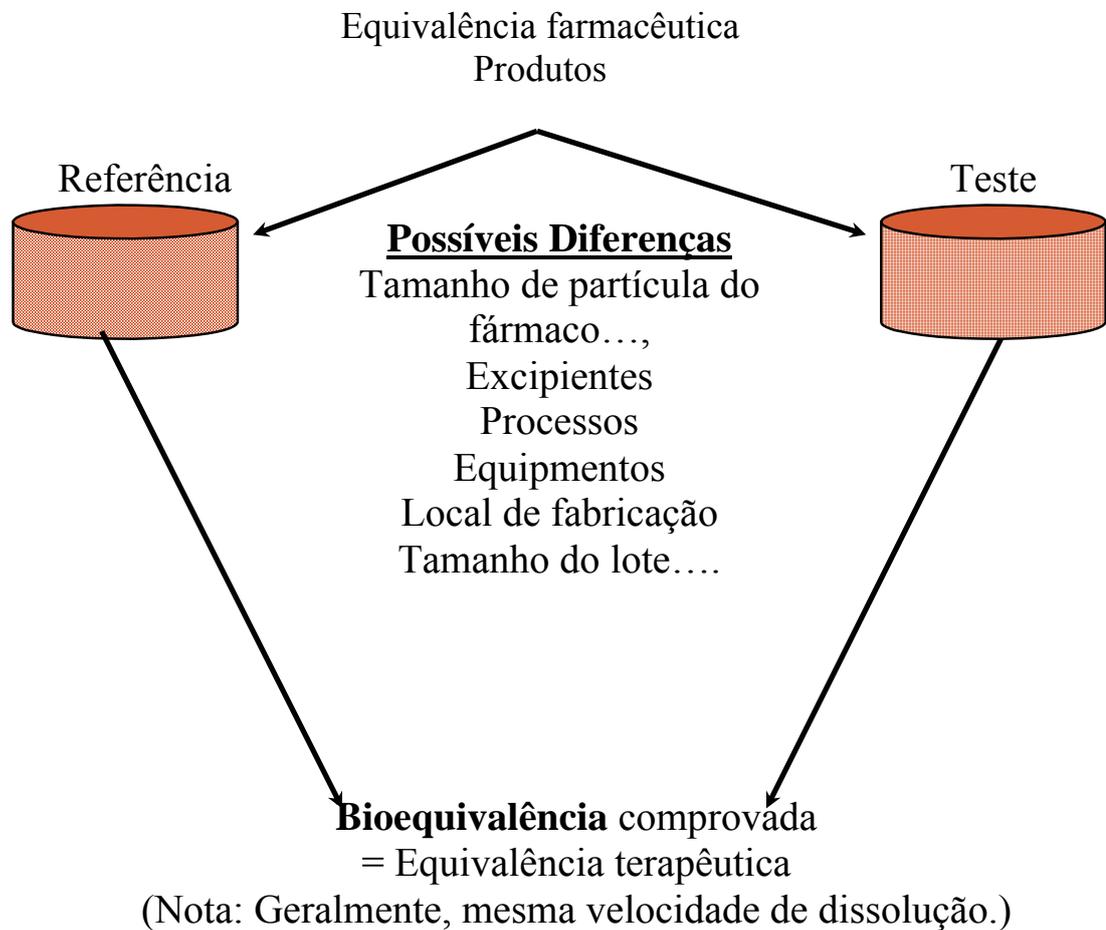


Figura 8: Diferenças na velocidade de liberação de diferentes comprimidos (a) e cápsulas (b) com diferentes concentrações.

Têm sido desenvolvidos muitos modelos matemáticos com o objetivo de descrever a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica que o contém (OFOEFULE *et. al.*, 2000). No entanto, os mais frequentemente usados são os de Higuchi (1963) e Peppas (1985).

Apresenta-se, em seguida, um resumo dos modelos matemáticos mais relevantes na descrição das curvas de dissolução Quadro 1.

Quadro 1: Modelos matemáticos usados para descrever os perfis de dissolução (adaptado de (COSTA, LOBO, 2001))

Modelo	Equação	Referência
Ordem zero	$Q_1 = Q_0 + K_0 t$	(VARELAS <i>et. Al.</i> , 1995)
Primeira ordem	$\ln Q_1 = \ln Q_0 + K_1 t$ ou $\log Q_1 = \log Q_0 + \frac{K_1 t}{2,303}$	(GILBALDI & FELDMAN, 1967; KITAZAWA <i>et. al.</i> , 1977; MULYE & TURCO, 1995; WAGNER, 1969)
Segunda ordem	$\frac{Q_1}{Q_\infty} = (Q_\infty - Q_1) K_2 t$	(COSTA & LOBO, 2001)
Weibull	$\log[-\ln(l - m)] = b \log(t - T_1) - \log a$	(LANGENBUCHER, 1972)
Higuchi	$Q_1 = f_1 = K_H \sqrt{t}$	(HIGUCHI, 1961, 1963; HIGUCHI <i>et. al.</i> , 1972)
Hixson-Crowell	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_t t$	(COSTA & LOBO, 2001)
Korsmeyer-Peppas	$\frac{M_{(t-1)}}{M_\infty} = a(t-l)^n + b$	(ELARINI & LEUENBERGER, 1998; FORD <i>et. al.</i> , 1991; HARLAND <i>et. al.</i> , 1988; KIM & FASSIHI, 1997, 1997; KORSMEYER <i>et. al.</i> , 1983; LIN & YANG, 1989; PEPPAS, 1985; PILLAY & FASSIHI, 1999; SANGALLI <i>et. al.</i> , 1994)
Baker-Lonsdale	$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = K_t$	(BAKER & LONSDALE, 1974)
Hopfenberg	$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - [1 - K_1 t(t-l)]^n$	(HOFENBERG, 1976; KATZHENDLER <i>ET. AL.</i> , 1997)
Quadrático	$Q_t = 100(K_1 t^2 + K_2 t)$	(COSTA & LOBO, 2001)
Logístico	$Q_t = A / [1 + e^{-K(t-5)}]$	(COSTA & LOBO, 2001)
Gompertz	$Q_1 = A e^{-e^{-k(1-3)}}$	(COSTA & LOBO, 2001)

1.3.3.1. Cinética de ordem zero

A dissolução de fármaco a partir de formas farmacêuticas que não liberam o fármaco lentamente, desde que a sua área não se modifique e que não se atinjam condições de equilíbrio, pode ser representada pela seguinte equação:

$$W_0 - W_t = Kt$$

onde W_0 a quantidade de fármaco inicialmente presente na forma farmacêutica, W_t , a quantidade de fármaco presente na forma farmacêutica após o tempo t e K , a constante de proporcionalidade.

1.3.3.2. Cinética de primeira ordem

A aplicação deste modelo aos estudos de dissolução foi proposta pela primeira vez por Gibaldi e Feldman (1967) e mais tarde por Wagner (1969).

Hixson e Croell adaptaram a equação de Noyes-Whitney ($dC/dt = K(C_s - C_t)$) da seguinte forma:

$$\frac{dW}{dt} = KS(C_s - C)$$

onde W é a quantidade de soluto na solução ao tempo t , dW/dt é a velocidade de passagem do soluto para a solução ao tempo t e k é uma constante. Trabalhando a equação anterior, integrando-a e aplicando logaritmos decimais, obtém-se a seguinte equação:

$$\log Q_t = \log Q_0 + \frac{K_1 t}{2,303}$$

onde Q_t é a quantidade de fármaco liberado no tempo t , Q_0 é a quantidade inicial de fármaco na solução e K_1 , é a constante de liberação de primeira ordem. Desta forma, o gráfico do logaritmo decimal da quantidade liberada do fármaco *versus* tempo será linear. As formas farmacêuticas que seguem este perfil de dissolução, tais como as que contêm fármacos hidrossolúveis em matrizes porosas, liberam o fármaco de forma proporcional à quantidade

remanescente no seu interior de tal modo que a quantidade de fármaco liberada por unidade de tempo diminui (MULYE & TURCO, 1995).

1.3.3.3. Modelo de Weibull

Uma equação empírica genérica descrita por Weibull, em 1951, foi adaptada para os processos de dissolução/liberação de fármacos por Langenbucher (1972). Esta equação pode se aplicada com sucesso a quase todos os tipos de curvas de dissolução e é normalmente usada nestes estudos (COSTA & LOBO, 2001). Quando aplicada à liberação do fármaco a partir de formas farmacêuticas a equação de Weibull exprime a fração cumulativa do fármaco (m) na solução ao tempo t :

$$m = 1 - \exp\left[\frac{-(t - T_1)^b}{a}\right] \text{ ou}$$
$$\log[-\ln(1 - m)] = b \log(t - T_1) - \log a$$

onde a define a escala temporal do processo, T_1 representa o intervalo de tempo antes do início do processo de dissolução ou de liberação (na maioria das vezes é igual a zero), b é o parâmetro de forma que caracteriza a curva como sendo exponencial ($b = 1$; caso 1), sigmóide (forma de S) ($b > 1$; Caso 2) ou parabólica ($b < 1$; Caso 3).

1.3.3.4. Modelo de Higuchi

Higuchi desenvolveu diversos modelos teóricos para estudar a liberação de fármacos solúveis e pouco solúveis incorporados em matrizes semi-sólidas e sólidas. O estudo de dissolução a partir de um sistema plano constituído por matriz homogênea pode ser exemplificada pela seguinte equação:

$$f_t = Q\sqrt{D(2C - C_s)}C_s t$$

onde Q é a quantidade de fármaco libertado no tempo t por unidade de área, C é a concentração inicial de fármaco, C_s é a solubilidade do fármaco (constante de difusão) no seio da matriz (HIGUCHI, 1961, 1963).

1.3.3.5. O modelo de Hixson e Crowell

Na Equação 2, a área da superfície foi considerada constante durante o ensaio de dissolução. Embora isso pudesse ser obtido usando um disco não-desintegrante da substância química, uma técnica geralmente empregada para determinação da velocidade intrínseca de dissolução, a mesma não poderia ser mantida para um cristal em processo de dissolução ou uma forma farmacêutica regular em que a desintegração completa é uma prioridade. Portanto, para desenvolver uma equação de dissolução baseada na área de superfície em processo de mutação, Hixson e Crowell modificaram a Equação 2 para representar a velocidade de dissolução do soluto na solução multiplicando cada lado da equação por v (volume), tornando $k_1 v = k$

$$\frac{dw}{dt} = kS(c_s - c_t)$$

Onde W é a massa do soluto em solução. Eles, também consideraram que $S = kw^{2/3}$, onde k é uma constante e w é a massa das partículas não-dissolvidas no momento t .

$$\frac{dw}{dt} = K(kw^{2/3})(c_s - c_t)$$

Após tratamentos matemáticos que envolvem a aplicação, da primeira lei de Fick e integração sob a condição de que w é igual a w_0 , massa inicial da partícula no momento zero, resulta a Equação 9.

$$w_0^{1/3} - w^{1/3} = K_1 t$$

A Equação 9 é chamada de Lei da Raiz Cúbica de Hixson e Crowell.

1.3.3.6. Modelo de Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer e colaboradores (1983) desenvolveram um modelo simples e semi-empírico que relaciona exponencialmente a liberação do fármaco com o tempo (KORSMEYER, *et al.*, 1983):

$$f_t = at^n$$

onde a é uma constante que incorpora características estruturais e geométricas da forma farmacêutica, n é o expoente de liberação, indicativo do mecanismo de liberação do fármaco, e a função de t é M_t/M_∞ (liberação fraccional do fármaco). Ou seja:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n$$

Para usar esta equação é necessário que a liberação ocorra de modo unidimensional e que o sistema possua uma relação largura/espessura ou comprimento/espessura de pelo menos 10 este modelo é genericamente utilizado para analisar a liberação de formas farmacêuticas poliméricas quando possam estar envolvidos mais do que um tipo de mecanismos de liberação (PEPPAS, 1985).

1.3.3.7. Modelo de Baker-Lonsdale

Este modelo foi desenvolvido por Baker e Lonsdale (1974) a partir do modelo de Higuchi e descreve a liberação controlada do fármaco a partir de uma matriz esférica, sendo representado pela seguinte equação (BAKER & LONSDALE, 1974; COSTA & LOBO, 2001):

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_m C_{m3}}{r_0^2 C_0} t$$

onde M_t é a quantidade de fármaco liberado ao tempo t e M_∞ é quantidade de fármaco liberada a um tempo infinito, D_m é o coeficiente de difusão, C_{m3} é a solubilidade do fármaco na matriz, r_0 é o raio da matriz esférica e C_0 é a concentração inicial do fármaco na matriz (BHANJA & PAL, 1994; CHANG *et al.*, 1987; COSTA & LOBO, 2001; JUN & LAI, 1983; SHUKLA & PRICE, 1989).

1.3.3.8. Modelo de Hopfenberg

A liberação de fármacos a partir de sistemas de erosão com diversas geometrias foi analisada por Hopfenberg (1976), que desenvolveu uma equação matemática genérica para descrever este fenômeno a partir de placas, esferas e cilindros infinitos, que sofrem erosão heterogênea (HOPFENBERG, 1976; KATZHENDLER *et al.*, 1997):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{C_0 a_0} \right]^n$$

Onde M_t é a quantidade de fármaco dissolvido no tempo t , M_∞ é a quantidade total de fármaco dissolvido quando a forma farmacêutica se desintegra por completo, M / M_∞ é a constante da velocidade de erosão, C_0 é a concentração inicial do fármaco na matriz e a_0 é o raio inicial da esfera ou cilindro ou da meia altura da placa. O valor de n é de 1,2 e 3 para uma placa, cilindro e esfera, respectivamente.

1.4. Dissolução de formas farmacêuticas

Na determinação da velocidade de dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas, em condições padronizadas, deve-se considerar vários processos físico-químicos além daqueles previamente discutidos na dissolução de substâncias químicas puras. Entre eles estão incluídas as características de molhabilidade das formas farmacêuticas sólidas, a capacidade de penetração do meio de dissolução no interior das formas farmacêuticas, o processo de expansão, desintegração e desagregação.

Carstensen explicou que a molhabilidade superfície da forma farmacêutica sólida controla o acesso líquido à superfície sólida e, muitas vezes, é o fator limitante no processo de dissolução. A velocidade de umectação depende diretamente da tensão superficial na interface (tensão interfacial) e do ângulo de contato, θ , entre a superfície sólida e o líquido. Geralmente, um ângulo de contato de mais de 90° indica má umectação. A incorporação de um surfactante seja na formulação seja no meio de dissolução, diminui o ângulo de contato e intensifica a dissolução. Também, a presença de ar no meio de dissolução faz com que bolhas de ar sejam retidas nos poros do comprimido, agindo como uma barreira nas interfaces. Para cápsulas, o

invólucro de gelatina é extremamente hidrofílico, e não existe problema algum de molhabilidade para a forma farmacêutica em si.

Após a desintegração da forma farmacêutica sólida, as características de penetração passam a ter um papel relevante no processo de desagregação. Lubrificantes hidrofóbicos, como talco e estearato de magnésio, normalmente empregados em formulações de comprimidos e cápsulas reduzem a velocidade de penetração e, portanto, o processo de desintegração. Um aumento do poro facilita a penetração, mas, se for muito grande, ele pode inibir a penetração ao diminuir a resistência interna causada pela expansão do desintegrante.

Depois da desagregação, as partículas do fármaco ficam expostas ao meio de dissolução, e a dissolução prossegue, conforme previamente discutido na Teoria do Filme.

As propriedades físico-químicas dos fármacos influenciam diretamente, alguns dos fatores citados no processo de dissolução, porém, além destes, as condições fisiológicas do trato gastrointestinal também afetam o fenômeno, de acordo com o exposto, resumidamente, na Quadro 2 (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Quadro 2: Parâmetros físico-químicos e fisiológicos relevantes à dissolução de fármacos no trato gastrointestinal.

Fator	Parâmetro físico-químico	Parâmetro
Área superficial do fármaco	Tamanho da partícula, molhabilidade	Tensoativos no suco gástrico, bile
Difusão do fármaco a partir da camada estagnante	Tamanho molecular	Viscosidade do conteúdo luminal, modelo de motilidade, velocidade de fluxo
Solubilidade	Hidrofobicidade, estrutura cristalina, solubilização	pH, capacidade tamponante, bile, componentes da alimentação
Quantidade de fármaco já dissolvida	_____	Permeabilidade
Volume de líquido disponível	Solubilização	Secreções, fluido coadministrados

(Fonte: DRESSMAN *et al.*, 1998)

1.5. Formas farmacêuticas sólidas orais

1.5.1. Classificação e definição

As formas farmacêuticas sólidas podem ser classificadas utilizando como critério, o método de fabricação, o tipo de forma farmacêutica, a ação terapêutica, o modo de liberação dos constituintes, entre outros.

De acordo com terminologia dos compêndios oficiais Europeus e dos Guidelines, as formas farmacêuticas sólidas classificam-se: (EEC-DIRECTIVE, 1992; COUNCIL OF EUROPE, 2000; MOLLER, SIEWERT, 1995; EUROPCAN PHARMACOPEIA, 1997):

- Formas farmacêuticas de liberação convencional (FFLC):
- Formas farmacêuticas de liberação muito rápida: liberam 80% do fármaco em 15 minutos.
- Formas farmacêuticas de liberação imediata: o sistema farmacêutico serve apenas de suporte da substância ativa, pouco interferindo nas características da liberação. Embora haja divergência entre alguns documentos oficiais, a FDA estabelece de acordo com as características biofarmacêuticas do fármaco estas formas farmacêuticas deverão liberar 85% do fármaco entre os 15 e os 60 minutos (COSTA & LOBO, 1999; FDA-CDER, 1997).
- Formas farmacêuticas de liberação modificada ou não convencional (FFLM): modificação da velocidade ou do local onde a substância ativa é liberada. As FFLM abrange uma série de modelos de liberação, sendo que os principais tipos incluem “liberação retardada” e “liberação prolongada” (EUROPEAN PHARMACOPEIA, 1997):
- Formas farmacêuticas de liberação retardada: a liberação da substância ativa é retardada por período de tempo determinado, após o qual a liberação é praticamente imediata. A liberação retardada provoca um Tmax (Tempo Máximo) mais longo, mas sem modificação do Tmax e da meia-vida de eliminação (EEC-DIRECTIVE, 1992).
- Formas farmacêuticas de liberação prolongada: a velocidade de liberação da substância ativa é reduzida após a sua administração, de modo a manter a atividade terapêutica, a reduzir efeitos tóxicos, ou para atingir qualquer outro fim terapêutico (EEC-DIRECTIVE, 1992).

1.5.2. Interesse terapêutico das FFLM

Os requisitos de uma forma farmacêutica consistem da liberação do fármaco no local apropriado do organismo e a manutenção da concentração exigida. As formas farmacêuticas de liberação modificada são as que melhor atendem estes pré-requisitos, apresentando algumas vantagens que complementam o interesse do seu desenvolvimento e utilização (DE LA CRUZ PASTRANA, *et al.*, 2000; VEIGA, 1998), como por exemplo:

- Tratamento contínuo e diminuição do número de administrações diárias sem;
- Aumento das concentrações plasmáticas eficazes para os princípios ativos de meia-vida biológica relativamente curta e diminuição dos picos plasmáticos;
- Proteção do fármaco de uma eventual degradação pelos componentes dos fluidos biológicos, nomeadamente dos fluidos gástricos;
- Economia de fármaco e menor acúmulo do mesmo no organismo.

1.5.3. Liberação do fármaco

Vários tipos de FFLM têm sido desenvolvidos ao longo dos últimos anos, sendo os sistemas revestidos (tais como *pellets* de difusão) os mais conhecidos (ZULEGER & LIPPOLD, 2001).

Ao contrário das FFLC, nas quais todo sistema é desenvolvido para favorecer o processo de dissolução, nas FFLM é a cinética de liberação que é modulada, i.e., mesmo que ocorra a dissolução, o fármaco fica retido no seu interior.

Formas farmacêuticas com matriz revestida têm sido desenvolvidas com sucesso na indústria, sendo usada com a finalidade de obter uma liberação de ordem zero, mas também para eliminar a liberação imediata inicial do fármaco.

Os parâmetros do liberação de fármaco de uma forma de liberação modificada, definem que C é a concentração do fármaco, C_d é a concentração do fármaco no núcleo da matriz (que é superior a C_s) e C_s é a concentração de saturação do fármaco no material do núcleo. As concentrações do fármaco nas zonas de liberação do núcleo, do revestimento e do meio de extração são representadas, respectivamente, por C_m , C_s e C_e (TONGWEN & BINGLIN, 2000).

Os mecanismos que ocorrem na maioria dos sistemas da liberação modificada podem ser apresentados em três categorias que seguem: difusão, liberação por processo de ativação e desagregação/erosão polimérica (COSTA & LOBO, 1999; ZULEGER & LIPPOLD, 2001). O esquema abaixo (Figura 9) mostra o processo de liberação de FFLM.

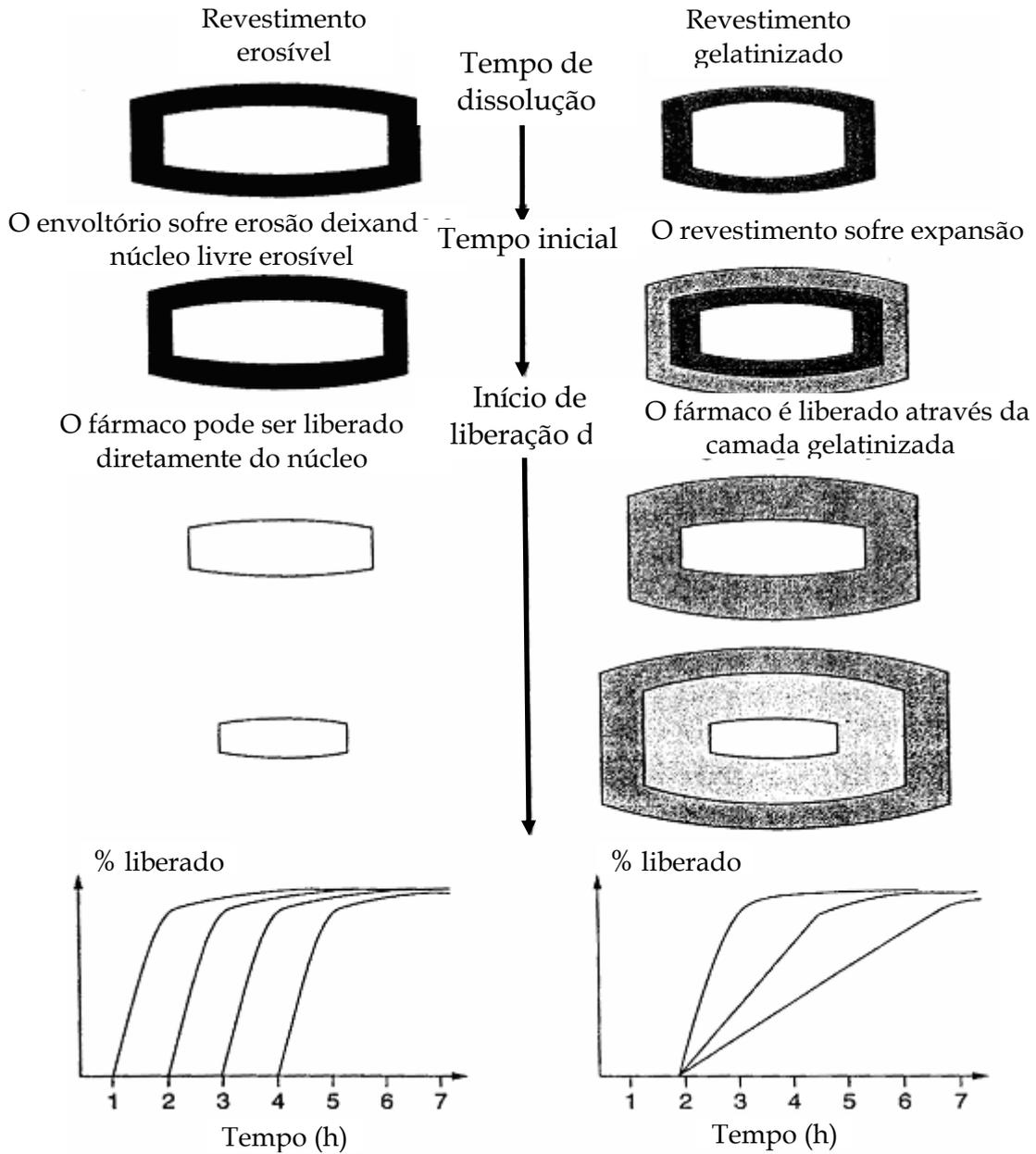


Figura 9: Processo de liberação de uma FFLM.

1.5.3.1. Difusão

A difusão é o processo pelo qual a matéria é transportada de um local para outro situado no interior do próprio sistema e resulta de movimentos moleculares aleatórios, que ocorrem em pequenas distâncias (COSTA & LOBO, 1999). A quantificação do processo de difusão pode ser obtida através da Equação de Fourier onde se traduz a velocidade de transferência, por unidade de superfície, da substância que difunde num meio isotrópico através de uma área do polímero podendo ser representada como:

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

Onde dQ/dt representa a velocidade de difusão, Q , a massa de fármaco transportada, t , o tempo, C , a concentração da substância que se difunde, X , a coordenada espacial normal à área e D , o coeficiente de difusão. Nos sistemas farmacêuticos, X representa a distância do local onde o fármaco se encontra acumulado até a superfície de liberação S (COSTA & LOBO, 1999).

O coeficiente de difusão de um fármaco num polímero pode ser influenciado por vários parâmetros: densidade de reticulação, grau de ramificação, grau de cristalinidade, tamanho das zonas cristalinas (COSTA & LOBO, 1999; PEPPAS, 1983).

A difusão em muitos polímeros não é adequadamente descrita pela lei de Fick ou por expressões dela derivadas, expressões essas dependentes da concentração e das condições de fronteira constantes. Isto se verifica principalmente quando a substância penetrante provoca no polímero grande aumento de volume, como é o caso dos plastômeros, que apresentam comportamento não-Fickiano ou anômalo. Pelo contrario, nos elastômeros a difusão segue geralmente a lei de Fick (COSTA & LOBO, 1999).

Num sistema de difusão, o fármaco pode estar revestido por uma membrana polimérica (ou incorporado em matriz polimérica). Tipicamente, o curso dos fenômenos é o seguinte: a água difunde-se para a membrana ou para a matriz, o fármaco dissolve-se e finalmente o fármaco dissolvido difunde-se para fora do polímero. Surgem, então, sistemas farmacêuticos de difusão por matriz ou por membrana.

1.5.3.2. Ativação

Os sistemas de liberação por processos de ativação recorrem a um de vários mecanismos, sendo o mais comum a utilização de membrana semipermeável contendo um pequeno orifício feito por laser (“bombas osmáticas”). Outros processos de ativação são a pressão hidrodinâmica, a pressão de vapor, as forças elétricas e/ou magnéticas, os ultra-sons, o pH e a força iônica (PRISTA *et al.*, 1996).

1.5.3.3. Degradação/erosão

Os sistemas cuja liberação é controlada por erosão são preparados pela incorporação do fármaco em polímeros hidrossolúveis (hidrocolóides). A liberação do fármaco a partir de formas farmacêuticas sólidas matriciais deste tipo (degradação/erosão) envolve dois processos seqüenciais dependentes do tempo, que são a difusão do meio para o interior da matriz e a degradação/erosão, que podem ocorrer de modo mais ou menos simultâneo até a completa desagregação das cadeias poliméricas. A liberação de fármacos solúveis a partir da matriz envolve o processo seqüencial de difusão do meio para a matriz, hidratação e dilatação da matriz, dissolução do fármaco e difusão através dos canais intersticiais da matriz para o meio, o que é em grande parte dependente do grau de viscosidade do gel formado (COLOMBO *et al.*, 1995; COSTA & LOBO, 1999; HARLAND *et al.*, 1988; KATZHENDLER *et al.*, 1997; KIM & FASSIHI, 1997, 1997; OFOEFULE *et al.*, 2000; ZULEGER & LIPPOLD, 2001).

Para fármacos muito solúveis, a liberação é determinada principalmente pela difusão do fármaco através da camada gelificada, mas para fármacos pouco ou muito pouco solúveis a liberação será controlada pelo processo de erosão.

O esquema abaixo (Figura 10) representa o processo de liberação por mecanismo de erosão de FFLM.

Comprimido de liberação bimodal

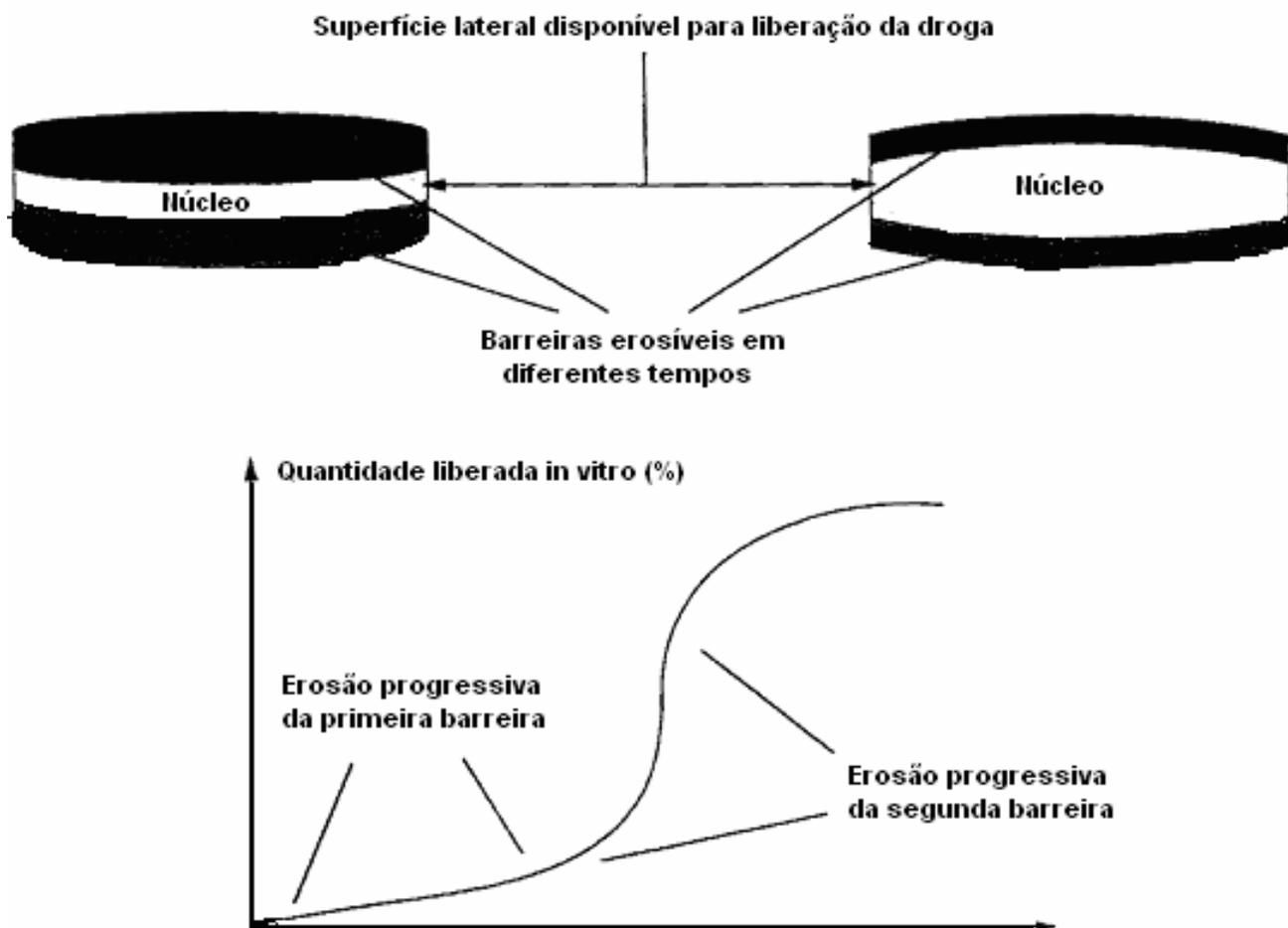


Figura 10: Processo de liberação por mecanismo de erosão de uma FFLM.

1.6. Correlação entre desintegração e dissolução

A dissolução pode ser descrita como sendo um ensaio físico para prever a liberação de determinada substância para uma determinada área numa determinada quantidade e no tempo correto. Esta definição é mais fundamentada com a aplicação dos ensaios de dissolução aos estudos biofarmacêuticos e farmacocinéticos. Teoricamente, este processo é controlado pela afinidade entre a substância sólida e o solvente e pelo modo como o sistema farmacêutico a libera (COSTA & LOBO, 1999; HANSON-RESEARCH-CORPORATION, 1996). No entanto, podem ser incorporados adjuvantes tecnológicos no desenvolvimento da forma farmacêutica, que permitem alterar a solubilidade do fármaco no meio (PREECHAGOO *et al.*, 2000).

A solubilidade de um fármaco é parâmetro chave nos estudos de pré-formulação. Normalmente, a solubilidade (ou concentração de saturação) é determinada através da adição de um excesso de fármaco ao meio, agitação da suspensão durante um determinado período, filtração ou centrifugação da suspensão e medição da quantidade de fármaco dissolvido. No entanto, vêm sendo desenvolvidas técnicas que permitem a determinação deste parâmetro de forma mais rápida e menos dispendiosa (ROY *et. al.*, 2001).

Nos últimos anos, houve um grande interesse em estudar os fatores que influenciam o ensaio de dissolução, assim como estabelecer uma correlação dos resultados destes experimentos com parâmetros *in vivo*, de forma a obter dados relevantes que pudessem ser utilizados no controle de qualidade da indústria farmacêutica e para assegurarem a biodisponibilidade do medicamento (CÁRCAMO, 1981; CDER/FDA,1997).

A correlação entre desintegração e dissolução foi estudada por muitos investigadores, onde, em geral, foi provado que a desintegração não fornece elementos indicadores de biodisponibilidade. Tal fato se dá em função da existência de vários outros fatores, tais como solubilidade, tamanho da partícula e estrutura cristalina e alterações hidrodinâmicas no meio, entre outros, que afetam a dissolução da substância química, mas não têm relevância frente à desintegração.

Idealmente, as condições nas quais o ensaio de dissolução deveria ser conduzido, seriam aquelas que mimetizassem as fisiológicas, favorecendo uma interpretação direta dos resultados *in vitro* com a performance *in vivo* do produto. Entretanto, no desenvolvimento do teste de dissolução, observou-se que não há necessidade de rigorosa identidade ao ambiente gastrointestinal, uma vez que as características físico-químicas do fármaco podem predominar na escolha das condições (CDER/FDA,1997).

1.6.1. Fatores que afetam a velocidade de dissolução

Avaliando do ponto de vista cinético o ensaio de dissolução determina a velocidade e a extensão da quantidade de fármaco que se dissolve, em um meio aquoso, na presença de um ou mais *excipientes* contidos nos produtos farmacêuticos (SHARGEL & YU, 1999). De fato, o ensaio quantifica a percentagem do fármaco, em relação ao declarado no rótulo do produto, liberado no meio de dissolução, dentro de um determinado período de tempo, quando o

mesmo é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais definidas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

Os fatores que afetam a velocidade de dissolução de formas farmacêuticas podem ser classificados em três categorias principais.

1.6.1.1. Fatores relacionados com as propriedades físico-químicas do fármaco

1.6.1.1.1. Efeito da solubilidade sobre a dissolução

As propriedades físico-químicas do fármaco têm um papel relevante no controle de sua dissolução a partir da forma farmacêutica. Na verdade, alguns estudos demonstraram que dados de solubilidade de fármacos podem ser usados como um parâmetro que auxilia no desenvolvimento de formas farmacêuticas, fornecendo dados para prever problemas futuros com a biodisponibilidade.

Outros fatores que influenciam a velocidade de dissolução incluem tamanho da partícula, estado cristalino como polimorfismo e estado de hidratação, solvatação, capacidade de formar complexos, bem como surfactantes e outros aditivos reativos (ácidos, bases, tampões etc.). Outras propriedades físicas tais como densidade, viscosidade, molhabilidade e características de adsorção contribuem para os problemas gerais de floculação, flutuação e aglomeração na dissolução.

1.6.1.1.2. Efeito do tamanho da partícula sobre a dissolução

Uma relação entre aumento da área de superfície do fármaco e sua velocidade de dissolução pode ser explicada levando em consideração que a área de superfície aumenta com a redução do tamanho da partícula, de modo que micronização de certos fármacos pouco solúveis pode ser empregada para aumentar a dissolução.

Estudos realizados com diferentes fármacos, como por exemplo, o cloranfenicol, sais de tetraciclina, sulfadiazina e acetato de noretisterona, após sofrerem o processo de micronização mostraram um aumento na absorção. Os formulados desenvolvidos utilizando

partículas de cloranfenicol na faixa de 50 a 200 μm foram observados um maior velocidade de absorção em relação as formulações de com partículas entre 400 a 800 μm .

Entretanto existem estudos realizados com partículas ultrafinas onde mostra-se que uma redução num tamanho de partícula não implica necessariamente em um aumento da dissolução. Neste caso o aumento da área efetiva de superfície ou área exposta ao meio de dissolução não representa uma relação proporcional à eficiência de dissolução.

Outras propriedades físicas das partículas do fármaco, como por exemplo: polimorfismo, estado cristalino, grau de hidratação ou solvatação, densidade da partícula e pureza também influenciam indiretamente a área efetiva de superfície ao modificarem a solubilidade no meio de dissolução in vivo.

A teoria mais aceita que explica o mecanismo pelo qual a redução do tamanho da partícula melhora a dissolução é através da intensificação da solubilidade do fármaco (cs). Este mecanismo pode se descrito pela equação de Ostwald-Freundlich, na qual propõe que Cs é dependente do tamanho da partícula. Onde Cs e áreas de superfície podem ser correlacionadas:

$$\ln S = \frac{2M\gamma}{\rho RT} \cdot \frac{1}{r} = \frac{\alpha}{r} \quad (10)$$

Onde M é o peso molecular, ρ é a densidade, γ é a tensão interfacial ou energia livre da superfície do sólido, r é o raio da partícula e T é a temperatura.

Da Equação anterior tem-se que:

$$S = S_{\infty} \cdot e^{\alpha/r}$$

A equação mostra que a solubilidade é inversamente proporcional ao raio da partícula. Portanto, S poderia ser considerado a solubilidade das micropartículas, e S a solubilidade das macropartículas. No entanto, é óbvio que o raio da partícula tem de ser reduzido até um micronível antes de poder exercer uma alteração na solubilidade. Essa redução extrema do tamanho da partícula via de regra não pode ser atingida através de moagem comum ou até mesmo de procedimentos de micronização. Um deles envolve a formação de uma solução sólida ou dispersão molecular, em que as moléculas do fármaco pouco solúvel são dispersas intersticialmente num fármaco solúvel em água ou substituídas no seu retículo de cristal.

Macedo e colaboradores realizaram estudos de dispersão sólida e coprecipitação do fármaco de glibenclamida com adjuvantes (transportador solúveis), portanto uma outra técnica que também produz partículas extremamente pequenas. Por outro lado transportadores convencionais com polivinilpirrolidona (PVP k30) também foram correlacionados visando através dos métodos de coprecipitação modificarem a superfície das partículas aumentando a solubilidade e conseqüentemente a dissolução.

1.6.1.1.3. Efeito do estado cristalino do fármaco sobre a dissolução

Foi demonstrado que as características da fase sólida de fármacos - como amorfia, cristalinidade, estado de hidratação e estrutura polimórfica - têm uma influência significativa sobre a velocidade de dissolução. Por exemplo, foi provado que a forma amorfa de alguns fármacos, por exemplo, novobiocina tem maior solubilidade e maior eficiência de dissolução em relação às formas cristalinas.

Estudos de biodisponibilidade confirmaram que as diferentes formas de novobiocina, griseofulvina, fenobarbital, acetato de cortisona e cloranfenicol, quando administrados na forma amorfa produziu concentração muito superior a mesma formulação administrada da forma cristalina.

1.6.1.2. Fatores relacionados com a forma farmacêutica sólida

Os excipientes e processos de fabricação exercem forte influência nos parâmetros de dissolução e biodisponibilidade. As diferentes formas farmacêuticas, embora apresentem diferentes características inerentes a cada forma em particular, devem se correlacionar em relação a eficiência terapêutica. As formas sólidas orais são as mais susceptíveis a variações de formulação e processos de produção, dessa forma existe a necessidade de desenvolvimento de métodos analíticos que possam auxiliar no controle de qualidade. Em relação as diferenças de dissolução do comprimido em relação a cápsula, vários pesquisadores têm chegado a conclusão que esses efeitos devem ser determinados individualmente para cada comprimido ou cápsula. No entanto estas discussões certamente podem servir como base científica para o pesquisador, especialmente durante as etapas iniciais do desenvolvimento de uma nova formulação (Figura 11).

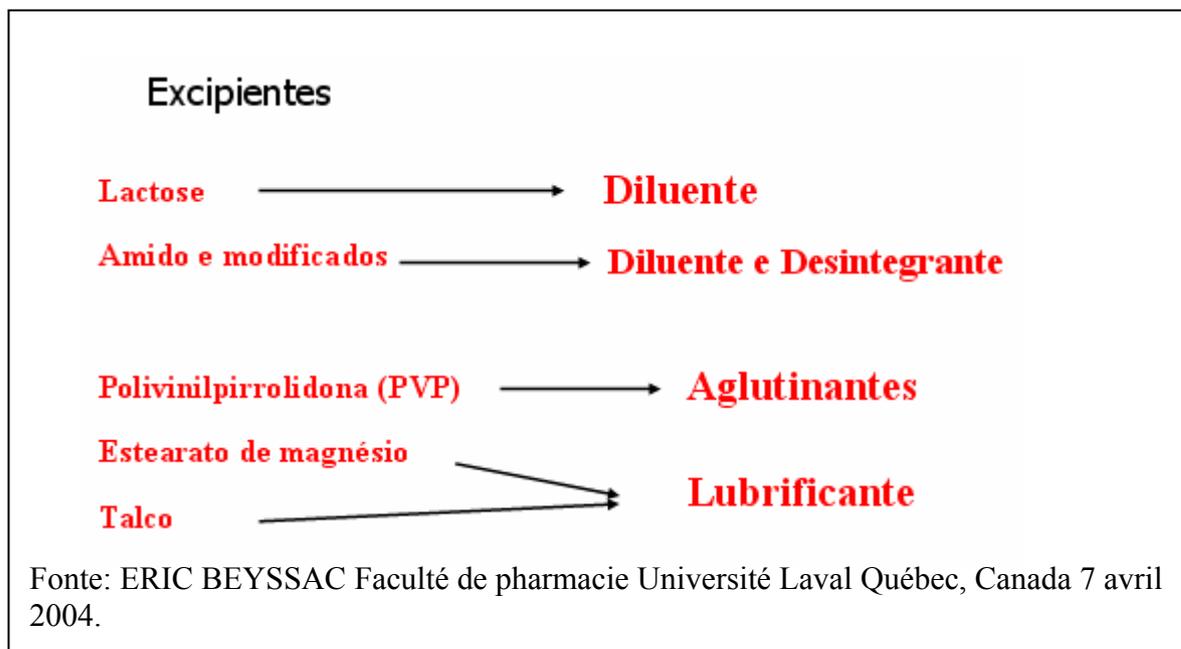


Figura 11: Fatores formulativos e tecnológicos que influenciam a dissolução de fármacos

1.6.1.2.1. Efeito de fatores de formulação sobre a velocidade de dissolução de comprimidos

A velocidade de dissolução de um fármaco puro pode ser alterada significativamente quando misturado com vários excipientes durante o processo de fabricação das formas farmacêuticas sólidas. Estudos mostram que produtos, geralmente idênticos, nas formas de comprimido e cápsula, fabricados por diferentes indústrias farmacêuticas, mostraram diferenças significativas em relação a dissolução dos seus fármacos. Em muitos casos o problema está diretamente envolvido na deficiência do processo de formulação de comprimidos e cápsulas, causando uma acentuada diminuição da biodisponibilidade e alteração da resposta clínica. Nos Estados Unidos durante a década de 1960, especialmente no caso de comprimidos de digoxina e tolbutamida, bem como cloranfenicol e cloridrato de tetraciclina, obrigaram agências reguladoras de medicamentos e autoridades científicas a instituírem o teste de dissolução como exigência legal para a maioria das formas farmacêuticas sólidas.

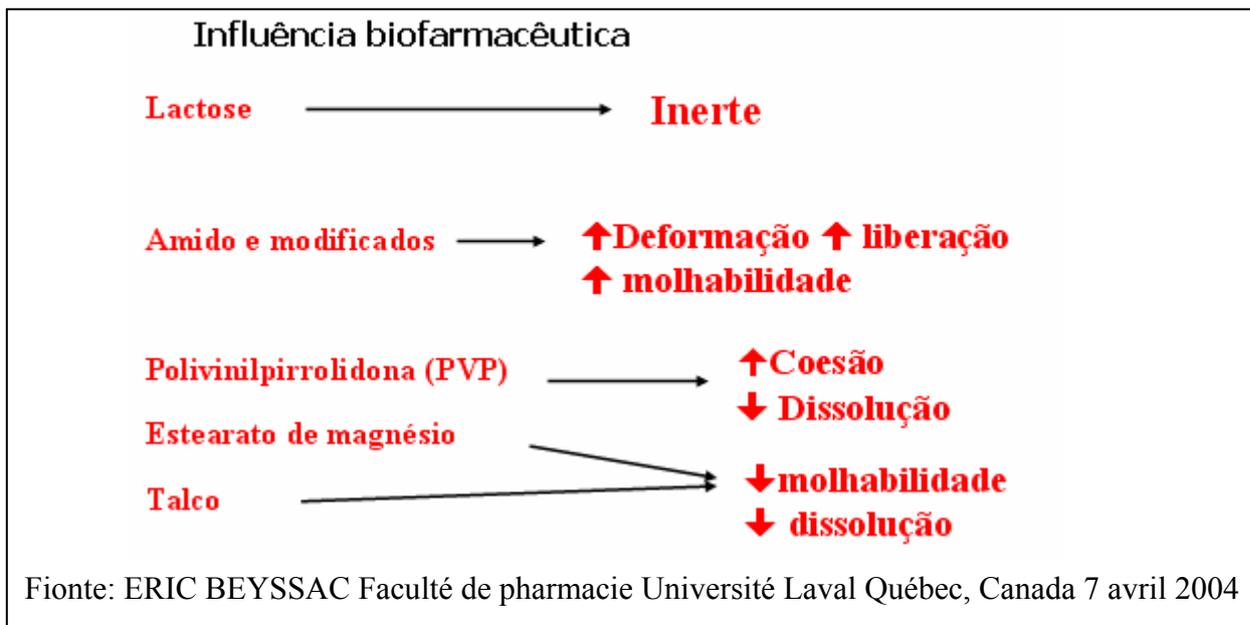


Figura 12 : Fatores formulativos e tecnológicos que influenciam a dissolução de fármacos

1.6.1.2.2. Desintegrantes

Os desintegrantes modernos, classificados como "super desintegrantes", tais como a croscarmelose e a crospovidona, são efetivos em baixas concentrações e têm demonstrado melhorar a biodisponibilidade (GOULD, TAN, 1985; GORDON, CHATTERJEE, 1990, SINGH, 1992). A carboximetilcelulose sódica, por exemplo, intumescce, em contato com água, próximo de 200 % de seu volume original (RAO & DEVI, 1988; FAROONGSARNG, PECK, 1991).

A croscarmelose sódica, carboximetilcelulose cruzada, é um dos representantes desta categoria. SANGALLI *et al.* (1989) avaliaram seu emprego em comprimidos de nifedipina, usada como modelo de substância ativa de baixa hidrossolubilidade. Concluíram pelo marcante efeito positivo sobre a biodisponibilidade e a biodisponibilidade daquele fármaco. Semelhantes resultados foram obtidos para comprimidos de sulfanilamida (WAN, PRASAD, 1988). Mesmo para substâncias hidrofílicas, como a hidroclorotiazida, foi verificada ação promotora da disponibilidade *in vitro* (biodisponibilidade) (BOTZOLAKIS, AUGSBURGER, 1988). Sua maior eficiência quando adicionada tanto intragranularmente como extragranularmente foi demonstrada por GORDON *et al.* (1990).

A comparação da eficiência desintegrante entre croscarmelose sódica, amido de milho, carboximetilamido cruzado, celulose micro-cristalina, e crospovidona demonstraram a superioridade da primeira. A influência de aglutinantes foi menor sobre a croscarmelose do

que sobre os demais superdesintegrantes testados (WAN, PRASAD, 1990). No entanto a recompressão de comprimidos contendo a croscarmelose conduziu às maiores variações da qualidade do produto, sugerindo sua restrição em metodologias de granulação por via seca (GOULD, TAN, 1985 *apud* LIMA NETO, 1994).

1.6.1.2.3. Efeito de aglutinantes e agentes desintegrantes sobre a dissolução

Diferenças nos aglutinantes usados para comprimidos de tolbutamida resultaram em características variáveis de dissolução e diferenças nos efeitos hipoglicêmicos observados clinicamente. Foi demonstrado que a granulação úmida, em geral, melhora as velocidades de dissolução de fármacos pouco solúveis por oferecer propriedades hidrofílicas à superfície dos grânulos. Solvang e Finholt demonstraram que comprimidos de fenobarbital granulados com solução de gelatina se dissolviam mais rapidamente no suco gástrico humano do que aqueles preparados com carboximetilcelulose sódica ou polietilenoglicol 6000 como ligante. Eles sugeriram que a gelatina confere características hidrofílicas à superfície hidrofóbica do fármaco, ao passo que o polietilenoglicol forma um complexo de má solubilidade e a carboximetilcelulose sódica é transformada em sua forma ácida-solúvel no pH baixo do suco gástrico.

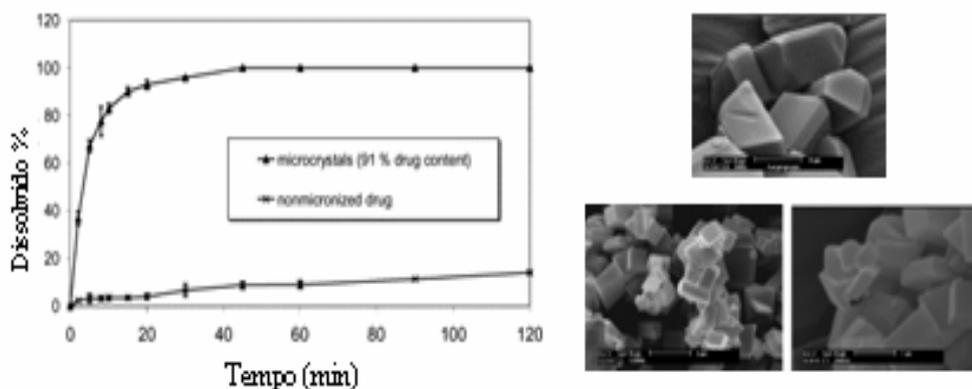
1.6.1.2.4. Efeito de lubrificantes sobre a dissolução

Levy e Gumtow (1995) investigaram os efeitos de diferentes tipos de lubrificantes sobre a velocidade de dissolução de comprimidos de ácido salicílico. Eles descobriram que o estearato de magnésio, um lubrificante hidrofóbico, tendia a retardar a velocidade de dissolução dos comprimidos de ácido salicílico, ao passo que um lubrificante hidrossolúvel ativo sobre a superfície, o sulfato de lauril sódico, melhorava significativamente a velocidade de dissolução. Investigando o mecanismo desse retardamento, eles sugeriram que lubrificantes hidrofóbicos como o estearato de magnésio, o estearato de alumínio, o ácido esteárico e o talco, diminuem a área interfacial efetiva fármaco-solvente por alterarem as características da superfície dos comprimidos, resultando na redução de sua umectabilidade, no prolongamento do tempo de desintegração e na diminuição da área da interface entre o ingrediente ativo e o solvente.

O melhor efeito criado pelo sulfato de lauril sódico, por outro lado, foi sugerido como decorrente, em parte, de um aumento do pH do microambiente ao redor do ácido fraco pouco solúvel e maior umectação e melhor penetração do solvente no interior dos comprimidos e grânulos como resultado da diminuição da tensão interfacial entre a superfície do sólido e o solvente.

1.6.1.3. Efeitos de fatores de processamento sobre a velocidade de dissolução de comprimidos

Os muitos fatores de processamento usados na fabricação de comprimidos influenciam grandemente as velocidades de dissolução dos ingredientes ativos. O método de granulação, tamanho de partícula do fármaco, densidade, conteúdo de umidade dos grânulos, bem como a força de compressão usada no processo de fabricação do comprimido, contribuem todos para as características da velocidade de dissolução do produto final (Figura 13).



Fonte: Rasenack N. *et al.* International Journal of Pharmaceutics, vol. 254, p. 137-145, 2003.

Figura 13: Influência do tamanho de partícula na dissolução do fármaco.

1.6.1.3.1. Método de granulação

Estudos demonstraram que o processo de granulação, em geral, melhora a velocidade de dissolução de fármacos pouco solúveis. O uso de diluentes, como amido, lactose obtida por spray e celulose microcristalina, tende a aumentar a hidrófilia de ingredientes ativos e melhora as suas características de dissolução. Dessa forma, o procedimento de granulação

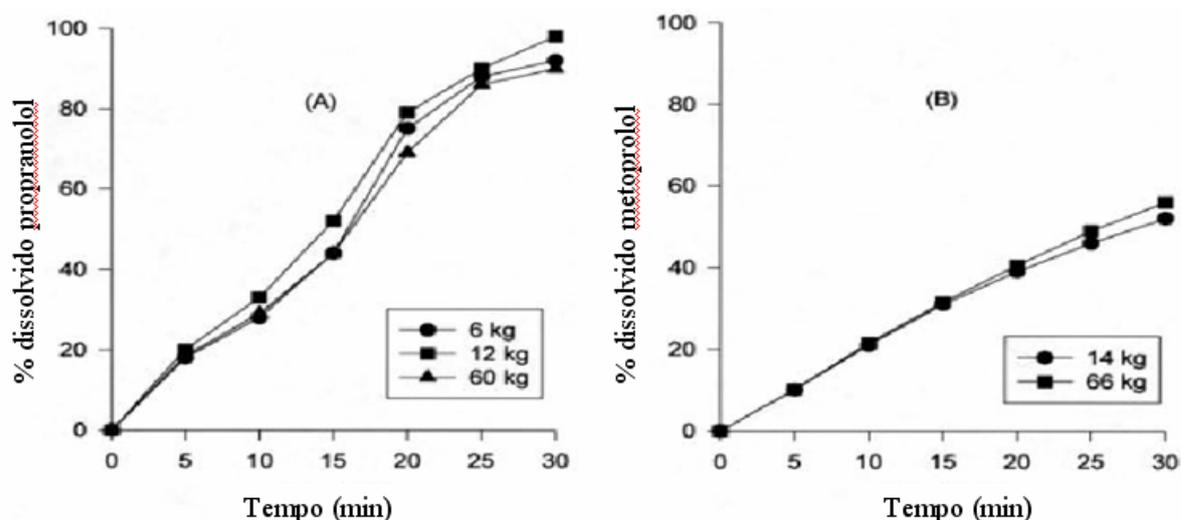
úmida foi considerado um método superior em comparação com o método de compressão direta ou granulação a seco.

Contudo, com o advento de novas máquinas com pré-compactadores e novos excipientes multifuncional na produção de formas sólidas, ficou provado que o processo de formulação e a seqüência adequada da mistura e o momento de adição dos vários ingredientes são os principais critérios que influenciam as características de dissolução dos comprimidos, e não o método de granulação em si.

1.6.1.3.2. Efeitos da força de compressão sobre a velocidade de dissolução

A relação da força aplicada na compressão do granulado e a velocidade de dissolução foi inicialmente observada por Higuchi, onde foi demonstrado que os fatores como densidade, porosidade, dureza, tempo de desintegração e tamanho da partícula são parâmetros relacionados com a obtenção de um formulado sólido. O aumento excessivo da força de compressão produz uma maior ligação das partículas o que implica aumento da densidade dureza e, conseqüentemente, diminuição da penetrabilidade do solvente (Amidon, 1995; Storpirtis & Consiglieri, 1995).

A figura abaixo (Figura 14) mostra a relação da força de compressão sob a velocidade de dissolução dos comprimidos de beta-bloqueadores.



Fonte: Natalie D. Eddington *et al.* Scale-Up Effects on Dissolution and Bioavailability of Propranolol Hydrochloride and Metoprolol Tartrate Tablet Formulations AAPS PharmSciTech, 2000; 1 (2) article 14.

Figura 14: Relação da influência da força de compressão sob a velocidade de dissolução.

Outros efeitos não menos importantes consistem na formação de uma camada plastificante resultante da associação da força de compressão e a ação de lubrificantes sob altas pressões. Dessa forma a molhabilidade e a penetração do solvente dependem da força de compressão empregada (HIGUCHI *apud* CÁRCAMO, 1981; SHWARTZ & PERRY, 1949; PARROT & SHARMA, 1967; POIRIER *et al.*; 1983).

Estudos realizados por Macedo e colaboradores observaram a influência da compressão de misturas binárias ranitidina-excipientes. Os resultados mostraram que o efeito da compressão sob essas misturas mostrou interações através da análise por calorimetria exploratória diferencial (DSC).

Souza e colaboradores avaliaram nas diferentes proporções de misturas de glibenclamida e celulose microcristalina PH102 através dos estudos de diagrama de fase utilizando as técnicas de dissolução e DSC, no qual foi evidenciado que a celulose microcristalina PH102 não apresentou interações físicas nos pré-formulados obtidos.

1.6.1.4. Formas farmacêuticas de liberação modificada

As formas de liberação modificada foram desenvolvidas com a finalidade de otimizar a biodisponibilidade, principalmente para os fármacos com reduzido tempo de meia vida, susceptíveis a degradação e a metabolização (AIACHE *et al.*, 1997; Storpiotis & Consiglieri, 1995). O esforço para produzirem formulados com essas características de liberação teve como objetivo melhorar a eficiência terapêutica com melhor seletividade e maior duração da ação (CARTESENS & FRANCHINI, 1995; ABDU, 1989; GOLDBERG *et al.*, 1967; NELSON & WANG, 1977; NELSON & WANG, 1978).

Atualmente, três tipos de formas de liberação modificada são descritas pela USP formas farmacêuticas de liberação modificada é um termo usado pelos compêndios para descrever formas farmacêuticas com características de liberação do fármaco versus tempo e/ou suas condições no local de dissolução escolhidas para obter objetivos terapêuticos convenientes não oferecidos pelas formas farmacêuticas convencionais como soluções, pomadas, ou comprimidos e cápsulas.

- a) Formas farmacêuticas de liberação retardada são definidas como aquelas que liberam o fármaco (ou fármacos) em qualquer momento e não imediatamente após a administração. Os produtos com revestimento entérico constituem exemplos

dessas formas farmacêuticas. Para avaliar formas farmacêuticas de liberação retardada (revestimento entérico), a USP usa dois métodos, A e B (Figura 15).

- b) As formas farmacêuticas de liberação prolongada são aquelas que permitem pelo menos uma redução de duas vezes na frequência de dosagem em comparação com o fármaco apresentado numa forma convencional, como solução ou uma forma farmacêutica sólida convencional de liberação imediata do fármaco. Na USP são empregados dois procedimentos que usam variações de aparelhagem (não as Aparelhagens 1 e 2 USP) para avaliar formas farmacêuticas de liberação prolongada.
- c) Sistemas transdérmicos de oferta são aqueles sistemas desenvolvidos para oferecer medicamentos por meio da passagem de uma forma de dosagem através da pele para ficar disponível para distribuição pela circulação sistêmica. Um exemplo desse tipo de sistema é o adesivo de nicotina.

Para avaliar o comportamento da liberação do fármaco nos sistemas transdérmicos de oferta, são usados três sistemas diferentes de aparelhagem (Figura 15).

1.7. Estrutura da aparelhagem de dissolução

À medida que, nas últimas décadas, cresceu a importância da dissolução, os métodos e técnicas utilizados *in vitro* nesse procedimento evoluíram consideravelmente, desde uma aparelhagem simples e rudimentar, que pode ser construída com ferramentas comuns de laboratório, até um instrumento amplamente automatizado, sofisticado e controlado por microprocessador. As várias aparelhagens e técnicas de dissolução utilizadas são classificadas de acordo com a hidrodinâmica associada (FDA/CDER, 1997).

São reconhecidas duas categorias gerais: os métodos do frasco e o sistema de compartimento de fluxo aberto.

Vários fatores na estrutura da aparelhagem afetam os resultados da dissolução. Eles incluem a geometria e estrutura do recipiente, o tipo e a intensidade da agitação, bem como a composição e o volume do meio de dissolução. Esses fatores, por sua vez, afetam a velocidade de abrasão da forma farmacêutica sólida intacta sobre as partículas, a dispersão das partículas desintegradas, a homogeneidade do fluido de dissolução e, finalmente, a reprodutibilidade do sistema de lote a lote.

1.8 Evolução e especificações de aparelhos

As variáveis independentes envolvidas nos métodos de dissolução foram, então, estudadas e classificadas por diversos investigadores. Estas variáveis indesejadas incluíam: vibração, alinhamento, geometria do corpo de dissolução, agitação, absorção, gás dissolvido, centralização dos cestos, posição/local da amostragem e muitas outras (HANSON-RESEARCH-CORPORATION, 1996).

A FDA centralizou-se nestes problemas com um programa de estudos que culminou na publicação de um artigo sob a forma de guia de dissolução, em 1978, que é ainda considerado um clássico (COX *et al.*, 1978).

Em meados dos anos oitenta, as variáveis mais importantes estavam já exaustivamente estudadas e compreendidas e era corrente a obtenção de resultados coerentes de laboratório para laboratório, o que foi também fruto do esforço dos fabricantes de equipamento em questão. Os requisitos de dissolução já se tinham expandido a mais de 500 monografias da USP e foi generalizado que não existiriam problemas de bioequivalência se uma forma farmacêutica convencional liberasse e dissolvesse 75% do fármaco na água em 45 minutos. Isto significa que todas as formas farmacêuticas têm que obedecer a este requisito ou aos requisitos detalhadamente expostos na sua monografia (HANSON-RESEARCH-CORPORATION, 1996).

À medida que novos fármacos eram estudados vários outros problemas surgiam, a saturação dos 900ml de meio, prescritos oficialmente, para os fármacos com muito baixa solubilidade. Este fato levou ao desenvolvimento, na Europa, do método de fluxo contínuo extensamente estudado pelo Dr. Langenbucher. Neste sistema, a formulação é colocada numa pequena célula por onde passa continuamente uma corrente de fluido, que providencia simultaneamente o meio de dissolução e a agitação mecânica. O sistema de fluxo contínuo pode ser utilizado em circuito aberto ou fechado (FARINHA *et al.*, 1997; HANSON-RESEARCH-CORPORATION, 1996; LANGENBUCHER, 1969).

Durante os anos 90 foram elaboradas diversas Guidelines pela FDA, pela FIP e pela Agência Europeia do Medicamento, abrangendo a maioria dos aspectos dos ensaios de dissolução (SIEVERT & SIEWERT, 1998).

A escolha da aparelhagem é determinada pelas características físico-químicas da forma farmacêutica (USP, 2000). O Quadro 3 referência aos sistemas de dissolução adotados por 4 das principais farmacopéias.

Quadro 3: Sistemas de dissolução adotados pelos documentos oficiais.

<i>Doc. Oficial</i>	<i>Cestos</i>	<i>Pás</i>	<i>Cilindros reciprocantes</i>	<i>Fluxo contínuo</i>
<i>USP (USP-24, 2000)</i>	<i>+(USP 1)</i>	<i>+(USP 2)</i>	<i>+(USP 3)</i>	<i>+(USP 4)</i>
<i>F.P (Infarmed, 1997)</i>	<i>+</i>	<i>+</i>	<i>-</i>	<i>+</i>
<i>Eur. Ph. (Pharmacopoeia, E., 1997)</i>	<i>+</i>	<i>+</i>	<i>-</i>	<i>+</i>
<i>B.P. (Pharmacopoeia, B., 1993)</i>	<i>+</i>	<i>+</i>	<i>-</i>	<i>+</i>

1.8.1 Sistema com pá agitadora

O aparelho com pá agitadora é constituído por (USP, 2000)

Um agitador constituído por uma haste vertical, que na extremidade inferior tem fixada uma pá, cuja forma corresponde paralelos. A haste deve ser montada de tal modo que o eixo não se afaste mais de 2mm do recipiente e a parte inferior da pá se situe a uma distancia de 25mm (\pm 2mm) do fundo do recipiente. A parte superior da haste do agitador liga-se a um motor munido de um regulador de velocidade. A rotação do agitador deve ser uniforme, sem oscilação apreciáveis;

Um banho termostalizado, que permite manter a temperatura do líquido de dissolução a 37°C (\pm 0,5°C) durante todo o ensaio.

1.8.2 Sistema com cesto de rede

- Um recipiente idêntico ao descrito para o aparelho com pá agitadora;
- Um agitador de aço inoxidável constituído por uma haste vertical, que na extremidade inferior tem fixado um cesto cilíndrico. Este cesto é formado por duas partes de aço inoxidável. A parte superior consiste em uma placa com um orifício de 2 mm soldada à haste do agitador. A parte inferior, cilíndrica, é constituída por uma rede de aço inoxidável; salvo indicação em contrário, os fios têm 0,254 mm de diâmetro e a abertura das malhas quadradas é de 0,381 mm. Esta parte inferior, que é fixa, destina-se receber a amostra em ensaio. A distância entre o cesto e o fundo do recipiente deve ser de 25

mm (± 2 mm). A parte superior da haste do agitador liga-se a um motor munido de regulador de velocidade;

- Um banho termostaticado, que permite manter a temperatura do meio de dissolução a 37°C ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) durante todo o ensaio.

1.8.3 Sistema de fluxo contínuo

O aparelho de fluxo contínuo é constituído por (USP, 2000):

- Um reservatório para o líquido de dissolução;
- Uma bomba que faz circular o líquido de dissolução através da célula de fluxo contínuo;
- Uma célula de fluxo contínuo de material transparente montada verticalmente e munida de um filtro para a retenção das partículas não dissolvidas;
- Um banho termostaticado que permite manter a temperatura de dissolução a 37°C ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$).

1.8.4 Sistema com cilindros oscilantes

Este equipamento é constituído por:

- Uma série de copos de dissolução de vidro de fundo plano;
- Uma série de cilindros oscilantes;
- Conexões desenhadas de modo a se adaptarem às extremidade superior e inferior dos cilindros oscilantes;
- Um motor que permita aos cilindros oscilarem verticalmente dentro dos copos de dissolução e os transfiram horizontalmente de uma série de copos para outra série.

1.9 Especificações e critérios de aceitação

O objetivo de estabelecer especificações de dissolução é garantir a consistência dos resultados entre lotes, dentro de uma amplitude que garanta desempenho biofarmacêutico *in vivo* aceitável, e para distinguir entre lotes “bons” e “maus” (SIEVERT & SIEWERT, 1998).

A definição de especificações dos ensaios de liberação *in vitro* tem sido objeto de imensa discussão, dada a grande importância que estes parâmetros possuem para a credibilidade de resultados relatados, para assegurar liberação consistente do fármaco de lote

no momento da produção da forma farmacêutica e, também, para estabelecer limites de aceitação/rejeição da dissolução do produto durante o seu armazenamento/prazo de validade.

A seleção das especificações deve ter em conta a farmacocinética, a farmacodinâmica e a precisão *in vitro*. Estas especificações incluem a definição de tempos limite de dissolução e de fração dissolvida, do número de unidades a incluir em cada ensaio e do respectivo critério de aceitação. Os limites especificados requerem normalmente a execução de estudos comparativos *in vitro-in vivo* (EEC-DIRECTIVE, 1992; FARINHA *et al.*, 2000; KHAN, 1975; MOLLER & SIEWERT, 1995).

Quando são especificados limites superiores e inferiores a qualquer ponto do perfil, a diferença entre eles não deve exceder 20% do conteúdo em substância ativa da formulação, a não ser que se tenha demonstrado que limites mais amplos continham a produzir desempenhos reprodutíveis e aceitáveis *in vivo* (EEC-DIRECTIVE, 1992).

As directivas da FIP sugerem a seguinte esquematização na dedução dos limites de especificação para as FFLM (AIACHE *et al.*, 1997; EEC-Directive, 1992):

Formulações de liberação retardada: devem ser encaradas como de liberação imediata na proposta de definição das especificações para o segundo período de dissolução, que ocorre após uma fase inicial do mesmo lote;

Formulações de liberação prolongada: devido aos diferentes mecanismos envolvidos na liberação do fármaco a partir deste tipo de formulações não é possível estabelecer especificações padronizadas. Genericamente, as especificações a estabelecer para estes casos deverão consistir em pelo menos três pontos:

1º ponto – 1 a 2 horas – liberação de 20-30% do teor rotulado: pretende-se prevenir a liberação imediata de toda a dose;

2º ponto – deve definir o padrão de dissolução, devendo por isso corresponder à liberação de cerca de 50% do teor rotulado;

3º ponto – especificado deve garantir a quase totalidade da liberação da dose (a partir de 80% do teor rotulado). Os ensaios de dissolução efetuados como controle de qualidade deverão, conseqüentemente, prolongar-se até ao tempo em que pelo menos 80% do fármaco está dissolvido. Períodos de ensaio mais curtos podem ser aceites em casos especiais, mas requerem justificação baseada em estudos comparativos *in vitro-in vivo* e deverão cobrir um período mínimo de 24 horas. Com alternativa, uma velocidade de liberação inferior a 80% deve ser justificada e deve ser suportada por um teste de duração de pelo menos 24 horas.

A aceitação do perfil de dissolução aos intervalos de tempo especificados deve ser definida caso-a-caso, com base em estudos comparativos *in vitro-in vivo*, e ter em

consideração a capacidade do processo de produção e o intervalo geralmente de 95 a 105% para o teor médio rotulado (FARINHA *et al.*, 1997).

As metodologias mais freqüentes de avaliação dos perfis de dissolução consistem da determinação do tempo necessário para que se libere o fármaco no meio de dissolução em uma determinada quantidade rotulada (ex.: t90%) e a determinação da quantidade liberada após um determinado período de tempo pré-estabelecido (ex.: 60% liberado ao fim de 60 minutos) (FARINHA *et al.*, 1997).

Conceito alternativo de avaliação dos perfis de dissolução, sugerido por Khan, é o da *Eficiência de Dissolução*, a qual se define como a área sob a curva de dissolução até um determinado tempo t e exprime-se como uma percentagem da área do retângulo correspondente a 100% de dissolução do mesmo período de tempo.

Onde ED é a eficiência de dissolução, AUC é a área sob a curva de dissolução em função do tempo e A é a área total do retângulo definido por 100% de dissolução e pelo tempo limite do ensaio.

Avaliam-se, assim, não apenas a quantidade que se liberou ao fim de um determinado tempo, mas a cinética de liberação ao longo de todo o período em questão. Este conceito detém a vantagem de poder ser teoricamente relacionado com os dados *in vivo*, se assumirmos que a extensão da absorção de um fármaco *in vivo* é proporcional à concentração do fármaco dissolvido e ao tempo que este permanece em contato com as regiões de absorção do trato gastrointestinal (BANAKAR, 1992; FARINHA *et al.*, KHAN, 1975).

As especificações para a variabilidade entre determinações deverão ser consideradas quer se trate de uma análise intra ou inter lotes de fabricação. Os resultados relatados em cada ensaio deverão ser resultantes de 4 a 6 réplicas de cada amostra analisada. Na literatura é freqüente surgirem níveis de variabilidade de 10 a 15% entre lotes, sendo habitualmente inferior nas análises intra-lote (FARINHA *et al.*, 2000).

Segundo diversos autores (ADAMS *et al.*, 2001; 2001; MOORE & FLANNER, 1996; OHARA *et al.*, 1998; POLLI *et al.*, 1997, 1996; YUKSEL *et al.*, 2000) existem vários métodos para comparar os perfis de dissolução, os quais são, geralmente, divididos em:
Métodos baseados na análise de variância (ANOVA);
Métodos modelo-dependente (modelo de primeira ordem, modelo de Weibull, entre outros);
Métodos modelo-independente (AUC_{f_2})

Muitos destes métodos exigem análise computacional elaborada. No método para interpretação e comparação de perfis de dissolução. O modelo de flexão baseia-se em dois pressupostos relativamente escritos, que são o registro da curva de

dissolução até atingir o plator com uma velocidade de dissolução linear na primeira parte da curva de dissolução (VAN VOOREN *et al.*, 2001).



Figura 15: Sistema de dissolução.

1.10 Efeitos de parâmetros do teste sobre a velocidade de dissolução

1.10.1. Agitação

A relação entre a intensidade da agitação e velocidade de dissolução varia consideravelmente de acordo com o tipo da agitação usada, o grau de fluxo laminar e turbulento no sistema, a forma e estrutura do agitador e as propriedades físico-químicas do sólido. Quando é usado um dispositivo de mistura, como uma cesta, uma pá ou filtro rotatório, a velocidade da agitação gera um fluxo que altera continuamente a interface: líquido-sólida entre o solvente e o fármaco de uma maneira similar à velocidade de fluxo na aparelhagem de dissolução com fluxo livre. O esquema abaixo (Figura 16) mostra a hidrodinâmica do meio de dissolução no processo de dissolução de uma forma farmacêutica sólida (FDA/CDER, 1997; USP, 200).

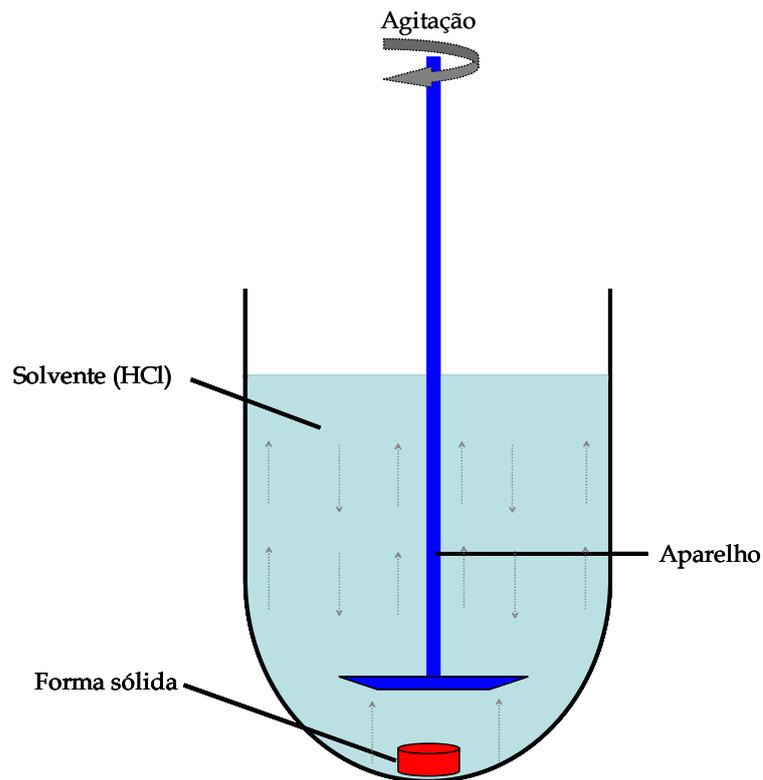


Figura 16: Hidrodinâmica do meio de dissolução no processo de dissolução de uma forma farmacêutica sólida.

Para evitar a turbulência e manter um fluxo laminar reproduzível, essencial para obter resultados confiáveis, a velocidade da agitação ou velocidade de fluxo, dependendo do tipo de aparelhagem empregada, deve ser mantida a um nível relativamente baixo.

Estudos do efeito da agitação sobre a velocidade de reações heterólogas levaram à relação empírica entre a velocidade de dissolução e a intensidade de agitação:

$$k = a(N)^b$$

Onde N é a velocidade da agitação, k é a velocidade de dissolução e a e b são constantes. Se o processo de dissolução for controlado por difusão, o valor de b deve ser 1 ou próximo de 1 de acordo com a teoria do filme de Nernst-Brunner, que afirma que a espessura do filme é inversamente proporcional à velocidade da giração. Entretanto, se o processo de dissolução for controlado puramente por uma reação interfacial, a velocidade de agitação não teria influência alguma sobre a dissolução, e b deve se aproximar de zero.

Se ambos os processos estiverem envolvidos (como na dissolução de ácidos fracos numa solução-tampão), o valor de b deve cair entre 0 e 1, pois que a natureza do fluxo se

altera de laminar para turbulento e a distância desde a interface aumenta; o valor de b também varia de acordo com o tipo de agitação usada.

Outros fatores que influenciam a correlação entre agitação e velocidade de dissolução incluem a densidade da fase sólida, o tamanho e as características do sólido, o girador, o vaso de dissolução e o calor da solução do soluto.

1.10.2. Temperatura

Como a solubilidade de fármacos depende da temperatura, o seu controle cuidadoso durante o processo de dissolução é muito importante e deve ser mantido dentro de $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Geralmente, uma temperatura de 37°C sempre deve ser mantida durante as determinações de dissolução. O efeito de variações de temperatura do meio de dissolução depende principalmente das curvas de temperatura/solubilidade do fármaco e de excipientes da formulação. Para uma molécula dissolvida, o coeficiente de difusão, D, depende da temperatura T de acordo com a equação de Stokes

$$D = kT/(6\pi \eta r)$$

Onde k é a constante de Boltzmann e $6\pi\eta r$ é a força de Stokes para uma molécula esférica (η é a viscosidade em g/cm ou unidades poise e r é o raio da molécula).

1.10.3. Meio de dissolução

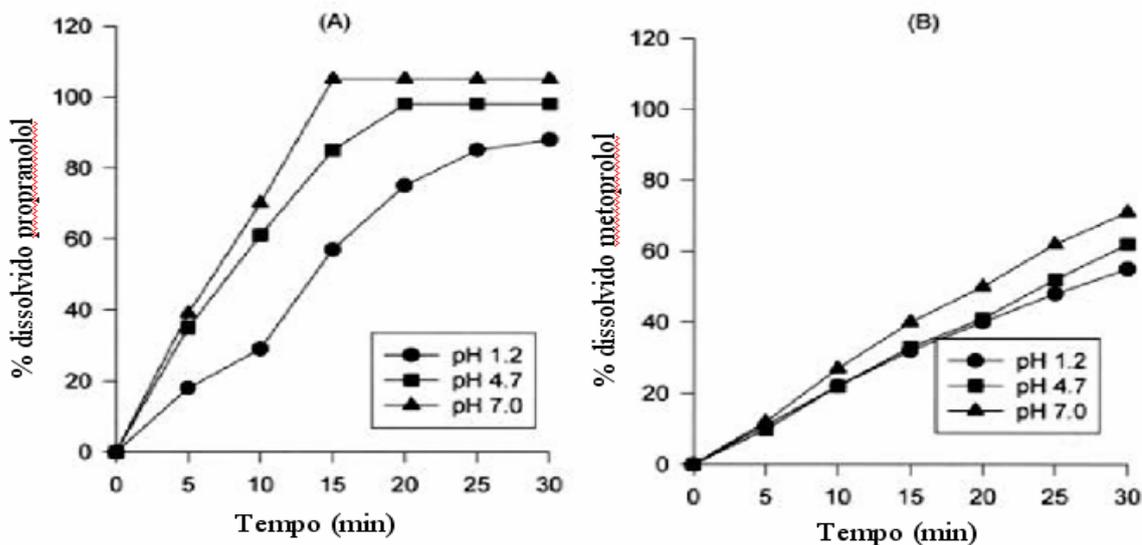
A escolha do fluido apropriado para teste de dissolução depende em grande parte da solubilidade do fármaco, bem como de motivos meramente econômicos e práticos.

1.10.3.1. pH do meio de dissolução

Fisiologicamente a faixa de pH varia entre 1,2 e 6,8; podendo chegar ao pH 8,0 em alguns casos justificados. Para simular o fluido gástrico e intestinal usa-se o pH 1,2 e 6,8 respectivamente. Podendo empregar-se enzimas no meio, devendo ser avaliada a necessidade do uso de enzimas (CDER/FDA,1997).

O pH deve ser ajustado com uma precisão de $\pm 0,05$ unidades de pH do valor especificado na monografia do produto empregando-se potenciômetro calibrado nos casos em que o meio de dissolução for uma solução tampão. A força do tampão também deve ser avaliada

para que alterações durante do experimento não alterem o valor do pH inicial (USP, 2000). Estudos de dissolução realizados para avaliar a influência de diferentes valores de pH's em função da velocidade de dissolução dos beta-bloqueadores confirmaram o efeito sob a velocidade de dissolução (Figura 17) (NATALIE, 2000).



Fonte: Natalie D. Eddington *et al.* Scale-Up Effects on Dissolution and Bioavailability of Propranolol Hydrochloride and Metoprolol Tartrate Tablet Formulations AAPS PharmSciTech, 2000; 1 (2) article 14.

Figura 17: Avaliação da velocidade de dissolução em relação ao efeito da variação de pH.

Inicialmente foram aplicados grande ênfase e esforço na simulação de condições *in vivo*, especialmente pH, tensão superficial, viscosidade e condição sink. Grande parte dos estudos iniciais foi conduzida em HCl 0,1 N ou soluções tamponadas com pH próximo ao do suco gástrico (pH 1,2). A solução ácida tende a desintegrar os comprimidos levemente mais rápidos do que a água e, desse modo, pode melhorar a velocidade de dissolução ao aumentar a área efetiva de superfície. Contudo, por causa da ação corrosiva de vapores ácidos sobre o equipamento de dissolução, atualmente é prática geral usar água destilada, a não ser que estudos de investigação apontem para a necessidade específica de dissolução ácida para gerar dados significativos. Uma outra abordagem para evitar os efeitos nocivos do ácido clorídrico é substituí-lo por substâncias-tampão ácidas, tais como o fosfato ácido de sódio, para manter o pH baixo necessário (FDA-CDRE, 1997).

1.10.3.2. Volume

A solubilidade do fármaco no meio selecionado para o ensaio depende do volume do meio de dissolução, nos casos de fármaco de classe II e IV necessita-se de um maior volume quando a solubilidade é baixa e a quantidade do fármaco na forma farmacêutica é alta, de modo a evitar a saturação da solução (AIACHE *et al.*, 1997; STORPIRTIS & CONSIGLIERI, 1995).

1.10.3.3. Tensão superficial do meio de dissolução

A dissolução de fármacos muito pouco solúveis podem ser aumentados com a utilização de tensoativos através dos mecanismos de molhabilidade, solubilização micelar (SCHOTT, KWAN & FELDMAN, 1982).

O acesso de líquido à superfície sólida é controlada pela molhabilidade da superfície de formas farmacêuticas; sendo muitas vezes o fator limitante no processo de dissolução. A velocidade de molhabilidade é diretamente proporcional a tensão superficial ou tensão interfacial e do ângulo de contato entre a superfície sólida e o líquido. Assim no processo de molhabilidade faz o deslocamento de uma microfase de ar da superfície de sólido substituindo por uma microfase líquida pela incorporação de tensoativos diminuindo o ângulo de contato sólido-líquido e as tensões superficial e interfacial do meio aquoso, aumentando conseqüentemente o processo de penetração do meio dissolvente na matriz sólida.

Na solubilização micelar; à concentração micelar crítica (CMC) deve ser alcançada quando o tensoativo é adicionado em concentração acima a CMC, havendo assim formação de micelas no líquido (fase descontínua) e o fármaco, pouco hidrossolúvel, pode dissolver-se em um sistema de micro emulsões onde a fase contínua é um meio aquoso aparentemente homogêneo. Estudos mostram que a tensão superficial permanece constante, nas condições acima da CMC, indicando que a interface sólido-líquido está saturada e as micelas formadas estão distribuídas no meio de dissolução (SCHOTT, KWAN & FELDMAN, 1982; MARTIN, 1993c; SCHOTT, 1995; HOLLAND *et al.*, 1997)..

A utilização de tensoativos deve ser bem avaliada, pois alguns tensoativos interagem com fármacos produzindo incompatibilidade. Processos com dispersão de agregados ou partículas secundárias em agregados menores ou partículas primárias são formados durante a

defloculação, desagregação ou peptização, os tensoativos (SCHOTT, KWAN & FELDMAN, 1982).

Nos meios de dissolução desenvolvidos para fármacos insolúveis ou pouco solúveis em água (SHAH *et al.*, 1989; SHAH *et al.*, 1995; AMIDON *et al.*, 1995; STOREY, 1996); tem-se empregado tensoativos, sendo os mais freqüentemente utilizados na United States Pharmacopeia (USP 2000), são o lauril sulfato de sódio e o polisorbato 80; onde os baixos níveis dos mesmos fornecem uma melhor correlação entre as condições *in vivo* e os dados *in vitro* (ABDOU, 1995).

Foi demonstrado que a tensão superficial tem um efeito significativo sobre a velocidade de dissolução de fármacos e sua velocidade de liberação a partir de formas farmacêuticas sólidas. Surfactantes e agentes umectantes diminuem o ângulo de contato e desse modo melhoram o processo de penetração da matriz pelo meio de dissolução. A intensificação da velocidade de dissolução do ácido salicílico a partir de uma matriz inerte foi relatada por Singh e colaboradores quando o ângulo de contato, e, foi diminuído de 92° (água) para 31° (usando sulfossuccinato sódico dioctil a 0,01%. A tensão superficial também foi correspondentemente diminuída de 60 para 31 dinas/cm. Os mesmos achados foram obtidos em estudos com benzocaína quando o polissorbato 80 foi usado como agente ativo de superfície.

Outros estudos conduzidos em formulações convencionais de comprimidos e cápsulas também demonstraram melhora significativa da velocidade de dissolução de fármacos pouco solúveis quando surfactantes foram adicionados ao meio de dissolução, mesmo a um nível abaixo da concentração micelar crítica, provavelmente por reduzirem a tensão interfacial. Níveis baixos de surfactantes foram recomendados para serem incluídos no meio de dissolução, pois isso parecia oferecer uma melhor correlação entre os dados *in vitro* e as condições *in vivo*.

Finholt e Solvang compararam o comportamento da dissolução de comprimidos de fenacetina e fenobarbital em suco gástrico humano com aquele em ácido clorídrico diluído com e sem várias quantidades de polissorbato 80 no meio de dissolução. Os dados mostraram que tanto o pH quanto a tensão superficial têm influência significativa na cinética da dissolução. Por exemplo, eles descobriram que não só a velocidade de dissolução era muito maior no suco gástrico diluído como também aumentava com a diminuição do tamanho da partícula, ao passo que o oposto ocorria quando era usado HCl 0,1 N.

1.10.3.4. Viscosidade do meio de dissolução

No caso de processos de dissolução controlados por difusão, poder-se-ia esperar que a velocidade de dissolução diminuísse com o aumento da viscosidade. No caso de processos de dissolução controlados pela interface, contudo, a viscosidade deveria ter pouco efeito. A equação de Stokes-Einstein descreve o coeficiente de difusão, D , como uma função da viscosidade.

Braun e Parrott demonstraram que a velocidade de dissolução do ácido benzóico é inversamente proporcional à viscosidade do meio de dissolução usando-se várias concentrações de sacarose e soluções de metilcelulose.

1.10.3.5. Presença de gases dissolvidos

A presença de gases ou ar dissolvidos no meio pode promover, uma influência física, pois as bolhas existentes no meio podem:

- Ligar-se com partículas agregadas, resultando em concentrações de partículas diferentes ao longo do meio;
- agregar nas malhas da cesta, modificando a porosidade efetiva das mesmas;
- Ligar-se às formas farmacêuticas antes da desintegração, ocasionando redução da área superficial exposta ao solvente promovendo a aglomeração no processo de desintegração e desagregação e/ou alterando a gravidade específica da massa, o que resulta em sua distribuição desordenada no meio;
- alterar o modelo de fluxo;
- impedir o contato na interface sólido-líquido (HANSON, 1991).

A remoção dos gases dissolvidos no meio de dissolução é preconizada pela United States Pharmacopeia (2000) quando os mesmos alterem os resultados do teste. A Farmacopéia Brasileira (1988) e a British Pharmacopeia (1998) determinam que o meio de dissolução deve ser sempre desaerado.

As principais formas de eliminar a presença de ar no meio de dissolução, são filtração a vácuo, borbulhamento de gás Hélio e aquecimento da água sob vácuo com ou sem ultra-

som. (CONCHA, 1992; SKOUG *et al.*, 1997).

1.10.3.6. Temperatura

A temperatura está relacionada com a solubilidade de um fármaco de maneira dependente e geralmente de forma linear. Os efeitos das variações de temperatura estão relacionados com as curvas de solubilidade versus temperatura do fármaco e de seus excipientes (HANSON, 1991; ABDU, 1995). Assim, durante o processo de dissolução deve-se ter um rigoroso controle da temperatura mantendo-se dentro de limites de variação ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) (CÁRCAMO, 1981; ABDU, 1995).

Nos aparelhos de dissolução; deve ser incluído o controle da evaporação do meio de dissolução. Tampas adequadas são fornecidas no equipamento de cilindros alternantes ou aparato 3 e testes indicam que são 99% efetivas. As tampas especificadas para os aparatos 1 e 2 (cubas de precipitação com cesta rotatória ou com pá rotatória, respectivamente) são um pouco primitivas; elas atuam como condensadores, acumulando uma quantidade considerável do meio de dissolução mas retardam a evaporação, o que poderia introduzir erros na faixa de 2% (HANSON, 1991).

1.10.3.7. Sistema e velocidade de agitação

A velocidade de agitação envolvida altera as condições hidrodinâmica do meio afetando diretamente a dissolução dos sólidos. Neste sentido é recomendado manter um fluxo laminar constante, evitando-se um fluxo turbulento, de modo a favorecer a reprodutibilidade nos ensaios (ABDU, 1995).

De maneira geral, condições suaves de agitação devem ser mantidas durante o teste de dissolução para permitir um máximo poder discriminatório e detectar produtos que possam vir a apresentar baixa performance *in vivo*. Usando o aparato 1, a velocidade de agitação comum é 50-100 rpm; com o aparato 2, é 50-75 rpm (SHAH *et al.*, 1992a), e com o aparato 4, a velocidade do fluxo é de 8-50 mL/min (FEDERATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE, 1996). A velocidade de 50 rpm para a pá rotatória é comparável àquela de 100 rpm para a cesta rotatória (HANSON, 1991).

Nos aparatos 1 e 2 a velocidade de rotação do agitador produz uma condição de fluxo que permite uma troca na interface sólido-líquido entre o meio e a forma farmacêutica; esta velocidade produz um fluxo correspondente àquele do aparato 4 e à ação recíproca do aparato 3 (HANSON, 1991; ABDOU, 1995).

1.11 Fatores fisiológicos que afetam a dissolução de fármacos in vivo

As velocidades de dissolução e de liberação *in vitro* podem ser afetadas por vários fatores, podendo estes ser agrupados em três categorias principais:

Propriedades físico-químicas do fármaco: solubilidade, dimensão das partículas (a qual está relacionada com a área de superfície) e o estado de cristalização (FARINHA *et al.*, 1997);

Constituintes da forma farmacêutica: diluentes, desagregantes, aglutinantes, granuladores, lubrificantes e componentes do revestimento (FARINHA *et al.*, 1997);

Ensaio de dissolução adotado (QURESHI & MCGILVERAY, 1999; QURESHI & SHABNAM, 2001).

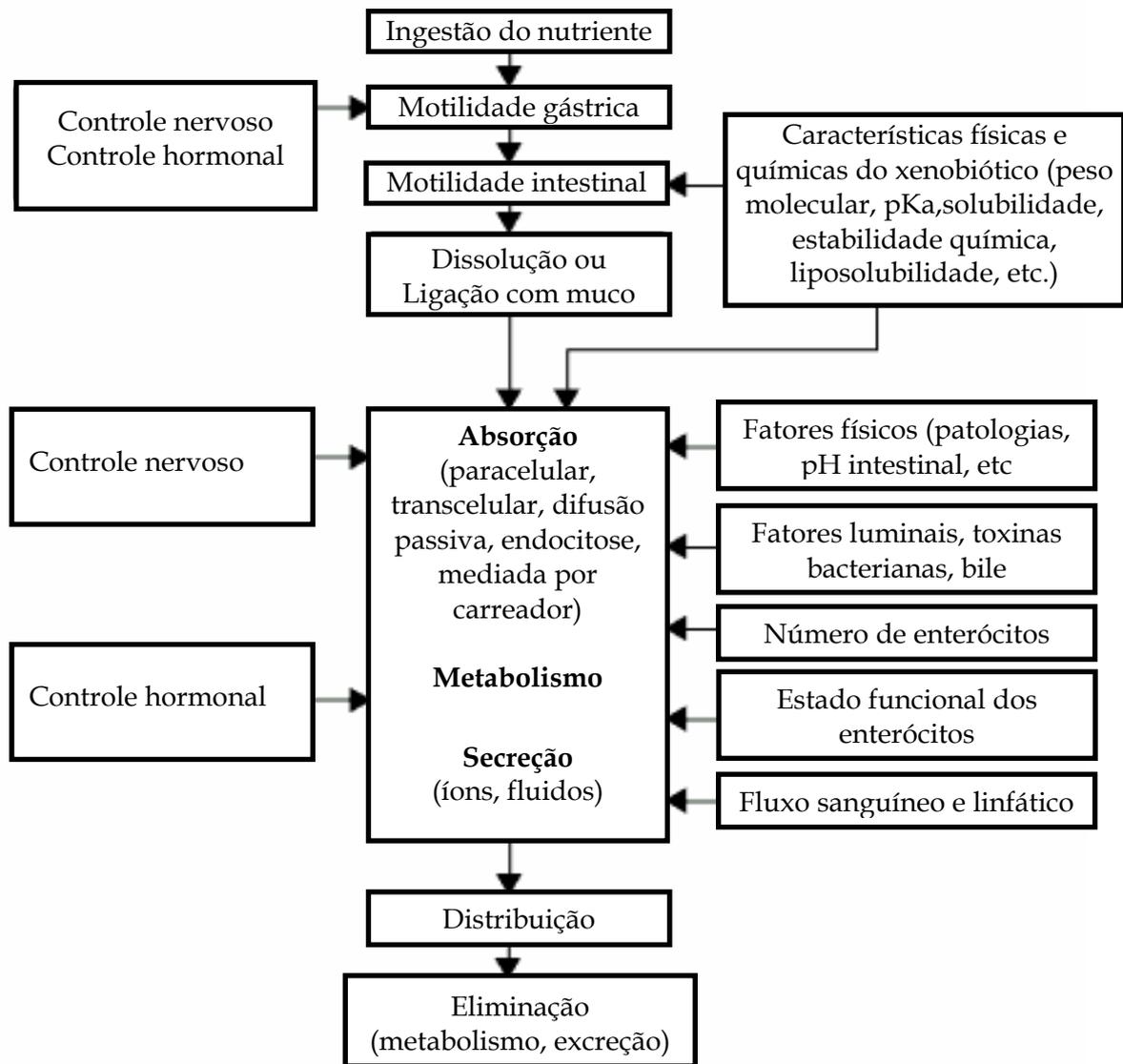
A eficácia clínica de um medicamento após a sua administração por via oral pode ser afetada por diversos fatores (BAYOMI *et al.*, 2001; DE LA CRUZ PASTRANA *et al.*, 2000; DRESSMAN *et al.*, 1998; MACHERAS *et al.*, 1995; ZHANG & SCHWARTZ, 2000):

Fatores inerentes ao fármaco;

Fatores inerentes a forma farmacêutica (nomeadamente a sua composição, que influencia o perfil de liberação);

Fatores fisiológicos (metabolização no trato gastrointestinal ou formação de complexos não-absorvíveis, eficiência do transporte através da parede do trato gastrointestinal na direção apical para basal, metabolização e/ou eliminação durante o seu trajeto para a circulação sanguínea) (Figura 18) (AIACHE *et al.*, 1997; STORPIRTIS & CONSIGLIERI, 1995).

Outros fatores externos como a alimentação do paciente e a administração concomitante de outros medicamentos.



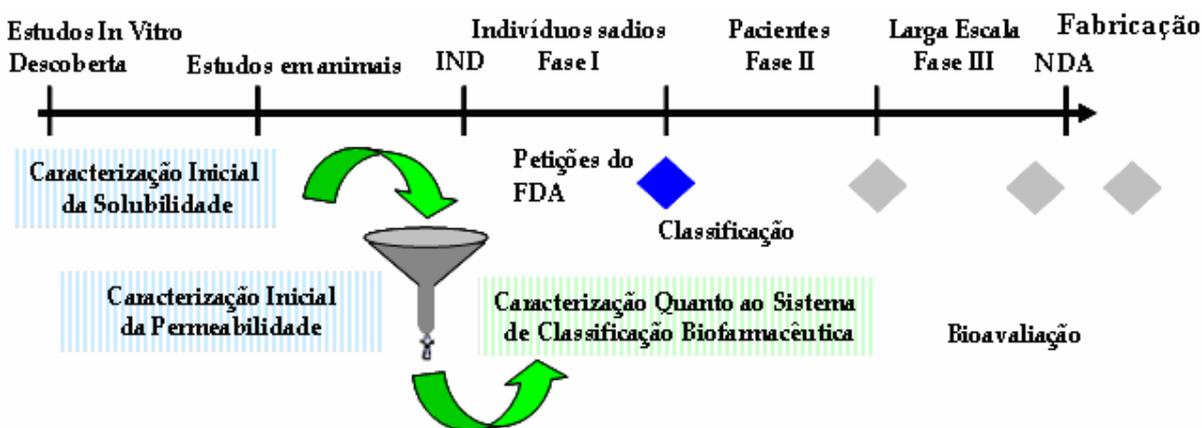
Fonte: CDER/FDA. Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms, 1997.

Figura 18: Fatores que influênciam a absorção intestinal.

Uma vez que o trato gastrintestinal (TGI) não é um sistema estático, a extensão em que ocorrem os fenômenos de liberação, decomposição, complexação e transporte através de parede gastrintestinal deve ser adicionalmente ponderada contra a velocidade de trânsito da forma farmacêutica/fármaco através do TGI. De modo a que um fármaco seja bem absorvido, a sua liberação e transporte devem ser completados dentro do tempo limite para que o fármaco/forma farmacêutica atravesse a zona do TGI, onde é absorvido, e a decomposição e

complexação devem ocorrer mais lentamente do que a liberação ou a absorção (DRESSMAN *et al.*, 1998; MACHERAS *et al.*, 1995).

Diversos grupos de investigação têm desenvolvido métodos para prever a absorção intestinal de fármacos utilizando membranas artificiais, células de cultura, tecidos isolados e a perfusão através de órgãos. Atualmente, o estudo do transporte recorrendo a células Caco-2, uma linha celular humana do carcinoma do cólon, é um método largamente utilizado (PAGLIARA *et al.*, 1999) (Figura 19). Nos estudos com esta linha celular, o fármaco era normalmente dissolvido num meio tampão e adicionado ao lado apical das células Caco-2 sendo o seu transporte para o lado basal posteriormente determinado. Contudo, como as FFLM contêm o fármaco na forma sólida, não dissolvido, no caso de fármacos lipossolúveis, cuja solubilidade e/ou velocidade de dissolução são extremamente baixas, através deste tipo de estudos obter-se-ia uma elevada velocidade de absorção. Recentemente, foi desenvolvida um sistema de dissolução/Caco-2 contínuo para obviar este problema (GINSKI; 1999; POLLI, 1997). No entanto, este sistema ainda não permitia o estudo da influencia das variações de pH no meio. Kobayashi e colaboradores (KOBAYASHI *et al.*, 2001) desenvolveram um novo sistema para a previsão da velocidade de absorção de fármacos tendo em conta a dissolução do fármaco a partir da sua FFLM sólida e as alterações do pH ao longo do TGI.



Fonte: CDER/FDA, 2000.

Figura 19: Implementação de uma estratégia industrial para o Sistema de Classificação Biofarmacêutica.

1.11.1 Os ensaios de dissolução e os parâmetros fisiológicos

Os fatores importantes para a cinética da dissolução de um fármaco podem ser identificados a partir da equação baseada nas modificações de Nernst-Brunner do modelo de Noyes-Witney:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{AD}{\delta} \left(C_s - \frac{Xd}{V} \right)$$

Quadro 4: Parâmetros físico-químicos e fisiológicos importantes para a dissolução de fármacos no trato gastrointestinal.

Fator	Parâmetros Físico-químicos	Parâmetros Fisiológicos
Área de superfície	Tamanho da partícula, molhabilidade	Tensioativos no suco gástrico e bile
Difusibilidade	Tamanho molecular	Viscosidade do conteúdo do lume
Espessura da camada de filme		Padrões de mobilidade e velocidade de fluxo
Solubilidade	Hidrofilia, estrutura cristalina e solubilização	pH, capacidade tampão, bile, componentes dos alimentos
Quantidade do fármaco já dissolvido		Permeabilidade
Volume de solvente disponível		Secreções, fluídos co-administrados

Onde A é a área efetiva da superfície da forma farmacêutica, D é o coeficiente de difusão do fármaco, d é a espessura efetiva da camada de difusão adjacente à superfície de dissolução, C_s é a solubilidade de saturação do fármaco sob as condições do lúmen GI, X_d é a quantidade de fármaco já dissolvido e V é o volume do meio de dissolução. Alguns destes fatores são primeiramente influenciados pelas propriedades físico-químicas do fármaco, mas alguns são também influenciados pelas condições do TGI (Quadro 4) (DREEMAN *et al.*, 1998).

Os fatores-chave da dissolução de fármacos no TGI são: a composição, o volume e a hidrodinâmica do conteúdo do lúmen após a administração da forma farmacêutica. Apenas

quando estes fatores são devidamente reproduzidos *in vitro* poderemos esperar prever corretamente as limitações da dissolução na absorção.

Além destes fatores, a permeabilidade da parede do TGI ao fármaco desempenha papel importante na manutenção das condições “sink” (menos de 20% da concentração de saturação) na dissolução, as quais são requeridas para atingir a velocidade de dissolução mais rápida possível. Para fármacos altamente permeáveis, as condições “sink” são provavelmente mantidas, caso no qual a velocidade de dissolução por unidade de superfície será constante e próxima da velocidade de dissolução inicial. Para fármacos menos permeáveis, a velocidade de dissolução por unidade de superfície diminuirá, a velocidade de dissolução por unidade de superfície diminuirá com o tempo, devido ao aumento gradual do fármaco em solução no lume GI (DRESSMAN *et al*, 1998).

As condições do TGI variam largamente quer intra quer inter-individualmente. A variabilidade inter-individual é devida a variação genéticas normais nas populações bem como de estados de doença. A variabilidade intra-individual pode ser resultado do peristaltismo, ingestão de alimentos, nível de atividade física e nível de estresse, entre outros.

1.11.2 Meios de dissolução e composição do TGI

Tem-se tentado ajustar as condições dos testes *in vitro* às condições fisiológicas com o objetivo de aumentar o seu valor preditivo. No entanto, esta pode não ser sempre a opção mais adequada, sendo preferível a escolha de condições de ensaio razoáveis e exequíveis, baseadas nas características físico-químicas do fármaco em questão e que se aproxime das condições fisiológicas. Vários trabalhos demonstraram que tais condições podem resultar igualmente em interpretações incorretas, não estando aptas a garantir rotineiramente resultados *in vitro* relevantes para a situação *in vivo* (FARINHA *et al.*, 1997; MOLLER & SIEWERT,1995).

Estabeleceram-se as seguintes recomendações em diversas referências (AIACHE *et al.*, 1997; FDA-CDER, 1997a; MOLLER & SIEWERT, 1995; EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 1997; SIEVERT, & SIEWERT,1998):

- meio: recomenda-se meio aquoso. A água como meio de dissolução é permitida por algumas Guidelines (AIACHE *et al.*, 1997; FDA-CDER, 1997; EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 1997), mas requer sempre justificativa.

- volume: para os aparelhos com pá ou cesto, deve variar entre 50 a 1000 mL (900 mL é o mais comum);
- pH: os valores de pH recomendados variam entre as diversas farmacopéias, devendo situar-se entre 1 e 7,8. Valores mais elevados de pH devem ser justificados caso a caso e, em geral, não deverão ser superiores a 8;
- suco gástrico artificial; o seu uso tem que ser devidamente demonstrado e fundamentado;
- agitação; as diferentes farmacopéias e guidelines recomendam velocidades de rotação variados, que variam usualmente entre 50 e 100 rpm. No caso do aparelho de fluxo contínuo, deve-se estabelecer um caudal entre 8 e 50 mL/min. Quanto aos cilindros oscilantes, a velocidade ou o tempo de cada revolução é especificada em cada monografia.
- temperatura: deve estabelecer-se a 37° C (0,5° C);
- as condições de submersão deverão ser tais que o processo de dissolução não seja significativamente influenciado pelas características de solubilidade;
- desgaseificação: deve ser alvo de uma validação caso-a-caso, na medida em que há formulações que lhe são sensíveis e outras que se lhe revelam independentes, tornando-a desnecessária. No caso do sistema de fluxo contínuo é obrigatória;
- submersores: salvo raras exceções, tais como a Farmacopéia Japonesa, não existem especificações estabelecidas quanto a utilização quando à utilização de submersores. Estes dispositivos podem influenciar significativamente o perfil de solução *in vitro* de um fármaco. Conseqüentemente, também a sua utilização tem que ser objeto de validação caso-a-caso, bem como de estudos comparativos *in vitro- in vivo*.

Após a ingestão de alimentos, as condições do TGI variam, o que pode causar alteração da liberação do fármaco a partir da FFLM. Têm sido realizados diversos testes *in vitro* sob condições experimentais distintas na tentativa de prever e avaliar potências riscos durante a terapia. Os efeitos na biodisponibilidade de FFLM podem ser apenas parcialmente simulados *in vitro* e as correlções aos resultados dos estudos *in vivo* são relativamente fracas. Os resultados de diversos estudos (*in vitro vs in vivo*) mostra que a previsão dos efeitos dos alimentos é quase impossível (SIEVERT & SIEWERT, 1998).

Não obstante, baseados nos parâmetros fisiológicos, podem ser sugeridos os seguintes meios para simular as condições existentes nos estômagos e no intestino delgado, quer nos estudos de jejum quer alimentado.

1.11.2.1. Meio gástrico

O quadro 4 mostra a composição de um meio de dissolução simulando as condições gástricas no estado de jejum. O laurilsulfato de sódio está presente para reduzir a tensão superficial aos valores referência (entre 35 e 45 mN. m⁻¹), que são inferiores aos da água (DRESSMAN *et al.*, 1998; FINHOLT & SOLVANG, 1968).

No estado alimentado, a composição do lume do estômago dependerá grandemente do tipo de alimentos ingeridos. A utilização de “Long-Life-Milk” e “Ensure” tem sido sugerida como representativa de míos adequados para a simulação de estados alimentados no estômago, na medida em que estes contêm as velocidades adequadas de gordura, proteínas e carboidratos de carbono (DRESSMAN *et al.*, 1998; MACHERAS *et al.*, 1987).

Quadro 5: Meio de dissolução para simular as condições gástricas no estado de jejum

HCL		0,01-0,05 N
Lauril sulfato de sódio		2,5g
Cloreto de sódio		2g
Água destilada	q.s.p.	1000mL

1.11.2.2. Meio intestinal

As diferenças-chave entre as condições dos meios gástrico intestinal são a presença da bile, e o valor de pH mais elevado. Os sais biliares e a lecitina facilitam a molhagem dos sólidos e a solubilização dos fármacos lipossolúveis em micelas (DRESSMAN *et al.*, 1998; MITHANI *et al.*, 1996).

O Quadro 5, mostra a composição de um meio a simular as condições no intestino delgado no estado de jejum (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Quadro 6: Meio para simulação das condições no estado de jejum no intestino delgado

KH ₂ PO ₄		0,029 M
NaOH	q.s.p.	pH 6,8 M
Taurocolato de sódio		5 mM
Lecitina		1,5 mM
KCl		0,22 M
Água destilada	q.s.p.	1000 mL

pH= 6,8; osmolaridade 280-310mOsm; capacidade tampão 10± 2 mEq/L/pH

O taurocolato de sódio representa os sais biliares, uma vez que o ácido cólico é um dos principais sais da bile humana. Além disso, uma vez que o conjugado com a taurina tem baixo pKa, há pouca probabilidade de precipitação ou de mudança no tamanho micelar com variações mínimas de valor de pH. A concentração adequando de sais biliares para simular o estado de jejum é de 3-5 mM. A lecitina está presente numa velocidade de aproximadamente 1:3 em relação aos sais biliares, representativa das velocidades *in vivo*, as quais estão normalmente entre 1:2 e 1:5.

O tampão fosfato é usado como substituto do tampão fisiológico, bicarbonato, para evitar a instabilidade do valor de pH devido a reações com oxigênio. O valor de pH é de cerca de pH 6,8, o qual é geralmente representativo de valores medidos a partir do duodeno médio até ao íleo Quadro 6. Os dados indicam que a capacidade tampão nos estados de jejum é muito inferior aos estados alimentados ou aos meios de dissolução oficiais, por isso o meio referido na Quadro 7 é apenas ligeiramente tamponado. Um volume de 500 mL está de acordo com os valores referidos na literatura para o volume no estado de jejum (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Quadro 7: pH no intestino delgado em humanos saudáveis nos estados de jejum e alimentado

Localizado	pH no estado	pH no estado
	de jejum	alimentado
Duodeno	4,9	5,2
	6,1	5,4
	6,3	5,1
	6,4	
Jejuno	4,4-6,5	5,2-6,0
	6,6	6,2
Íleco	6,5	6,8-7,8
	6,8-8,0	6,8-8,0
	7,4	7,5

Muitos fármacos que são altamente lipofílicos (SCB Classe II) são melhores absorvidos quando administrados juntamente com uma refeição do que no estado de jejum. O meio proposto na Quadro 7 pode ser adequado para avaliar este efeito. O meio contém tampão acetado e m vez de fosfato, para atingir capacidade tampão e osmolaridade mais elevadas mantendo o pH baixo representativo das condições duodenais do estado alimentado. A lecitina e o taurocolato estão presentes em concentrações consideravelmente mais elevadas do que no meio que simula o estado de jejum. Devido à indução da produção da produção de secreções pelos alimentos, sugere-se volume de 1 L (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Quadro 8: Meio para simulação das condições no estado de alimentado no duodeno

Ácido acético		0,144 M
NaOH	q.s.p.	pH 5
Taurocolato de sódio		15 mM
Lecitina		4 mM
KCL		0,19 M
Água destilada	q.s.p.	1000mL

pH=5; osmolaridade 485-535 mOsm; capacidade tampão 76 ± 2 mEq/L/pH

Após a ingestão de alimentos, estão também presentes gorduras e óleos e os derivados da ingestão, os quais podem modificar ainda mais as interações de alguns fármacos com as micelas (Quadro 8). Se a forma farmacêutica contém excipientes graxos (ex. cápsulas moles de gelatina) e /ou o fármaco é muito lipofílico, pode valer a pena considerar a adição de mono e diglicerídeos e lípase ao meio para simular a participação de fase oleosa e a digestão (DRESSMAN *et al.*, 1998).

1.12. Modelo hidrodinâmico

A maioria dos dados disponíveis relativamente à hidrodinâmica do TGI é de natureza qualitativa não conducente a interpretação em termos de capacidade para selecionaram padrão de agitação representativo para os aparelhos de dissolução. Os estudos usados para comparar os sistemas de dissolução *in vitro* com as condições *in vivo* têm consistido em correlações empíricas *in vivo/in vitro*. O trabalho de Katori e colaboradores (Katori et al., 1995), por exemplo, indica que, para formas farmacêuticas de liberação correlacionam-se melhor com os resultados *in vivo*. No entanto, Costa e Sousa Lobo, estudarem o perfil de dissolução de formas farmacêuticas de liberação prolongada de diltiazem, concluíram que quando se utiliza o sistema de dissolução USP 2 (pás) a baixas rotações não se seguem as condições sink e o perfil de dissolução real dificilmente pode ser avaliado desta forma (COSTA & LOBO, 2001).

Fármacos administrados oralmente passam por várias partes do trato gastrintestinal (TGI), podendo ser absorvidos por difusão passiva em diversos locais. Para muitos fármacos, o local ótimo para absorção, por esta via, é a porção superior do intestino delgado, devido a sua grande área superficial e alta perfusão (SHARGEL & YU, 1999).

Após a administração de uma forma farmacêutica sólida, os principais fatores fisiológicos que afetam a dissolução do fármaco no TGI e, conseqüentemente, sua absorção, são a composição, o volume e a hidrodinâmica do conteúdo no lúmen.

As condições no lúmen do TGI variam amplamente inter e intra-indivíduos. Variações interindividuais resultam de uma diferença genética normal na população (como no caso de força cardíaca, função hepática e outros parâmetros fisiológicos), assim como estados de doença relacionados ao TGI. Variações intra-individuais podem ocorrer com o resultado do peristaltismo, ingestão de alimento, nível de atividade física e de estresse, dentre outros (DRESSMAN *et al.*, 1998).

1.12.1 Composição do conteúdo no trato gastrintestinal

Vários fluidos são secretados pelo TGI na presença de alimentos e líquidos ingeridos juntamente com as formas farmacêuticas, incluindo ácido clorídrico, bicarbonato, enzimas, tensoativos, eletrólitos, muco e água. Dessa forma, parâmetros que podem influenciar a solubilidade e o grau de dissolução de um fármaco, como pH, capacidade tampão, presença de tensoativo e enzimas, e volume do conteúdo luminal, variam amplamente com a localização no TGI e com a relação entre o alimento ingerido e a administração do fármaco.(DRESSMAN *et al.*, 1998).

1.12.2 pH e capacidade tampão

Na cavidade oral e no esôfago o pH é, respectivamente, 7,0 e 5,0-6,0 (SHARGEL & YU, 1999), enquanto que no estado de jejum os valores do pH gástrico, estão na faixa de 1,4 a 2,1 para indivíduos saudáveis. Sendo assim o meio de dissolução adequado para simular as condições do estado de jejum gástrico terá valores de pH entre 1,5 e 2,0. Após a ingestão de uma refeição, o suco gástrico é inicialmente tamponado para um pH menos ácido dependendo da composição do alimento onde os valores do pH gástrico, estão na faixa de 3,0 a 7,0, e

dependendo da quantidade, o pH gástrico retorna aos valores do estado de jejum dentro de duas a três horas. Dessa forma apenas os medicamentos ingeridos concomitante ou em seguida às refeições encontram um pH gástrico elevado sob circunstâncias fisiológicas normais (GRAY & DRESSMAN *apud* DRESSMAN *et al.*, 1996).

Devido a neutralização; através de íons bicarbonato secretados pelo pâncreas, do ácido gástrico que entra no intestino os valores de pH intestinal são consideravelmente mais altos que os de pH gástrico. Os valores de pH aumentam gradualmente entre o duodeno e o íleo e variam coma alimentação. Estes valores estão na faixa de 4,9 a 6,4 e de 5,1 a 5,4 para o duodeno no estado de jejum e após alimentação, respectivamente; para o jejuno, estes valores são de 4,4 a 6,6 e 5,2 a 6,2 e, para o íleo, de 6,5 a 8,0, independente da presença de alimentos (GRAY & DRESSMAN *apud* DRESSMAN *et al.*, 1996). Os valores de pH no colon são de 5,5-7,0 e, no reto, de 7,0 (SHARGEL & YU, 1999b).

Um fator determinante para a dissolução de fármacos ionizáveis é o pH do microambiente que circunda a camada de difusão de uma partícula sólida. A determinação do pH do meio é influenciada pela capacidade tampão de alguns alimentos ingeridos, em adição à solubilidade intrínseca e à constante de ionização do fármaco, alterando a dissolução do mesmo (DRESSMAN *et al.*, 1998).

1.12.3 Tensoativos

A presença de tensoativos no suco gástrico é detectada por sua tensão superficial (35-45 mN/m, no estado de jejum), que é inferior a da água. No intestino delgado, a secreção da bile resulta em concentrações substanciais de sais biliares e lecitina, formando micelas, mesmo no estado de jejum (DRESSMAN *et al.*, 1998).

1.12.4 Enzimas

A saliva possui ptialina (amilase salivar), que digere amido, e mucina, uma glicoproteína que lubrifica alimentos e pode interagir com fármacos (SHARGEL & YU, 1999b)

A principal enzima encontrada no suco gástrico é a pepsina (DRESSMAN *et al.*, 1998). Lipases, amilases, tripsina, quimotripsina e carboxipeptidases são secretadas pelo pâncreas para a luz do intestino delgado, em resposta à ingestão de alimentos (DRESSMAN *et al.*, 1998; SHARGEL & YU, 1999). As enzimas do intestino grosso são secretadas pela flora bacteriana ali residente (DRESSMAN *et al.*, 1998).

1.12.5 Volume

No estado de jejum o volume do conteúdo do estômago é pequeno, em torno de 20 a 30 mL; no intestino delgado é de aproximadamente 6 litros, devido às secreções recebidas (Quadro 9), acrescentadas da água secretada pelas paredes intestinais, o intestino grosso recebe cerca de 1,5 litros de fluido diariamente, dos quais cerca de 1,3 litros são absorvidos (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Quadro 9: Secreção diária de sucos intestinais

Secreções	Volume diário (mL)
Saliva	1.200
Secreção gástrica	2.000
Secreção pancreática	1.200
Bile	700
Suco entérico	2.000
Secreção das glândulas de Brunner	50
Secreção do intestino grosso	60

(Fonte: GUYTON & HALL, 1997a)

1.12.6 Motilidade gastrintestinal

A motilidade gastrintestinal promove o deslocamento do fármaco através do tubo alimentar, de modo que o mesmo pode não permanecer no seu sítio de absorção logo após a administração oral de uma forma farmacêutica, sendo assim a sua localização exata dentro do TGI torna-se difícil.

O tubo alimentar pode conter alimento recentemente ingerido (estado alimentado ou digestivo) ou estar no estado de jejum ou interdigestivo influenciando nos movimentos fisiológicos do fármaco dentro do TGI. Durante o estado de jejum ou interdigestivo, ciclos alternados (regulares e irregulares) de atividade atuam como um movimento propulsivo, que esvazia o TGI superior até o reto; no estado alimentado as contrações são irregulares, misturando o conteúdo intestinal e empurrando-o em direção ao cólon, em pequenos segmentos (SHARGEL & YU, 1999).

Os dois tipos básicos de movimentos do tubo digestivo são:

- Movimentos de mistura: mantém o conteúdo intestinal sempre bem misturado e, na maior parte do tubo digestivo, são causados ou por contrações peristálticas, ou por contrações constritivas locais de pequenos segmentos da parede intestinal;

- Movimentos propulsivos (peristálticos): possibilitam que o alimento seja levado ao longo do tubo digestivo numa velocidade apropriada para a digestão e absorção; o movimento básico é a peristalse, em que um anel contrátil aparece em torno do intestino e se move para diante, impulsionando qualquer material que esteja a sua frente (GUYTON & HALL, 1997b).

1.12.6.1 Motilidade gástrica

A atividade motora gástrica é mínima no início do jejum; todavia, à medida que ele se prolonga, as contrações gástricas tomam-se progressivamente mais fortes. Quando o alimento penetra no estômago, as contrações peristálticas começam a se propagar, sendo responsáveis pela mistura do alimento ingerido com as secreções gástricas e pela produção das forças necessárias ao esvaziamento gástrico (KNOEBEL, 1986).

Anatomicamente, um medicamento engolido rapidamente atinge o estômago; eventualmente, este esvazia seu conteúdo para o intestino delgado. Devido ao fato do duodeno ter uma maior capacidade para a absorção de fármacos, um atraso no esvaziamento gástrico, retardará a velocidade e, possivelmente, a extensão da absorção do fármaco (SHARGEL & YU, 1999).

1.12.6.2 Motilidade do intestino delgado

O alimento ingerido, que é liquefeito e parcialmente digerido no estômago, penetra no intestino delgado, onde ocorre a principal parte da digestão e absorção (KNOEBEL, 1986).

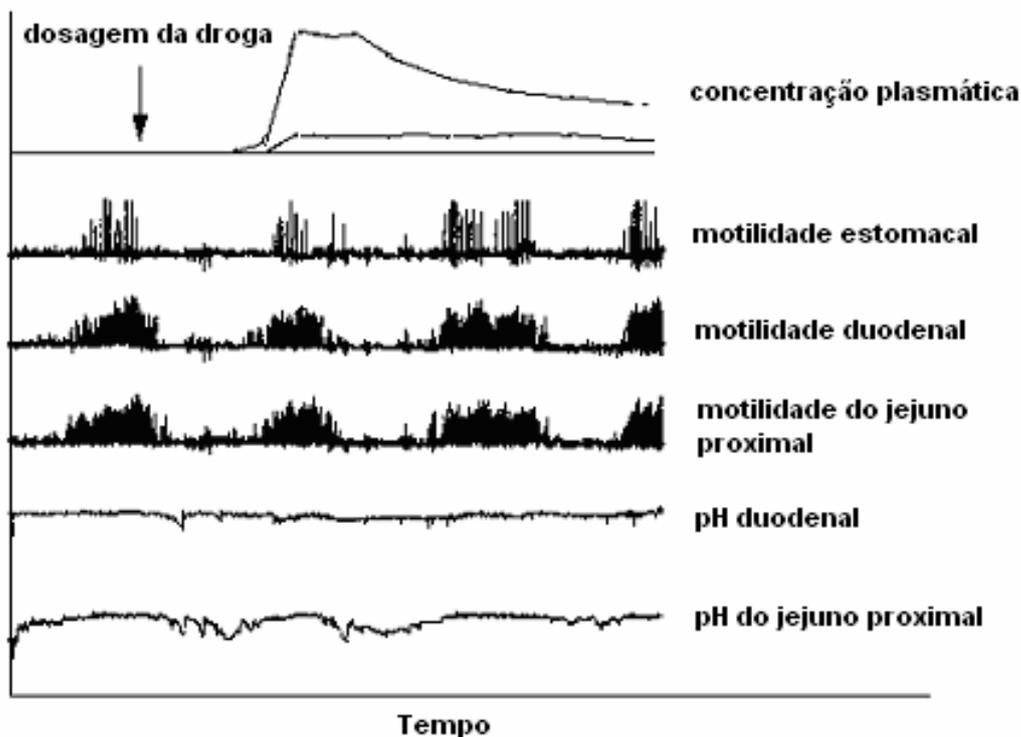
As contrações segmentares servem, principalmente, para misturar o conteúdo intestinal com os sucos digestivos, permitindo um contato mais íntimo das partículas do fármaco com as células da mucosa intestinal, facilitando sua absorção (KNOEBEL, 1986; SHARGEL & YU, 1999). O peristaltismo, cuja função é propelir o conteúdo ao longo do intestino, em condições normais, ocorre lentamente, com velocidade de 1 a 2 cm por segundo e caminha apenas 4 a 5 cm, permitindo o trânsito lento necessário para a realização dos processos absorptivos (KNOEBEL, 1986).

1.12.6.3 Motilidade do intestino grosso

As funções do intestino grosso são a absorção de água e eletrólitos do quimo e o armazenamento de matéria fecal até que possa ser expelida (GUYTON & HALL, 1997). Quando existe material na porção proximal, verifica-se a ocorrência de contrações segmentares, produtoras de movimento limitado, capazes de expor o conteúdo à mucosa, proporcionando absorção de água e formação de massa fecal sólida (KNOEBEL, 1986).

Os fármacos bem absorvidos nesta região são bons candidatos para formas farmacêuticas de liberação sustentada (SHARGEL & YU, 1999).

O esquema abaixo representa o monitoramento simultâneo do nível plasmático do fármaco e motilidade intestinal (Figura 20)



Fonte: CDER/FDA, 1998.

Figura 20: Monitoramento simultâneo do nível plasmático do fármaco e motilidade intestinal.

1.12.7 Fluxo e tempo total de permanência

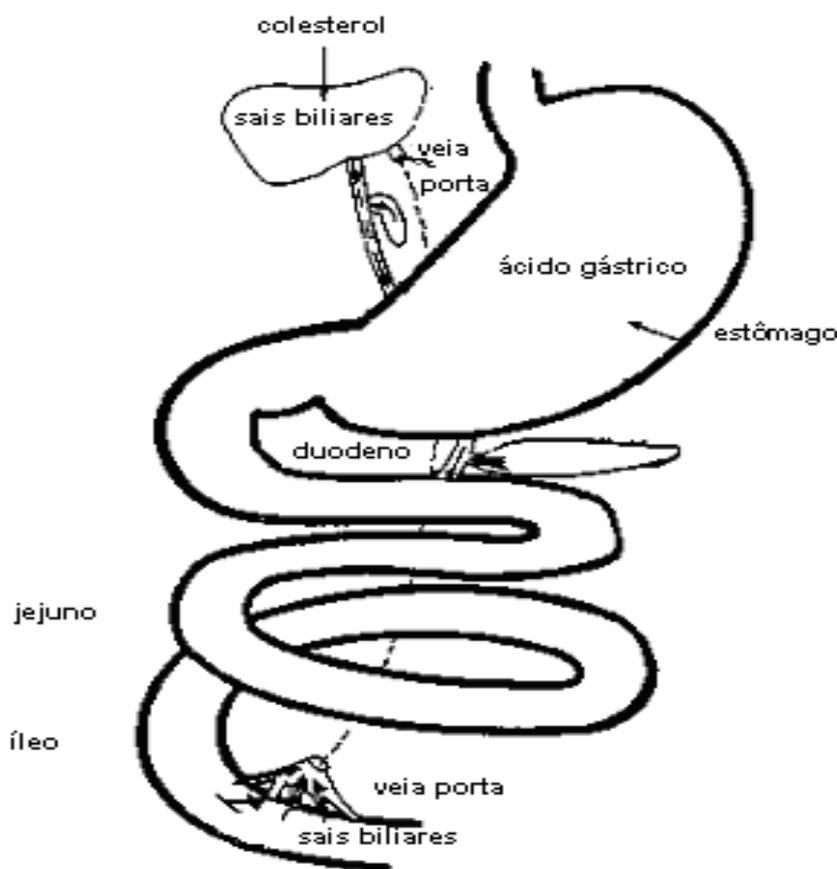
O tempo total de trânsito é compreendido pelos tempos de permanência no esôfago, estômago, intestinos delgado e grosso, e reto (DRESSMAN *et al.*, 1998). O tempo de trânsito do fármaco no TGI depende de suas propriedades farmacológicas, do tipo de forma farmacêutica e de vários fatores fisiológicos (SHARGEL & YU, 1999).

Na ausência de condições patológicas, o tempo de permanência esofageal, para muitas formas farmacêuticas, é usualmente na faixa de segundos a minutos, representando um papel menor no perfil de trânsito total.

No estômago este tempo pode ser muito curto, como poucos minutos, ou muito longo, como meio dia, dependendo dos estados de jejum/alimentado do indivíduo e da forma farmacêutica. Esvaziamento rápido de fluidos ocorre quando estes estão na ausência de alimento e com volume suficiente. No estado de jejum, o esvaziamento de sólidos depende muito da motilidade gástrica no momento da administração e, principalmente, do volume do

fluido que é ingerido com o sólido (o fluxo de esvaziamento gástrico pode atingir 40 mL/min imediatamente após a ingestão de 400 mL de líquido) (DRESSMAN *et al.*, 1998). Vários fatores podem diminuir a velocidade de esvaziamento gástrico, como alimentos ricos em gordura, bebida gelada e fármacos anticolinérgicos; grandes partículas, incluindo cápsulas e comprimidos, atrasam de 3 a 6 horas na presença de alimentos. Os líquidos são geralmente esvaziados mais rapidamente que os sólidos (SHARGEL & YU, 1999).

O esquema abaixo (Figura 24) representa o caminho percorrido durante o processo de absorção de um fármaco.



Fonte: CDER/FDA, 1998.

Figura 24: Tubo gastrointestinal

O tempo de trânsito no intestino delgado (entre 1 a 3 horas) praticamente não sofre influência quando comparado para alimentos líquidos e sólidos, estados de jejum e alimentado, ou diferentes tipos de formas farmacêuticas (tamanho e densidade). O fluxo nesta parte do intestino é largamente irregular durante o jejum, tendo valores entre 0 e 2 mL/min; após alimentação, o fluxo aumenta, com valores variando de 0 a 7 mL/min (DRESSMAN *et*

al., 1998).

Um fármaco pode levar de 4 a 8 horas para atravessar o estômago e o intestino delgado durante o estado de jejum; este tempo pode aumentar (8 a 12 horas) no estado alimentado (SHARGEL & YU, 1999).

O trânsito através do intestino grosso dura de horas a dias e ocorre com área extensiva mistura dos conteúdos. Em geral, o tamanho da forma farmacêutica tem pequeno efeito no tempo de trânsito, o qual é mais influenciado pela hora da dosificação (matinal ou noturna) (DRESSMAN *et al.*, 1998).

1.13 Validação dos sistemas

A definição de métodos de calibração e validação dos equipamentos utilizados nos ensaios de liberação *in vitro* tem sido objeto de imensa discussão, dada a grande importância que estes parâmetros possuem para a credibilidade de resultados relatados.

A avaliação do desempenho do equipamento de dissolução com recurso a calibrações tem por objetivo comprovar a validade dos resultados dos ensaios de dissolução efetuados em cada equipamento específico. A FIP recomenda nas suas Guidelines de 1995 a utilização de comprimidos calibradores da USP (“Desintegrating”-prednisona e “Non-Desintegrating”-ácido salicílico) (MOLLER & SIEWERT, 1995; USP-24, 2000).

Na qualificação do equipamento devemos levar em consideração, além das especificações do aparelho de dissolução, os parâmetros críticos como a temperatura e o volume do meio de dissolução, a velocidade de rotação (ou caudal, no caso do sistema de fluxo contínuo, ou oscilação, no caso dos cilindros oscilantes), procedimento de amostragem e método de quantificação (FARINHA *et al.*, 1997).

A validação/qualificação de um sistema de dissolução envolve várias etapas (HANSON-RESEARCH-COPORATION, 1996):

Fabricante: Validação estrutural;

Comprador: D.Q. (Design Qualification);

Validação funcional (Qualificação);

- I.Q. (Installation Qualification);
- O.Q. (Operational Qualification);
- P.Q. (Performance Qualification)

Validação de manutenção

Os modernos laboratórios que efetuam ensaios de dissolução estão aumentando a sua sofisticação, sendo os requisitos de I.Q., O.Q. e P.Q. operações de rotina atualmente. A manutenção preventiva e a calibração periódica do equipamento são parte integrante deste processo de garantia qualidade, neste aspecto, os comprimidos de calibração continuarão a desempenhar importante papel na qualificação do desempenho do equipamento (HANSON-RESEARCH-CORPORATION, 1996).

O ensaio de dissolução deve ser validado quanto à sua especificidade e linearidade na gama de concentrações esperada. A exatidão e a precisão devem ser determinadas tanto no limite inferior como no superior da concentração esperada. A estabilidade da substância ativa dissolvida no meio deve, também, ser avaliada (EEC-DIRECTIVE, 1992).

2. REFERÊNCIA

ABDOU, H. M.. Dissolução. In: Remington: *A ciência e a Prática da Farmácia*. 20. ed Easton: Editora Guanabara Koogan S.A, 2004. v. 1 pp. 674 - 682.

ABDOU, H. M. Dissolution. In: *Remington: the science and practice of pharmacy*. 19 ed. Easton: Mack Publishing Company, 1995. v. 1. p. 593-604.

ABDOU. H. M. Theory of dissolution and Theoretical concepts for the release of a drug from a dosage form. In: *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*. GENNARO, A., MIUDA, B., HASSERT, G. L. & EDWICK, T.. Eds.; Mack Pubshmg Company: Easton, PA, 1989; pp 11-52.

ADAMS, E., COOMANS, D., SMEYERS-VERBEKE, J., MASSART, D. L. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 226, n. 1-2, p. 107-125, 2001^a.

ADAMS, E., DE MAESSCHALCK, R., DE SPIEGELEER, B., VANDER HEYDEN, Y., SMEYERS VERBEKE, J., MASSART, D.L. Evaluation of dissolution profiles using principal component analysis. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 212, n. 1, p. 41-53, 201b.

AHMED, M. & ENEVER, R. P. (1976). Influence of magnesium stearate on the dissolution and biological availability of sulphadiazine tablet formulations. *J. Pharm. Pharmac.*, **28**, p. 5.

AIACHE, J. M., AOYAGI, N., BLUME, H., DRESSMAN, J., FRIEDEL, H. D., GRADY, L. T., GRAY, V., HELBOE, P., HURBERT, B., KOPP-KUBEL, ., KRÄMER, J., KRISTENSEN, H., LANGENBUCHER, F., LEESON, L., LESKO, L., LIMBERG, J., MCGILVERAY, I., MÖLLER, H., QURESHI, S., SHAH, V. P., SIEWERT, M., SÜVERKRÜP, R., WALTERSSON, J. °, WHITEMAN, D., WIRBITZKI, E. FIP Guidelines for dissolution testing of solid oral products. *Dissol. Technol.*, Liberty, v. 4, n.4, p.5-14, 1997.

AMIDON, G.L., LENNERNAS, H., SHAH, V.P. & CRISON, J.R. (1995). A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification - the Correlation of in-Vitro Drug Product Dissolution and in-Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, **12**, 413-420.

ADLDN, D. A. et al., "The Effect of Mannito1 on the Oral Bioavailability of Cimetidine" *J. Plorm. Sei.* 84 (12),1405-1409 (1995).

ANWAR, S., FELL, J.T. & DICKINSON, P.A. (2005). An investigation of the disintegration of tablets in biorelevant media. *International Journal of Pharmaceutics*, 290, 121-127.

BAKER, R. W., LONSDALE, H. S. Controlled release: mechanisms and rates. In: TAQUARY, A.C., LACEY, R.E., eds. *Controlled release of biologically active agents*. New York: Plenum Press, 1974. p. 15-71.

BALAN, G., TIMMINS, P., GREENE, D.S. & MARATHE, P.H. (2000). In-vitro in-vivo correlation models for glibenclamide after administration of metformin/glibenclamide tablets to healthy human volunteers. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 52, 831-838.

BANAKAR, U. V. Pharmaceutical Dissolution Testing. DEKKER, M., ed., New York: Marcel Dekker, 1992. p. 55-100.

BANKER, G. S. & ANDERSON, N. R. Tablets. In: LACHMAN, L. LIEBERMAN, H. A. & KANIG, J. L. *the theory and practice of industrial pharmacy*. 3th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. p. 239-345. BALAKRISHNAN, A., REGE, B.D., AMIDON, G.L. & POLLI, J.E. (2004). Surfactant-mediated dissolution: Contributions of solubility enhancement and relatively low micelle diffusivity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93, 2064-2075.

BANKER, G.S., ANDERSON N.R., Tablets, in *The Theory and Practice of Industrial pharmacy*, L. Lachman, H.A. Lieberman, and J. L. Kanig, Eds. 9 Lea and Febiger, Philadelphia, PA, 3d ed., 1986, pp. 293-344.

BARTSCH, S.E. & GRIESSER, U.J. (2004). Physicochemical properties of the binary system glibenclamide and polyethylene glycol 4000. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 77, 555-569.

BAVEJA, S.K., RANGA, R.K.V., SINGH, A. and GOMBAR, V.K., Release characteristics of some bronchodilators from compressed hydrophilic polymeric matrices and their correlation with molecular geometry. *Inr. J. Pharm.*, 41 (1988), 55-62.

BAYOMI, M. A., AL SUWAYEH, S.A., EL HELW, A. R. Excipient-excipient interaction in the design of sustained-release theophylline tablets: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 27, n.6, p. 499-56, 2001.

BHANJA, R.S., PAL, T.K. In vitro release kinetics of salbutamol sulfate microcapsules coated with both Eudragit RS 100 and Eudragit RL 100. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.20, n. 3, p. 375-386, 1994.

BHATTACHAR, S.N., WESLEY, J.A., FIORITTO, A., MARTIN, P.J. & BABU, S.R. (2002). Dissolution testing of a poorly soluble compound using the flow-through cell dissolution apparatus. *International Journal of Pharmaceutics*, **236**, 135-143.

BLUME, H., Ali, S.L., STEWERT, M., 1993. Pharmaceutical quality of glibenclamide products. A multinational postmarket comparative study. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*19, 2713-2741.

BONNY, J.D. and KYOWA,M. "Use of in vitro release tests for the prediction of the in vivo behavior and the development of flucytosine controlled-release capsules." *J. Pharm. Sci.*, 1995 May 84(5) 619-23.

BONNY, J. D., LEUENBERGER, H. Matrix type controlled release systems. Part 2. Percolation effects in nonswellable matrices. *Pharm. Acta Hev.*, Amsterdam, v. 68, n. 1, p. 25-33, 1993.

BONNY, J. D., LEUENBERGER, H. Matrix type controlled release systems. Part 1. Effects of percolation on drug dissolution kinetics. *Pharm Acta Helv.*, Amsterdam, v. 66, n. 5-6, p. 160-164, 1991.

BRASIL Resolução - RE nº 899, de 29 de maio de 2003 D.O.U. 02/06/2003.

BRASIL. Resolução – RDC n. 10 de 2 de jan. de 2001. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. *Diário Oficial*, Brasília, 9 jan., 2001.

BRASIL. Resolução n. 196/MS/CNS de 10 de out. de 1996. Estabelece os requisitos para a realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos.

BRASIL. Resolução n. 391 de 9 de ago. de 1999. Regulamento técnico para medicamentos genéricos. *Diário Oficial*, Brasília, 10 ago., 1999.

BRITISH PHARMACOPEIA 1998. London: The Stationery Office, 1998a. v. II. Appendix XII D Dissolution test for tablets and capsules (Dissolution test for solid dosage forms).

BRITISH PHARMACOPEIA 1998. London: The Stationery Office, 1998b. v. II. Appendix XII G Uniformity of weight (Mass).

BRITISH PHARMACOPEIA 1998. London: The Stationery Office, 1998c. v. II. Appendix XVII H Resistance to crushing of tablets.

BRITISH PHARMACOPEIA 1998. London: The Stationery Office, 1998d. v. II. Appendix XVII G Friability of uncoated tablets.

BRITISH PHARMACOPEIA 1998. London: The Stationery Office, 1998e. v. II. Appendix XVII A Disintegration test for tablets and capsules.

BROSSARD, D., Le contrôle de la vitesse de dissolution. *Rev.Sci. Tech. Pharm.*, 5 (1976) 353-358.

BRUNNER, E. & TOLLOCZKO, S. *Z. Phys. Chem.*, 35, 283, 1900 *apud* ABDOU, H. M. Dissolution. In: *Remington: The science and practice of pharmacy*. 19 ed. Easton: Mack Publishing Company, 1995. v. 1. p. 593-604.

BLUME, H. & SEHUG, B. "The Biopharmaceutics Classification System (BCS): Class 11 Drugs - Better Candidates for BAIBE Waiver?" *Eur. J. Pharm. Sci.* 9 (2), 117-121 (1999).

CÁRCAMO, E. C. *Cinetica de disolución de medicamentos*. Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981. p. 103.

CARSTENSEN, J.T., MEHTA, A. and ZOGLIO, M.A., Correlation between dissolution and disintegration in dissolution apparatus. *J. Pharm. Sci.*, 72 (1983) 208-209.

CARSTENSEN, J.T. & FRANCHINI, M.K. (1995). *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **21**: (5), 523-536.

CARTENSEN, T. J. *Dissolution – State of the Art 1982*. Madison: Univ of Wisconsin/Extension services in Pharmacy, 1982 *apud* ABDOU, H. M. Dissolution. In: *Remington: the science and practice of pharmacy*. 19 ed. Easton: Mack Publishing Company, 1995. v. 1. p. 593-604.

CARTHEW, D. L., BUCKTON, G., PARSONS, G.E. & POOLE, S. (1996). *Pharm. Res*, **13** (11), 1730-1733.

CDER/FDA. Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Disponível na INTERNET via <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

CDER/FDA. Guidance for industry. Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of *in vitro/in vivo* correlations. Disponível na INTERNET via <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

CDER/FDA. Guidance for industry. Bioanalytical methods validation for human studies. Disponível na INTERNET via <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

CDER/FDA. Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Disponível na INTERNET via <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

CDER/FDA. Guidance for industry. Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of *in vitro/in vivo* correlations. Disponível na INTERNET via <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

CHALMERS, A. A. & ELWORTHY, P. H. (1976). Oxytetracycline tablet formulations: the influence of excipients and method of granulation. *J. Pharm. Pharmac.*, **28**, 234 – 238.

CHANG, R. K., PRICE, J., WHITWORK, C.W. Control of drug release rate by use of mixtures of polycaprolactone and cellulose acetate butyrate polymers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 13, n. 6, p. 1119-1135, 1987.

CHEMTOB, C., CHAUMEIL, J.C. and DONGO, M.N., Microencapsulation by ethylcellulose phase separation: microcapsule characteristics. *Int. J. Pharm.*, 29 (1986) 1-7.

CHEN, J. and TU, X.D., "Studies on formulation and bioavailability of Benorilate Tablets", Yao-Hsueh-Hsueh-Pao 1994 29(9) 707-12.

CORRIGAN, O. I., "The Biopharmaceutical Drug Classification and Drugs Administered in Extended Release (ER) Formulations" *Adv. Exp. Med. Biol.* 423.111-128 (1997).

GALIA, E. et al. "Evaluation of Various Dissolution Media for Predicting In Vivo Performance of Class I and II Compounds" *J. Pharm. Res.* 15 (5). 698-705 (1998).

COBBY, J., MAYERSOHN, M., WALKER, G.C. Influence of shape factors on Kinetics of drug release from matrix tablets. I. Theoretical. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.63, n.5, p. 725-732; 1974

COBBY, J., MAYERSOHN, M., WALKER, G.C. Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets. II. Experimental. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.63, n. May, 732-737, 1974.

COLOMBO, P., BETTINI, R., MASSIMO, G., CATELLANI, P.L., PEPPAS, N.A. Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.84, n. Aug, p. 991-997, 1995.

CONCHA, A. M. Las pruebas oficiales de disolución *in vitro*. In: ARANCIBIA, A., PEZOA, R. *Biodisponibilidad de medicamentos*. Santiago: Editorial Universitaria San Francisco, 1992, v. 1. p. 171 – 178.

CORRIGAN, O.I., DEVLIN, Y. & BUTLER, J. (2003). Influence of dissolution medium buffer composition on ketoprofen release from ER products and in vitro-in vivo correlation. *International Journal of Pharmaceutics*, 254, 147-154.

COSTA, P., LOBO, J.M.S. influence of dissolution medium agitation on release profiles of sustained-release tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.27, n.8, p. 811-817, 2001.

COSTA, P., LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v.13, n.2, p. 123-133, 2001.

COSTA, P., LOBO, J.M.S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. *Ver. Port. farm., Lisboa*, v.59, n.4, p. 181-190, 1999.

COSTA, P. (2001). An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. *International Journal of Pharmaceutics*, **220**, 77-83.

CRISON, J.R., WEINER, N.D. & AMIDON, G.L. (1997). *J. Pharm. Sci.*, **86**(3), 348-358.

COSTA, M.L., FESSI, H. and MARTY, J.P., Comprimés à libération contrôlée du type matricielle. *Pharm. Acta Heir.*, 61 (1986) 10-11.

COX, D.C., DOUGLAS, C.C., FURMAN, W.B., KIRCHOEFER, R.D., MYRICK, J.W. Guidelines for dissolution testing. *Pharm. Technol.*, New York, v.2, p. 41-53, 1978

CRISON, J.R.; WEINER; N.D. and AMIDON, G.L. *J. Pharm. Sci.* 86 (3) (1997) 348.

CRISON, J.R., SHAH, V.P., SKELLY, J.P. & AMIDON, G.L. (1996). *J. Pharm. Sci.*, **85**(9), 1005-1011.

CUTLER, D.J., BEYSSAC, E. & AIACHE, J.-M. (1997). Level B and C in vivo/in vitro correlations: statistical considerations. *International Journal of Pharmaceutics*, 158, 185-193.

DARE, J. G. (1964): *Aust. J. Pharm.* 45: S.58.

DE LA CRUZ PASTRANA, Y., BOZA RIVERA, A, ESPINO ENRIQUE, T., CARABALLO, I. Pharmacokinetic characterization of oral sustained release formulations; factors that influence pharmacokinetic profiles. *Acta Farm. Bonaerense*, La Plata, v.19, p. 25-34, 2000.

DIGHE, S.V. *Development of dissolution tests for immediate release and modified release oral dosage forms*. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1993.p.15-28.

DRESSMAN, J.B., FLEISHER, D. Mixing tank model for predicting dissolution rate control of oral absorption. *J.Pharm . sci.*, New York, v. 75, n. 2p. 109 –116, 1986.

DRESSMAN J.B, AMIDON G.L., REPPAS C, and SHAH V. P (1998). Dissolution as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. *Pharm. Res.* **15**, 11-22.

DRESSMAN, J. et al., "Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms" *Pharm. Res.* 15 (1),11-22 (1998).

DRESSMAN, J. and REPPAS, C. "In Vitro In Vivo Correlations for Lipophilic, Poorly Water-Soluble Drugs" *Eur. J. Pharm, Sei.* 11 Suppl. 2, 573-580 (2001).

EEC-DIRECTIVE-75/318. Quality of prolonged release oral solid dosage forms. London: 1992. p. 2-8.

ELARINI, S. K., LEUENBERGER, H. Dissolution properties of praziquantel-PVP systems. *Pharm. Acta. Helv.*, Amsterdam, v.73,n. 2, p. 89-94, 1998.

ELARINI, S.K., LEUENBERGER, H. Modeling of drug release from polymer matrices: effect of drug loading. *Int.j. Pharm.*, Amsterdam, v. 121, p . 141-148, 1995.

EL-MASSIK, M.A., DARWISH, I. A., HASSAN E. E. & EL-KHORDAGUI, L.K., (1996). Development of a dissolution medium for glibenclamide. *Int. J. Pharm.*, **140**, 69-76.

EULER, D., FRECH, P., KARKI, S., COWDEN, C., PEARCE, G., MEHTA, P., LINDEMANN, C., BYWAY, P., WANG, M. & GIBSON, T. (2004). Influence of physicochemical properties and intestinal region on the absorption of 3-fluoro-2-pyrimidylmethyl 3-(2,2-difluoro-2-(2-pyridyl)ethylamino)-6-chloropyrazin-2-one-1-acetamide, a water insoluble thrombin inhibitor, in dogs. *International Journal of Pharmaceutics*, **275**, 19-27.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. London : EDQM, 1997. p. 194-198.

FARINHA, A., BICA, A., TOSCANO, C., CAMPOS, R. C. Os ensaios de liberação *in vitro* na avaliação da qualidade biofarmacêutica de formas sólidas e semi-sólidas. LEF- Boletim, Lisboa, v.7, n.16, p. 1-8, 2000.

FARINHA, A., PAIS, J.P., BICA, A. O ensaio de dissolução *in vitro* na avaliação da qualidade biofarmacêutica. LEF-Boletim, Lisboa, v.4, n. 15, p. 1-7, 1997.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu Ed. São Paulo, 1988a. v. 1. V. 1.5. Determinação do tempo de dissolução para comprimidos e cápsulas.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu Ed. São Paulo, 1988b. v. 1. V. 1.1. Determinação de peso em formas farmacêuticas.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu Ed. São Paulo, 1988c. v. 1. V. 1.3. Determinação de resistência mecânica em comprimidos.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu Ed. São Paulo, 1988d. v. 1. V. 1.4. Testes de desintegração.

FDA-CDER. *Guidance of industry*. Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of *in vitro/ in vivo* correlations. Rockville: Food and Drug Administration, 1997, p.1-24.

FDA-CDER. Guidance for Industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Rockville: Food and Drug Administration, 1997. p. 17.

FDA-CDER Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1997.

FDA-CDER Guidance for industry , immediate release solid oral dosage forms, scale-up and post-approval changes: chemistry, manufacturing and control, *in vitro* dissolution testing, and *in vivo* bioequivalence documentation. Rockville: Food and Drug Administration, 1995. p. 2-25.

FEDERATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE (Netherlands). FIP guidelines for dissolution testing of solid oral products. *Drug Information Journal*, v. 30, p. 1071 – 1084, 1996.

FINHOLT, P., KRISTIANSEN, H., SCHMIDT, C. C., WOLD, K. *Medd. Nor. Farm. Selsk*, v. 28, p. 17, 1964 iapud CÁRCOMO, E. C. *Cinetica de disolucion de medicamentos*. Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981, 103 p.

FINHOLT, P., SOLVANG, S. Dissolution kinetics of drugs in human gastric juice – the role of surface tension. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 57, n. 8, p. 1322-1326, 1968.

FITZPATRICK, S., MCCABE, J.F., PETTS, C.R. & BOOTH, S.W. (2002). Effect of moisture on polyvinylpyrrolidone in accelerated stability testing. *International Journal of Pharmaceutics*, **246**, 143-151.

FORD, J.L., MITCHELL, K., ROWE, P., ARMSTRONG, D.J., ELLIOTT, P. N. C., ROSTRON, C., HOGAN, J. E. Mathematical modeling of drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices: effect of temperature. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 71, p. 95-104, 1991.

GRATTAN, T. et al. "A Five-way Crossover Human Volunteer Study to Compare the Pharmacokinetics of Paracetamol Following Oral Administration of Two Commercially Available Paracetamol Tablets and Three Development Tablets Containing Paracetamol in Combination with Sodium Bicarbonate or Calcium Carbonate" *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49 (3). 225-229 (2000).

GADALLA, M.A. and EBIAN, A.R., "A study of some factors affecting the dissolution rate of sulfamethoxazole by crystallization in aqueous surfactant solutions.", *Pharmazie*. 1986 Nov 41(11) 787-9

GAETE, G. Modulación de la solubilidad y velocidad de disolución. In: ARANCIBIA, A., PEZOA, R. *Biodisponibilidad de medicamentos*. Santiago: Editorial Universitaria San Francisco, 1992. v. 1. p. 179 – 192.

GIBALDI, M., FELDMAN, S. Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations- theoretical considerations and to nonintegrating dosage forms, *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 56, p. 1238-1242, 1967.

GINSKI, M. J. E. Prediction of dissolution-absorption relationships from a dissolution/Caco-2 system. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 177, n. 1, p. 117-125.1999.

GOLDBERG, A. H., HIGUCHI, W. L., HO, N. F. & ZÓGRAPHI, G. (1967). Mechanisms of interphase transport. I. Theoretical considerations of diffusion and interfacial barriers in transport solubilized systems. *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1432-1437.

GRAY, V., DRESSMAN, J. B. Simulated intestinal fluid, TS-Change to pH 6,8. *Pharm. Forum*, v. 22, p. 1943 – 1945, 1996 *apud* DRESSMAN, J. B., AMIDON, G. L., REPPAS, C., SHAH, V. P. Dissolutin testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.*, v. 15. n. 1, p. 11-22, 1998.

GUPTA, P. K. Soluções e Equilíbrios de Fases. In: Remington: *A ciência e a Prática da Farmácia*. 20. ed Easton: Editora Guanabara Koogan S.A, 2004. v. 1 pp. 217-227.

GUYTON, A. C., HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1997a. Cap. 64: Funções secretoras do tubo alimentar.

GUYTON, A. C., HALL, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1997b. Cap. 63: Transporte e mistura do alimento no tubo alimentar.

HANSON, W. A. *Handbook of dissolution testing*. 2 ed. Oregon: Aster Publishing Corporation. 1991. 159 p.

HANSON, W.A. *Handbook of Dissolution Testing*. New York: Áster, 1991. p. 13-52.

HANSON-RESEARCH-CORPORATION. *Dissolution: Past, Present & Future*. 2. ed. Chatsworth: Hanson Research, 1996.p. 2-12.

HARLAND, R. S., GAZZANIGA, A., SANGALLI, M. E., COLOMBO, P., PEPPAS, N. A. Drug/polymer matrix swelling and dissolution. *Pharm. Res.*, New York, v. 5, n.Aug, p. 488-494, 1988.

HIGUCHI, T., ELOWE, L. N. & BUSSE, L. W. J. (1954). *Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)*, **43**, 685, *apud* CÁRCAMO, E. C. *Cinética de disolución de medicamentos*. Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981. 103 p.

HIGUCHI, T., DAYAL, S., PITMAN, I. H. Effects of solutesolvent complexation reactions on dissolution kinetics: testing of a model by using a concentration jump technique.*J. Pharm. Sci.*, New York, v. 61, n. 5, p. 695-700, 1972.

HIGUCHI, W.I., Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 52 (1963) 1145-1149.

HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 52, p. 1145-1149, 1963.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. sci.* New York, v. 5, p. 874-875, 1961.

HIXSON, A.W. & CROWELL, J.H. (1931). Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Ind. Eng. Chem.*, **23**, 923-931.

HOLLAND, L. A. CHETWYN, N. P., PERKINS, M. D., LUNTE, S. M. Capillary electrophoresis in pharmaceutical analysis. *Pharm. Res.*, v. 14, n. 4, p. 372-387, 1997.

KNOEBEL, L. K. Movimentos do trato digestivo. In: SELKURT, E. E. *Fisiologia*. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara. 1986. p. 467-482.

HOPFENBERG, H. B. *Controlled release polymeric formulations*. Washington: American Chemical Society, 1976. p. 7-23.

HUSSAIN A. S.; LESKO, L.J.; LO, K. Y.; SHAH, V.P.; VOLPE, D. and WILLIAMS, R. L.. The Biopharmaceutics Classification System: Highlights of the FDA's Draft Guidance: Dissolution Technologies. 1: 1999.

INFARMED. Farmacopéia Portuguesa VI, Lisboa, 1997. p. 116-121.

ITIOLA O. A. and PILPEL, N. Studies on metronidazole tablets formulation, *J. pharm. Pharmacol.* 38, 81-86 (1986).

JUN, H. W., LAI, J. W. Preparation and in vitro dissolution tests of egg albumin microcapsules of nitrofurantoin. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 16, p. 65-77, 1983.

KATORI, N., AOYAGI, N., TERAOKA, T. Estimation of agitation intensity in the GI tract in humans and dogs based on *in vitro/in vivo* correlation. *Pharm. Res.*, New York, v. 12, p. 237-243, 1995.

KATZHENDLER, I., HOFFMAN, A., GOLDBERGER, A., FRIEDMAN, M. Modeling of drug release from erodible tablets. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 86, n. 1, p. 110-115. 1997.

KHAN, K. A. Concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 27, p. 48-49, 1975.

KIM, H., FASSIHI, R. Application of a binary polymer system in drug release rate modulation. Part 1. Characterization of release mechanism. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 86, p. 316-322, 1997a

KIM, H., FASSIHI, R. Application of binary polymer system in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 86, n. 3, p. 323-328, 1997b.

KITAZAWA, S., JOHNO, I., MINOUCHI, T., OKADA, J. Interpretation of dissolution rate data from in vitro testing of compressed tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 29, n. 8, p. 452-459, 1977.

KITAZAWA, S., JOHNO, I., ITO, Y., TERAMURA, S. and OKADA, J., Effect of hardness on the disintegration time and dissolution rate of uncoated caffeine tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, 27 (1975) 765-770.

KOBAYASHI, M., SADA, N., SUGAWARA, M., ISEKI, K., MIYAZAKI, K. Development of a new system for prediction of drug absorption that takes into account drug dissolution and pH change in the gastro-intestinal tract. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 221, n.1-2, p. 87-94, 2001.

KOCH, K. M. et al.. "Effect of Sodium Acid Pyrophosphate on Ranitidine Bioavailability and Gastrointestinal Transit Time" *Pharm. Res.* 10 (7), 1027-1030 (1993).

KOBAYASHI, Y., ITO, S., ITAI, S. & YAMAMOTO, K. (2000). Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 193, 137-146.

KORMEYER, R. W., GURNY, R., DOELKER, E., BURI, P., PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 15, p. 25-35, 1983.

LANGENBUCHER, F. Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 24, p. 979-981, 1972.

LANGENBUCHER, F. *In vitro* assessment of dissolution kinetics: description and evaluation of a column-type method. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 58, n. 10, p. 1265-1272, 1969.

LEE, M.S., CHANG, Y.C., SHIH, C.C., CHEN, C.J. & CHANG, B.L. (1999). Study on dissolution profile of commercial glyburide tablets. *Journal of Food and Drug Analysis*, 7, 83-93.

LEES, K. A. (1963): *Pharm. J.* 188: 289.

LEVY, G., *et al.* *J. Pharm. Sci.*, v. 52, p. 1047, 1963 *apud* ABDOU, H. M. Dissolution. In: *Remington: the science and practice of pharmacy*. 19 ed. Easton: Mack Publishing Company, 1995. v. 1. p. 593-604.

LEVY, G., GUMTOW, R. H. *J. Pharm. Sci.*, v. 52, p. 1139, 1963 *apud* ABDOU, H. M. Dissolution. In: *Remington: the science and practice of pharmacy*. 19 ed. Easton: Mack Publishing Company, 1995. v. 1. p. 593-604.

LEVY, G., LEONARD, J. and PROCKMAIL, J.A., Development of in vitro dissolution test which correlates quantitatively with dissolution rate - Limited drug absorption in man. *J.Pharm. Sci.*, 54 (1965) 1719-1722.

LEVY, G. (1963): *Am. J. Pharm.* 135: 78.

LEWIS, J. Leeson. Some Observations on Rethinking the Use of Water as a Dissolution Medium. *Dissolution Technologies*. 2: 2000

LIN, S. Y., YANG, J. C. *In-vitro* dissolution behavior of some sustained-release theophylline dosage forms. *Pharm. Acta Helv.*, Amsterdam, v. 64, n. 8, p. 236-240, 1989.

LENNERNAS, H. "Human Perfusion Studies" in *Methods in Oral Drug Absorption*, J. Dressman and H. Lennemas, Eds. (Mareei Dekker, NY, 2000), pp. 99-117.

LOBENBERG, R. *et al.*, "Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Dissolution Behaviour of Glibenclamide" *Pharm. Res.* 17 (4), 439-444 (2000).

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

LUNER, P.E. & VANDER KAMP, D. (2001). Wetting characteristics of media emulating gastric fluids. *International Journal of Pharmaceutics*, 212, 81-91.

LUNER, P. E., BABU, S. R., MEHTA, S. C. Wettability of a hydrophobic drug by surfactant solutions. *Int. J. Pharm.*, v. 128, p. 29-44, 1996.

MACEDO, R. O., SOUZA, F. S., NETO, S. A. L., JÚNIOR, I. D. B., VERAS, J. W. E., 2003. Compatibility Studies Glyburide Drug-Adjuvant Pharmaceutical Using Dissolution and DSC Correlation. In Proceedings 31st Annual Conference North American Thermal Analysis Society.

MACHERAS, P., REPPAS, C., DRESSMAN, J. B. Biopharmaceutics of orally administered dosage forms. Chichester: Taylor & Francis, 1995. p. 75-91.

MACHERAS, P., KOUPPARIS, M., APOSTOLELLI, E. Dissolution of 4 controlled release theophylline formulations in milk. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.36, n. 4, p. 73-79, 1987.

MARTIN, A. *Physical pharmacy*. 4 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993a. Cap. 13: Diffusion and dissolution.

MARTIN, A. *Physical pharmacy*. 4 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993b. Cap. 14: Interfacial Phenomena.

MARTIN, A. *Physical pharmacy*. 4 ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993c. Cap. 15: Colloids.

MIRMEHRABI, M., ROHANI, S., MURTHY, K.S.K. & RADATUS, B. (2004). Solubility, dissolution rate and phase transition studies of ranitidine hydrochloride tautomeric forms. *International Journal of Pharmaceutics*, **282**, 73-85.

MITHANI, S. D., BAKATSELOU, V., TENHOOR, C. N., DRESSMAN, J. B. Estimation of the increase in solubility of drugs as a function of bile salt concentration. *Pharm. Res.*, New York, v. 13, p. 163-167, 1996.

MOLLER, H., SIEWERT, M. FIP guidelines for dissolution testing of solid oral products. *Pharm. Ind.*, Aulendorf, v. 57, n. 5, p. 362-369, 1995.

MOORE, J. W., FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Technol.*, New York, v. 20, p. 64-74, 1996.

MUMMANENI, V. and DRESSMAN, J. "Gastric pH influences on the Appearance of Double Peaks in the Plasma Concentration- Time Profiles of Cimetidine after Oral Administration in Dogs" *Pharm. Res.* 12 (5), 780-786 (1995).

MULYER, N. V., TURCO, S. J. A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalcium phosphate dihydrate matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 21, n. 6, p. 943-953, 1995.

NATALIE, D. E; GUVINDER, S. R., LARRY, J. L. and LARRY, L. A., Scale-Up Effects on Dissolution and Bioavailability of Propranolol Hydrochloride and Metoprolol Tartrate Tablet formulations. In Vitro Models of the Intestinal Barrier. The Report and

Recommendations of ECVAM Workshop 461,2 Reprinted with minor amendments from ATLA 29: 649-668, 2000.

NAJIB, N. and SULEIMAN, M., The kinetics of drug release from 70 ethylcellulose solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 11 (1985) 2169-2181.

NELSON, K.G. & WANG, L.Y. (1978). Determination of time course of tablet disintegration. II: Method using continuous functions. *J. Pharm. Sci.*, **67**, 86-89.

NELSON, E., Part XVII: Physicochemical and pharmaceutical properties of drugs that influence the result of clinical trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 3 (1962) 673-681.

NELSON, K.G. & WANG, L.Y. (1977). Determination of time course of tablet disintegration. I: Numerical method. *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1758.

NERST, V., BRUNNER, E. *Z. Phys. Chem.*, v. 47, p. 52-56, 1904 *apud* ABDOU, H. M. Dissolution. In: *Remington: the science and practice of pharmacy*. 19 ed. Easton: Mack Publishing Company, 1995. v. 1. p. 593-604.

NIEOLAIDES, E. et al., "Forecasting the In Vivo Performance of Four Low-Solubility Drugs from Their In Vitro Dissolution Behaviour" *Pharm. Res.* 16 (12), 1876-1882 (1999).

NOORY, Carol, et. al., Rethinking the Use of Water as a Dissolution Medium, *Dissolution Technologies*, 6, No. 4, page 6, Nov. 1999.

NOYES, A. & WHITNEY, W. (1897). The rate of solution of solid substances in their own solutions. *J. Am. Chem. Soc.*, **19**, 930-934.

NOYES, A., WHITNEY, A. R. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 19, p. 930, 1897 *apud* CÁRCAMO, E. C. *Cinética de disolución de medicamentos*. Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981. 103 p.

NYSTROM and M. WESTERBERG, "The use of ordered mixtures for improving the dissolution rate of low solubility compounds." *J. Pharm. Pharmacol.* 1986 Mar. 38(3): 161-165.

PARROT, E. & SHARMA, V. V. (1967). *J. Pharm. Sci.* 1341-1343.

OFOEFULE, S. I., OKOLI, S. E., CHUKWU, A. Mechanisms behind sustained release matrix tablets prepared with poly (acrylic) acid polymers. *Acta Pharm.*, v. 50, n. 3, p. 229-168, 2000.

OHARA, T., DUNNE, A., BUTLER, J., DEVANE, J. A review of methods used to compare dissolution profile data. *Pharm. Sci. Today*, New York, v. 1, p. 214-223, 1998.

PAGLIARA, A., RESIST, M., GEINOZ, S., CARRUPT, P. A., TESTA, B. Evaluation and prediction of drug permeation. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 51, n. 12, p. 1339-1357, 1999.

PANAGOPOULOU-KAPLANI, A. & MALAMATARIS, S. (2000). Preparation and characterisation of a new insoluble polymorphic form of glibenclamide. *International Journal of Pharmaceutics*, 195, 239-246.

PANDIT, N. K., STRYKOWSKI, J.M., MCNALLY, E. J., WALDBILLIG, A. M., 1985. Surfactant solutions as media for dissolution testing of a poorly water-soluble drug. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11,1797-1818.

PEPPAS, N. A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. *Pharm. Acta Helv.*, Amsterdam, v. 60, n. 110-1, p. 1985.

PEPPAS, N. A. Relation between the structure of polymers and the controlled release of active ingredients. *Pharm. Acta Helv.*, Amsterdam, v. 58, p. 2-8, 1983.

PEDERSON, B. et al., "A Comparison of the Solubility of Danazol in Human and Simulated Gastrointestinal Fluid" *Pharm. Res.* 17 (7), 891-894 (2000).

PILLAY, V., FASSIHI, R. In vitro release modulation from cross-linked gelled for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract. Part 1. Comparison of pH-responsive drug release and associated kinetics. *J. Control Release*, Amsterdam, v. 59, 20, p. 229-242, 1999.

PILPEL, N., OTUYEMI, S. O., KURUP, T. R. R. Factors affecting the disintegration and dissolution of chloroquine phosphate/starch tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 30, p. 214-219, 1978.

POIRIER, H., LEWIS, G.A., SHOTT, M. J. & STEVENS, H. N. E. (1983). *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 9, 443-452.

POLDERMAN, J., BRAAKMAN, D. R. The relation between compression force and dissolution time of tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 20, p. 323-324, 1968.

POLLI, J. E. REKHI, G. S., AUGSBURGER, L.L., SHAH, V. P. Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. *J. Pharma. Sci.*, New York, v. 86, n. Jun, p. 690-700, 1997.

POLLI, J. E. REKHI, G. S., SHAH, V. P. Methods to compare dissolution profiles. *Drug Inf. J.*, East Hanover, v. 30, n. 4, p. 1113-112, 1996.

PREECHAGOON, D., UDOMPRATEEP, A., MANWIWATTANAGUL, G. Improved dissolution rate of poorly soluble drug by incorporation of buffers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 26, n. 8, p. 891-894, 2000.

PRISTA, L. N., ALVES, A. C., MORGADO, R. *Tecnologia farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1996, p. 2171-2191.

PRISTA, L. N., ALVES, A. C., MORGADO, R. M. R. *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. 4 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1991. v. 1. p. 648-784.

PUISIEUX, F., FESSI, H., MARTY, J.P. and CARSTENSEN, J.T., Etude de la validité de la loi d'Higuchi dans le cas de comprimés à haute teneur en principe actif. *Pharm. Acta Heir.*, 55 (1980) 261-269.

QURESHI, S. A., MCGILVERAY, I. J. Typical variability in drug dissolution testing: study with USP and FDA calibrator tablets and a marketed drug (glibenclamide) product. *Eur. J. Pharm.Sci.*, Amsterdam, v. 7, n. 3, p. 249-258, 1999.

QURESHI, S. A., SHABNAM, J. Cause of high variability in drug dissolution testing and its impact on setting tolerances. *Eur. J.Pharm. Sci.*, Amsterdam, v. 12, n. 3, p. 271-276, 2001.

REPPAS, C. and NICOLAIDES, E. "Analysis of Drug Dissolution Data" in *Methods for Assaying Oral Drug Absorption*. J. Dressmau and H. Leuemas. Eds. (Marcel Dekker. New York. 2000). pp. 229-254.

RENOZ, L. 1.(1967): *J. Pharm. Belg.* 22: 41.

ROY, D., DUCHER, F., LAUMAIN, A., LEGENDRE, J. Y. Determination of the aqueous solubility of drugs using a convenient 96 well plate based assay. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 27, n. 1, p. 107-109, 2001.

RUBINSTEIN, A., GONEN, A. and FREMAN, M., Computerized model for evaluating the kinetics of in vitro release of valpromide tablets. *J. Pharm. Sci.*, 75 (1986) 959-961.

SALOMON, J. L., DOELKER, E. Formulation of prolonged release tablets. Part 1. Inert matrices. *Pharm. Acta Helv., Amsterdam*, v. 55, 6, p. 174-182, 1980.

SANGALLI, M. E. GIUNCHEDI, P., MAGGI, L., CONTE, U., GAZZANIGA, A. Inert monolithic device with a central hole for constant drug release. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Amsterdam, v. 40, p. 370-373, 1994.

SCHOLZ, A., ABRAHAMSSON, B., DIEBOLD, S.M., KOSTEWICZ, E., POLENTARUTTI, B.I., UNGELL, A.L. & DRESSMAN, J.B. (2002). Influence of hydrodynamics and particle size on the absorption of felodipine in labradors. *Pharmaceutical Research*, **19**, 42-46.

SCHOTT, H. Colloidal dispersion. In: *Remington: the science and practice of pharmacy*. 19 ed. Easton: Mack Publishing Company, 1995, v. 1. p. 252-277.

SCHOTT, H., KWAN, L. C., FELDMAN, S. The role of surfactants in the release of very slightly soluble drugs from tablets. *J. Pharm. Sci.*, v. 71, n. 9, p. 1038-1045, sept. 1982.

SCHWARTZ, A.M. and PERRY, J.W., Interscience Publishers. Inc. New York (1949) 263.

SCHWARTZ, A.M. & PERRY, J.W. (1949). *Interscience Publishers, Inc.*, New York, pp 263-271.

SHAH, V. P., *et al.* *In vitro* dissolution profile of water insoluble drug dosage forms in the presence of surfactants. *Pharm. Res.*, v. 6, p. 612-618, 1989. In: CDER/FDA. Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Disponível na INTERNET via <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Arquivo consultado em Aug. 1997a, 14 p.

SHAH, V. P., NOORY, A., NOORY, C., MCCULLOUGH, B., CLARKE, S., EVERETT, R., NAVIASKY, H., SRINIVASAN, B.N., FORTMAN, D. & SKELLY, J.P. (1995). In Vitro Dissolution of Sparingly water-soluble Drug Dosage Forms. *Int'l J. of Pharmaceutics*, (125),99-106.

SHAH, V. P., GURBARG, M., NOORY, A., DIGHE, S., SKELLY, J. P. Influence of higher rate of agitation on release patterns of immediate release drug products. *J. Pharm. Sci.*, v. 81, n. 6, p. 500-503, June 1992a.

SHAH, V.P., KONECNY, . EVERETT, J.J., B. MCCULLOUGH, R.L, NOORIZADEH, A.C. and SKELLY, J.P. "In vitro dissolution profile of water-insoluble drug dosage forms in the presence of surfactant", *Pharm. Res.* 1989 Jul 6(7), 612-618.

SHARGEL, L., YU, A. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. 4 ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999e. Cap. 9: Pharmacokinetics of oral absorption.

SHARGEL, L., YU, A. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. 4 ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999d. Cap. 7: Modified-release drug products.

SHARGEL, L., YU, A. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. 4 ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999b. Cap. 5: Physiologic factors related to drug absorption.

SHARGEL, L., YU, A. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. 4 ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999a. Cap. 6: Biopharmaceutic consideration in drug product design.

SHOZO MIYAZAKI, MIDORI OSHIBA & TANEKAZU NADAI (1980). Unusual solubility and dissolution behavior of pharmaceutical hydrochloride salts in chloride-containing media. *International Journal of Pharmaceutics*, **6**, 77-85.

SHUKLA, A.J., PRICE, J.C. Effect of drug (core) particle size on the dissolution of theophylline from microspheres made from low molecular weight cellulose acetate propionate. *Pharm. Res.*, New York, v.6, n. 5, p. 418-421, 1989.

SIEVERT, B., SIEWERT, M. Dissolution tests for ER products. *Dissol.Technol.*, Liberty, v. 5, n. 4, p. 5-11, 1998.

SINGH, A. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects – an update. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 52, p. 467-486, 2000,

SKOUG, J. W., G. W., THEIS, D. L., FREEMAN, J. E., FAGAM, D. T., ROHRS. B. Roteiro para desenvolvimento e validação do teste de dissolução em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. *Pharmaceutical Technology*, p. 34-43, abr. 1997.

SKOUG, J.W., GAO, P., NIXON, P.R. & JU, R. (1995). Kinetics in Solute Release from Hydrophilic Matrix Extended-Release Dosage Forms. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, **209**, 101-ANYL.

SOLVANG, S., FINHOLT, P. Effect of tablet processing and formulation factors on dissolution rate the active ingredient in human gastric juice. *J. Pharm. Sci.*, v. 59, n. 1, p. 49-52, Jan. 1970.

STORPIRTIS, S., CONSIGLIERI, V. O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rev. Farm. Bioquím. Univ. S. Paulo*, v. 31, n. 2, p. 63-70, jul./dez. 1995.

STOREY, D. E. The role of dissolution testing in the desing of immediate releasase dosage forms. *Drug Information Journal*, v. 30, p. 1039-1044, 1996.

TAKAYAMA, K., NAMBU, N. & NAGAI, T. (1980). Pharmaceutical Interactions in Dosage Forms and Processing .19. Dissolution Kinetics for Co-Precipitates of Indomethacin with Polyvinylpyrrolidone. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **28**, 3304-3309.

TAWASHI, R. Gastrointestinal absorption of two polymorphic forms of aspirin. *J. Pharm. Pharmac.*, v. 21, p. 701-702, 1969.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24 ed. Rockville: U.S.P. Convetion, 2000. Cap. 711. Dissolution.

TONGWEN, X., BINGLIN, H. Mechanism of drug release into a perfect sink from a coated planar matrix with a super saturation loading in the core. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 197, n.p. 23-34, 2000.

UNDERWOOD, T. W., CADWALLADER, D. E. Influence of various starches on dissolution rate of salicylic acid from tables. *J. Pharm. Sci*, v. 61, n. 2, p. 239-243, Feb. 1972.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24 ed. Rockville: U.S.P. Convetion, 2000a. Cap. 711. Dissolution.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24 ed. Rockville: U.S.P. Convetion, 2000b. Cap. 1088. *In vitro in vivo* evaluation of dosage forms.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24 ed. Rockville: U.S.P. Convetion, 2000c. Buffer solutions. P. 2231-2232.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24 ed. Rockville: U.S.P. Convetion, 2000d. Cap. 905. Uniformity of dosage units.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24 ed. Rockville: U.S.P. Convetion, 2000e. Cap. 1216. Tablet friability.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24 ed. Rockville: U.S.P. Convetion, 2000f. Cap. 701. Disintegration.

VAN VOOREN, L., KRIKILION, G., ROSIER, J., DE SPIEGELEER, B. A nível bedding point criterion for dissolution profile interpretation. *Drug dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 27, n.8, p. 885-892, 2001.

VARELAS, C. G., DIXON, D.G., STEINER, C. A. Zeroorder release from biphasic polymer hydrogels. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v. 34, p. 185-192, 1995.

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

VINESS PIILAY; REZA FASSIHI. Unconventional Dissolution Methodologies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v 88, n. 9, p 843-851, 1999.

WAGNER, J. G. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, v. 4, p. 137, 1970 *apud* ABDOU, H. M. Dissolution. In: *Remington: the science and practice of pharmacy*. 19. ed. Easton: Mack Publishing Company, 1995. v. 1. p. 593-604.

WAGNER, J.G. Interpretation of percent dissolved-time plots derived from In vitro testing of conventional tablets and capsules. *J. pharm. Sci.*, New York, v.58, p. 1253-1257, 1969.

WILDING, I., "Evolution of the Biopharmaceutics Classification System (BCS) to Modified Release (MR) Formulations: What Do We Need to Consider?" *Eur. J. Pharm. Sci.* 8 (3), 157-159 (1999).

WANG, J. Y.; YEH, T.F.; LIN, Y.; MIYAMURA, C., HOLMOSKOV, K U and REID, K.B *Thorax* 51 (1996) 907.

YU, L.X., AMIDON, G.L., POLLI, J.E., ZHAO, H., MEHTA, M.U., CONNER, D.P., SHAH, V.P., LESKO, L.J., CHEN, M.L., LEE, V.H.L. & HUSSAIN, A.S. (2002). Biopharmaceutics classification system: The scientific basis for biowaiver extensions. *Pharmaceutical Research*, 19, 921-925.

YUKSEL, N., KANIK, A. E., BAYKARA, T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 209, p. 57-67, 2000.

ZHANG, Y. E., SCHWARTZ, J.B. Effect of diluents on tablet integrity and controlled drug release. *Drug dev. Ind. Pharm.*, New York, v.26, n. 7, p. 761-765, 2000.

ZOGRAFI, G. Interfacial phenomena. In: *remington: the science and practice of pharmacy*. 19. ed. Easton: Mack Publishing Company, 1995. v.1. p. 241-251.

ZULEGER, S., LIPPOLD, B. Polymer particle erosion controlling drug release.I. Factors influencing drug release and characterization of the release mechanism. *Int.J. Pharm.*,Amsterdam, v. 217, n. 1-2, p. 139-152,2001.

CAPÍTULO I

**ESTUDOS DE DISSOLUÇÃO INTRÍNSECA DOS
FÁRMACOS DE PARACETAMOL, GLIBENCLAMIDA,
CIMETIDINA E DICLOFENACO**

CAPÍTULO I

I.1.	INTRODUÇÃO.....	110
I.2.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	114
I.2.1.	Materiais	114
I.2.2.	Métodos	114
I.2.2.1.	Parâmetros de dissolução do paracetamol.....	114
I.2.2.2.	Parâmetros de dissolução da glibenclamida	115
I.2.2.3.	Parâmetros de dissolução do cimetidina.....	115
I.2.2.4.	Parâmetros de dissolução do diclofenaco sódico	116
I.2.3.	Condições experimentais.....	116
I.2.3.1.	Preparação do meio	117
I.2.3.1.1.	Degaseificação do meio.....	117
I.2.3.2.	Preparação da amostra (fármaco)	117
I.2.3.3.	Procedimento	118
I.2.3.4.	Preparação do Padrão para Curva de Calibração.....	118
I.2.3.5.	Cálculos	118
I.3.	RESULTADOS	119
I.3.1.	Estudos de Dissolução Intrínseca	119
I.3.1.1.	Paracetamol	120
I.3.1.2.	Glibenclamida.....	124
I.3.1.3.	Cimetidina	125
I.3.1.4.	Diclofenaco sódico	126
I.4.	CONCLUSÃO.....	130
I.5.	REFERÊNCIA	131

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Representação da curva de calibração do paracetamol.....	120
Figura 1.2: Perfis de dissolução intrínseca do fármaco de paracetamol DC 90 em diferentes pressões.	122
Figura 1.3: Perfis de dissolução intrínseca dos diferentes fármacos de paracetamol.....	123
Figura 1.4: Dissolução intrínseca em água e tampão fosfato em diferentes pH como 0,1% de surfactante (A5).....	125
Figura 1.5: Dissolução intrínseca do fármaco cimetidina em diferentes pressões de compactação	126
Figura 1.6: Dissolução intrínseca do fármaco diclofenaco sódico em diferentes pressões de compactação	127
Figura 1.7 : Dissolução intrínseca do fármaco diclofenaco sódico em diferentes pressões de compactação	128

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Reprodutibilidade interdia obtida para construção da curva de calibração para paracetamol padrão USP.	120
Tabela 1.2: Resultados dos ensaios de dissolução por análises espectrofotométrica do fármaco de paracetamol DC 90 em submetida a diferentes pressões.....	121
Tabela 1.3: Resultados dos ensaios de dissolução por análises espectrofotométrica dos diferentes lotes do fármaco de paracetamol	123
Tabela 1.4 : Parâmetros de dissolução intrínseca e solubilidade do fármaco de glibenclamida em diferentes pH na presença de surfactante.....	124
Tabela 1.5 : Parâmetros de dissolução intrínseca e solubilidade do fármaco da cimetidina. .	126
Tabela 1.6 : Parâmetros de dissolução intrínseca e solubilidade do fármaco de diclofenaco.	127
Tabela 1.7 : Parâmetros de dissolução intrínseca e solubilidade do fármaco de diferentes fármacos de diclofenaco.	129

I.1. INTRODUÇÃO

A partir do ponto de vista farmacêutico, os estudos das soluções de sólidos em líquidos, acompanhadas ou não por uma reação química do soluto com o solvente, são da máxima importância, os quais podem disponibilizar dados quantitativos sobre o comportamento e as propriedades dessas soluções. Esta discussão estará relacionada com as definições da solubilidade, com a velocidade em que as substâncias entram em solução e com a temperatura e outros fatores que controlam a solubilidade (GUPTA, 2004)

A extensão da solubilidade das diferentes substâncias varia desde quantidades quase imperceptíveis até quantidades relativamente grandes, mas, para um determinado soluto qualquer, a solubilidade apresenta um valor constante em uma determinada temperatura constante (MIRMEHRABI *et al.*, 2004)

Usando-se a Primeira Lei de Difusão de Fick, a velocidade de dissolução do sólido pode ser explicada, no caso mais simples, como a velocidade em que uma partícula de soluto dissolvida se difunde através da camada estagnante para a massa da solução. A força de direcionamento por trás do movimento da molécula de soluto através da camada estagnante é a diferença na concentração que existe entre a concentração do soluto, C_1 , na camada estagnante na superfície do sólido e sua concentração, C_2 , no lado mais distante da camada estagnante.

De acordo com a Lei de Fick, a velocidade de dissolução também é diretamente proporcional à área de superfície do sólido, A em cm^2 , exposta ao solvente e inversamente proporcional ao comprimento do trajeto através do qual a molécula de soluto dissolvida deve difundir-se.

Afastando-se dos aspectos cinéticos da dissolução, esta discussão se preocupará com a situação em que há equilíbrio termodinâmico entre o soluto em sua fase sólida e o soluto na solução. (Presume-se que existe uma quantidade de material sólido superior à quantidade que pode entrar em solução; portanto, uma fase sólida sempre está presente). Conforme definido anteriormente, a concentração do soluto na solução em equilíbrio é a solubilidade de saturação da substância (COSTA, 2001).

A solubilidade desempenha um importante papel na dissolução de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida. Correlações entre solubilidade e grau de dissolução intrínseca de diferentes fármacos, em vários meios, têm sido estabelecidas (EL-MASSIK *et al.*, 1995).

Quando um sólido (*Soluto A*) se dissolve em algum solvente, podemos considerar que ocorrem duas etapas: o sólido absorve a energia para se transformar em um líquido, em seguida o líquido dissolve.

Quando um soluto emite calor durante o processo de solução (conforme evidenciado por um aumento na temperatura), o ΔH é, por convenção, negativo, e a solubilidade diminui com um aumento na temperatura. Quando o calor não é absorvido nem emitido, a solubilidade não é afetada pela variação da temperatura, como é quase o caso com o cloreto de sódio.

Em geral, as curvas de solubilidade são contínuas enquanto a composição química da fase sólida em contato com a solução permanece inalterada, mas se existe uma transição da fase sólida, de uma forma para outra, será mostrada uma ruptura na curva.

Para os estudos de dissolução, a questão da solubilidade é de importância primordial. Além disso, a determinação exata da solubilidade de uma substância é um dos métodos para se determinar sua pureza.

Os detalhes da determinação da solubilidade são acentuadamente afetados pelas características físicas e químicas do soluto e do solvente e, também, pela temperatura em que a solubilidade deve ser determinada. Dessa maneira, não é possível descrever um método com aplicação universal, mas, em geral, as seguintes regras devem ser observadas nas determinações de solubilidade: 1) A pureza da substância dissolvida e do solvente é essencial, porque as impurezas em ambos afetam a solubilidade; 2) Uma constância da temperatura deve ser mantida com exatidão durante o curso da determinação; 3) A saturação completa deve ser atingida e 4) A análise precisa da solução saturada e a correta expressão dos resultados é primordial. (GUPTA, 2004; SCHOLZ *et al.*, 2002)

As propriedades físico-químicas da substância medicamentosa têm um papel preponderante no controle de sua dissolução a partir da forma farmacêutica. A equação de Noyes e Whitney modificada mostra que a solubilidade aquosa do fármaco é o principal fator que determina a sua velocidade de dissolução. Na verdade, alguns estudos demonstraram que dados de solubilidade de fármacos podem ser usados como um fator de previsibilidade grosseira da possibilidade de quaisquer problemas futuros com a biodisponibilidade, um fator que deve ser levado em conta no desenvolvimento da formulação (TAKAYAMA *et al.*, 1980).

Outros fatores que influenciam a velocidade de dissolução incluem tamanho da partícula, estado cristalino como polimorfismo e estado de hidratação, solvatação, capacidade de formar complexos, bem como surfactantes e outros aditivos reativos (ácidos, bases, tampões etc.). Outras propriedades físicas tais como densidade, viscosidade e umectação

contribuem para os problemas gerais de floculação, flutuação e aglomeração na dissolução. Foi também evidenciado que as características de adsorção do fármaco têm um efeito significativo sobre a dissolução de certos fármacos. O efeito do tamanho da partícula sobre a dissolução na equação de Noyes e Whitney mostra uma relação direta entre a área de superfície do fármaco e sua velocidade de dissolução. Como a área de superfície aumenta com a diminuição do tamanho da partícula, velocidades maiores de dissolução podem ser atingidas através da redução do tamanho da partícula. Esse efeito foi enfatizado pela velocidade superior de dissolução observada após a micronização de certos fármacos pouco solúveis frente à forma regularmente moída. A micronização aumenta a área de superfície exposta ao meio de dissolução, o que melhora a velocidade de dissolução.

Várias investigações demonstraram uma velocidade maior de absorção da griseofulvina após micronização. Efeitos similares foram relatados para cloranfenicol, sais de tetraciclina, sulfadiazina e acetato de noretisterona. No caso do cloranfenicol, foi demonstrado que formulações com partículas menores (50 a 200 μm) foram absorvidas mais rapidamente do que formulações com partículas maiores (400 a 800 μm).

Contudo, deve ser reconhecido que o simples aumento da área de superfície do fármaco nem sempre garante um aumento equivalente da velocidade de dissolução. Na verdade, é o aumento da área *efetiva* de superfície ou área exposta ao meio de dissolução, e não a área absoluta de superfície, que é diretamente proporcional à velocidade de dissolução (EULER *et al.*, 2004).

Além do tamanho, outras propriedades físicas das partículas do fármaco também influenciam indiretamente a área efetiva de superfície ao modificarem a velocidade de atrito do solvente que entra em contato com o sólido. Essas propriedades incluem o formato e a densidade da partícula.

No entanto, é óbvio que o raio da partícula tem de ser reduzido até um micronível antes de poder exercer uma alteração na solubilidade. Essa redução extrema do tamanho da partícula via de regra não pode ser atingida através de moagem comum ou até mesmo de procedimentos de micronização, e portanto foram recomendados outros métodos. Um deles envolve a formação de uma *solução sólida* ou *dispersão molecular*, em que as moléculas do fármaco pouco solúvel são dispersas intersticialmente num fármaco solúvel em água ou substituídas no seu retículo de cristal (BHATTACHAR *et al.*, 2002; EULER *et al.*, 2004).

Uma outra técnica que também produz partículas extremamente pequenas mas ainda maiores do que as produzidas pela solução sólida é através da dispersão do fármaco num transportador solúvel como a solução de polivinilpirrolidona (PVP). Essas técnicas via de

regra são empregadas para ampliar a velocidade de dissolução de fármacos insolúveis (FITZPATRICK *et al.*, 2002).

Demonstrou-se que as características da fase sólida de fármacos - como amorfia, cristalinidade, estado de hidratação e estrutura polimórfica - têm uma influência significativa sobre o ritmo de dissolução. Por exemplo, foi demonstrada que a forma amorfa da novobiocina tem maior solubilidade e maior velocidade de dissolução do que a forma cristalina. Estudos de níveis sanguíneos confirmaram tais achados quando a administração da forma amorfa produziu concentração cerca de três a quatro vezes maior em comparação com a administração da forma cristalina (ABDOU, 2004).

I.2. MATERIAIS E MÉTODOS

I.2.1. Materiais

Paracetamol (matérias-primas)

- Paracetamol (LTF) lote 99020060
- Paracetamol (LTF) lote 99020061
- Paracetamol (LTF) lote 9706101
- Paracetamol (LTF) lote 000448
- Paracetamol (LTF) lote 961118

Paracetamol (Comprimidos 500 mg)

- Paracetamol (UDEM) DC 90 lote 020046
- Paracetamol (UDEM) lote 0220058

Glibenclamida (matéria-prima)

- Glibenclamida (LTF) lote 03080565

Cimetidina (matéria-prima)

- Cimetidina (LTF) lote 02090979

Diclofenaco sódico (matéria-prima)

- Diclofenaco sódico (UDEM) lote 1030009000

I.2.2. Métodos

I.2.2.1. Parâmetros de dissolução do paracetamol

- Meio: Tampão Fosfato de Potássio Monobásico pH $5,8 \pm 0,05$

- Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$
- Aparelho: USP, Aparato 2
- Velocidade de rotação: 50 rpm
- Volume :900 mL
- Tempo: 60 minutos
- Método analítico: Determinou a quantidade de $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ dissolvida empregando absorção UV no comprimento de onda máximo de 243 nm.
- Aparelhagem: Dissolutor Vankel modelo VK 7010 acoplado a um espectrofotômetro de Ultravioleta Varian modelo 50 UV-VIS

I.2.2.2. Parâmetros de dissolução da glibenclamida

- Meio: Tampão Fosfato de Potássio Monobásico, pH 1,2; pH 4,0; pH $6,8 \pm 0,02$ contendo 0,1% ACTB e água.
- Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$
- Aparelho: USP, Aparato 2
- Velocidade de rotação: 75 rpm
- Volume :900 mL
- Tempo: 60 minutos
- Método analítico: Determinou a quantidade $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ dissolvida por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).
- Aparelhagem: O sistema CLAE consistia de um sistema de degaseificação modelo Degasser conectado a um misturador e a uma bomba (modelo LC-10AD), forno da coluna (modelo CTO 10AS), um detector de UV (modelo 10AV) e um módulo controlador (modelo SCL-10^a) todos da Shimadzu acoplados a um computador contendo software de aquisição de dados Class-Vp da Shimadzu.

I.2.2.3. Parâmetros de dissolução do cimetidina

- Meio: Água
- Temperatura: $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$
- Aparelho: USP, Aparato 1
- Velocidade de rotação: 100 rpm

- Volume :900 mL
- Tempo: 60 minutos
- Método analítico: Determinou a quantidade de $C_{10}H_{16}N_6S$ dissolvida empregando absorção UV no comprimento de onda máximo de 218 nm.
- Aparelhagem: Dissolutor Vankel modelo VK 7010 acoplado a um espectrofotômetro de Ultravioleta Varian modelo 50 UV-VIS

I.2.2.4. Parâmetros de dissolução do diclofenaco sódico

- Meio: Tampão Fosfato pH $6,8 \pm 0,05$
- Temperatura: $37^{\circ}C \pm 0,5$
- Aparelho: USP, Aparato 2
- Velocidade de rotação: 50 rpm
- Volume: 900 mL
- Tempo: 60 minutos
- Método analítico: Determinou a quantidade de $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ dissolvida empregando absorção UV no comprimento de onda máximo de 276 nm.
- Aparelhagem: Dissolutor Vankel modelo VK 7010 acoplado a um espectrofotômetro de Ultravioleta Varian modelo 50 UV-VIS

I.2.3. Condições experimentais

O sistema de pellet ou disco rotativo usado foi o aparelho Wood da Vankel Industries, Inc. (Cary,NC). O aparelho consiste de um punção de aço, uma matriz e uma base de apoio. A base da matriz tem três orifícios enfileirados para a inserção de hélices e fixação na base de apoio. O material de teste foi colocado na cavidade da matriz com diâmetro de 0,8 cm (0,315 in). O punção foi inserida na cavidade e ajustada com ajuda de uma ferramenta de pressão por 4-5 min a 2000 psi. A base de apoio foi então desconectada da matriz para expor um pellet compacto e liso com uma área superficial de $0,5 \text{ cm}^2$. Uma vez montados os três conjuntos, as matrizes foram mergulhadas no vaso de dissolução (fundo curvo) contendo 900 mL de meio de dissolução a $37^{\circ}C$. a distância da face da matriz ao fundo do vaso foi ajustado em 2,54 cm. A dissolução foi realizada a 50, 75 e 100 rpm.

Em intervalos de tempo apropriado, as amostras foram coletadas e filtradas em filtro de 10 μm . A análise de cada fármaco foi realizada usando um espectrofotômetro UV-Visível (CARY50, NC). As soluções do padrão de referência de cada fármaco foram preparadas em um determinado meio de dissolução para gerar uma curva de absorbância versus concentração do padrão. A absorbância das alíquotas da amostra foi usada para determinar a quantidade dissolvida de cada fármaco em cada intervalo de tempo.

I.2.3.1. Preparação do meio

I.2.3.1.1. Degaseificação do meio

O meio utilizado foi previamente degaseificado por meio de aquecimento e agitação simultânea sob filtração a vácuo e equilibrado a 37°C, permitindo assim, durante o teste, uma redução na formação de bolhas e saturação de gases.

Em seguida transferiu-se 300mL deste tampão para um balão de 6000mL e completou-se o seu volume com água degaseificada, obtendo-se uma solução 0,01M. Seu pH foi ajustado para $5,8 \pm 0,05$ com hidróxido de sódio 1,0 M.

I.2.3.2. Preparação da amostra (fármaco)

O sistema de *pellet* ou disco rotativo utilizado consistiu de uma punção de aço, uma matriz e uma base de apoio. A amostra (0,100g) foi colocada na cavidade da matriz, sendo a punção inserida e ajustada com a ajuda de uma ferramenta de pressão. Para o fármaco de paracetamol o sistema foi ajustado para as diferentes forças (0,4; 0,8; 1,6; 3,2 toneladas); para o fármaco de cimetidina as seguintes forças foram usadas 0,1; 0,2; 0,8 e 1,0 toneladas; para o fármaco de diclofenaco sódico utilizamos 0,2; 0,4; 0,8 e 1,6 toneladas, enquanto para o fármaco de glibenclamida foi submetido a uma força de 0,1 tonelada em diferentes meios descritos acima. A base de apoio foi então desconectada da matriz expondo um *pellet* compacto e liso.

I.2.3.3. Procedimento

Uma vez montado o conjunto, as matrizes foram mergulhadas no vaso de dissolução contendo 900mL de meio de dissolução a 37°C. A dissolução foi realizada em intervalos de tempo apropriados, uma bomba peristáltica coletor de amostra automatizado removeu alíquotas do meio de dissolução.

A análise de cada composto do teste foi realizada usando-se um espectrofotômetro UV-visível Varian-Vankel modelo Cary 50 e células de quartzo de 0,1 cm. A absorbância das alíquotas da amostra foi usada para determinar a quantidade recuperada de fármacos em cada intervalo de tempo.

I.2.3.4. Preparação do Padrão para Curva de Calibração

Foram pesados analiticamente, quantidades equivalentes a 100 mg de paracetamol, cimetidina e diclofenaco sódico para balões individuais de 100 ml, cujo o volume foi completado com o meio de dissolução, resultando em solução com concentração de 1,0 mg/ml.

A partir desta solução foram transferidas alíquotas para balões volumétricos, os quais foram completados com os meios de dissolução específicos para cada fármaco, obtendo-se concentrações de 0,0025; 0,005; 0,01; 0,0125; e 0,025g/mL.

A solução estoque de glibenclamida foi preparada com metanol resultando em solução de 0,25 mg/ml, em seguida foram transferidas alíquotas de 1,0 ml para balões volumétricos de 20, 25, 50, 100 e 200 ml. Os volumes dos balões foram completados com o meio de dissolução, obtendo-se soluções com concentrações de 0,00125; 0,0025; 0,005, 0,01 e 0,0125 mg/ml.

I.2.3.5. Cálculos

A partir da curva de calibração obtiveram-se os valores de concentrações de cada fármaco nas alíquotas diluídas, em mg/mL, que multiplicadas pelo fator de diluição e volume do meio, forneceram a quantidade de cada fármaco dissolvida em cada cuba em cada tempo.

I.3. RESULTADOS

I.3.1. Estudos de Dissolução Intrínseca

A avaliação da dissolução intrínseca dos fármacos é uma forma de demonstrar a pureza e a equivalência química. A necessidade de demonstrar semelhança entre fármacos tem aumentado devido às alterações na síntese da substância química, fases finais de cristalização, tamanho de partícula e área superficial, polimorfismo, aspectos de aumento de escala relacionado ao tamanho do lote e local de fabricação.

A quantidade acumulada de fármaco dissolvido em qualquer intervalo de tempo é a diferença da concentração do fármaco na amostra e no volume do meio. A quantidade de fármaco dissolvido por unidade de área é representada graficamente em função do tempo. A inclinação da reta corresponde à dissolução em miligramas por centímetro quadrado por minuto.

A quantidade de fármaco dissolvido por unidade de área quando representada graficamente em função do tempo produziu curvas lineares com coeficientes de correlação maiores que 0,95 em cada caso.

A dissolução intrínseca de um fármaco pode ser satisfatoriamente determinada para descrever a dissolução de um fármaco e para determinar a equivalência química lote a lote.

O conhecimento da velocidade de dissolução intrínseca de fármacos é muito útil para prever se a dissolução é ou não uma etapa limitante. Tal informação é essencial para os primeiros estágios de desenvolvimento de formas sólidas, porque pode mostrar um futuro problema na biodisponibilidade. Se a velocidade de dissolução intrínseca é baixa, a área de desenvolvimento tem que empregar tecnologias que melhore a liberação do fármaco das formas farmacêuticas, principalmente nas formas sólidas. Também fornece informações úteis para aumentar a velocidade de dissolução nas formas existentes que possuem problemas de biodisponibilidade.

I.3.1.1. Paracetamol

O paracetamol é uma substância altamente hidrossolúvel; conseqüentemente, favorece a sua dissolução. Na Figura 1.1, encontra-se a representação da curva de calibração do paracetamol construída com os dados da Tabela 1.1.

Tabela 1.1: Reprodutibilidade interdia obtida para construção da curva de calibração para paracetamol padrão USP.

mg/mL	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Média	RSD
0,003	0,17	0,18	0,16	0,17	0,01
0,005	0,35	0,35	0,32	0,34	0,02
0,010	0,73	0,70	0,65	0,69	0,04
0,013	0,89	0,88	0,82	0,86	0,04
0,025	1,73	1,72	1,68	1,71	0,03

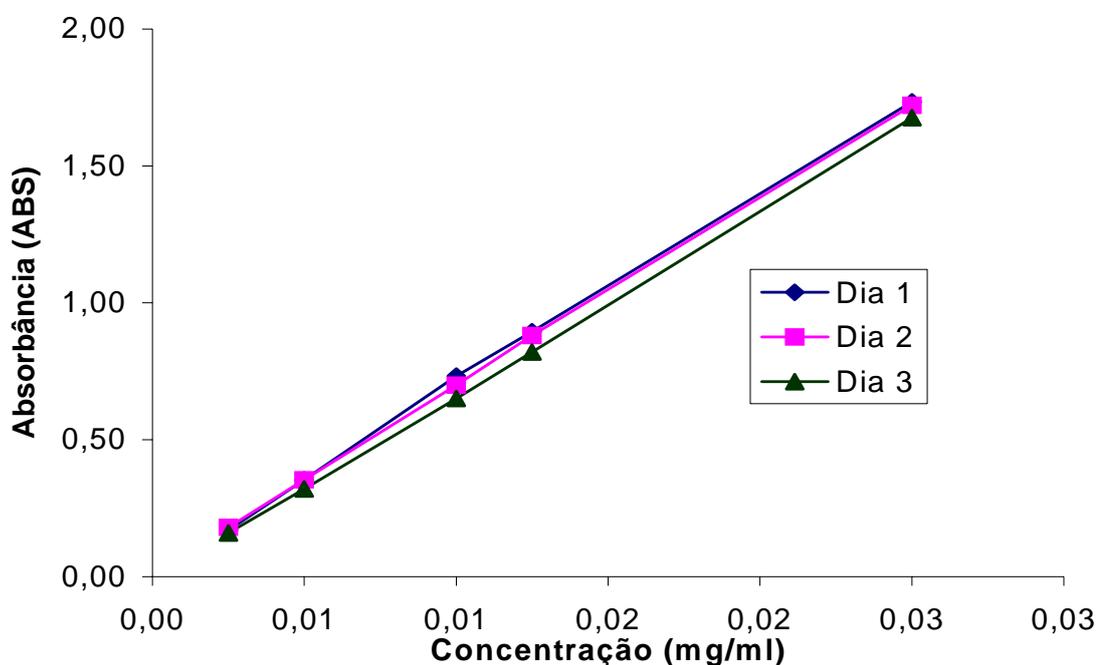


Figura 1.1: Representação da curva de calibração do paracetamol.

A Figura 1.2 mostra o perfil de dissolução do fármaco de paracetamol DC90 em diferentes pressões aplicadas (0,4; 0,8; 1,6; 3,2 toneladas). O paracetamol DC90 nas diferentes pressões não apresentou diferença entre seus perfis de dissolução quando comparados no intervalo de 0 a 24 minutos e, levando em consideração a percentagem de liberação e $K_{máx}$. do fármaco nos 900 mL do meio de dissolução. Os resultados mostram que o fármaco de paracetamol sofre pouca influência na dissolução em relação a variação da força de compactação, mostrando uma excelente compressibilidade entre 0,1 a 3,2 Ton. A falta aparente de correlação entre a força de compressão e a velocidade de dissolução, estimada a partir dos perfis de dissolução ilustrados na Figura 1.2, é também atribuído à alta solubilidade no meio de dissolução.

Na Tabela 1.2, observa-se uma semelhança entre os valores das constantes que variam entre $1,17 \times 10^{-3}$ a $1,49 \times 10^{-3} \text{ mg.s}^{-1}$, o que confirma a similaridade dos perfis de dissolução.

Tabela 1.2: Resultados dos ensaios de dissolução por análises espectrofotométrica do fármaco de paracetamol DC 90 em submetida a diferentes pressões

Tempo (min).	Pressão (toneladas)			
	0,4	0,8	1,6	3,2
2	7,83	7,76	9,81	8,72
4	15,10	15,50	17,92	15,42
6	22,16	22,92	25,42	23,03
8	29,33	30,62	31,89	30,69
10	37,23	37,98	38,62	37,75
12	42,69	47,54	45,63	46,29
14	53,13	53,62	52,07	51,99
16	58,49	57,46	59,37	58,42
18	64,21	69,05	65,62	65,48
20	71,73	72,75	71,87	72,97
24	81,51	86,81	85,00	88,26
$K_{máx.}(\text{mg.s}^{-1})$	$1,17 \times 10^{-3}$	$1,41 \times 10^{-3}$	$1,32 \times 10^{-3}$	$1,49 \times 10^{-3}$

Nota: Os resultados são os valores médios n=3 determinações dos parâmetros de dissolução.

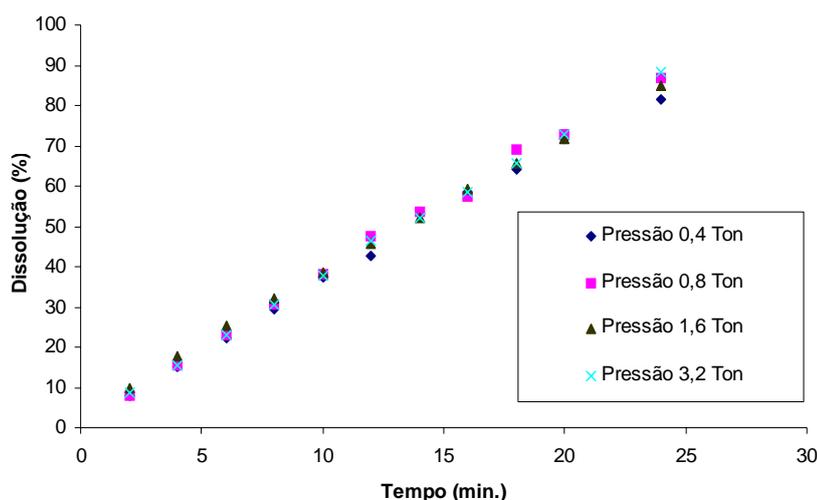


Figura 1.2: Perfis de dissolução intrínseca do fármaco de paracetamol DC 90 em diferentes pressões.

A liberação *in vitro*, é um parâmetro fundamental no desenvolvimento das formulações sólidas. Pode-se, através deste teste, obter-se um indicativo da qualidade do produto.

Os resultados obtidos em relação à percentagem de paracetamol liberada em diferentes lotes do fármaco, nos 900 mL do meio de dissolução, são descritos na Tabela 1.3.

Os perfis de dissolução dos diferentes lotes do fármaco de paracetamol são mostrados na Figura 1.3. Os diferentes lotes de fármaco do paracetamol não apresentaram diferenças entre eles baseando-se nas medidas de pontos no intervalo de 0 a 28 minutos (Tabela 1.3). Tal fato foi confirmado quando determinamos os parâmetros cinéticos de dissolução dos lotes estudados, onde os valores das constantes de velocidade variaram da ordem de $1,6 \times 10^{-3} \text{ mg. s}^{-1}$ a $3,0 \times 10^{-3} \text{ mg. s}^{-1}$. Os dados também mostraram um comportamento cinético de ordem zero. Baseando-se nos estudos dos modelos de dissolução a partir das propriedades físico-química da molécula do paracetamol, a qual pertence a classe I em relação a classificação biofarmacêutica, comportamento esperado seria de primeira ordem, no entanto, a liberação do fármaco no aparelho de dissolução intrínseca ocorre de forma constante devido a superfície apresenta-se com uma área fixa..

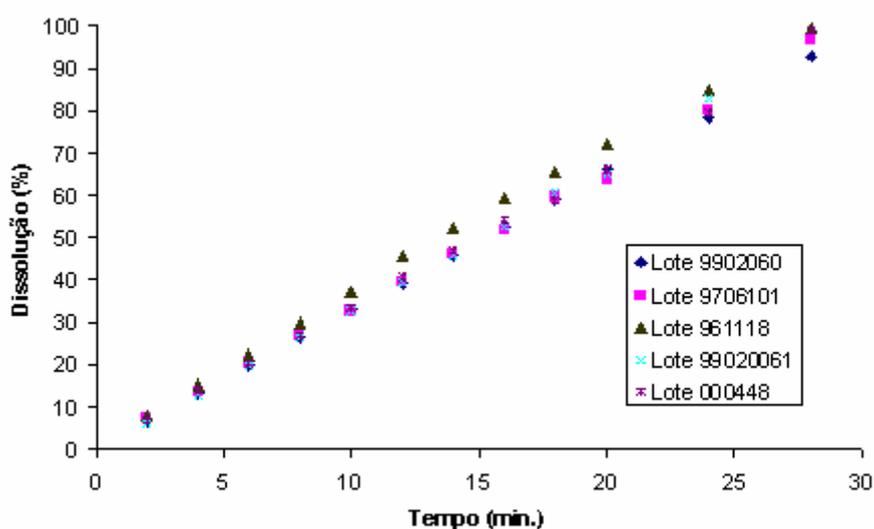


Figura 1.3: Perfis de dissolução intrínseca dos diferentes fármacos de paracetamol

Tabela 1.3: Resultados dos ensaios de dissolução por análises espectrofotométrica dos diferentes lotes do fármaco de paracetamol

Tempo (min.)	Lotes (% Dissolvida)				
	9902060	9706101	961118	99020061	000448
2	6,70	7,23	7,82	6,31	6,90
4	13,21	13,68	15,22	12,83	13,91
6	19,79	20,46	22,41	19,68	20,25
8	26,31	26,69	29,96	26,36	26,99
10	33,04	32,66	37,26	32,73	33,61
12	39,28	39,61	45,63	39,57	40,79
14	45,99	46,07	52,04	45,81	47,10
16	52,67	51,75	59,38	52,71	54,25
18	58,93	59,60	65,63	60,57	58,77
20	65,98	63,92	71,88	65,13	66,27
24	78,48	80,04	85,00	82,74	79,70
28	92,67	96,58	99,38	101,69	98,91
<i>K_{máx.} (mg.s⁻¹)</i>	$1,6 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$3,0 \times 10^{-3}$	$2,4 \times 10^{-3}$	$2,6 \times 10^{-3}$

Nota: Os resultados são os valores médios n=3 determinações dos parâmetros de dissolução.

I.3.1.2. Glibenclamida

A comparação dos dados de dissolução intrínseca da glibenclamida fármaco apresentou diferença nos diferentes meios de dissolução. A avaliação dos parâmetros cinéticos da glibenclamida, pertencente da classe II, a qual possui propriedades físico-químicas com baixa solubilidade, mostrou que os parâmetros físicos-mecânicos de compressão 0,1 Ton analisados juntamente com os efeitos referentes a mudança de pH na presença de surfactante A5, influenciam a liberação do fármaco.

A solubilidade mediada por surfactante e difusividade micelar contribui para o aumento da dissolução de fármacos fracamente hidrossolúvel. A dissolução da glibenclamida foi determinada na presença de surfactantes catiônico (CTAB). O seguinte método foi desenvolvido para avaliar a dissolução intrínseca do fármaco de glibenclamida. As concentrações máximas obtidas nos estudos de dissolução nos diferentes meios foram $4,27 \times 10^{-3}$ mg/ml, $4,72 \times 10^{-3}$ mg/ml, $7,04 \times 10^{-3}$ mg/ml e $5,34 \times 10^{-3}$ mg/ml (Tabela 1.4).

Tabela 1.4 : Parâmetros de dissolução intrínseca e solubilidade do fármaco de glibenclamida em diferentes pH na presença de surfactante.

Tempo (min)	pH 1,2		pH 4,0		pH 6,8		Água	
	Cs (mg/ml)	Log Cs						
5	0,00078	3,11	0,00033	3,48	0,00063	3,20	0,00058	3,24
10	0,00098	3,01	0,00090	3,04	0,00192	2,72	0,00127	2,90
20	0,00149	2,83	0,00133	2,88	0,00282	2,55	0,00188	2,73
30	0,00253	2,60	0,00301	2,52	0,00350	2,46	0,00301	2,52
40	0,00331	2,48	0,00342	2,47	0,00434	2,36	0,00369	2,43
50	0,00372	2,43	0,00443	2,35	0,00575	2,24	0,00463	2,33
60	0,00427	2,37	0,00472	2,33	0,00704	2,15	0,00534	2,27

O aumento da dissolução com a elevação do pH estão de acordo com os valores estabelecidos no modelo de Henderson-Hasselbalch. Avaliando o aumento da solubilidade com a presença de surfactantes, observa-se que a velocidade de dissolução é proporcional ao aumento da concentração micelar, porém se encontra limitada pela velocidade de difusão do fármaco nas micelas e na área superficial do fármaco exposto ao meio (Tabela 1.4 e Figura 1.4).

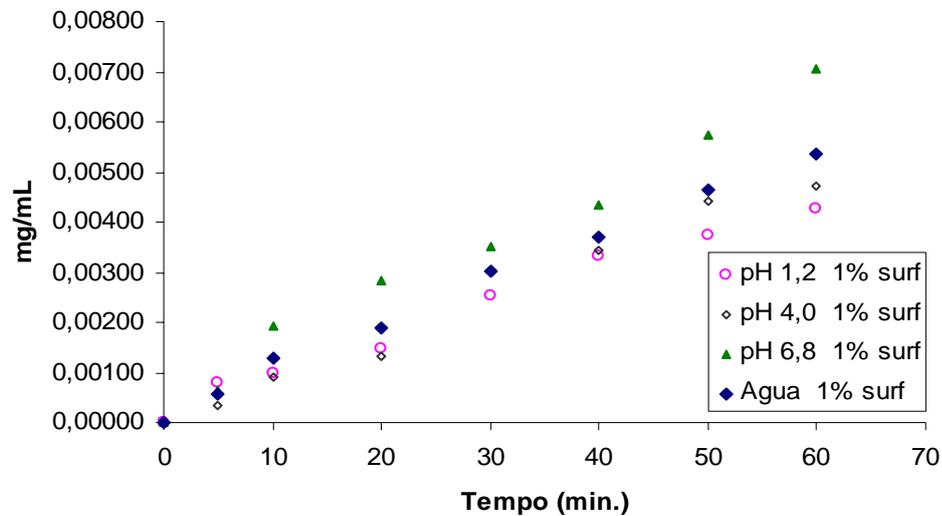


Figura 1.4: Dissolução intrínseca em água e tampão fosfato em diferentes pH como 0,1% de surfactante (A5)

I.3.1.3. Cimetidina

A cimetidina, N''-ciano-N-metil-N''-2 (5-metil-1H-imidazol-4il) metil etil'guanidina apresenta uma solubilidade de 11,4 g/l (0,05 M) em água a 37°C obtendo um pH final de 9,3 e pKa de 7,11. A cimetidina apresenta-se na forma de cristais polimórficos estáveis, com faixa de fusão de 141°C a 144°C e peso molecular de 252,34 (THE MERCK Index, 1996). Devido as características da cimetidina que apresenta uma elevada solubilidade em água, a dissolução deste fármaco não consiste de um fator limitante, isto associado a uma outra característica própria de possuir uma baixa solubilidade, a cimetidina classifica-se com sendo um fármaco de classe III.

No entanto consiste de um fármaco que sofre variações de dissolução dependendo do tipo do processo de formulação. De acordo com os dados cinéticos de dissolução e solubilidade a cimetidina da Tabela 1.5 e Figura 1.5, o aumento de 0,1 a 1,0 ton não apresentou diferenças significativas ($p < 0,05$)

Tabela 1.5 : Parâmetros de dissolução intrínseca e solubilidade do fármaco da cimetidina.

Tempo (min)	0,1 ton		0,2 ton		0,8 ton		1,0 ton	
	Cs (mg/ml)	Log Cs						
4	0,00177	2,75	0,00167	2,78	0,00235	2,63	0,00177	2,75
8	0,00345	2,46	0,00401	2,40	0,00419	2,38	0,00330	2,48
12	0,00535	2,27	0,00581	2,24	0,00619	2,21	0,00518	2,29
16	0,00738	2,13	0,00779	2,11	0,00808	2,09	0,00707	2,15
20	0,00948	2,02	0,00993	2,00	0,01012	1,99	0,00877	2,06
24	0,01159	1,94	0,01174	1,93	0,01208	1,92	0,01066	1,97
28	0,01397	1,85	0,01397	1,85	0,01422	1,85	0,01254	1,90

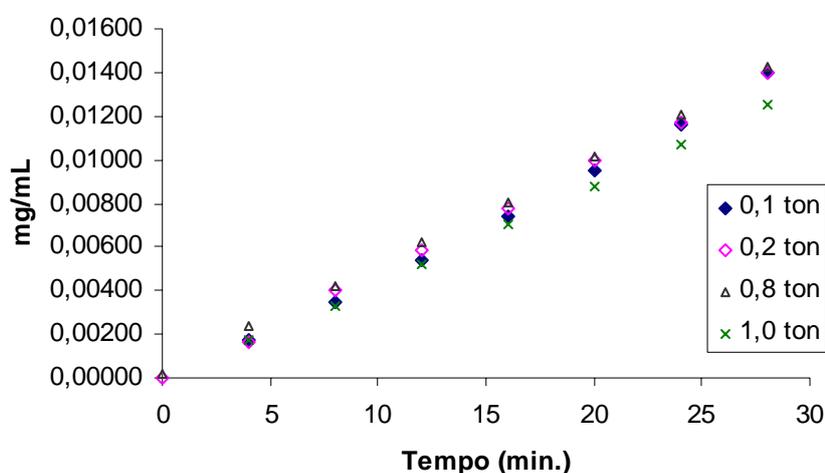


Figura 1.5: Dissolução intrínseca do fármaco cimetidina em diferentes pressões de compactação

I.3.1.4. Diclofenaco sódico

Na ausência de uma reação química entre soluto e solvente, a etapa limitante da velocidade de dissolução é o processo de difusão e o processo da dissolução intrínseca é denominado de difusão controlada. Nicklasson e Brondi (1984) postularam a possibilidade de calcular a dissolução máxima de um material, determinando C_s como o equilíbrio da solubilidade em mg/ml e G como dissolução máxima em mg/s.cm^2 . Assim, podemos justificar uma das razões para estabelecer a condição sink durante a dissolução. Outra razão é que sob a condição sink, a velocidade de dissolução pode determinar uma relação para a solubilidade e a área

superficial. De acordo com a teoria de Noyes e Whitney (1987) e Nernst (1904) a dissolução é diretamente proporcional a área superficial. Portanto, a diminuição no tamanho das partículas do fármaco pode resultar no aumento da dissolução. Diversos fatores que influênciam a dissolução e a biodisponibilidade de fármacos têm sido examinados, tais como micronização, dispersão molecular e modificações de cristais. No entanto, as investigações nas formas dos cristais de fármaco após serem submetidos ao processo de compressão são limitadas, a avaliação dos parâmetros cinéticos da dissolução intrínseca do fármaco de diclofenaco submetidos a diferentes forças de compressão 0,2 a 1,6 ton não mostrou diferença significativa ($p < 0,05$) (Figura 1.6 e Tabela 1.6).

Tabela 1.6 : Parâmetros de dissolução intrínseca e solubilidade do fármaco de diclofenaco.

Tempo (min)	0,2 ton		0,4 ton		0,8 ton		1,6 ton	
	Cs (mg/ml)	Log Cs						
5	0,00969	2,01	0,00917	2,04	0,00625	2,20	0,00812	2,09
10	0,01682	1,77	0,01553	1,81	0,01292	1,89	0,01386	1,86
15	0,02305	1,64	0,02091	1,68	0,01858	1,73	0,01888	1,72
20	0,02854	1,54	0,02685	1,57	0,02458	1,61	0,02289	1,64
25	0,03507	1,46	0,03111	1,51	0,02881	1,54	0,02711	1,57

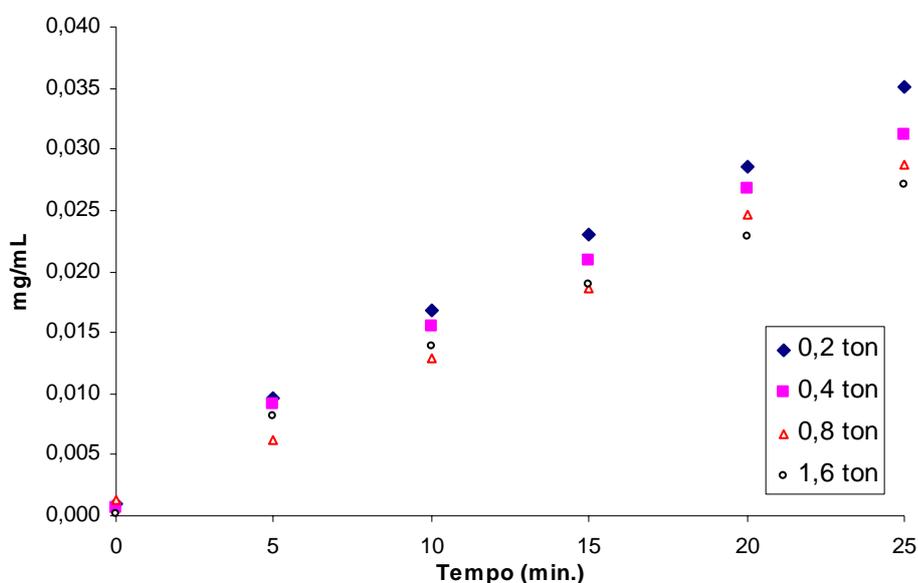


Figura 1.6: Dissolução intrínseca do fármaco diclofenaco sódico em diferentes pressões de compactação

Os resultados obtidos dos diferentes lotes do fármaco de diclofenaco evidenciaram diferenças significativas do fármaco A em relação aos fármacos B e C ($p < 0,05$). Isto mostra que pequenas mudanças físicas no fármaco provenientes do processo de cristalização de alguns fármacos como diclofenaco em diferentes solventes tem produzido formas polimórficas ou pseudopolimórficas (solvatos), os quais apresentam diferenças significativas em relação a solubilidade. Mudanças na solubilidade de fármacos armazenados em diferentes temperaturas são atribuídas a transformação de formas cristalinas.

O estudo de dissolução de diferentes fármacos de diclofenaco levou a aplicação de métodos de dissolução intrínseca caracterização destas matérias-primas ativas através dos parâmetros cinéticos de dissolução e solubilidade, onde podemos prever a dissolução de diferentes fármacos de diclofenaco, que são susceptíveis a alterações físico-químicas, comprometendo a qualidade do produto (Figura 1.7 e Tabela 1.7).

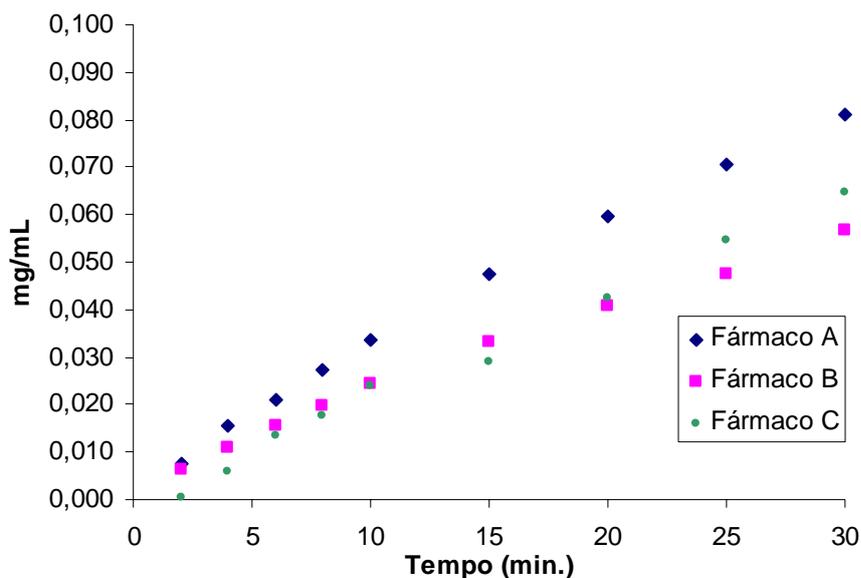


Figura 1.7 : Dissolução intrínseca do fármaco diclofenaco sódico em diferentes pressões de compactação

Tabela 1.7 : Parâmetros de dissolução intrínseca e solubilidade do fármaco de diferentes fármacos de diclofenaco.

Amostra	Dissolução Intrínseca ($\mu\text{g}/\text{min por cm}^2$)		Parâmetros de solubilidade C_s/G_s	
	Valor Calculado	Valor Experimental	Valor Calculado	Valor Experimental
	Fármaco A	2,05	1,91	0,51
Fármaco B	2,05	1,75	0,51	0,47
Fármaco C	2,05	1,81	0,51	0,48

I.4. CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados no presente trabalho, pode-se concluir:

- A dissolução intrínseca de um fármaco pode ser satisfatoriamente determinada para descrever a dissolução do produto e para determinar a equivalência química lote a lote.
- A dissolução intrínseca do fármaco de glibenclamida forneceu valores satisfatórios de liberação em função do tempo quando utilizou-se um meio contendo tampão com pH 6,8 na presença de surfactantes.
- A força de compressão empregada na faixa de 0,4 a 3,2 toneladas não influenciou na velocidade de liberação do fármaco de paracetamol.
- Os resultados de dissolução intrínseca obtidos de diferentes lotes de comprimidos paracetamol apresentaram diferenças em relação a velocidade de dissolução, sendo observado valores da ordem de $1,6 \times 10^{-3}$ e $3,0 \times 10^{-3}$ mg/s para os lotes 9902060 e 96118, respectivamente.
- A força de compressão empregada na faixa de 0,1 a 1,0 e 0,2 a 1,6 toneladas influenciou diretamente na velocidade de liberação dos fármacos de cimetidina e diclofenaco, respectivamente.
- Os estudos de dissolução intrínseca utilizando diferentes fármacos mostraram que o lote A apresentou diferenças em relação aos lotes B e C.
- Os parâmetros analíticos e cinéticos de dissolução de fármacos de diferentes classes biofarmacêutica apresentaram semelhança em relação aos valores calculados e os experimentais.

I.5. REFERÊNCIA

ABDOU, H. M. Theory of dissolution and Theoretical concepts for the release of a drug from a dosage form. In: *Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence*. GENNARO, A., MIUDA, B., HASSERT, G. L. & EDWICK, T.. Eds.; Mack Pubshmg Company: Easton, PA, 1989; pp 11-52.

ABDOU, H. M.. Dissolução. In: Remington: *A ciência e a Prática da Farmácia*. 20. ed Easton: Editora Guanabara Koogan S.A, 2004. v. 1 pp. 674 - 682.

AMIDON, G.L., LENNERNAS, H., SHAH, V.P. & CRISON, J.R. (1995). A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification - the Correlation of in-Vitro Drug Product Dissolution and in-Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, **12**, 413-420.

BALAKRISHNAN, A., REGE, B.D., AMIDON, G.L. & POLLI, J.E. (2004). Surfactant-mediated dissolution: Contributions of solubility enhancement and relatively low micelle diffusivity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **93**, 2064-2075.

BHATTACHAR, S.N., WESLEY, J.A., FIORITTO, A., MARTIN, P.J. & BABU, S.R. (2002). Dissolution testing of a poorly soluble compound using the flow-through cell dissolution apparatus. *International Journal of Pharmaceutics*, **236**, 135-143.

CÁRCAMO, E. C. *Cinetica de disolucion de medicamentos*. Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981. p. 103.

CARSTENSEN, J.T. & FRANCHINI, M.K. (1995). *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **21**: (5), 523-536.

CARTHEW, D. L., BUCKTON, G., PARSONS, G.E. & POOLE, S. (1996). *Pharm. Res*, **13** (11), 1730-1733.

CDER/FDA. Guidance for industry. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Disponível na INTERNET via <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

CDER/FDA. Guidance for industry. Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of *in vitro/in vivo* correlations. Disponível na INTERNET via <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

COSTA, P. (2001). An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. *International Journal of Pharmaceutics*, **220**, 77-83.

CRISON, J.R., WEINER, N.D. & AMIDON, G.L. (1997). *J. Pharm. Sci*, **86**(3), 348-358.

CRISON, J.R., SHAH, V.P., SKELLY, J.P. & AMIDON, G.L. (1996). *J. Pharm. Sci.*, **85**(9), 1005-1011.

DRESSMAN J.B, AMIDON G.L., REPPAS C, and SHAH V. P (1998). Dissolution as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. *Pharm. Res*. **15**, 11-22.

EL-MASSIK, M.A., DARWISH, I. A., HASSAN E. E. & EL-KHORDAGUI, L.K., (1996). Development of a dissolution medium for glibenclamide. *Int. J. Pharm.*, **140**, 69-76.

EULER, D., FRECH, P., KARKI, S., COWDEN, C., PEARCE, G., MEHTA, P., LINDEMANN, C., BYWAY, P., WANG, M. & GIBSON, T. (2004). Influence of physicochemical properties and intestinal region on the absorption of 3-fluoro-2-pyrimidylmethyl 3-(2,2-difluoro-2-(2-pyridyl)ethylamino)-6-chloropyrazin-2-one-1-acetamide, a water insoluble thrombin inhibitor, in dogs. *International Journal of Pharmaceutics*, **275**, 19-27.

FDA Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1997.

FITZPATRICK, S., MCCABE, J.F., PETTS, C.R. & BOOTH, S.W. (2002). Effect of moisture on polyvinylpyrrolidone in accelerated stability testing. *International Journal of Pharmaceutics*, **246**, 143-151.

GOLDBERG, A. H., HIGUCHI, W. L., HO, N. F. & ZÓGRAPHI, G. (1967). Mechanisms of interphase transporto L Theoretical considerations of diffusion and interfacial barriers in transport solubilized systems. *J. Pharm. Sei.*, **56**, 1432-1437.

GUPTA, P. K. Soluções e Equilíbrios de Fases. In: Remington: *A ciência e a Prática da Farmácia*. 20. ed Easton: Editora Guanabara Koogan S.A, 2004. v. 1 pp. 217-227.

HIGUCHI, T., ELOWE, L. N. & BUSSE, L. W. J. (1954). *Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)*, **43**, 685, *apud* CÁRCAMO, E. C. *Cinética de disolution de medicamentos*. Washington: Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos, 1981. 103 p.

HIXSON, A.W. & CROWELL, J.H. (1931). Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Ind. Eng. Chem.*, **23**, 923-931.

MIRMEHRABI, M., ROHANI, S., MURTHY, K.S.K. & RADATUS, B. (2004). Solubility, dissolution rate and phase transition studies of ranitidine hydrochloride tautomeric forms. *International Journal of Pharmaceutics*, **282**, 73-85.

NELSON, K.G. & WANG, L.Y. (1978). Determination of time course of tablet disintegration. II: Method using continuous functions. *J. Pharm. Sci.*, **67**, 86-89.

NELSON, K.G. & WANG, L.Y. (1977). Determination of time course of tablet disintegration. I: Numerical method. *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1758.

NOYES, A. & WHITNEY, W. (1897). The rate of solution of solid substances in their own solutions. *J. Am. Chem. Soc.*, **19**, 930-934.

PARROT, E. & SHARMA, V. V. (1967). *J. Pharm. Sci.*, 1341-1343.

POIRIER, H., LEWIS, G.A., SHOTT, M. J. & STEVENS, H. N. E. (1983). *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 443-452.

SCHOLZ, A., ABRAHAMSSON, B., DIEBOLD, S.M., KOSTEWICZ, E., POLENTARUTTI, B.I., UNGELL, A.L. & DRESSMAN, J.B. (2002). Influence of hydrodynamics and particle size on the absorption of felodipine in labradors. *Pharmaceutical Research*, **19**, 42-46.

SHAH, V. P., NOORY, A., NOORY, C., MCCULLOUGH, B., CLARKE, S., EVERETT, R., NAVIASKY, H., SRINIVASAN, B.N., FORTMAN, D. & SKELLY, J.P. (1995). In Vitro Dissolution of Sparingly water-soluble Drug Dosage Forms. *Int'l J. of Pharmaceutics*, (125),99-106.

SKOUG, J.W., GAO, P., NIXON, P.R. & JU, R. (1995). Kinetics in Solute Release from Hydrophilic Matrix Extended-Release Dosage Forms. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society*, **209**, 101-ANYL.

SCHWARTZ, A.M. & PERRY, J.W. (1949). *Interscience Publishers, Inc.*, New York, pp 263-271.

TAKAYAMA, K., NAMBU, N. & NAGAI, T. (1980). Pharmaceutical Interactions in Dosage Forms and Processing .19. Dissolution Kinetics for Co-Precipitates of Indomethacin with Polyvinylpyrrolidone. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **28**, 3304-3309.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24 ed. Rockville: U.S.P. Convetion, 2000. Cap. 711. Dissolution.

CAPÍTULO II

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO

DE DISSOLUÇÃO PARA GLIBENCLAMIDA

COMPRIMIDO 5 mg

CAPÍTULO II

Stricly Confidential

CAPÍTULO III

**INTERPRETAÇÃO DOS PARÂMETROS ANALÍTICOS
DE DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS DE
DIFERENTES CLASSES BIOFARMACÊUTICAS**

CAPÍTULO III

III.1.INTRODUÇÃO.....	190
III.2.MATERIAIS E MÉTODOS.....	192
III.2.1. Cloridrato de Propranolol	192
III.2.1.1. Curva de calibração	192
III.2.1.2. Ensaio de Dissolução.....	193
III.2.1.3. Meio de dissolução	193
III.2.1.4. Volume do Meio de Dissolução	193
III.2.1.5. Tempo do Ensaio.....	194
III.2.1.6. Sistema de Agitação	194
III.2.2. Carbamazepina	194
III.2.2.1. Curva de calibração	194
III.2.2.2. Ensaio de Dissolução.....	194
III.2.2.3. Meio de Dissolução	195
III.2.2.4. Volume do Meio de Dissolução	195
III.2.2.5. Tempo do Ensaio.....	195
III.2.2.6. Sistema de Agitação	196
III.2.3. Furosemida	196
III.2.3.1. Preparação da solução padrão.....	196
III.2.3.2. Ensaio de Dissolução.....	196
III.2.3.3. Meio de dissolução	197
III.2.3.4. Volume do Meio de Dissolução	197
III.2.3.5. Tempo do ensaio.....	197
III.2.3.6. Sistema de Agitação	197
III.2.4. Hidroclorotiazida.....	198
III.2.4.1. Curva de calibração	198
III.2.4.2. Ensaio de Dissolução.....	198
III.2.4.3. Meio de Dissolução	199
III.2.4.4. Volume do meio de dissolução.....	199
III.2.4.5. Tempo do ensaio.....	199
III.2.4.6. Sistema de Agitação	199
III.2.5. Sulfametoxazol + Trimetoprima.....	199
III.2.5.1. Preparação da curva de calibração.....	199
III.2.5.2. Ensaio de Dissolução.....	200
III.2.5.3. Meio de dissolução	201
III.2.5.4. Volume do Meio de Dissolução	201
III.2.5.5. Tempo do ensaio.....	201
III.2.5.6. Sistema de Agitação	201
III.2.6. Cloridrato de Diltiazem	202
III.2.6.1. Curva de calibração	202
III.2.6.2. Ensaio de Dissolução.....	202
III.2.6.3. Meio de dissolução	203
III.2.6.4. Volume do Meio de Dissolução	203
III.2.6.5. Tempo do ensaio.....	203
III.2.6.6. Sistema de Agitação	203
III.2.7. Eficiência de dissolução	203
III.2.8. Método Modelo Independente que emprega o Fator de Semelhança.....	204
III.3.RESULTADOS	206

III.3.1. Estudos Analíticos de Dissolução de Formas de Sólidas de Liberação Imediata nas Diferentes Classes Biofarmacêuticas	206
III.3.1.1. Classe I	206
III.3.1.1.1. Propranolol	206
III.3.1.2. Classe II	208
III.3.1.2.1. Carbamazepina	208
III.3.1.3. Classe III.....	212
III.3.1.3.1. Furosemida	212
III.3.1.4. Classe IV	214
III.3.1.4.1. Hidroclorotiazida.....	214
III.3.2. Estudos Analíticos de Dissolução de Formas de Dosagens Sólidas de Sulfametoxazol + Trimetoprima.....	216
III.3.2. Estudos analíticos de dissolução de formas sólidas de liberação retardada	218
III.3.3.1. Cloridrato de diltiazem	218
III.3.4. Considerações Gerais	223
III.4.CONCLUSÃO.....	224
III.5.REFERÊNCIA	226

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1: Perfil de dissolução de produtos na forma de comprimido de liberação imediata, contendo 40 mg de cloridrato de propranolol, em meio de ácido clorídrico a 0,1 N.	208
Figura 3.2: Perfil de dissolução de produtos na forma de comprimido de liberação imediata, contendo 200 mg de carbamazepina em água com 1% de lauril sulfato de sódio.	212
Figura 3.3: Perfil de dissolução de produtos na forma de comprimido de liberação imediata, contendo 40 mg de furosemida em tampão fosfato pH 5,8.	213
Figura 3.4: Perfil de dissolução de produtos na forma de comprimido de liberação imediata, contendo 50 mg de hidroclorotiazida em meio de HCl 0,1 N.	215
Figura 3.5: Perfil de dissolução de produtos na forma de comprimido de liberação imediata, contendo 80 mg de trimetoprima, em meio de ácido clorídrico a 0,1 N.	217
Figura 3.6: Perfil de dissolução de produtos na forma de comprimido de liberação imediata, contendo 400 mg de sulfametoxazol em meio de ácido clorídrico a 0,1 N.	218
Figura 3.7: Perfil de dissolução de produtos na forma de cápsulas de liberação retardada, contendo 90 mg de cloridrato de diltiazem em água como meio de dissolução.	222

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1: Teste de dissolução das amostras de comprimidos de liberação imediata contendo cloridrato de propranolol.	207
Tabela 3.2: Teste de dissolução das amostras de comprimidos de liberação imediata contendo carbamazepina.	211
Tabela 3.3: Teste de dissolução das amostras de comprimidos de liberação imediata contendo furosemida.	213
Tabela 3.4: Teste de dissolução das amostras de comprimidos de liberação imediata contendo hidroclorotiazida.	214
Tabela 3.5: Teste de dissolução das amostras de comprimidos de liberação imediata contendo trimetoprima.	216
Tabela 3.6: Teste de dissolução das amostras de comprimidos de liberação imediata contendo sulfametoxazol.	217
Tabela 3.7: Teste de dissolução das amostras de cápsulas de liberação retardada contendo cloridrato de diltiazem.	220

III.1. INTRODUÇÃO

Para desenvolver um medicamento eficaz e seguro é preciso ter amplo conhecimento das propriedades físicas e físico-químicas do fármaco (princípio ativo) e dos excipientes (farmacologicamente inertes). Até o início da década de 60, era comum associar-se a eficácia clínica do medicamento apenas à atividade intrínseca do fármaco. Entretanto, várias evidências demonstraram que os componentes da formulação e as técnicas de fabricação também influenciam, sendo indispensável que a forma farmacêutica libere o fármaco na quantidade e na velocidade adequadas ao objetivo terapêutico do produto, o que está diretamente relacionado à sua biodisponibilidade. As formas farmacêuticas sólidas de uso oral são aquelas que, potencialmente, podem apresentar maiores problemas em relação à biodisponibilidade. Geralmente, essas formas apresentam formulações complexas e são fabricadas através de processos que envolvem várias etapas. Esses fatores muitas vezes afetam significativamente a velocidade de dissolução do fármaco, comprometendo a magnitude de sua absorção, de modo a causar um efeito direto sobre a atividade farmacológica. Deste modo, observa-se a importância dos estudos de dissolução para o desenvolvimento farmacotécnico e o controle da qualidade de medicamentos. O teste de dissolução determina a porcentagem do princípio ativo declarado no rótulo do produto, liberada no meio de dissolução em função do tempo, quando o mesmo é submetido a condições experimentais específicas.

Com a expansão do mercado de medicamentos genéricos, o teste de dissolução ganhou notoriedade, devido a sua aplicação às análises de equivalência farmacêutica, as quais compreendem testes físicos e físico-químicos utilizados para comparar duas ou mais amostras de medicamentos. Segundo a legislação brasileira, o medicamento genérico deve ser equivalente farmacêutico ao seu respectivo medicamento de referência, ou seja, deve conter o mesmo fármaco, na mesma dosagem e forma farmacêutica.

Os principais componentes de um teste de dissolução são um banho termostatizado, com cubas de material transparente usadas para conter o meio de dissolução, e um sistema de agitação provido de controle automatizado da velocidade.

Os métodos oficiais estabelecem limites mínimos para a porcentagem dissolvida em um determinado tempo. Entretanto, principalmente para o desenvolvimento farmacotécnico de um produto, tal informação é insuficiente. Nesse sentido, torna-se útil avaliar o perfil de dissolução do fármaco, ou seja, a curva da porcentagem dissolvida em função do tempo, dado essencial no caso do planejamento de formulações de liberação controlada. Tradicionalmente,

os perfis de dissolução são realizados, no mínimo, com 12 exemplares ($n = 12$) do medicamento e com pelo menos 6 amostragens sucessivas do meio de dissolução.

Os testes são realizados por meio de amostragem manual ou automática, com posterior submissão da amostra coletada diretamente ao espectrofotômetro UV-Vis ou à CLAE acoplada a espectrofotômetro UV ou fluorescência, para determinação da concentração do analito, sendo, neste último caso, após separação do mesmo dos demais componentes da amostra.

A Farmacopéia Americana preconiza vários métodos para avaliação da dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas de liberação convencional e modificada, a maioria utilizando a CLAE-UV como principal ferramenta analítica.

III.2. MATERIAIS E MÉTODOS

No presente trabalho os estudos de dissolução foram realizados utilizando-se métodos analíticos preestabelecidos pela Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000) para avaliar o perfil de liberação do fármaco em função do tempo nos medicamentos de Cloridrato de Propranolol, Carbamazepina, Furosemida, Hidroclorotiazida, Cloridrato de Diltiazem e sulfamentoxazol+trimetoprima.

Os estudos foram realizados na Unidade de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica - Universidade Federal da Paraíba (UDEM-LTF-UFPB). Os produtos foram obtidos no comércio local.

III.2.1. Cloridrato de Propranolol

III.2.1.1. Curva de calibração

A curva de calibração foi construída para verificar a linearidade de leitura no espectrofotômetro de ultravioleta, considerando-se o intervalo de leitura de absorvância entre 0,2 a 0,8 a 289 nm, de acordo com a lei de Lambert-Beer, empregando como meio diluente o ácido clorídrico a 1% (HCl a 1%).

Foram pesados 50,0 mg de cloridrato de propranolol (Substância Química de Referência da Farmacopéia Brasileira), que foram transferidos para um balão de 50,0 mL. Diluiu-se com HCl a 1% e esta solução foi denominada como solução estoque (1,0 mg/mL). A partir desta solução foram diluídas alíquotas, em um total de cinco, para obtenção das seguintes concentrações: 0,004; 0,005; 0,01; 0,02 e 0,04 mg/mL. Estas soluções foram lidas no espectrofotômetro de ultravioleta em um comprimento de onda de 289 nm utilizando uma cubeta de quartzo com 1,0 cm de diâmetro.

III.2.1.2. Ensaio de Dissolução

Foram analisados comprimidos contendo 40 mg de cloridrato de propranolol. Os medicamentos de três fornecedores foram obtidos no comércio local, sendo um deles correspondente ao produto referência A (Lote 030280), e os demais denominados de produto B (Lote 2280) e produto C (Lote 031024).

Para determinação da porcentagem dissolvida de cloridrato de propranolol nos comprimidos de referência e produtos B e C, foi utilizada a metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000), a qual emprega a espectrofotometria no ultravioleta, efetuando-se a leitura das absorbâncias a 289 nm. Foi utilizado um sistema automatizado de dissolução (Dissolutor da Vankel, modelo VK7010), acoplado a um espectrofotômetro de ultravioleta da marca Vankel, modelo Cary 50.

Foram plotados curvas de porcentagem dissolvida do fármaco versus tempo de 12 comprimidos de cada medicamento, gerando um perfil de dissolução, conforme a orientação da Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000). As condições para se obter os perfis de dissolução foram as seguintes:

III.2.1.3. Meio de dissolução

O meio de dissolução utilizado foi o HCl a 1%, obtido pela diluição de 10 mL de HCl PA em 1000 mL de água degaseificada obtida pela filtração a vácuo da água destilada a uma temperatura de 45 °C.

III.2.1.4. Volume do Meio de Dissolução

Em cada cuba foi utilizado um volume de 1000 mL a uma temperatura de $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$.

III.2.1.5. Tempo do Ensaio

Os estudos foram realizados até um tempo limite de 30 minutos, onde foram coletadas alíquotas em um intervalo de coleta de dois em dois minutos nos primeiros 20 minutos, e após este tempo, foram coletados dois pontos correspondentes aos tempos 25 e 30 minutos.

III.2.1.6. Sistema de Agitação

Foi utilizado um sistema de agitação com as hastes de cesta (Aparato 1), com uma velocidade de rotação de 100 rpm.

III.2.2. Carbamazepina

III.2.2.1. Curva de calibração

A curva de calibração foi construída para verificar a linearidade de leitura no espectrofotômetro de ultravioleta, considerando-se o intervalo de leitura de absorvância entre 0,2 a 0,8 a 288 nm, de acordo com a lei de Lambert-Beer, empregando como meio diluente o lauril sulfato de sódio a 1%.

Foram pesados 50,0 mg de carbamazepina (Substância Química de Referência da Farmacopia Brasileira), que foram transferidos para um balão de 50,0 mL. Diluiu-se com lauril sulfato de sódio a 1% e esta solução foi denominada como solução estoque (1,0 mg/mL). A partir desta solução foram diluídas alíquotas, em um total de cinco, para obtenção das seguintes concentrações: 0,004, 0,005, 0,008, 0,01 e 0,02 mg/mL. Estas soluções foram lidas no espectrofotômetro de ultravioleta em um comprimento de onda de 288 nm utilizando uma cubeta de quartzo com 1,0 cm de diâmetro.

III.2.2.2. Ensaio de Dissolução

Foram analisados comprimidos contendo 200 mg de carbamazepina. Os comprimidos de três fornecedores diferentes foram obtidos no comércio local, sendo um deles

correspondente ao comprimido de referência A (Lote Z97374), e os demais denominados de comprimido B (Lote 03A131) e comprimido C (Lote 020148F01).

Para determinação da percentagem dissolvida de carbamazepina nos medicamentos Referência e Produto B e C, utilizou-se a metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000), a qual emprega a espectrofotometria no ultravioleta, efetuando-se a leitura das absorbâncias a 288 nm. Foi utilizado um sistema automatizado de dissolução (Dissolutor da Vankel, modelo VK7010), acoplado a um espectrofotômetro de ultravioleta da marca Vankel, modelo Cary 50.

Foram plotadas curvas de percentagem dissolvida do fármaco versus tempo de 12 comprimidos de cada medicamento, gerando um perfil de dissolução conforme a orientação da Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000). As condições para se obter os perfis de dissolução foram as seguintes:

III.2.2.3. Meio de Dissolução

O meio de dissolução utilizado foi o lauril sulfato de sódio a 1%, obtido pela solubilização de 10 mg de lauril sulfato de sódio em 1000 mL de água degaseificada obtida pela filtração a vácuo da água destilada a uma temperatura de 45 °C.

III.2.2.4. Volume do Meio de Dissolução

Em cada cuba foi utilizado um volume de 900 mL a temperatura de 37 °C ± 0,5 °C.

III.2.2.5. Tempo do Ensaio

Os estudos foram realizados até um tempo limite de 60 minutos, onde foram coletadas alíquotas em um intervalo de coleta de dois em dois minutos nos primeiros 20 minutos e após este tempo foram coletadas alíquotas em um intervalo de cinco em cinco minutos, até o tempo de 60 minutos.

III.2.2.6. Sistema de Agitação

Foi utilizado um sistema de agitação com as hastes de pá (Aparato 2), com uma velocidade de rotação de 75 rpm.

III.2.3. Furosemida

III.2.3.1. Preparação da solução padrão

A curva de calibração foi construída para verificar a linearidade de leitura no espectrofotômetro de ultravioleta, considerando-se o intervalo de leitura de absorvância entre 0,2 a 0,8 a 288 nm, de acordo com a lei de Lambert-Beer, empregando como meio diluente o lauril sulfato de sódio a 1%.

Foram pesados 50,0 mg de carbamazepina (Substância Química de Referência da Farmacopia Brasileira), que foram transferidos para um balão de 50,0 mL. Diluiu-se com metanol e esta solução foi denominada como solução estoque (1,0 mg/mL). A partir desta solução foram diluídas alíquotas, em um total de cinco, para obtenção das seguintes concentrações: 0,01, 0,02, 0,04, 0,05 e 0,1 mg/mL. Estas soluções foram lidas no espectrofotômetro de ultravioleta em um comprimento de onda de 274 nm utilizando uma cubeta de quartzo com 1,0 cm de diâmetro.

III.2.3.2. Ensaio de Dissolução

Foram analisados comprimidos contendo 40 mg de furosemida. O fármaco de furosemida e os comprimidos foram obtidos no comércio local de fornecedores diferentes e, sendo um deles correspondente ao medicamento Referência (comprimido A) de lote 302394, e os demais denominados de (comprimido B) de lote 0971 e o fármaco de furosemida de lote 029808.

Para determinação da percentagem dissolvida de furosemida nos comprimidos, utilizou-se metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000), a qual emprega a espectrofotometria no ultravioleta, efetuando a leitura das absorvâncias a 274 nm

utilizando um sistema automatizado de dissolução (Dissolutor da Vankel, modelo VK7010), acoplado a um espectrofotômetro de ultravioleta da marca Vankel, modelo Cary 50.

Foram plotados curvas de percentagem dissolvida do fármaco versus tempo de 12 comprimidos de cada medicamento e fármaco de furosemida, gerando um perfil de dissolução. De acordo com a orientação da Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000), as condições para se obter os perfis de dissolução foram as seguintes:

III.2.3.3. Meio de dissolução

O meio de dissolução utilizado foi tampão fosfato pH 5,8 preparado com água degaseificada obtida pela filtração a vácuo da água destilada a uma temperatura de 42 °C.

III.2.3.4. Volume do Meio de Dissolução

Em cada cuba foi utilizado um volume de 900 mL a uma temperatura de 37 °C ± 0,5 °C.

III.2.3.5. Tempo do ensaio

Os estudos foram realizados até um tempo limite de 60 minutos, onde foram coletadas alíquotas em intervalos de cinco minutos.

III.2.3.6. Sistema de Agitação

Foi utilizado um sistema de agitação com as hastes de pá (Aparato 2), com uma velocidade de rotação de 50 rpm.

III.2.4. Hidroclorotiazida

III.2.4.1. Curva de calibração

A curva de calibração foi construída para verificar a linearidade de leitura no espectrofotômetro de ultravioleta, considerando-se o intervalo de leitura de absorvância entre 0,2 a 0,8 a 272 nm, de acordo com a lei de Lambert-Beer, empregando como meio diluente o ácido clorídrico 0,1N (HCl 0,1N).

Foram pesados 10,0 mg de hidroclorotiazida (Substância Química de Referência da Farmacopéia Brasileira), que foram transferidos para um balão de 100,0 mL. Diluiu-se com HCl 0,1N e esta solução foi denominada como solução estoque. (0,1 mg/mL). A partir desta solução foram diluídas alíquotas, em um total de cinco, para obtenção das seguintes concentrações: 0,001, 0,00125, 0,0025, 0,005 e 0,01 mg/mL. Estas soluções foram lidas no espectrofotômetro de ultravioleta em um comprimento de onda de 272 nm utilizando uma cubeta de quartzo com 1,0 cm de diâmetro.

III.2.4.2. Ensaio de Dissolução

Foram analisados comprimidos contendo 50 mg de hidroclorotiazida. Os comprimidos foram obtidos no comércio local de três fornecedores diferentes, sendo um deles correspondente ao comprimido de referência A (Lote 3032501), e os demais denominados de comprimido B (Lote 0603) e comprimido C (Lote 129286).

Para determinação da percentagem dissolvida da hidroclorotiazida nos comprimido referência A e comprimidos B e C, utilizou-se a metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000), a qual emprega a espectrofotometria no ultravioleta, efetuando a leitura das absorvâncias a 272 nm. Foi utilizado um sistema automatizado de dissolução (Dissolutor da Vankel, modelo VK7010), acoplado a um espectrofotômetro de ultravioleta da marca Vankel, modelo Cary 50.

Foram plotadas curvas de percentagem dissolvida do fármaco versus tempo de 12 comprimidos de cada medicamento, gerando um perfil de dissolução conforme a orientação da Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000), as condições para se obter os perfis de dissolução foram as seguintes:

III.2.4.3. Meio de Dissolução

O meio de dissolução utilizado foi HCl 0,1 N obtido pela diluição de 8,5 mL de ácido clorídrico PA em 1000 mL de água degaseificada que foi obtida pela filtração a vácuo da água destilada a uma temperatura de 42 °C.

III.2.4.4. Volume do meio de dissolução

Em cada cuba foi utilizado um volume de 900 mL a temperatura de 37 °C ± 0,5 °C.

III.2.4.5. Tempo do ensaio

Os estudos foram realizados em um tempo limite de 60 minutos, onde foram coletadas alíquotas em um intervalo de coleta de dois em dois minutos nos primeiros 30 minutos e após este tempo, foram coletados alíquotas em um intervalo de cinco em cinco minutos até o tempo de 60 minutos.

III.2.4.6. Sistema de Agitação

Foi utilizado um sistema de agitação com as hastes de cesta (Aparato 1), com uma velocidade de rotação de 100 rpm.

III.2.5. Sulfametoxazol + Trimetoprima

III.2.5.1. Preparação da curva de calibração

Solução estoque de sulfametozaxol

Foi pesado, analiticamente, quantidade equivalente a 80,0 mg de sulfametoxazol (Substâncias Químicas de Referência da Farmacopéia Brasileira) e transferidos para um balão

volumétrico de 50 mL; adicionaram-se 30 mL de fase (79% de água destilada + 20% de acetonitrila + 0, 1% de trietilamina) e homogeneizou-se por 15 minutos no ultra-som. O volume foi completado, resultando numa concentração de 1,6 mg/mL de sulfametoxazol.

Solução estoque de trimetoprima

Foi pesado, analiticamente, quantidade equivalente a 16,0 mg de sulfametoxazol (Substâncias Químicas de Referência da Farmacopéia Brasileira) e transferidos para um balão volumétrico de 50 mL; adicionaram-se 30 mL de fase (79% de água destilada + 20% de acetonitrila + 0, 1% de trietilamina) e homogeneizou-se por 10 minutos no ultra-som. O volume foi completado, resultando numa concentração de 0,32 mg/mL de trimetoprima.

A partir de cada solução estoque foram transferidos individualmente uma alíquota de 5 mL da solução estoque sulfametoxazol e 1 mL da para os balões de 100, 50, 25, 20 e 10 mL obtendo-se soluções com concentrações de 0,08, 0,16, 0,32, 0,40 e 0,80 mg/mL e 0,0032, 0,013, 0,026, 0,032 e 0,064 mg/mL, para sulfametoxazol e trimetoprima, respectivamente.

As soluções de diferentes concentrações foram preparadas em triplicata.

A partir da curva de calibração obtiveram-se os valores de concentração de sulfametoxazol+trimetoprima nas alíquotas diluídas, em mg/mL, que multiplicadas pelo fator de diluição e o volume do meio, forneceram a quantidade de cada substância dissolvida em cada cuba em cada tempo.

III.2.5.2. Ensaio de Dissolução

Foram analisados comprimidos contendo 400 mg de sulfametoxazol e 80 mg trimetoprima. Os comprimidos foram obtidos de três diferentes fabricantes sendo o comprimido de referência A, e os demais denominados comprimidos B e C.

Para determinação da percentagem dissolvida de sulfametoxazol e trimetoprima medicamentos Referência e produto A e B, utilizou-se metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000), a qual emprega a cromatografia líquida de alta eficiência, utilizando um sistema de degaseificação Degasser conectado a um misturador e a uma bomba (modelo LC-10AD), um forno da coluna (modelo CTO 10 AS), uma coluna C18, um detector de ultravioleta (modelo SPD-10AV) e um módulo controlador (modelo SCL-10A) todos da Shimadzu acoplados a um computador contendo software de aquisição de dados Class-Vp da Shimadzu.

O ensaio de dissolução foi realizado utilizando um sistema automatizado de dissolução (Dissolutor da Vankel, modelo VK7010), acoplado a um espectrofotômetro de ultravioleta da marca Vankel, modelo Cary 50.

Foram plotadas curvas de percentagem dissolvida do fármaco versus tempo de 12 comprimidos de cada medicamento, gerando um perfil de dissolução conforme a orientação da Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000). As condições para se obter os perfis de dissolução foram as seguintes:

III.2.5.3. Meio de dissolução

O meio de dissolução utilizado foi ácido clorídrico 0,1N preparado com água degaseificada obtida pela filtração a vácuo da água destilada a uma temperatura de 42 °C.

III.2.5.4. Volume do Meio de Dissolução

Em cada cuba foi utilizado um volume de 900 mL a uma temperatura de 37 °C ± 0,5 °C.

III.2.5.5. Tempo do ensaio

Os estudos foram realizados em um tempo limite de 60 minutos, onde foram coletadas alíquotas nos tempos de 0, 5, 10, 15, 30 e 60 minutos.

III.2.5.6. Sistema de Agitação

Foi utilizado um sistema de agitação com as hastes de pá (Aparato 2), com uma velocidade de rotação de 75 rpm.

III.2.6. Cloridrato de Diltiazem

III.2.6.1. Curva de calibração

A curva de calibração foi construída para se verificar a linearidade de leitura no espectrofotômetro de ultravioleta, considerando-se o intervalo de leitura de absorbância entre 0,2 a 0,8 a 237 nm, de acordo com a lei de Lambert-Beer, empregando como meio diluente água destilada.

Foram pesados 50,0 mg de cloridrato de diltiazem (Substância Química de Referência da Farmacopéia Brasileira), que foram transferidos para um balão de 50,0 mL. Diluiu-se com água destilada e esta solução foi denominada como solução estoque. (1,0 mg/mL). A partir desta solução foram diluídas alíquotas, em um total de sete, para obtenção das seguintes concentrações: 0,004, 0,005, 0,01, 0,02, 0,04, 0,05 e 0,1 mg/mL. Estas soluções foram lidas no espectrofotômetro de ultravioleta em um comprimento de onda de 237 nm utilizando uma cubeta de quartzo com 1,0 cm de diâmetro.

III.2.6.2. Ensaio de Dissolução

Foram analisadas cápsulas de liberação retardada contendo 90 mg de cloridrato de diltiazem. As cápsulas foram obtidas de três diferentes fornecedores no comércio local, sendo um deles correspondente a cápsula referência A (Lote AH59), e os demais medicamentos denominados de cápsula B (Lote GF2684) e cápsula C (Lote 029129).

Para determinação da percentagem dissolvida de cloridrato de diltiazem na cápsula referência A e cápsulas B e C, utilizou-se metodologia descrita pela Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000), a qual emprega a espectrofotometria no ultravioleta, efetuando a leitura das absorbâncias a 237 nm. Foi utilizado um sistema automatizado de dissolução (Dissolutor da Vankel, modelo VK7010), acoplado a um espectrofotômetro de ultravioleta da marca Vankel, modelo Cary 50.

Foram plotadas curvas de percentagem dissolvida do fármaco versus tempo de 12 comprimidos de cada medicamento, gerando um perfil de dissolução conforme a orientação da Farmacopéia Americana 24^a Edição (2000). As condições para se obter os perfis de dissolução foram as seguintes:

III.2.6.3. Meio de dissolução

O meio de dissolução utilizado foi a água degaseificada obtida pela filtração a vácuo da água destilada a uma temperatura de 42 °C.

III.2.6.4. Volume do Meio de Dissolução

Em cada cuba foi utilizado um volume de 900 mL a uma temperatura de 37 °C ± 0,5 °C.

III.2.6.5. Tempo do ensaio

Os estudos foram realizados até um tempo limite de 720 minutos, onde foram coletadas alíquotas em intervalos de dez minutos.

III.2.6.6. Sistema de Agitação

Foi utilizado um sistema de agitação com as hastes de pá (Aparato 2), com uma velocidade de rotação de 100 rpm.

III.2.7. Eficiência de dissolução

A eficiência de dissolução (ED) foi calculada baseada no modelo independente, sendo definida como a área sob a curva de dissolução até um tempo t, expressa como a porcentagem da área do retângulo que corresponde a 100% de dissolução no mesmo tempo, como mostrado na equação descrita abaixo.

$$ED\% = \frac{\text{área(perfil)}}{\text{retângulo}(y_{100})}$$

III.2.8. Método Modelo Independente que emprega o Fator de Semelhança

Um método modelo independente simples é aquele que emprega um fator de diferença (f1) e um fator de semelhança (f2) para comparar perfis de dissolução. O fator f1 calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta e corresponde a uma medida do erro relativo entre os perfis:

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \cdot 100$$

onde: n = número de tempos de coleta; R_t = valor de porcentagem dissolvida no tempo t, obtido com o medicamento de referência ou com a formulação original (antes da alteração); T_t = valor de porcentagem dissolvida do produto teste ou da formulação alterada, no tempo t.

O fator f2 corresponde a uma medida de semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis:

$$f2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n w_t (R_t - T_t) \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

O procedimento é descrito a seguir:

a) Determinar o perfil de dissolução de ambos os medicamentos: teste e referência empregando doze unidades de cada.

b) Calcular os fatores f1 e f2 utilizando as equações apresentadas anteriormente.

c) Critério para que dois perfis de dissolução sejam considerados semelhantes:

$$f1 = 0 \text{ a } 15 \text{ e } f2 = 50 \text{ a } 100$$

Deve-se também considerar:

- a) empregar, no mínimo, cinco pontos de coleta;
- b) incluir apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos;
- c) para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos (15 minutos, por exemplo) não devem exceder 20%. Para os demais pontos considera-se o máximo de 10%;
- d) os valores médios de R_t podem ser derivados do último lote usado como referência, sem alteração, ou de dois ou mais lotes consecutivos, sem alteração;
- e) nos casos em que a dissolução for muito rápida, apresentando valor igual ou superior a 85% de fármaco dissolvido em 15 minutos, os fatores f_1 e f_2 perdem o seu poder discriminativo e, portanto, não é necessário calculá-los.

III.3. RESULTADOS

III.3.1. Estudos Analíticos de Dissolução de Formas de Sólidas de Liberação Imediata nas Diferentes Classes Biofarmacêuticas

III.3.1.1. Classe I

III.3.1.1.1. Propranolol

Na Figura 3.1 e Tabela 3.1 estão ilustrados os perfis de dissolução em três diferentes produtos de cloridrato de propranolol. Frente a estes resultados pode-se constatar que os produtos apresentam rápida liberação, onde os produtos A, B e C liberaram 81,49, 17,57 e 46,71% no tempo de 2 min, respectivamente. Porém todos liberaram aproximadamente 100% em um intervalo inferior a 30 min.

Os dados analíticos mostram que o método de dissolução *in vitro* é sensível a variações na formulação que afetam o processo de dissolução do fármaco, nas quais freqüentemente são observadas diferenças nos perfis de dissolução *in vitro* de produtos com tecnologias diferentes, podendo estimar diferença nas curvas de concentração plasmática do fármaco. No entanto estas estimativas sugerem que para muitos produtos de liberação imediata, a exemplo do cloridrato de propranolol (Classe I), o teste de dissolução *in vivo* possa não ser o processo limitante. A variabilidade observada nos perfis plasmáticos pode ser devido a variabilidade nos processos fisiológicos e não devido a diferenças de dissolução secundárias em produtos testados. Na literatura diferenças significantes foram observadas nas curvas de concentração plasmática de dois produtos que foram considerados semelhantes nos " critérios de aceitação de um único ponto " de uma metodologia oficial de dissolução (CUTLER *ET AL.*, 1997).

Em ocasiões raras ocorre o inverso *in vitro* em relação *in vivo*, por exemplo, o C_{max} é maior para um produto que apresentou uma velocidade relativamente lenta de dissolução *in vitro*. Tais exemplos de " fracasso " de uma dissolução *in vitro* mostrou uma falsa bioinequivalência impedindo o uso de testes de dissolução, por avaliar bioequivalência entre dois produtos com equivalência farmacêutica. Estudos de pesquisas para elucidar razões mecanísticas para tais fracassos, geralmente não estão disponíveis no domínio público (YU *et al.*, 2002) .

Possíveis causas para tais diferenças podem incluir; 1) especificação imprópria (condições de teste de dissolução, composição de meio e critérios de aceitação), (2) presença de um excipiente que pode alterar absorção do fármaco, e (3) outras razões (por exemplo, erro estatístico tipo II).

Tabela 3.1: Teste de dissolução das amostras de comprimidos de liberação imediata contendo cloridrato de propranolol.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL						
Tempo (min.)	Produto A		Produto B		Produto C	
	%*	DP	%*	DP	%*	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	81,49	8,94	17,57	1,67	46,71	12,38
4	99,03	1,82	40,70	2,16	87,19	6,11
6	99,79	1,91	59,45	2,44	94,92	3,64
8	99,93	2,46	75,54	2,95	97,38	2,63
10	100,06	2,91	88,33	2,90	97,89	1,88
12	99,40	2,68	95,47	2,44	98,44	1,70
14	99,78	3,68	99,09	1,67	98,16	1,36
16	100,09	2,08	99,13	3,47	98,53	1,20
18	100,29	1,92	100,00	2,55	98,22	1,98
20	100,54	2,82	100,08	2,50	98,72	2,03
25	100,27	3,34	99,48	2,83	98,81	1,60
30	100,29	1,88	100,06	2,45	98,68	1,42

* Percentagem dissolvida do fármaco corresponde ao valor médio de 12 repetições.

** Desvio padrão

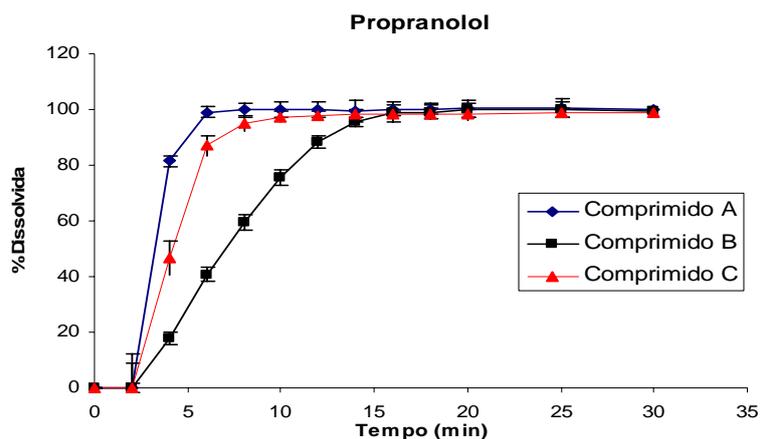


Figura 3.1: Perfil de dissolução de produtos na forma de comprimido de liberação imediata, contendo 40 mg de cloridrato de propranolol, em meio de ácido clorídrico a 0,1 N.

III.3.1.2. Classe II

III.3.1.2.1. Carbamazepina

Os perfis de dissolução foram obtidos com intuito de verificar a dissolução dos diferentes produtos A, B e C e avaliar as condições analíticas do método. Os dados da Figura 3.2 e Tabela 3.2 mostram uma liberação limitada da carbamazepina nos produtos, onde foram observados diferenças nos valores de 46,15; 36,80 e 10,46% no tempo inicial de 4 min, enquanto que nos tempos de 30 e 60 min os produtos liberaram de forma semelhante, exceto o produto B que apresentou valores inferiores em relação a A e C. Neste caso, por se tratar de fármaco de Classe II, existe a necessidade de avaliar o método de dissolução através dos parâmetros analíticos nas diferentes formulações para produtos de liberação imediata. Para produtos de liberação imediata de classe II a dissolução pode ser avaliada considerando as condições analíticas de liberação do fármaco, as características físico-químicas dos fármacos, a fisiologia do TGI e a absorção ou processos de permeabilidade.

A velocidade inicial de dissolução, quando o meio de dissolução contém uma concentração que tende a zero, é diretamente proporcional à solubilidade do ingrediente ativo no determinado meio de dissolução. No caso da absorção gastrointestinal de um fármaco, o meio de dissolução é o suco gástrico. Se o processo de dissolução é controlado por difusão, a partícula que sofre dissolução será envolvida por uma camada de difusão onde o

fármaco presente estará na sua concentração de saturação. Em outros casos em condições limitadas de dissolução, o processo pode ocorrer quando as moléculas na camada de difusão são afastadas a uma velocidade maior que a dissolução (HIGUCHI *et al.*, 1958). Neste caso a velocidade das moléculas do fármaco será disponível no interior do tubo gastrointestinal, na qual a sua absorção depende da sua solubilidade. Algumas explicações em relação a diferença na dissolução dos produtos de carbamazepina é proveniente das diferenças das formulações dos produtos.

Geralmente, a dissolução do fármaco é uma condição prévia para absorção. Neste caso quando a velocidade de dissolução é a etapa determinante, por exemplo, a velocidade de dissolução é mais baixa que a taxa de difusão para o local da absorção e/ou velocidade de absorção, então o tamanho de partícula do fármaco pode representar um papel muito importante na absorção na área gastrointestinal (LEVY, 1963; LEES, 1963; CUTLER *et al.*, 1997).

Porém, a redução do tamanho de partícula com a finalidade de aumentar a absorção, só é necessária se a solubilidade do fármaco for baixa (0,1 mg/mL ou menos) (RENOZ, 1967). De acordo com outros autores, o papel do tamanho da partícula deveria ser considerado em fármacos com solubilidades inferiores a 1,0 mg/mL ou menos (DARE, 1964; BARTSCH *et al.*, 2004).

A maioria dos fármacos são absorvidos por um processo de difusão passiva, então a velocidade de absorção nestes casos é dependente do gradiente de concentração, de modo que um aumento na velocidade de dissolução na área gastrointestinal resultará em um aumento da velocidade de absorção. Geralmente, quando a velocidade de absorção aumenta, a concentração plasmática máxima do fármaco é aumentada, conseqüentemente ocorrendo melhora da eficiência do efeito terapêutico do mesmo (ANWAR *et al.*, 2005; BALAN *et al.*, 2000; LEE *et al.*, 1999). Porém, a diminuição do tamanho de partícula pode não ser benéfica, tendo como uma conseqüência uma elevada concentração do fármaco, produzindo um efeito tóxico (KOBAYASHI *et al.*, 2000).

Deste modo se o fármaco não é absorvido a uma velocidade suficiente para produzir um efeito terapêutico, então, a eficiência terapêutica pode ser melhorada possivelmente diminuindo o tamanho da partícula. Um tamanho de partícula maior pode ser usado se a velocidade de dissolução não for determinante, podendo ser sustentado o efeito por um período de tempo mais longo (BHATTACHAR *et al.*, 2002; CORRIGAN *et al.*, 2003).

Também as características de estabilidade do fármaco podem ser alteradas como conseqüência da redução do tamanho de partícula. Devido ao aumento da área de superfície,

pode haver aumento da suscetibilidade da degradação das moléculas do fármaco devido a atividade enzimática e química dos fluidos gastrointestinal (LUNER *et al.*, 2001; PANAGOPOULOU-KAPLANI *et al.*, 2000)

Se o local de absorção do fármaco é no estômago ou na porção superior do intestino delgado, a diminuição no tamanho da partícula pode ser vantajosa, porque o aumento da superfície das partículas do fármaco promovem uma melhor solubilidade tornando o fármaco disponível a nível molecular, na área do tubo gastrintestinal. Porém, se o local de absorção está na porção mais baixa do intestino, então a absorção, pode ser independente do tamanho da partícula (LUNER *et al.*, 2001).

A solubilidade de fármacos com comportamento de ácidos fracos ou bases fracas depende do pH do suco gastrintestinal ou do meio de dissolução *in vitro*. Em alguns casos a disponibilidade do fármaco pode ser independente do tamanho da partícula desde que possam ser dissolvidos em um local e precipitar em outro. Por exemplo, a forma de sal ou base fraca de um fármaco dissolvido rapidamente nas condições de pH do estômago pode ser dissolvida e precipitada quando atinge o duodeno e intestino delgado. A velocidade de absorção neste caso pode ser independente do tamanho inicial da partícula (LEVY, 1963).

Os fármaco na forma de ácidos fracos estão presentes no estômago principalmente na forma não ionizada, então, a absorção pode ser aumentada em virtude da redução do tamanho da partícula, porém em valores de pH básicos, a solubilidade é geralmente baixa. A redução do tamanho da partícula pode melhorar a solubilidade, aumentando a quantidade do fármaco disponível para absorção. Nas porções do duodeno e intestino delgado, a solubilidade do fármaco pode ser aumentada consideravelmente devido a formação de um sal conjugado, assumindo um forte caráter iônico. Consequentemente, maior quantidade de fármaco deverá estar disponível para absorção, porém a velocidade de absorção pode ser diminuída devido a seu elevado grau de ionização, pois apenas a forma não ionizada é absorvida. Neste caso a absorção de moléculas não ionizadas pode ser necessariamente explicada através da teoria de Henderson-Hasselbalch (AMIDON *et al.*, 1995; MIRMEHRABI *et al.*, 2004)

Tabela 3.2: Teste de dissolução das amostras de comprimidos de liberação imediata contendo carbamazepina

CARBAMAZEPINA						
Tempo (min.)	Produto A		Produto B		Produto C	
	%	DP	%	DP	%	DP
0	0	0	0	0	0	0
2	29,5	2,86	22,02	1,55	2,36	0,79
4	46,15	4,29	36,80	1,33	10,46	2,17
6	56,43	5,45	44,92	1,61	20,49	3,47
8	63,31	6,03	50,74	1,61	31,54	4,77
10	67,94	6,53	55,08	1,48	44,72	5,03
12	71,67	7,12	58,95	1,76	55,02	3,40
14	74,17	7,54	61,98	1,71	61,91	2,65
16	76,68	7,69	65,18	1,47	67,33	2,30
18	78,45	8,12	67,10	1,96	72,29	2,23
20	79,58	8,10	69,08	1,64	75,06	1,34
25	83,43	8,58	74,01	1,77	81,43	1,91
30	85,55	8,43	77,11	1,11	85,98	1,86
35	88,05	8,73	80,05	1,35	88,06	1,37
40	88,91	7,76	81,96	1,31	90,97	1,59
45	91,08	8,08	83,90	1,41	92,13	1,61
50	91,93	7,69	85,68	1,75	93,33	1,66
55	93,48	7,18	87,05	1,14	94,11	2,07
60	94,5	7,00	88,27	1,84	95,54	2,01

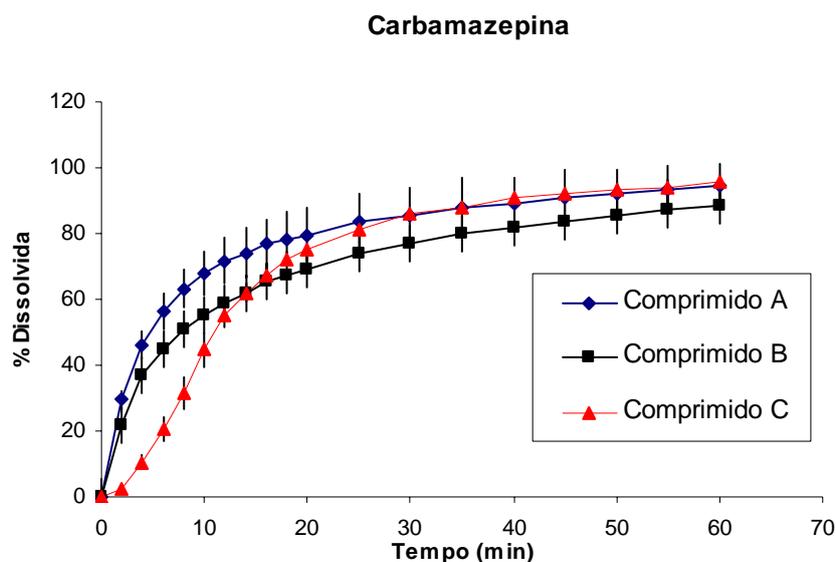


Figura 3.2: Perfil de dissolução de produtos na forma de comprimido de liberação imediata, contendo 200 mg de carbamazepina em água com 1% de lauril sulfato de sódio.

III.3.1.3. Classe III

III.3.1.3.1. Furosemida

Na Figura 3.3 e Tabela 3.3 estão ilustrados representativos perfis de dissolução do fármaco e dois diferentes produtos de furosemida. Frente a estes resultados pode-se constatar que o fármaco A com liberação de 97,25% apresentou um perfil de liberação diferente dos comprimidos B e C que liberaram 52,18 e 53,37% no tempo de 16 min, respectivamente. As diferenças entre os produtos também foram observadas nos tempos de 30 e 60 minutos.

Os resultados mostraram que o método apresentou uma capacidade discriminante na avaliação da diferença de liberação do fármaco entre os produtos estudados. Neste caso, os testes de dissolução de um único ponto são utilizados para o controle do produto final, porém um aumento na escala de fabricação e alterações pós-registro, o teste de dissolução de um único ponto pode não ser adequado para garantir a manutenção da qualidade e desempenho do medicamento. No desenvolvimento de produtos recomenda-se a comparação dos perfis de dissolução, obtidos em condições idênticas, entre a formulação alterada e a original, ou entre um produto de referência e um produto teste.

Tabela 3.3: Teste de dissolução das amostras de comprimidos de liberação imediata contendo furosemida

FUROSEMIDA						
Tempo (min.)	Fármaco A		Comprimido A		Comprimido B	
	%	DP	%	DP	%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	0,29
2	59,90	13,42	13,83	2,77	10,48	3,04
4	89,20	6,48	25,22	3,31	23,43	5,30
6	94,49	3,19	31,88	3,44	32,83	6,30
8	97,17	3,56	37,51	2,90	39,98	6,64
10	97,60	4,15	41,33	3,32	45,10	6,61
12	96,84	3,75	45,67	4,12	48,52	6,40
14	96,74	3,35	48,68	3,84	51,11	6,69
16	97,25	3,96	52,18	3,94	53,37	6,57
18	98,21	3,21	53,84	4,79	54,81	6,89
20	97,72	2,64	55,73	3,99	55,83	5,91
25	97,17	3,39	61,10	4,16	57,11	5,77
30	97,43	2,38	64,69	4,40	58,60	5,52
35	97,64	2,67	68,67	5,28	59,29	5,03
40	97,56	2,87	71,11	4,38	59,51	5,50
45	97,45	2,98	73,63	4,85	59,51	4,49
50	97,21	3,12	74,92	4,94	60,66	4,86
55	97,51	2,74	77,47	3,82	60,12	5,32
60	97,47	2,65	78,44	4,36	60,55	5,57

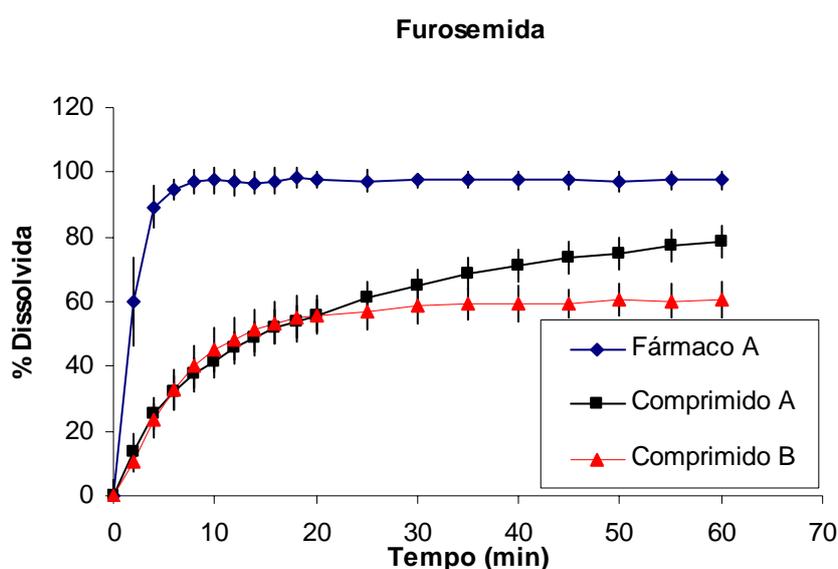


Figura 3.3: Perfil de dissolução de produtos na forma de comprimido de liberação imediata, contendo 40 mg de furosemida em tampão fosfato pH 5,8.

III.3.1.4. Classe IV

III.3.1.4.1. Hidroclorotiazida

A Figura 3.4 e a Tabela 3.4 apresentam os perfis e os dados de dissolução dos diferentes produtos de hidroclorotiazida. O comprimido C apresentou uma dissolução mais lenta, com valores da ordem de 1,25 a 58,82% no intervalo de tempo de 2 a 20 minutos, em relação aos comprimidos A e B que apresentaram 14,45; 65,53 e 31,84; 70,57% nos mesmos tempos estudados, respectivamente. No entanto, no intervalo de tempo correspondente a etapa final esta diferença não foi considerável em virtude dos valores médios de dissolução apresentarem semelhança entre os produtos avaliados, estando dentro da tolerância estabelecida na Farmacopéia Americana (USP-24, 2000).

O comprimido de hidroclorotiazida 50 mg é uma forma sólida de liberação imediata de Classe IV, no qual o meio de dissolução selecionado foi o recomendado pela Farmacopéia Americana (USP-24, 2000), simulando o estômago em condições de jejum. Isto é, o estômago que freqüentemente é representado através de ácido clorídrico com ou sem pepsina com valor de pH 1,2. No entanto, o pH no tubo gástrico é freqüentemente da ordem de 3-4 no qual reflete o verdadeiro pH do estomago. Neste caso, deveríamos utilizar esta condição para fármacos com características semelhantes a hidroclorotiazida em substituição ao suco gástrico simulado, no desenvolvimento de um produto que possa liberar de fato sob condições fisiológicas. Poderíamos considerar que o pH 1,2 do meio de dissolução pode comprometer a avaliação em condições reais de dissolução, baseando-se nas características físico-química da hidroclorotiazida, na qual a solubilidade neste meio é extremamente baixa.

Tabela 3.4: Teste de dissolução das amostras de comprimidos de liberação imediata contendo hidroclorotiazida.

HIDROCLOROTIAZIDA						
Tempo (min.)	Comprimido A		Comprimido B		Comprimido C	
	%	DP	%	DP	%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	14,45	6,18	31,84	3,38	1,25	0,88
4	28,75	6,13	44,83	2,05	4,71	2,59
6	37,89	7,31	52,21	3,08	10,90	3,61
8	44,88	7,99	56,59	2,67	18,45	5,20

10	50,64	8,72	60,28	4,01	26,63	6,03
12	54,51	9,59	62,94	4,15	34,13	7,63
14	58,49	10,80	64,68	4,20	41,43	9,39
16	60,84	10,91	67,19	4,70	47,96	10,29
18	63,55	10,99	68,36	4,97	54,27	10,81
20	65,53	12,01	70,57	4,92	58,82	11,15
22	67,94	11,39	72,32	6,21	63,91	11,38
24	69,70	13,12	72,87	5,99	67,77	12,18
26	70,28	12,70	74,58	6,67	70,62	11,03
28	72,15	12,67	74,78	6,48	73,94	12,04
30	72,83	13,58	76,23	7,18	75,44	11,58
35	75,69	12,70	78,05	7,77	79,71	11,80
40	77,01	12,68	80,65	8,37	82,79	11,29
45	79,60	12,64	81,96	9,16	84,47	11,26
50	81,13	13,70	83,27	11,22	87,23	9,94
55	81,83	13,12	85,18	10,04	88,72	9,53
60	82,67	13,38	85,78	10,29	91,06	9,77

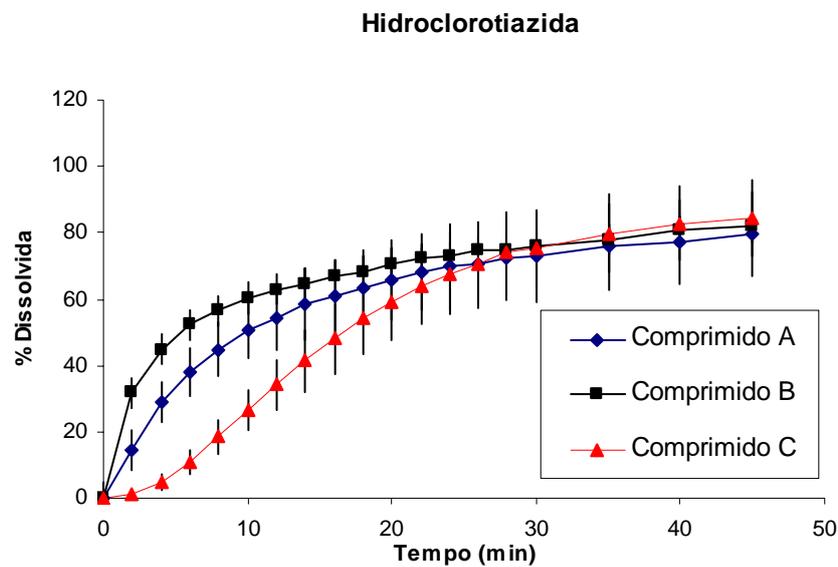


Figura 3.4: Perfil de dissolução de produtos na forma de comprimido de liberação imediata, contendo 50 mg de hidroclorotiazida em meio de HCl 0,1 N.

III.3.2. Estudos Analíticos de Dissolução de Formas de Dosagens Sólidas de Sulfametoxazol + Trimetoprima

Os resultados obtidos dos diferentes comprimidos com uma associação sulfametoxazol + trimetoprima estão apresentados nas Tabelas 3.5-3.6 e Figuras 3.5-3.6. De acordo com os resultados, observa-se que a sulfametoxazol apresentou uma menor velocidade de liberação em relação a trimetoprima. A liberação da sulfametoxazol para os comprimidos A, B e C no tempo de 5 min foi 36,86; 46,72 e 35,26%, enquanto a trimetoprima nas mesmas condições foram 97,60; 89,15 e 89,29% respectivamente. Porém todos liberam aproximadamente 100% do conteúdo de trimetoprima em um intervalo de 60 min.

Estudos de dissolução *in vitro* em associações com fármacos de diferentes solubilidades mostram que o método *in vitro* tem como objetivo correlacionar com *in vivo*, no entanto têm sido observadas algumas limitações para formas de liberação imediata e para produtos que contêm fármacos fracamente solúveis em meio aquosos com uma liberação dependente da formulação. No entanto, para produtos que são prováveis de apresentarem uma correlação *in vitro-in vivo* devem ser estabelecidos o nível dessas correlações.

Os dados analíticos do método atual mostram um poder discriminante nas condições analíticas testadas, identificando as suas variabilidades e a capacidade de avaliar os parâmetros individuais de cada fármaco na associação em diferentes produtos, tornando assim, estes métodos aplicados às futuras correlações *in vitro – in vivo* que seja empregado a diversas formulações.

Tabela 3.5: Teste de dissolução das amostras de comprimidos de liberação imediata contendo trimetoprima

TRIMETOPRIMA						
Tempo (min.)	Produto A		Produto B		Produto C	
	%	DP	%	DP	%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	97,60	2,41	89,15	1,01	89,29	3,38
10	99,75	1,76	98,57	1,31	93,18	1,49
15	101,01	1,87	101,03	4,26	96,34	1,48
20	101,23	1,86	100,20	1,79	98,16	1,25
30	101,73	1,81	100,27	1,87	99,69	1,48
60	102,07	1,83	104,16	3,97	101,34	1,39

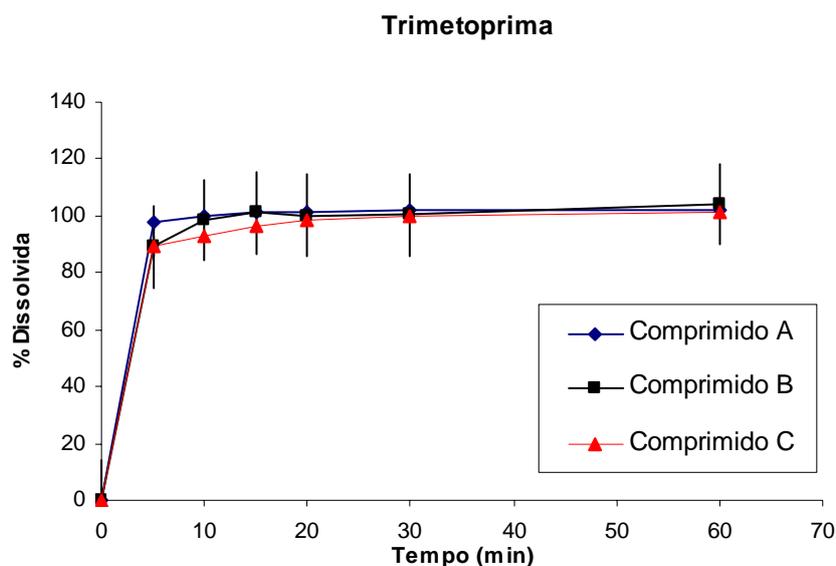


Figura 3.5: Perfil de dissolução de produtos na forma de comprimido de liberação imediata, contendo 80 mg de trimetoprima, em meio de ácido clorídrico a 0,1 N.

Tabela 3.6: Teste de dissolução das amostras de comprimidos de liberação imediata contendo sulfametoxazol.

SULFAMETOXAZOL						
Tempo (min.)	Comprimido A		Comprimido B		Comprimido C	
	%	DP	%*	DP	%	DP
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	36,86	3,36	46,72	3,82	35,26	3,72
10	60,04	4,96	76,64	2,64	54,80	4,72
15	76,16	5,74	90,37	3,17	66,87	4,96
20	84,95	4,53	94,79	1,23	73,99	4,63
30	93,57	3,03	98,37	1,87	82,40	4,08
60	99,52	1,67	102,86	4,31	92,02	2,32

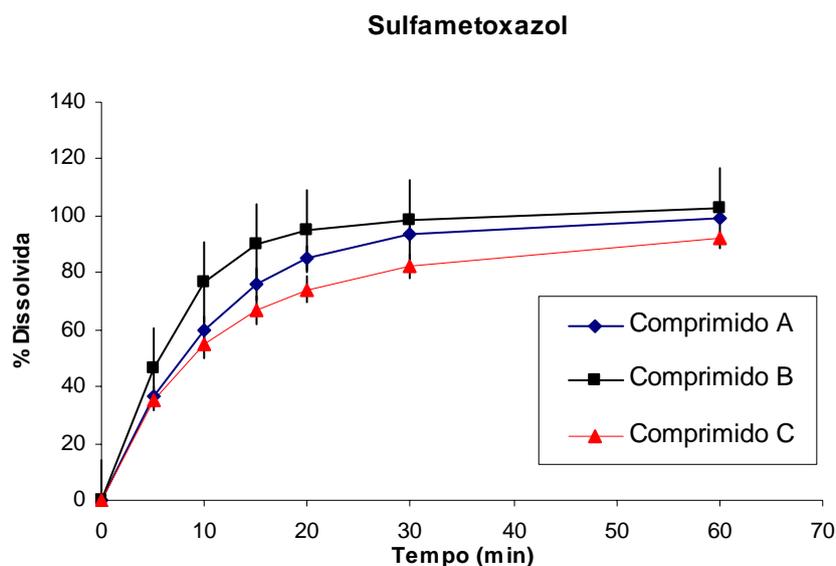


Figura 3.6: Perfil de dissolução de produtos na forma de comprimido de liberação imediata, contendo 400 mg de sulfametoxazol em meio de ácido clorídrico a 0,1 N.

III.3.2. Estudos analíticos de dissolução de formas sólidas de liberação retardada

III.3.3.1. Cloridrato de diltiazem

Estudos de dissolução *in vitro* foram realizados em três diferentes cápsulas de liberação retardada na forma farmacêutica cápsula com dosagem de 90 mg de cloridrato de diltiazem (Figura 3.7). A Tabela 3.7 mostra os dados de dissolução no intervalo de 12 horas de ensaio sob condições descritas na Farmacopéia Americana (USP-24, 2000), nos quais foi observada uma diferença de comportamento de liberação da cápsula A em relação as cápsulas B e C, enquanto que foi observado uma semelhança entre os perfis das duas últimas. No tempo de 10 min, a cápsula A liberou 35,28%, enquanto que as cápsulas B e C liberam 2,08 e 3,38%, respectivamente.

Os limites estabelecidos pela Farmacopéia Americana consistem de 10 a 25% nas primeira 3 horas, 45 a 85% em 9 horas e não menos que 70% nas 12 horas do ensaio. No tempo relativo a 3 horas de ensaio, todos as cápsulas apresentaram valores acima de 25% de liberação do cloridrato de diltiazem, em 9 horas, as cápsulas A, B e C liberam 82,79; 95,98 e 93,65%. Isto mostra que as cápsulas estudadas estão acima dos limites estabelecidos na Farmacopéia Americana no tempo correspondente a 3 horas, enquanto que no tempo de 9 horas as cápsulas B e C apresentaram liberação acima e a cápsula A abaixo dos limites

especificados, comprometendo a qualidade dos produtos em uma forma de liberação modificada (USP-24, 2000).

A interpretação dos dados analíticos levanta uma discussão sobre o método que utiliza a água como um meio de dissolução. Pesquisas mostram que a substituição da água por meios de dissolução que simulem melhor o ambiente fisiológico da área gastrointestinal é defendida por fortes argumentos. Os autores relatam inexistência da capacidade tamponante da água, como sendo um dos fatores que comprometem a utilização deste meio na simulação das condições gastrintestinais (LEESON, 2000).

Noory avaliou meios alternativos de dissolução que utilizam água para determinados fármacos de liberação imediata (NOORY et al, 1999). Leeson questionou que a mudança no meio de dissolução com diferentes condições das fisiológicas pode de alguma maneira fornecer informações incorretas de liberação. Isto é, as especificações das análises de lotes de produtos podem não ser correlacionadas *in vivo*. Por exemplo, alguns lotes nos quais conhecemos as especificações de dissolução em água como meio, quando administrado em pacientes, tem uma diminuição na biodisponibilidade ou se comportam como uma liberação retardada no lugar de um produto de liberação imediata. Se tal fato for verdade, neste caso, o meio de dissolução deveria ser mudado para um meio que simule o comportamento *in vivo* destes produtos. Leeson mostrou que o principal propósito de um teste de dissolução pode não está sendo alcançado, quando um produto não apresenta uma desejável eficiência *in vivo* (LEESON, 2000).

No entanto, tem sido defendido por pesquisadores da USP e FDA, provavelmente fundamentado em observações empíricas, que água é um meio mais discriminante que os sistemas em condições fisiológicas. O argumento defendido é que aparentemente a água promove uma menor liberação em alguns fármacos, conseqüentemente uma eficiente dissolução em água indica uma melhor liberação *in vivo*.

No entanto, produtos formulados com excipientes insolúveis em valores de pHs entre 1-2, podem liberar de forma satisfatória utilizando HCl 0,1N como meio de dissolução, porém, em água este produto teoricamente libera o fármaco mais lentamente.

Nos estudos de dissolução as mudanças nos meios devem ser fundamentadas em um argumento fisiológico, sem demonstrar uma vantagem na predição em relação ao melhor desempenho *in vivo*, também não necessariamente deve ser a melhor aproximação. Quando selecionamos um meio de dissolução baseando-se em condições fisiológicas, devemos entender claramente o próprio padrão que define o que necessitamos de tal sistema e não meramente a seleção de um meio, que promove uma menor ou maior dissolução *in vitro* de

um produto. Dessa forma o verdadeiro princípio de um teste de dissolução é realmente indicar a dissolução *in vivo* influenciando a biodisponibilidade.

No entanto, o meio usado não precisa necessariamente se correlacionar com o desempenho *in vivo*. O questionamento é que, os sistemas mais fisiológicos devem ser previamente investigados, antes de avaliar outras condições de dissolução que venham a ser selecionadas (NOORY, 1999).

Tabela 3.7: Teste de dissolução das amostras de cápsulas de liberação retardada contendo cloridrato de diltiazem.

CLORIDRATO DE DILTIAZEM						
Tempo (min.)	Cápsula A		Cápsula B		Cápsula C	
	%*	DP**	%*	DP**	%*	DP**
0	0	0	0	0	0	0
10	35,28	2,98	2,08	1,44	3,38	0,85
20	43,50	3,75	4,23	1,62	7,17	1,52
30	48,21	3,53	6,20	2,01	10,39	2,05
40	51,99	3,77	8,51	2,13	13,02	3,02
50	55,39	4,30	10,72	2,45	15,66	3,53
60	57,55	3,10	13,05	2,38	18,42	3,92
70	59,33	3,48	15,35	2,93	20,81	4,31
80	60,26	4,34	18,22	3,21	23,30	4,74
90	61,29	3,61	20,88	3,30	26,62	5,16
100	62,98	3,55	23,93	3,40	29,17	5,19
110	63,80	3,61	26,67	3,44	31,93	5,81
120	64,15	3,42	29,44	3,70	34,84	6,42
130	65,04	3,06	32,25	4,21	37,27	6,31
140	65,95	3,47	35,36	4,02	40,14	6,66
150	66,89	3,49	38,25	4,07	42,98	7,25
160	67,13	3,52	41,41	4,30	45,64	7,20
170	68,15	3,19	44,32	4,74	48,63	7,57
180	68,64	3,80	47,49	4,63	50,44	7,58
190	69,20	2,93	49,34	4,10	52,98	7,66
200	69,64	3,17	52,77	4,83	54,76	8,18

210	69,66	4,52	55,81	5,11	57,83	8,74
220	70,57	3,41	58,31	4,25	60,03	8,44
230	70,81	2,89	60,40	5,04	61,68	8,74
240	71,59	2,70	63,53	5,29	62,72	8,37
250	72,64	2,91	64,96	5,57	65,13	7,79
260	72,23	3,12	68,52	5,85	66,26	8,45
270	72,10	3,83	70,28	5,03	67,78	7,45
280	73,35	3,54	71,75	5,02	70,11	7,95
290	74,54	3,47	73,18	5,00	71,88	7,80
300	73,88	3,17	75,59	4,95	72,48	7,81
310	74,87	2,76	76,95	5,40	73,91	8,61
320	74,78	2,95	79,12	5,44	75,60	8,25
330	74,53	3,89	81,01	5,72	76,63	7,28
340	75,59	3,76	81,43	3,60	78,63	7,78
350	75,02	3,49	82,55	4,24	80,25	6,48
360	76,02	3,68	84,90	4,69	80,64	6,87
370	76,03	3,54	85,51	5,12	81,64	6,70
380	77,43	3,82	86,46	4,16	83,08	7,43
390	77,89	2,85	87,40	3,26	82,87	7,38
400	78,68	4,28	87,27	4,99	84,44	6,97
410	78,33	3,37	89,48	4,07	85,43	6,95
420	78,98	3,83	90,43	3,73	85,18	7,20
430	79,48	3,81	90,98	3,31	85,82	5,87
440	79,37	3,81	90,99	2,90	87,84	7,80
450	79,25	3,84	92,99	4,33	87,69	6,28
460	80,89	3,10	91,98	4,06	88,67	6,11
470	79,95	3,83	91,65	3,54	89,63	5,88
480	81,36	3,13	95,46	3,53	90,95	6,00
490	80,64	3,63	94,87	3,29	90,29	7,38
500	81,49	3,15	95,06	2,16	91,14	5,58
510	81,01	2,79	95,02	3,37	91,73	6,63
520	81,60	4,00	96,08	2,36	92,99	6,16
530	82,18	3,75	97,69	2,65	92,69	6,76

540	82,79	3,37	95,98	2,77	93,65	5,65
550	81,89	3,71	98,32	3,63	93,88	7,00
560	82,76	3,65	97,98	3,24	95,99	5,38
570	83,53	3,39	98,26	3,81	95,83	5,74
580	82,80	5,15	98,68	3,90	95,48	4,65
590	83,74	4,28	99,86	3,13	95,13	6,18
600	84,43	3,62	97,69	4,20	96,15	5,59
610	83,91	3,49	96,90	2,52	98,94	5,69
620	84,69	3,65	100,17	3,04	98,13	6,46
630	83,99	3,37	98,32	2,33	100,16	6,47
640	85,06	3,40	100,01	2,90	99,22	5,25
650	84,74	4,77	98,68	2,50	98,02	4,87
660	85,73	2,95	100,88	4,93	98,93	5,92
670	85,89	4,09	103,13	2,83	99,36	5,93
680	86,08	4,16	101,00	3,42	99,41	5,08
690	85,78	3,68	102,38	3,30	98,39	5,83
700	86,55	4,47	102,47	3,04	100,04	4,47
710	87,36	4,82	102,40	2,91	102,33	4,97
720	87,61	5,10	101,38	4,46	100,49	4,74

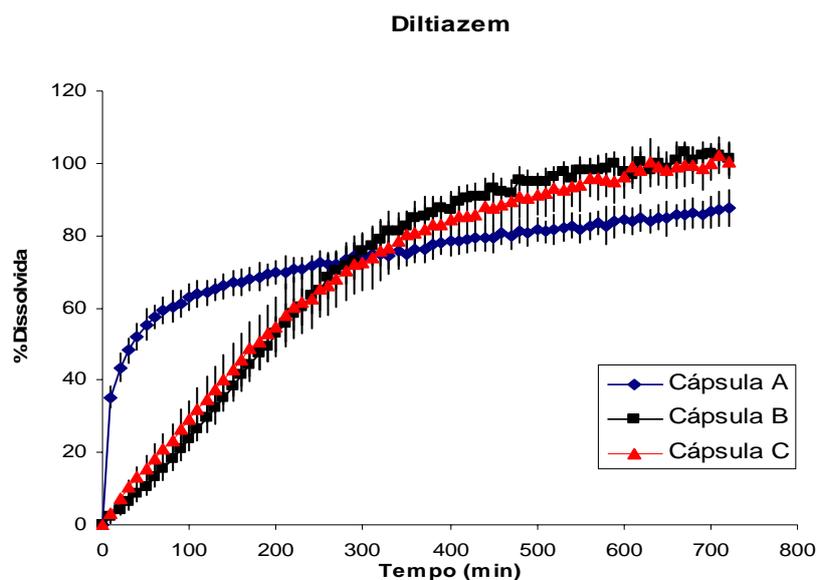


Figura 3.7: Perfil de dissolução de produtos na forma de cápsulas de liberação retardada, contendo 90 mg de cloridrato de diltiazem em água como meio de dissolução.

III.3.4. Considerações Gerais

O Sistema de classificação Biofarmacêutica (SCB) é uma ferramenta poderosa no desenvolvimento de formas farmacêuticas que permite uma pré-avaliação com base em três principais fatores: dissolução, solubilidade e permeabilidade intestinal na absorção de formas sólidas orais de liberação imediata e retardada. Sendo recomendada pelos órgãos oficiais nacionais e internacionais como primeiro passo no processo de desenvolvimento de formas de dosagens sólidas orais.

O SCB também provê meios para identificar quando a dissolução *in vitro* consiste na etapa determinante, permitindo associar as limitações com base nos parâmetros analíticos para avaliação da equivalência e prevê bioequivalência.

Atualmente os compêndios oficiais são as referências mais disponíveis para os pesquisadores envolvidos na área de estudos de dissolução. Foram divididos os métodos de dissolução disponíveis dentro de monografias de fármacos individuais com respeito a forma de dosagem oral sólida, subclassificadas em formas de liberação imediata e retardada ou controlada, onde são estabelecidas especificações na monografia de cada produto e definidos os valores de tolerância (Q) para estas formas. As diferenças encontradas nos métodos de dissolução incluem a variação do pH do tampão, capacidade tamponante, presença de surfactantes e enzimas, aparelhagem e velocidade de agitação, estes parâmetros dependem da velocidade de liberação e solubilidade do fármaco e velocidade de absorção. Na maioria dos casos, as monografias não são atualizadas e não são incluídos os refinamentos necessários que refletem os recentes avanços encontrados na pesquisa com respeito as mudanças no meio e métodos. Outro ponto importante está relacionado com a estabilidade de produtos " vencimento súbito " determinados por métodos de dissolução mais discriminantes destes produtos ao processo de estimativa do tempo de validade nas " indústrias genéricas ". O emprego de novos excipiente e tecnologias mais modernas no desenvolvimento e produção de formas de dosagem sólidas que aumenta a velocidade de dissolução do fármaco, particularmente nos produtos de liberação imediata e controlada, tem em nossa experiência o reconhecimento de limitações na versatilidade de alguns métodos indicados nos compêndios oficiais. Este aspecto foi também demonstrado em algumas publicações que mostram os benefícios de aproximações de dissolução alternativas para os métodos oficiais atualmente recomendados (PIILAY e FASSIHI, 1999)

III.4. CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados no presente trabalho, pode-se concluir:

- Os dados analíticos mostraram que o método de dissolução dos comprimidos de propranolol é sensível a variações na formulação que afetem o processo de dissolução do fármaco.
- Os dados de dissolução dos diferentes comprimidos de carbamazepina mostraram uma liberação limitada do fármaco, mesmo utilizando um método com um reduzido poder discriminativo, o qual utiliza uma solução aquosa contendo 1% de lauril sulfato de sódio.
- Os resultados de dissolução de diferentes comprimidos de furosemida em relação ao fármaco mostraram que o método apresentou uma capacidade discriminante na avaliação da influência dos excipientes e processos envolvidos na fabricação.
- Os parâmetros analíticos de dissolução obtidos dos diferentes comprimidos de hidroclotiazida não mostraram diferenças, considerando o critério de aceitação de um único ponto, no entanto ao avaliar as diferenças entre os perfis, observou-se diferenças consideráveis. Tal fato mostra que nestes casos as especificações oficiais não garantem a qualidade dos produtos, sendo assim, é recomendando utilizar como critério de aceitação a análise de mais de um ponto.
- O método cromatográfico aplicado na determinação da quantidade de fármaco dissolvido para os diferentes comprimidos de sulfametoxazol+trimetoprima mostraram ser adequados em relação a avaliação individual de cada fármaco.
- Os estudos de dissolução de formas farmacêutica sólida de sulfametoxazol+trimetoprima, a qual consiste de uma associação, mostrou que os dados analíticos obtidos do método oficial têm um maior poder discriminante ao fármaco de sulfametoxazol em relação a trimetoprima.

- O método farmacopéico (USP 24) de dissolução da forma de liberação controlada de cloridrato de diltiazem mostrou-se satisfatório na discriminação da qualidade das diferentes formulações estudadas nesse trabalho.

III.5. REFERÊNCIA

AMIDON, G.L., LENNERNAS, H., SHAH, V.P. & CRISON, J.R. (1995). A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification - the Correlation of in-Vitro Drug Product Dissolution and in-Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12, 413-420.

ANWAR, S., FELL, J.T. & DICKINSON, P.A. (2005). An investigation of the disintegration of tablets in biorelevant media. *International Journal of Pharmaceutics*, 290, 121-127.

BALAN, G., TIMMINS, P., GREENE, D.S. & MARATHE, P.H. (2000). In-vitro in-vivo correlation models for glibenclamide after administration of metformin/glibenclamide tablets to healthy human volunteers. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 52, 831-838.

BARTSCH, S.E. & GRIESSER, U.J. (2004). Physicochemical properties of the binary system glibenclamide and polyethylene glycol 4000. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 77, 555-569.

BHATTACHAR, S.N., WESLEY, J.A., FIORITTO, A., MARTIN, P.J. & BABU, S.R. (2002). Dissolution testing of a poorly soluble compound using the flow-through cell dissolution apparatus. *International Journal of Pharmaceutics*, 236, 135-143.

CORRIGAN, O.I., DEVLIN, Y. & BUTLER, J. (2003). Influence of dissolution medium buffer composition on ketoprofen release from ER products and in vitro-in vivo correlation. *International Journal of Pharmaceutics*, 254, 147-154.

CUTLER, D.J., BEYSSAC, E. & AIACHE, J.-M. (1997). Level B and C in vivo/in vitro correlations: statistical considerations. *International Journal of Pharmaceutics*, 158, 185-193.

Dare, J. G. (1964): *Aust. J. Pharm.* 45: S.58.

A. S. Hussain*, L.J. Lesko, K. Y. Lo, V.P. Shah, D. Volpe, and R. L. Williams. The Biopharmaceutics Classification System: Highlights of the FDA's Draft Guidance: Dissolution Technologies. 1: 1999.

Higuchi, W.I., Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 52 (1963) 1145-1149.

KOBAYASHI, Y., ITO, S., ITAI, S. & YAMAMOTO, K. (2000). Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 193, 137-146.

LEE, M.S., CHANG, Y.C., SHIH, C.C., CHEN, C.J. & CHANG, B.L. (1999). Study on dissolution profile of commercial glyburide tablets. *Journal of Food and Drug Analysis*, 7, 83-93.

LUNER, P.E. & VANDER KAMP, D. (2001). Wetting characteristics of media emulating gastric fluids. *International Journal of Pharmaceutics*, 212, 81-91.

Levy, G. (1963): *Am. J. Pharm.* 135: 78.

Lees, K. A. (1963): *Pharm. J.* 188: 289.

LEWIS J. Leeson, Ph.D. Some Observations on Rethinking the Use of Water as a Dissolution Medium. *Dissolution Technologies*. 2: 2000

MIRMEHRABI, M., ROHANI, S., MURTHY, K.S.K. & RADATUS, B. (2004). Solubility, dissolution rate and phase transition studies of ranitidine hydrochloride tautomeric forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 282, 73-85.

Noory, Carol, et. al., Rethinking the Use of Water as a Dissolution Medium, *Dissolution Technologies*, 6, No. 4, page 6, Nov. 1999.

PANAGOPOULOU-KAPLANI, A. & MALAMATARIS, S. (2000). Preparation and characterisation of a new insoluble polymorphic form of glibenclamide. *International Journal of Pharmaceutics*, 195, 239-246.

VINESS PIILAY; REZA FASSIHI. Unconventional Dissolution Methodologies. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v 88, n. 9, p 843-851, 1999.

Reno, L. 1.(1967): *J. Pharm. Belg.* 22: 41.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24 ed. Rockville: U.S.P. Convention, 2000. Cap. 711. Dissolution.

YU, L.X., AMIDON, G.L., POLLI, J.E., ZHAO, H., MEHTA, M.U., CONNER, D.P., SHAH, V.P., LESKO, L.J., CHEN, M.L., LEE, V.H.L. & HUSSAIN, A.S. (2002). Biopharmaceutics classification system: The scientific basis for biowaiver extensions. *Pharmaceutical Research*, 19, 921-925.

CAPÍTULO IV

**DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS CINÉTICOS DE
DISSOLUÇÃO DE MEDICAMENTOS DE DIFERENTES
CLASSES BIOFARMACÊUTICAS**

CAPÍTULO IV

IV.1.	INTRODUÇÃO.....	228
IV.2.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	230
IV.2.1.	Cinética de dissolução.....	230
III.2.1.1.	Zero Ordem.....	230
III.2.9.2.	Primeira Ordem.....	230
III.2.9.3.	Segunda Ordem.....	230
III.2.9.4.	Kitazawa.....	231
III.2.9.5.	Hixson-Crowell.....	231
III.2.9.6.	Higuchi.....	231
III.2.10.	Dados estatísticos.....	231
IV.2.	RESULTADOS.....	232
IV.3.1.	Estudos Cinéticos de Dissolução de Formas Sólidas nas Diferentes Classes Biofarmacêuticas.....	232
IV.3.2.	Estudos Cinéticos de Dissolução de Formas Sólidas de Liberação Imediata nas Diferentes Classes Biofarmacêuticas.....	234
IV.3.2.1.	CLASSE I.....	234
IV.3.2.1.1.	Propranolol.....	234
IV.3.2.2.	CLASSE II.....	236
IV.3.2.2.1.	Carbamazepina.....	236
IV.3.2.3.	CLASSE III.....	238
IV.3.2.3.1.	Furosemida.....	238
IV.3.2.4.	CLASSE IV.....	241
IV.3.2.4.1.	Hidroclorotiazida.....	241
IV.3.3.	Estudos Cinéticos de Dissolução de Formas de Dosagens Sólidas de Sulfametoxazol + Trimetoprima.....	244
IV.3.4.	Estudos Cinéticos de Dissolução de Formas de Dosagem Sólidas de Liberação Modificada.....	249
IV.3.4.1.	Cloridrato de diltiazem.....	249
IV.4.	CONCLUSÕES.....	258
IV.5.	REFERÊNCIAS.....	260

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1: Perfil de dissolução de comprimidos de propranolol.....	235
Figura 4.2: Perfil de dissolução de comprimidos de carbamazepina.	237
Figura 4.3: Perfil de dissolução do fármaco e comprimidos de furosemida.	239
Figura 4.4: Perfil de dissolução de comprimidos de hidroclotiazida.	243
Figura 4.5: Perfil de dissolução de comprimidos de sulfametoxazol.	247
Figura 4.6: Perfil de dissolução de comprimidos de trimetoprima.....	248
Figura 4.7: Perfil de Liberação das cápsulas de diltiazem de 60 mg de liberação imediata. .	251
Figura 4.8: Perfil de dissolução de cápsulas de diltiazem de liberação modificada.....	251
Figura 4.9: Perfil cinético de dissolução de cápsulas de diltiazem (linear).....	253
Figura 4.10: Perfil cinético de dissolução de cápsulas de diltiazem (exponencial).	253
Figura 4.11: Perfil cinético de dissolução de cápsulas de diltiazem (Pontencial).....	254

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimidos de propranolol.....	235
Tabela 4.2: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de propranolol.	236
Tabela 4.3: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de carbamazepina.	237
Tabela 4.4: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de carbamazepina.	238
Tabela 4.5: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de furosemida.	240
Tabela 4.6: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de furosemida.	240
Tabela 4.7: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de hidroclorotiazida.....	243
Tabela 4.8: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de furosemida.	243
Tabela 4.9: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimidos de sulfametoxazol.	247
Tabela 4.10: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de sulfametoxazol.....	248
Tabela 4.11: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de trimetoprima.	249
Tabela 4.12: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de trimetoprima.	249
Tabela 4.13: Parâmetros cinéticos de dissolução de cápsula de diltiazem.....	254
Tabela 4.14: Parâmetros cinéticos de dissolução de cápsula de diltiazem (primeira etapa de dissolução 0-300 min.).	255
Tabela 4.15: Parâmetros cinéticos de dissolução de cápsula de diltiazem (primeira etapa de dissolução 0-720 min.).	255
Tabela 4.16: Parâmetros analítico e cinéticos de dissolução de cápsula de diltiazem (primeira etapa de dissolução 0-300 min.).	256

IV.1. INTRODUÇÃO

A caracterização da qualidade biofarmacêutica de uma forma farmacêutica sólida oral possibilita o controle da qualidade farmacêutica e o estabelecimento de correlações com os dados obtidos *in vivo*, na qual através dos dados de dissolução elementos importantes são fornecidos para auxiliar no conhecimento do controle das variáveis que podem influenciar a liberação da substância ativa bem como a validação de métodos analíticos e qualificação de equipamentos que reforçam a importância destes ensaios, tornando-os mais confiáveis do ponto de vista da reprodutibilidade e exatidão. No sentido de se obter o máximo poder discriminatório juntamente com a capacidade de detecção de eventuais desvios aos padrões de qualidade, torna-se necessário a seleção criteriosa das condições do ensaio principalmente no que tange o meio de dissolução.

Desde que foi criado, há alguns anos, o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) tomou-se uma referência na regulação da bioequivalência de medicamentos orais, tanto nos Estados Unidos como no exterior (AMIDOU et al., 1995). O BCS baseia-se no conceito de que se dois medicamentos produzem o mesmo perfil de concentração no trato gastrointestinal, eles resultarão no mesmo perfil plasmático após administração oral. Esse conceito pode ser resumido pela seguinte equação:

$$J = P_w \cdot C_w$$

Onde J é o fluxo na parede intestinal, P_w é a permeabilidade da parede intestinal ao medicamento e C_w , é o perfil de concentração na parede intestinal. Em termos de bioequivalência assume-se que drogas altamente permeáveis e solúveis inseridas em medicamentos de rápida dissolução serão bioequivalentes e que, a menos que sejam feitas mudanças significativas na formulação, os dados da dissolução podem ser usados como um sub-rogado para os dados farmacocinéticos, para demonstrar a bioequivalência de dois medicamentos. Assim, o BCS permite aos fabricantes reduzir os custos de aprovação de *scale-up* de mudanças pós-aprovação (*scale-up and post-approval changes*) para determinados medicamentos orais (produtos de rápida dissolução da Classe I de medicamentos) sem comprometer os interesses de segurança do público geral (VAN VOOREN et al.2001, VARELAS et al., 1995).

A biofarmácia estuda os fatores fisiológicos e farmacêuticos que influenciam a liberação do fármaco da forma farmacêutica e sua absorção pelo organismo, uma vez que as propriedades físico-químicas do fármaco e excipientes influenciam na velocidade de liberação do fármaco a partir das formas farmacêuticas e seu transporte subsequente através das membranas biológicas (WAGNER, 1969; VEIGA, 1988).

Enquanto que os parâmetros físico-químicos do fármaco, ou da forma farmacêutica, podem ser quantificados *in vitro* com precisão e exatidão, as estimativas para determinação da absorção do fármaco e que tenham valor científico, só podem ser obtidas através de ensaios *in vivo* adequados. A concentração do fármaco no fluídos biológicos, para qualquer valor de tempo após a administração de uma dose conhecida é resultado da absorção, distribuição, metabolização e excreção desse fármaco. Neste contexto, a velocidade e a extensão da dissolução refletem a sua biodisponibilidade. Sendo a biodisponibilidade definida como a quantidade e a velocidade com que o fármaco é distribuído para a circulação a partir da forma farmacêutica (STORPIRTIS & CONSIGLIERI, 1995; SKOUG et al., 1997).

A correlação *in vitro-in vivo* consiste no estabelecimento de uma relação entre uma propriedade ou efeito biológico produzido pelo fármaco, administrado em uma determinada forma farmacêutica, e uma propriedade ou característica físico química dessa formulação. Dessa forma, a propriedade físico-química mais utilizada refere-se à cinética de dissolução *in vitro* da forma farmacêutica, ou seja, percentagem de fármaco dissolvido em função do tempo (DRESSMAN & FLEISHER, 1986, 1998).

IV.2. MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais e métodos utilizados foram os mesmos no Capítulo III, exceto os descritos abaixo.

IV.2.1. Cinética de dissolução

Para o estudo do mecanismo de liberação do fármaco da matriz de formas sólidas foram utilizadas as seguintes equações:

III.2.1.1. Zero Ordem

$$\text{Equação de Zero Ordem: } Q = Q_0 - k_0 t$$

Onde Q é a quantidade do fármaco liberado no tempo t, e k_0 é a constante de cinética de dissolução;

III.2.9.2. Primeira Ordem

$$\text{Equação de Primeira Ordem: } \ln Q = \ln Q_0 - k_1 t$$

Onde k_1 é a constante de dissolução cinética de dissolução;

III.2.9.3. Segunda Ordem

$$\text{Equação de Segunda Ordem: } Q = k_2 t^{1/2}$$

Onde Q é a quantidade do fármaco liberado no tempo t, e k_2 é a constante de cinética de dissolução;

III.2.9.4. Kitazawa

A equação de Kitazawa (Kitazawa et al., 1977) usa a quantidade final do fármaco liberado (W_{∞}) na análise do perfil de dissolução. Em sua forma simplificada, a equação é escrita como segue:

$$\ln\left(\frac{W_{\infty}}{(W_{\infty} - W)}\right) = k_t$$

Onde W_{∞} é a quantidade do fármaco liberado em um tempo infinito (isto é, a quantidade total que pode ser liberada); W é a quantidade liberada nos vários tempos t ; e k é a constante cinética de dissolução.

III.2.9.5. Hixson-Crowell

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = kt$$

Onde Q é a quantidade do fármaco liberado no tempo t , e k_2 é a constante de cinética de dissolução;

III.2.9.6. Higuchi

$$Q_t = K\sqrt{t}$$

Onde Q é a quantidade do fármaco liberado no tempo t , e k_2 é a constante de cinética de dissolução;

III.2.10. Dados estatísticos

Os dados foram analisados usando o software (Cary 50, NC, USA). As diferenças foram avaliadas usando ANOVA fator único e duplo. As diferenças com $p < 0,05$ foram consideradas significativas.

IV.2. RESULTADOS

IV.3.1. Estudos Cinéticos de Dissolução de Formas Sólidas nas Diferentes Classes Biofarmacêuticas

No sistema de classificação biofarmacêutico, um fármaco é considerado de baixa solubilidade se o volume da dose calculado a partir de sua solubilidade mínima na faixa de pH de 1-8 a 37°C for maior que 250 mL para a maior potência produzida. Se aquele valor for menor que 250 mL, o fármaco é considerado de alta solubilidade. Fármacos de Classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade) são prováveis de exibir poucos problemas de biodisponibilidade, mas fármacos de Classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) são propensos a ter sua absorção limitada pela velocidade de dissolução. Fármacos de Classe III (alta solubilidade e baixa permeabilidade) são prováveis de exibir absorção limitada pela velocidade de permeação. Fármacos de Classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade) podem apresentar sérios problemas para a biodisponibilidade oral, e podendo ser formulados em forma solubilizada, tal como uma cápsula contendo líquido ou semi-sólido.

Especialmente os fármacos de Classe II e IV no qual apresentaram a velocidade como dissolução é um parâmetro crítico que deve ser monitorado, visto que exerce a influência direta na biodisponibilidade oral. Desse modo, durante o desenvolvimento do método, a carbamazepina e hidroclotiazida foram selecionadas como representantes dessas classes para avaliar os efeitos de mudanças nos parâmetros de dissolução do produto.

Através dos estudos cinéticos, o método provou ser capaz de também avaliar formulações de fármacos baseados no Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) Classe I e III, usando como representantes dessas classes, os fármacos de propranolol e furosemida, sendo, portanto, possível avaliar a eficiência de dissolução de formas sólidas de liberação imediata em relação a dissolução dos seus determinados fármacos. Embora a pesquisa tenha sido limitada a dois fármacos dessa classe, acredita-se que possa ser generalizada como sendo capaz de aplicar a outros fármacos SCB da mesma classe, baseada na solubilidade, velocidade de dissolução e em outras propriedades dentro de certas subclasses.

A desintegração usualmente expõe uma área de superfície maior dos comprimidos ao meio de dissolução. Entretanto, a literatura mostra que biodisponibilidade fisiológica de fármacos a partir de formas sólidas não pode ser assegurada por este simples teste de avaliação *in vitro* (BENKER, 1986). A velocidade de dissolução dos fármacos formas sólidas

é mais crítica para a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, pois geralmente a dissolução consiste no fator limitante na absorção desses fármacos. Assim, a velocidade de dissolução pode ser diretamente relacionada com a eficiência terapêutica de um produto na forma sólida, como também na previsão de diferenças de biodisponibilidade entre formulações (SHOZO MIYAZAKI *et al.*, 1980).

Este trabalho estuda as características de liberação *in vitro* e a cinética de formas de dosagens sólidas de diferentes Classes Biofarmacêuticas comparando a velocidade de dissolução de uma forma de dosagem sólida em relação aos seus respectivos fármacos, como por exemplo, propranolol (Classe I), carbamazepina (Classe II), furosemida (Classe III) e hidroclotiazida (Classe IV). Vários tipos de modelos foram desenvolvidos para análise cinética de dissolução. Neste estudo foram avaliados os processos cinéticos de dissolução aplicando quatro modelos matemáticos: ordem zero, Kitazawa, Hixson-Crowell e Higuchi.

Para descrever a cinética do processo de liberação de fármacos em formas sólidas, várias equações são normalmente usadas, como os modelos de ordem zero, onde descreve que a velocidade de liberação é independente da concentração do fármaco dissolvido (NAJIB & SULEIMAN, 1985). A equação de Kitazawa utiliza a quantidade final do fármaco liberado (W_{∞}) na análise do perfil de dissolução, onde k é a constante de velocidade de liberação, sendo uma razão de primeira ordem que diminui com a quantidade de fármaco remanescente nos vários tempos. Geralmente, a representação gráfica é descrita usando-se $\ln [W_{\infty}/(W_{\infty} - W)]$ vs o tempo, obtendo assim linhas de regressão múltiplas que faz interseções em vários tempos. O tempo corresponde às fases nas quais a forma farmacêutica se altera fisicamente, de sólida, passando por uma forma intermediária “pequenos grânulos” que finalmente atingem o nível de partículas finas. A equação de Kitazawa teve amplas aplicações na análise dos perfis de dissolução de várias substâncias de propriedades farmacêuticas (KITAZAWA, 1977; ITIOLA, 1986). Esta equação de primeira-ordem (SCHWARTZ *et al.*, 1968; SINGH *et al.*, 1967; BUCKTON *et al.*, 1988) descreve a liberação de sistemas onde a velocidade de dissolução é dependente da concentração do fármaco dissolvido. O Hixson-Crowell relata que a liberação de sistemas, onde há mudanças na área e diâmetro das partículas são refletidas na alteração do comportamento cinético de liberação. A aplicabilidade destas equações é discutida neste trabalho. O modelo de Higuchi (HIGUCHI, 1963) descreve a liberação de sistemas onde o fármaco está em uma matriz insolúvel e a velocidade de liberação do fármaco está relacionada à velocidade de difusão (BAVEJA *et al.*, 1988; CHEMTOB *et al.*, 1986).

Os dados de dissolução obtidos para todas as diferentes classes biofarmacêuticas em diferentes condições de teste foram plotadas conforme a equação de ordem zero, por exemplo, quantidade dissolvida em função do tempo (Tabelas 4.1-4.12). Os perfis de dissolução mostram que os dados assumem um comportamento curvilíneo no qual a cinética não se comporta com ordem zero (Figuras 4.1, 4.3, 4.5 e 4.7). Isto indica que a velocidade de dissolução dos fármacos estudados é dependente da quantidade de fármaco disponível para a dissolução e difusão na matriz.

IV.3.2. Estudos Cinéticos de Dissolução de Formas Sólidas de Liberação Imediata nas Diferentes Classes Biofarmacêuticas

Na análise dos resultados obtidos, foi possível classificar os diferentes padrões de linearização de acordo com os parâmetros individuais de cada forma sólida das diferentes Classes Biofarmacêutica. Conseqüentemente, o tipo de cinética foi estabelecido de acordo com a linearidade da curva e as características das formas sólidas (liberação imediata e retardada).

IV.3.2.1. CLASSE I

IV.3.2.1.1. Propranolol

A análise realizada com as formas sólidas de propranolol (Figura 4.1 e Tabelas 4.1 e 4.2) mostraram valores de eficiência de dissolução no tempo final de 92,06, 90,22 e 87,89% (comprimidos A, B e C). Para ampliar as aplicações dos métodos cinéticos na avaliação dos processos de dissolução, consideramos os comprimidos A com referência em relação aos produtos genéricos e similares testados. Os resultados mostraram que tanto os fatores de solubilidade do fármaco como os reduzidos tempos de desintegração de todos os comprimidos influenciaram consideravelmente na cinética de dissolução, a qual possibilitou a identificação do modelo cinético que descreva este comportamento das constantes de dissolução do fármaco através da análise dos dados dos perfis de dissolução.

Os perfis dos formulados de propranolol mostraram diferenças nos valores de dissolução no tempo de 4 min correspondente a 99,03; 40,70 e 87,19% para os formulados A, B e C, respectivamente (Figura 4.1). Os dados cinéticos, baseados no modelo de Kitazawa

para comparação dos dados de dissolução dos formulados, apresentaram diferença em relação aos parâmetros cinéticos de dissolução (Tabela 4.1).

A avaliação das formas sólidas de fármacos de classe I, as quais possuem propriedades físico-químicas com alta solubilidade, mostraram que tanto os componentes da formulação como os processos tecnológicos envolvidos durante a produção, juntamente com os parâmetros fisicomecânicos de compressão influenciaram na dissolução com a seguinte ordem de velocidade de dissolução do fármaco $1,9 \times 10^{-2}$; $5,6 \times 10^{-3}$ e $8,6 \times 10^{-3}$ mg/s para o modelo de Kitazawa. Dessa forma, os valores cinéticos obtidos dos diferentes estágios do processo de dissolução, podem ser adequados para avaliar a influência do processo tecnológico empregado.

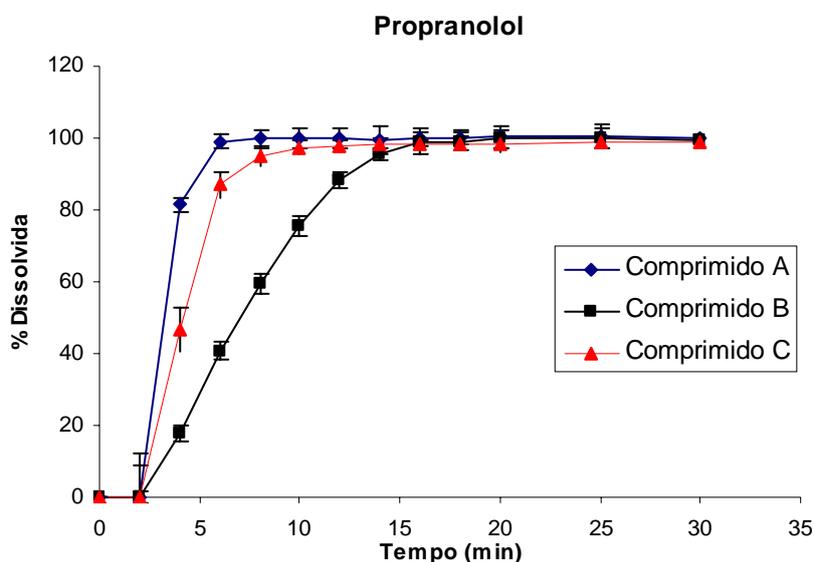


Figura 4.1: Perfil de dissolução de comprimidos de propranolol

Tabela 4.1: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimidos de propranolol.

Produtos	Ordem zero $K_0 (mg \cdot s^{-1})$	Kitazawa $k_1 (mg \cdot s^{-1})$	Hixson $k_2 (mg \cdot s^{-1})$	Higuchi $k_3 (mg \cdot s^{-1})$
Propranolol (Comprimido A)	$1,6 \times 10^{-3}$	$1,9 \times 10^{-2}$	$4,6 \times 10^{-5}$	2,97
Propranolol (Comprimido B)	$9,9 \times 10^{-2}$	$5,6 \times 10^{-3}$	$3,7 \times 10^{-3}$	1,44
Propranolol (Comprimido C)	$2,1 \times 10^{-2}$	$8,6 \times 10^{-3}$	$6,4 \times 10^{-4}$	2,23

Tabela 4.2: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de propranolol.

Produtos	Parâmetros	Linear $K_0 (mg.s^{-1})$	Exponencial $k_1 (mg.s^{-1})$	Potencial $k_2 (mg.s^{-1})$
Propranolol (Comprimido A)	r^2	0,3933	0,4673	0,6350
	$k_{(mg/s)}$	$9,2 \times 10^{-3}$	$2,5 \times 10^{-4}$	1,99
	$k_{max} (mg/s)$	$6,2 \times 10^{-2}$	$1,71 \times 10^{-3}$	2,98
	$t_{max} (min.)$	2	2	2
Propranolol (Comprimido B)	r^2	0,8896	0,9677	0,9471
	$k_{(mg/s)}$	$2,5 \times 10^{-2}$	$8,7 \times 10^{-4}$	1,31
	$k_{max} (mg/s)$	$9,9 \times 10^{-2}$	$3,8 \times 10^{-3}$	1,44
	$t_{max} (min.)$	2	2	8
Propranolol (Comprimido C)	r^2	0,5375	0,8052	0,7422
	$k_{(mg/s)}$	$3,0 \times 10^{-2}$	$1,0 \times 10^{-3}$	1,74
	$k_{max} (mg/s)$	$1,8 \times 10^{-1}$	$6,3 \times 10^{-3}$	2,25
	$t_{max} (min.)$	2	2	4

IV.3.2.2. CLASSE II

IV.3.2.2.1. Carbamazepina

Os dados de dissolução dos diferentes comprimidos de carbamazepina nos diferentes modelos aplicados estão ilustrados na Figura 4.2 e Tabelas 4.3 e 4.4. Os dados do perfil de dissolução plotados de acordo com a primeira ordem obteve uma melhor relação k vs tempo, considerando as mesmas condições para os diferentes produtos testados. Os modelos de ordem zero, Hixson e Higuchi, os quais representam ordem k_0 , k_2 e k_3 , não apresentaram correlações lineares k vs tempo, indicando que a velocidade de dissolução da carbamazepina não segue estes modelos cinéticos (Tabelas 4.3 e 4.4).

A Figura 4.2 evidencia que as diferenças no comportamento cinético dos perfis de dissolução mostram que o método é capaz de discriminar diferentes formulações e variações no processo tecnológico de fabricação. Isto pode ser útil nos estudos de correlação *in vitro/in vivo*, pois dessa forma possibilita o desenvolvimento de modelos cinéticos que tenham a melhor correlação com a velocidade de absorção *in vivo*.

No caso dos formulados de carbamazepina A, B e C, os dados das constantes de velocidade de dissolução, segundo o modelo de Kitazawa, apresentaram valores da ordem $2,9 \times 10^{-3}$; $2,1 \times 10^{-3}$ e $1,2 \times 10^{-3}$ mg/s, respectivamente. Isto mostra que embora a carbamazepina

seja da classe II, o método de dissolução foi adequado para discriminar os diferentes padrões de dissolução do fármaco em diferentes formulações. Dessa forma também se observa que as diferenças na composição e no processo de produção das formulações estudadas modificaram a liberação do fármaco, indicando haver interações físicas entre os excipientes e o fármaco, cujo mecanismo de liberação ocorre por difusão, com um comportamento cinético de primeira ordem, confirmando a dependência da velocidade de liberação do fármaco nos formulados em função da sua relação fármaco/excipiente.

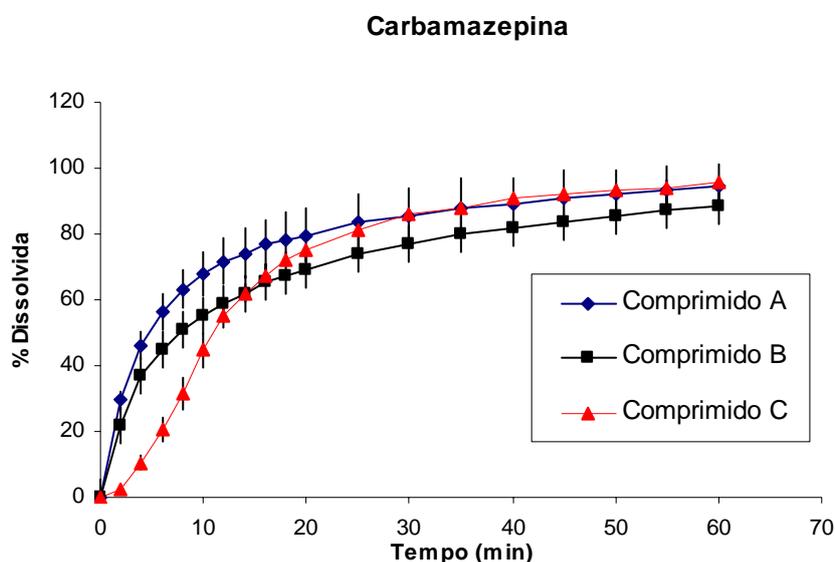


Figura 4.2: Perfil de dissolução de comprimidos de carbamazepina.

Tabela 4.3: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de carbamazepina.

Produtos	Ordem zero $K_0(mg.s^{-1})$	Kitazawa $k_1(mg.s^{-1})$	Hixson $K_2(mg.s^{-1})$	Higuchi $k_3(mg.s^{-1})$
Carbamazepina (Comprimido A)	1,18	$2,9 \times 10^{-3}$	$1,6 \times 10^{-2}$	5,96
Carbamazepina (Comprimido B)	1,30	$2,1 \times 10^{-3}$	$1,9 \times 10^{-2}$	4,75
Carbamazepina (Comprimido C)	1,62	$1,2 \times 10^{-3}$	$3,5 \times 10^{-2}$	4,40

Tabela 4.4: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de carbamazepina.

Produtos	Parâmetros	Linear $K_0(mg.s^{-1})$	Exponencial $k_1(mg.s^{-1})$	Potencial $k_2(mg.s^{-1})$
Carbamazepina (Comprimido A)	r^2	0,7134	0,9240	0,8987
	$k(mg/s)$	$1,4 \times 10^{-1}$	$1,0 \times 10^{-3}$	4,58
	$k_{max} (mg/s)$	1,18	$1,0 \times 10^{-2}$	5,96
	$t_{max}(\text{min.})$	2	2	4
Carbamazepina (Comprimido B)	r^2	0,8051	0,9234	0,9401
	$k(mg/s)$	$1,7 \times 10^{-1}$	$1,4 \times 10^{-3}$	3,90
	$k_{max} (mg/s)$	1,30	$1,3 \times 10^{-2}$	4,75
	$t_{max} (\text{min.})$	2	2	4
Carbamazepina (Comprimido C)	r^2	0,7414	0,9058	0,8273
	$k(mg/s)$	$2,1 \times 10^{-1}$	$2,9 \times 10^{-3}$	3,40
	$k_{max} (mg/s)$	1,63	$3,1 \times 10^{-2}$	4,40
	$t_{max} (\text{min.})$	2	2	18

IV.3.2.3. CLASSE III

IV.3.2.3.1. Furosemida

Os dados de dissolução dos diferentes comprimidos de furosemida em relação ao fármaco mostraram diferenças no comportamento de dissolução nos diferentes modelos aplicados (Figura 4.3 e Tabela 4.5 e 4.6). Frente a estes resultados pode-se constatar que o fármaco A apresentou um perfil de liberação diferente dos demais produtos com liberação 97,25%; enquanto que os comprimidos B e C liberam 52,18 e 53,37% no tempo de 16 min, respectivamente. As diferenças entre os produtos também foram observadas nos tempos de 30 e 60 minutos.

Os dados quando plotados de acordo com a primeira ordem obteve uma melhor relação k vs tempo, considerando as mesmas condições para os diferentes produtos testados, os valores de constantes para os comprimidos A e B foram da ordem $1,24 \times 10^{-3}$ e $1,1 \times 10^{-3}$ mg/s, respectivamente. Os modelos de ordem zero, Hixson e Higuchi, os quais representam ordem k_0 , k_2 e k_3 , não apresentaram baixos valores de coeficientes de correlação para a linearização k vs tempo para os comprimidos teste e referência, indicando que a velocidade de dissolução da furosemida nas formulações não segue estes modelos cinéticos.

A análise realizada com o fármaco e os comprimidos de furosemida baseados nos parâmetros de linearidade dos modelos cinéticos estudados mostraram que o fármaco de

furosemida apresentou uma liberação mais próxima do modelo de segunda ordem com um valor de constante de $4,5 \times 10^{-3}$ mg/s (Tabelas 4.5 e 4.6). Isto não é surpreendente pois a furosemida apresenta, no meio estudado, uma rápida solubilização, com uma fração ionizada superior a 99% em relação a fração não-ionizada no meio de dissolução estudado com vaor de pH 5,8, o que caracteriza uma baixa permeabilidade *in vivo*.

Os valores de dissolução nos tempos finais evidenciam que ambas as formulações de furosemida sofrem uma forte influência dos componentes da formulação. Isto pode ser explicado pelo fato da furosemida interagir com determinados excipientes reduzindo a molhabilidade, dificultando a exposição do fármaco durante o processo de desintegração, além de outros fatores já comentados, como por exemplo, as diferenças físicas na matéria-prima dos fármacos em relação a polimorfos e tamanho de partícula.

Os perfis de dissolução dos comprimidos A e B mostraram um comportamento cinético de primeira ordem nos comprimidos. Os dados cinéticos baseados no modelo de Kitazawa evidenciaram uma liberação característica de forma imediata, no entanto embora os tempos de desintegração tenham sido inferiores a 60 min foi observado uma baixa dissolução para ambas as formulações.

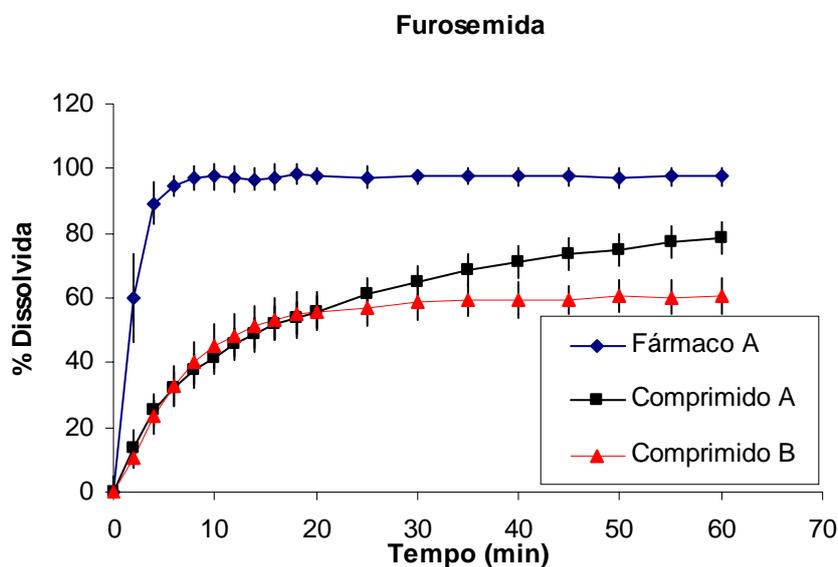


Figura 4.3: Perfil de dissolução do fármaco e comprimidos de furosemida.

Tabela 4.5: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de furosemida.

Produtos	Ordem zero $K_0(mg.s^{-1})$	Kitazawa $k_1(mg.s^{-1})$	Hixson $k_2(mg.s^{-1})$	Higuchi $k_3(mg.s^{-1})$
Furosemida (Fármaco A)	$1,3 \times 10^{-1}$	$9,3 \times 10^{-3}$	$4,48 \times 10^{-3}$	2,30
Furosemida (Comprimido A)	$2,8 \times 10^{-1}$	$1,24 \times 10^{-3}$	$1,38 \times 10^{-2}$	$6,8 \times 10^{-1}$
Furosemida (Comprimido B)	$3,0 \times 10^{-1}$	$1,1 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-2}$	$7,4 \times 10^{-1}$

Tabela 4.6: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de furosemida.

Produtos	Parâmetros	Linear $K_0(mg.s^{-1})$	Exponencial $k_1(mg.s^{-1})$	Potencial $k_2(mg.s^{-1})$
Furosemida (Comprimido A)	r^2	0,2935	0,4303	0,5886
	$k_{(mg/s)}$	$1,41 \times 10^{-2}$	$4,3 \times 10^{-4}$	1,51
	$k_{max} (mg/s)$	$1,34 \times 10^{-1}$	$4,27 \times 10^{-3}$	2,30
	$t_{max=(min.)}$	2	2	4
Furosemida (Comprimido B)	r^2	0,8994	0,9068	0,9705
	$k_{(mg/s)}$	$5,9 \times 10^{-2}$	$2,8 \times 10^{-3}$	$6,5 \times 10^{-1}$
	$k_{max} (mg/s)$	$2,9 \times 10^{-1}$	$1,6 \times 10^{-2}$	$6,8 \times 10^{-1}$
	$t_{max} (min.)$	2	2	12
Furosemida (Comprimido C)	r^2	0,7506	0,7444	0,8933
	$k_{(mg/s)}$	$5,9 \times 10^{-2}$	$3,0 \times 10^{-3}$	$6,4 \times 10^{-1}$
	$k_{max} (mg/s)$	$3,0 \times 10^{-1}$	$1,9 \times 10^{-2}$	$7,4 \times 10^{-1}$
	$t_{max} (min.)$	2	2	8

IV.3.2.4. CLASSE IV

IV.3.2.4.1. Hidroclorotiazida

Os dados de dissolução dos diferentes comprimidos de hidroclotiazida nos diferentes modelos aplicados estão ilustrados na Figura 4.4 e Tabelas 4.7 e 4.8. Os dados quando plotados de acordo com a primeira ordem demonstraram uma melhor relação k vs tempo, considerando as mesmas condições para os diferentes produtos testados, o comprimido A apresentou uma constante de $1,4 \times 10^{-3}$ mg/s, enquanto os comprimidos B e C, apresentaram $3,2 \times 10^{-3}$ e $8,0 \times 10^{-4}$ mg/s, respectivamente. Os modelos de ordem zero, Hixson e Higuchi, os quais representam ordem k_0 , k_2 e k_3 , não apresentaram correlações lineares k vs tempo, indicando que a velocidade de dissolução da hidroclotiazida não segue estes modelos cinéticos (Tabelas 4.7 e 4.8).

A velocidade inicial de dissolução, quando o meio de dissolução contém uma concentração que tende a zero, é diretamente proporcional à solubilidade do ingrediente ativo em determinado meio de dissolução. No caso da absorção gastrointestinal de um fármaco, o meio de dissolução é o suco gastrintestinal. Se o processo de dissolução é controlado por difusão, a partícula que sofre dissolução será envolvida por uma camada de difusão onde o fármaco presente estará na sua concentração de saturação. Em outros casos em condições limitadas de dissolução, o processo pode ocorrer quando as moléculas na camada de difusão são afastadas a uma velocidade maior que a dissolução (HIGUCHI et al., 1958). Neste caso a velocidade de solubilização das moléculas do fármaco disponível no interior do tubo gastrointestinal é de fundamental importância, visto que a absorção depende da sua solubilidade. Algumas explicações em relação a diferença na dissolução dos produtos de hidroclotiazida é proveniente das diferenças das formulações dos produtos.

Os valores de dissolução nos tempos de 0-20 min evidenciaram que ambas as formulações de hidroclotiazida sofrem uma forte influência dos componentes da formulação. Isto pode ser explicado pelo fato da hidroclorotiazida apresentar uma baixa solubilidade e uma baixa permeabilidade *in vitro*. Fatores como tamanho de partícula, processos com a micronização do fármaco, uso de celulose microcristalina e diferenças no processo de granulação estão diretamente relacionados na variação da velocidade de liberação. A presença de excipientes como o lauril sulfato de sódio que funciona como tensoativo, também exerce influência no aumento da eficiência de dissolução. Por outro lado, determinados excipientes,

como estearato de magnésio, promover uma redução na molhabilidade dificultando a exposição do fármaco durante o processo de desintegração, pois este lubrificante usado em quantidades acima de 2% aumenta ainda mais características hidrofóbicas da formulação associadas com as diferenças físicas intrínsecas ao fármaco em relação a polimorfos e tamanho de partícula.

Os dados de dissolução dos comprimidos de hidroclotiazida nas mesmas condições de ensaios analisados conforme os modelos de primeira ordem, por exemplo, o logaritmo da quantidade dissolvida em função do tempo evidenciaram uma relação linear, mostrando que a liberação é um processo de primeira-ordem (Figura 4.4). Isto indica que a quantidade do fármaco liberado é dependente da quantidade existente na matriz. Aplicando o modelo de Kitazawa, os valores de constantes de dissolução obtidos foram da ordem de $1,4 \times 10^{-3}$; $3,2 \times 10^{-3}$ e $8,0 \times 10^{-4}$ mg/s para os comprimidos A, B e C, respectivamente. Isto mostra que o comprimido A apresentou uma maior velocidade de dissolução em relação aos outros dois, o que pode ser explicado pelo fato dos componentes presentes na formulação terem aumentado a molhabilidade, e conseqüentemente a solubilidade no meio de dissolução empregado. No desenvolvimento de formulações de fármacos de classe IV, adjuvantes tecnológicos são utilizados com a finalidade de melhorar a desagregação na primeira etapa do processo, já a adição de modificadores é normalmente empregada para promover a segunda etapa, a qual favorece o aumento de solubilidade e conseqüentemente sua dissolução.

Quando os dados de dissolução foram plotados de acordo com a equação de Hixson-Crowell, por exemplo, a raiz ao cubo da concentração inicial menos a raiz ao cubo da quantidade dissolvida, em função do tempo, evidenciou-se coeficiente de correlação inferiores a 0,9 referente à análise das constantes de dissolução em função do tempo.

O modelo cinético proposto por Higuchi descreve uma cinética k_3 , no qual a quantidade dissolvida está em função da raiz quadrada do tempo, admitindo um tempo necessário para o fármaco difundir totalmente do interior da matriz, formando uma camada de saturação, onde o tempo de existência desta é inversamente proporcional ao tempo em que ocorre o processo de difusão.

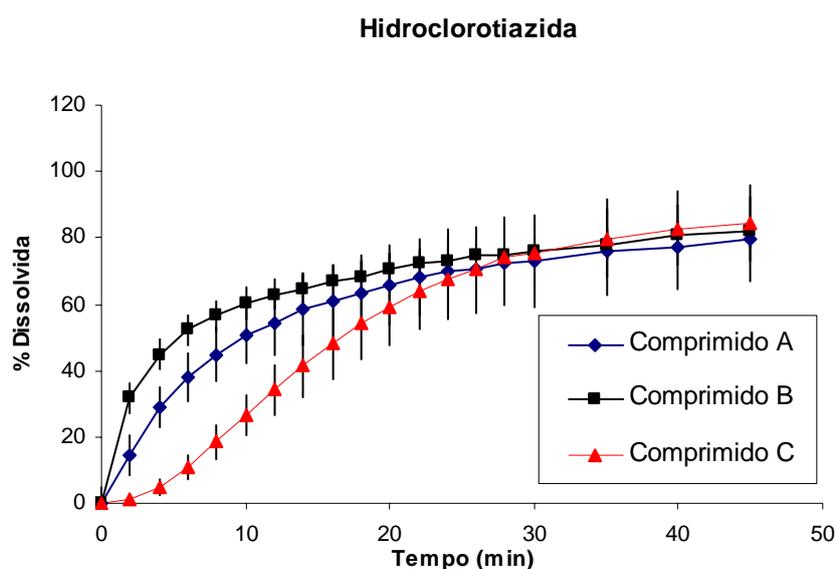


Figura 4.4: Perfil de dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida.

Tabela 4.7: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de hidroclorotiazida.

Produtos	Ordem zero $K_0(mg.s^{-1})$	Kitazawa $k_1(mg.s^{-1})$	Hixson $k_2(mg.s^{-1})$	Higuchi $k_3(mg.s^{-1})$
Hidroclorotiazida (Comprimido A)	$3,6 \times 10^{-1}$	$1,4 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-2}$	1,03
Hidroclorotiazida (Comprimido B)	$2,8 \times 10^{-1}$	$3,2 \times 10^{-3}$	$9,7 \times 10^{-3}$	1,45
Hidroclorotiazida (Comprimido C)	$4,1 \times 10^{-1}$	$8,0 \times 10^{-4}$	$2,4 \times 10^{-2}$	$9,0 \times 10^{-1}$

Tabela 4.8: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de furosemida.

Produtos	Parâmetros	Linear $K_0(mg.s^{-1})$	Exponencial $k_1(mg.s^{-1})$	Potencial $k_2(mg.s^{-1})$
Hidroclorotiazida (Comprimido A)	r^2	0,7463	0,8446	0,9014
	$k(mg/s)$	$4,1 \times 10^{-2}$	$1,5 \times 10^{-3}$	$8,8 \times 10^{-1}$
	$k_{max} (mg/s)$	$3,6 \times 10^{-1}$	$1,6 \times 10^{-2}$	1,03
	$t_{max}(\text{min.})$	2	2	10
Hidroclorotiazida (Comprimido B)	r^2	0,7816	0,9024	0,9547
	$k(mg/s)$	$3,3 \times 10^{-2}$	$1,0 \times 10^{-3}$	1,03
	$k_{max} (mg/s)$	$2,8 \times 10^{-1}$	$9,5 \times 10^{-3}$	1,45
	$t_{max} (\text{min.})$	2	2	2
Hidroclorotiazida (Comprimido C)	r^2	0,8326	0,9128	0,8854
	$k(mg/s)$	$5,2 \times 10^{-2}$	$3,2 \times 10^{-3}$	$6,9 \times 10^{-1}$
	$k_{max} (mg/s)$	$4,1 \times 10^{-1}$	$3,7 \times 10^{-2}$	$9,0 \times 10^{-1}$
	$t_{max} (\text{min.})$	2	2	28

IV.3.3. Estudos Cinéticos de Dissolução de Formas de Dosagens Sólidas de Sulfametoxazol + Trimetoprima

Os resultados obtidos dos diferentes produtos com uma associação sulfametoxazol + trimetoprima são apresentados nas Tabelas 4.9 - 4.12 Figuras 4.5 e 4.6. De acordo com os resultados, observa-se que a sulfametoxazol apresentou uma menor velocidade de liberação em relação a trimetoprima. A liberação da sulfametoxazol para os comprimidos A, B e C no tempo de 5 min foi 36,86; 46,72 e 35,26%, enquanto a trimetoprima nas mesmas condições foram 97,60; 89,15 e 89,29% respectivamente. Porém todos liberam aproximadamente 100% do conteúdo de trimetoprima em um intervalo de 60 min. O tempo de desintegração de menos de 5 min em ambos os casos influenciou em um aumento na velocidade de dissolução.

Os modelos de ordem zero, Hixson e Higuchi apresentaram correlações lineares k vs tempo com baixos coeficientes de correlação, exceto o formulado B que apresentaram um maior coeficiente para o modelo de Hixson, indicando que a velocidade de dissolução do comprimidos A e C do fármaco de sulfametoxazol não seguem estes modelos cinéticos, mas apresentam um comportamento de primeira ordem, com valores de coeficiente superiores a 0,9. Sendo, portanto o modelo de Kitazawa é o que mais se aproxima para descrever a cinética dos comprimidos A e C. No entanto o modelo cinético que melhor descreve a cinética de dissolução do formulado B, baseando-se nos valores de coeficiente, consiste no modelo de Hixson.

Os fármacos na forma de ácidos fracos estão presentes no estômago principalmente na forma não ionizada, então, a absorção pode ser aumentada em virtude da redução do tamanho da partícula, porém em valores de pH básicos, a solubilidade é geralmente baixa. A redução do tamanho da partícula pode melhorar a solubilidade, aumentando a quantidade do fármaco disponível para absorção. Nas porções do duodeno e intestino delgado, a solubilidade do fármaco pode ser aumentada consideravelmente devido a formação de um sal conjugado, assumindo um forte caráter iônico. Consequentemente, maior quantidade de fármaco deverá estar disponível para absorção, porém a velocidade de absorção pode ser diminuída devido a seu elevado grau de ionização, pois apenas a forma não ionizada é absorvida. Neste caso a absorção de moléculas não ionizadas pode ser necessariamente explicada através da teoria de Henderson-Hasselbalch (AMIDON *et al.*, 1995; MIRMEHRABI *et al.*, 2004).

Os dados de dissolução dos diferentes formulados de sulfametoxazol+trimetoprima nos diferentes modelos aplicados para descrever a cinética de dissolução da trimetoprima dos formulados estudados estão ilustrados nas Tabelas 4.9 - 4.12.

Os dados quando plotados de acordo com a segunda ordem obteve uma melhor relação k vs tempo, considerando as mesmas condições para os diferentes produtos testados, o comprimido A apresentou uma constante de 4,51 mg/s, enquanto os comprimidos B e C, apresentaram 4,12 e 4,12 mg/s, respectivamente. Os modelos de ordem zero, Kitazawa e Higuchi, os quais representam ordem k_0 , k_1 e k_3 , não apresentaram correlações lineares k vs tempo, indicando que a velocidade de dissolução de ambos os fármacos associados não segue estes modelos cinéticos.

Os resultados evidenciaram a aplicabilidade de modelos cinéticos para formas sólidas contendo uma quantidade significativa do fármaco de característica de alta solubilidade em meio aquoso. Isto confirma os perfis de dissolução de sulfametoxazol que mostraram uma presença significativa de substância ativa - 400 mg para um peso total de aproximadamente 630 mg - e com uma solubilidade de aproximadamente 500 mg por 1 mL. A hipótese foi confirmada pela análise dos três produtos testados que demonstraram uma dissolução limitada T50%. Inicialmente, esperava-se que o modelo de Higuchi (HIGUCHI, 1963) fosse considerado satisfatório as características com base nas características da sulfametoxazol. No entanto, nossa pesquisa indicou uma dissolução do tipo Kitazawa para formas sólidas contendo quantidade considerável do fármaco. Esta diferença pode ser considerada avaliando a solubilidade do sulfametoxazol como também o tempo de desintegração dos comprimidos testados que demonstraram uma diferença considerável. O padrão sugerido por Hixon e Crowell (HIXON E CROWELL, 1931) provou ser satisfatório para comprimidos produzidos por compressão direta, quando no processo de desintegração, as partículas pequenas se apresentam no meio de dissolução sem nenhum agregado. Nelson (NELSON, 1962) mostrou que este modelo pode ser usado para comprimidos produzidos por granulação úmida na condição de apresentarem uma reduzida dureza, pois uma elevada força de compressão pode alterar as partículas formando agregados. As investigações de Nelson e Wang (NELSON E WANG, 1977; NELSON E WANG, 1978) como também as de Rubinstein et al. (RUBINSTEIN et al, 1986) confirmam esses parâmetros de análise, por exemplo, baixa dureza e reduzido tempo de desintegração. As três formas sólidas de comprimidos de sulfametoxazol+trimetoprima estudadas não resultaram no mesmo padrão de linearização, embora apresentassem parâmetros comparáveis com os valores de desintegração e com composição das formulações.

Para a formulação C a difusão do fármaco foi retardada com a utilização do gel de amido como agente aglutinante, possuindo a capacidade de formar um gel pouco solúvel ao redor dos grânulos dos comprimidos, promovendo uma dissolução limitada no início do processo de liberação, resultando em valores elevados de T50% e um comportamento cinético que diverge do modelo de Hixson. O modelo de Kitazawa et al. (KITAZAWA et al, 1975) foi considerando um método onde as duas linhas retas com um ponto de intercessão pode ser obtido de uma curva de dissolução (LEVY et al., 1965). A primeira linha direta representa a cinética de dissolução antes de desintegração, e a segunda etapa correspondendo ao processo que se segue a desintegração. Este método só resulta em uma curva linearizada quando a desintegração ocorre antes de 5 min, onde este tempo corresponde precisamente a primeira etapa do processo de liberação do fármaco.

Os resultados mostraram que a maioria das formas sólidas apresentaram uma cinética de linearização do tipo Kitazawa, observando um tempo de desintegração inferior a 5 min; este dado é coerente com a informação da composição da formulação, na qual continham excipientes solúveis ou materiais satisfatórios para desintegração (CARSTENSEN et al., 1983).

Foram obtidos ótimos resultados com o emprego do método de linearização de Higuchi, porém, os parâmetros cinéticos não eram prontamente quantificados nem facilmente determinados. Brossard demonstrou que a cinética de Higuchi pode ser aplicada a formas sólidas de liberação imediata que possuem tempos reduzidos de desintegração (BROSSARD,1976).

Os dados cinéticos de dissolução (Tabela 4.9 – 4.12) nos quatro modelos aplicados nas mesmas condições de ensaio de cada fármaco apresentaram características cinéticas distintas. Isto não é surpreendente, pois os parâmetros cinéticos e as determinadas ordens aplicam-se a processos de liberação que dependem das características de cada fármaco, forma farmacêutica sólida ou sistema de liberação. Os resultados também revelam que a avaliação dos parâmetros cinéticos de dissolução dos diferentes produtos nos fornece informações úteis no desenvolvimento tecnológico.

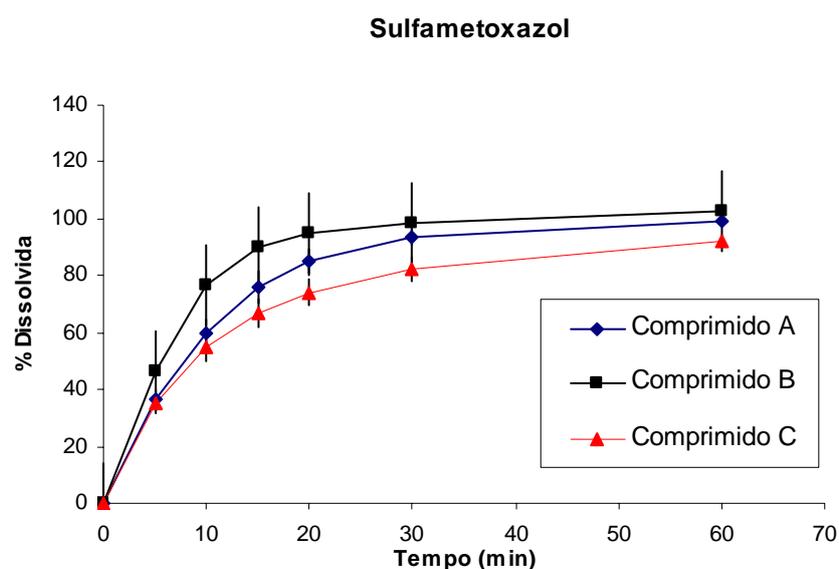


Figura 4.5: Perfil de dissolução de comprimidos de sulfametoxazol.

Tabela 4.9: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimidos de sulfametoxazol.

Produtos	Ordem zero $K_0(mg.s^{-1})$	Kitazawa $k_1(mg.s^{-1})$	Hixson $k_2(mg.s^{-1})$	Higuchi $k_3(mg.s^{-1})$
Sulfametoxazol (Comprimido A)	$8,4 \times 10^{-1}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$7,0 \times 10^{-3}$	10,15
Sulfametoxazol (Comprimido B)	$7,1 \times 10^{-1}$	$2,6 \times 10^{-3}$	$5,5 \times 10^{-3}$	12,52
Sulfametoxazol (Comprimido C)	$1,4 \times 10^{-3}$	$8,6 \times 10^{-1}$	$7,2 \times 10^{-3}$	8,95

Tabela 4.10: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de sulfametoxazol.

Produtos	Parâmetros	Linear $K_0(mg.s^{-1})$	Exponencial $k_1(mg.s^{-1})$	Potencial $k_2(mg.s^{-1})$
Sulfametoxazol (Comprimido A)	r^2	0,6532	0,9934	0,8726
	$k(mg/s)$	$2,1 \times 10^{-1}$	$8,0 \times 10^{-4}$	8,96
	$k_{max} (mg/s)$	$8,4 \times 10^{-1}$	$3,3 \times 10^{-3}$	10,15
	$t_{max}=(min.)$	5	5	15
Sulfametoxazol (Comprimido B)	r^2	0,4108	0,5601	0,7773
	$k(mg/s)$	$1,6 \times 10^{-1}$	$5,0 \times 10^{-4}$	10,41
	$k_{max} (mg/s)$	$7,1 \times 10^{-1}$	$2,5 \times 10^{-3}$	12,52
	$t_{max} (min.)$	5	5	10
Sulfametoxazol (Comprimido C)	r^2	0,7408	0,9204	0,9173
	$k(mg/s)$	$2,4 \times 10^{-1}$	$9,0 \times 10^{-4}$	8,08
	$k_{max} (mg/s)$	$8,6 \times 10^{-1}$	$3,5 \times 10^{-3}$	8,95
	$t_{max} (min.)$	5	5	10

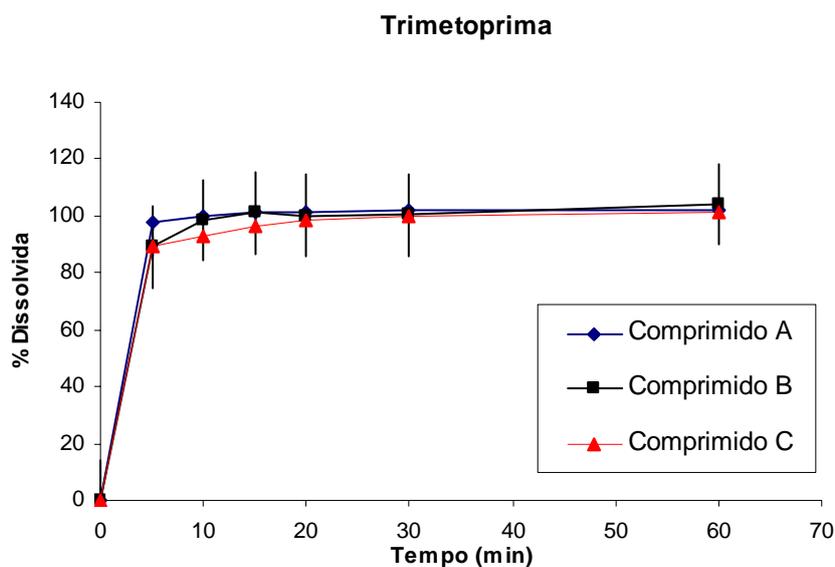


Figura 4.6: Perfil de dissolução de comprimidos de trimetoprima.

Tabela 4.11: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de trimetoprima.

Produtos	Ordem zero $K_0(mg.s^{-1})$	Kitazawa $k_1(mg.s^{-1})$	Hixson $k_2(mg.s^{-1})$	Higuchi $k_3(mg.s^{-1})$
Trimetoprima (Comprimido A)	$6,4 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-2}$	$1,2 \times 10^{-4}$	4,51
Trimetoprima (Comprimido B)	$7,4 \times 10^{-3}$	$2,9 \times 10^{-2}$	$5,4 \times 10^{-4}$	4,12
Trimetoprima (Comprimido C)	$2,9 \times 10^{-2}$	$7,4 \times 10^{-3}$	$5,3 \times 10^{-3}$	4,12

Tabela 4.12: Parâmetros cinéticos de dissolução de comprimido de trimetoprima.

Produtos	Parâmetros	Linear $K_0(mg.s^{-1})$	Exponencial $k_1(mg.s^{-1})$	Potencial $k_2(mg.s^{-1})$
Trimetoprima (Comprimido A)	r^2	0,1259	0,1462	0,8663
	$k_{(mg/s)}$	$1,6 \times 10^{-3}$	$8,0 \times 10^{-6}$	2,68
	$k_{max} (mg/s)$	$6,4 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-4}$	4,51
	$t_{max=(min.)}$	5	5	5
Trimetoprima (Comprimido B)	r^2	0,0317	0,0001	0,7625
	$k_{(mg/s)}$	$5,5 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-4}$	2,60
	$k_{max} (mg/s)$	$2,9 \times 10^{-1}$	$4,0 \times 10^{-4}$	4,12
	$t_{max} (min.)$	5	5	5
Trimetoprima (Comprimido C)	r^2	0,4785	0,3949	0,9494
	$k_{(mg/s)}$	$7,1 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-4}$	2,54
	$k_{max} (mg/s)$	$2,9 \times 10^{-2}$	$4,0 \times 10^{-4}$	4,12
	$t_{max} (min.)$	5	5	5

IV.3.4. Estudos Cinéticos de Dissolução de Formas de Dosagem Sólidas de Liberação Modificada

IV.3.4.1. Cloridrato de diltiazem

Na descrição da cinética do processo de liberação de formas sólidas de liberação modificada, várias equações são normalmente usadas, tais como a equação de ordem zero, que descreve o sistema onde a velocidade de liberação é independente da concentração da substância dissolvida. A equação de primeira ordem descreve o sistema de liberação onde a velocidade de dissolução é dependente da concentração da substância dissolvida. A equação

de Higuchi descreve a liberação de sistemas onde o fármaco sólido é disperso em uma matriz insolúvel e a velocidade de liberação do fármaco esta relacionada a velocidade de difusão do fármaco. A equação de Hixson-Crowell descreve sistemas de liberação onde a existência de uma mudança na área e diâmetro refletem mudanças nas massas das partículas. Os dados de dissolução obtidos foram plotados de acordo com a equação de ordem zero, por exemplo, percentagens dissolvidas em função do tempo. A Figura 4.7 evidencia que um dos perfis é curvilíneo, sugerindo que o processo de liberação não é de natureza de ordem zero. Isto indica que a velocidade de dissolução do fármaco é dependente da quantidade de fármaco para dissolução e difusão na matriz. Os perfis também exibem uma diferença em relação a percentagem dissolvida do produto A, no qual libera quase 70% do seu conteúdo em 3h, enquanto os produtos B e C, liberam aproximadamente 50% do fármaco no mesmo intervalo de tempo. Essa diferença na característica de liberação é proveniente das diferenças entre as formulações dos produtos testados (Figura 4.8).

Em virtude do comportamento cinético da cápsula de referência apresentar uma característica de liberação imediata que não atende os pré-requisitos de uma forma de liberação controlada, foi necessário comparar com um outro lote, como também avaliar um lote da cápsula de diltiazem de liberação imediata do mesmo fabricante. Os dados da Figuras 4.7 e 4.8, mostram velocidades de liberação dependente da concentração para ambos os produtos. Tal fato explica que o medicamento de referência apresenta problemas tecnológicos no que se refere a sua velocidade de dissolução.

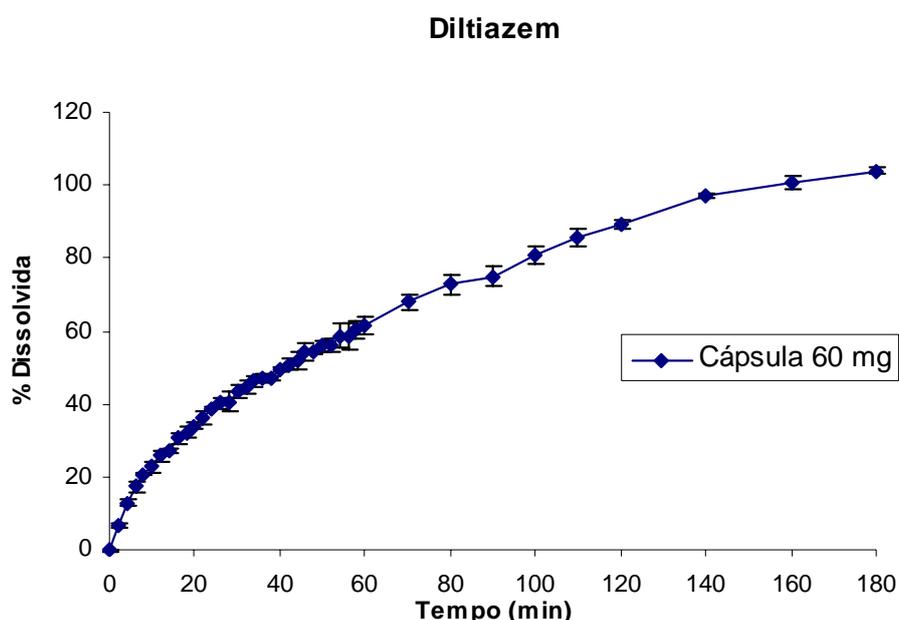


Figura 4.7: Perfil de Liberação das cápsulas de diltiazem de 60 mg de liberação imediata.

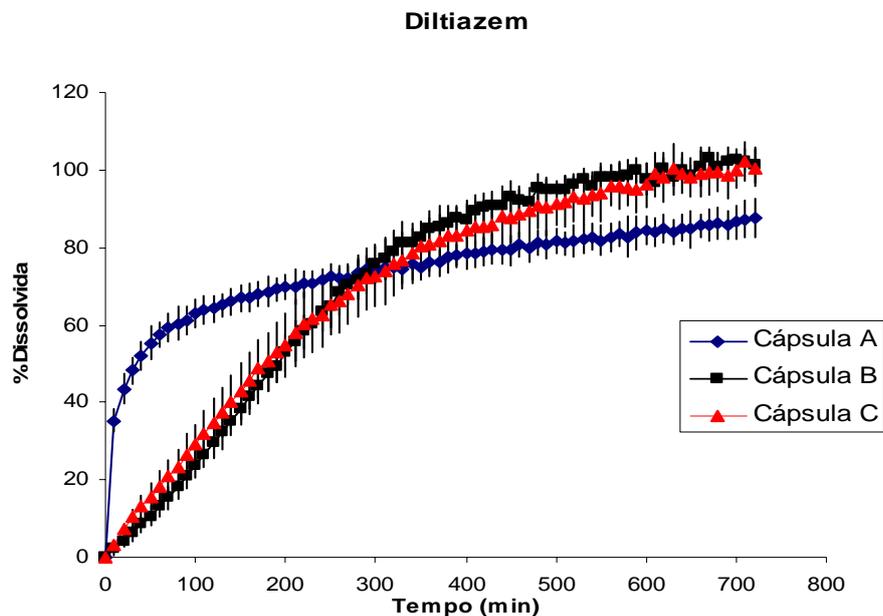


Figura 4.8: Perfil de dissolução de cápsulas de diltiazem de liberação modificada.

Os dados de dissolução dos produtos foram plotados de acordo com a equação de primeira ordem, por exemplo, o logaritmo da percentagem remanescente na matriz em função do tempo (Figuras 4.9-4.11 e Tabelas 4.13-4.15). Evidenciando uma relação linear para o produto testado A, mostrando que a liberação é aparentemente um processo de primeira ordem. Isto indica que a quantidade do fármaco liberado é dependente da quantidade do fármaco contido na matriz.

Os resultados de dissolução foram plotados de acordo com a equação de Higuchi, por exemplo, percentagem dissolvida em função da raiz quadrada do tempo. Observou-se uma relação linear para o produto B no qual apresentou um coeficiente ($r = 0,9666$), enquanto que para a cápsula A o coeficiente obtido foi inferior 0,9 (Tabelas 4.13-4.15). Na capsula B a linearidade foi obtida no intervalo de 0 – 12h. Neste período o fármaco difunde do interior da matriz através da camada de saturação para o meio de dissolução, indicando que o processo de liberação é descrito como difusão-controlada. Enquanto a cápsula A apresentou um processo que não se comporta de forma controlada no intervalo de 3h.

Os dados de dissolução foram plotados de acordo com a equação da raiz cúbica de Hixson-Crowell, por exemplo, a raiz cúbica da concentração inicial menos a raiz cúbica da concentração remanescente em função do tempo.

A análise dos dados cinéticos de dissolução realizados com a aplicação dos diferentes modelos observa a aplicabilidade da equação de ordem zero para os dados de dissolução para as cápsulas B e C de diltiazem testados, mostrando que o processo de liberação do fármaco nas formulações apresentadas é independente do conteúdo do mesmo na matriz e o mecanismo envolvido consiste na dissolução-controlada. A aplicabilidade dos modelos de primeira ordem e Higuchi para a cápsula A mostraram que o processo de liberação ocorre pelos mecanismos de difusão. Os dados de coeficiente de correlação do modelo de Hixson-crowell para os dados de dissolução indicam que durante o processo de dissolução há uma alteração na área superficial e no diâmetro do sistema da matriz, como também no padrão de difusão do conteúdo do fármaco na matriz. A relação linear é justificada pelo coeficiente de correlação superior 0,95 que foi obtida quando as constantes de dissolução de primeira ordem foram plotados em função das constantes de Hixson-Crowell. Isto mostra que as mudanças na área superficial, diâmetro das partículas dissolvidas e mudanças no padrão de difusão durante o processo de dissolução, estando assim, de acordo com o modelo da raiz cúbica. Dessa forma, em tais situações, as equações de primeira ordem e Hixson-Crowell podem melhor descrever o processo cinético de dissolução do diltiazem para cápsula do produto A.

A análise dos modelos cinéticos baseados no método regressão linear, exponencial e potencial dos perfis para as formas sólidas estudadas, mostram que o melhor ajuste foi alcançado com a aplicação dos modelos de regressão de função potencial. Os modelos de regressão linear e exponencial considerando todos os pontos estudados no intervalo de 12 horas, não mostraram valores de correlação maiores que 0,95 nos produtos B e C testados, no entanto, avaliando a etapa 0 a 6 horas, os parâmetros k_0 apresentaram valores de coeficiente superiores 0,99. Isto mostra que as cápsulas dos produtos B e C de diltiazem em contato com o meio de dissolução, através de um sistema de liberação por mecanismo de difusão de uma matriz polimérica apresentou um comportamento cinético de ordem zero com coeficientes k_0 0,9976 e 0,9912; respectivamente (Tabelas 4.13-4.15), enquanto cápsula A apresentou uma cinética de liberação de segunda ordem, com coeficiente de correlação de 0,9741 k_2 .

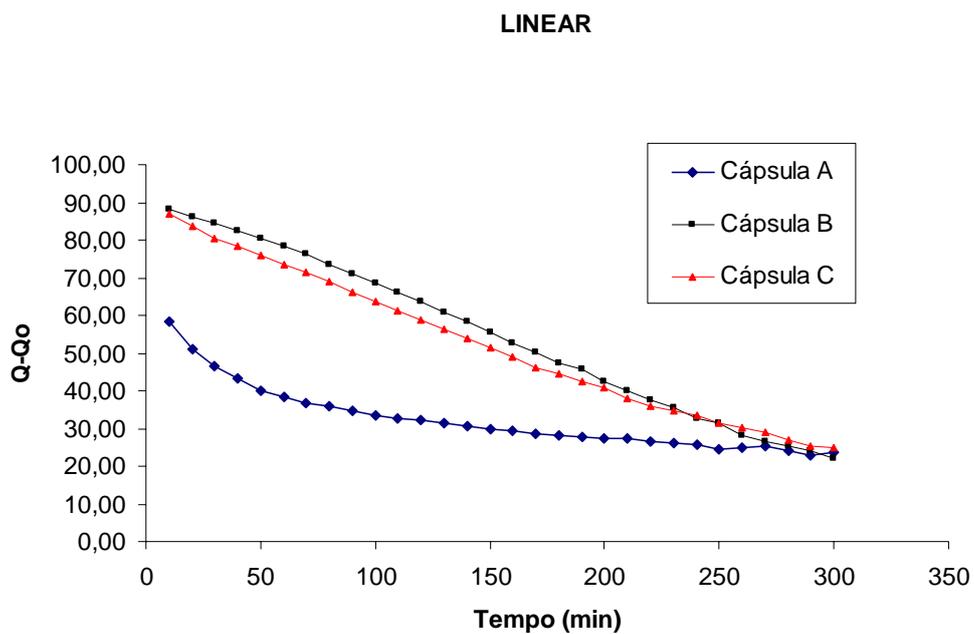


Figura 4.9: Perfil cinético de dissolução de cápsulas de diltiazem (linear).

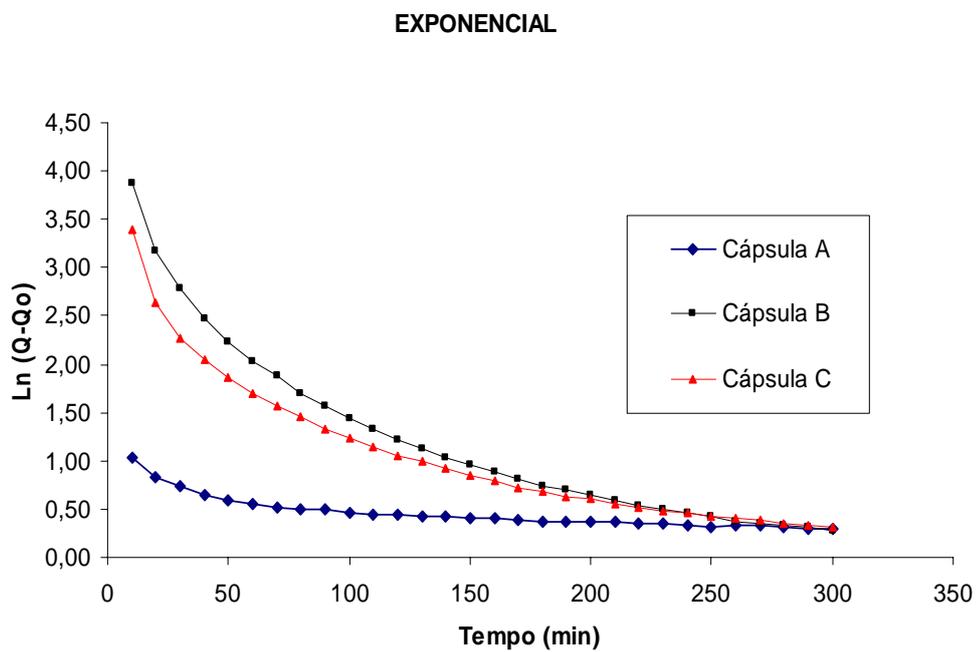


Figura 4.10: Perfil cinético de dissolução de cápsulas de diltiazem (exponencial).

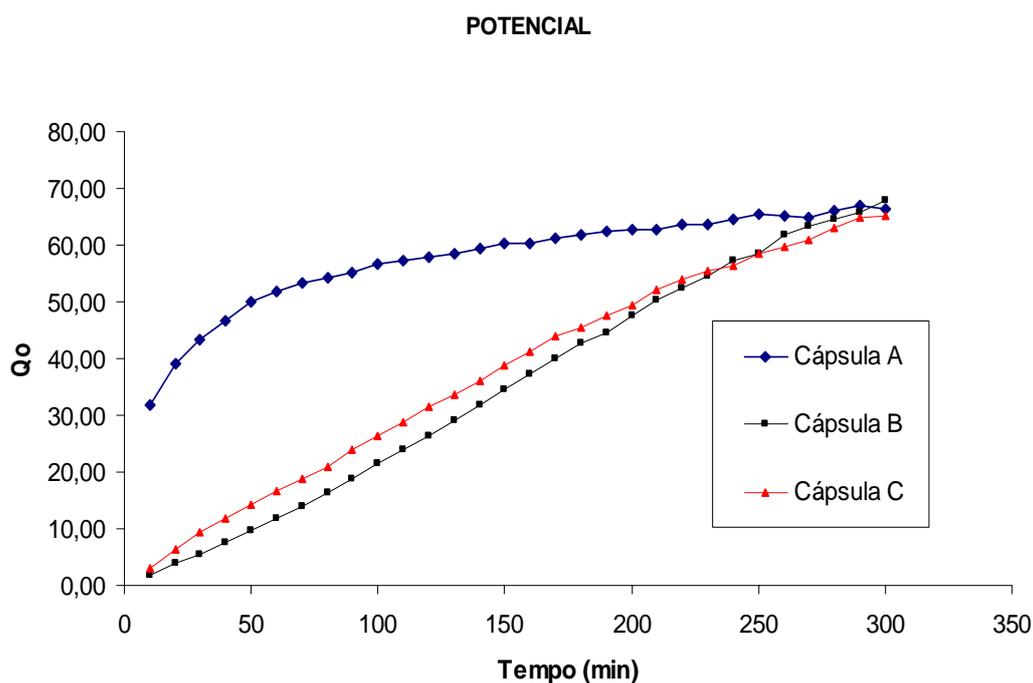


Figura 4.11: Perfil cinético de dissolução de cápsulas de diltiazem (Pontencial).

Tabela 4.13: Parâmetros cinéticos de dissolução de cápsula de diltiazem.

Produtos	Ordem zero K_0	Kitazawa K_1	Hixson k_2	Higuchi k_3
Diltiazem (Cápsula retard A)	$9,7 \times 10^{-2}$	$7,3 \times 10^{-4}$	$2,2 \times 10^{-3}$	1,30
Diltiazem (Cápsula retard B)	$1,5 \times 10^{-1}$	$2,4 \times 10^{-4}$	$5,4 \times 10^{-3}$	$5,2 \times 10^{-1}$
Diltiazem (Cápsula retard C)	$1,5 \times 10^{-1}$	$1,9 \times 10^{-4}$	$5,0 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-1}$

Tabela 4.14: Parâmetros cinéticos de dissolução de cápsula de diltiazem (primeira etapa de dissolução 0-300 min.).

Produtos	Parâmetros	Linear K_0	Exponencial k_1	Potencial K_2
Diltiazem (Cápsula retard A)	r^2	0,8137	0,8726	0,9741
	$k_{(mg/s)}$	$4,3 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-4}$	$5,3 \times 10^{-1}$
	$k_{max} (mg/s)$	$9,7 \times 10^{-2}$	$1,7 \times 10^{-3}$	1,30
	$t_{max} (min.)$	10	10	10
Diltiazem (Cápsula retard B)	r^2	0,9976	0,9965	0,9987
	$k_{(mg/s)}$	$6,9 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-4}$	$4,3 \times 10^{-1}$
	$k_{max} (mg/s)$	$1,5 \times 10^{-1}$	$6,5 \times 10^{-3}$	$5,2 \times 10^{-1}$
	$t_{max} (min.)$	10	10	190
Diltiazem (Cápsula retard C)	r^2	0,9912	0,9878	0,9981
	$k_{(mg/s)}$	$6,7 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-4}$	$4,3 \times 10^{-1}$
	$k_{max} (mg/s)$	$1,5 \times 10^{-1}$	$5,6 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-1}$
	$t_{max} (min.)$	10	10	190

Tabela 4.15: Parâmetros cinéticos de dissolução de cápsula de diltiazem (primeira etapa de dissolução 0-720 min.).

Produtos	Parâmetros	Linear K_0	Exponencial k_1	Potencial K_2
Diltiazem (Cápsula retard A)	r^2	0,8521	0,9486	0,9847
	$k_{(mg/s)}$	$4,3 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-4}$	$5,4 \times 10^{-1}$
	$k_{max} (mg/s)$	$9,7 \times 10^{-2}$	$1,7 \times 10^{-3}$	1,30
	$t_{max} (min.)$	10	10	10
Diltiazem (Cápsula retard B)	r^2	0,8609	0,8536	0,9594
	$k_{(mg/s)}$	$6,9 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-4}$	$4,3 \times 10^{-1}$
	$k_{max} (mg/s)$	$1,5 \times 10^{-1}$	$6,5 \times 10^{-3}$	$5,2 \times 10^{-1}$
	$t_{max} (min.)$	10	10	360
Diltiazem (Cápsula retard C)	r^2	0,8920	0,8944	0,9892
	$k_{(mg/s)}$	$6,7 \times 10^{-3}$	$2,0 \times 10^{-4}$	$4,3 \times 10^{-1}$
	$k_{max} (mg/s)$	1,14	$5,6 \times 10^{-3}$	$4,9 \times 10^{-1}$
	$t_{max} (min.)$	10	10	350

Tabela 4.16: Parâmetros analítico e cinéticos de dissolução de cápsula de diltiazem (primeira etapa de dissolução 0-300 min.).

Produtos	<i>F1</i>	<i>F2</i>	<i>ED₁</i>	<i>ED₂</i>
Diltiazem (Cápsula retard A)	-	-	32,76	81,23
Diltiazem (Cápsula retard B)	25,17	33,58	20,87	77,20
Diltiazem (Cápsula retard C)	21,59	36,22	21,51	76,13

Os perfis podem ser visualizados na Figura 4.9, onde foram observadas diferenças entre os parâmetros calculados nas mesmas condições de dissolução estudadas, especialmente para comprimido A.

Usando ANOVA de fator único, foram observadas diferenças estatísticas significativas para T10% e T50% entre os diferentes as cápsulas testadas. Entre os dados de B e C, as diferenças foram estatisticamente significante para T50% ($p=0,0001$).

Todos os valores de ED1 e ED2 obtidos foram maiores que 20 e 75%, respectivamente, indicando uma pseudo-semelhança entre os perfis de dissolução. A comparação do fator de similaridade F2 entre B e C foi de 73,87 ($dp\pm 2,7$), enquanto os parâmetros F2 das relações de A e B e A e C foram 35,58. e 36,22%, respectivamente (Tabela 4.16). Os valores de F2 obtidos na comparação de dos perfis foram inferiores ao valor limite de 50.

As Tabelas 4.13–4.15 mostram as constantes de velocidade de liberação (k) determinadas pelos modelos de ordem zero, Kitazawa, Hixson-Crowell e Higuchi determinados a partir dos dados dos perfis de dissolução. Os resultados mostram que os valores das constantes de velocidade são semelhantes em todos os modelos cinéticos avaliados para os produtos B e C.

Os valores das constantes observadas no intervalo de tempo necessário para dissolver ou liberar 60% (do fármaco presente na forma de dosagem farmacêutica) foram maiores para o produto A em relação ao B e C, confirmando os dados de T10% e T50%, dessa forma baseados nos parâmetros cinéticos estudados podemos concluir que a tecnologia empregada no processo tecnológico do produto A não satisfaz as características de um produto de liberação controlada ou retardada.

Os parâmetros dos modelos cinéticos confirmaram os dados independentes através dos valores de F1 e F2 (Tabela 4.16). Os valores de F2 e ED usados para avaliar a semelhança entre os perfis de dissolução deveriam ser considerados mais conclusivos em relação a valores próximos do limite. Mas este valor muito próximo do valor de limite de 50 para F2 poderia ser afetado pelo próprio analito ou erros que conduzem a uma falsa conclusão sobre semelhança (considerando como semelhantes quando eles são realmente diferentes). A interpretação dos valores de F2 calculados para os perfis dos diferentes produtos, tem como base teórica a probabilidade de admitir-se a hipótese de semelhança entre dois perfis. Por esta razão considera-se a probabilidade de 50:50 nos casos estudados, sendo possível obter valores que em alguns casos sejam limitados na avaliação da similaridade entre os perfis. Dessa forma os dados cinéticos com t_{max} , k_{max} , k_m , associado com os coeficientes de correlação (r) permite avaliar de forma mais ampla a similaridade dos perfis, visando avaliar as condições analíticas e os fatores que influenciam os resultados, sendo portanto um modelo que representa diversas vantagens em relação aos modelos estatísticos F1 e F2 na aplicação no desenvolvimento farmacotécnico, permitindo assim, avaliar parâmetros tecnológicos no desenvolvimento de formas sólidas e pré-formulados como: influência do excipiente utilizado, pressão aplicada no processo, compressibilidade do pré-formulado, ação dos agentes aglutinantes e desintegrantes (na fase interna ou externa) e a presença de agentes surfactantes de diferentes características físico-químicas.

IV.4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados apresentados no presente trabalho, pode-se concluir:

- Os dados cinéticos baseados no modelo de Kitazawa para a comparação dos dados de dissolução dos diferentes comprimidos de propranolol apresentaram diferença em relação aos parâmetros cinéticos de dissolução.
- Os componentes da formulação de propranolol como os processos tecnológicos envolvidos durante a produção, juntamente com os parâmetros fisicomecânicos de compressão influenciaram na dissolução com a seguinte ordem de velocidade de dissolução $1,9 \times 10^{-2}$; $5,6 \times 10^{-3}$ e $8,6 \times 10^{-3}$ mg/s para o modelo de Kitazawa.
- Os dados quando plotados de acordo com a primeira ordem forneceram uma melhor relação k vs tempo, considerando as mesmas condições para os diferentes produtos carbamazepina testados, o comprimido A apresentou uma constante de $2,9 \times 10^{-3}$ mg/s, enquanto os comprimidos B e C, apresentaram $2,1 \times 10^{-3}$ e $1,2 \times 10^{-3}$ mg/s, respectivamente.
- Os modelos de ordem zero, Hixson e Higuchi que representam ordem k_0 , k_2 e k_3 , não apresentaram correlações lineares k vs tempo, indicando que a velocidade de dissolução da carbamazepina não segue estes modelos cinéticos.
- Observou-se que os excipientes das formulações de carbamazepina modificaram a liberação em relação ao fármaco, indicando haver interações físicas entre os excipientes e o fármaco, cujo mecanismo de liberação ocorre por difusão, com um comportamento cinético de primeira ordem.
- Os dados de dissolução dos comprimidos de furosemida quando plotados de acordo com a primeira ordem permitiram obter uma melhor relação k vs tempo, apresentando valores de constantes da ordem de $1,24 \times 10^{-3}$ e $1,1 \times 10^{-3}$ mg/s, respectivamente; enquanto o fármaco A apresentou uma cinética de segunda ordem com valor de constante de $4,5 \times 10^{-3}$ mg/s, enquanto os comprimidos B e C.

- Baseados nos parâmetros de linearidade dos modelos cinéticos estudados verificou-se que o fármaco de furosemida apresentou uma liberação mais próxima do modelo de segunda ordem.
- Os dados de dissolução dos comprimidos de hidroclotiazida nas mesmas condições de ensaios analisados conforme os modelos de primeira ordem, por exemplo, o logaritmo da quantidade dissolvida em função do tempo, evidenciando uma relação linear característica de um processo de primeira-ordem.
- Os dados cinéticos de dissolução nos quatro modelos aplicados nas mesmas condições de ensaio de cada fármaco dos diferentes comprimidos de sulfametoxazol+trimetoprima apresentaram características cinéticas distintas.
- Os parâmetros cinéticos de dissolução do cloridrato de diltiazem nas diferentes cápsulas de liberação controlada apresentaram diferenças em relação ao comportamento cinético de dissolução do fármaco, sendo observado correlação de k vs tempo no modelo de segunda ordem para a cápsula A, enquanto as cápsulas B e C apresentaram correlações de ordem zero característica das formas de liberação controlada.
- Os valores de F2 e ED usados para avaliar a semelhança entre os perfis de dissolução deveriam ser considerados mais conclusíveis em relação a valores próximos do limite.
- As cápsulas B e C de diltiazem em contato com o meio de dissolução, através de um sistema de liberação por mecanismo de difusão de uma matriz polimérica apresentaram um comportamento de cinético de ordem zero com coeficientes k_0 0,9976 e 0,9912, respectivamente
- Dessa forma, os valores cinéticos obtidos dos diferentes estágios do processo de dissolução, podem ser adequados para avaliar a influência do processo tecnológico empregado.

IV.5. REFERÊNCIAS

ADAMS, E., COOMANS, D., SMEYERS-VERBEKE, J., MASSART, D. L. Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 226, n. 1-2, p. 107-125, 2001^a.

ADAMS, E., DE MAESSCHALCK, R., DE SPIEGELEER, B., VANDER HEYDEN, Y., SMEYERS VERBEKE, J., MASSART, D.L. Evaluation of dissolution profiles using principal component analysis. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 212, n. 1, p. 41-53, 201b.

AIACHE, J. M., AOYAGI, N., BLUME, H., DRESSMAN, J., FRIEDEL, H. D., GRADY, L. T., GRAY, V., HELBOE, P., HURBERT, B., KOPP-KUBEL, ., KRÄMER, J., KRISTENSEN, H., LANGENBUCHER, F., LEESON, L., LESKO, L., LIMBERG, J., MCGILVERAY, I., MÖLLER, H., QURESHI, S., SHAH, V. P., SIEWERT, M., SÜVERKRÜP, R., WALTERSSON, J. °, WHITEMAN, D., WIRBITZKI, E. FIP Guidelines for dissolution testing of solid oral products. *Dissol. Technol.*, Liberty, v. 4, n.4, p.5-14, 1997.

AMIDON, G.L., LENNERNA, H., SHAH, V.P., CRISON, J. R. Theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.*, New York, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

BHANJA, R.S., PAL, T.K. In vitro release kinetics of salbutamol sulfate microcapsules coated with both Eudragit RS 100 and Eudragit RL 100. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.20, n. 3, p. 375-386, 1994.

BONNY, J. D., LEUENBERGER, H. Matrix type controlled release systems. Part 1. Effects of percolation on drug dissolution kinetics. *Pharm Acta Helv.*, Amsterdam, v. 66, n. 5-6, p. 160-164, 1991.

Carstensen, J.T., Mehta, A. and Zoglio, M.A., Correlation between dissolution and disintegration in dissolution apparatus. *J. Pharm. Sci.*, 72 (1983) 208-209.

Costa, M.L., Fessi, H. and Marty, J.P., Comprimés à libération contrôlée du type matricie. *Pharm. Acta Heir.*, 61 (1986) 10-11.

DRESSMAN, J.B., AMIDON, GL., REPPAS, C., SHAH, V.P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release forms. *Pharm. Res.*, New York, v. 15, n. 1, p. 11-22, 1998.

DRESSMAN, J.B., FLEISHER, D. Mixing tank model for predicting dissolution rate control of oral absorption. *J. Pharm. sci.*, New York, v. 75, n. 2p. 109 –116, 1986.

FDA-CDER Guidance for industry, immediate release solid oral dosage forms, scale-up and post-approval changes: chemistry, manufacturing and control, *in vitro* dissolution testing, and

in vivo bioequivalence documentation. Rockville: Food and Drug Administration, 1995. p. 2-25.

FDA-CDER. *Guidance of industry*. Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of *in vitro/ in vivo* correlations. Rockville: Food and Drug Administration, 1997, p.1-24.

FDA-CDER. *Guidance for Industry*. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. Rockville: Food and Drug Administration, 1997. p. 17.

FORD, J.L., MITCHELL, K., ROWE, P., ARMSTRONG, D.J., ELLIOTT, P. N. C., ROSTRON, C., HOGAN, J. E. Mathematical modeling of drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices: effect of temperature. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 71, p. 95-104, 1991.

HARLAND, R. S., GAZZANIGA, A., SANGALLI, M. E., COLOMBO, P., PEPPAS, N. A. Drug/polymer matrix swelling and dissolution. *Pharm. Res.*, New York, v. 5, n. Aug, p. 488-494, 1988.

Higuchi, W.I., Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 52 (1963) 1145-1149.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *J. Pharm. sci.* New York, v. 5, p. 874-875, 1961.

HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 52, p. 1145-1149, 1963.

HIGUCHI, T., DAYAL, S., PITMAN, I. H. Effects of solute-solvent complexation reactions on dissolution kinetics: testing of a model by using a concentration jump technique. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 61, n. 5, p. 695-700, 1972.

Higuchi, W.I., Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 52 (1963) 1145-1149.

Hixon, A.W. and Crowell, J.M., Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Ind. Eng. Chem.*, 23 (1931) 923-930.

HOPFENBERG, H. B. *Controlled release polymeric formulations*. Washington: American Chemical Society, 1976. p. 7-23.

O. A. Itiola and N. Pilpel, Studies on metronidazole tablets formulation, *J. pharm. Pharmacol.* 38, 81-86 (1986).

KATORI, N., AOYAGI, N., TERAOKA, T. Estimation of agitation intensity in the GI tract in humans and dogs based on *in vitro/in vivo* correlation. *Pharm. Res.*, New York, v. 12, p. 237-243, 1995.

Kitazawa, S., Johno, I., Ito, Y., Teramura, S. and Okada, J., Effect of hardness on the disintegration time and dissolution rate of uncoated caffeine tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, 27 (1975) 765-770.

KITAZAWA, S., JOHNO, I., MINOUCHI, T., OKADA, J. Interpretation of dissolution rate data from in vitro testing of compressed tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 29, n. 8, p. 452-459, 1977.

KOBAYASHI, M., SADA, N., SUGAWARA, M., ISEKI, K., MIYAZAKI, K. Development of a new system for prediction of drug absorption that takes into account drug dissolution and pH change in the gastro-intestinal tract. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 221, n.1-2, p. 87-94, 2001.

KORMEYER, R. W., GURNY, R., DOELKER, E., BURI, P., PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 15, p. 25-35, 1983.

Levy, G., Leonard, J. and Prockmail, J.A., Development of in vitro dissolution test which correlates quantitatively with dissolution rate - Limited drug absorption in man. *J. Pharm. Sci.*, 54 (1965) 1719-1722.

LANGENBUCHER, F. *In vitro* assessment of dissolution kinetics: description and evaluation of a column-type method. *J. Pharm. Sci.*, New York, v. 58, n. 10, p. 1265-1272, 1969.

MITHANI, S. D., BAKATSELOU, V., TENHOOR, C. N., DRESSMAN, J. B. Estimation of the increase in solubility of drugs as a function of bile salt concentration. *Pharm. Res.*, New York, v. 13, p. 163-167, 1996.

MOLLER, H., SIEWERT, M. FIP guidelines for dissolution testing of solid oral products. *Pharm. Ind.*, Aulendorf, v. 57, n. 5, p. 362-369, 1995.

MOORE, J. W., FLANNER, H. H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Technol.*, New York, v. 20, p. 64-74, 1996.

SHOZO MIYAZAKI, MIDORI OSHIBA & TANEKAZU NADAI (1980). Unusual solubility and dissolution behavior of pharmaceutical hydrochloride salts in chloride-containing media. *International Journal of Pharmaceutics*, **6**, 77-85.

Nelson, E., Part XVII: Physicochemical and pharmaceutical properties of drugs that influence the result of clinical trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 3 (1962) 673-681.

OHARA, T., DUNNE, A., BUTLER, J., DEVANE, J. A review of methods used to compare dissolution profile data. *Pharm. Sci. Today*, New York, v. 1, p. 214-223, 1998.

Puisieux, F., Fessi, H., Marty, J.P. and Carstensen, J.T., Etude de la validité de la loi d'Higuchi dans le cas de comprimés à haute teneur en principe actif. *Pharm. Acta Heir.*, 55 (1980) 261-269.

PILLAY, V., FASSIHI, R. In vitro release modulation from cross-linked pilled for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract. Part 1. Comparison of pH-responsive drug release and associated kinetics. *J. Contolle Realese*, Amsterdam, v. 59, 20, p. 229-242, 1999.

POLLI, J. E. REKHI, G. S., AUGSBURGER, L.L., SHAH, V. P. Methods to compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution specifications for metoprolol tartrate tablets. *J. Pharma. Sci.*, New York, v. 86, n. Jun, p. 690-700, 1997.

QURESHI, S. A., SHABNAM, J. Cause of high variability in drug dissolution testing and its impact on setting tolerances. *Eur. J.Pharm. Sci.*, Amsterdam, v. 12, n. 3, p. 271-276, 2001.

Rubinstein, A., Gonen, A. and Freman, M., Computerized model for evaluating the kinetics of in vitro release of valpromide tablets. *J. Pharm. Sci.*, 75 (1986) 959-961.

SIEVERT, B., SIEWERT, M. Dissolution tests for ER products. *Dissol.Technol.*, Liberty, v. 5,n. 4, p. 5-11, 1998.

TONGWEN, X., BINGLIN, H. Mechanism of drug release into a perfect sink from a coated planar matrix with a super saturation loading in the core. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 197, n.p. 23-34, 2000.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24 ed. Rockville: U.S.P. Convetion, 2000. Cap. 711. Dissolution.

VAN VOOREN, L., KRIKILION, G., ROSIER, J., DE SPIEGELEER, B. A nível beding point criterion for dissolution profile interpretation. *Drug dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 27, n.8, p. 885-892, 2001.

VARELAS, C. G., DIXON, D.G., STEINER, C. A. Zeroorder release from biphasic polymer hydrogels.*J.Controlled Release*, Amsterdam, v. 34, p. 185-192, 1995.

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

YUKSEL, N., KANIK, A. E., BAYKARA,T. Comparision of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and –independent methods.*Int.J. Pharm.*,Amsterdam, v. 209,p. 57-67,2000.

CAPÍTULO V

**CORRELATION STUDIES BETWEEN THERMAL AND
DISSOLUTION RATE CONSTANTS OF
CIMETIDINE DRUG AND TABLETS**

ABSTRACT

This work developed a methodology that can be applied to the quality control of cimetidine drug substance and its tablets. The kT obtained at the different temperatures, 200, 190, 180, 170 and 160°C, were determined by isothermal thermogravimetric method using the classical Arrhenius equations. The dissolution profiles were obtained using USP 24 (*Method 711*) and rate constants (kD) were determined by Kitazawa equations. An evaluation was made to check if there was statistically significant correlation between the two variables kT and kD . Isothermal TG data were used to determine the reaction order and degradation reaction rate constants. The results showed that in all temperatures thermal order (kT) was: C < A < B tablets, while dissolution order (kD) was: C < A < B tablets. In conclusion, correlation between kT/kD is a suitable method for detecting the possible interaction between cimetidine and excipients in the development or manufacturing changes particularly for immediate release dosage forms and therefore could be especially useful on quality control.

INTRODUCTION

Stability studies are routinely conducted by the pharmaceutical industry in order to evaluate chemical and physical degradation of the product. Individual samples are taken at predetermined times and analysed in order to verify a decrease in the active drug content, increase in the degradation product content, or dissolution behaviour changes [2,3]. It is well known that the bioavailability of drugs is influenced by their dissolution characteristics [1, 2 and 3]. Numerous methods to modify the dissolution characteristics of solid dosage forms have been investigated to improve their bioavailability [4, 5 and 6]. The

degree of crystallinity is one of the important factors governing the dissolution rate, and consequently, the bioavailability of drugs [6]. In the case of drugs with water solubility, amorphous preparations are sometimes used in the field of pharmaceutical sciences to improve the bioavailability [5-7]. Many authors that in interaction between the drugs and the polymer used as excipient is responsible for the formation of an amorphous solid [11-17]. Changes in the physicochemical properties of a formulation are usually due to chemical interactions between the drug and excipients [13-14]. These interactions can influence the degree of crystallinity and consequently its stability and rate dissolution profile [9]. The chemical, physical and mechanical properties of excipients have been thoroughly investigated by numerous authors, as well as their effects upon the thermal stability of the drug substance [13-15]. From the kinetic point of view, thermal stability of drug substances can be inferred from isothermic thermogravimetry studies conducted at different temperatures [17]. Lastly, the stability of the active components of commercial pharmaceutical forms stored at room temperature is crucial in defining the products' shelf-life (the length of time over which a drug's activity is preserved) [13-19]. The aim of this study was to verify if there is any significant correlation between dissolution and thermal degradation rate constants.

EXPERIMENTAL

Materials

The excipients Microcel MC101[®], Explocel[®], Aerosil[®], PVPK30[®] and magnesium stearate, as well as cimetidine drug substance and tablet A, were obtained from Laboratory

of Pharmaceutical Technology of the Federal University of Paraíba (LTF-UFPB). Tablets B and C were acquired in a local drugstore.

Cimetidine tablet A was prepared with the following composition: cimetidine 74.10%, Microcel MC101[®] 17.69%, PVPK30[®] 4.67%, Explocel[®] 2.07%, Aerosil[®] 0.40% and magnesium stearate 1.11%.

Thermal Analysis

TG isothermal curves for cimetidine drug substance and tablets A, B and C were obtained in a Shimadzu thermobalance, model TGA-50H, under a flow of air at 10mL/min., at 200, 190, 180, 170 and 160 °C over 4 hours. The TGA was calibrated for mass and temperature before using anhydrous calcium oxalate. A 1 - 5 mg sample of the powder was spread out on a Alumina pan. Both non-isothermal and isothermal tests were carried out.

The rate constants were calculated by the Arrhenius' equation (1) and its reaction order was similarly determined. For each temperature condition, a rate constant, (*k*), is calculated. By plotting $\ln k$ against $1/T$ using the Arrhenius relationship, it is possible to extrapolate back to ambient temperature and hence determine the rate constant at that temperature.

$$k = A \exp\left(\frac{-E}{RT}\right) \quad (1)$$

Where *k* is the specific rate constant at temperature *T* (K), *A* is the Arrhenius frequency or pre-exponential factor, *E* is the activation energy and *R* is the gas constant. It is generally

assumed that k is derived from first-order kinetics at isothermal temperatures. However many solids decay by non-first-order reactions and the thermal data need careful mathematical manipulation before accurate and reliable interpretation may be made.

Dissolution

The dissolution testing for cimetidine drug substance, tablets A, B and C was conducted according to the procedure described in the United States Pharmacopeia method (USP 24). Dissolution profile were obtained at 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 28, 32, 36 and 40 min.. Quantitation was performed by U.V. at 218 nm a filtered portions of the solution under test in comparison with a reference solution having a known concentration of cimetidine standard.

The dissolution rate constants were calculated by the Kitazawa (2) [7,8] equation and its kinetic parameter was similarly determined.

$$\ln W^\infty / (W^\infty - W) = kt \quad (2)$$

Where W^∞ is the amount of drug released in solution at infinite time, W is the amount of dissolved drug, k is the dissolution constant and t is the time in question.

RESULTS AND DISCUSSION

TG dynamic curves of cimetidine drug substance and tablets *A*, *B* and *C*, presented three stages of thermal decomposition for all samples, showing similar thermogravimetric profiles with small differences in the third stage of tablet *B*.

TG isothermal data in Fig. 1 was used to determine reaction orders and rate constants for the thermal decomposition reaction. The results are presented in Table 1 and show that cimetidine drug substance has a greater rate constant at all temperatures compared to tablets *A*, *B* and *C*.

The values for the thermal rate constants showed that formulations *A*, *B* and *C* presented greater stability in relation to cimetidine drug substance (Table 1). Our results demonstrate that TG isothermal data can be used to determine stability data amongst similar drug formulations, as well as reveal differences between them.

Figure 2 shows dissolution profiles of the 3 tablets. The dissolution of a capsule containing 200 mg of cimetidine drug substance served as a control. Dissolution rate constant data (Table 1) showed different kinetic dissolution behaviour amongst tablets *A*, *B* and *C* and cimetidine drug substance. The use of a kinetic method can demonstrate the difference between them.

Cimetidine drug substance released 50.6% within 2 min. Tablet *B* showed the fastest and most complete dissolution, with 105.1% release within 8 min (T_{max}). Tablets *A* and *C* released approximately 100% of cimetidine at times 8 and 14 min, respectively.

Table 1. Thermal and dissolution rate constants correlation (kT/kD) for cimetidine drug substances and tablets A, B and C

Kinetics parameters	Cimetidine	Tablet A	Tablet B	Tablet C
$kT200^{\circ}C$ (s^{-1})	$9.86 \cdot 10^{-05}$	$4.43 \cdot 10^{-05}$	$4.33 \cdot 10^{-05}$	$8.18 \cdot 10^{-05}$
$kT190^{\circ}C$ (s^{-1})	$3.62 \cdot 10^{-05}$	$2.34 \cdot 10^{-05}$	$2.19 \cdot 10^{-05}$	$2.31 \cdot 10^{-05}$
$kT180^{\circ}C$ (s^{-1})	$1.69 \cdot 10^{-05}$	$1.00 \cdot 10^{-05}$	$9.53 \cdot 10^{-06}$	$1.72 \cdot 10^{-05}$
$kT170^{\circ}C$ (s^{-1})	$1.23 \cdot 10^{-05}$	$6.05 \cdot 10^{-06}$	$3.76 \cdot 10^{-06}$	$6.01 \cdot 10^{-06}$
$kT160^{\circ}C$ (s^{-1})	$2.83 \cdot 10^{-06}$	$2.37 \cdot 10^{-06}$	$1.86 \cdot 10^{-06}$	$3.39 \cdot 10^{-06}$
KD_{max} ($mg \cdot s^{-1}$)	$4.67 \cdot 10^{-03}$	$3.04 \cdot 10^{-03}$	$3.45 \cdot 10^{-03}$	$1.89 \cdot 10^{-03}$
T_{max} (min.)	4.00	6.00	8.00	12.00
$T_{90\%}$ (min.)	$4.45^{(a)*}$	$6.09^{(c)}$	$6.06^{(e)}$	$8.54^{(g)}$
$T_{50\%}$ (min.)	2.44	3.38	3.32	4.73
$T_{10\%}$ (min.)	$0.42^{(b)}$	$0.67^{(d)}$	$0.58^{(f)}$	$0.92^{(h)}$

*(a-b) $y = -0.07939 + 0.05031 \cdot x$; (c-d) $y = -0.01149 + 0.06779 \cdot x$; (e-f) $y = -0.10398 + 0.06853 \cdot x$ and (g-h)

$y = -0.03021 + 0.09517 \cdot x$.

(r): $kT200^{\circ}C / kD_{max}$: 0.9729; $kT190^{\circ}C / kD_{max}$: 0.5562; $kT180^{\circ}C / kD_{max}$: 0.9797; $kT170^{\circ}C / kD_{max}$: 0.6923 and $kT170^{\circ}C / kD_{max}$: 0.9970.

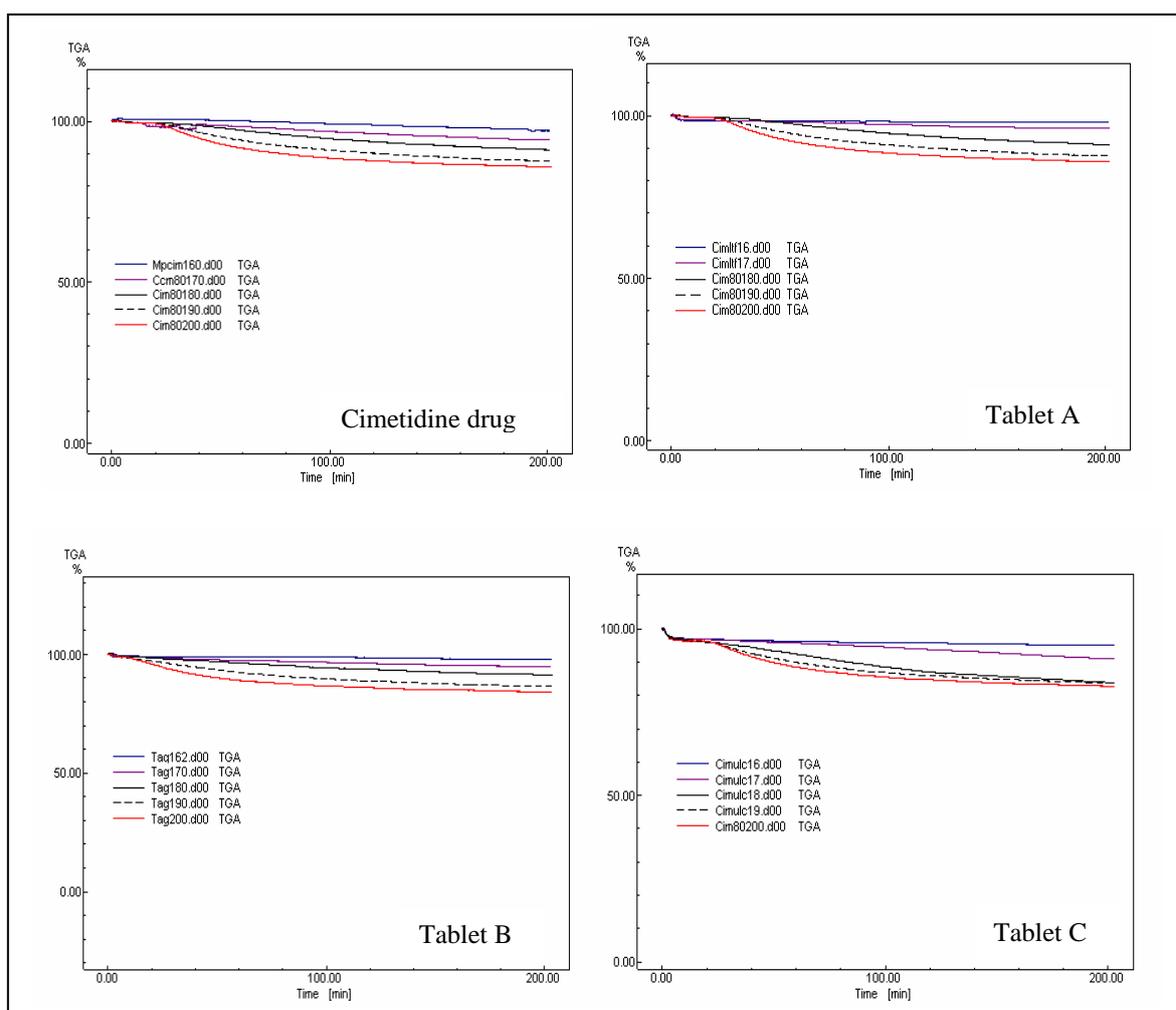


Figure 1. Isothermal TG curves of the cimetidine drug substance and tablets.

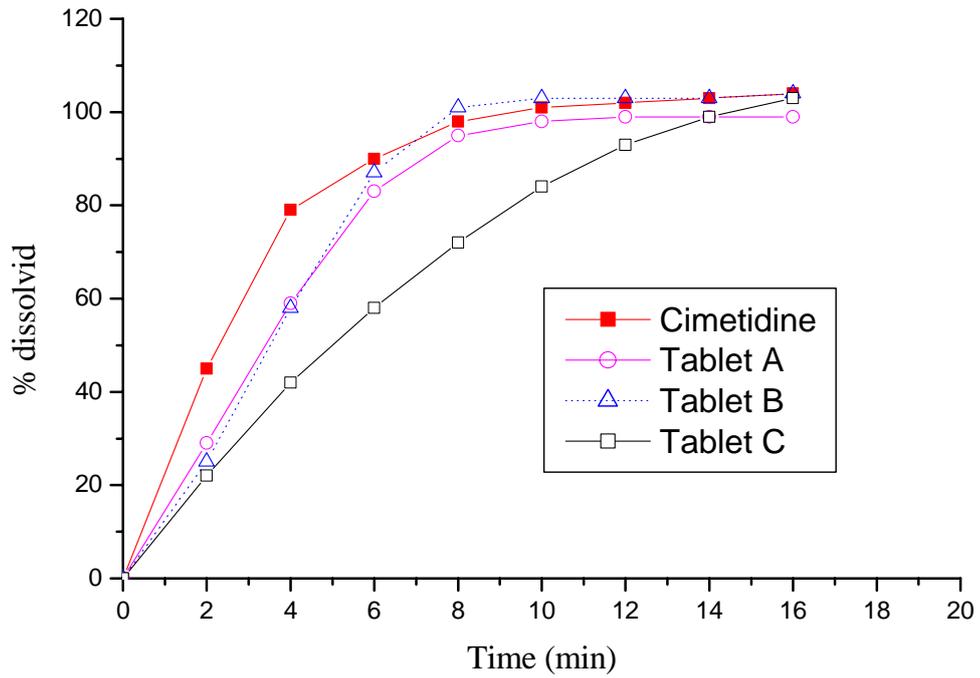


Figure 2. Dissolution profile of the cimetidine drug substance and tablets.

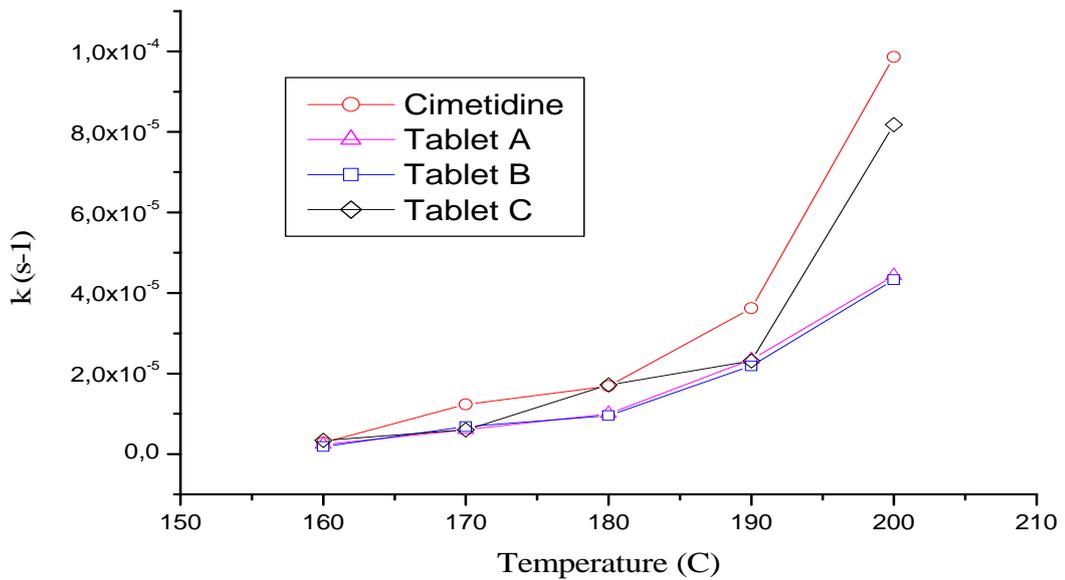


Figure 3. Thermal rate constants of the cimetidine drug substance and tablets.

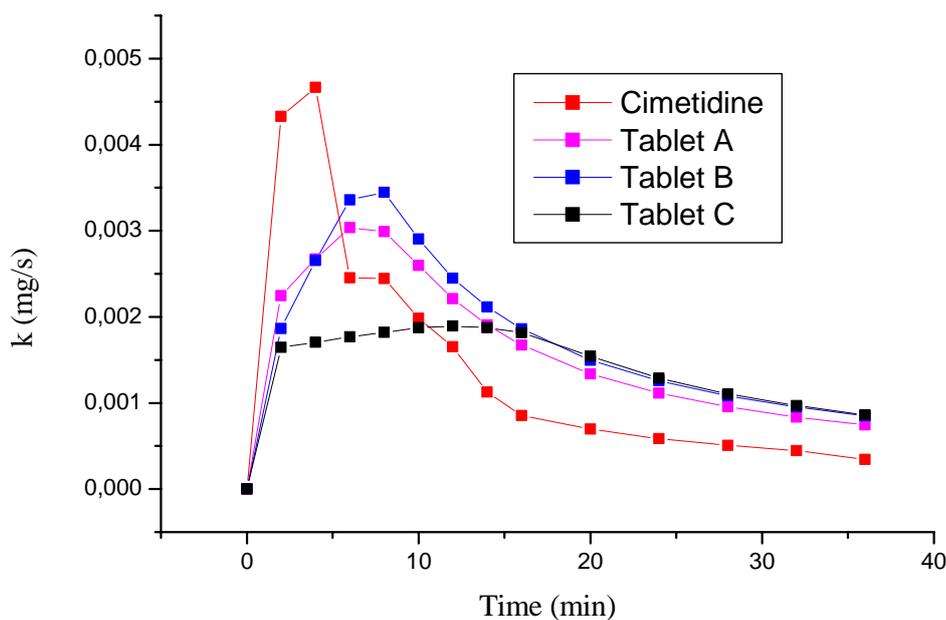


Figure 4. Dissolution rate constants of the cimetidine drug substance and tablets.

It can be seen that tablet *B* exhibited a dissolution profile similarly to cimetidine drug substance. The dissolution of drug, however, was slightly better than that of tablet *B*. tablet *C* showed the poorest release profile of all formulations. This pattern observed for tablet *C* might be related with a possible interaction between excipients and drug substance in this particular formulation.

The other tablets do not show evidence of any significant chemical interaction, as indicated by the relatively small changes in dissolution behaviour. Cimetidine drug is a water soluble compound easy to formulate into suitable tablets when incorporated into tablet formulations at high percentages. The change in the molecular orientation under heated conditions in an aqueous environment can result in modified crystal forms. This effect might reflect as different and decreasing dissolution response. Indeed, often polymorphic forms are distinguished by way of solubility (or dissolution rates) [9].

The comparison of all the given results shows that the kD_{max} of cimetidine (Table 1 and Figures 3-4), in tablets was always lower than that of the drug substance.

An evaluation was made to check if there was statistically significant correlation between the two variables kT and kD . The results showed correlation ($p < 0.05$) between rate constants of thermal decomposition reaction (kT) and dissolution (kD). The results evidenced (Table 1) that in all temperatures thermal order (kT) was: $C < A < B$ tablets, following the same dissolution order (kD): $C < A < B$ tablets.

CONCLUSION

Correlation between kT/kD is a suitable method for detecting the possible interaction between drug cimetidine and excipients in the development or manufacturing changes particularly for immediate release dosage forms and therefore could be especially useful on quality control.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the financing organisation: CAPES / CNPq / ANVISA-MS / FINEP for the technical and financial support.

REFERENCES

1. J. L. Ford, P. Timmins, Pharm. Therm. Anal. (1989).
2. P. V. Marshall, D.G. Pope, J.T. Carstensen, J Pharm Sci 80(9) (1991) 899.

3. M. Morita and S. Hirota, *J. Pharm. Sci.*, 87 (1998) 694-701.
4. M. Morita and S. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.*, 33 (1995) 2091-2097.
5. A. P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, 65 (1976) 355-361.
6. E. Fukuoka, M. Makita and S. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.*, 34 (1986) 4314-4321.
7. Kitazawa, S.; Johno, I.; Ito, Y.; Teramura, S.; Okada, J., *J. Pharm. Pharmacol.*, 27(1975) 765-770.
8. Kitazawa, S.; Johno, I.; Minouchi, T.; Okada, J. *J. Pharm. Pharmacol.*, 29 (1977) 453-459.
9. Adkin, D.A., Davis, S.S., Sparrow, R.A., Huckle, P.D., Wilding, I.R., 1995. The effect of mannitol on the oral bioavailability of cimetidine. *J. Pharm. Sci.* 84, 1405–1409.
10. THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL. 23ed. Rocknille: United States Pharmacopeial Convention, 1995.
11. Carstensen, J.T. and Franchini, M.K., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21: (5) (1995) 523-536.
12. FDA Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1997.
13. Souza, F. S., Barreto, A. P. G. and Macêdo, R.O. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 64 (2001) 739-743.
14. Burnham. F.W, Dollomore, D. and Alexander, K., *Thermochim. Acta* 357-358 (2000)15-22.
15. Wilburn, F. W. and Dollimore, D., *Thermochim. Acta* 357-358 (2000)141-145.
16. Phipps, M.A., Mackin, L.A., *Sci. Tech. Today* 3 (1)(2000) 9-17.
17. Souza, F. S., Veras, J.W. E. and Macêdo, R.O., *Thermochim. Acta* 6979 (2002)1-8.

18. W.L. Chiou *et al.*, J. Pharm. Sci., 66 (1997) 989-991.
19. G.K Vudathala *et al.*, J. Pharm. Sci. 81 (1992), 282-286.

CAPÍTULO VI

**COMPATIBILITY STUDIES GLYBURIDE DRUG -
ADJUVANT PHARMACEUTICAL USING DISSOLUTION
AND DSC CORRELATION AND DSC-PHOTOVISUAL
SYSTEM**

ABSTRACT

The objective of this work is to examine the physicochemical interaction of the drug glyburide with adjuvant through Dissolution and DSC correlation and DSC Photovisual System. This study is intended to enhance the drug dissolution rate of the poorly water-soluble drug. It is necessary to use adjuvant that changes the two physicochemical properties, drug solubility and the effective diffusion coefficients. The adjuvants UDEM-1A and UDEM-2A were studied. The binary mixtures were obtained using co-precipitation method. It has been shown that the changes in the crystalline and amorphous forms glyburide in mixtures may be monitored by thermal analytical techniques. The methodology employed correlation of the dissolution and DSC by standard techniques providing simple and rapid analysis for characterization of glyburide in mixtures. The physicochemical changes were found to depend on the nature of the adjuvant but, in particular, the presence of reactive groups within its structure, molecular weight and ratio of the adjuvant.

INTRODUCTION

Glyburide (GB), one of the most widely used hypoglycemic drugs in the sulfonylurea group, has a dissolution problem because of its poorly soluble characteristic. Several attempts have been made to improve the dissolution of the drug, for example, the use of amorphous form, soluble polymorphic forms, water-soluble salts with alkali hydroxide, solid dissolution techniques, and co-precipitation with linear polymer. The term

"surfactant" is a convenient contraction for "surface active agent"(1-2). Surfactants play a major role in the absorption of drugs in the body(3). There are four major classifications of surfactants: anionic, cationic, nonionic, and amphoteric. The nonionic surfactant remains whole, has no charge in aqueous solutions, and does not dissociate into positive and negative ions. Because the nonionic surfactant does not dissociate in water, it can be used in combination with anionic or cationic surfactants. Anionic surfactants are water-soluble, have a negative charge and dissociate into positive and negative ions when placed in water. The negative charge lowers the surface tension of water and acts as the surface-active agent. Cationic surfactants have a positive charge, and also dissociate into positive and negative ions when placed in water. In this case, the positive ions lower the surface tension of the water and act as the surfactant. The amphoteric surfactant assumes a positive charge in acidic solutions and performs as a cationic surfactant, or it assumes a negative charge in an alkaline solution and acts as an anionic surfactant. Because of the unique characteristics of surfactants, small concentrations added to water can immediately form a stable monolayer. As more surfactant is added, a bilayer is formed. If the concentration of surfactant is increased sufficiently, the bilayer becomes unstable and micelles are formed. The micelle consists of a hydrophilic shell and a hydrophobic core. In vivo(4,5), surfactants (anionic, nonionic or cationic) are available to solubilize drugs. Parameters such as temperature, environment, and pH can also influence the solubility of a drug inside the micelle(6). The use, however, of relatively high co-solvent or surfactant concentration may be implicated in dissolution variability as a result of potential interaction with some components of the tablet formulation and/or change in the physical properties of the dissolution medium. Addition of surfactants to the dissolution medium improves the dissolution of poorly

soluble drugs by facilitating the drug release process at the solid/liquid interface and micelle solubilization in the bulk.

EXPERIMENTAL

Materials

Glyburide was supplied by AVENTIS PHARMA lot.106200; adjuvants UDEM-1A and UDEM-2A were obtained from the Laboratory of Pharmaceutical Technology of the Federal University of Paraíba (LTF-UFPB). All other reagents were of reagent grade. The structure of the drug used in present study is shown in Figure 1.

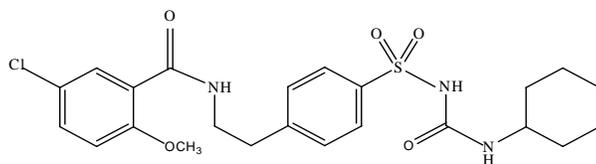


Figure 1. Benzamida, 5-chloro-N-[2-[4-[[[(cyclohexylamino)-carbonyl]amino]sulfonyl]phenyl]ethyl]-2-methoxy-1-[[p-[2-(5-chloro-o-anisamido)ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-cyclohexylurea.

Methods

Preparations of co-precipitation of GB-UDEM-1A and GB-UDEM-2A binary mixtures in various molar ratios were dissolved in 100 ml of ethanol, and then the solvent was evaporated under temperature 60°C. Hereafter, the ration of GB and adjuvants are given as %, i.e. (1:99) represents a composition of 1% of adjuvants and 99% of GB. The

residual solvent in the precipitate was removed completely by placing the sample under reduced pressure in a desiccator. The co-precipitation were stored in desiccator with silica gel until use in experiments.

Thermal analysis

The DSC curves of the GB-UDEM-1A and GB-UDEM-2A binary mixtures were obtained with a Shimadzu calorimeter, model DSC-50, coupled to a photovisual system consisting of an Olympus microscope connected to a Sanyo camera, model VCC-D520, under a nitrogen flow of 50 mL.min⁻¹, at heating rate of 10°C.min⁻¹, up to 500°C. These parameters were based on the conventional laboratory program and appropriate method. Transition temperatures were recorded from a plot of heat flow vs. temperature (30-500°C). The peak temperature (T_p) of phase transitions was determined from the DSC curve with Tasy software from Shimadzu. The reaction heat was determined by using the area of the peaks between the onset temperature (T_o) and the end-temperature from DSC curve. Samples (2.00 mg) were weighed to the nearest ± 0.01 mg and sealed in aluminum pans. The images were captured through of DSC coupled to the photovisual system under similar conditions of conventional DSC. Medium and standard deviation (sd) values were determined from triplicates of DSC curves. The instrument was calibrated via the melting points of indium ($156.6^\circ\text{C} \pm 0.3$) and zinc ($419.6^\circ\text{C} \pm 0.3$) standards. The heat flow and enthalpy were calibrated via the heat of fusion of indium ($28.59 \pm 0.30 \text{ J g}^{-1}$) under the same conditions as for the samples.

Dissolution

An accurately weighed amount of the powdered of co-precipitation of GB-UDEM-1A and GB-UDEM-2A binary mixtures was subjected to dissolution study using Method 2, paddle, of the USP 24. The apparatus used was required to comply with the mechanical specifications for wobble, centering, levelness, verticality of shaft, rotation speed, temperature and vibration, as stated or implied in the USP 24 section <711>. Analyses were asked to carry out the dissolution VANKEL 700. The dissolution medium used in the tests was prepared as follows: anhydrous monobasic potassium phosphate, KH_2PO_4 and surfactant UDEM-A (1%) were dissolved in water and the pH was adjusted to 6.8 ± 0.05 . The percentage of GB dissolved in the phosphate buffer solution (900 ml) at 37°C was measured at the following sampling times: 0, 30 and 60 minutes.

High-performance liquid chromatography (HPLC)

HPLC chromatograms were recorded using a Shimadzu chromatographic system, model *Class VP* equipped with a detector UV to check the release of the GB. An octadecyl silica (ODS) column was used and the mobile phase consisted of phosphate buffer solution-acetonitrile (60:40). The flow rate was 1.0 mL/min, and ultraviolet absorption was monitored at 225 nm. The calibration curve was found to be linear in the range of 0 – 100 $\mu\text{g/ml}$. The HPLC method was stability-indicating. The results were analyzed by linear regression and almost all the curves showed a correlation coefficient of 0.9999.

RESULTS

Thermal Characterization of GB and adjuvants UDEM-1A and UDEM-2A

Glyburide presented a crystalline form as demonstrated by various intense melting peaks in different ratios with adjuvants UDEM-1A and UDEM-2A. The co-precipitated having GB-adjuvants UDEM-1A and UDEM-2A in the proportions 0.5:99.5, 1:99, 2:98 and 3:97 ratio presented a more intense melting peak than the co-precipitated 95:5 and 90:10 (Figures 2-3).

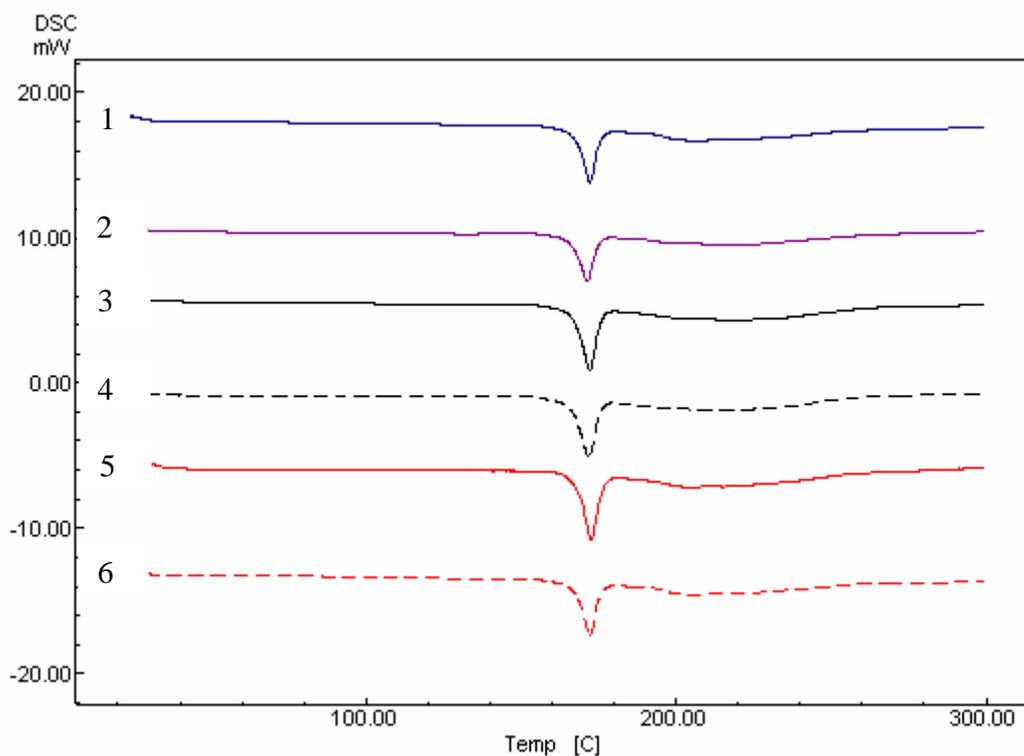


Figure 2. The DSC curves of the GB-UDEM-1A binary mixtures in different ratio (w/w): 99.5:0.5 (1), 99:1(2), 98:2 (3), 97:3 (4), 95:5 (5) and 90:10(6).

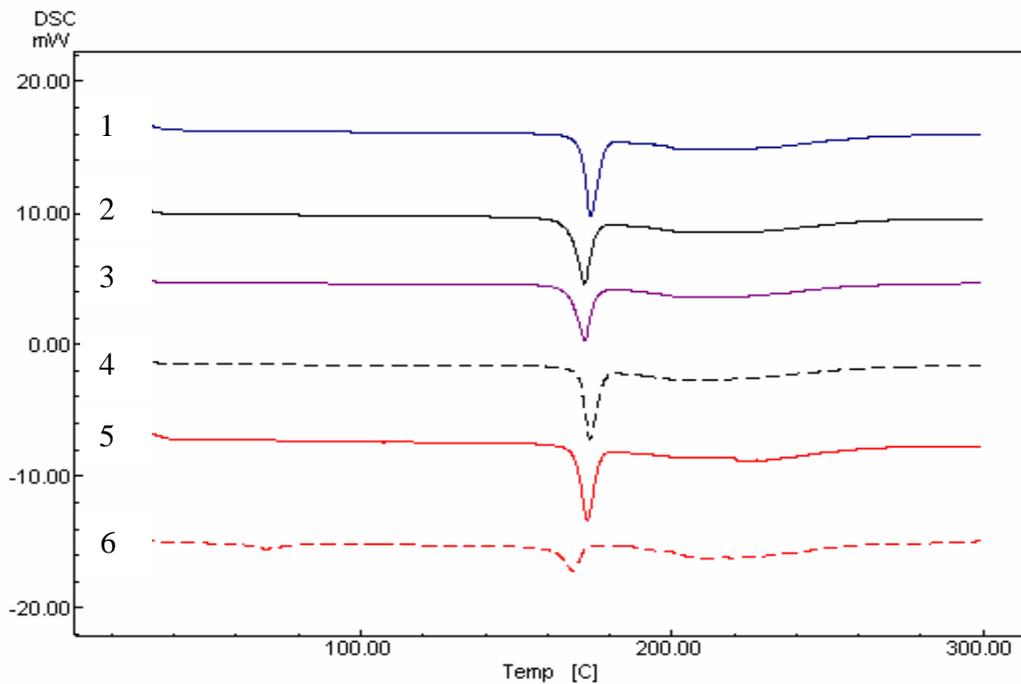


Figure 3. The DSC curves of the GB-UDEM-2A binary mixtures in different ratio (w/w): 99.5: 0.5 (1), 99:1(2), 98:2 (3), 97:3 (4), 95:5 (5) and 90:10 (6).

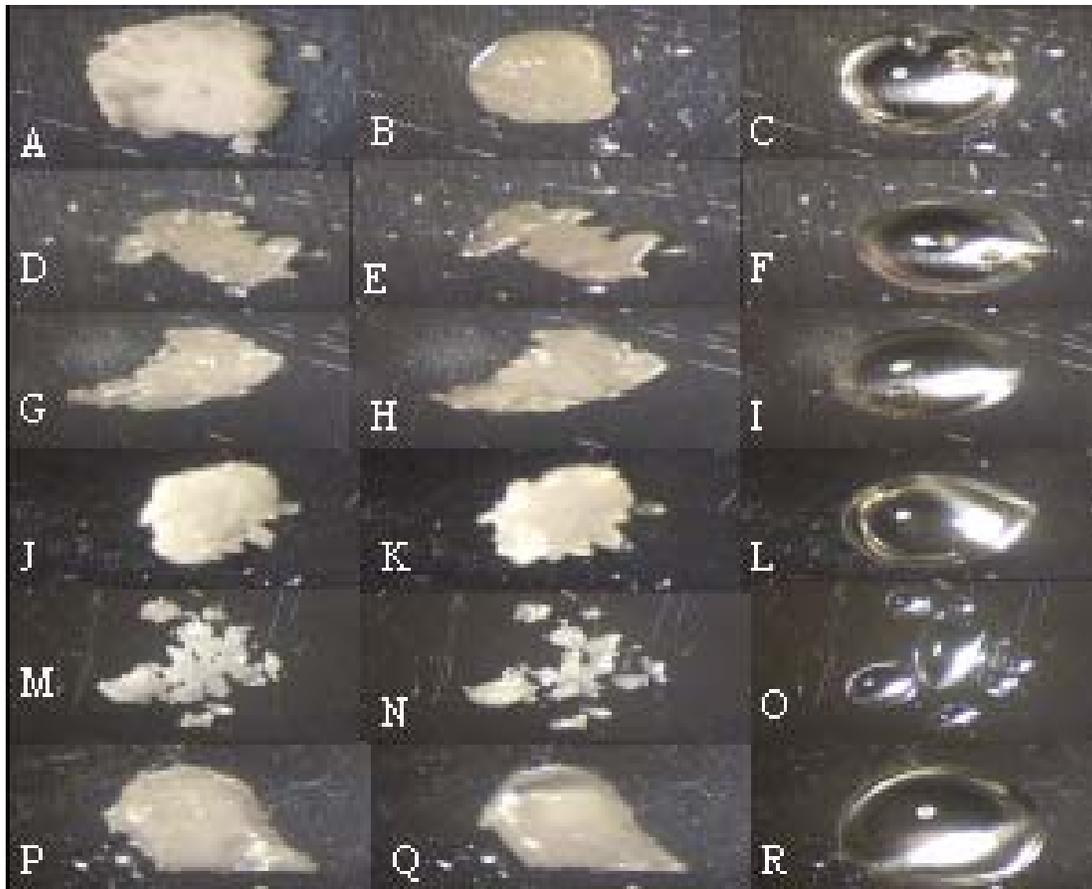


Figure 4. Pictures of the co-precipitated GB-adjuvants UDEM-1A obtained for DSC acoupled to the photovisual system. The pictures A (room temperature), B (173°C) and C (200°C) of the GB-UDEM-1A 99.5: 0.5 (w/w). The GB-UDEM-1A 99:1 (w/w), pictures D (room temperature), E (170°C) and F (200°C). The GB-UDEM-1A 98:2 (w/w), pictures G (room temperature), H (169°C) and I (200°C). GB-UDEM-1A 97:3 (w/w), pictures J (room temperature), K (169°C) and L (200°C). GB-UDEM-1A 95:5 (w/w), pictures M (room temperature), N (168°C) and O (200°C). GB-UDEM-1A 90:10 (w/w), pictures P (room temperature), Q (167°C) and R (200°C).

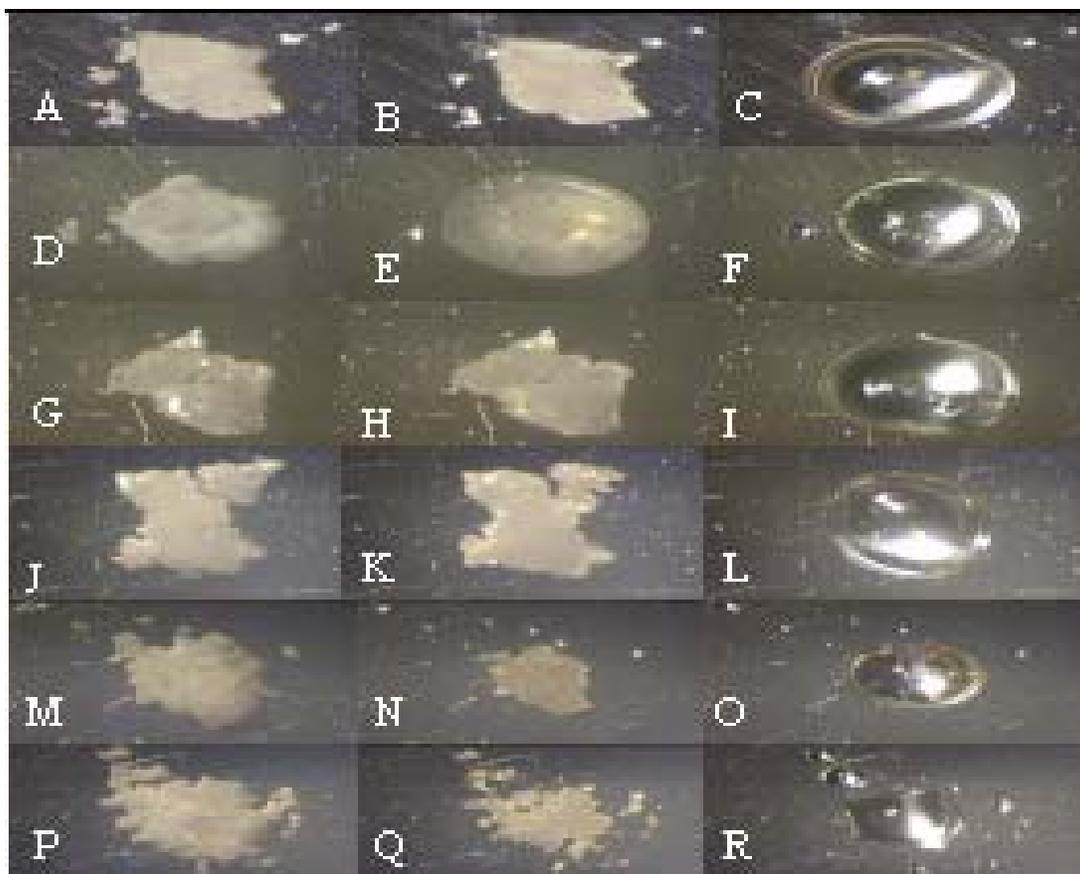


Figure 5. Pictures of the co-precipitated GB-adjuvants UDEM-2A obtained for DSC acoupled to the photovisual system. The pictures A (room temperature), B (170°C) and C (200°C) of the GB-UEDEM-1A 99.5:0.5 (w/w). The GB-UEDEM-2A 99:1 (w/w), pictures D (room temperature), E (170°C) and F (200°C). The GB-UEDEM-2A 98:2 (w/w), pictures G (room temperature), H (170°C) and I (200°C). GB-UEDEM-2A 97:3 (w/w), pictures J (room temperature), K (170°C) and L (200°C). GB-UEDEM-2A 95:5 (w/w), pictures M (room temperature), N (167°C) and O (200°C). GB-UEDEM-2A 90:10 (w/w), pictures P (room temperature), Q (164°C) and R (200°C).

Calorimetric studies with DSC coupled to the photovisual system (Figure 4 and 5 - pictures A – R) show that the adjuvants UDEM-1A and UDEM-2A did not produce changes in thermal behavior of the GB drug. However binary mixture GB:adjuvants 10% (w/w) showed a small interaction with GB drug, where the physical and chemical changes in function of the temperature were observed. This fact was confirmed by pictures P - R,

where GB- UDEM-1A reveal a thermal behavior changes in its melting point (picture Q) with decomposition (picture R). The mixtures GB-UDEM-2A, (Figure 5 - pictures A - R) presented reduced melting point and thermal behavior changes in their melting point with visualization of solid residues (picture Q) showing decomposition for volatilization with small brown pigments (picture R).

Calorimetric studies of the GB in the binary mixtures showed that the adjuvantes used in the binary mixtures did not present significant interactions in relation to the reaction heat and the melting point temperature. Only the mixtures co-precipitated 90:10 would reduce the melting point in relation to GB drug about 5 and 9°C respectively (Figure 2 and 3). The data analysis of DSC coupled to the photovisual system confirmed incompatibility differences among the mixtures ratio 90:10 in GB-UDEM-1A and GB-UDEM-2A. Such a fact indicates that the comparison of GB drug with different binary mixture ratio reveals the utility of thermal analysis in the development of the solid dosage forms.

Dissolution Efficiency

The dissolution efficiency values at 0, 30 and 60 min. are shown in Fig 6 and 7. The dissolution efficiency is a suitable parameter for the evaluation and comparison of the in vitro dissolution of different pre-formulated.

In this Figure 6 and 7 it is possible to observe that the co-precipitated GB-adjuvants UDEM-1A and UDEM-2A presented a more dissolution efficiency than GB drug substance in all ratio GB:adjuvants.

The solubility of GB, a poorly water-soluble drug was evaluated. The effect of adjuvants UDEM-1A and UDEM-2A in different proportions range 0.5-10%. The GB dissolution rate was increased when it was mixed with an easily water-soluble carrier as UDEM-1A and 2A. The dissolution efficiency (60 min) of the GB-adjuvants UDEM-1A shows a higher value in relation to GB drug and UDEM-2A (Figure 6 and 7).

Such a fact indicates some physical or chemical interaction between the drug and adjuvants that enhance the drug dissolution rate of the poorly water soluble drug. Many drugs have an aqueous solubility of less than 100 mg/l (100 ppm) and some, even lower at less than 1 mg/l. These drug molecules are often lipophilic and the corresponding hydrophobic particles by nature, so wetting can be a distinct disadvantage. For obvious reasons dissolution may then represent a rate-limiting step in drug absorption from solid oral dosage forms, with a subsequent reduction in bioavailability. The dissolution rate of suspended, sparingly soluble drugs is according to well known diffusion-layer models, a function of a) drug solubility versus the drug concentration in the solvent, b) the diffusional transport of dissolved molecules away from the solid surface through a thin region of more or less stagnant solvent which surrounds the drug particles and c) the solid surface area that is effectively in contact with the solvent, while the solubility of the GB was found to increase with adjuvants concentration. However, used in higher concentrations, surfactants may reduce the dissolution rate due to lowering of the diffusion rate of the micelle-solubilized species resulting in a leveling-off of the dissolution enhancing effect (8-9). The increase in solubility of GB may be due to its interaction with GB-UDEM-1A and GB-UDEM-2A in ethanol solution. The stoichiometry of complexation would not be 1:1, because adjuvant was effective to increase the solubility of GB at a concentration greater than 90%. This result suggests that each adjuvant molecule may interact with more than

one GB molecule and thereby increase the solubility of GB resulting in an increase of dissolution rate.

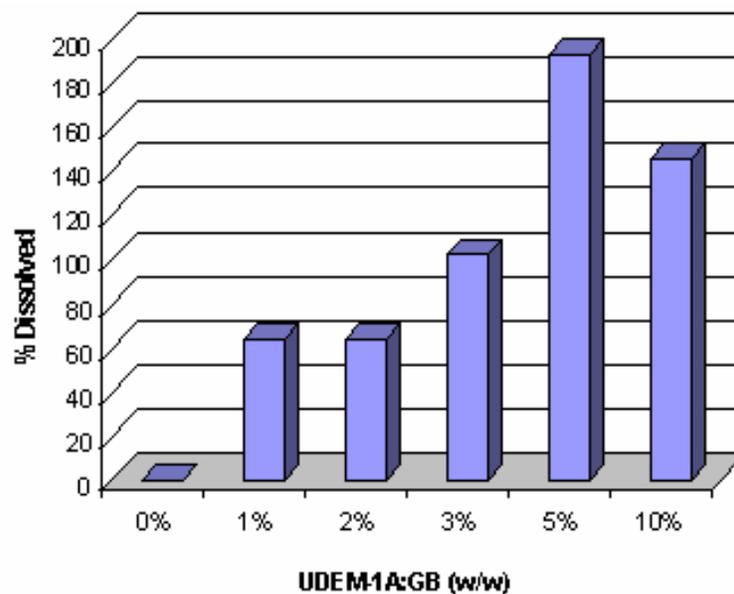


Figure 6. Dissolution efficiency UDEM-1A:GB.

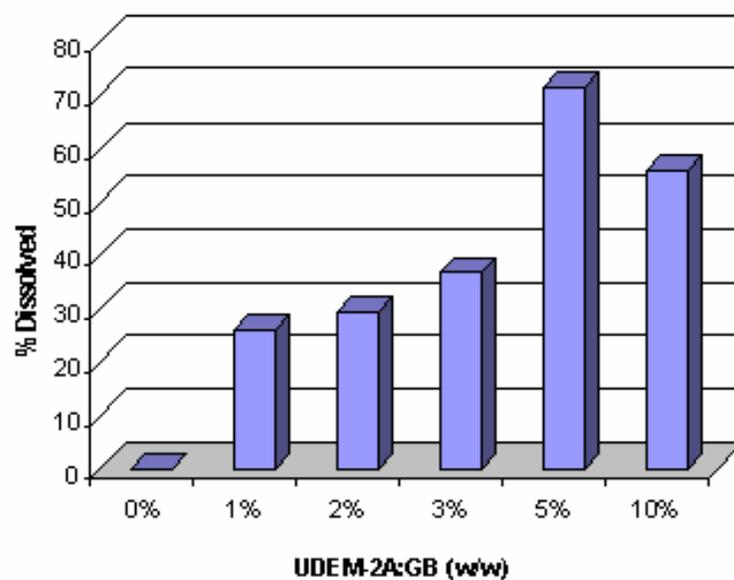


Figure 7. Dissolution efficiency UDEM-2A:GB.

CONCLUSION

Dissolution efficiency values showed that co-precipitate presented greater dissolution in relation to the GB drug. The co-precipitate GB-UDEM-1A showed more effective than GB-UDEM-2A. The DSC-photovisual showed that it is possible to determine the compatibility of drug with different adjuvants and also to differentiate among them.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank the financing organ: CAPES / CNPq / ANVISA-MS / FINEP for the technical and financial support for this project.

REFERENCES

1. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD 20852.
2. A.M. Schwartz and J.W.Perry, *Interscience Publishers, Inc.*, New York, pp 263-271, 1949.
3. J.Y. Wang, T.F. Yeh, Y.C.Lin, K. Miyamura, U. Holmskov and K.B. Reid. *Thorax*, 1996 Sep; 51(9): 907-13.
4. J.R.Crison, N.D. Weiner and G.L.Amidon. *J.Pharm. Sci*, 1997, 86(3), 348-8.
5. J.R. Crison, V.P.Shah, J.P. Skelly and G.L.Amidon. *J.Pharm Sci*, 1996, 85(9), 1005-11.

6. D.L.Carthew, G.Buckton, G.E. Parsons and S.Poole. *Pharm. Res*, 1996, 13 (11), 1730-3.
7. THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL. 24ed. Rocknille: *United States Pharmacopeial Convention*, (2000).
8. E.Parrot and V. Sharma, V. *J. Pharm. Sci*, 1967, 1341-1343.
9. H. Poirier, G.A. Lewis, M. J. Shott and H. N. E. Stevens. *Drug. Dev. Ind. Pharm*, 1983, 9, 443-452.

CAPÍTULO VII

**DISSOLUTION RATE CONSTANT STUDIES OF
CIMETIDINE, INDINAVIR AND ALBENDAZOLE DRUG
SUBSTANCE AND ITS FORMULATIONS**

ABSTRACT

The aim of the present work is to compare the kinetic release behavior of indinavir, cimetidine and albendazole drug substances and its formulations in relation to their biopharmaceutical classification (BSC). Dissolution profile data of drug substances, capsule and tablets were obtained using a Dissolution Testing Station (Vankel). The United States Pharmacopoeia method (USP 24) was used for indinavir and cimetidine and European Pharmacopoeia method (EP 4th Ed.) for albendazole. Dissolution release tests were carried out on six tablets and mean values were recorded. The drug substance concentration in each filtered sample was determined spectrophotometrically (Varian/50UV-vis). Kinetic dissolution parameters (kD_{max}) were obtained using the Kitazawa equation (1). The results showed that kD_{max} is an important parameter in the development of immediate release dosage forms, being useful in the comparison of dissolution rates of drugs from different biopharmaceutical classes and as an alternative to similarity factors f_1 and f_2 which have well documented limitations (2). Our results suggest that kinetic parameters, such as dissolution rate constants are an important drug development tool that allows correlation to be made between dissolution rates and solubility.

INTRODUCTION

Efficient simulation of the in vivo dissolution process of oral dosage forms serves two purposes: 1.) identification of those dosage forms for which the in vivo performance is limited by the dissolution process, and 2.) prediction of the in vivo performance of a dosage form with dissolution limited absorption.

Establishment of physiologically relevant test conditions *in vitro* requires consideration of several issues, including media compositions and volumes, hydrodynamics, duration of the test, and analysis/interpretation of the data. Decisions on these issues are primarily limited by the knowledge of the conditions in the gastrointestinal (GI) lumen (1). Many drugs have an aqueous solubility of less than 100 mg/l (100 ppm) and some, even lower at less than 1 mg/l. These drug molecules are often lipophilic and the corresponding particles hydrophobic by nature, so wetting can be a distinct disadvantage. For obvious reasons dissolution may then represent a rate-limiting step in drug absorption from solid oral dosage forms, with a subsequent reduction in bioavailability. The dissolution rate of suspended, sparingly soluble drugs is according to well known diffusion-layer models, a function of a) drug solubility versus the drug concentration in the solvent, b) the diffusional transport of dissolved molecules away from the solid surface through a thin region of more or less stagnant solvent which surrounds the drug particles and c) the solid surface area that is effectively in contact with the solvent. (2)

EXPERIMENTAL

Materials

The cimetidine, indinavir and albendazole drug substances were obtained from Laboratory of Pharmaceutical Technology of the Federal University of Paraíba (LTF-UEPB) as well as its respective tablets were acquired in a local drugstore.

Dissolution

The dissolution testing were conducted according to the procedure described in the United States Pharmacopeia method (USP 24) for cimetidine and indinavir and European Pharmacopeia (EP 4th Ed.) for albendazole.

Dissolution profile cimetidine drug substance and its tablets were obtained 16 points at 0 a 40 min.. Dissolution profile indinavir drug substance and its capsule were obtained 19 points at 0 a 60 min.. Dissolution profile albendazole drug substance and its tablet were obtained 17 points at 0 a 120 min. Quantitation was performed by U.V. at 218, 260 and 291nm respectively a filtered portions of the solution under test in comparison with a reference solution having a known concentration of standards.

The dissolution rate constants were calculated by the Kitazawa (1) [5,6] equation and its kinetic parameter was similarly determined.

$$\ln W^\infty / (W^\infty - W) = kt \quad (1)$$

Where W^∞ is the amount of drug released in solution at infinite time, W is the amount of dissolved drug, k is the dissolution constant and t is the time in question.

RESULTS AND DISCUSSION

To illustrate the applications of the method in study, consider the drug in relation a its formulation generated using number of sample points. For comparison of the dissolution profiles of drug and formulation, the dissolution measurements should be made under the same test conditions and the dissolution time points for both the profiles should be the

same. Dissolution profiles of drug substances its oral dosage forms showed difference profile dissolution figure 1.

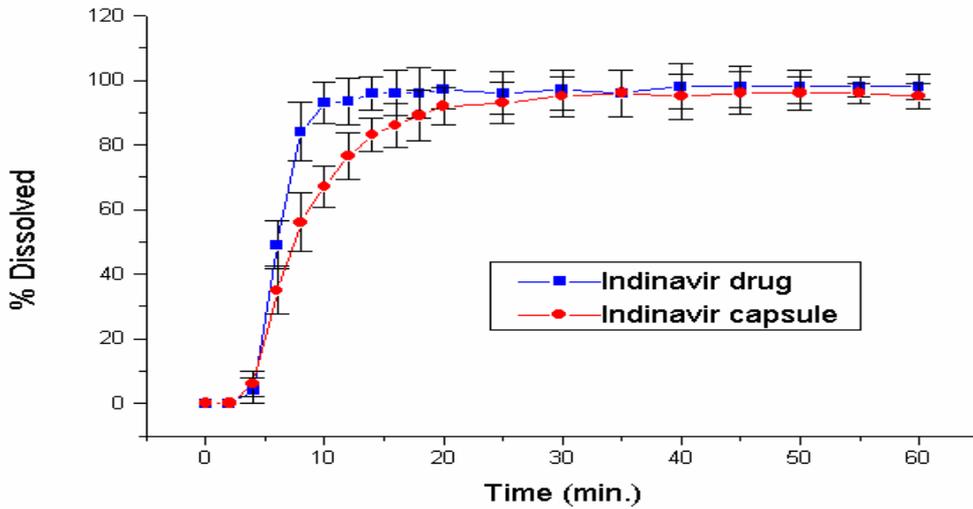


Figure 1. Dissolution profiles of indinavir drug substance and its capsules (mean \pm SD, n=6).

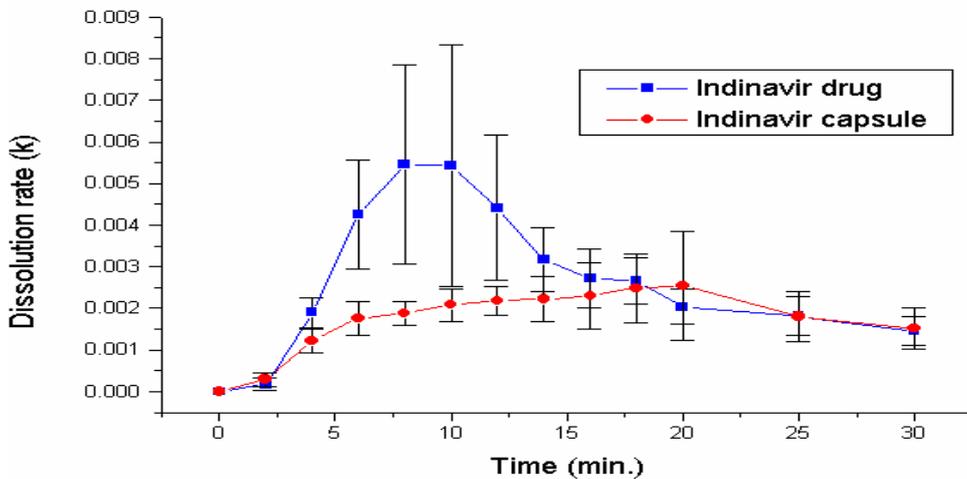


Figure 2. Dissolution rate constants of indinavir drug substance and its capsules (mean \pm SD, n=6).

The dissolution profiles of the tablets are showed in Figure 1. The dissolution of a capsule containing 200mg of cimetidine drug serves as a control. Dissolution rate constants

data (Table 1) showed a behaviour dissolution kinetic different between tablets and cimetidine drug. The use of a kinetic method can demonstrate the difference among them.

The cimetidine drug released 50.6% within 2 min., while the tablet showed 25,1% (figure 1). The data in table 2 showed that the fastest and most complete dissolution, with rate constant $4.67 \times 10^{-3} \text{ mg.s}^{-1}$ within 4 min corresponded T_{max} of drug and $3.45 \times 10^{-3} \text{ mg.s}^{-1}$ within 8 min..

It can be seen that tablet exhibited dissolution patterns different those cimetidine drug substance. The dissolution of drug, however, was slightly better than its tablet. The partially tablet produced a released system with a lower amount dissolved in relation drug. This effect observed can be related with a possible increasing interaction between excipients and drug. Cimetidine drug is a easily compound to water dissolved into suitable tablets when incorporated into tablet formulations a high percentages. The change in the molecular orientation under heated conditions in an aqueous environment brings modify crystal forms. This effect is showed by the different and decreasing dissolution response. Most often the polymorphic forms are distinguished by way of solubility (or dissolution rates)[7],

The indinavir drug and its capsule dissolution (figure 1) showed a behavior dissolution kinetic different between them. In comparison with the T_{max} obtained of profiles, the indinavir drug corresponded 10min. and capsule 20min., when the rate constants were $4.49 \times 10^{-3} \text{ mg.s}^{-1}$ and $2.19 \times 10^{-3} \text{ mg.s}^{-1}$, respectively (Table 1). In this case *In vitro* dissolution testing provides useful information at several stages of the drug release process, where use dissolution to assess the dissolution properties of the drug itself and thereby select appropriate excipients for the formulation.

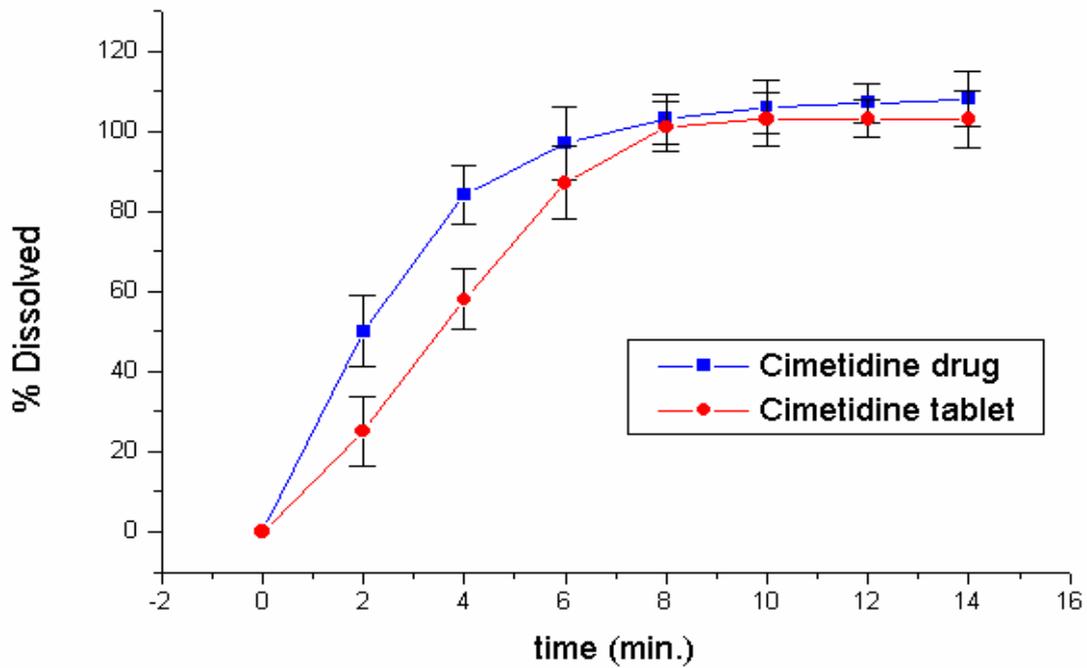


Figure 3. Dissolution profiles of cimetidine drug substances and its tablets (mean \pm SD, n=6).

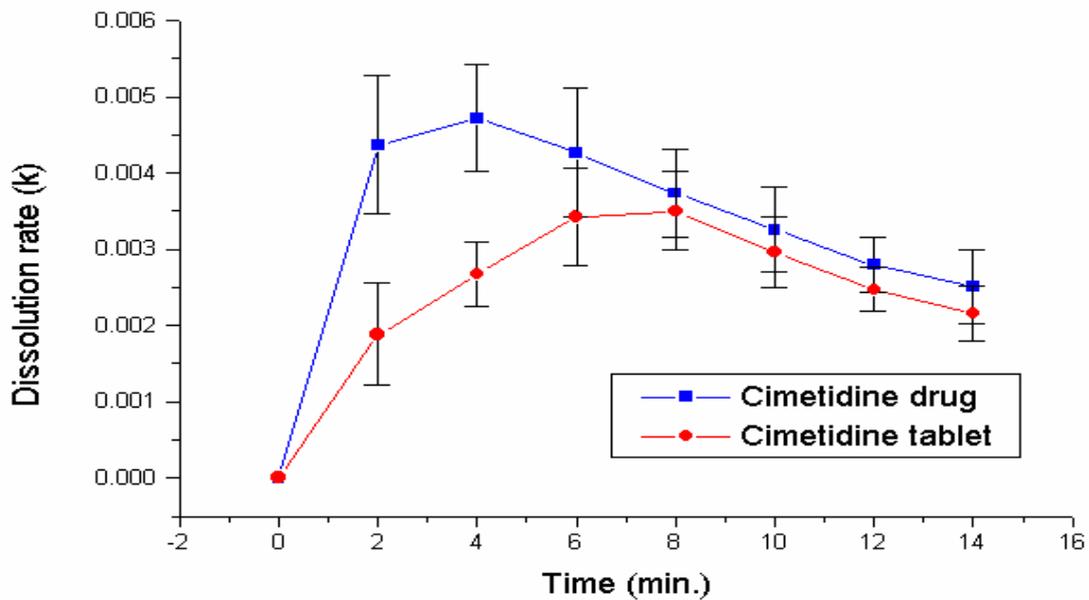


Figure 4. Dissolution rate constants of cimetidine drug substance and its tablets (mean \pm SD, n=6).

Table 1. The dissolution kinetics parameters T_{max} and kD_{max} calculated for indinavir, cimetidine and albendazole.

Biopharm. Class	II		III		IV	
Sample	Indinavir capsule	Indinavir drug substance	Cimetidine Tablet	Cimetidine drug substance	Albendazole tablet	Albendazole drug substance
$T_{max} (min)^*$	20	10	8	4	8	30
$kD_{max} (mg.s^{-1})^*$	2.19×10^{-3}	4.49×10^{-3}	3.45×10^{-3}	4.67×10^{-3}	7.95×10^{-4}	2.96×10^{-4}
Time Points	19	19	16	16	17	17

*Each value represents the mean of six determinations.

Table 2. Summary data for dissolution profile similarity between drug substances and their corresponding dosage forms

Sample	Difference factor	Similarity factor	Kitazawa (kmax.)	
	f1 (%) ^b	f2(%) ^b	Drug	Solid dosage forms
Indinavir	22.68 ^c	22.11	4.49×10^{-3} (p=0.0111) ^a	2.19×10^{-3}
Cimetidine	11.54	31.42	4.67×10^{-3} (p=0.0001)	3.45×10^{-3}
Albendazole	84.61	10.64	2.96×10^{-4} (p=0.0001)	7.95×10^{-4}

^a p value relative to dosage forms.

^btwo dissolution profiles are considered similar when the f2 value is > 50 and f1 <10.

^c Each value represents the mean of six determinations.

The albendazole drug and its tablets dissolution (figure 1) showed a behavior dissolution kinetic different between them. In comparison with the T_{max} obtained of profiles, the albendazole drug corresponded 30min. and tablet 8min., when the rate constants were $2.96 \times 10^{-4} \text{ mg.s}^{-1}$ and $7.95 \times 10^{-4} \text{ mg.s}^{-1}$, respectively (Table 1). The differences observed between the dissolution profile from albendazole drug and its tablet, a improvement in the dissolution profile of tablet was obtained, use of surfactants are used extensively to improve dissolution of poorly water-soluble drugs.

A comparative study between drug and tablet revealed that the extent of drug substance dissolution. The dissolution rates from the solid forms were slower than those from drug substances. However, at the end of the assays, the quantity of drug substance dissolved from of drug and solid forms were the same as that from drug, except the albendazole drug, that is of class IV (BSC). Our results demonstrate that kinetic dissolution

data can be used to determine rate release data amongst difference drug formulations, as well as reveal differences between them.

Dissolution profile comparison can be used throughout the product development process. In the early stages development of generic drugs, methodologies for the evaluation of the similarity of dissolution profiles between the test and reference formulation are of use in determining the potential for success of new methods, this is particularly true if the mechanisms of release of the test and reference formulations are the same.

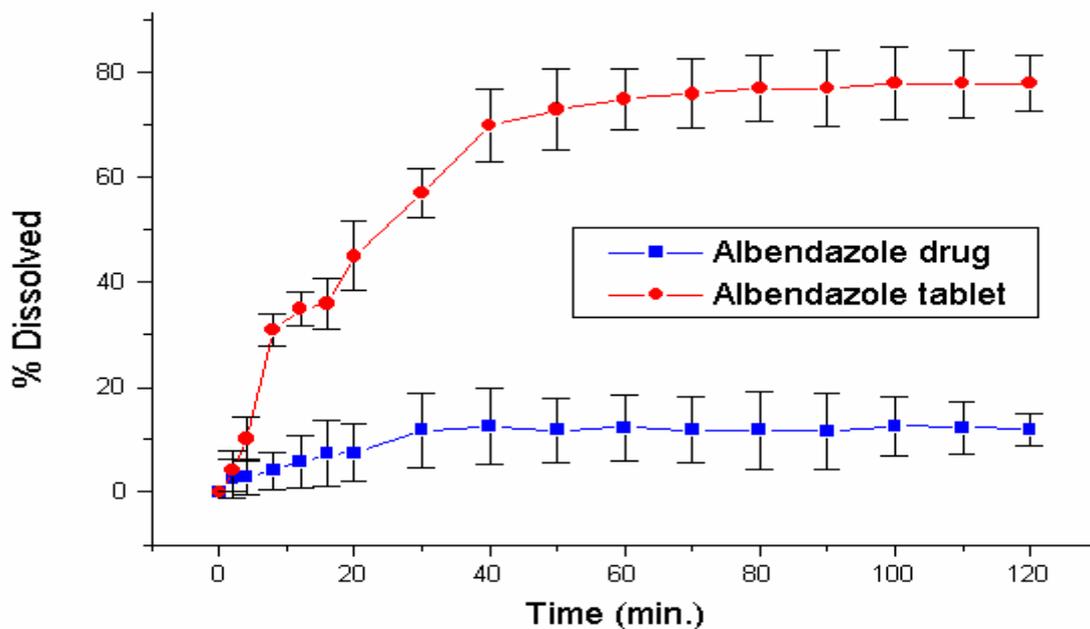


Figure 5. Dissolution profiles of albendazole drug substances and its tablets (mean \pm SD, n=6).

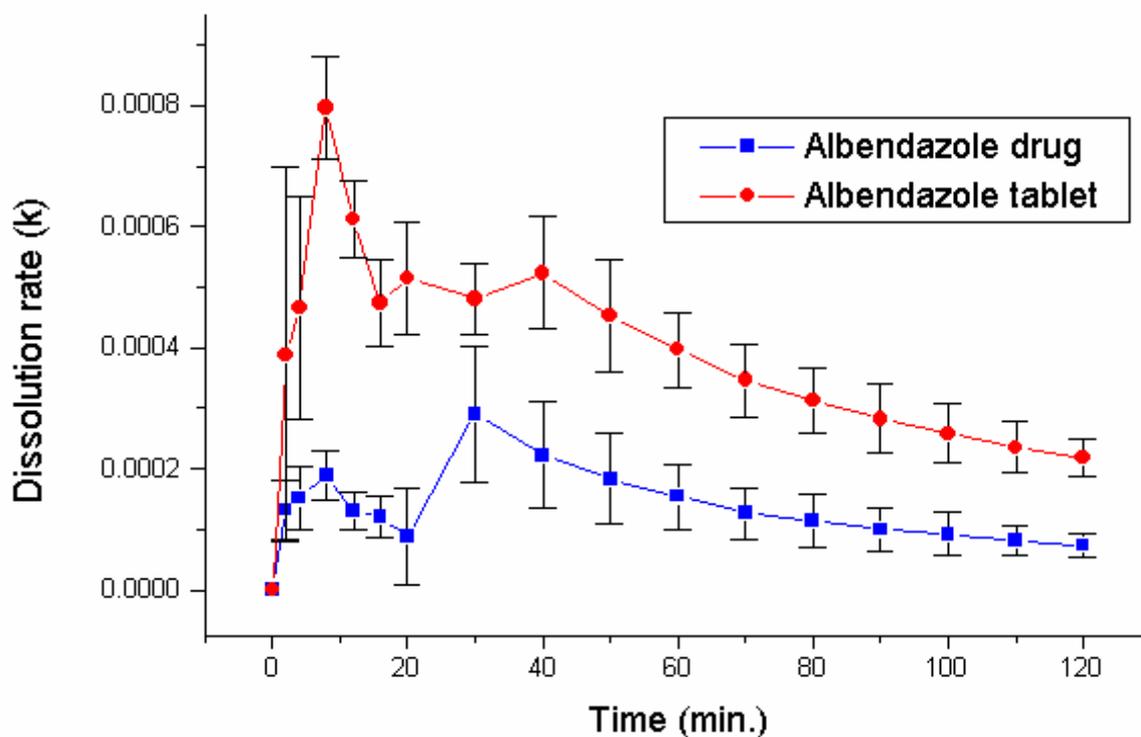


Figure 6. Dissolution rate constants of albendazole drug substance and its tablets (mean \pm SD, n=6).

CONCLUSION

The calculated similarity factor values were in agreement with the results obtained by comparison of kD_{\max} values between drug substance and their formulations for all drugs tested.

The statistical methods used to evaluate the differences among the dissolution profiles present limitations in the dissolution kinetic evaluation.

Since the kinetic values take into account the different stages of the dissolution process, they may be more adequate to elucidate kinetic-related effects, where simple

statistic-based parameters may prove inadequate, such as in development, evaluation and application of In vitro/In vivo correlations, commonly known as IVIVC.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the financing organisation: CAPES / CNPq / ANVISA-MS / FINEP for the technical and financial support.

REFERENCES

1. Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, and Shah VP. Dissolution as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. *Pharm. Res.* 15:11-22 (1998).
2. Moore, J.W. and Flanner, H.H. *Pharm. Technol.* 20 (6), 64-75. (1996).
3. THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL. 23ed. Rocknille: United States Pharmacopeial Convention, (1995).
4. Carstensen, J.T. and Franchini, M.K., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21: (5) 523-536 (1995).
5. Kitazawa, S.; Johno, I.; Ito, Y.; Teramura, S.; Okada, J., *J. Pharm. Pharmacol.*, 27 765-770 (1975).
6. Kitazawa, S.; Johno, I.; Minouchi, T.; Okada, J. *J. Pharm. Pharmacol.*, 29 453-459. (1977).
7. Adkin, D.A., Davis, S.S., Sparrow, R.A., Huckle, P.D., Wilding, I.R., The effect of mannitol on the oral bioavailability of cimetidine. *J. Pharm. Sci.* 84, 1405–1409. (1995).

8. FDA Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1997.

CAPÍTULO VIII

**DRUG KINETICS STUDIES DISSOLUTION OF
GLYBURIDE TABLETS**

ABSTRACT

The aim of the present work is to compare the influence of surfactants different (anionic, nonionic and cationic) in kinetic release behavior of glyburide tablets. Dissolution profile data of tablets were obtained using a Dissolution Testing Station (Vankel). Tablets were subjected to an in vitro drug release study using the USP Type II dissolution test apparatus. Operating conditions were 37°C and a paddle speed of 75 rpm with 900 ml of medium. The dissolution mediums used were: water with surfactants A3, A4 and A5; 0.1 N HCl and 0.05 M phosphate buffer at different pH values (pH was adjusted to ± 0.05). The amounts of surfactants incorporated into the media were 0.5, 1.0 and 2.0% (w/v). Some medium has been developed to evaluation the release glyburide tablets: a borate buffer pH 9.5 has been tentatively recommended by the FDA [1]; phosphate buffer pH 7.4 as a medium usually used in the dissolution testing of glyburide and a buffered hydroalcoholic surfactant solution with a relatively low alcohol (8.5%) and Tween 80 (0.24%) concentrations. Dissolution efficiency (D.E.) and Kinetic dissolution parameters (k_{max}) were obtained using the equations (1) and (2). By analyzing the D.E. values and k_{max} , it is observed that addition of the surfactants to the dissolution medium enhances the dissolution efficiency of the poorly water-soluble drug, glyburide, by acting as a wetting agent (surfactants, which is used at concentrations lower). Since the kinetic values take into account the different stages of the dissolution process, they may be more adequate to elucidate kinetic-related effects

INTRODUCTION

Dissolution testing should be carried out under physiological conditions, if possible. This allows interpretation of dissolution data with regard to in vivo performance of the

product. However, strict adherence to the gastrointestinal environment need not be used in routine dissolution testing. The testing conditions should be based on physicochemical characteristics of the drug substance and the environmental conditions the dosage form might be exposed to after oral administration. The volume of the dissolution medium is generally 500, 900, or 1000 mL. Sink conditions are desirable but not mandatory. An aqueous medium with pH range 1.2 to 6.8 (ionic strength of buffers the same as in USP) should be used. To simulate intestinal fluid (SIF), a dissolution medium of pH 6.8 should be employed. The dissolution rate of a drug is of special importance when it is the rate-limiting step for the uptake of drugs after oral administration. This is the case for many hydrophobic drugs with extremely low aqueous solubility [2]. Addition of surfactants to the dissolution medium improves the dissolution of poorly soluble drugs by facilitating the drug release process at the solid/liquid interface and micelle solubilization in the bulk [3]. Some medium has been developed to evaluation the release glyburide tablets: a borate buffer pH 9.5 has been tentatively recommended by the FDA [1]; phosphate buffer pH 7.4 as a medium usually used in the dissolution testing of glyburide and a buffered hydroalcoholic surfactant solution with a relatively low alcohol (8.5%) and Tween 80 (0.24%) concentrations. M. A. El-Massik et al. studied the dissolution profiles of the two glyburide tablets, showed Borate buffer pH 9.5 a limited discrimination ability as tablets of both tablets released more than 90% of their content in 1 h. In phosphate buffer pH 7.4 standard glyburide tablets released only 65% of their content in 1 h and 80% in 2 h [4]. These data are consistent with those of a previously reported dissolution study Blume et al.[5]. These dissolution medium are not designed to accurately reflect the physiological conditions in upper GI tract. Conventional buffers and USP media were compared with two biorelevant dissolution media (BDM) containing different amounts of lecithin and sodium taurocholate. The study indicates that BDM are better able to discriminate between glibenclamide formulations than standard dissolution

media [6]. The sodium salt of taurocholic acid, extracted from the bile of carnivora; with high cost).

MATERIALS AND METHODS

Materials

Glyburide drug substance (Products; China) and A3 (a anionic surfactant), A1, A2 and A4 (a nonionic surfactants) and A5 (a cationic surfactant) were used in the study. All other reagents were either AR or HPLC grade. The four commercial products of glyburide tablets (5 mg) were tested.

Solubility determination

The solubility of glyburide was determined in water with surfactants A3, A4 and A5; 0.1 N HCl and 0.05 M phosphate buffer at different pH values.

Dissolution

Tablets were subjected to an in vitro drug release study using the USP Type II dissolution test apparatus. Operating conditions were 37°C and a paddle speed of 75 rpm with 900 ml of medium. The dissolution mediums used were: water with surfactants A3, A4 and A5; 0.1 N HCl and 0.05 M phosphate buffer at different pH values (pH was adjusted to ± 0.05). The amounts of surfactants incorporated into the media were 0.05, 0.10 and 0.20% (w/v).

The apparatus used was required to comply with the mechanical specifications for wobble, centering, levelness, verticality of shaft, rotation speed, temperature and vibration, as stated or implied in the USP 24 section <711>.

Analyses were asked to carry out the dissolution VANKEL 700. Samples of 5 ml were withdrawn at every 0, 5, 10, 15, 20, 30 and 60 minutes, and the same amount of liquid was replaced with fresh dissolution medium. Samples were filtered and suitably diluted, and the absorbance was measured at 225 nm in a UV-visible spectrophotometer (CARY 50, USA).

High-performance liquid chromatography (HPLC)

HPLC chromatograms were recorded using a Shimadzu chromatographic system, model *Class VP* equipped with a detector UV to check the release of the GB. An octadecyl silica (ODS) column was used and the mobile phase consisted of phosphate buffer solution-acetonitrile (60:40). The flow rate was 1.0 ml/min, and ultraviolet absorption was monitored at 225 nm. The calibration curve was found to be linear in the range of 0 – 100 µg/ml. The HPLC method was stability-indicating. The results were analyzed by linear regression and almost all the curves showed a correlation coefficient of 0.9995.

Dissolution efficiency

The dissolution efficiency (DE) was calculated based on a model independent method, using the equation described below. It is defined as the area under the dissolution curve up to t_1 , expressed as a percentage of the area of the rectangle described by 100% dissolution in the same time.

$$DE = \frac{AUC_{(0-T)}}{AUC_{100\%}} \cdot 100 \quad (1)$$

Dissolution rate constant

The dissolution rate constants were calculated by the Kitazawa [7,8] equation and its kinetic parameter was similarly determined.

$$\ln W^\infty / (W^\infty - W) = kt \quad (2)$$

Where W^∞ is the amount of drug released in solution at infinite time, W is the amount of dissolved drug, k is the dissolution constant and t is the time in question.

Dissolution constant rates (k) were calculated for each of the different concentrations of the surfactants according to equation (2).

Data statistical

The data were collected and analyzed using software (Cary 50, NC, USA). Differences between parameters were evaluated by Two-way ANOVA. Differences with P value <0.05 were considered significant.

RESULTS AND DISCUSSION

The first step is to determine the solubility of the product using standard aqueous dissolution media as listed in the USP, including 0.1N HCl, pH 4.5 sodium acetate buffer and pH 6.8 phosphate buffer. The volume of the medium is maintained at 900-1000 ml and either the basket method (100-120 rpm) or the paddle method (50-75 rpm) is used. Initial testing is carried out using two units of the highest strength of the innovator (brand name) product, in each of the three media. Dissolution aliquots are analyzed at several time points (30, 60, 90, 120 minutes etc.) to generate dissolution profiles in each test medium. This initial run allows the analyst to efficiently evaluate the effect of pH on the product. The preferred medium is then selected based on these results. If the product exhibits poor dissolution, then the need for a surfactant is evaluated [9]

Figure 1 shows the solubility of glyburide in presence de various surfactants in medium. The has a relatively low solubility in water; the addition of surfactant enhanced the solubility of glyburide in water. The medium containing 0.05 – 0.20% A3 and A5 showed the highest solubility. Solubilization can be defined as the preparation of a thermodynamically stable solution of a substance that is normally insoluble or very slightly soluble in given solvent, by the introduction of one or more amphiphilic component [10].

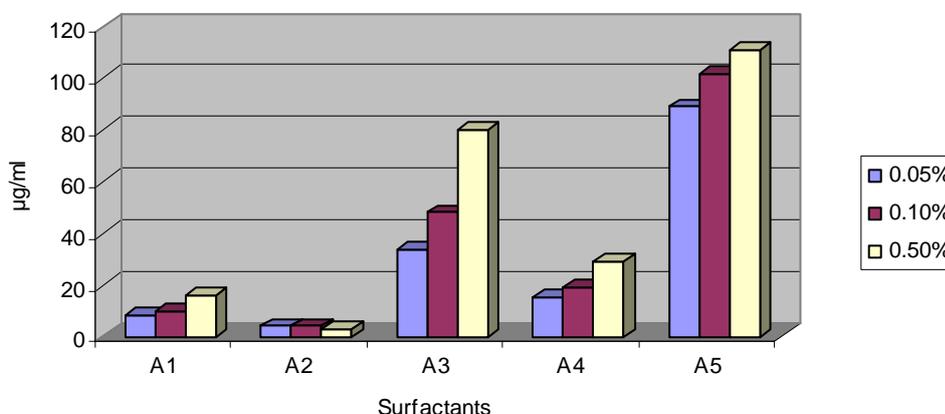


Figure 1. Effect of surfactants on the glyburide solubility in water.

The aqueous solubility of a drug is prime determine of its dissolution rate and, in the case of poorly soluble drugs (as defined following), the aqueous solubility is usually less than 100 µg/ml.

The saturation solubility is key factor in the Noyes-Whitney equation, as, together with the concentration of drug already dissolved and the thickness of the boundary layer, it determines the concentration gradient across the boundary layer, which is the driving force for dissolution [11].

Various physicochemical factors influence the saturation solubility of a drug in the dissolution medium. For the dissolution of weak acids and bases, the pH of the boundary layer is especially significant. This value can be quite different from the pH of the bulk solution, depending on the buffer capacity of the bulk solution and the pK_a and solubility of the drug substance.

The pH at the surface of the dissolving solid influences the dissolution rate of an ionizable compound in a manner that exactly parallels its influence on the pH. The dissolution profiles of glyburide exhibited increase in rate of dissolution in the phosphate buffer system (pH 7.4). Dissolution for the pH 4.0 – 7.4 values was greater than those for glyburide alone (Figure 2)

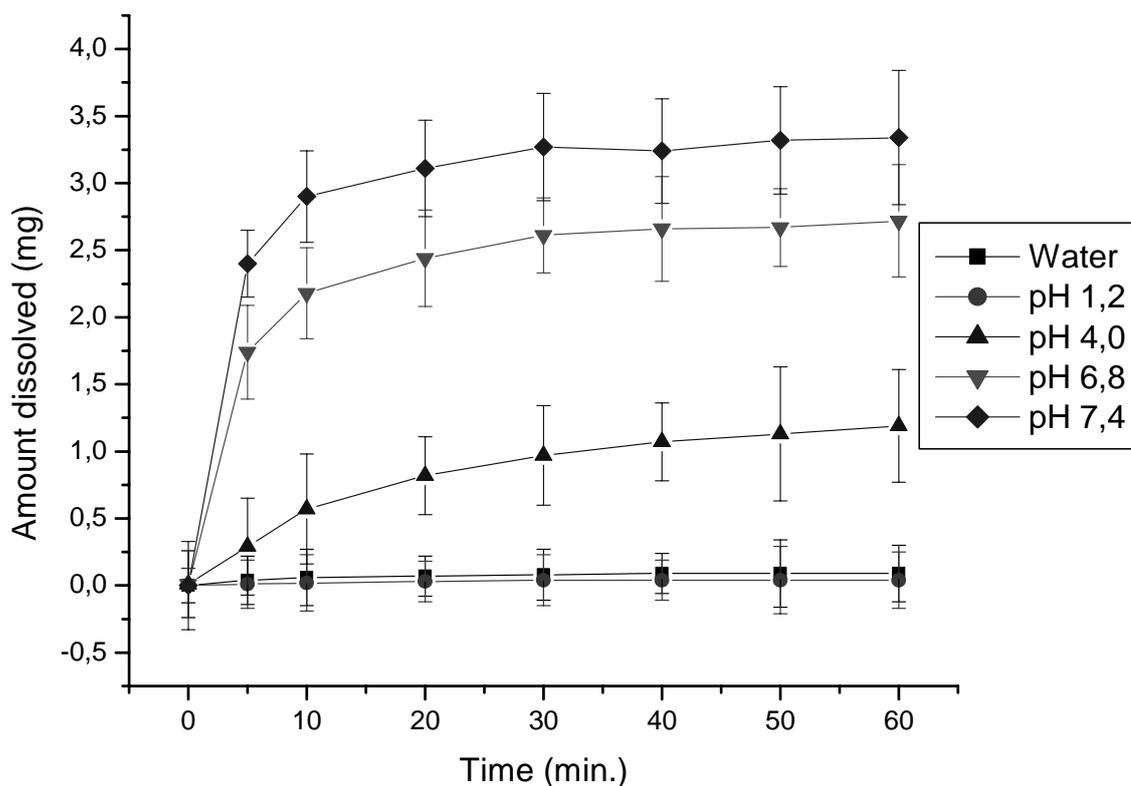


Figure 2. Dissolution profiles of glyburide tablets in of different pH.

Various drugs may react differently to a given surfactant depending on the drug's chemical properties. To select a surfactant, one from each type of surfactant (cationic, anionic and non-ionic) may be tried. However, if the surfactants are pre-screened according to their characteristics, the time could be minimized. There may also be instances where the use of surfactant may not influence dissolution rate profile.

Figures. 2-5 show the dissolution profiles of glyburide in pH different and in presence of A3 (a anionic surfactant), A4 (a nonionic surfactant) and A5 (a cationic surfactant), respectively. The ED and constant rate (k) were calculated for each of the different concentrations of the surfactants according to Eqs. (1) – (2) are tabulated in Table 1.

Table 1. Rate constants release and dissolution efficiency values of glyburide tablets.

Medium	Dissolution efficiency (%) ^(a)		Dissolution rate constants ^(b)
	30 min.	60 min.	k_{max}
Water	0.63	1.08	8.60×10^{-5}
0.1 N HCl	0.27	0.47	3.10×10^{-5}
4.0 pH buffer	7.22	13.17	9.31×10^{-4}
6.8 pH buffer	21.67	35.27	4.18×10^{-3}
7.4 pH buffer	27.76	44.65	6.20×10^{-3}
0.05% A3	33.09	77.26	8.79×10^{-3}
0.10% A3	38.74	84.46	1.33×10^{-2}
0.20% A3	40.33	86.86	1.53×10^{-2}
0.05% A4	5.54	13.40	8.52×10^{-4}
0.10% A4	5.63	13.82	8.10×10^{-4}
0.20% A4	7.59	10.23	1.21×10^{-3}
0.05% A5	30.69	69.38	7.65×10^{-3}
0.10% A5	31.52	69.05	8.19×10^{-3}
0.20% A5	33.30	71.91	9.33×10^{-3}

^(a) Calculated according to Eq. (1).

^(b) Calculated according to Eq. (2).

The concentration of the surfactant needs to be adjusted to maximize the sensitivity of the method that is developed. The aim is to use the lowest amount of surfactant needed to solubilize the drug substance in the dosage form to achieve greater than 85% dissolution in a reasonable amount of time, i.e., 120 minutes or less. Generally, gradually increasing the percent amount of surfactant (0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0 and 2.0%) is evaluated. The FDA has found that the addition of a small amount of surfactant, below the critical micelle concentration (CMC), is often sufficient to solubilize certain drug products.

The Table 1 shows that all the surfactants used in the study increase the dissolution rate of glyburide. The results showed that surfactant concentration plays an important role in the dissolution. To determine the effect of an anionic surfactant on the dissolution of glyburide, A3 with different concentrations was used and dissolution profiles were showed in Figure 3. In this case, the highest dissolution rate was observed with the solution containing 0.20% w/v of A3. This is because the amount of A3 used in the medium was below its critical micelle concentration (CMC:2.340 g/L) and there were micelles to improve the solubility of

the free drug. As A3 molecules act by improving the drug wettability, its presence affects the dissolution of the glyburide tablets (Figure. 3). However, when surfactants with linear structure in the dissolution medium, the dissolution efficiency values from the A3 was slightly lower than that obtained in A5. The results of the dissolution allow us to conclude that the presence of surfactants with proper shape and structure influence in the rate dissolution or in the formulation glyburide.

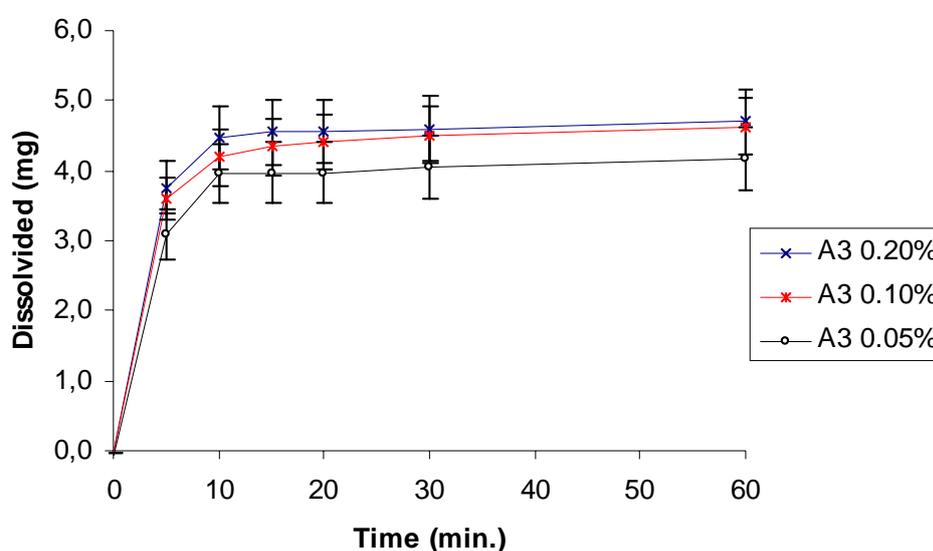


Figure 3. Dissolution profiles of glyburide tablets in presence of different concentrations of A3 surfactants

The A4 nonionic surfactant (Figure 4), the increasing dissolution rate was observed with the media containing 0.05 – 0.20% w/v of surfactant. In the case of A4 surfactant, the improvement in dissolution of the drug in the medium was greater in relation water. This is due to the fact that the concentration of A4 in the media was sufficient to form micelles, and in turn, the free drug can enter the micelles and causes an improvement in the dissolution from the drug.

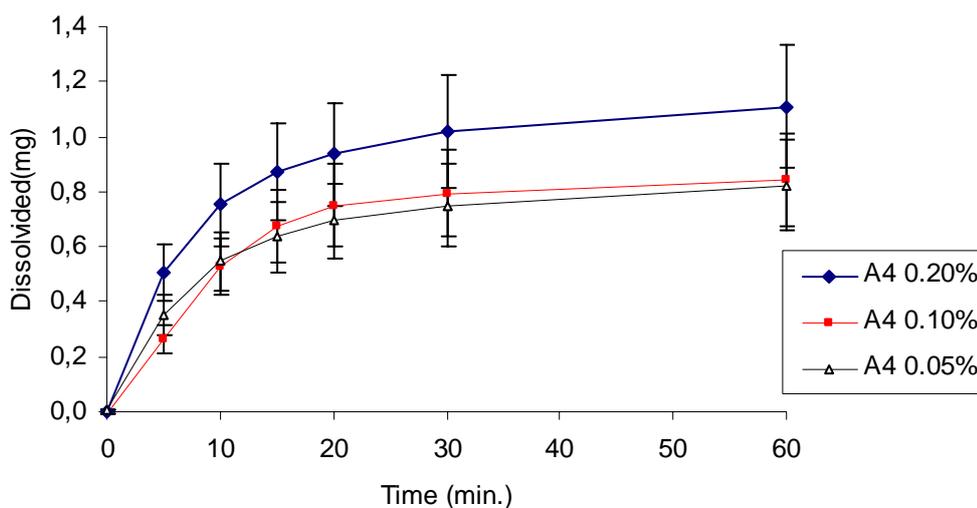


Figure 4. Dissolution profiles of glyburide tablets in presence of different concentrations of A4 surfactants

A possible mechanism by which the dissolution rate is enhanced using nonionic surfactants, the structure of A4 contains the ethylene oxide and a long hydrocarbon chain, this structure imparts both lipophilic and hydrophilic characteristics to the enhancer, allowing it to partition of drug substance.

The presence A5 produced the highest dissolution rate at the concentration of 0.05-0.20% w/v (Figure 5). As all three concentrations chosen were above the critical micelle concentration of the cationic surfactants ($>0.01\%$ in water), therefore, drug solutions would presumably contain an identical number of monomers but different quantities of micelles increasing with the surfactant concentration.

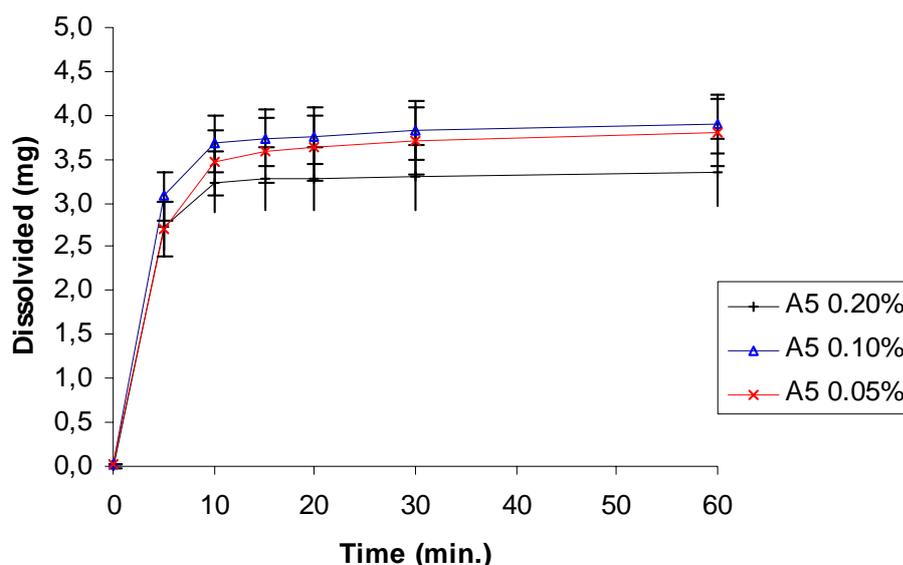


Figure 5. Dissolution profiles of glyburide tablets in presence of different concentrations of A5 surfactants

In most cases an increase there is a correlation between size and solubilization capacity of mixed micelles, but this is dependent on the mechanism by which the drug is solubilized. The molecular weight of the drug can come into play, because the volume available to the drug in the micelles is limited, especially in the case of simple bile salt micelles. When used in concentrations much beyond their critical micelle concentration, surfactants may reduce the dissolution rate constant due to lowering of the diffusion rate of the micelle-solubilized species resulting in a leveling-off the dissolution enhancing effect [12-13].

The dissolution rate of tablets is generally the result of the characteristics of the release medium including the solvent action and those of tablet formulation. In developing a dissolution method, sensitivity, of the medium to formulation and manufacturing variables considerably affects the discriminating tablet of the test.

Current dissolution medium are not designed to accurately reflect the physiological conditions in upper GI tract. In standard apparatus a volume of 900 ml dissolution medium is typically used, even though the gastric volume in the fasted state may be as little as 20 – 30

ml. In addition, surfactants are usually not added to the dissolution medium, and when they are, the concentrations tend to be simulated physiologically conditions, although the surfactants used often have solubilization capacities, CMCs and wetting quite different from those of the naturally occurring bile salts and lecithin. In the cases of weak acids and bases, the pH values of the dissolution media, e.g. Simulated Intestinal Fluid with a pH of 7.5 do not reflect the physiological conditions in the upper GI tract and there methods reported in which the recommended dissolution pH is even greater than pH 7.5 [14].

The dissolution profiles obtained with A5 0.10 and 0.20% (w/v) were almost superposed. There, the higher surfactant concentrations can be considered unnecessary (more than 0.10% for A5). The use of a surfactant in glyburide dissolution studies is necessary to promote drug solubility, by its concentration should not be very high in order to avoid a discriminating medium.

Dissolution Efficiency

The dissolution efficiency values at 30 and 60 min. are shown in table 1. The dissolution efficiency is a suitable parameter for the evaluation and comparison of the in vitro dissolution of different tablets.

By analyzing the dissolution efficiency values, presented in Table 1, it is observed that addition of the surfactants to the dissolution medium enhances the dissolution efficiency of the poorly water-soluble drug, glyburide, by acting as a wetting agent (A3, which is used at concentrations lower than its CMC). For poorly water soluble products, dissolution testing at more than one time point for routine quality control is recommended [9].

In the table it is possible to observe that the media pH 6.8 and 7.4 presented a more dissolution efficiency than media with A4 surfactant in all ratios (w/v). The dissolution efficiency (30 - 60 min.) of the medium dissolution with A3 and A5 surfactants shows a higher value in relation to the other media. Such a fact indicates some physical or chemical interaction between the drug and surfactants that enhance the drug dissolution rate of the poorly soluble water drug.

The data analysis of DSC and dissolution efficiency showed a good correlation between melting point / melting temperature and solubility for glyburide substance pure and co-precipitated obtained from glyburide and adjuvants UDEM-1A and UDEM-2A in the proportions of 99.5:0.5 to 95:5, where no interaction was observed between glyburide substance and adjuvants. This fact was confirmed by melting point and dissolution efficiency of mixtures. The relation 90:10 of glyburide and adjuvants showed interactions with alteration of melting point value and dissolution reduction. [15-17].

The medium containing 0.10% of each surfactant A3, A4 and A5 (Table 1) showed a behavior dissolution kinetic different between them. In comparison with the $E.D_{60 \text{ min}}$ obtained of dissolution profiles, the corresponded A3 (84.46%), A4 (13.82%) and A5 (69.05%), when the rate constants were 1.33×10^{-2} , 8.10×10^{-4} and $8.19 \times 10^{-4} \text{ mg.s}^{-3}$ respectively (Table 1). In this case *In vitro* dissolution testing provides useful information at several stages of the drug release process, where use dissolution to assess the dissolution properties of the drug itself and thereby select appropriate surfactant for the medium.

The dissolution rate of suspended, sparingly soluble drugs is according to well known diffusion-layer models, a function of a) drug solubility versus the drug concentration in the solvent, b) the diffusional transport of dissolved molecules away from the solid surface through a thin region of more or less stagnant solvent which surrounds the drug particles and c) the solid surface area that is effectively in contact with the media. [15-18].

There is no significantly difference between the results with UV-Visible spectrophotometer and HPLC; however the dissolution profiles obtained between the methods A and B show significantly difference (Table 2).

Table 2. Evaluation the release glyburide tablets in different dissolution methods.

Parameter	Method A		Method B	
	<i>Mean percent*</i>	<i>CV (%)</i>	<i>Mean percent</i>	<i>CV (%)</i>
5-min. HPLC	18.08	1.48	8.82	5.94
5-min. UV	20.31	2.51	10.87	3.14
10-min. HPLC	77.20	1.22	30.28	4.57
10-min. UV	85.40	1.85	42.89	4.98
15-min. HPLC	85.65	3.64	45.06	1.89
15-min. UV	85.27	1.82	50.28	5.85
20-min. HPLC	86.33	0.39	50.14	2.09
20-min. UV	84.93	2.50	54.94	6.27
30-min. HPLC	87.99	0.90	54.70	2.04
30-min. UV	85.23	2.24	60.25	6.57
60-min. HPLC	89.42	1.28	63.10	1.47
60-min. UV	85.90	2.19	68.26	7.10

*Each value represents the mean of six determinations.

There results obtained of the LAB-UDEM and LAB-LIFESA for the different batches of the laboratories tested were no significantly different, except for the batches of one of the laboratories tested (Tables 3-4). It suggests that there might be a problem with these tablets production.

Table 3. Evaluation the release glyburide tablets in different laboratories.

Parameter Method A	LAB-UDEM		LAB-LIFESA	
	<i>Mean percent*</i>	<i>CV (%)</i>	<i>Mean percent</i>	<i>CV (%)</i>
Tablet A – 60 min.	89.42	1.28	93.40	1.39
Tablet B– 60 min.	87.65	2.43	81.37	4.59
Tablet C– 60 min.	89.14	2.98	85.62	3.69
Tablet D– 60 min.	66.69	6.52	69.35	6.21

*Each value represents the mean of six determinations.

Table 4. Different dissolution test statistical parameters for glyburide tablets.

Two-way ANOVA	Methods A and B	HPLV and UV	UDEM and LIFESA	Four Tablets
<i>p</i> value relative	0.0028	0.8317*	0.7686	0.0209

*Differences with *P* value < 0.05 were considered significant.

CONCLUSION

The calculated dissolution efficiency values were in agreement with the results obtained by comparison of rate dissolution values between different tablets of glyburide.

The statistical methods used to evaluate the differences among the dissolution profiles present limitations in the dissolution kinetic evaluation.

Our results demonstrate that kinetic dissolution data can be used to determine rate release data amongst difference drug formulations, as well as reveal differences between them.

Since the kinetic values take into account the different stages of the dissolution process, they may be more adequate to elucidate kinetic-related effects, where simple statistic-based parameters may prove inadequate, such as in development, evaluation and application of In vitro/In vivo correlations, commonly known as IVIVC.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the financing organisation: CAPES / CNPq / ANVISA-MS / FINEP for the technical and financial support.

REFERENCES

- [1] THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL. 1995. 23 ed. Rocknille: United States Pharmacopeial Convention.
- [2] Anderberg, E. K., 1992. Studies on the dissolution of fine particulate practically insoluble drugs and on the effect of surface active enhancers on gastrointestinal absorption of hydrophilic drugs. Acta univ. Ups. Comprehensive Sumaries of Uppsala Dissertations from the faculty of Pharmacy, Reprocentralen, HSC, Uppsala, 91, p.8.
- [3] Shott, H., Kwan, L.C., Feldman, S., 1982. The role of surfactants in the release of very slightly soluble drugs from tablets. J. Pharm. Sci. 71,1038-1045.
- [4] El-Massik, M.A., Darwish, I. A.Hassan E.E., El-Khordagui L.K., 1996. Development of a dissolution medium for glibenclamide. Int. J. Pharm.140, 69-76.
- [5] Blume, H., Ali, S.L., Stewert, M., 1993. Pharmaceutical quality of glibenclamide products. A multinational postmarket comparative study. Drug. Dev. Ind. Pharm.19, 2713-2741.
- [6] Lobenberg R., Kramer J., Shah V.P., Amidon G.L., Dressman J.B., 2000. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: dissolution behavior of glibenclamide. Pharm.Res. 17(4), 439-44.
- [7] Kitazawa, S., Johno, I., Ito, Y., Teramura, S., Okada, J., 1975. Effects of hardness on the disintegration time and the dissolution rate of uncoated caffeine tablets. J. Pharm. Pharmacol.27, 765-770.
- [8] Kitazawa, S.,Johno, I., Minouchi, T., Okada, J., 1977. Interpretation of dissolution rate data from in vitro testing of compressed tablets. J. Pharm. Pharmacol.29, 453-459.
- [9] FDA Guidance for industry, 1997. Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms.
- [10] Attwood, D., Florence, A.T.,1983. Solubilization. In: Surfactant Systems. Chapman and Hall, London, p. 229.

- [11] Noyes, A., Whitney, W., 1897. The rate of solution of solid substances in their own solutions. *J. Am. Chem. Soc.* 19, 930-934.
- [12] Parrott, E., Sharma, V., 1967. Dissolution kinetics of benzoic acid in high concentrations of surface-active agents. *J. Pharm. Sci.* 56, 1341-1343.
- [13] Pandit, N. K., Strykowski, J.M., McNally, E. J., Waldbillig, A. M., 1985. Surfactant solutions as media for dissolution testing of a poorly water-soluble drug. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 11, 1797-1818.
- [14] Hörter, D., Dressman J.B., 2001. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced Drug delivery Reviews.* 46, 75-87.
- [15] Macedo, R. O., Souza, F. S., Neto, S. A. L., Júnior, I. D. B., Veras, J. W. E., 2003. Compatibility Studies Glyburide Drug-Adjuvant Pharmaceutical Using Dissolution and DSC Correlation. In *Proceedings 31st Annual Conference North American Thermal Analysis Society.*
- [16] Souza, F. S., Júnior, I. D. B., Oliveira, E. J., Macedo, R. O., 2001. Correlation studies between thermal and Dissolution rate constants of cimetidine Drug and tablets. *J. Therm. Anal. Cal.*, 72
- [17] Souza, F. S., Macedo, R.O., Veras, J. W. E., 2002. Studies of cimetidine pre-formulated and tablets for TG and DSC coupled to the photovisual system. *Thermochim. Acta.* 99, 392-395.
- [18] Poirier, H., Lewis, G.A., Shott, M. J., Stevens, H. N. E., 1983. Problems with a pharmacopeial dissolution test using a binary medium. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 9, 443-452.

CAPÍTULO IX

**CHARACTERIZATION STUDIES ALBENDAZOLE DRUG BY
DISSOLUTION AND DSC CORRELATION**

ABSTRACT

The present work proposes to evaluate the albandazole form present different in raw materials for analysis thermal, infrared spectra and dissolution. Albendazole drug substance is poorly water soluble and has a slow dissolution rate. Significant therapeutic differences have been observed between the different forms, which supports the fact that the low solubility and poor rate of solution of the drug are important factors limiting its use in the treatment of several diseases. The polymorphs differ with respect to their infrared (IR) and differential scanning calorimeter (DSC). During this generic development study, four raw materials samples were studied in order to determine whether they contained polymorph. It has been shown that the changes in the crystalline and amorphous forms albendazole may be monitored by thermal analytical techniques. The methodology employed correlation of the dissolution and DSC for characterization of albendazole. Analysis of the data furnished by thermal analysis, infrared and dissolution system confirmed differences between albendazole drug substance batches. Analysis of the data obtained from DSC coupled to the photovisual system showed different transition phase processes between the different albendazole batches (Figure 1) The dissolution of batch 01012 (Figure 2) was better than that of other batches. The comparison of samples from four different batches revealed the value of dissolution/DSC photovisual system correlation in the quality control of the raw material.

INTRODUCTION

The lack of ability of a drug to go into solution is sometimes a more important limitation to its overall rate of absorption than its ability to permeate the intestinal mucosa. For many drugs that cross the intestinal mucosa easily, the onset of drug levels will be

dictated by required for the drug to dissolve. We may define a drug as 'poorly soluble' when its dissolution rate is so slow that dissolution takes longer than the transit time past its absorptive sites, resulting in incomplete bioavailability. Many drugs are able to crystallize in several forms, each having a different energy and thereby differing in physicochemical properties such as melting point, solubility, heat of fusion, density, refractive index, etc. Methods of obtaining metastable forms of a drug include recrystallization from different solvents, melting or rapid cooling. Polymorphic form has been shown to influence the solubility and therefore the dissolution rate of numerous drugs. Enhanced dissolution rate through appropriate polymorph selection does not, however, always lead to improved bioavailability.

EXPERIMENTAL

Materials

The albendazole drug powders were obtained from four suppliers (batche.56001, Brazil), (batche. 01012, China), (batche. 567567, China) and (batche. 567575, China).

Infrared spectrophotometer

The infrared spectrum were recorded on Fourier transform infrared spectrophotometer (Bomem, MB100 michelson series) over a range of 600-4000 cm^{-1} . The KBr disk technique was used to measure the IR spectra of the raw materials.

DSC

The DSC curves of the albendazole drug samples were obtained with a Shimadzu calorimeter, model DSC-50 coupled to the photovisual system constituted by Olympus microscope connected a Sanyo camera, model VCC-D520, with nitrogen atmosphere of 50 mL.min⁻¹, heating rate of 5 °C.min⁻¹, up to the temperature of 500°C. The samples were packed in aluminium cell with mass about 2.0 mg. The images were captured by DSC coupled to the photovisual system in similar temperature and time compared to the conventional DSC. The instrument was calibrated via the melting points of indium (156.6°C ± 0.3) and zinc (419.6°C ± 0.3) standards. The heat flow and enthalpy were calibrated via the heat of fusion of indium (28.59± 0.30 J g⁻¹) under the same conditions as for the samples.

Powder Dissolution

Powder dissolved was measured using Dissolution Testing Station (Vankel), Method 2, paddle, of the European Pharmacopeia⁴ (EP 4th Ed.) (4). The paddle was rotated at 50 rpm and samples were taken at 2, 4, 8, 15, 30 e 60 min. Transfer an accurately weighed portion of the powder, equivalent to about 200 mg in capsule. The concentration of dissolved powder was calculated from the UV absorbancy values obtained at 291 nm, results are the mean of six determinations.

RESULTS AND DISCUSSION

According to Himmelreich et al. (1) the IR absorption spectrum of the various different characteristic show differences in the detailed shape and intensities of some of the large absorption bands. Specifically, the carbonyl (carbamate) stretching frequency (1700-1730 cm^{-1}) and -NH stretching frequency (3340-3410 cm^{-1}) were different in each form and were used to identify the three polymorphs. batche 567567 showed -NH stretching frequency 3339 cm^{-1} and carbamate stretching frequency 1709 cm^{-1} . However, the batches 567575, 01012 and 56001 presented NH stretching frequency 3354 and 3350 cm^{-1} and carbamate stretching frequency 1736 and 1701 cm^{-1} respectively.

DSC curve of the three samples show some differences in the range 200 – 220°C. Batches 567567 presented a endothermic peak corresponding to the melting point at temperature of 217.3°C and reaction heat -28.63 kJ/kg , 567575 with melting point at 217.3°C and reaction heat -37.88 kJ/kg , 01012 with melting point at 217.4°C and reaction heat -22.18 kJ/kg and 56001 with melting point at 213.6°C and reaction heat of -26.94 kcal/kg (Figure1).

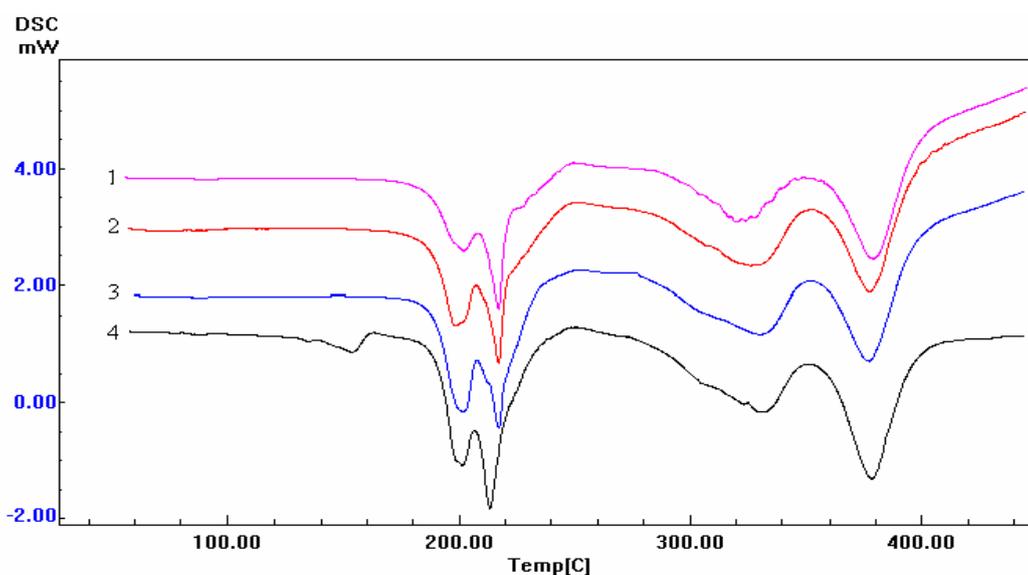


Figure 1. DSC curves of different albendazole batches: curve (1) 567567, curve (2) 567575, curve (3) 01012 and curve (3) 56001.

Analysis of the data obtained from DSC coupled to the photovisual system showed differences melting processes between the Batches. Batche 56001 (Figure2) underwent alteration in volume and change in physical at 211°C, corresponding to the melting point (pictures B), batche 01012 (pictures D, E and F) exhibited a small volume expansion at around 196°C (picture C); batches 567567 and 567575 reveals a thermal behavior well defined in its melting point (picture H).

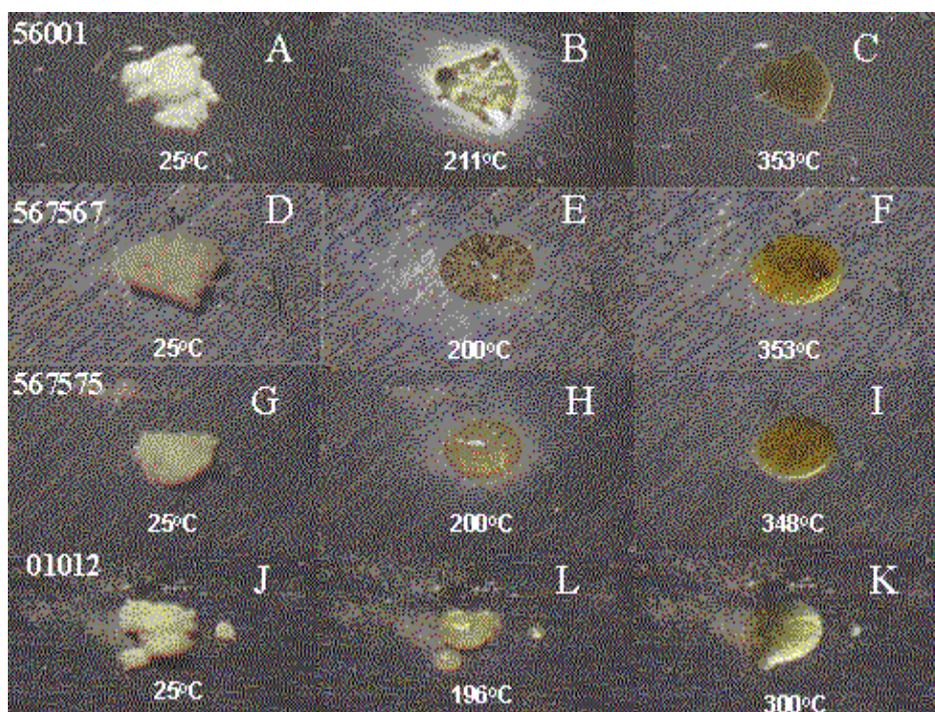


Figure 2. Pictures of different albendazole batches DSC coupled to the photovisual system.

The comparison of samples from four different lots revealed the value of photovisual system in the quality control of the raw material.

The powder dissolved profiles of raw materials are given in figure 3. All of the samples dissolved slowly and at completion of the dissolution test suspended particles were visible in the dissolution medium. The dissolution of batche 01012, however, was better than the other batches (Figure 4 and Table 1). This could be a result of the drug solubility differences

between batches. Some investigators had shown that kneading poorly soluble drug could improve the dissolution of the drug with differences median particle diameters.

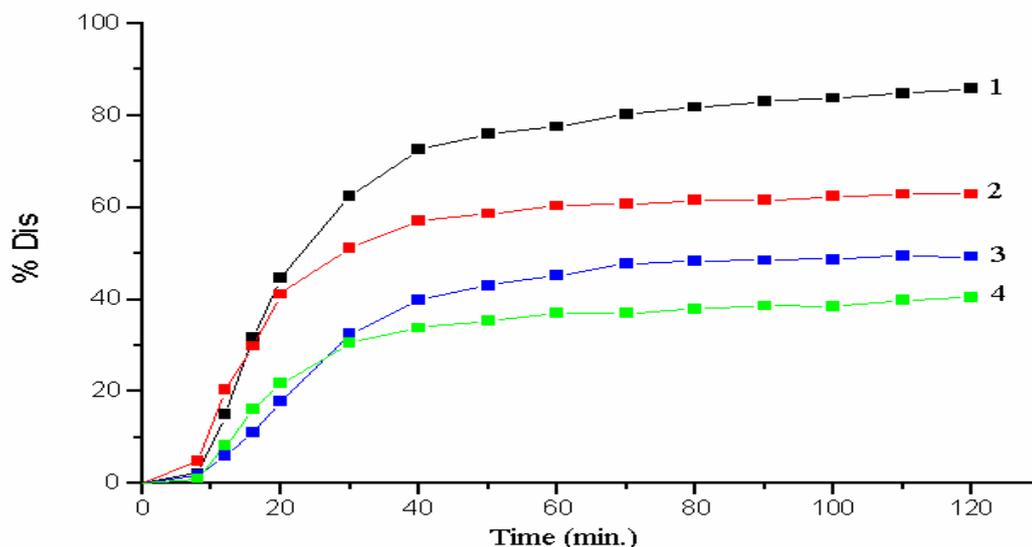


Figure 3. Dissolution profiles of different obtained by albendazole batches: (1) 01012, (2) 56001, (3) 567575 and (4) 567567.

Table 1. In vitro correlation statistics parameters Difference factor (F1) and Similarity factor (F2)*

Points	Batche (R)* x Batche (T ₁)		Batche (R) x Batche (T ₂)		Batche (R) x Batche (T ₃)	
	Difference factor (F1)	Similarity factor (F2)	Difference factor (F1)	Similarity factor (F2)	Difference factor (F1)	Similarity factor (F2)
1	39.00**	74.23	87.00	57.65	78.50	59.83
2	56.95	61.34	53.60	77.33	61.25	68.13
3	70.00	51.47	30.03	81.07	47.78	66.92
4	82.79	43.76	22.41	81.91	34.71	69.05
5	78.50	40.87	15.14	83.72	25.47	70.42
6	67.14	40.40	15.25	74.67	17.48	72.26
7	52.99	41.52	19.18	60.17	16.47	68.56
8	39.70	42.96	24.07	49.92	18.55	59.08
9	33.65	43.64	29.34	41.92	21.56	50.75
10	31.46	42.70	34.15	35.91	25.31	43.34
11	31.50	39.97	38.49	31.04	29.23	37.23
12	32.57	36.42	42.51	26.87	33.06	32.18
13	34.22	32.67	45.93	23.42	36.58	28.00
14	36.21	29.01	48.97	20.41	39.91	24.35

* Two dissolution profiles are considered similar when the f2 value is > 50 and f1 < 10.

** Batches: R (Reference), T₁ (56001), T₂ (567567) and T₃ (567575).

*** Each value represents the mean of six determinations.

CONCLUSION

Dissolution and DSC are techniques are still developing and many new variants and applications are reported each year. Combined DSC techniques with microscopy instruments are using detect in purity of new batches of drug substance, or for early detection of a new polymorphic form.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank the financing organ: CAPES / CNPq / ANVISA-MS / FINEP for the technical and financial support for this project.

REFERENCES

1. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD 20852.
2. R. O. Macedo et al, *Thermal Analysis and Calorimetry*. 2000, 59
3. Souza, F. S., Veras, J.W. E. and Macêdo, R.O., *Thermochim. Acta* 6979 (2002)1-8.
4. J. L. Ford and P.Tmmins., *Phamaceutical Thermal Analysis: Techiques and Applications*, Halsted Press,new Yor,NY, USA.
5. Dollimore, D. et al .,*Thermochem. Acta.*,1996. 284. 115.

ANEXOS - CAPÍTULO IX

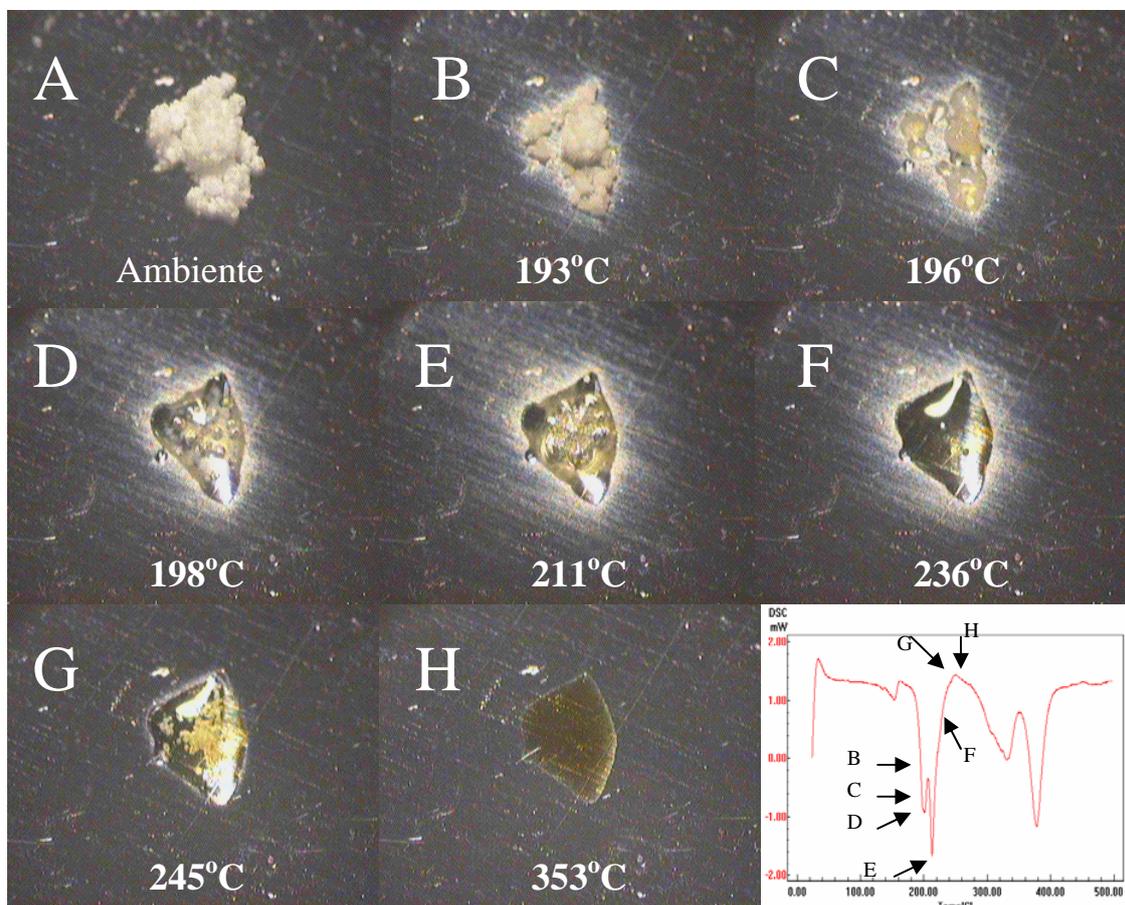


Figura 2A. Pictures and DSC curve of Albendazole drug substance (batche 56001)

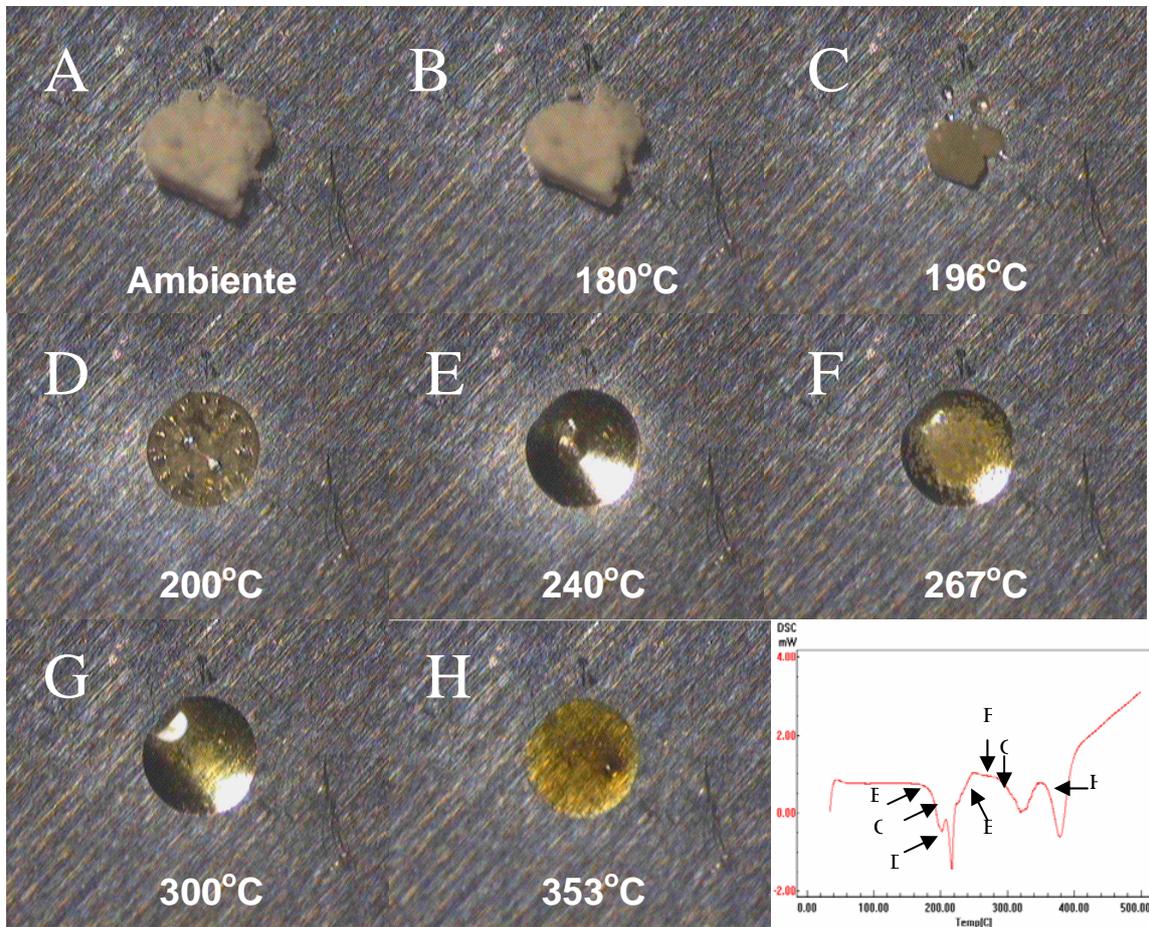


Figure 2B. Pictures and DSC curve of Albendazole drug substance (batche 567567)

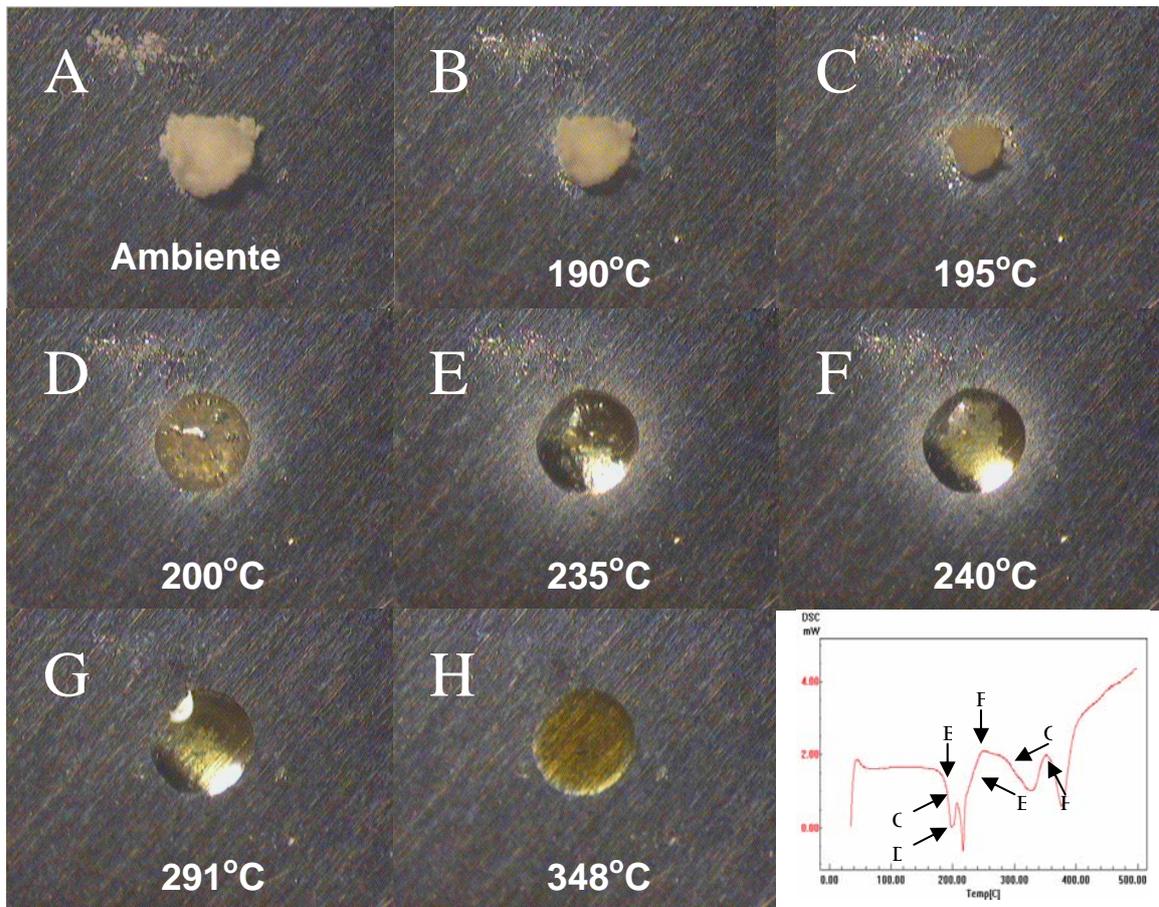


Figure 2C. Pictures and DSC curve of Albendazole drug substance (batche 567575)

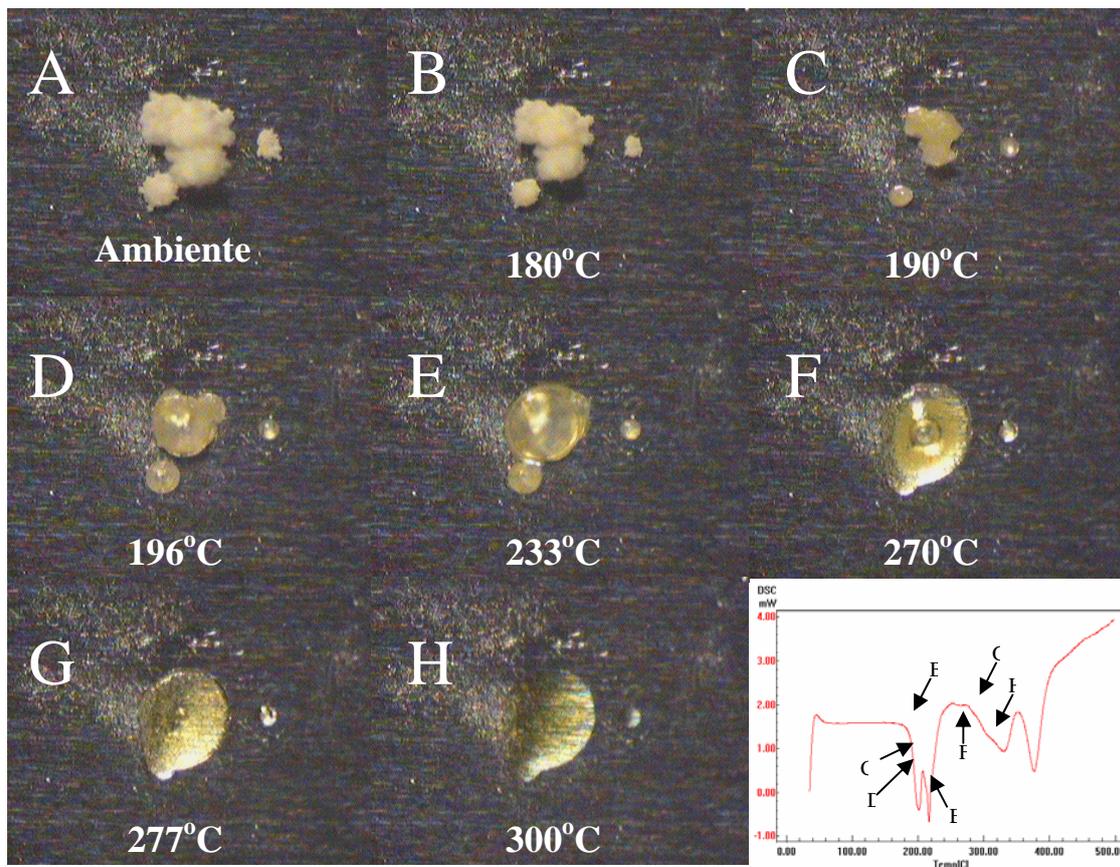


Figure 2D. Pictures and DSC curve of Albendazole drug substance (batche 01012)

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](#)