



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

MARCOS GIOVANI RODRIGUES DA SILVA

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO
PROLONGADA DE BROMOPRIDA – AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO USO DE
MATRIZES GELIFICANTES E INSOLÚVEIS

Rio de Janeiro

2011

S586d

Silva, Marcos Giovani Rodrigues da.

Desenvolvimento de novas formulações de liberação prolongada de bromoprida - avaliação comparativa do uso de matrizes gelificantes e insolúveis / Marcos Giovani Rodrigues da Silva; orientadores Lucio Mendes Cabral, Valéria Pereira de Sousa. – Rio de Janeiro: UFRJ, Faculdade de Farmácia, 2011.

xxxii, 175f. : il. col. ; 30cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – UFRJ / Faculdade de Farmácia, 2011.

Inclui bibliografia.

1. Liberação sustentada. 2. Hidroxipropilmetilcelulose. 3. Bromoprida. 4. Compressão direta. 5. Perfis de dissolução. 6. Correlação *in vitro/in vivo*. I. Cabral, Lucio Mendes. II. Sousa, Valéria Pereira de. III. Título.

CDD 615.19

Marcos Giovani Rodrigues da Silva

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS
FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO
PROLONGADA DE BROMOPRIDA –
AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO USO
DE MATRIZES GELIFICANTES E
INSOLÚVEIS.

Dissertação de mestrado apresentada
ao programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas, Faculdade de
Farmácia, Universidade Federal do Rio
de Janeiro, como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em
Ciências Farmacêuticas.

Orientadores: Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral
Prof. Dra. Valéria Pereira de Sousa

Rio de Janeiro
Maio de 2011

Marcos Giovani Rodrigues da Silva

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS
FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO
PROLONGADA DE BROMOPRIDA –
AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO USO
DE MÁTRIZES GELIFICANTES E
INSOLÚVEIS.

Dissertação de mestrado apresentada
ao programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas, Faculdade de
Farmácia, Universidade Federal do Rio
de Janeiro, como requisito parcial à
obtenção do título de Mestre em
Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 05 de maio de 2011.

Orientadores:

Lúcio Mendes Cabral, Prof. Dr., DMED – UFRJ

Valéria Pereira de Sousa, Prof. Dra., DMED – UFRJ

Banca examinadora:

Carlos Rangel Rodrigues, Prof. Dr., DMED – UFRJ

François Germain Noel, Prof. Dr., ICB – UFRJ

José Carlos S. Gonçalves, Prof. Dr., DMED – UFRJ

À minha família: Márcia, Gabriela,
Giovana e Giuliana, meus amores, razão
de toda minha felicidade e realizações.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por estar ao meu lado em todos os momentos de minha vida.

A minha esposa Márcia e filhas Gabriela, Giovana e Giuliana, por todo amor e carinho, e por entenderem os motivos de minhas ausências.

À minha mãe, Gracinda, e em memória de meu pai, José Luiz, pilares de minha vida e meus melhores exemplos de humildade, honestidade e perseverança.

À Marinha do Brasil que, por intermédio do Laboratório Farmacêutico da Marinha, em muito contribuiu para a realização deste e inúmeros projetos anteriores em minha vida.

Aos comandantes Jayme, Nabuco e Átila, e a Tenente Elisângela, responsáveis diretos por minha indicação para realização da seleção do mestrado. Muito obrigado!

Aos comandantes Sérgio, Diniz e Paulo Ricardo, que disponibilizaram as instalações, equipamentos e materiais necessários à viabilização e evolução do projeto. Muito obrigado!

Aos professores doutores Lúcio Cabral e Valéria Pereira de Sousa, orientadores e co-responsáveis por esta conquista. Obrigado pelo apoio, ensinamentos e respeito profissional.

Aos professores Gisela Maria e Eduardo Ricci, banca de acompanhamento. Obrigado pelas orientações e devidas correções.

Aos comandantes e amigos Alex, Arruda, Márcia, Mangele, Paulo, Ruben e Sérgio, pelas dicas e apoio prestado quando foi necessário, aos Tenentes Christiano, Gouvêa, Fabiane, Marco Veiga, Fernanda, Raquel, Vanessa, Letícia, Francisco e Geisa, e ao corpo técnico, especialmente à Ana, Ângela, Aline, Armando, Fabíola, Luis, Fátima, Eliane e Fabrício, sempre prontos a ajudar. Muito obrigado!

Aos amigos do Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica/UFRJ: Alice, Arídio, Carla, Carol, Cide, Eduardo, Flávia, Gisele, Jacqueline, Lidiane, Luis Cláudio, Luiza, Maísa, Michele, Tarek, Thiago, Túlio, Vinícius e Viviane. Obrigado por tudo! Muito sucesso para vocês!

"Quem sabe concentrar-se numa coisa e insistir nela como único objetivo, obtém, ao fim e ao cabo, a capacidade de fazer qualquer coisa." (Mahatma Gandhi)

RESUMO

SILVA, Marcos Giovani Rodrigues da. Desenvolvimento de novas formulações de liberação prolongada de bromoprida – avaliação comparativa do uso de matrizes gelificantes e insolúveis. Rio de Janeiro, 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

Este estudo teve como objetivo desenvolver um novo sistema de liberação prolongada de bromoprida (BPD) como alternativa para a forma farmacêutica de péletes, a fim de obter uma resposta farmacológica mais específica, por um tempo prolongado, reduzindo os efeitos adversos e empregando uma tecnologia de fabricação mais simples, rápida e menos onerosa.

As técnicas de difração de raios X (DRX) e calorimetria diferencial exploratória (DSC) foram usadas nos estudos de pré-formulação para a caracterização do fármaco e excipientes, e nos estudos de compatibilidade e estabilidade da mistura física e da formulação desenvolvida.

A espectroscopia de ultravioleta (UV) foi empregada na análise quantitativa de bromoprida nas formulações desenvolvidas e na determinação da porcentagem de bromoprida liberada a partir dos comprimidos nos ensaios de dissolução.

Para avaliar o agente de liberação prolongada ideal, algumas formulações foram preparadas com matrizes gelificantes e insolúveis em três diferentes proporções (1:1, 1:2 e 1:3), cujos perfis de dissolução foram comparados com o do medicamento de referência (MEDREF), DIGESAN[®] *Retard* 20 mg, em três meios de dissolução na faixa de pH de 1,2 - 6,8. Como ferramentas de avaliação foram

usados a análise de variância (ANOVA fator único) e o método independente de modelo (cálculo de f_1 e f_2).

A formulação mais promissora, BPD/ HPMC 1:2 e o MEDREF foram avaliados em gradiente de pH de dois meios de dissolução (HCl 0,1 M/ TFPM pH 6,8).

Os resultados sugeriram uma possível equivalência farmacêutica. No entanto, os dados analíticos do percentual liberado de BPD do biolote de MEDREF, nas condições de análise, não produziram correlação linear satisfatória com os dados clínicos das frações absorvidas de BPD em função do tempo.

Vários meios e condições foram testados a fim de desenvolver uma nova metodologia e estabelecer uma correlação linear entre o perfil de dissolução e a taxa de absorção de bromoprida a partir do MEDREF.

A análise estatística mostrou uma diferença significativa entre os perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 e do biolote, quando aplicada a metodologia de correlação *in vitro/ in vivo* (CIVIV) desenvolvida no trabalho atual, sugerindo um prognóstico desfavorável para os estudos de bioequivalência.

Os resultados mostraram que é viável a formulação de comprimidos de liberação sustentada de BPD e a obtenção de uma cinética de liberação satisfatória quando comparada ao MEDREF, utilizando HPMC como agente modulador de liberação de fármacos, e uma técnica de fabricação simples, rápida e menos dispendiosa, a compressão direta.

Palavras chaves: Liberação sustentada, Hidroxipropilmetilcelulose. Bromoprida. Compressão direta. Perfis de dissolução. Correlação *in vitro/ in vivo*.

ABSTRACT

SILVA, Marcos Giovanni Rodrigues da. Development of new sustained release formulations of bromopride - a comparative evaluation of the use of gelling and insoluble matrices. Rio de Janeiro, 2011. Dissertation (Master in Pharmaceutical Sciences), Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

This study aimed to develop a novel sustained release system of bromopride (BPD) as an alternative to the pharmaceutical form of pellets, in order to obtain a more specific pharmacological response for a prolonged time, reducing the adverse effects and employing a simpler, faster and less costly manufacturing technology.

X-ray diffraction (XRD) and differential scanning calorimetry (DSC) were used in pre-formulation studies to characterize the drug and excipients, and in compatibility and stability studies of the physical mixture and developed formulation.

Ultraviolet (UV) spectrophotometry was used in the quantitative analysis of bromopride of the developed formulations and for the determination of the percentage of released bromopride from the tablets in dissolution tests.

To evaluate the ideal sustained release agent, formulations were prepared with gelling and insoluble matrices at three different proportions (1:1, 1:2 and 1:3). Dissolution profiles were compared with the dissolution profile of the reference drug, DIGESAN[®] *Retard* 20 mg, in three dissolution media at the pH range of 1.2 - 6.8. Analysis of variance (ANOVA single factor) and model-independent method (calculation of f_1 and f_2) were used as evaluations tools.

The most promising formulation, BPD / HPMC 1:2, and MEDREF were evaluated in two pH gradient dissolution media (0.1 M HCl/ TFPM pH 6.8).

Results suggested a possible pharmaceutical equivalence. However, analytical data of released bromopride from the MEDREF biobatch did not produce satisfactory linear correlation with the clinical data of absorbed fractions of BPD as a function of time.

Various media and conditions were tested in order to develop a new methodology and establish a linear correlation between the dissolution profile and the absorption rate of BPD from MEDREF.

Statistical analysis showed a significant difference between the dissolution profiles of BPD / HPMC 1:2 and biobatch when the methodology with *in vitro/ in vivo correlation* (IVIVC) developed in the present work was applied, suggesting an unfavorable prognostic for bioequivalence studies.

Results showed that it is feasible to formulate sustained release tablets of BPD and obtain satisfactory release kinetics compared to the reference product, using HPMC as a modulator agent for drug delivery, and a simple, faster and less expensive manufacturing technique, the direct compression.

Keywords: Sustained release, Hydroxypropyl methylcellulose. Bromopride. Direct compression. Dissolution profiles. *In vitro/ in vivo correlation*.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 32 |
| 1.1 BROMOPRIDA | 32 |
| 1.1.1 Propriedades | 32 |
| 1.1.2 Farmacodinâmica | 33 |
| 1.1.2.1 Efeito procinético | 33 |
| 1.1.2.2 Efeito antiemético | 33 |
| 1.1.2.3 Efeitos adversos | 34 |
| 1.1.3 Farmacocinética | 35 |
| 1.1.4 Apresentações farmacêuticas da bromoprida | 37 |
| 1.2 FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA | 38 |
| 1.2.1 Vantagens das FFLM | 40 |
| 1.2.2 Princípios envolvidos no retardo da liberação de fármacos | 40 |
| 1.2.2.1 Dispositivos matriciais | 41 |
| 1.2.2.2 Dispositivos de reservatório | 44 |
| 1.2.3 Tecnologias de fabricação das FFLM | 44 |
| 1.2.3.1 Preparação dos grânulos de liberação prolongada | 45 |
| 1.2.3.1.1 Técnica de <i>spray drying</i> | 45 |
| 1.2.3.1.2 Preparação de péletes de liberação prolongada | 46 |
| 1.2.3.1.3 Vantagens da técnica de <i>spray drying</i> sobre a peletização | 47 |
| 1.2.3.2 Preparação de comprimidos matriciais de liberação prolongada | 47 |
| 1.2.4 Avaliação das cinéticas de dissolução das FFLM | 48 |

| | |
|---|-----------|
| 1.2.4.1 Métodos estatísticos | 49 |
| 1.2.4.2 Métodos independentes de modelos | 50 |
| 1.2.4.3 Métodos dependentes de modelos matemáticos | 50 |
| 1.3 PLANEJAMENTO DE DESENVOLVIMENTO DE FFLM DE BROMOPRIDA | 53 |
| 1.3.1 Agentes moduladores de liberação | 54 |
| 1.3.1.1 Hidroxipropilmetilcelulose | 54 |
| 1.3.1.2 Viscogel [®] B8 | 55 |
| 1.3.1.3 Etilcelulose | 57 |
| 1.3.2 Processo de fabricação | 58 |
| 1.4 ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO | 59 |
| 1.5 ESTUDOS DE ESTABILIDADE | 61 |
| 2 OBJETIVOS | 63 |
| 2.1 OBJETIVO PRINCIPAL | 63 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 63 |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS | 64 |
| 3.1 MATERIAL | 64 |
| 3.1.1 Insumos | 64 |
| 3.1.2 Reagentes | 64 |
| 3.1.3 Equipamentos | 65 |

| | |
|---|----|
| 3.1.4 Acessórios | 66 |
| 3.2 MÉTODOS | 66 |
| 3.2.1 Estudos de pré-formulação | 66 |
| 3.2.1.1 Caracterização da bromoprida | 66 |
| 3.2.1.1.1 Determinação do ponto de fusão | 67 |
| 3.2.1.1.2 Espectrofotometria de absorção no infravermelho | 67 |
| 3.2.1.1.3 Espectrofotometria de absorção no ultravioleta | 67 |
| 3.2.1.1.4 Difração de raios-X | 67 |
| 3.2.1.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura | 68 |
| 3.2.1.2 Ensaio de pureza | 68 |
| 3.2.1.2.1 Determinação da perda por dessecação | 68 |
| 3.2.1.2.2 Calorimetria exploratória diferencial | 68 |
| 3.2.1.3 Determinação do teor de bromoprida nas amostras | 69 |
| 3.2.1.4 Estudos de compatibilidade | 69 |
| 3.2.2 Preparação dos comprimidos por compressão direta | 69 |
| 3.2.3 Análise dos comprimidos | 70 |
| 3.2.3.1 Peso médio | 70 |
| 3.2.3.2 Dureza | 70 |
| 3.2.3.3 Friabilidade | 70 |
| 3.2.3.4 Doseamento de bromoprida nas formulações | 71 |
| 3.2.4 Perfis de dissolução dos comprimidos matriciais | 72 |
| 3.2.4.1 Seletividade | 72 |
| 3.2.4.1.1 Preparo dos meios de dissolução | 72 |
| 3.2.4.1.2 Preparo de amostras simuladas de excipientes | 72 |
| 3.2.4.1.3 Avaliação da seletividade do método | 73 |
| 3.2.4.2 Construção das curvas de calibração | 73 |
| 3.2.4.3 Ensaio de dissolução | 74 |
| 3.2.4.4 Avaliação dos perfis de dissolução | 75 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.4.4.1 Método estatístico – Análise de variância de fator único | 75 |
| 3.2.4.4.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2 | 76 |
| 3.2.4.4.3 Método dependente de modelos - cinética de liberação de BPD | 76 |
| 3.2.5 Desenvolvimento de metodologia de dissolução do MEDREF que estabeleça uma correlação <i>in vitro/in vivo</i> | 77 |
| 3.2.5.1 Condições do ensaio n° 1 | 78 |
| 3.2.5.2 Condições do ensaio n° 2 | 78 |
| 3.2.5.3 Condições do ensaio n° 3 | 78 |
| 3.2.5.4 Condições do ensaio n° 4 | 78 |
| 3.2.5.5 Condições do ensaio n° 5 | 79 |
| 3.2.5.6 Condições do ensaio n° 6 | 79 |
| 3.2.5.7 Condições do ensaio n° 7 | 79 |
| 3.2.5.8 Condições do ensaio n° 8 | 79 |
| 3.2.5.9 Condições do ensaio n° 9 | 80 |
| 3.2.5.10 Condições do ensaio n° 10 | 81 |
| 3.2.5.11 Condições do ensaio n° 11 | 81 |
| 3.2.5.12 Parâmetros de amostragem | 81 |
| 3.2.5.13 Construção da curva de calibração | 81 |
| 3.2.5.14 Investigação de uma correlação <i>in vitro/ in vivo</i> | 82 |
| 3.2.5.15 Validação parcial da metodologia desenvolvida | 82 |
| 3.2.6 Investigação de uma possível bioequivalência entre a formulação BPD/HPMC 1:2 e o MEDREF | 83 |
| 3.2.7 Estudos de estabilidade | 83 |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 84 |
| 4.1 ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO | 84 |
| 4.1.1 Caracterização da bromoprida | 84 |
| 4.1.1.1 Determinação do ponto de fusão | 84 |

| | |
|--|------------|
| 4.1.1.2 Espectrofotometria de absorção no infravermelho | 84 |
| 4.1.1.3 Espectrofotometria de absorção no ultravioleta | 85 |
| 4.1.1.4 Difração de raios-X | 86 |
| 4.1.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura | 87 |
| 4.1.2 Ensaio de pureza | 88 |
| 4.1.2.1 Determinação da perda por dessecação | 88 |
| 4.1.2.2 Calorimetria exploratória diferencial | 88 |
| 4.1.3 Ensaio de compatibilidade | 89 |
| 4.1.3.1 Compatibilidade entre BPD e HPMC 100.000 cps | 89 |
| 4.1.3.2 Compatibilidade entre BPD e CM - 102 | 91 |
| 4.1.3.3 Compatibilidade entre BPD e estearato de magnésio | 94 |
| 4.2 DETERMINAÇÃO DO TEOR DE BROMOPRIDA NAS AMOSTRAS | 97 |
| 4.3 OBTENÇÃO DOS COMPRIMIDOS MATRICIAIS DE BROMOPRIDA | 97 |
| 4.4 ANÁLISES DOS COMPRIMIDOS | 98 |
| 4.4.1 Ensaio físicos | 98 |
| 4.4.2 Doseamento de bromoprida nas formulações | 100 |
| 4.5 PERFIS DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES PROPOSTAS | 101 |
| 4.5.1 Perfis de dissolução em HCl 0,1 M | 101 |
| 4.5.1.1 Seletividade | 101 |
| 4.5.1.2 Curva de calibração de BPD em HCl 0,1 M (pH 1,5) | 102 |
| 4.5.1.3 Perfis de dissolução das formulações de BPD/HPMC e do MEDREF | 103 |
| 4.5.1.4 Perfis de dissolução das formulações de BPD/VCG e do MEDREF | 107 |
| 4.5.1.5 Perfis de dissolução das formulações de BPD/EC e do MEDREF | 109 |
| 4.5.1.6 Avaliação dos perfis de dissolução das novas FFLM em HCl 0,1 M | 111 |

| | |
|--|------------|
| 4.5.1.6.1 Método estatístico – Análise de variância de fator único | 111 |
| 4.5.1.6.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2 | 112 |
| 4.5.2 Perfis de dissolução em TFPM (pH 6,8) | 113 |
| 4.5.2.1 Seletividade | 113 |
| 4.5.2.2 Curva de calibração de BPD em TFPM (pH 6,8) | 114 |
| 4.5.2.3 Perfis de dissolução das formulações selecionadas de BPD/HPMC | 115 |
| 4.5.2.4 Avaliação dos perfis de dissolução das formulações em TFPM (pH 6,8) | 116 |
| 4.5.2.4.1 Método estatístico – Análise de variância de fator único | 117 |
| 4.5.2.4.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2 | 117 |
| 4.5.3 Perfis de dissolução em tampão de acetato de sódio (pH 4,5) | 118 |
| 4.5.3.1 Seletividade | 118 |
| 4.5.3.2 Curva de calibração de BPD em TAS (pH 4,5) | 119 |
| 4.5.3.3 Perfis de dissolução da formulação de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF | 120 |
| 4.5.3.4 Avaliação dos perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 em TAS (pH 4,5) | 121 |
| 4.5.3.4.1 Método estatístico – Análise de variância de fator único | 122 |
| 4.5.3.4.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2 | 122 |
| 4.5.4 Perfis de dissolução em água purificada | 123 |
| 4.5.4.1 Seletividade | 123 |
| 4.5.4.2 Curva de calibração de BPD em água purificada | 124 |
| 4.5.4.3 Perfis de dissolução da formulação de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF | 125 |
| 4.5.4.4 Avaliação dos perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 em água | 126 |
| 4.5.4.4.1 Método estatístico – Análise de variância de fator único | 127 |
| 4.5.4.4.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2 | 128 |
| 4.5.5 Perfis de dissolução em HCl 0,1 M / TFPM (pH 6,8) | 128 |
| 4.5.5.1 Avaliação dos perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF | 128 |
| 4.5.5.1.1 Método estatístico – Análise de variância de fator único | 130 |
| 4.5.5.1.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2 | 130 |
| 4.5.5.2 Avaliação do perfil de dissolução de BPD/HPMC 1:2,5 | 131 |

| | |
|---|-----|
| 4.5.5.2.1 Método estatístico – Análise de variância de fator único | 132 |
| 4.5.5.2.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2 | 132 |
| 4.5.5.3 Avaliação do perfil de dissolução de BPD/HPMC 1:2 EM e 1:2 CC | 133 |
| 4.5.5.3.1 Método estatístico – Análise de variância de fator único | 135 |
| 4.5.5.3.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2 | 136 |
| | |
| 4.6 METODOLOGIA DE DISSOLUÇÃO DO MEDREF COM CIVIV | 137 |
| | |
| 4.6.1 Curva de calibração de BPD em HCl 0,1 M (pH 1) | 138 |
| | |
| 4.6.2 Desenvolvimento de metodologia de dissolução | 139 |
| 4.6.2.1 Escolha do aparato | 140 |
| 4.6.2.2 Definição da velocidade de rotação | 141 |
| 4.6.2.3 Definição das composições e dos volumes dos meios de dissolução | 144 |
| | |
| 4.6.3 Perfis de dissolução do MEDREF em condições diversas | 145 |
| | |
| 4.6.4 Investigação da CIVIV | 148 |
| | |
| 4.6.5 Avaliação comparativa da metodologia desenvolvida | 151 |
| 4.6.5.1 Método estatístico - Análise de variância de fator único | 152 |
| 4.6.5.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2 | 152 |
| | |
| 4.7 INVESTIGAÇÃO DE UMA POSSÍVEL EQUIVALÊNCIA ENTRE A FORMULAÇÃO BPD/HPMC 1:2 E O MEDREF | 153 |
| | |
| 4.7.1 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2 | 153 |

| | |
|--|-----|
| 4.7.2 Método estatístico – Análise de variância de fator único | 154 |
| 4.7.3 Comparação entre o método com CIVIV e aquele que sinalizou uma possível equivalência farmacêutica | 156 |
| 4.8 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DE BPD | 157 |
| 4.9 ESTUDO DE ESTABILIDADE | 159 |
| 5 CONCLUSÕES | 163 |
| 6 PERSPECTIVAS FUTURAS | 165 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 167 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|---|
| AC | ácido cítrico |
| ANOVA | análise de variância |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| AML | agente modulador de liberação |
| ASE | amostras simuladas de excipientes |
| ASC | área sob a curva |
| BHE | barreira hematoencefálica |
| BL | blister |
| BPD | bromoprida |
| BPD/HPMC 1:1 | formulação de 1 parte de BPD para 1 parte de HPMC |
| BPD/HPMC 1:2 | formulação de 1 parte de BPD para 2 partes de HPMC |
| BPD/HPMC 1:2 EM | BPD/HPMC 1:2 com 2% de estearato de magnésio |
| BPD/HPMC 1:2 CC | BPD/HPMC 1:2 com 5% de carbonato de cálcio |
| BPD/HPMC 1:2,5 | formulação de 1 parte de BPD para 2,5 partes de HPMC |
| BPD/HPMC 1:3 | formulação de 1 parte de BPD para 3 partes de HPMC |
| BPD/VCG 1:1 | formulação de 1 parte de BPD para 1 parte de VCG |
| BPD/VCG 1:2 | formulação de 1 parte de BPD para 2 partes de VCG |
| BPD/VCG 1:3 | formulação de 1 parte de BPD para 3 partes de VCG |
| BPD/EC 1:1 | formulação de 1 parte de BPD para 1 parte de EC |
| BPD/EC 1:2 | formulação de 1 parte de BPD para 2 partes de EC |
| BPD/EC 1:3 | formulação de 1 parte de BPD para 3 partes de EC |
| CC | carbonato de cálcio |
| CD | compressão direta |
| CEMB | comprimidos emblistados |
| CFE | comprimidos fora da embalagem |
| CIVIV | correlação <i>in vitro/ in vivo</i> |
| CM – 102 | celulose microcristalina com área superficial específica entre 1,21 e 1,30 m ² / g |
| CME | concentração mínima eficaz |
| CMS | concentração máxima segura |
| CP | concentração plasmática |
| DP | desvio padrão |

| | |
|---------|--|
| DPR | desvio padrão relativo |
| DRX | Difração de Raios-X |
| DSC | <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (Calorimetria Exploratória Diferencial) |
| EC | etilcelulose |
| EM | estearato de magnésio |
| Fa | fração absorvida |
| Fa WN R | fração absorvida segundo Wagner Nelson |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> (Órgão Regulador Sanitário dos Estados Unidos da América) |
| FFLI | formas farmacêuticas de liberação imediata |
| FFLM | formas farmacêuticas de liberação modificada |
| FTIR | <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier) |
| HPMC | hidroxipropilmetilcelulose |
| ICH | <i>Internacional Conference on Harmonization</i> (Conferência Internacional sobre Harmonização) |
| IV | infravermelho |
| Ki | constante de dissociação |
| LabCQ | Laboratório de Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos |
| LabTIF | Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica |
| LFM | Laboratório Farmacêutico da Marinha |
| MANOVA | análise de variância multivariada |
| MEDREF | medicamento de referência |
| MEG | monoestearato de glicerila |
| MEV | microscopia eletrônica de varredura |
| MFT | mistura física total |
| MMT | montmorilonita |
| MS | Ministério da Saúde |
| NTS | núcleo do trato solitário |
| pH | potencial de hidrogênio iônico |
| % p/v | concentração peso (g) por volume (mL) |

| | |
|----------------|---|
| % v/v | concentração volume (mL) por volume (mL) |
| q.s.p | quantidade suficiente para |
| r | coeficiente de correlação |
| r ² | coeficiente de determinação |
| rpm | rotações por minuto |
| SQR | substância química de referência |
| SQT | substância química de trabalho |
| TAS | solução tampão de acetato de sódio |
| TFPM | solução tampão de fosfato de potássio monobásico |
| TMD | tempo médio de dissolução |
| TMR | tempo médio de residência |
| T _g | transição vítrea |
| UFRJ | Universidade Federal do Rio de Janeiro |
| UR | umidade relativa |
| USP | <i>The United States Pharmacopeia</i> (Farmacopéia Americana) |
| UV | ultravioleta |
| VCG | Viscogel [®] B8 |
| VIS | visível |
| ZGQ | zona do gatilho quimiorreceptora |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Figura 1 | Grupos ionizáveis na estrutura química da bromoprida (C ₁₄ H ₂₂ BrN ₃ O ₂). | 32 |
| Figura 2 | Percentual de registros ativos de bromoprida por apresentação farmacêutica (dados extraídos de BRASIL, 2008). | 37 |
| Figura 3 | Perfis típicos de concentração plasmática (CP) em função do tempo. (a) manutenção da CP terapêutica constante (curva A) e (b) garantia de que a CP de fármaco permanece na faixa terapêutica por um período satisfatório. CMS = concentração máxima segura e CME = concentração mínima eficaz (adaptado de AULTON, 2005). | 53 |
| Figura 4 | Estrutura química do hidroxipropilmetilcelulose, R = H, -CH ₃ ou - (OCH ₂ CHCH ₃) _x OH, adaptada de Fahs e colaboradores (2010). | 54 |
| Figura 5 | Estrutura idealizada da bentonita, disponível em http://www.ima-eu.org/fileadmin/downloads/publications/factsheets/Bentonite_Mineral_Factsheet_EN_.pdf , com acesso em 16/09/2010. | 56 |
| Figura 6 | Estrutura química da etilcelulose, adaptada de Shi e colaboradores (2009). | 57 |
| Figura 7 | Espectros de IV dos lotes A, B e C de bromoprida e da SQT. | 85 |
| Figura 8 | Espectros de UV dos lotes A, B e C de bromoprida e da SQT, após varredura na faixa 230 a 350 nm. | 86 |
| Figura 9 | Difratogramas dos lotes A, B e C de bromoprida e da SQT. | 87 |
| Figura 10 | Fotografias das formas cristalinas do lote A de bromoprida obtidas por Microscopia Eletrônica de Varredura nos aumentos de (a) x 1500, (b) x 5000. | 87 |
| Figura 11 | Curvas de DSC das amostras de BPD e BPD SQT, exibindo os resultados para o evento de fusão da BPD na faixa de 151 a 155 °C (F. Bras 5 ^a Ed., 2010) e de decomposição na faixa de 285,28 a 292,52 °C. | 88 |
| Figura 12 | Padrões de DRX dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e HPMC 100.000 cps antes e após o estudo de estabilidade acelerada. | 90 |
| Figura 13 | Curvas de DSC dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e HPMC 100.000 cps antes de ser submetida às condições estressantes do estudo de estabilidade acelerada. | 91 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| Figura 14 | Curvas de DSC dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e HPMC 100.000 cps mantida em câmara climática a 40 °C e 75% de UR por 90 dias. | 91 |
| Figura 15 | Padrões da DRX dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e CM-102 antes e após estudo de estabilidade acelerada. | 92 |
| Figura 16 | Curvas de DSC dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e CM-102 antes de ser submetida às condições estressantes do estudo de estabilidade acelerada. | 93 |
| Figura 17 | Curvas de DSC dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e CM-102 mantida em câmara climática a 40 °C e 75% de UR por 90 dias. | 94 |
| Figura 18 | Padrões de DRX dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e estearato de magnésio antes e após estudo de estabilidade acelerada. | 95 |
| Figura 19 | Curvas de DSC dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BDP e estearato de magnésio antes de ser submetida às condições estressantes do estudo de estabilidade acelerada. | 96 |
| Figura 20 | Curvas de DSC dos ensaios de compatibilidade da mistura física de bromoprida e estearato de magnésio, mantida em câmara climática a 40 °C e 75% de UR por 90 dias. | 96 |
| Figura 21 | Curvas de absorção no UV das soluções da SQT em HCl 0,1 M (A) e ASE/ HPMC (B). | 102 |
| Figura 22 | Curva de calibração da bromoprida SQT em HCl 0,1 M em pH 1,5. | 103 |
| Figura 23 | Fotografia de comprimidos intumescidos da formulação BPD/HPMC 1:3 ao final de 60 min do ensaio de dissolução. | 104 |
| Figura 24 | Comparação entre os perfis de dissolução das formulações de BPD/HPMC e do MEDREF em HCl 0,1 M (pH 1,5). | 105 |
| Figura 25 | Comparação entre os perfis de dissolução das formulações de BPD/VCG e do MEDREF em HCl 0,1 M (pH 1,5). | 108 |
| Figura 26 | Fotografia dos resíduos laminados dos comprimidos da formulação de BPD/VCG 1:3, após 60 min do ensaio de dissolução. | 108 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| Figura 27 | Fotografia de resíduos insolúveis dos comprimidos da formulação BPD/EC 1:3, retirados da cesta após 60 min do ensaio de dissolução. | 110 |
| Figura 28 | Comparação entre os perfis de dissolução das formulações de BPD/EC e do MEDREF em HCl 0,1 M (pH 1,5). | 110 |
| Figura 29 | Curvas de calibração para avaliação da interferência dos ASE na leitura das absorbâncias referentes à BPD durante os ensaios de dissolução utilizando TFPM (pH 6,8). | 114 |
| Figura 30 | Curva de calibração de BPD SQT em TFPM (pH 6,8). | 115 |
| Figura 31 | Comparação entre os perfis de dissolução das formulações de BPD/HPMC selecionadas e do medicamento de referência em TFPM (pH 6,8). | 117 |
| Figura 32 | Curvas de calibração para avaliação da interferência dos ASE na leitura das absorbâncias referentes à BPD durante os ensaios de dissolução utilizando TAS (pH 4,5). | 119 |
| Figura 33 | Curva de calibração de BPD SQT em TAS (pH 4,5). | 120 |
| Figura 34 | Comparação entre os perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em TAS (pH 4,5). | 122 |
| Figura 35 | Curvas de calibração para avaliação da interferência dos ASE na leitura das absorbâncias referentes à BPD durante os ensaios de dissolução em água purificada. | 124 |
| Figura 36 | Curva de calibração de BPD SQT em água purificada | 125 |
| Figura 37 | Comparação entre os perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em água purificada. | 127 |
| Figura 38 | Comparação entre os perfis de dissolução da formulação de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em HCl 0,1 M/ TFPM (pH 6,8). | 129 |
| Figura 39 | Fotografia de comprimidos da formulação BPD/HPMC 1:2 antes e após 420 min de ensaio de dissolução nos meios combinados de HCl 0,1 M/ TFPM (pH 6,8), produzida em 05/05/2010 no LFM. | 130 |
| Figura 40 | Comparação entre os perfis de dissolução das novas formulações de BPD/HPMC e do MEDREF em HCl 0,1 M / TFPM (pH 6,8). | 135 |
| Figura 41 | Concentração plasmática de bromoprida em função do tempo nos estados de jejum e pós-prandial no período de 48 horas. | 137 |
| Figura 42 | Curva de calibração da bromoprida SQT em HCl 0,1 M (pH 1). | 139 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| Figura 43 | Perfis de dissolução do MEDREF em HCl 0,1 M, utilizando o aparato 1 em três velocidades de rotação distintas: 50, 75 e 100 rpm. | 143 |
| Figura 44 | Perfis de dissolução do MEDREF em TFPM (pH 7,2), utilizando o aparato 1 em três velocidades de rotação distintas: 50, 75 e 100 rpm. | 143 |
| Figura 45 | Comparação entre os perfis de dissolução do biolote do MEDREF quando submetido aos diferentes ensaios de dissolução que empregaram o aparato 1. | 147 |
| Figura 46 | Comparação entre os perfis de dissolução do biolote do MEDREF quando submetido aos diferentes ensaios de dissolução que empregaram o aparato 3. | 147 |
| Figura 47 | Melhor correlação <i>in vitro/ in vivo</i> estabelecida, no estado de jejum, empregando o método do ensaio nº 7 com amostras do lote 6082150 de DIGESAN [®] Retard 20 mg. | 150 |
| Figura 48 | Melhor correlação <i>in vitro/ in vivo</i> estabelecida, no estado pós-prandial, empregando o método do ensaio nº 7 com amostras do lote 6082150 de DIGESAN [®] Retard 20 mg. | 151 |
| Figura 49 | Comparação dos perfis de dissolução do biolote do MEDREF e da formulação BPD/ HPMC 1:2 no meio de dissolução com CIVIV. | 154 |
| Figura 50 | Comparação entre os perfis de dissolução de três lotes da formulação BPD/HPMC 1:2 e o biolote do MEDREF em HCl 0,01 M (pH 2) e solução TFPM (pH 6,8), segundo as condições do ensaio nº 7. | 155 |
| Figura 51 | Comparação dos perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do biolote do MEDREF em HCl 0,1 M/ TFPM (pH 6,8) e HCl 0,01 M/ TFPM (pH 6,8). | 157 |
| Figura 52 | Curvas de DSC de BPD antes e após o estudo de estabilidade acelerada. | 160 |
| Figura 53 | Curvas de DSC de cada componente e da mistura física total (MFT) da formulação BPD/HPMC 1:2 antes de serem submetidos ao estudo de estabilidade acelerada. | 160 |
| Figura 54 | Comparação entre as curvas de DSC do estudo de estabilidade acelerada da mistura física total (MFT) no instante (T_0), e do material triturado de dois comprimidos: um exposto diretamente às condições estressantes e outro na embalagem primária de blister (BL) PVC/Alumínio, ambos no instante (T_{90}). | 161 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| Figura 55 | Comparação entre os padrões de DRX de BPD nos tempos (T_0) e (T_{90}) do estudo de estabilidade acelerada. | 161 |
| Figura 56 | Comparação entre os padrões de DRX da mistura física total (MFT) dos componentes da formulação BPD/HPMC 1:2 no tempo (T_0), dos comprimidos fora da embalagem (CFE) e dos comprimidos emblistados (CEMB) no tempo (T_{90}) do estudo de estabilidade acelerada. | 162 |
| Figura 57 | Tecnologia Geomatrix®, adaptado de Conte e Maggi (1995). | 165 |
| Figura 58 | Módulos individuais de liberação “Dome Matrix®” e módulos associados em duas configurações, adaptado de Losi e colaboradores (2006) | 166 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|---|-----|
| Tabela 1 | Efeito procinético: elevado (++), moderado (+), baixo (\pm), nenhum (-), não determinado (ND) e Valores de afinidade (K_i) por receptores D_2 (adaptada de TONINI <i>et al.</i> , 2004). | 35 |
| Tabela 2 | Solubilidade e distribuição da bromoprida (BPD) em função do gradiente de pH do TGI (extraído do http://pharma-algorithms.com/webboxes , acessado em 18/06/2009). | 37 |
| Tabela 3 | Composição das amostras simuladas de excipientes que foram testadas como possíveis interferentes. | 73 |
| Tabela 4 | Valores médios do teor de bromoprida em cada amostra. | 97 |
| Tabela 5 | Formulações de bromoprida (BPD) para compressão direta contendo três agentes moduladores de liberação (AML) em diferentes proporções, celulose microcristalina (CM-102) e estearato de magnésio (EM). | 98 |
| Tabela 6 | Novas formulações de bromoprida (BPD) para compressão direta contendo HPMC. | 98 |
| Tabela 7 | Resultados dos ensaios físicos dos comprimidos matriciais de bromoprida das diferentes formulações. | 99 |
| Tabela 8 | Consolidação dos valores médios de teor de bromoprida nos comprimidos e cápsulas. | 100 |
| Tabela 9 | Consolidação dos valores das concentrações e respectivas absorbâncias para construção da curva de calibração da bromoprida em HCl 0,1 M (pH 1,5). | 102 |
| Tabela 10 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em HCl 0,1 M, a partir das formulações com HPMC. | 104 |
| Tabela 11 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em HCl 0,1 M, a partir das formulações com HPMC. | 106 |
| Tabela 12 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em HCl 0,1 M, a partir das formulações com VCG. | 107 |
| Tabela 13 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em HCl 0,1 M, a partir das formulações com EC. | 109 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| Tabela 14 | Resultados da aplicação da análise de variância para comparação entre o perfil de cada uma das formulações desenvolvidas e o perfil do medicamento de referência. | 112 |
| Tabela 15 | Consolidação dos valores calculados de f_1 e f_2 para comparação dos perfis de dissolução em HCl 0,1 M (pH 1,5) no período de 60 min. | 112 |
| Tabela 16 | Consolidação dos valores das absorvâncias das soluções de BPD SQT, em diferentes concentrações em TFPM (pH 6,8), contendo ou não amostras simuladas de excipientes. | 113 |
| Tabela 17 | Consolidação dos valores das concentrações e respectivas absorvâncias para construção da curva de calibração da bromoprida em TFPM (pH 6,8). | 114 |
| Tabela 18 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em TFPM (pH 6,8), a partir das formulações BPD/HPMC 1:2 e BPD/HPMC 1:3 | 116 |
| Tabela 19 | Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução das formulações BPD/HPMC 1:2 e BPD/HPMC 1:3 e do medicamento de referência. | 117 |
| Tabela 20 | Valores calculados de f_1 e f_2 para comparação dos perfis de dissolução em TFPM (pH 6,8). | 118 |
| Tabela 21 | Consolidação dos valores das absorvâncias das soluções de BPD SQT, em diferentes concentrações em TAS (pH 4,5), contendo ou não amostras simuladas de excipientes. | 119 |
| Tabela 22 | Consolidação dos valores das concentrações e respectivas absorvâncias para construção da curva de calibração da bromoprida em TAS (pH 4,5). | 120 |
| Tabela 23 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em TAS (pH 4,5), a partir da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF. | 121 |
| Tabela 24 | Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em TAS (pH 4,5). | 122 |
| Tabela 25 | Consolidação dos valores das absorvâncias das soluções de BPD SQT, em diferentes concentrações em água purificada, contendo ou não amostras simuladas de excipientes. | 123 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| Tabela 26 | Consolidação dos valores das concentrações e respectivas absorbâncias para construção da curva de calibração da bromoprida em água purificada. | 124 |
| Tabela 27 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD, em água purificada, a partir da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF. | 126 |
| Tabela 28 | Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em água purificada. | 128 |
| Tabela 29 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD, em HCl 0,1 M (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8), a partir da formulação BPD/HPMC 1:2. | 129 |
| Tabela 30 | Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em HCl (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8). | 130 |
| Tabela 31 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD, em HCl 0,1 M (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8), a partir da formulação BPD/HPMC 1:2,5. | 131 |
| Tabela 32 | Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2,5 e do MEDREF em HCl 0,1 M (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8). | 132 |
| Tabela 33 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD, em HCl 0,1 M (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8), a partir de BPD/HPMC 1:2 EM, BPD/HPMC 1:2 CC e MEDREF. | 134 |
| Tabela 34 | Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 EM, BPD/HPMC 1:2 CC e do MEDREF em HCl 0,1 M (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8). | 136 |
| Tabela 35 | Valores calculados de f_1 e f_2 pela comparação dos perfis de dissolução das formulações BPD/ HPMC 1:2 EM e BPD/ HPMC 1:2 CC com o MEDREF em HCl 0,1 M/ TFPM (pH 6,8). | 136 |
| Tabela 36 | Consolidação dos valores calculados das áreas sob a curva (ASC) e das frações absorvidas segundo Wagner Nelson (Fa WN R), para os estados de jejum e pós-prandial. | 138 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| Tabela 37 | Consolidação dos valores das concentrações e respectivas absorbâncias para construção da curva de calibração da bromoprida em HCl 0,1 M (pH 1). | 139 |
| Tabela 38 | Valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida em HCl 0,1 M a partir do MEDREF, utilizando o aparato 1 em três velocidades de rotação: 50, 75 e 100 rpm. | 142 |
| Tabela 39 | Valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida em TFPM (pH 7,2) a partir do MEDREF, utilizando o aparato 1 em três velocidades de rotação: 50, 75 e 100 rpm. | 142 |
| Tabela 40 | Solubilidade da bromoprida em diferentes meios de dissolução. | 144 |
| Tabela 41 | Condições dos ensaios de dissolução do biolote de DIGESAN [®] <i>Retard</i> 20 mg, realizados a 37 °C ± 5 °C e sem reposição de meio. | 145 |
| Tabela 42 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD a partir do biolote do MEDREF quando submetido aos diferentes meios de dissolução, empregando o aparato 1. | 146 |
| Tabela 43 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD a partir do biolote do MEDREF quando submetido aos diferentes meios de dissolução, empregando o aparato 3. | 146 |
| Tabela 44 | Valores médios das frações absorvidas (Fa) de BPD, nos estados de jejum e pós-prandial, e dos percentuais acumulados de BPD liberada em cada meio de dissolução, em intervalos semelhantes, no período total de 240 min, quando empregado o aparato 1. | 148 |
| Tabela 45 | Valores médios das frações absorvidas (Fa) de BPD, nos estados de jejum e pós-prandial, e dos percentuais acumulados de BPD liberada em cada meio de dissolução, em intervalos semelhantes, no período total de 270 min, quando empregado o aparato 3. | 149 |
| Tabela 46 | Valores dos coeficientes de determinação (r^2) e equações da reta obtidos pelas correlações entre as frações absorvidas de BPD, nos estados de jejum e pós-prandial, e os percentuais liberados de BPD em função do tempo no meio de dissolução de cada ensaio. | 149 |
| Tabela 47 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD, em HCl 0,01 M/ TFPM (pH 6,8), a partir de três lotes distintos do MEDREF. | 151 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| Tabela 48 | Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução de dois lotes do MEDREF com o biolote do MEDREF em HCl 0,01 M/ TFPM (pH 6,8). | 152 |
| Tabela 49 | Valores calculados de f_1 e f_2 pela comparação dos perfis de dissolução de cápsulas dos lotes 7051315 e 7051317 de DIGESAN [®] <i>Retard</i> 20 mg com o perfil do biolote (6082150) do mesmo medicamento de referência, em HCl 0,01 M/ TFPM (pH 6,8). | 152 |
| Tabela 50 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em HCl 0,01 M e TFPM (pH 6,8), a partir da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF. | 153 |
| Tabela 51 | Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD, a partir da dos três lotes da formulação BPD/HPMC 1:2 e do biolote do MEDREF, em dois meios de dissolução sucessivos: HCl 0,01 M (pH 2) e solução TFPM (pH 6,8), sob as condições do ensaio nº 7. | 155 |
| Tabela 52 | Resultados da aplicação da análise de variância para comparação entre os perfis de dissolução dos três lotes da formulação BPD/HPMC 1:2 e do biolote do MEDREF em HCl 0,01 M e TFPM (pH 6,8). | 156 |
| Tabela 53 | Estudo das cinéticas de liberação de BPD/HPMC 1:2 e MEDREF no intervalo de 120 min em HCl 0,01 M. | 158 |
| Tabela 54 | Estudo das cinéticas de liberação de BPD/HPMC 1:2 e MEDREF em TFPM (pH 6,8). | 159 |
| Tabela 55 | Resultados do doseamento de bromoprida nos comprimidos de liberação prolongada submetidos ao estudo de estabilidade acelerada por 90 dias. | 162 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 BROMOPRIDA

A bromoprida (BPD) é um regulador fisiológico específico para o sistema digestivo, dotado de duplo mecanismo de ação, um central e outro periférico. Promove o aumento da pressão do esfíncter esofágico inferior, impedindo ou dificultando o refluxo gástrico. Estimula a peristalse, promovendo ativamente o esvaziamento do estômago, e fecha o piloro após a fase de esvaziamento gástrico, impedindo o refluxo biliar e facilitando o esvaziamento da vesícula (SILVA, 1998).

1.1.1 Propriedades

A BPD é um pó cristalino, branco a marfim, praticamente inodoro e insolúvel em água, pouco solúvel em acetona, etanol e éter etílico, ligeiramente solúvel em acetonitrila, porém solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais (F. Bras. 5ª Ed., 2010). É quimicamente conhecida como 4-amino-5-bromo-N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxibenzamida (figura 1), com dois grupos ionizáveis e pK_a igual a 9,35 (HADGRAFT, PUGH & WOLFF, 1995), e sua estrutura é bromo-análoga à metoclopramida (FONTANA *et al.*, 2010).

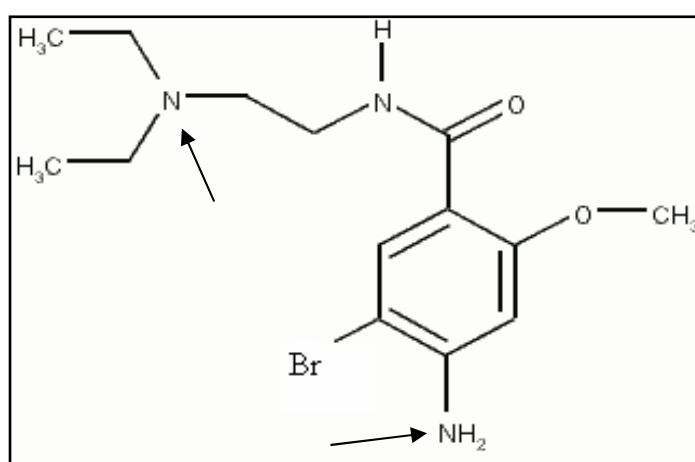


Figura 1. Grupos ionizáveis na estrutura química da bromoprida ($C_{14}H_{22}BrN_3O_2$).

1.1.2 Farmacodinâmica

O tubo digestivo conta com receptores dopaminérgicos dos subtipos D₁ e D₂, estando os receptores D₁ localizados principalmente em posição pré-juncional, nas células efectoras, enquanto que os receptores D₂ estão tanto em posição pré quanto pós-juncional. Em posição pré-juncional eles exercem um efeito modulatório negativo na liberação de acetilcolina das terminações nervosas colinérgicas (TONINI *et al.*, 2004).

A dopamina (3,4-diidroxifeniletilamina), precursor metabólico imediato da noradrenalina e da adrenalina, e agonistas dopaminérgicos, produzem efeitos inibitórios e excitatórios sobre a motilidade gastrointestinal. Os efeitos inibitórios consistem do relaxamento ou inibição das contrações observadas do esôfago ao colon. Os efeitos excitatórios, observados menos frequentemente, também ocorrem em todas as partes do tubo digestivo (WILLEMS *et al.*, 1985 *apud* TONINI *et al.*, 2004).

1.1.2.1 Efeito procinético

O efeito procinético da BPD ocorre pelo bloqueio neuronal e muscular dos receptores entéricos D₂. Os perfis farmacológicos dos demais compostos comercializados como procinéticos diferem em termos de: estruturas moleculares, afinidade pelos receptores D₂ e propensão em interagir com outros sistemas de receptores, como no caso da metoclopramida, os receptores 5-hidroxitriptamina-3 (5-HT₃) e 5-hidroxitriptamina-4 (5-HT₄), e no caso da levosulpirida, os receptores 5-HT₄. Foi sugerido que o componente serotoninérgico 5-HT₄ de alguns procinéticos antidopaminérgicos pode melhorar sua eficácia terapêutica nas desordens gastrointestinais, como na dispepsia funcional e gastroparesia diabética (TONINI *et al.*, 2004).

1.1.2.2 Efeito antiemético

Náuseas são manifestações iniciais, quando o tônus e a peristalse gástrica encontram-se diminuídas e os tônus do duodeno e jejuno proximal encontram-se

aumentados, de forma que o conteúdo deste último reflui. Neste momento a porção proximal do estômago relaxa enquanto o piloro se contrai, e as contrações coordenadas do diafragma e dos músculos abdominais levam à expulsão do conteúdo gástrico, ocasionando o vômito. Estes sintomas podem ocorrer após a administração de fármacos, como por exemplo, quimioterápicos e anestésicos; acompanhando distúrbios gastrointestinais infecciosos ou não; no início da gravidez; e como resultado da cinetose (PASRICHA, 2006).

Na formação reticular lateral do mesencéfalo-tronco cerebral, próximo da zona de gatilho quimiorreceptora (ZGQ) na área postrema, abaixo do quarto ventrículo e do núcleo do trato solitário (NTS) do nervo vago, localiza-se o centro do vômito. A barreira hematoencefálica (BHE) é pouco desenvolvida naquela área, sendo a ZGQ prontamente acessível às substâncias eméticas da circulação. Após o estímulo do centro do vômito, a êmese é mediada por várias vias aferentes, incluindo o nervo vago, os nervos frênicos e a inervação espinal da musculatura abdominal (TONINI *et al.*, 2004).

O antagonismo aos receptores D_2 na área postrema, pela BPD, levosulpirida, cleboprida e alizaprida, promove a supressão de náuseas e vômitos (TACK, 2008).

1.1.2.3 Efeitos adversos

Todos os procinéticos com propriedades antagonistas dos receptores D_2 e que atravessam a BHE, embora com algumas diferenças entre os vários agentes, induzem reações extrapiramidais com diferentes extensões. Estes sintomas ocorrem mais frequentemente em idosos e crianças, estas últimas por possuírem BHE mais imaturas e permeáveis do que os adultos. A incidência é aumentada em pacientes que recebem terapia antiemética em altas doses por via intravenosa. Dentre os procinéticos derivados de benzamidas substituídas, a cleboprida é o fármaco que está mais associado à ocorrência de reações distônicas, já para os demais derivados, reações relacionadas com o uso de doses clinicamente recomendáveis, ocorrem com aproximadamente 1% dos pacientes que usam metoclopramida e menos de 1% com pacientes que usam BPD ou levosulpirida. Casos de discinesia tardia foram relatados com o uso crônico de metoclopramida, já o tratamento

crônico com BPD pode estar associado a casos de parestesia facial (TONINI *et al.*, 2004).

Procinéticos com constantes de dissociação (K_i) menores, comparativamente à dopamina, ligam-se fortemente aos receptores dopaminérgicos D_2 da via nigroestriatal, apresentando prontamente sinais e sintomas extrapiramidais. As reações extrapiramidais dependem dos valores de afinidade pelo receptor D_2 (tabela 1), logo domperidona e cleboprida têm alta afinidade pelos receptores D_2 (K_i aproximadamente 2 nM), o que explica a elevada incidência de reações extrapiramidais com a cleboprida, enquanto a relativa segurança da domperidona se deve a sua baixa penetração na BHE. As elevadas constantes de dissociação dos procinéticos bromoprida, levosulpirida e metoclopramida ($K_i < 10$ nM), revelam o baixo potencial para indução de efeitos extrapiramidais, porém o fato da metoclopramida ser usada extensivamente como agente antiemético, pelas vias oral e intravenosa em altas doses, reflete no aparecimento de sintomas extrapiramidais mais exacerbadamente do que com o uso de BPD (TONINI *et al.*, 2004).

Tabela 1. Efeito procinético: elevado (++), moderado (+), baixo (\pm), nenhum (-), não determinado (ND) e Valores de afinidade (K_i) por receptores D_2 (adaptada de TONINI *et al.*, 2004).

| Derivado | Fármaco | Receptores | | |
|---------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| | | D_2 Antagonismo | 5-HT ₄ Agonismo | 5-HT ₃ Antagonismo |
| Butirofenona | Domperidona | ++ (0,3 – 3,4 nM) | - | - |
| | Levosulpirida | ++ (27 – 134 nM) | + | \pm |
| | Metoclopramida | ++ (9,18 nM) | + | + |
| Benzamida | Cleboprida | ++ (\approx 2 nM) | ND | ND |
| | Bromoprida | ++ (\approx 14 nM) | ND | ND |

1.1.3 Farmacocinética

A partir dos estudos de Brodie e colaboradores (1986), que investigaram a farmacocinética da BPD em um grupo de indivíduos normais, foram conhecidos os valores de depuração ($899 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1} \pm 22\%$), do volume de distribuição ($215 \text{ L} \pm 16\%$) e do tempo de meia vida de eliminação ($2,9 \text{ h} \pm 21\%$), observados após administração intravenosa de uma dose de 10 mg do fármaco em *bolus*. Os valores

de biodisponibilidade de 54% e 78% foram observados após administração de doses de 20 mg do fármaco em solução pelas vias oral e intramuscular, respectivamente, assim como o tempo de meia vida de eliminação (4 a 5 h). Um dos estudos possibilitou o conhecimento das concentrações máximas plasmáticas, após administração de doses únicas de 10, 20 e 30 mg, como $20 \text{ ng.mL}^{-1} \pm 32\%$, $38 \text{ ng.mL}^{-1} \pm 16\%$ e $64 \text{ ng.mL}^{-1} \pm 23\%$, respectivamente. Quando a BPD foi formulada na forma sólida, em cápsulas, foi observado retardo em sua absorção, porém não foi afetada a extensão de biodisponibilidade do fármaco. A porcentagem do fármaco ligado às proteínas (40%) foi obtida a partir de um estudo que submeteu o plasma a valores de concentração superiores a 650 ng.mL^{-1} . Segundo aqueles pesquisadores a sua farmacocinética parece similar a da metoclopramida, que é quimicamente relacionada à BPD.

Atualmente, o perfil de absorção de um fármaco pode ser previsto por simulação *in silico*, desde que se conheça a estrutura química do mesmo, obtendo-se informações quanto à solubilidade, pKa, clog P, log D, permeabilidade (culturas de células Caco-2), dados relevantes para os estudos de pré-formulação. Okumu, DiMaso e Löbenberg (2009) empregaram o software GastroplusTM version. 5.2.0 (Simulations Plus Inc., Lancaster, CA, USA) com o propósito de comparar o comportamento do fármaco etoricoxibe, formulado como comprimido, em diferentes meios de dissolução, estabelecendo uma correlação *in vitro/in vivo* (CIVIV). O referido programa permite a inserção dos dados em três interfaces distintas: composto químico, fisiologia e farmacocinética.

Por intermédio da inserção da estrutura química da BPD em outro programa, o ADME/Tox WEB (<http://pharma-algorithms.com/webboxes>, acessado em 18/06/2009), obteve-se o valor estimado de clog P igual a 2,65, demonstrando que o fármaco, segundo o critério de classificação, possui alta permeabilidade ($\log P \geq 1,72$ e $\text{clog P} \geq 1,35$). Esta informação associada à baixa solubilidade da BPD em água ($S_w = 0,259 \text{ mg/mL}$), dado obtido por intermédio do mesmo programa e confirmado por compêndio oficial (F. Bras. 5^a Ed., 2010), sugere que a BPD comporte-se como um fármaco classe II, segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (AMIDON *et al.*, 1995; DOKOUMETZIDIS & MACHERAS, 2006).

A tabela 2 relaciona os valores de pKa, solubilidade e distribuição da BPD, permitindo a constatação de que a solubilidade desse fármaco diminui com o

aumento no gradiente de pH no trato digestório, enquanto que os valores do modelo de absorção humana $\log D$, empregados na predição das mudanças nos valores de permeabilidade do fármaco ao longo do trânsito no trato digestório, aumentam.

Tabela 2. Solubilidade e distribuição da bromoprida (BPD) em função do gradiente de pH do trato digestório (extraído do <http://pharma-algorithms.com/webboxes>, acessado em 18/06/2009).

| Fármaco | pKa | Log S/ Log D | | | | |
|---------|------|----------------------|---------------------|---------------------------|--------------------|-------------------|
| | | pH 1,7 (estômago) | pH 4,6 (duodeno) | pH 6,5 (jejuno e íleo) | pH 7,4 (sangue) | pH 8,0 (cólon) |
| BPD | 9,30 | 0,29/ -2,35 | 0,29/ -1,87 | - 0,43/ -0,15 | - 1,22/ 0,74 | - 1,80/ 1,33 |

1.1.4 Apresentações farmacêuticas da bromoprida

Na Lista de Medicamentos de Referência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2008), a BPD é encontrada comercialmente nas apresentações de comprimidos simples (10 mg), cápsulas gelatinosas duras (10 mg), cápsulas gelatinosas duras com microgrânulos (20 mg) para liberação modificada, solução oral (1 mg/mL), solução oral “gotas” (4 mg/mL) e solução injetável (5 mg/mL). Atualmente, dentre as vinte e cinco indústrias que produzem alguma apresentação de BPD, apenas uma possui a apresentação de cápsulas de liberação modificada contendo péletes revestidos.

A figura 2 mostra a proporção dos registros ativos daquela agência para o ativo bromoprida por apresentação farmacêutica.

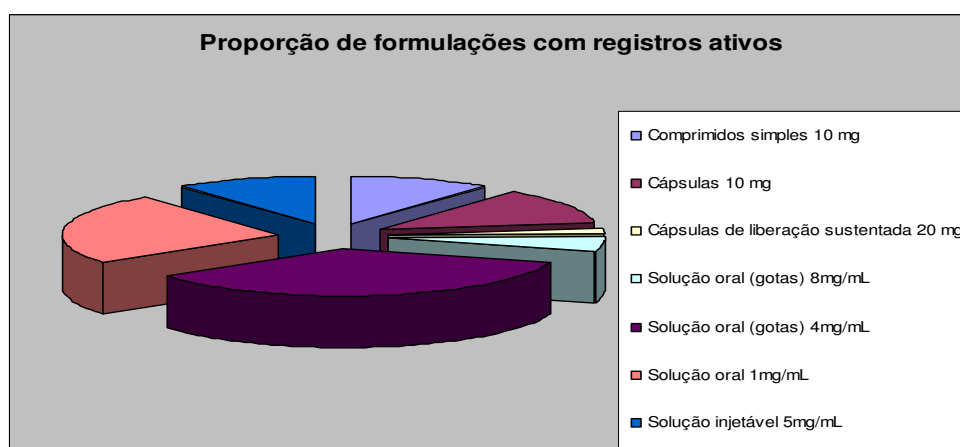


Figura 2. Percentual de registros ativos de bromoprida por apresentação farmacêutica (dados extraídos de BRASIL, 2008).

1.2 FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

As formas farmacêuticas mais comuns são as sólidas orais, representadas por comprimidos e cápsulas. Os comprimidos possuem grande aceitabilidade pelos pacientes, além de proporcionar algumas vantagens como custos aceitáveis, maior resistência às adulterações, facilidade de manuseio e embalagem, facilidade de identificação e eficiência na fabricação (BARBA *et al.*, 2009).

Após a administração de uma forma farmacêutica sólida de uso oral (FFSO), o fármaco necessita ser liberado e dissolvido nos fluidos gastrintestinais para que então seja absorvido e exerça a ação farmacológica esperada (ANSEL, ALLEN & POPOVICH, 2000; AULTON, 2005).

As FFSO são classificadas, de acordo com o tipo de liberação do fármaco, em sistemas com liberação imediata (convencional) e modificada. O desenvolvimento de FFSO com liberação convencional visa à liberação rápida do fármaco logo após a administração, sendo para tanto empregados diluentes solúveis, desintegrantes e/ou outros recursos que favoreçam a liberação e dissolução do fármaco (PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007).

Administrações repetidas de formas farmacêuticas de liberação imediata (FFLI), quando obedecidas dose e frequência, devem garantir que as concentrações plasmáticas do fármaco sejam prontamente alcançadas e mantidas no estado estacionário, porém duas limitações principais são consideradas. A primeira é a flutuação da concentração do fármaco no plasma e nos locais de ação nos intervalos entre as doses sucessivas, mesmo quando atingido o estado estacionário, não sendo possível manter a concentração do fármaco constante, levando à sobremedicação ou à submedicação por determinados períodos, se os valores das concentrações máxima e mínima do fármaco no plasma sofrerem variações acima ou abaixo da faixa terapêutica, respectivamente. A segunda limitação é a necessidade de doses frequentes de fármacos com tempos de meia-vida biológica curtos, visando à manutenção das concentrações plasmáticas no estado estacionário e na faixa terapêutica (AULTON, 2005; TOZER & ROWLAND, 2009).

As formas farmacêuticas de liberação modificada (FFLM) são desenvolvidas no intuito de modularem a liberação do fármaco, retardando ou prolongando a sua dissolução, constituindo uma ferramenta importante para otimização do efeito

terapêutico, maximizando a biodisponibilidade de fármacos convencionais e reduzindo seus respectivos efeitos adversos (MOURÃO *et al.*, 2010).

O termo “formas farmacêuticas de liberação modificada” é empregado pelos compêndios oficiais para descrever formas farmacêuticas cujas características de liberação do fármaco versus tempo e/ou condições no local de dissolução são planejadas visando objetivos terapêuticos convenientes não oferecidos pelas formas farmacêuticas convencionais, complementando a atividade farmacológica para obter melhor seletividade e/ ou maior duração de ação (ABDOU, HANNA & MUHAMMAD, 2000).

Segundo a definição da Farmacopéia dos Estados Unidos da América (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008), o termo formas farmacêuticas de liberação modificada refere-se às formas cujas características de curso e/ou localização da liberação de fármacos são escolhidas para atender os objetivos terapêuticos ou de conveniência não oferecidos pelas formas convencionais.

As FFLM incluem sistemas de liberação retardada e sistemas de liberação prolongada. Os medicamentos de liberação retardada são formas farmacêuticas que liberam o fármaco um determinado tempo após sua administração, ou seja, são sistemas que apresentam um *lag-time* (defasagem temporal) nas concentrações plasmáticas quantificáveis. Os revestimentos entéricos se destinam a retardar a liberação do fármaco até que a forma farmacêutica tenha passado pelo meio ácido do estômago. Testes *in vivo* para sistemas de liberação retardada são similares àqueles para os sistemas de liberação prolongada e os testes de dissolução *in vitro* para estes produtos devem documentar que eles são estáveis sob condições ácidas e que somente liberam o fármaco em meio neutro (pH 6,8) (FDA, 2002).

Os sistemas de liberação prolongada, também denominados sistemas de liberação sustentada, incluem sistemas que promovam uma liberação gradual do fármaco por um período prolongado, mantendo a concentração plasmática do fármaco em níveis terapêuticos por período de tempo prolongado. Caso o sistema exerça um controle de liberação de natureza temporal e/ ou espacial do fármaco, mantendo concentrações constantes do fármaco no tecido ou na célula alvo, é considerado um sistema de liberação controlada (WAI-YIP LEE & ROBINSON, 2000; PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007).

1.2.1 Vantagens das FFLM

As limitações das FFLI levaram os pesquisadores a considerar o emprego de moléculas terapeuticamente ativas em sistemas de liberação de fármacos, tirando o controle da medicação do paciente, referindo-se à tecnologia utilizada para levar o medicamento a um determinado local do organismo, onde o princípio ativo deve ser liberado e absorvido (ANSEL, ALLEN & POPOVICH, 2000).

Além do controle da manutenção das concentrações plasmáticas de fármacos, as FFLM proporcionam muitas vantagens em relação às FFLI como: maior conforto do paciente, devido à redução no número e na frequência das administrações diárias; melhor tratamento para muitas doenças crônicas; manutenção da ação terapêutica durante os períodos noturnos; redução das oscilações na concentração sanguínea do fármaco, evitando níveis não-terapêuticos; redução na incidência e na gravidade de efeitos adversos sistêmicos, relacionados às altas concentrações plasmáticas do fármaco; redução na quantidade total de fármaco administrado durante o período de tratamento, contribuindo também para uma incidência reduzida de efeitos adversos sistêmicos e locais; e redução dos custos de atendimento de saúde (FDA, 2002; AULTON, 2005; PEZZINI & FERRAZ, 2007).

Visando controlar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, uma grande variedade de sistemas tem sido objeto de estudos na área da indústria farmacêutica, como os lipossomas, as bombas osmóticas, os reservatórios, os pró-fármacos, os sistemas matriciais poliméricos, entre outros (LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

1.2.2 Princípios envolvidos no retardo da liberação de fármacos

Dentre os diversos princípios utilizados para alcançar a liberação sustentada de fármacos a partir de formas farmacêuticas sólidas orais, ou seja, sistemas de difusão, dissolução e osmóticos, destacam-se os primeiros, em que a taxa de liberação do fármaco é determinada pela difusão através de um polímero insolúvel em água. Existem dois tipos de dispositivos de difusão: reservatório e matricial (WAI-YIP LEE & ROBINSON, 2000).

1.2.2.1 Dispositivos Matriciais

O princípio dos dispositivos matriciais consiste no controle da liberação de um fármaco, molecularmente disperso ou dissolvido num suporte resistente à desintegração, ou seja, num polímero ou agente formador da matriz, que ao entrar em contato com o meio de dissolução pode manter a sua estrutura mais ou menos constante ao longo de todo o processo de dissolução ou pode sofrer um fenômeno de intumescimento (“*swelling*”) e, posteriormente, de erosão (LOPES, LOBO & COSTA, 2005; PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007).

A natureza química e as propriedades dos materiais empregados, os mecanismos para controlar a liberação (intumescimento, difusão e erosão) e a cinética de liberação do fármaco, que deve ser idealmente de ordem zero, são considerados para a classificação dos sistemas matriciais (BURI, 1987 *apud* LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

Segundo Lordi (*apud* LOPES, LOBO & COSTA, 2005) os materiais retardantes, usados para formular comprimidos matriciais, dividem-se em três grupos:

Matrizes hidrofílicas

Os comprimidos de matrizes hidrofílicas estão entre os sistemas de liberação controlada mais populares e os éteres de celulose, como os principais representantes de polímeros intumescíveis empregados (FUERTES *et al.*, 2010).

Segundo Buri e Doelker (*apud* LOPES, LOBO & COSTA, 2005), os agentes gelificantes usados nas preparações de matrizes hidrofílicas podem ser divididos em três classes: derivados da celulose, representados por metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose sódica, etc.; polímeros não celulósicos naturais ou semi-sintéticos, como agar-agar, alginatos, gomas e quitosana; e polímeros do ácido acrílico.

O mecanismo de liberação de matrizes hidrofílicas de HPMC depende intensamente da composição e geometria do sistema de liberação e dos fenômenos

de intumescimento/ erosão e dissolução/difusão (CONTE & MAGGI, 1995; SIEPMANN & PEPPAS, 2001; LOSI *et al.*, 2006).

O processo é iniciado com a hidratação da matriz pela penetração de água, que atua como um plastificante, diminuindo a temperatura de transição vítrea (T_g) do sistema, e com isso as cadeias poliméricas passam do estado vítreo para o estado maleável. A hidratação resulta em mudanças nas concentrações do polímero e do fármaco, assim como no intumescimento da matriz, ou seja, no aumento das dimensões do sistema, pela formação de uma camada de gel. As cadeias poliméricas começam a se separar, formando espaços por onde ocorre a difusão do fármaco. Com o incremento na quantidade de água dentro do sistema, é observado um aumento substancial do coeficiente de difusão do fármaco. As cadeias poliméricas dispersam na camada mais externa do sistema ocorrendo aumento da taxa de erosão (SIEPMANN & PEPPAS, 2001).

O conhecimento da T_g do polímero é relevante nos estudos iniciais do desenvolvimento de novas formulações de liberação controlada, pois abaixo desta temperatura a mobilidade das cadeias poliméricas encontra-se diminuída, de tal forma que a taxa de difusão do material incorporado neste sistema fica extremamente reduzida. A T_g dos polímeros hidrofílicos é influenciada por vários fatores, destacando-se a presença de líquidos plastificantes, que quando retidos entre as cadeias poliméricas, afastam umas das outras, reduzindo as forças de atração intermoleculares dos polímeros, com aumento da mobilidade das cadeias poliméricas (SIEPMANN & PEPPAS, 2001).

Diversos fatores atuam diretamente sobre as propriedades e o desempenho dos sistemas matriciais, como a quantidade de polímero, tipos de substituição na cadeia polimérica e viscosidade do polímero, solubilidade e tamanho de partícula do fármaco, presença de outros polímeros e excipientes, superfície e forma dos comprimidos matriciais e os parâmetros inerentes ao processo de fabricação, como método de incorporação de matérias-primas, tempo de mistura, força de compressão e condições para estudos de dissolução (FUERTES *et al.*, 2010).

Matrizes insolúveis e inertes

Etilcelulose, polietileno, cloreto de polivinila e acetato de celulose são alguns dos materiais poliméricos empregados em FFLM como matrizes insolúveis e inertes, que se caracterizam pela formação de estruturas porosas, cuja superfície aparente é mantida intacta ao longo de toda etapa de dissolução do fármaco ou de sua passagem pelo trato digestório (PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007).

A dissolução do fármaco é iniciada com a penetração do meio de dissolução através dos poros do sistema matricial, seguindo-se a etapa de difusão lenta do fármaco dissolvido nos canalículos. A penetração do meio de dissolução na matriz é o passo limitante da velocidade de liberação de fármacos a partir desse tipo de sistema, sendo em alguns casos a permeação da água facilitada pela inclusão de tensoativos nas formulações (LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

Matrizes insolúveis em água e erodíveis

As matrizes insolúveis em água (hidrofóbicas) são representadas por materiais lipídicos, tais como: cera de abelha, cera de carnaúba, óleo de rícino hidrogenado, parafina, triglicerídeos, dentre outros. O controle da liberação do fármaco ocorre por difusão através dos poros da forma farmacêutica ou por erosão, porém as características de liberação são mais sensíveis à composição do fluido digestivo comparado à matriz polimérica totalmente insolúvel (LOPES, LOBO & COSTA, 2005; PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007).

A liberação de toda quantidade de fármaco de matrizes lipídicas cerosas não é possível, visto que parte da dose é revestida por filme de cera impermeável, entretanto a liberação é eficientemente controlada pela adição de tensoativos ou polímeros hidrofílicos, que favorecem a penetração de água na matriz e subsequente erosão (LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

As matrizes lipídicas são frequentemente incluídas no grupo das matrizes insolúveis e inertes, visto que ambas não alteram sua estrutura quando em contato com o meio aquoso, bem como apresentam mecanismos de liberação de fármacos semelhantes (LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

1.2.2.2 Dispositivos de reservatório

Nos dispositivos do tipo reservatório, núcleos (comprimidos, grânulos esferoidais ou péletes) contendo o fármaco são revestidos por filme polimérico, que pode ser microporoso ou não. O princípio que efetua o controle da liberação do fármaco neste dispositivo é o de barreira (PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007).

O filme polimérico, aplicado na superfície dos comprimidos, é a parte crítica da formulação, pois controla a velocidade de liberação do fármaco ao se tornar permeável, permitindo que o fármaco difunda para fora do sistema, seja por intermédio de hidratação pela água existente no trato digestório ou pela dissolução do fármaco em algum componente da membrana. A composição, espessura e integridade do filme, além de suas propriedades físico-químicas, são parâmetros variáveis importantes no controle de liberação do fármaco (WAI-YIP LEE & ROBINSON, 2000).

A principal diferença entre os dispositivos de reservatório e matriciais reside na localização do agente modulador de liberação, que nos primeiros encontra-se somente na superfície do comprimido ou grânulo, formando uma barreira, enquanto que nos matriciais, o polímero se encontra inserido em todo o sistema. Dentre as principais desvantagens dos dispositivos de reservatório, ou seja, dos sistemas controlados por membrana podem ser relacionadas: possibilidade da ocorrência de *dose dumping*, devido às imperfeições na película de sistemas unitários; dificuldade no controle das características da membrana em revestimentos peliculares; difícil retenção de sistemas multiparticulados revestidos no trato digestório superior; e desenvolvimento de carga estática durante o encapsulamento de esferóides multiparticulados (AULTON, 2005).

1.2.3 Tecnologias de fabricação das FFLM

O fármaco pode ser formulado como sistemas monolíticos, representados pelos comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos matriciais e cápsulas ou como sistemas multiparticulados (grânulos, microesferas, cápsulas, microcápsulas, etc.), nos quais a dose do fármaco encontra-se dividida em várias subunidades de liberação (BAJPAI *et al.*, 2008)

1.2.3.1 Preparação de grânulos de liberação prolongada

A preparação de grânulos pode ser realizada pelo método de granulação por via úmida ou por granulação a seco. Na primeira opção, o fármaco e/ou adjuvantes são misturados e em seguida aglomerados, formando uma massa, pela adição de um líquido de granulação. A massa úmida é forçada a passar por um tamis, produzindo grânulos úmidos que são posteriormente secos e finalmente calibrados e lubrificados. Este processo confere às partículas da formulação melhores condições para sua compressão (SÁ BARRETO & CUNHA-FILHO, 2009).

A segunda opção é empregada quando a formulação apresenta um ou mais componentes degradáveis pela umidade e/ou pela temperatura de secagem, assim como para fármacos que não apresentam boas características de compressão. Os grânulos são formados por um processo de compactação seguido de moagem e calibração (ANSEL, ALLEN & POPOVICH, 2000).

1.2.3.1.1 Técnica de *spray drying*

Spray drying é uma das técnicas mais antigas empregadas em processos de encapsulação na indústria alimentícia. Embora muitas vezes considerado um processo de desidratação, a secagem por aspensão pode ser usada como processo de encapsulação, aprisionando princípio ativo numa matriz protetora constituída de um polímero (BAYRAM, BAYRAM & TEKIN, 2005).

O material a ser encapsulado, geralmente hidrofóbico, é emulsificado em uma solução aquosa ou disperso em um veículo específico, que é bombeado através de um bico atomizador para uma câmara em alta temperatura, onde as partículas assumem formas esféricas, com a fase oleosa empacotada no interior da fase aquosa, no caso de uma emulsão, ou com a deposição do material de revestimento nas partículas dispersas. Em contato com o ar aquecido, o líquido evapora rapidamente da microesfera, de forma que o tempo de exposição das partículas ao calor é curto e a temperatura do núcleo não ultrapassa os 100 °C, reduzindo a ocorrência de alterações indesejáveis em compostos termossensíveis (AULTON, 2005; SCHUCK *et al.*, 2009).

A principal diferença entre as microcápsulas e as microesferas está no fato de que, nas microesferas, uma pequena fração do material “encapsulado” permanece exposta na superfície, o que é evitado pela formação de microcápsulas. Microcápsulas e microesferas podem ser produzidas a partir de uma variedade de polímeros e por diferentes processos de microencapsulação, como: *spray-drying*, *spray-cooling*, *spray-chilling*, *freeze-drying*, coaservação, etc. (GHARSALLAOUI *et al.*, 2007).

Como consequências do processo de encapsulação, temos o aumento de estabilidade, o controle da liberação do material encapsulado e ainda, a modulação de propriedades físico mecânicas do material. Entre os materiais de revestimento mais utilizados, destacam-se a quitosana, os polímeros do ácido láctico e glicólico, os derivados de celulose e diversos polissacarídeos, como a goma guar, xantana, carragenana, entre outros (AUGUSTIN *et al.*, 2001; SANGUANSRI & AUGUSTIN, 2006).

1.2.3.1.2 Preparação de péletes de liberação prolongada

Péletes são formas farmacêuticas esféricas multiparticuladas, com tamanho médio entre 0,5 e 3 mm, que podem ser obtidas por intermédio de diferentes processos, dentre os quais se destacam as técnicas de extrusão e esferonização. Quando são preparados péletes de liberação prolongada, torna-se necessário seu revestimento com polímeros, como os derivados celulósicos (Surelease®), os acrílicos (Eudragit®) e os polivinílicos (Kollicoat®) (PEZZINI & FERRAZ, 2007).

A fabricação de péletes é iniciada com a mistura do fármaco e adjuvantes em misturadores convencionais, seguida da produção de uma massa úmida, que deve ser suficientemente plástica e deformável. A umidificação pode ser efetuada em quaisquer dos equipamentos comuns do processo de granulação por via úmida, porém a quantidade de líquido de granulação deve ser maior, necessária à obtenção da esferocidade e uniformidade (AULTON, 2005).

A massa é submetida ao processo de extrusão, sendo compactada até que passe através dos orifícios da matriz do extrusor, formando pequenas estruturas cilíndricas de diâmetros uniformes, os extrudados. As estruturas são transferidas para o esferonizador, uma câmara cilíndrica de fundo rotatório de alta velocidade,

que forma as esferas dependendo das forças de atrito geradas pelas colisões entre partículas e também entre as partículas e o equipamento. Quando utilizada uma massa muito seca, os extrudados assumem a forma de halteres. Com o objetivo de alcançar a umidade desejada, os péletes podem ser secos em quaisquer dos equipamentos de secagem que são empregados na granulação por via úmida (AULTON, 2005; PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007).

1.2.3.1.3 Vantagens da técnica de *spray drying* sobre a peletização

A forma farmacêutica de péletes apresenta inúmeras vantagens, como uma boa capacidade de incorporação de ativos, elevada homogeneidade de tamanho, baixa friabilidade, formato esférico e ótimas propriedades de fluxo, porém maiores são os custos associados à técnica de fabricação, o número de etapas de fabricação, tipos de equipamentos específicos e os controles necessários para garantirem qualidade e reprodutibilidade, comparativamente à produção de microgrânulos pela técnica de *spray drying* (PEZZINI & FERRAZ, 2007).

Quanto à preparação de grânulos pela técnica de secagem por aspersão, em secador *spray dryer*, inúmeras vantagens podem ser relacionadas: tempo de secagem reduzido (elevada área superficial das gotículas formadas pelo atomizador); possibilidade de formulação de substâncias termolábeis (partículas não atingem temperaturas altas); uniformidade do tamanho dos grânulos (controle dos tamanhos das partículas); e baixos custos de produção, pelo emprego de uma única operação e sem manuseio de produtos. O preço elevado e o expressivo tamanho do equipamento, assim como a baixa eficiência térmica, são as principais desvantagens dessa técnica, porém a relação custo/benefício ainda é bem menor comparativamente à técnica de preparação de péletes (AULTON, 2005).

1.2.3.2 Preparação de comprimidos matriciais de liberação prolongada

Os comprimidos matriciais são propostas mais práticas para manufatura de forma farmacêutica de liberação prolongada e envolvem a compressão direta de uma mistura de fármaco, material retardante e adjuvantes para formar um comprimido no qual o fármaco está disperso numa matriz central de retardante.

Alternativamente, dependendo das propriedades físico-químicas do princípio ativo ou da matriz, a mistura pode ser granulada antes da compressão (LOPES, LOBO & COSTA, 2005; PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007; ABDEL-RAHMAN, MAHROUS & EL-BADRY, M., 2009).

1.2.4 Avaliação das cinéticas de dissolução das FFLM

A avaliação da cinética de dissolução dos fármacos a partir das FFSO preocupa a indústria farmacêutica e as autoridades sanitárias reguladoras, sendo requeridos métodos para ajudar na decisão se diferentes formulações liberam os seus fármacos de modo semelhante. Para a realização destes estudos são empregados frequentemente os perfis de dissolução cumulativos do fármaco ao longo do tempo (COSTA, 2002; MOURÃO *et al.*, 2010).

As recomendações para o desenvolvimento de metodologias de dissolução, definição de especificações e aplicações regulatórias dos testes de dissolução são preconizadas pelo órgão sanitário regulador americano, *Food and Drug Administration* (FDA), por intermédio de guias que fornecem orientações para indústria (FDA, 2002). O trabalho atual se baseou no FDA (1997): “Formas Farmacêuticas de Liberação Prolongada: Desenvolvimento, Avaliação e Aplicação de Correlações *In Vitro/ In Vivo*”.

A pesquisa de ensaios de dissolução que prevejam o comportamento *in vivo* de formas farmacêuticas sólidas orais e que atendam aos aspectos regulatórios, estabelecendo uma correlação *CIVIV*, visam não só à redução dos custos e do trabalho nas fases iniciais do desenvolvimento, mas também à redução do número de estudos clínicos necessários à investigação da segurança e eficácia de um medicamento novo (MANADAS, PINA & VEIGA, 2002).

No caso de sistemas de liberação prolongada, a avaliação das características da dissolução *in vitro* deve contemplar as diversas condições as quais o medicamento será exposto ao transpor o trato digestório, visando à predição dos possíveis efeitos do ambiente luminal sobre o perfil de liberação *in vivo* do fármaco (PEZZINI & FERRAZ, 2007).

A determinação do tempo necessário para que uma fração do teor rotulado de um fármaco seja liberada no meio de dissolução e a quantificação da fração

liberada num tempo pré-estabelecido são as metodologias mais utilizadas para avaliação dos perfis de dissolução (FARINHA *et al.*, 1997 *apud* MANADAS, PINA & VEIGA, 2002).

Considerando a estreita relação entre a dissolução de um fármaco e sua biodisponibilidade, vários métodos de dissolução têm sido propostos para estimar a absorção oral (DOKOUMETZIDIS & MACHERAS, 2006) e instituir *biowaivers*, ou seja, estabelecer comparações entre os resultados de dissolução *in vitro* com testes *in vivo*, permitindo correlações *in vitro/ in vivo* que venham a substituir os testes de biodisponibilidade *in vivo* e bioequivalência (MOURÃO *et al.*, 2010).

Além de ser uma importante ferramenta para caracterização da qualidade biofarmacêutica de uma formulação sólida oral, o estudo de dissolução permite a avaliação *in vitro* das variáveis críticas de sua produção, escolha da melhor entre diversas formulações e aperfeiçoamento de formulações, especialmente as de liberação modificada (BEYSSAC & LAVIGNE, 2005).

Os métodos propostos por diversos autores para comparar os perfis de dissolução podem ser classificados como: (a) métodos estatísticos, (b) métodos independentes de modelos e (c) métodos dependentes de modelos matemáticos (COSTA, 2002; MOURÃO *et al.*, 2010).

1.2.4.1 Métodos estatísticos

Segundo Costa (2002), os métodos estatísticos podem ser baseados em testes não-paramétricos, como os testes de Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnov Z e Qui quadrado ou testes paramétricos, como análise de variância univariada (ANOVA) e teste *t* de Student, empregando apenas um tempo de dissolução, múltiplos tempos de dissolução e distância entre as curvas de dissolução. Os métodos estatísticos consistem na procura de diferenças significativas para a liberação do fármaco em cada amostra efetuada (ANOVA ou teste *t* de Student) ou na procura de diferenças significativas em séries de amostras, como a análise de variância multivariada, ou de múltiplos pontos (MANOVA).

1.2.4.2 Métodos independentes de modelos

Dentre os métodos independentes de modelos destacam-se os testes combinados como os fatores f_1 (fator de diferença) e f_2 (fator de similaridade), que comparam diretamente a diferença entre a porcentagem de fármaco dissolvida em uma unidade de tempo para os produtos teste e referência (SERRA & STORPIRTIS, 2007; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008; BRASIL, 2010).

Os valores de f_1 e f_2 devem ser calculados por intermédio das fórmulas:

$$f_1 = \left[\frac{\sum |R_t - T_t|}{\sum R_t} \right] \times 100 \quad f_2 = 50 \times \log \left[100 / \sqrt{1 + \sum (R_t - T_t)^2 / n} \right]$$

De acordo com os requisitos para a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, enumerados na Resolução-RDC n. 31 de 11 de agosto de 2010, os perfis são avaliados apenas utilizando-se o cálculo do fator de semelhança (f_2), obtendo-se diretamente a informação do desempenho de cada medicamento teste, que é considerado semelhante quando $f_2 = 50$ a 100 (BRASIL, 2010).

1.2.4.3 Método dependente de modelos matemáticos

Este método baseia-se na aplicação de funções matemáticas distintas, nas quais são inseridos os valores médios dos percentuais acumulados de liberação do fármaco, que permite a avaliação dos perfis em relação aos parâmetros derivados dos respectivos modelos e assim determinar o modelo cinético mais adequado. Os modelos possibilitam conclusões a respeito do processo de dissolução de uma determinada formulação, permitindo o conhecimento da velocidade do processo, da quantidade máxima dissolvida e dos pontos nos quais podem ocorrer mudanças significativas da dissolução (SERRA & STORPIRTIS, 2007).

Dos modelos mais comuns encontrados na literatura serão investigadas as cinéticas de ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Korsmeyer-Peppas.

O modelo designado de cinética de ordem zero está baseado na liberação lenta do fármaco a partir de formas farmacêuticas que não desagregam no meio de dissolução. A velocidade de difusão do fármaco do interior para o exterior da matriz é menor que a respectiva velocidade de dissolução, permitindo uma liberação

constante do fármaco, uma situação ideal, porém muito difícil de ocorrer na prática (LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

Esse modelo pode ser expresso pela seguinte equação:

$$Mt/M_{\infty} = K_0 t + b$$

Equação (1)

Onde, Mt e M_{∞} representam as quantidade cumulativas absolutas de fármaco liberado no tempo t e no infinito, respectivamente; K_0 representa a constante cinética e b , a quantidade inicial de fármaco na solução (LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

As formas farmacêuticas que seguem o modelo de cinética de primeira ordem liberam uma quantidade de fármaco no meio de dissolução proporcional à quantidade retida no seu interior, por unidade de tempo, de modo que a quantidade de fármaco liberada vai diminuindo ao longo tempo (COSTA, 2002). Este modelo é expresso pela seguinte equação:

$$\ln Mt = \ln M_0 + K_1 t$$

Equação (2)

Onde, Mt e M_0 representam a quantidade cumulativa absoluta de fármaco liberado no tempo t e a quantidade inicial de fármaco na solução, respectivamente; e K_1 representa a constante de liberação de primeira ordem (COSTA, 2002).

O modelo cinético de Higuchi (equação 3) é frequentemente empregado para descrever a velocidade de liberação controlada do fármaco a partir de um sistema matricial, e considera que o mecanismo de difusão está baseado na lei de Fick, ou seja, é dependente da raiz quadrada do tempo (MANADAS, PINA & VEIGA, 2002; LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

$$Mt/M_{\infty} = K_H \sqrt{t} + b$$

Equação (3)

Onde, K_H representa a constante de liberação de Higuchi e considera as características estruturais e geométricas do sistema.

Quando esta equação é usada para sistemas que intumescem, pode se tornar insuficiente, pois sistemas deste tipo podem ser erodíveis (MANADAS, PINA & VEIGA, 2002).

Outro modelo matemático foi o proposto por Korsmeyer e colaboradores (1983), que emprega a equação 4 para interpretar e descrever a liberação do fármaco quando o mecanismo que prevalece não é bem conhecido ou quando resulta da combinação de dois processos aparentemente independentes: um devido ao transporte do fármaco que obedece às leis de Fick, ou transporte Fickiano, e outro, consequência dos fenômenos de intumescimento/ relaxamento do gel (expansão dinâmica) e que envolva a transição de um estado rígido a outro mais flexível, chamado transporte Caso-II (LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

$$Mt/M_{\infty} = K t^n + b$$

Equação (4)

Onde, K é uma constante cinética, que incorpora características estruturais e geométricas, e " n " é o expoente de liberação que caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco de acordo com o valor que assume.

Em um modelo cinético ideal, a quantidade total de fármaco deve estar distribuída em duas porções na FFLM. A primeira é a dose de ataque, que garante que a concentração terapêutica seja prontamente alcançada no organismo, e a segunda dose deve garantir a manutenção da concentração por um período determinado de tempo. A primeira dose liberada deve ser absorvida de modo rápido no compartimento do organismo segundo um processo cinético de primeira ordem, que é caracterizado pela constante de velocidade aparente de absorção. Já a dose de manutenção, remanescente na forma farmacêutica, deve ser liberada em uma velocidade lenta, definida e com uma cinética de ordem zero, proporcionando uma concentração plasmática do fármaco constante e independente da quantidade da dose de manutenção remanescente na forma farmacêutica em qualquer tempo, como ilustrado na curva A da figura 3 (MANADAS, PINA & VEIGA, 2002).

Condições fisiológicas variáveis associadas ao trato digestório e variação da velocidade aparente de eliminação de paciente para paciente (idade, gravidade da enfermidade, diferenças genéticas e outras) impedem que a grande maioria das FFLM seja classificada como formas farmacêuticas de liberação controlada ideais,

ou seja, a dose inicial do fármaco é liberada de imediato, visando alcançar rapidamente a resposta terapêutica desejada, e em seguida a dose de manutenção é liberada lentamente, promovendo uma concentração plasmática terapêutica do fármaco prolongada (curva B da figura 3), mas que não é mantida constante (AULTON, 2005).

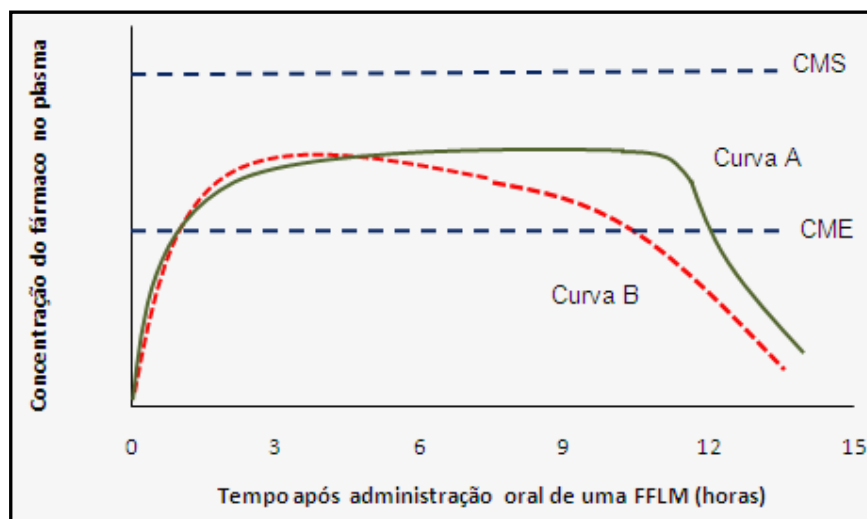


Figura 3. Perfis típicos de concentração plasmática (CP) em função do tempo. (a) manutenção da CP terapêutica constante (curva A) e (b) garantia de que a CP de fármaco permanece na faixa terapêutica por um período satisfatório. CMS = concentração máxima segura e CME = concentração mínima eficaz (adaptado de AULTON, 2005).

1.3 PLANEJAMENTO DE DESENVOLVIMENTO DE FFLM DE BROMOPRIDA

Procinéticos de elevada constante de dissociação, comparativamente à dopamina, ligam-se fracamente aos receptores D_2 da via nigroestriatal, causando menos sintomas extrapiramidais (TONINI *et al.*, 2004).

Das inúmeras estratégias para delinear uma forma farmacêutica de liberação modificada, a preparação de comprimidos matriciais é a mais comum, por apresentar uma tecnologia de fabricação mais simples e de baixo custo (LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

Desta forma, com base na elevada constante de dissociação da bromoprida e nas vantagens relacionadas às formas farmacêuticas de liberação modificada, evidentemente se justifica sua escolha.

1.3.1 Agentes moduladores de liberação

A versatilidade dos polímeros, naturais, naturais modificados ou sintéticos, garante aplicação em diversas áreas, em especial na farmacêutica, onde são empregados como excipientes em formulações de cosméticos e de medicamentos de liberação convencional e de liberação modificada (VILLANOVA, ORÉFICE & CUNHA, 2010).

A incorporação de um fármaco numa matriz hidrofóbica, como Eudragit e etilcelulose, ou numa matriz hidrofílica, como hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica e alginatos, é a abordagem mais comum para obtenção de um sistema de liberação controlada, devido aos baixos custos e facilidade de fabricação (ABDEL-RAHMAN, MAHROUS & EL-BADRY, M., 2009).

1.3.1.1 Hidroxipropilmetilcelulose

Dentre os derivados da celulose, a HPMC (figura 4) é frequentemente empregada na preparação de sistemas de liberação sustentada de fármacos, devido à facilidade de uso, disponibilidade, solubilidade em água e natureza não-tóxica (SIEPMANN & PEPPAS, 2001; VIRIDÉN, WITTGREN & LARSSON, 2009; FAHS *et al.*, 2010). Isto se deve à grande variedade deste polímero, que é classificado de acordo com a sua viscosidade e a proporção entre os grupos substituintes metoxila e hidroxipropila (LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

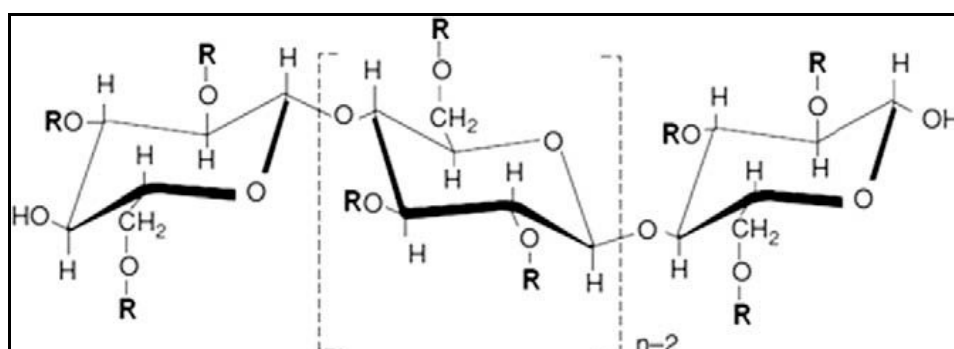


Figura 4. Estrutura química do hidroxipropilmetilcelulose, R = H, -CH₃ ou -(OCH₂CHCH₃)_xOH, adaptada de Fahs e colaboradores (2010).

A aplicação deste polímero hidrofílico é atribuída a sua capacidade de incorporar quantidades elevadas de substâncias ativas e, principalmente, por apresentar boas características de compressão, dispensando etapa prévia de granulação, logo podendo ser empregado em processos de compressão direta, que são mais rápidos e econômicos (LOPES, LOBO & COSTA, 2005; VIRIDÉN, WITTGREN & LARSSON, 2009).

A hidratação da HPMC não é afetada pela variação do pH ao longo do trato digestório, parecendo exercer certo poder tampão (FEELY & DAVIS, 1988). A HPMC é amplamente utilizada em formulações orais, oftálmicas e tópicas. Como matrizes, em comprimidos de liberação prolongada, são empregadas HPMC de elevados graus de viscosidade e em percentuais que variam de 10 a 80% p/p (ROWE, SHESKEY & OWEN, 2006), justificando a escolha de HPMC 100.000 cps (SIEPMANN & PEPPAS, 2001).

Características da HPMC como a presença de vários grupos hidroxila em sua estrutura química, capacidade de dispersão em água, flexibilidade da cadeia polimérica, elevada massa molar e presença de superfície negativamente carregada, favorecem a bioadesão, ou seja, a interpenetração das cadeias poliméricas pela mucina, principal proteína do muco, permitindo o estabelecimento de interações entre o polímero e a camada de muco, que podem ser ligações físicas ou mecânicas, químicas secundárias e químicas covalentes (VILLANOVA, ORÉFICE & CUNHA, 2010).

As células secretoras de muco, produto biológico viscoso que reveste muitas superfícies epiteliais, encontram-se distribuídas em diferentes locais do corpo, logo o emprego de sistemas bioadesivos pode, além de garantir uma proteção adicional ao fármaco no percurso até o sítio ativo, proporcionar o direcionamento e maior controle na liberação do fármaco de sua forma farmacêutica de liberação prolongada, otimizando o processo de absorção do mesmo (SERRA, DOMÉNECH & PEPPAS, 2009).

1.3.1.2 Viscogel[®] B8

A bentonita é uma argila plástica resultante de alterações de cinzas vulcânicas, e constituída predominantemente de montimorilonita (MMT), uma

espécie de argila natural do grupo esmectita, que apresenta em sua estrutura elementar dois octaedros de alumínio e magnésio combinados com um tetraedro de sílica (figura 5). Quando ocorrem substituições isomórficas de silício Si^{+4} por Al^{+3} no tetraedro de sílica e de Al^{+3} por Mg^{+2} no octaedro, um excesso de cargas negativas é gerado no interior de suas lamelas, que são contrabalanceadas em solução por cátions como Ca^{+2} e Na^{+1} situados entre as mesmas (DORNELAS *et al.*, 2008a).

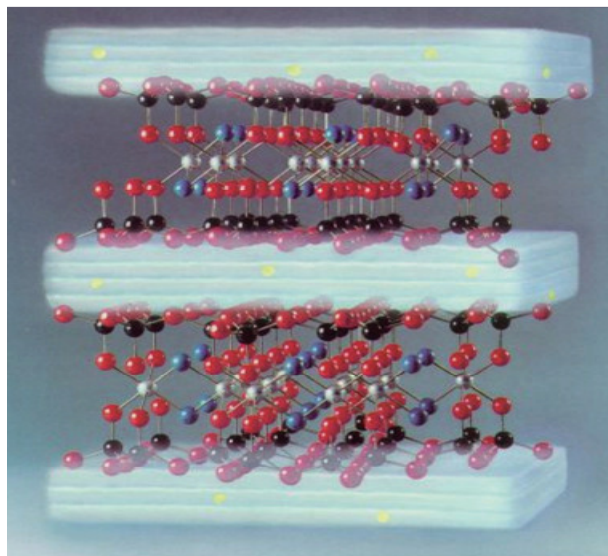


Figura 5. Estrutura idealizada da bentonita, disponível em http://www.ima-eu.org/fileadmin/downloads/publications/factsheets/Bentonite_Mineral_Factsheet_EN_.pdf, com acesso em 16/09/2010.

A MMT contém também grupos hidroxil terminais e oscilantes na superfície de sua estrutura (KHALIL, MAHAJAN & RAFAILOVICH, 2005). Joshi e colaboradores (2009) relataram outras propriedades da MMT, além de sua ampla área superficial específica, como sua capacidade relevante de adsorção e troca de cátions, adesividade e capacidade de transportar fármacos. A capacidade de formar suspensão e gel sustentado, estabilidade térmica a uma ampla faixa de temperatura e inércia, associadas às citadas anteriormente, fazem dela um apropriado excipiente para uso farmacêutico como uma matriz de liberação prolongada, cujo mecanismo recebe grande influência da propriedade de intumescimento (COUTINHO, 2004).

O Viscogel® B8 (VCG), uma bentonita modificada organicamente pela intercalação de um sal de octadecilamina, foi selecionado devido ao seu caráter lipofílico e sua característica de intumescimento com o objetivo de controlar a liberação de BPD por erosão e/ou difusão (DORNELAS *et al.*, 2008b).

1.3.1.3 Etilcelulose

A etilcelulose (EC) (figura 6) é um polímero hidrofóbico, inerte, estável e atóxico, que apresenta boa compressibilidade e propriedade de atuar como agente formador de matriz de liberação prolongada de fármacos solúveis e fracamente solúveis, assim como na preparação de microesferas e microcápsulas (CROWLEY *et al.*, 2004) e pode ser usada como filme de revestimento de péletes visando ao controle da liberação de fármacos (MUSCHERT *et al.*, 2009).

É amplamente utilizada em formulações farmacêuticas orais e tópicas, destacando-se como agente de revestimento de comprimidos, que além de modificar a liberação dos fármacos, pode mascarar sabores desagradáveis ou aumentar a estabilidade da formulação, por inibição da oxidação (ROWE, SHESKEY & OWEN, 2006).

Quando empregada na preparação de formulações de liberação modificada forma estruturas cujas formas não se alteram ao longo da passagem pelo trato digestório, devido a sua insolubilidade em meio aquoso, sendo eliminadas quase que intactas (LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

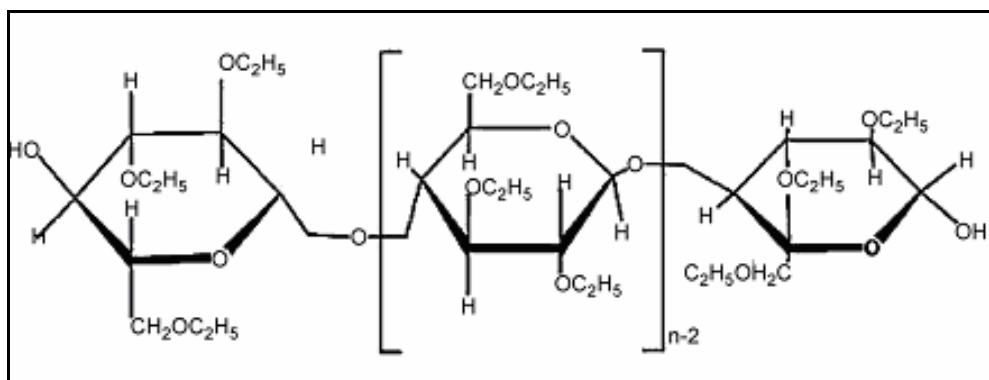


Figura 6. Estrutura química da etilcelulose, adaptada de Shi e colaboradores (2009).

De acordo com os estudos de Crowley e colaboradores (2004), as taxas de liberação de alguns fármacos, em formulações com EC, dependem das condições empregadas no preparo dos comprimidos, como a força de compressão e o tamanho das partículas desse agente modulador de liberação, observando-se uma taxa de liberação mais lenta quando usadas partículas mais finas, devido à presença de menor quantidade de aglomerados do fármaco no interior da matriz.

1.3.2 Processo de fabricação

Existe atualmente no mercado, com registro ativo, apenas uma única apresentação farmacêutica comercial de BPD como sistema de liberação modificada, na forma de cápsulas contendo péletes revestidos de liberação sustentada, conforme registrado na Lista de Medicamentos de Referência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2008).

A produção de péletes requer elevados custos, seja com equipamentos ou processos, e um controle refinado dos inúmeros parâmetros de fabricação como garantia da qualidade e reprodutibilidade, o que também dificulta a transferência de tecnologia (AULTON, 2005).

Em princípio, o emprego do processo de compressão direta é a melhor proposta para redução dos custos de produção de formas farmacêuticas de liberação prolongada de BPD, e para tornar a tecnologia de fabricação mais simples e rápida, podendo ser utilizados equipamentos convencionais (LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

Porém, caso nenhuma das formulações desenvolvidas para compressão direta alcance resultados satisfatórios, novas formulações de BPD podem ser preparadas por granulação úmida, empregando-se a técnica de *spray drying* (DOBRY *et al.*, 2009; LEAROYD *et al.*, 2009; SCHUCK *et al.*, 2009) para obtenção de grânulos de liberação prolongada formulados com matrizes poliméricas lipofílicas biodegradáveis, como por exemplo, monoestearato de glicerila (MEG) (LU *et al.*, 2007) e o viscogel® B8 (VCG), granuladas com soluções aquosas de HPMC (HO, WANG & SHEU, 1997) ou quitosana (JANES *et al.*, 2001).

Ganza-Gonzalez e colaboradores (*apud* ABDEL-RAHMAN, MAHROUS & EL-BADRY, 2009) empregaram a técnica de *spray drying* para o desenvolvimento de microesferas de liberação sustentada de metoclopramida, fármaco análogo à BPD, a partir de hidrogéis de polímeros hidrofílicos e alginatos, quitosana e condroitina, respectivamente.

Terminado o processo de encapsulação, as microesferas devem ser avaliadas quanto à integridade e dissolução (MANCA *et al.*, 2008).

Os novos sistemas devem gelificar na presença de meio aquoso, controlando a liberação do produto por difusão e oferecer interações intermoleculares

compatíveis com a liberação lenta da BPD, viabilizada pela existência de ligações cruzadas entre cadeias lineares (ANAL, STEVENS & LÓPEZ, 2006).

1.4 ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

A pesquisa na literatura de possíveis incompatibilidades entre o fármaco e os excipientes da formulação deve ser conduzida ainda nos estudos de pré-formulação no intuito de evitar quaisquer reações de interação e/ou degradação que venham a comprometer a eficácia e segurança da formulação proposta.

Na atualidade, a grande maioria dos fármacos apresenta grupamento amínico e, portanto, quando formulados com açúcares redutores ou outros insumos farmacêuticos contendo grupos carbonila comprometem a estabilidade do produto devido à ocorrência da reação de Maillard. Freitas & Magalhães (2005) estudaram o comportamento de xarope contendo cloridrato de metoclopramida, uma benzamida com grupo amínico ligado ao anel aromático, quando submetido em estufa a 40 °C por seis meses. Os autores analisaram alíquotas retiradas regularmente, pelo método de Bratton-Marshall, e observaram um gradual decaimento do teor do cloridrato de metoclopramida, atribuindo a incompatibilidade à ocorrência da reação de Maillard.

Aventada a possibilidade da ocorrência da reação de Maillard entre a BPD e a lactose *spray dried*, esta foi substituída por outro diluente de reconhecida compactabilidade e fluidez para emprego nas formulações pelo processo de compressão direta.

O conhecimento prévio das propriedades físicas e químicas do fármaco, como tamanho e área superficial da partícula, solubilidade, dissolução, coeficientes de partição, cristalinidade (polimorfismo), estabilidade e possíveis interações com excipientes, são fundamentais para o desenvolvimento de uma nova formulação (MANADAS, PINA & VEIGA, 2002).

Polimorfismo é a capacidade que um composto possui de cristalizar em mais de uma estrutura cristalina, denominadas polimorfos. Diferenças na cristalinidade podem afetar propriedades cristalinas (densidade, índice de refração, condutividade e higroscopicidade), tecnológicas (dureza, compactação e velocidade de fluxo), termodinâmicas (temperaturas de fusão, temperatura de sublimação, entropia,

capacidade calorífica, energia livre, potencial químico, pressão de vapor e solubilidade), espectroscópicas (vibracional e rotacional), cinéticas (velocidade de dissolução e estabilidade) e de superfície (tensão interfacial e habito cristalino), podendo comprometer a eficácia de um produto farmacêutico (SANCHEZ *et al.*, 2007).

Os sólidos cristalinos podem existir na forma de polimorfos, solvatos ou hidratos, e transições como a interconversão de polimorfos, dessolvatação, formação de hidrato e conversão da forma cristalina em amorfa podem ocorrer durante os vários processos farmacêuticos, podendo alterar as características do fármaco, destacando-se a taxa de dissolução, sendo conveniente escolher a forma mais adequada e estável do fármaco nos estágios iniciais do desenvolvimento do medicamento (VIPAGUNTA, BRITAIN & GRANT, 2001).

Um polimorfo pode se converter em outro em determinadas circunstâncias, pois as energias cristalinas variam muito pouco entre os mesmos, logo a investigação do comportamento polimórfico dos fármacos e excipientes deve ser considerada no estudo de pré-formulação (GIRON, 1995).

O potencial impacto de mudanças nas formas cristalinas empregadas durante os estágios do desenvolvimento de medicamentos, em termos de custo e atrasos, justifica uma prévia sistemática de investigações quanto à existência de polimorfismo, por intermédio de uma abordagem integrada de caracterização, envolvendo técnicas cristalográficas, espectroscópicas, microscópicas e de análises térmicas (YU, REUTZEL & STEPHENSON, 1998).

Métodos espectroscópicos como a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia de Raman com transformada de Fourier (FT Raman), ressonância magnética nuclear de estado sólido (SSNMR), espectroscopia de ultravioleta e visível e/ ou espectroscopia de fluorescência podem ser empregados adicionalmente na caracterização (VIPAGUNTA, BRITAIN & GRANT, 2001).

Traços de impurezas não afetam significativamente o espectro, porém fatores como polimorfismo, variação no tamanho e orientação dos cristais, técnica de trituração e formação de hidratos, podem originar diferenças que são facilmente evidenciadas (SILVERSTEIN; WEBSTER & KIEMLE, 2006).

Técnicas de análise térmica são particularmente adequadas para o estudo do polimorfismo e pseudo-polimorfismo de fármacos e excipientes, sendo extensivamente aplicadas como base de rotina em trabalhos de pré-formulação e no controle da qualidade de medicamentos, como por exemplo a calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG) e TG de alta Resolução, que permitem uma melhor interpretação da sobreposição de eventos térmicos (GIRON, 1995).

A DSC fornece informações sobre caracterização e medidas específicas tais como: ponto de fusão, T_g , temperatura e tempo de cristalização, calor específico, processos oxidativos, estabilidade térmica e pureza (MOTHÉ & AZEVEDO, 2002).

Uma informação valiosa sobre o sólido cristalino, além da existência de polimorfos e solvatos, é a sua estrutura molecular e cristalina, que pode ser determinada pela técnica de difração de raios-X (DRX) de um único cristal. A difração de raios-X do pó fornece a impressão digital da fase sólida e, em alguns casos, pode ser usada para determinar a estrutura do cristal (VIPPAGUNTA, BRITAIN & GRANT, 2001). Essa técnica permite, além da identificação de determinado fármaco, a pesquisa de possíveis polimorfos, como observado nos estudos realizados por Chawla e colaboradores (2003), que caracterizaram quatro formas do fármaco celecoxibe.

1.5 ESTUDOS DE ESTABILIDADE

A estabilidade de um medicamento pode ser definida como o tempo no qual uma determinada formulação ou fármaco, acondicionada em um recipiente/embalagem específica, mantém-se dentro das especificações físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas (VADAS, 2004).

A estabilidade dos medicamentos é afetada diretamente por: fatores ambientais (temperatura, umidade e luz); fatores relacionados ao próprio produto (propriedades físicas e químicas dos fármacos e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição), processo de fabricação, bem como pelos tipos e propriedades dos materiais de embalagem primária (BRASIL, 2005).

Técnicas como DSC, DRX e espectroscopia de IV são muito úteis nos estudos de pré-formulação para investigar e prever incompatibilidades físico-

químicas entre fármacos e excipientes, assim como são amplamente empregadas na avaliação da estabilidade de um fármaco ou medicamento, como observado nos estudos de Bazzo e Silva (2005), que empregaram a técnica de DSC para investigar o comportamento termoanalítico em comprimidos de captopril revestidos. Estes autores sugeriram a incompatibilidade entre o fármaco e o estearato de magnésio devido à mudança no ponto de fusão do captopril e a compatibilidade com celulose microcristalina, lactose, talco e croscarmelose sódica, pois não ocorreram mudanças nas curvas térmicas das misturas quando comparadas as curvas das amostras puras.

O emprego da técnica de DRX permitiu que Karavas e colaboradores (2007) concluíssem que o estado físico do fármaco felodipina pode ser controlado de acordo com o tipo do polímero empregado na preparação de dispersões sólidas, pois o fármaco permanece solúvel em solução aquosa de polivinilpirrolidona (PVP) e cristaliza quando submetido à solução aquosa de polietilenoglicol (PEG).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

O presente trabalho teve por objetivo principal o desenvolvimento de um sistema de liberação prolongada de BPD, como alternativa à forma farmacêutica de péletes, visando à obtenção de uma resposta farmacológica mais específica por um tempo prolongado, à redução dos efeitos adversos do fármaco e ao emprego de uma tecnologia de fabricação mais simples, rápida e de menor custo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Selecionar as matrizes poliméricas a serem utilizadas nos novos sistemas de liberação prolongada de BPD;
- b) Caracterizar o fármaco e os excipientes empregados nas formulações;
- c) Investigar possíveis incompatibilidades entre a BPD e os excipientes nas formulações propostas;
- d) Desenvolver novas formulações para liberação prolongada de BPD;
- e) Preparar comprimidos e/ ou grânulos de liberação prolongada pelos processos de compressão direta e/ ou de granulação por *spray drying* em escala laboratorial, respectivamente;
- f) Quantificar o fármaco nos novos sistemas de liberação prolongada preparados;
- g) Avaliar a cinética de liberação do ativo e equivalência farmacêutica entre as novas formulações preparadas e o produto de referência no mercado;
- h) Desenvolver metodologia de dissolução do medicamento de referência que estabeleça uma correlação *in vitro/in vivo* (CIVIV);
- i) Submeter a nova formulação à metodologia desenvolvida; e
- j) Realizar estudo de estabilidade da formulação de melhor desempenho.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 MATERIAL

3.1.1 Insumos

Os insumos, utilizados na preparação das formulações de liberação modificada de BPD, foram disponibilizados pelo Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LabTIF/UFRJ).

- Celulose microcristalina 102 Blanver (Itapevi - SP, Brasil);
- Estearato de magnésio AMC do Brasil (Guarulhos - SP, Brasil);
- Hidroxipropilmetilcelulose (Shin-Etsu Chemical Co. Ltd – Japão);
- Viscogel[®] B8 Bentec (Itália);
- Etilcelulose (Sigma Aldrich, lote 46H0066);
- Bromoprida (SQR) USP teor: 98,8%, lote 6Y020;
- Bromoprida SQT (Libbs, lote 608171), teor de 98,70%;
- Bromoprida SQT (Genix, lote 800944), teor de 99,95%;
- Bromoprida (Libbs, lote OF8A0180);
- Bromoprida (Valdequímica, lote WFMP200-49);
- Bromoprida (Genix, lote 800946);
- DIGESAN[®] *Retard* 20 mg cápsulas lote 6082150;
- DIGESAN[®] *Retard* 20 mg cápsulas lote 7051315; e
- DIGESAN[®] *Retard* 20 mg cápsulas lote 7051317.

3.1.2 Reagentes

Os reagentes necessários à realização das análises foram cedidos pelo LFM e encontravam-se dentro do prazo de validade especificado pelos respectivos fornecedores.

- Acetato de sódio triidratado Vetec (Duque de Caxias, RJ, Brasil);
- Ácido clorídrico P.A. Vetec (Duque de Caxias, RJ, Brasil);

- Água purificada “Milli-Q” Millipore previamente filtrada;
- Brometo de potássio Vetec (Duque de Caxias, RJ, Brasil);
- Etanol 96 °GL Vetec (Duque de Caxias, RJ, Brasil);
- Fosfato de potássio monobásico Vetec (Duque de Caxias, RJ, Brasil);
- Hidróxido de sódio P.A. lentilhas Vetec (Duque de Caxias, RJ, Brasil);
- Metanol grau UV/HPLC Vetec (Duque de Caxias, RJ, Brasil).

3.1.3 Equipamentos

- Analisador de ponto de fusão da marca BÜCHI MELTING POINT, modelo B-540;
- Analisador do tamanho de partículas da marca MALVERN, modelo SCIROCCO 2000;
- Balança eletrônica digital da marca SHIMADZU, modelo AUX 220;
- Banho de ultrassom da marca QUIMIS, modelo Q3350;
- Calorímetro de varredura diferencial da marca SHIMADZU, modelo DSC 60;
- Câmara climática Nova Ética, modelo 420/CLD-150;
- Deionizador de água da marca GEHAKA, modelo DG-50EZ;
- Difratômetro de Raios-X da marca Rigaku Miniflex;
- Dissolutor da marca HANSON RESEARCH, modelo SR8PLUS;
- Dissolutor Bio-Dis da marca VARIAN;
- Durômetro automático digital da marca NOVA ÉTICA, modelo 298-ATTS;
- Espectrofotômetro de infravermelho da marca PERKIN ELMER, modelo 1720X;
- Espectrofotômetro de infravermelho da marca SHIMADZU, modelo PRESTIGE-21;
- Espectrofotômetro digital UV/VIS da marca SHIMADZU, modelo UV-160A;
- Espectrofotômetro UV/VIS da marca VARIAN, modelo CARY 50 CONC;
- Estufa de secagem com circulação de ar da marca MMM, modelo VERTICELL;
- Friabilômetro da marca SOTAX F1, modelo Y-600-01;
- Máquina compressora excêntrica galênica da marca FABBE;
- Microscópio eletrônico de varredura da marca JEOL, modelo JSM 5310;

- Placa de aquecimento e agitação da marca CORNING, modelo PC 230;
- Osmose Reversa da marca Permution, modelo RO 0320;
- Potenciômetro da marca INOLAB, modelo PH720; e
- Sonicador da marca DRH, modelo UP-100H.

3.1.4 Acessórios

- Balões volumétricos Quimex (Cotia, SP, Brasil) calibrados e certificados;
- Beckers de vidro;
- Gral e pistilo de porcelana;
- Naveta de pyrex;
- Pipetas volumétricas Pyrex (Brasil) calibradas e certificadas;
- Provetas Quimex (Cotia (SP) Brasil) calibradas e certificadas; e
- Seringas descartáveis de 10 mL.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Estudos de pré-formulação

3.2.1.1 Caracterização da bromoprida

Os lotes do princípio ativo, empregados na preparação das formulações, foram analisados comparativamente à Substância Química de Trabalho (SQT) de BPD obtida a partir da substância química de referência (SQR) USP teor: 98,8%, lote 6Y020.

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 5ª Ed. (2010) a SQT é estabelecida por comparação com uma SQR, por meio de ensaios farmacopeicos, ou devidamente validados, e registrados pelo próprio laboratório que irá utilizá-la, sendo mantidos os registros analíticos e realizados controles periódicos, empregando-se uma SQR Farmacopeica.

3.2.1.1.1 Determinação do ponto de fusão

O ponto de fusão de cada um dos lotes de BPD foi determinado em equipamento da marca BÜCHI MELTING POINT modelo B-540 (F. Bras. 5^a Ed., 2010).

3.2.1.1.2 Espectrofotometria de absorção no infravermelho

Foram preparadas quatro pastilhas de brometo de potássio (KBr), a primeira com a BPD SQT e outras com os três lotes de diferentes fabricantes. A análise foi executada em espectrofotômetro FT-IR da marca Perkin Elmer modelo 1720X (F. Bras. 5^a Ed., 2010).

3.2.1.1.3 Espectrofotometria de absorção no ultravioleta

Foram preparadas soluções volumétricas, na concentração de 0,001% (p/v) em ácido clorídrico 0,01 M, de cada um dos lotes de BPD e uma solução volumétrica padrão, na mesma concentração, usando BPD SQT. As soluções foram analisadas em espectrofotômetro de UV-Visível da marca SHIMADZU, modelo UV-160A, sendo pesquisado o intervalo de 230 nm a 350 nm (F. Bras. 5^a Ed., 2010).

3.2.1.1.4 Difração de raios-X

Os difratogramas de raios-X das amostras foram obtidos por intermédio do método do pó no difratômetro de raios-X da marca Rigaku modelo Miniflex, operado a 40,0 kV e 30,0 mA. O ângulo de difração 2θ foi de 2,0 a 60,0° à temperatura ambiente e a radiação Cu-K α ($\lambda = 1,542$ Angstrom) com um passo de 0,05 (2θ) e 1 segundo/passos. As análises foram realizadas no Instituto de Macromoléculas (IMA) da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

3.2.1.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura

Inicialmente, as distribuições granulométricas das amostras foram determinadas no analisador de tamanho de partículas da marca Malvern modelo Scirocco 2000. E em seguida, as características morfológicas das formas sólidas das amostras dos três lotes de BPD foram investigadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) em equipamento da marca Jeol modelo JSM 5310, após a preparação e recobrimento das amostras com ouro.

3.2.1.2 Ensaio de pureza

3.2.1.2.1 Determinação da perda por dessecação

Em estufa de secagem da marca MMM, modelo VERTICELL, foi determinada a perda por dessecação de cada um dos três lotes de BPD, submetendo 1 g de cada um à secagem em estufa a 105°C por quatro horas (F. Bras. 5ª Ed., 2010).

3.2.1.2.2 Calorimetria exploratória diferencial

Em princípio a técnica de DSC foi empregada para a identificação da BPD e avaliação da pureza dos lotes que foram utilizados no desenvolvimento das novas formulações.

As análises das amostras dos três lotes de BPD e da SQT foram efetuadas em aparelho da marca SHIMADZU, modelo DSC 60, sob as seguintes condições de trabalho: atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL /min); taxa de aquecimento de 15 °C/min; faixa de temperatura entre 35 e 400 °C; e massa de amostra com cerca de 1,5 mg, pesados em cadinhos de alumínio, que foram posteriormente fechados. A calibração do aparelho foi realizada utilizando os padrões índio e zinco metálicos.

3.2.1.3 Determinação do teor de bromoprida nas amostras

As determinações de teor de BPD nas amostras dos três diferentes fornecedores foram realizadas em triplicata, empregando um espectrofotômetro de UV-Visível da marca SHIMADZU, modelo UV-160A, e as mesmas soluções preparadas no item 3.2.1.1.3, porém as leituras das absorbâncias foram efetuadas em comprimento de onda de 273 nm (F. Bras. 5ª Ed., 2010).

3.2.1.4 Estudos de compatibilidade

Possíveis incompatibilidades foram investigadas por intermédio da técnica de DSC, sendo analisadas misturas físicas do fármaco com cada um dos excipientes da formulação. Dentre os lotes de BPD disponíveis, foi avaliado aquele que foi empregado nas formulações, ou seja, o lote 800946.

As amostras foram misturadas em gral com auxílio de um pistilo e preparadas conforme as seguintes proporções:

- a) Mistura 1: BPD lote 800946;
- b) Mistura 2: BPD com HPMC 100.000 cps na proporção de 1:2;
- c) Mistura 3: BPD com CM -102 na proporção de 1:1;
- d) Mistura 4: BPD com EM na proporção de 1:0,1;
- e) Mistura 5: BPD (16,67%), HPMC (33,33%), CM -102 (49%) e EM (1%).

3.2.2 Preparação dos comprimidos por compressão direta

Os agentes moduladores de liberação (AML), selecionados como representantes de matrizes hidrofílica, lipídica e inerte, foram a HPMC, VCG e EC, respectivamente.

Os granulados foram obtidos a partir da mistura de BPD com cada um dos AML e celulose microcristalina, com tamanho médio de partículas igual a 100 µm, em gral com auxílio do pistilo, por 25 min, seguidos da etapa de lubrificação com estearato de magnésio (EM) por mais 5 min.

Os comprimidos foram obtidos por compressão direta, utilizando uma máquina compressora excêntrica galênica da marca FABBE, montada com um jogo de punções côncavos de 6 mm de diâmetro.

3.2.3 Análise dos comprimidos

3.2.3.1 Peso médio

Para determinação do peso médio, foram coletados ao todo vinte comprimidos de cada um dos lotes em três instantes distintos: início, meio e final da etapa de compressão. Os comprimidos foram pesados individualmente em balança eletrônica digital da marca SHIMADZU modelo AUX220 e, então, determinado seu peso médio.

Segundo a Farmacopéia Brasileira 5^a Ed. (2010) são toleradas não mais do que duas unidades fora do limite de variação de $120,0 \text{ mg} \pm 7,5\%$, porém nenhuma pode estar acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada.

3.2.3.2 Dureza

A dureza de um comprimido é definida como a resistência ao esmagamento ou à ruptura sob uma pressão radial, sendo proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional a sua porosidade. O valor mínimo aceitável de dureza é de 3 kgf (F. Bras. 5^a Ed., 2010).

Foram coletadas amostras de comprimidos no início, meio e final do processo de compressão. Os comprimidos foram analisados em durômetro digital da marca Nova Ética.

3.2.3.3 Friabilidade

O resultado do teste de friabilidade informa a capacidade dos comprimidos de resistirem à abrasão, ao manuseio, embalagem e transporte (ANSEL, ALLEN & POPOVICH, 2000).

Foram pesados, com exatidão, vinte comprimidos de cada lote, introduzidos no cilindro do friabilômetro da marca SOTAX F1 modelo Y-600-01 e submetidos a vinte rotações por minuto. Decorridos 5 min, os comprimidos foram recolhidos, desempoeirados e pesados. O valor da friabilidade é obtido pela diferença entre peso inicial e final dos comprimidos analisados e, então, calculado o percentual da perda de pó. São aceitáveis as amostras de comprimidos com perda inferior a 1,5% do seu peso (F. Bras. 5ª Ed., 2010).

3.2.3.4 Doseamento de bromoprida nas formulações

Para o doseamento de BPD nos comprimidos e cápsulas preparados foi empregado método adaptado de Fontana e colaboradores (2010), onde a etapa prévia de extração de BPD das formulações foi crítica. Para análise de cada lote galênico, cinco comprimidos foram triturados em gral com auxílio de pistilo. Amostras de 120 mg do pó foram pesadas, em duplicatas, utilizando balança analítica eletrônica digital da marca SHIMADZU modelo AUX220, e transferidas para beakers de 50 mL. Foram adicionados 30 mL de metanol, medidos em proveta graduada, como solvente extrator.

A solução foi homogeneizada por 10 min, empregando sonicador da marca DRH modelo UP-100H, montado com a ferramenta MS7 e programado com parâmetro de amplitude igual a 80% e pulsos para ciclo nº 1. Em sequência, a solução obtida foi filtrada, em papel de filtro quantitativo faixa preta (velocidade de filtração rápida), para balão volumétrico de 100,0 mL. O becker utilizado foi rinsado, bem como o resíduo retido no funil foi lavado com metanol. O volume do balão foi acertado com o mesmo solvente.

O doseamento de cada amostra foi efetuado a partir da solução preparada anteriormente, transferindo-se 5,0 mL, com auxílio de pipeta volumétrica, para balão volumétrico de 100,0 mL, acertando-se o volume com solução de ácido clorídrico 0,1 M. Procedimento semelhante foi observado para o preparo da solução padrão com 20 mg de bromoprida SQT. As leituras de absorvância das amostras e do padrão foram efetuadas no comprimento de onda de 273 nm, utilizando espectrofotômetro digital UV/VIS da marca SHIMADZU modelo UV-160A.

3.2.4 Perfis de dissolução dos comprimidos matriciais

3.2.4.1 Seletividade

A seletividade de um método é a capacidade que o mesmo possui de medir exatamente uma substância na presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da própria formulação. Para uma análise quantitativa, a seletividade pode ser determinada pela comparação dos resultados obtidos de amostras do fármaco contaminadas com quantidades apropriadas de excipientes e amostras não contaminadas, para demonstrar que o resultado do teste não é afetado por esses materiais (BRASIL, 2003).

3.2.4.1.1 Preparo dos meios de dissolução

Os meios de dissolução: ácido clorídrico (HCl) 0,1 M e 0,01 M, solução tampão de fosfato de potássio monobásico (TFPM) em pH 6,8 (ajustado com solução de NaOH 0,2 M) e solução tampão de acetato de sódio (pH 4,5) foram preparados segundo a farmacopéia americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008), filtrados e desaerados.

3.2.4.1.2 Preparo de amostras simuladas de excipientes

Foram preparadas amostras simuladas de excipientes (ASE) a partir das proporções de excipientes empregados nas formulações contendo os agentes moduladores de liberação em maior proporção (tabela 3). Os excipientes de cada uma das três misturas foram pesados em balança eletrônica digital da marca SHIMADZU modelo AUX220 e transferidos para balão volumétrico de 100,0 mL, utilizando o respectivo meio de dissolução para rinsar a naveta empregada e acertar o volume final.

As soluções das ASE foram homogeneizadas em banho de ultrassom da marca QUIMIS, modelo Q3350, e em seguida aquecidas, sob agitação constante, utilizando uma placa de aquecimento e agitação da marca CORNING, modelo PC 230, até a temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabela 3. Composição das amostras simuladas de excipientes que foram testadas como possíveis interferentes.

| Excipiente | Misturas dos possíveis interferentes | | |
|-----------------|--------------------------------------|--------------|-------------|
| | ASE/HPMC (mg) | ASE/VCG (mg) | ASE/EC (mg) |
| HPMC | 62,6 | ---- | ---- |
| VCG | ---- | 60,6 | ---- |
| EC | ---- | ---- | 61,9 |
| EM | 1,5 | 1,6 | 1,3 |
| CM-102 (q.s.p.) | 120,0 | 120,0 | 120,0 |

3.2.4.1.3 Avaliação da seletividade do método

O conteúdo de cada um dos seis balões volumétricos, contendo as soluções de ASE, foi filtrado em papel de filtro quantitativo faixa preta (velocidade de filtração rápida). Com auxílio de uma pipeta volumétrica, foi transferido 1,0 mL do filtrado para cada um dos balões volumétricos de 10,0 mL contendo as diferentes concentrações de BPD SQT. Este procedimento foi repetido para cada uma das seis soluções filtradas de ASE, ajustando-se o volume de cada balão com a respectiva solução na mesma concentração.

As soluções com e sem ASE foram homogeneizadas manualmente e as leituras das respectivas absorbâncias, no comprimento de onda 273 nm, foram efetuadas em espectrofotômetro digital UV/VIS da marca SHIMADZU modelo UV-160A e registradas para construção das curvas de calibração.

De forma complementar, o filtrado da solução de ASE/HPMC, foi submetido à varredura nos comprimentos de onda de 200 a 400 nm.

3.2.4.2 Construção das curvas de calibração

A construção das curvas de calibração é uma etapa necessária e anterior à realização de cada um dos estudos dos perfis de dissolução das formulações, utilizando-se para tal o mesmo meio de dissolução. Foram preparadas soluções padrões nas seguintes concentrações: 0,0025, 0,0050, 0,0075, 0,0100 e 0,0125 mg/mL de bromoprida SQT nos quatro meios de dissolução: HCl 0,1 M em pH 1,5 (ajustado com solução de NaOH 2 M), solução TAS 0,05 M em pH 4,5, solução TFPM 0,2 M em pH 6,8 (ajustado com solução de NaOH 0,2 M) e água purificada.

As leituras das respectivas absorvâncias, no comprimento de onda 273 nm, foram efetuadas em espectrofotômetro digital UV/VIS da marca SHIMADZU modelo UV-160A e registradas para construção das curvas de calibração.

3.2.4.3 Ensaio de dissolução

Cada um dos ensaios de dissolução foi realizado em dissolutor da marca HANSON, modelo SR8PLUS, empregando o aparato 1 (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008), e as seguintes condições de trabalho: temperatura do meio igual a $37 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ e velocidade de rotação das hastes igual a 75 RPM.

Os meios empregados nos ensaios de dissolução foram preparados segundo a farmacopéia americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008), filtrados e desaerados.

Em princípio, todas as formulações desenvolvidas neste trabalho tiveram os perfis de dissolução avaliados e comparados com o perfil da única formulação de liberação modificada de BPD existente no mercado, em ácido clorídrico 0,1 M. As formulações que apresentaram os melhores desempenhos (item 3.2.8.4) foram submetidas ao ensaio de dissolução em TFPM (pH 6,8), TAS (pH 4,5) e, finalmente, em água purificada.

As amostras foram pesadas, em triplicata, em balança eletrônica digital modelo AUX 220 e marca SHIMADZU e colocadas dentro das respectivas cestas de aço inoxidável, ainda secas. As cestas foram devidamente fixadas por hastes do mesmo material e, então, imersas no meio de dissolução, sendo mantidas afastadas do fundo da cuba a uma distância de $25 \pm 2 \text{ mm}$ (F. Bras. 5ª Ed., 2010).

Em intervalos de tempos iguais, determinados em função do período total de análise, foram coletadas em pontos fixos, sem reposição, alíquotas de 10 mL da solução de cada uma das cubas, simultaneamente, utilizando seringas descartáveis. O conteúdo de cada alíquota foi filtrado, utilizando papel de filtro quantitativo faixa preta (velocidade de filtração rápida) e, então, com auxílio de pipeta volumétrica, transferidos 5,0 mL para balão volumétrico de 10,0 mL, sendo o volume final acertado com as respectivas soluções. As leituras das absorvâncias das amostras foram efetuadas, no comprimento de onda de 273 nm, em espectrofotômetro digital UV/VIS da marca SHIMADZU modelo UV-160A.

Os valores médios dos percentuais liberados de BPD por cada uma das formulações investigadas, nos múltiplos tempos de coleta, foram calculados a partir das leituras de absorbâncias e, juntamente com respectivos valores dos desvios padrão relativos (DPR), reunidos em tabela comparativa.

A precisão de um método analítico, ou seja, a proximidade dos resultados alcançados em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra pode ser expressa pelos valores de DPR (BRASIL, 2003). Para permitir o uso de médias, os valores de DPR dos primeiros pontos não devem exceder 20% e para os demais se considera o máximo de 10% (BRASIL, 2010).

Ainda de acordo com o Guia para Realização do Estudo e Elaboração do Relatório de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução da ANVISA (BRASIL, 2010), foram considerados como primeiros pontos de coleta o correspondente a 40% do total de pontos coletados. Por exemplo, para um perfil de dissolução com dez tempos de coleta, consideram-se primeiros pontos os quatro primeiros tempos de coleta.

3.2.4.4 Avaliação dos perfis de dissolução

Os valores médios dos percentuais liberados de BPD por cada uma das formulações investigadas, nos múltiplos tempos de coleta, foram utilizados na elaboração dos perfis de dissolução que foram comparados com o perfil de dissolução do medicamento de referência (MEDREF), obtido nas mesmas condições de análise.

3.2.4.4.1 Método estatístico - Análise de variância de fator único

As comparações estatísticas entre os perfis de dissolução das FFLM desenvolvidas e o MEDREF foram efetuadas por intermédio do teste “*One Way*” ANOVA seguida do teste de Tukey, empregando-se o *software* Graphpad Prism[®] versão 5.00 (ABDEL-RAHMAN, MAHROUS & EL-BADRY, M., 2009).

3.2.4.4.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2

O método independente de modelo emprega um fator de diferença (f_1) e o fator de semelhança (f_2). O primeiro calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta, correspondendo a uma medida do erro relativo entre os perfis, e o segundo mede a semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis (FDA, 2002; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008; BRASIL, 2010).

Foram calculados f_1 e f_2 , empregando-se o *software* Microsoft Office Excel® (PEZZINI & FERRAZ, 2007), por intermédio das fórmulas:

$$f_1 = \left[\frac{\sum |R_t - T_t|}{\sum R_t} \right] \times 100 \quad f_2 = 50 \times \log \left[100 / \sqrt{1 + \frac{\sum (R_t - T_t)^2}{n}} \right]$$

Os perfis foram avaliados apenas utilizando-se o cálculo do fator de semelhança (f_2), obtendo-se diretamente a informação do desempenho de cada medicamento teste, que é considerado semelhante quando $f_2 = 50$ a 100 (LOSI *et al.*, 2006; ESCUDERO, FERRERO & JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2010; BRASIL, 2010).

3.2.4.4.3 Método dependente de modelo - cinética de liberação de BPD

Os dados referentes aos perfis de dissolução de cada formulação teste foram inseridos em gráficos de acordo com as seguintes equações que descrevem as diferentes cinéticas de liberação de fármacos (COSTA & LOBO, 2001; MOURÃO *et al.*, 2010):

Zero Ordem: $\%F = a_1 + b_1 \cdot t$

Primeira Ordem: $\ln (100 - \%F) = a_2 - b_2 \cdot t$

Higuchi: $Mt / M_\infty = K_H \sqrt{t} + b$

Korsmeyer – Peppas (exponencial): $Mt / M_\infty = Kt^n$

Onde:

$\%F$ = percentual de liberação de fármaco;

t = tempo (min.);

a_1, a_2 , = interseções ao eixo do y;

b_1, b_2 , = inclinações das retas;

M_t e M_∞ = a quantidade cumulativa absoluta de fármaco liberado no tempo t e no infinito, respectivamente;

b = é a quantidade inicial de fármaco na solução;

K_H = constante de liberação de Higuchi (características estruturais e geométricas do sistema); e

n = expoente de liberação, indicativo do mecanismo de liberação do fármaco.

A melhor adequação dos dados em gráfico em relação às diferentes equações citadas foi obtida pela observação dos valores de r (coeficiente de correlação obtido por regressão linear).

3.2.5 Desenvolvimento de metodologia de dissolução do MEDREF que estabeleça uma correlação *in vitro/in vivo*

A referida etapa do trabalho somente foi possível graças ao conhecimento dos dados de biodisponibilidade do medicamento de referência DIGESAN[®] *Retard* 20 mg, dos respectivos estudos clínicos nos estados de jejum e pós-prandial, cedidos por cortesia pelo Laboratório Farmacêutico Sanofi - Aventis ao Laboratório de Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos (LabCQ).

Foram propostos e realizados onze ensaios, empregando meios de dissolução e condições diversas, considerando os parâmetros fisiológicos do lume do trato digestório.

Com exceção dos ensaios nº 9, 10 e 11 para os quais foram empregados o aparato 3 (equipamento Bio-Dis da marca VARIAN), os ensaios de dissolução do biolote 6082150 do MEDREF foram realizados em dissolutor da marca HANSON, modelo SR8PLUS, empregando o aparato 1 (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008; F. Bras. 5^a Ed., 2010) e as seguintes condições trabalho: temperatura do meio igual a $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ e velocidade de rotação das hastes igual a 75 RPM.

As amostras foram pesadas, em triplicata, em balança eletrônica digital modelo AUX 220 e marca SHIMADZU e colocadas dentro das respectivas cestas de aço inoxidável, ainda secas. As cestas foram devidamente fixadas por hastes do

mesmo material e, então, imersas no meio de dissolução, sendo mantidas afastadas do fundo da cuba a uma distância de 25 ± 2 mm (F. Bras. 5ª Ed., 2010). Enquanto que cada uma das amostras dos ensaios n° 9, 10 e 11 foram inseridas nos respectivos cilindros de vidro (internos) do Bio-Dis, que contém uma malha de abertura definida em cada uma das extremidades.

3.2.5.1 Condições do ensaio n° 1

O ensaio de dissolução do MEDREF foi realizado em gradiente de dois valores de pH, iniciando em 900 mL de ácido clorídrico 0,1 M (pH 1,5) por 120 min, quando as cubas foram substituídas por outras contendo 900 mL de solução de TFPM (pH 6,8) e o ensaio conduzido por mais 120 min, totalizando 240 min.

3.2.5.2 Condições do ensaio n° 2

O ensaio de dissolução do MEDREF foi realizado em 900 mL de água purificada e seu perfil determinado num período total de 240 min.

3.2.5.3 Condições do ensaio n° 3

O ensaio de dissolução do MEDREF foi realizado em 900 mL de ácido clorídrico 0,01 M (pH 2) e seu perfil determinado num período total de 240 min.

3.2.5.4 Condições do ensaio n° 4

O ensaio de dissolução do MEDREF foi realizado em gradiente de dois valores de pH, iniciando em 900 mL de ácido clorídrico 0,01 M (pH 2) por 60 min, quando as cubas foram substituídas por outras contendo 900 mL de solução TFPM (pH 7,2) e o ensaio conduzido por mais 180 min, totalizando 240 min.

3.2.5.5 Condições do ensaio n° 5

O ensaio de dissolução do MEDREF foi realizado em gradiente de quatro valores de pH, iniciando em 900 mL de ácido clorídrico 0,01 M (pH 2) por 60 min, quando as cubas foram substituídas por outras contendo 500 mL de solução TFPM (pH 4,5). Ao final de 60 min foram acrescentados 250 mL de solução TFPM (pH 5,8), modificando o pH do meio de dissolução. Finalmente, decorridos mais 60 min, foram acrescentados 150 mL de solução TFPM (pH 7,2) e o ensaio conduzido por mais 60 min, totalizando 240 min de análise.

3.2.5.6 Condições do ensaio n° 6

O ensaio de dissolução do MEDREF foi realizado em gradiente de quatro valores de pH, iniciando em 900 mL de ácido clorídrico 0,01 M (pH 2) por 60 min, quando as cubas foram substituídas por outras contendo 500 mL de solução TFPM (pH 4,5). Ao final de 60 min foram acrescentados 250 mL de solução de hidróxido de sódio (15 mL de NaOH 0,2 M + 235 mL de água purificada) levando o meio de dissolução para o pH 5,8. Finalmente, decorridos mais 60 min, foram acrescentados 150 mL de solução de hidróxido de sódio (90 mL de NaOH 0,2 M + 60 mL de água purificada), visando a mudança do pH para o valor de 6,9 e o ensaio conduzido por mais 60 min, totalizando 240 min de análise.

3.2.5.7 Condições do ensaio n° 7

O ensaio de dissolução do MEDREF foi realizado em gradiente de dois valores de pH, iniciando em 900 mL de ácido clorídrico 0,01 M (pH 2) por 120 min, quando as cubas foram substituídas por outras contendo 900 mL de solução de TFPM (pH 6,8) e o ensaio conduzido por mais 120 min, totalizando 240 min.

3.2.5.8 Condições do ensaio n° 8

O ensaio de dissolução do MEDREF foi realizado em gradiente de dois valores de pH, iniciando em 900 mL de ácido clorídrico 0,01 M (pH 2) por 120 min,

quando as cubas foram substituídas por outras contendo 500 mL de solução de TFPM (pH 6,8) e o ensaio conduzido por mais 150 min, totalizando 270 min.

3.2.5.9 Condições do ensaio n° 9

Os aparatos 3 (cilindros recíprocos ou Bio-Dis) e 4 (célula de fluxo contínuo) são específicos para FFLM, devido à maior dificuldade de predição do desempenho “*in vivo*” por meio do ensaio de dissolução, quando comparados às FFLI. As FFLM utilizam mecanismos diversos para modular a liberação do fármaco e, geralmente, permanecem no lúmen gastrintestinal por um período maior do que as FFLI, logo são mais suscetíveis às variações de pH, força iônica, viscosidade, composição e motilidade do trato digestório (PEZZINI & FERRAZ, 2007).

O Bio-Dis dispõe de um banho de aquecimento, no qual as cubas de dissolução são dispostas em fileiras. As cubas, ou cilindros externos, possuem formato cilíndrico, fundo chato e capacidade de 300 mL. Os cilindros internos, onde são inseridas as amostras, são suportados por hastes que fazem movimentos de imersão e emersão dentro das cubas ao longo da análise.

O ensaio de dissolução do MEDREF foi realizado em gradiente de cinco valores de pH num período de 300 min.

Os meios de dissolução HCl 0,01 M (pH 2), solução TFPM (pH 4,5), solução TFPM (pH 5,8), solução TFPM (pH 6,9) e solução TFPM (pH 7,2) foram preparados segundo a farmacopéia americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008), filtrados e desaerados.

Cada fileira horizontal de cubas foi preenchida com cada um dos meios de dissolução preparados, formando um gradiente de pH e simulando a passagem do produto pelo trato digestório.

O Bio-Dis foi programado para que os cilindros internos permanecessem durante uma hora em cada fileira de cubas, efetuassem 5 mergulhos por minuto e que o tempo de espera entre cada mergulho fosse de 5 s. Após este período as hastes eram automaticamente elevadas, permanecendo sobre as cubas por alguns segundos para que o meio de dissolução escorresse (tempo de drenagem do banho = 5 s) e, então, movidas para a fileira imediatamente posterior, contendo um novo meio de dissolução. Esse processo se repetiu até que todas as fileiras de cubas,

contendo os meios de dissolução, fossem percorridas pelas amostras de cápsulas do MEDREF.

3.2.5.10 Condições do ensaio n° 10

Da mesma forma que o ensaio n° 8, este foi realizado em gradiente de cinco valores de pH ao longo de 300 min. A única alteração implementada foi o aumento da concentração o HCl de 0,01 M para 0,1 M.

3.2.5.11 Condições do ensaio n° 11

As condições deste ensaio foram as mesmas do ensaio n° 9, reduzindo-se apenas o parâmetro de mergulhos por minuto de 5 para 3.

3.2.5.12 Parâmetros de amostragem

Os parâmetros de amostragem e preparo da amostras foram os mesmos para todos os ensaios. Em intervalos de 30 min foram coletadas, sem reposição e em pontos fixos, alíquotas de 10 mL da solução de cada uma das cubas, simultaneamente, utilizando seringas descartáveis. O conteúdo de cada alíquota foi filtrado, utilizando papel de filtro quantitativo faixa preta (velocidade de filtração rápida) e, então, com auxílio de pipeta volumétrica, transferidos 5,0 mL para balão volumétrico de 10,0 mL, sendo o volume final acertado com ácido clorídrico 0,1 M (pH 1). As leituras das absorbâncias das amostras foram efetuadas, no comprimento de onda de 273 nm, em espectrofotômetro UV/VIS da marca VARIAN, modelo CARY 50 CONC.

3.2.5.13 Construção da curva de calibração

Foram preparadas soluções padrões nas seguintes concentrações: 0,0025, 0,0050, 0,0075, 0,0100 e 0,0125 mg/mL de bromoprida SQT em HCl 0,1 M (pH 1).

As leituras das respectivas absorvâncias, no comprimento de onda 273 nm, foram efetuadas em espectrofotômetro digital UV/VIS da marca SHIMADZU modelo UV-160A e registradas para construção da curva de calibração.

3.2.5.14 Investigação de uma correlação *in vitro/ in vivo*

As correlações entre os dados de dissolução *in vitro* e da biodisponibilidade *in vivo* de acordo com o guia para *CIVIV* do FDA podem ser estabelecidas em três níveis (FDA, 1997; SOUZA, FREITAS & STORPIRTIS, 2007):

Nível A - uma correlação ponto a ponto entre o perfil de liberação *in vitro* e a fração absorvida *in vivo*, obtida a partir da curva de concentração plasmática do fármaco em função do tempo;

Nível B - baseada no tempo médio de dissolução (TMD) *in vitro* comparado ao tempo médio de residência (TMR) ou ao TMD *in vivo*; e

Nível C - avaliação de um único ponto entre um parâmetro da dissolução e um parâmetro farmacocinético.

Para estabelecimento da melhor *CIVIV* nível A, a linearidade da relação ponto a ponto entre os valores médios dos percentuais acumulados de BPD liberada pelo biolote do MEDREF, em cada um dos meios de dissolução, e as frações de BPD absorvidas em função do tempo no estado pós-prandial e em jejum, foi avaliada em intervalos semelhantes no período de 240 min (FDA, 1997).

3.2.5.15 Validação parcial da metodologia desenvolvida

A validação tem como objetivo a demonstração de que o método desenvolvido é apropriado para a determinação qualitativa, semi-quantitativa e/ ou quantitativa do fármaco em medicamentos (BRASIL, 2003).

A metodologia empregada para a quantificação de BPD nos ensaios de dissolução, no caso espectrofotométrico, requer para efeito de validação a execução dos testes de seletividade, linearidade, precisão e exatidão (BRASIL, 2003; ICH, 2005; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008).

3.2.6 Investigação de uma possível bioequivalência entre a formulação BPD/HPMC 1:2 e o MEDREF

A metodologia desenvolvida que estabeleceu uma correlação *in vitro/ in vivo* para o MEDREF foi empregada com o objetivo de investigar uma possível bioequivalência entre a formulação BPD/HPMC e o DIGESAN[®] *Retard* 20 mg.

3.2.7 Estudos de estabilidade

Amostras da formulação de melhor desempenho, acondicionadas na embalagem final de comercialização (blíster de PVC/ alumínio) e das misturas físicas de BPD com cada um dos excipientes de sua formulação, preparadas no item 3.2.1.4 de estudos de compatibilidade, foram armazenadas em câmara climática Nova Ética, modelo 420/CLD-150 nas condições de 40 ± 2 °C / $75 \pm 5\%$ UR (BRASIL, 2005).

Os ensaios de estabilidade acelerada de três meses objetivaram a investigação da ocorrência de possíveis reações de degradação química e/ou mudanças físicas dos comprimidos de liberação prolongada de BPD e das misturas avaliadas sob condições forçadas de armazenamento (BRASIL, 2005).

Para realização dos estudos foram empregadas técnicas de espectroscopia no UV, DSC e DRX.

A avaliação do teor de BPD remanescente nas formulações ao longo do estudo de estabilidade foi realizada por espectrofotometria de absorção no UV a partir de adaptação do método desenvolvido e validado por Fontana e colaboradores (2010), seguindo os mesmos passos do item 3.2.3.4, que descreve a metodologia empregada para doseamento de BPD nas formulações desenvolvidas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

4.1.1 Caracterização da bromoprida

Três lotes de BPD foram analisados comparativamente à substância química de referência: (A) 800946, (B) 200-049 e (C) 0F8A180.

4.1.1.1 Determinação do ponto de fusão

Os valores dos pontos de fusão encontrados para os lotes A, B e C foram respectivamente 152,7 °C, 154,8 °C e 154,2 °C, e estão dentro da faixa de fusão (151 a 155 °C) especificada pela Farmacopéia Brasileira 5ª Ed. (2010).

4.1.1.2 Espectrofotometria de absorção no infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho de cada amostra apresentaram picos máximos de absorção nas mesmas posições (números de onda) e com intensidades semelhantes àquelas observadas no espectro de BPD SQT, preparado de maneira idêntica (figura 7).

Sendo uma amida secundária, a BPD apresenta, no estado sólido, uma banda média de absorção em 3400 cm^{-1} (RIBEIRO & SOUZA, 2007), uma banda de absorção da carbonila na região de 1650 a 1690 cm^{-1} e bandas múltiplas de deformação axial de N-H na região de 3330 a 3060 cm^{-1} (SILVERSTEIN, WEBSTER & KIEMLE, 2006). É possível também a observação da distensão C-O referente ao éter aromático, cuja absorção se dá na região de 1200 - 1275 cm^{-1} (MORRISON & BOYD, 2005) e da vibração da ligação C-Br na região de 515 a 690 cm^{-1} (RIBEIRO & SOUZA, 2007).

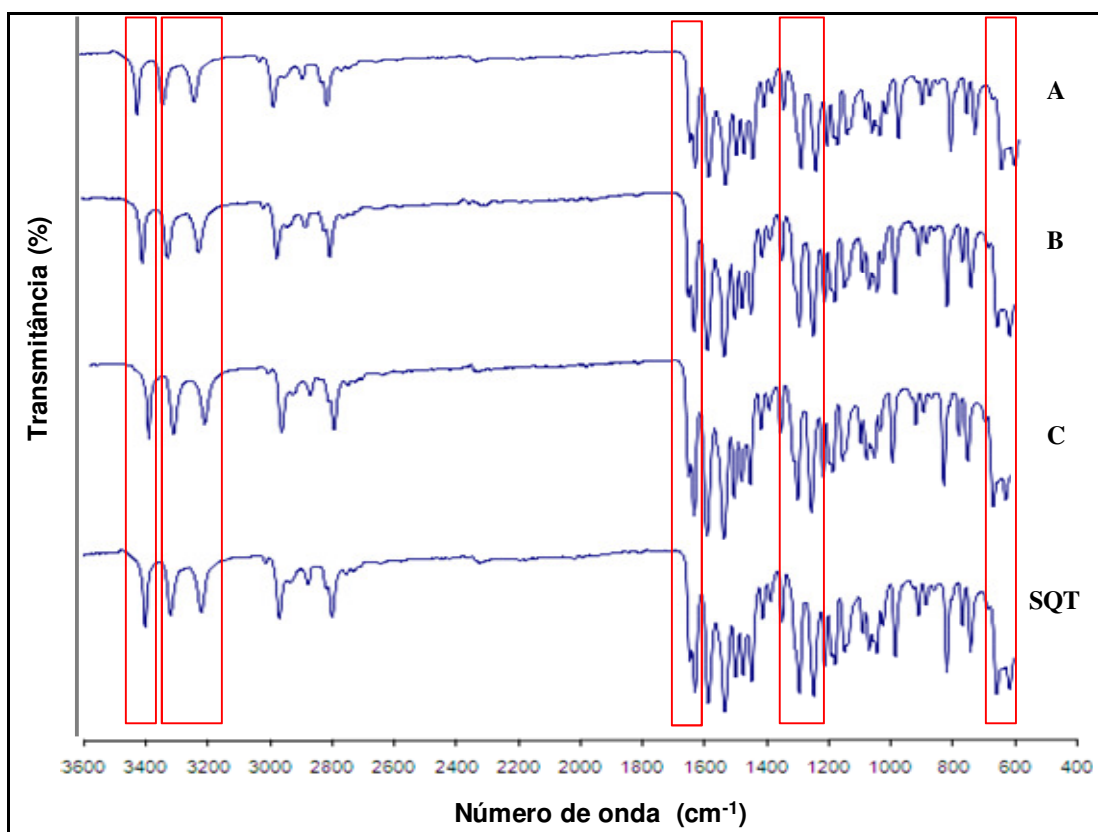


Figura 7. Espectros de IV dos lotes A, B e C de bromoprida e da SQT.

4.1.1.3 Espectrofotometria de absorção no ultravioleta

Os espectros de absorção de cada amostra (figura 8) exibiram máximo de absorção em 273 nm de forma idêntica ao observado no espectro da solução padrão, quando efetuada varredura na faixa de 230 a 350 nm.

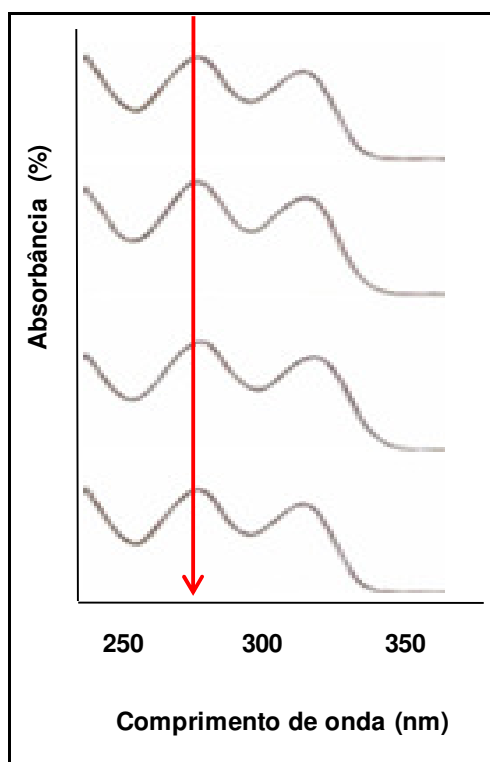


Figura 8. Espectros de UV dos lotes A, B e C de bromoprida e da SQT, após varredura na faixa 230 a 350 nm.

4.1.1.4 Difração de raios-X

Em 1990, Borka & Haleblan reuniram e publicaram todos os casos de polimorfismo e pseudo-polimorfismo de fármacos que até então tinham sido encontrados na literatura, dentre os quais foi mencionada a bromoprida (SANCHEZ *et al.*, 2007).

O emprego da DRX evidenciou que os três lotes de BPD analisados são predominantemente cristalinos, bem como o respectivo padrão, possuindo padrões de DRX semelhantes.

A análise comparativa dos difratogramas da figura 9 permitiu a identificação dos picos principais da BPD SQT nos difratogramas das amostras de BPD, embora com intensidades diferentes, e descartou a presença de polimorfos nas amostras, pois não foram observados picos em posição de ângulo 2θ diferentes.

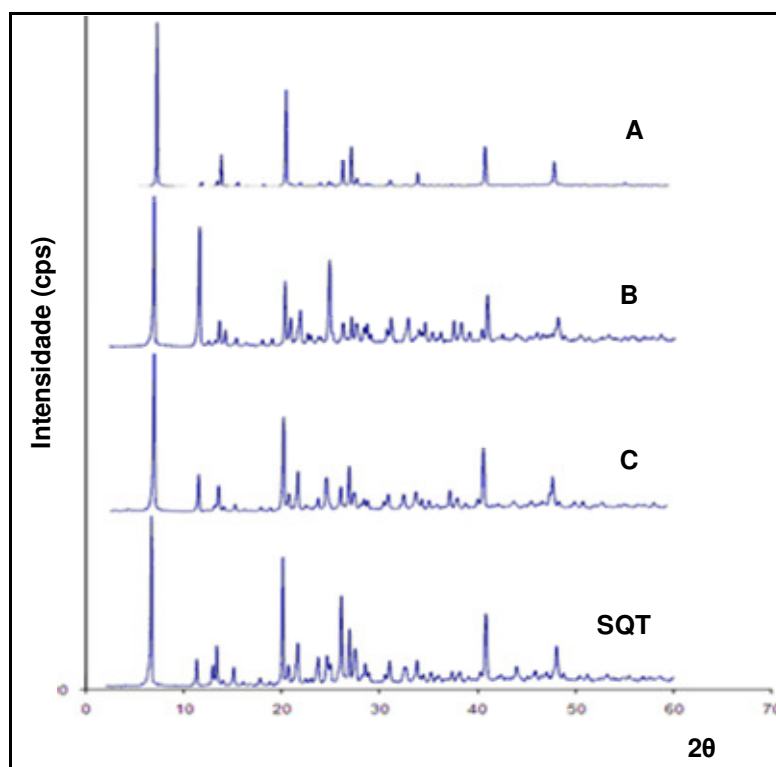


Figura 9. Difratogramas dos lotes A, B e C de bromoprida e da SQT.

4.1.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura

Os resultados mostraram distribuições dos tamanhos das partículas entre 20 e 30 μm para todos os lotes. MEV exibiu hábitos cristalinos em formatos irregulares para o lote A (figura 10) e mais homogêneos, em forma de bastões, para os lotes B e C. Isso pode denotar uma maior estabilidade para os cristais dos lotes B e C, e uma maior solubilidade para o lote A, que se apresentou como uma forma metaestável.

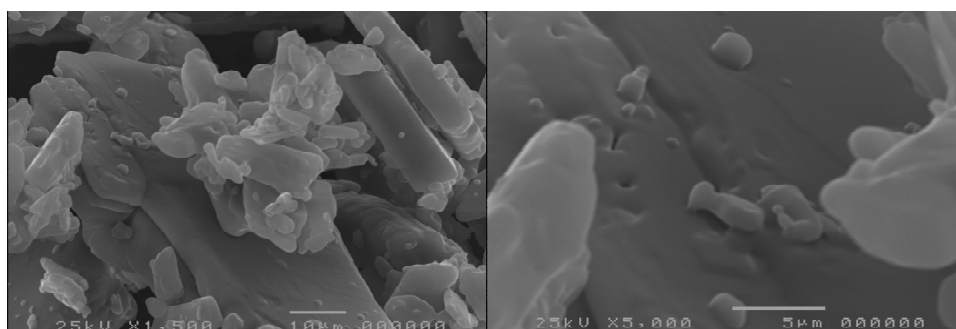


Figura 10. Fotografias das formas cristalinas do lote A de bromoprida obtidas por Microscopia Eletrônica de Varredura nos aumentos de (a) x 1500, (b) x 5000

4.1.2 Ensaios de pureza

4.1.2.1 Determinação da perda por dessecação

Após quatro horas de secagem em estufa a 105 °C foi calculada a perda de massa para cada amostra. Foram encontrados os valores de 0,15%, 0,12% e 0,11% para os lotes WFMP0200-049, OF8A0180 e 800946, respectivamente. O limite máximo preconizado pela Farmacopéia Brasileira 5ª Ed. (2010) é 0,5%. Sendo assim, os valores obtidos encontram-se de acordo com o especificado.

4.1.2.2 Calorimetria exploratória diferencial

O objetivo do emprego desta técnica foi a investigação da pureza dos lotes de BPD adquiridos, complementando as análises de IV e de determinação do ponto de fusão na caracterização da BPD, bem como a ratificação dos resultados de DRX.

As curvas de DSC dos lotes de BPD (figura 11) evidenciam endotermas entre 100 °C e 114 °C, devido à eliminação de água superficial.

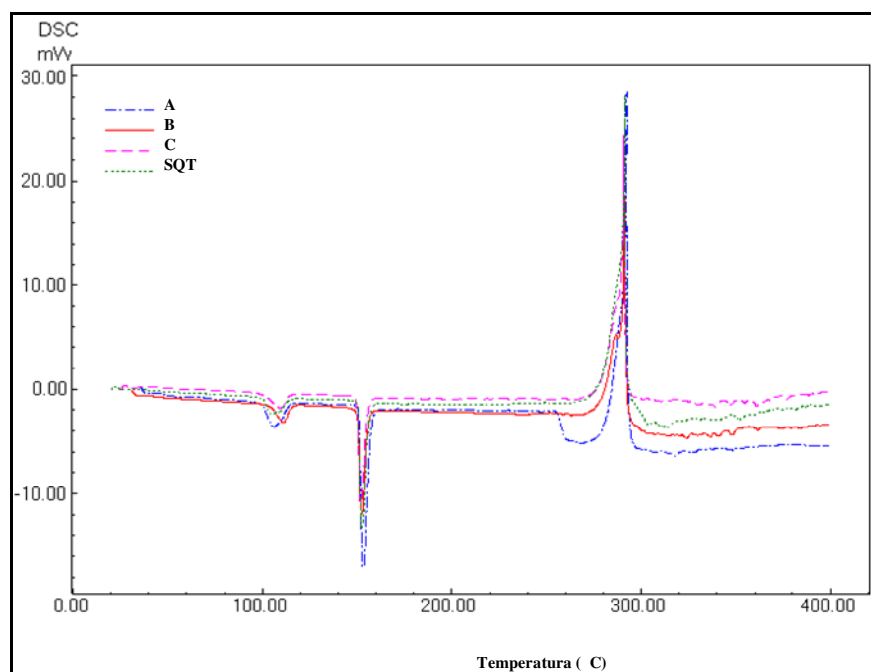


Figura 11. Curvas de DSC das amostras de BPD e BPD SQT, exibindo os resultados para o evento de fusão da BPD na faixa de 151 a 155 °C (F. Bras 5ª Ed., 2010) e de decomposição na faixa de 285,28 a 292,52 °C.

A comparação das curvas de DSC da BPD SQT e dos demais lotes de BPD mostra que todas possuem a mesma configuração. As curvas de DSC das amostras de BPD e BPD SQT exibem eventos endotérmicos de fusão da BPD na faixa de 151 a 155 °C (F. Bras. 5^a Ed., 2010) e eventos exotérmicos de decomposição na faixa de 285,28 a 292,52 °C.

Como nenhum outro tipo de transição física foi observado, foi deduzido que as amostras analisadas possuem estados cristalinos únicos (ausência de polimorfismo).

A análise comparativa das curvas de DSC permitiu a verificação da pureza das amostras empregadas na elaboração das novas FFLM, bem como confirmou os resultados obtidos no item 4.1.1.4, quanto à inexistência de polimorfos e mistura dos mesmos nas amostras analisadas, pois os eventos endotérmicos e exotérmicos foram praticamente sobreponíveis.

4.1.3 Ensaios de compatibilidade

As amostras das misturas físicas de BPD com cada um dos excipientes, submetidas ao estresse térmico, foram regularmente avaliadas pelas técnicas de DSC e DRX, empregando os mesmos procedimentos e equipamentos utilizados nos itens 3.2.1.2.2 e 3.2.1.1.4, respectivamente.

4.1.3.1 Compatibilidade entre BPD e HPMC 100.000 cps

O padrão de DRX da HPMC 100.000 cps empregada na formulação como agente modulador de liberação de fármacos apresenta apenas um único sinal a 2θ em 19,4° e 1.615 cps de intensidade, sugerindo ser um composto amorfo (figura 12).

Em princípio, antes de submeter a mistura física às condições estressantes do estudo de estabilidade acelerada (BRASIL, 2005), o difratograma da mistura física de uma parte de BPD para duas partes de HPMC, quando comparado ao padrão de BPD, apresentou aumento na intensidade do sinal a 2θ em 11° (de 316 para 1.519 cps), e acentuada redução na intensidade dos sinais em 6,7° (de 52.417

para 3.360 cps), 26° (de 8.340 para 2.007 cps), $40,8^\circ$ (de 13.256 para 788 cps) e $48,1^\circ$ (de 8.175 para 645 cps).

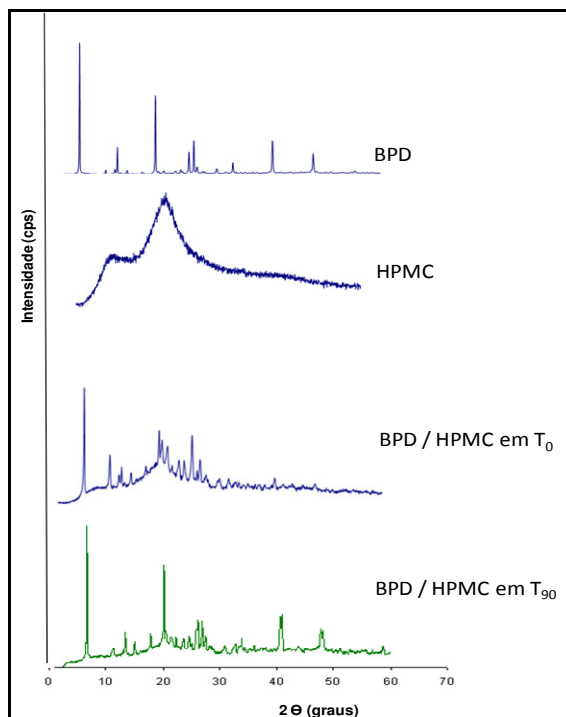


Figura 12. Padrões de DRX dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e HPMC 100.000 cps antes e após o estudo de estabilidade acelerada.

Decorridos 90 dias do estudo de estabilidade acelerada, a análise comparativa dos difratogramas da mistura física BPD/ HPMC não evidenciou nenhuma interação ou incompatibilidade entre os insumos, pois foram conservados os picos principais da BPD e não foram observados picos em posição de ângulo 2θ diferentes no difratogramas.

De forma complementar, por intermédio da técnica de DSC, também não foi observado qualquer sinal de incompatibilidades antes (figura 13) e após o estudo de estabilidade acelerada (figura 14), que seriam facilmente evidenciadas por alterações no ponto de fusão do referido fármaco, registradas na curva térmica da mistura física das amostras puras.

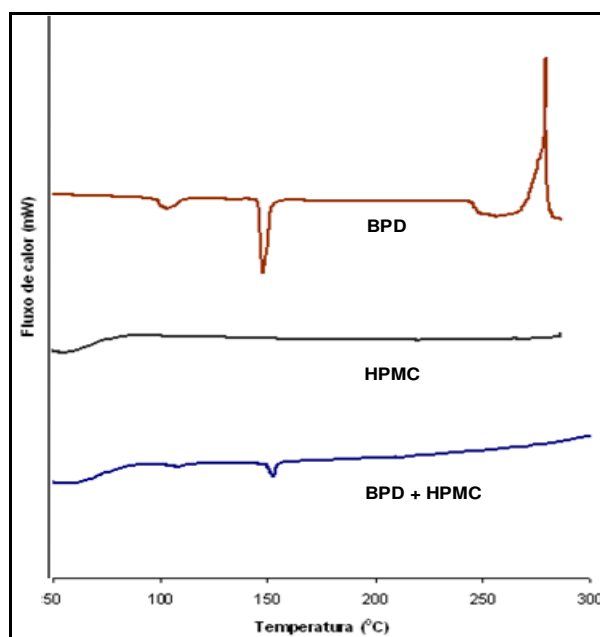


Figura 13. Curvas de DSC dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e HPMC 100.000 cps antes de ser submetida às condições estressantes do estudo de estabilidade acelerada.

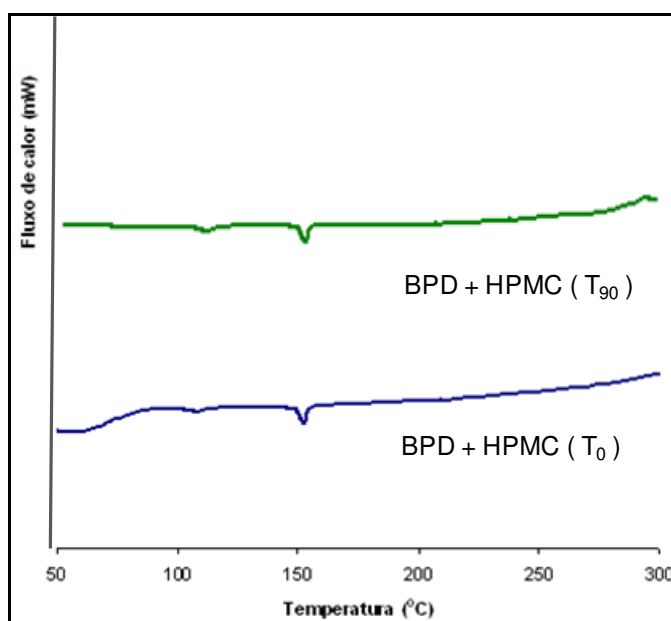


Figura 14. Curvas de DSC dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e HPMC 100.000 cps mantida em câmara climática a 40 °C e 75% de UR por 90 dias.

4.1.3.2 Compatibilidade entre BPD e CM -102

A celulose microcristalina é uma celulose purificada e parcialmente despolimerizada, que se apresenta como um pó cristalino branco, inodoro e sem sabor, composto por partículas porosas. No mercado se encontra disponível em diferentes tamanhos de partículas e graus de umidade, que possuem diferentes

propriedades e aplicações (ROWE, SHESKEY & OWEN, 2006). No trabalho atual foi empregada como diluente uma celulose microcristalina, com tamanho médio de partículas igual a 100 μm (CM-102) e área de superfície específica de 1,21 – 1,30 m^2/g , por propiciar melhor fluidez para o granulado, uniformidade de peso e exigir menor força de compressão (SÁ BARRETO & CUNHA-FILHO, 2009).

O padrão de DRX da CM-102 apresenta dois picos a 2θ em $22,2^\circ$ (2.270 cps) e $34,4^\circ$ (796 cps), ratificando certo grau de cristalinidade. No difratograma da mistura física de BPD e CM-102 foram observados cinco sinais principais referentes à BPD, que decorridos noventa dias de estudo de estabilidade acelerada (BRASIL, 2005) foram conservados, sendo apenas registrados o aumento na intensidade do sinal a 2θ em 11° (de 316 para 1.629 cps), e reduções nas intensidades dos sinais em $6,7^\circ$ (de 52.417 para 4898 cps), 26° (de 8.340 para 3.436 cps), $40,8^\circ$ (de 13.256 para 1.158 cps) e $48,1^\circ$ (de 8.175 para 936 cps). Nenhuma interação ou incompatibilidade foi observada entre os referidos insumos, pois não foram verificados picos em posição de ângulo 2θ diferentes no difratogramas (figura 15).

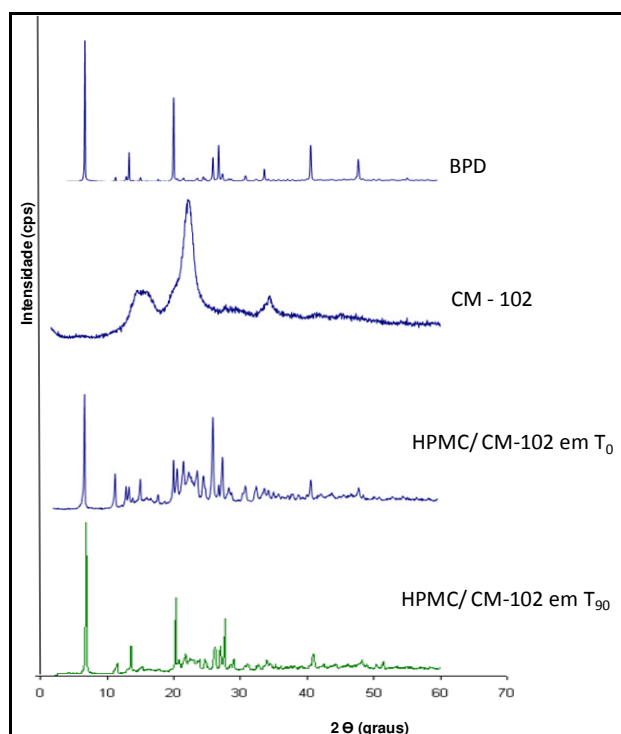


Figura 15. Padrões da DRX dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e CM-102 antes e após estudo de estabilidade acelerada.

A técnica de DSC, utilizada de forma complementar antes do estudo de estabilidade acelerada, não revelou a ocorrência de incompatibilidade entre a BPD e a CM-102, pois não foi observada mudança na faixa de fusão do referido fármaco na curva térmica da mistura física de ambos (figura 16).

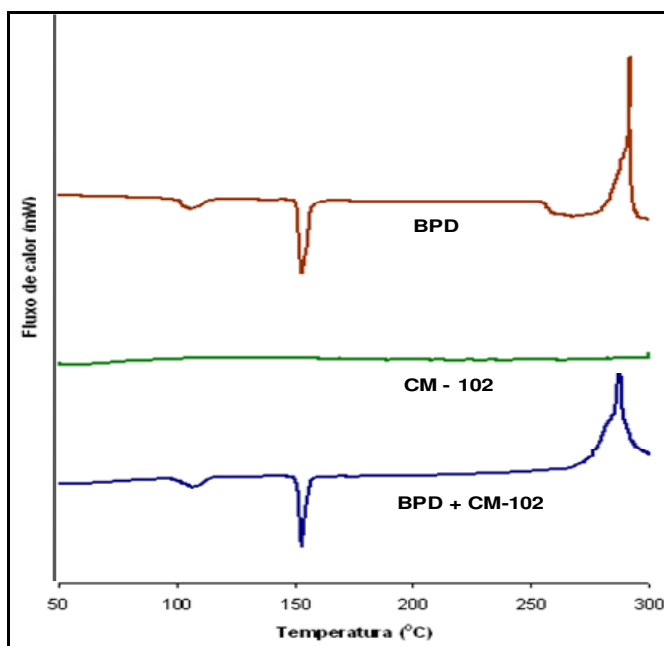


Figura 16. Curvas de DSC dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e CM-102 antes de ser submetida às condições estressantes do estudo de estabilidade acelerada.

Ao término de 90 dias em estudo de estabilidade acelerada, de forma semelhante, não foi verificada mudança significativa na curva térmica da mistura física de BPD e CM-102, confirmando a ausência de incompatibilidade entre ambos e a estabilidade (figura 17).

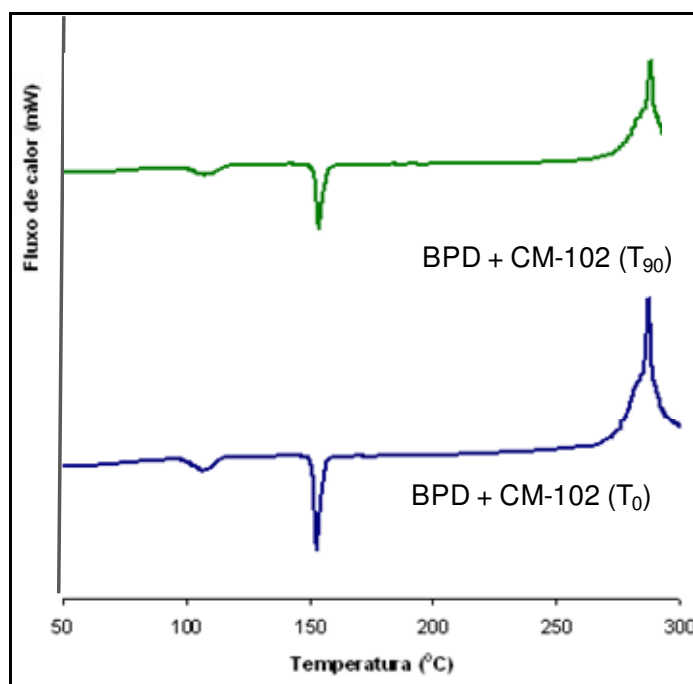


Figura 17. Curvas de DSC dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e CM-102 mantida em câmara climática a 40 °C e 75% de UR por 90 dias.

4.1.3.3 Compatibilidade entre BPD e estearato de magnésio

O padrão de DRX do EM (figura 18), empregado na formulação como lubrificante, apresenta picos bem definidos que evidenciam uma organização da rede cristalina (SKOOG, HOLLER & NIELMAN, 1998; JUNIOR, 2004). Os sinais de maior intensidade ocorreram em 3,3° (1.250 cps), 4,9° (3.727 cps), 8,2° (613 cps), 21,7° (3.981 cps) e 23,3° (1.292 cps).

Antes de efetuar o estudo de estabilidade acelerada (BRASIL, 2005), o difratograma da mistura física de uma parte de BPD para um décimo da parte de EM apresentou dois picos característicos do padrão de BPD em posições e intensidades semelhantes (11° e 26°) e os demais em posições semelhantes porém com intensidades mais reduzidas em 6,7° (de 52.417 para 24.669 cps), 13,4° (de 8.340 para 4.170 cps), 40,8° (de 13.256 para 5.081 cps) e 48,1° (de 8.175 para 2.927 cps).

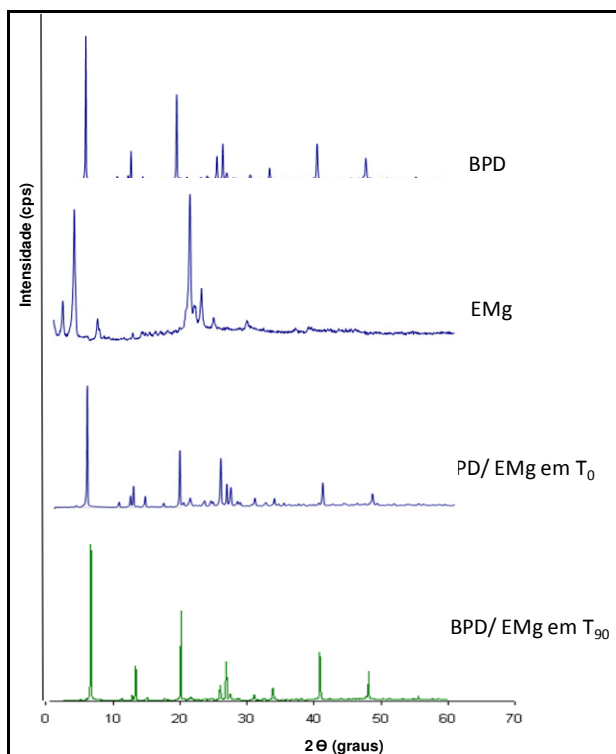


Figura 18. Padrões de DRX dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e estearato de magnésio antes e após estudo de estabilidade acelerada.

Da mesma forma que as misturas físicas anteriores, não foram detectadas interações ou incompatibilidade entre a BPD e o estearato de magnésio nas proporções avaliadas por intermédio da técnica de DSC, visto que nenhuma mudança na faixa de fusão do referido fármaco foi observada nas curvas térmicas da mistura física de ambos, antes (figura 19) e após o estudo de estabilidade acelerada (figura 20).

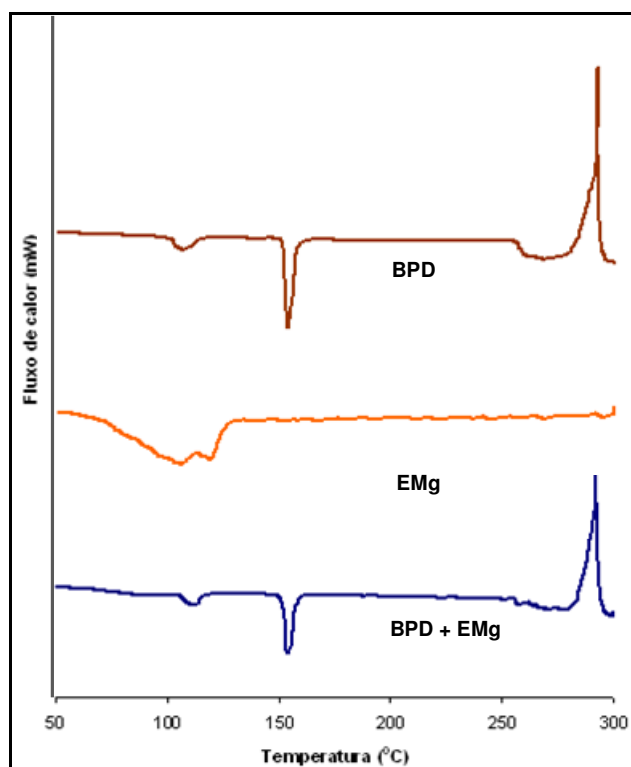


Figura 19. Curvas de DSC dos ensaios de compatibilidade da mistura física de BPD e estearato de magnésio antes de ser submetida às condições estressantes do estudo de estabilidade acelerada.

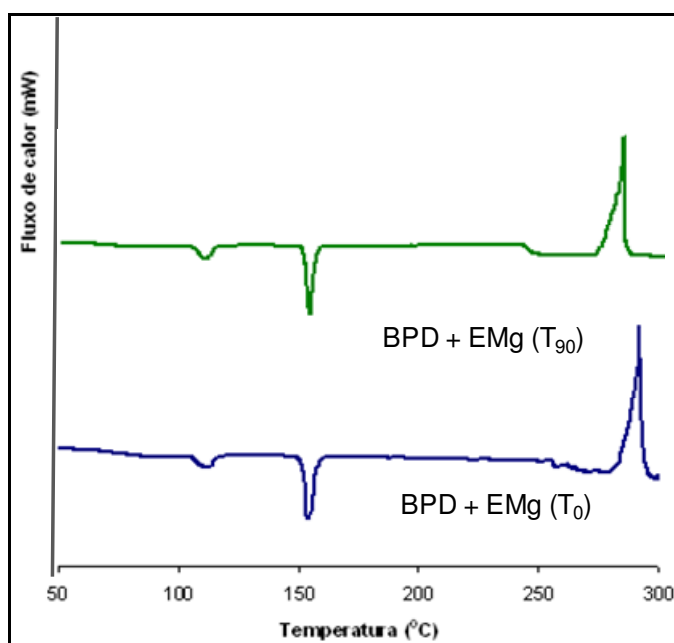


Figura 20. Curvas de DSC dos ensaios de compatibilidade da mistura física de bromoprida e estearato de magnésio, mantida em câmara climática a 40 °C e 75% de UR por 90 dias.

Os resultados dos ensaios de compatibilidade não evidenciaram quaisquer interações/ incompatibilidades entre a BPD e os demais excipientes, sugerindo a viabilidade das combinações de insumos nas formulações propostas.

4.2 DETERMINAÇÃO DO TEOR DE BROMOPRIDA NAS AMOSTRAS

As leituras das absorvâncias das amostras e de bromoprída SQT (teor de 98,70%), efetuadas em triplicata no comprimento de onda de 273 nm, foram inseridas na fórmula a seguir:

$$\% = \frac{LA \times Pp \times 100}{LP \times Pa}$$

LA = leitura da amostra

LP = leitura do padrão

Pa = peso da amostra

Pp = peso do padrão

O teor médio de BPD calculado para cada amostra, juntamente com o respectivo DPR, foram registrados na tabela 4.

Tabela 4. Valores médios do teor de bromoprída em cada amostra (n = 3).

| Bromoprída (lote) | Teor (%) | DPR |
|-------------------|----------|------|
| WFMP 0200-049 | 99,62 | 0,89 |
| OF8A0180 | 100,50 | 0,93 |
| 800946 | 99,57 | 0,97 |

Os valores médios dos teores de BPD nas amostras encontram-se dentro dos limites especificados, ou seja, mínimo de 99,0% e máximo de 102,0% de BPD, em relação à substância dessecada (F. Bras. 5ª Ed., 2010).

4.3 OBTENÇÃO DOS COMPRIMIDOS MATRICIAIS DE BROMOPRIDA

Em princípio, foram manipuladas nove formulações (tabela 5), empregando os três AML selecionados, em três proporções diferentes.

Tabela 5. Formulações de bromoprida (BPD) para compressão direta contendo três agentes moduladores de liberação (AML) em diferentes proporções, celulose microcristalina (CM-102) e estearato de magnésio (EM).

| INSUMOS | 1:1 | | 1:2 | | 1:3 | |
|------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | mg | % | mg | % | mg | % |
| BPD | 20,00 | 16,67 | 20,00 | 16,67 | 20,00 | 16,67 |
| AML | 20,00 | 16,67 | 40,00 | 33,33 | 60,00 | 50,00 |
| EM | 1,20 | 1,00 | 1,20 | 1,00 | 1,20 | 1,00 |
| CM-102 (q.s.p.) | 120 | 100 | 120 | 100 | 120 | 100 |

Nota: AML = hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), Viscogel[®] B8 (VCG) ou etilcelulose (EC).

No intuito de diminuir a taxa de liberação de BPD da formulação BPD/HPMC 1:2 na primeira hora do ensaio de dissolução e assim se aproximar do perfil de dissolução do MEDREF, foram preparadas e investigadas três novas formulações (tabela 6): a primeira contendo 0,5% a mais do agente modulador de liberação do fármaco, ou seja, 1 parte de BPD para 2,5 partes de HPMC; a segunda, 1% a mais de lubrificante e a terceira, aproximadamente 4% de um agente tamponante, o carbonato de cálcio (CC).

Tabela 6. Novas formulações de bromoprida (BPD) para compressão direta contendo HPMC.

| Componentes | BPD/HPMC 1:2.5 | | BPD/HPMC 1:2 EM | | BPD/HPMC 1:2 CC | |
|------------------------|----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|
| | mg | % | mg | % | mg | % |
| BPD | 20,00 | 16,67 | 20,00 | 16,67 | 20,00 | 16,67 |
| HPMC | 50,00 | 41,68 | 40,00 | 33,33 | 40,00 | 33,33 |
| CC | ---- | ---- | ---- | ---- | 5,00 | 4,17 |
| EM | 1,20 | 1,00 | 2,40 | 2,00 | 1,20 | 1,00 |
| CM-102 (q.s.p.) | 120 | 100 | 120 | 100 | 120 | 100 |

Nota: carbonato de cálcio (CC), estearato de magnésio (EM), e celulose microcristalina (CM-102).

4.4 ANÁLISES DOS COMPRIMIDOS

4.4.1 Ensaios físicos

Os resultados dos ensaios físicos dos comprimidos de BPD, para os testes de determinação de peso médio, dureza e friabilidade, foram reunidos na tabela 7.

Tabela 7. Resultados dos ensaios físicos dos comprimidos matriciais de bromoprida das diferentes formulações.

| Formulações | Peso médio (mg) ^a | Dureza (kgf) ^b | Friabilidade (%) ^c |
|------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| BPD/HPMC 1:1 | 122,4 ± 1,8 | 6,2 ± 6,4 | 0,65 |
| BPD/HPMC 1:2 | 120,1 ± 1,8 | 5,7 ± 6,8 | 0,48 |
| BPD/HPMC 1:2,5 | 122,2 ± 1,7 | 5,7 ± 8,9 | 0,53 |
| BPD/HPMC 1:2 EM | 121,5 ± 1,8 | 12,9 ± 2,2 | 0,33 |
| BPD/HPMC 1:2 CC | 126,4 ± 1,2 | 15,0 ± 5,5 | 0,28 |
| BPD/HPMC 1:3 | 118,4 ± 2,8 | 6,8 ± 6,9 | 0,45 |
| BPD/VCG 1:1 | 119,5 ± 2,3 | 6,0 ± 7,9 | 0,55 |
| BPD/VCG 1:2 | 118,7 ± 1,7 | 7,0 ± 5,9 | 0,52 |
| BPD/VCG 1:3 | 118,1 ± 1,5 | 5,3 ± 9,6 | 0,71 |
| BPD/EC 1:1 | 120,5 ± 1,8 | 5,4 ± 5,3 | 0,47 |
| BPD/EC 1:2 | 121,0 ± 1,4 | 4,8 ± 6,5 | 0,58 |
| BPD/EC 1:3 | 120,4 ± 2,2 | 4,5 ± 5,2 | 0,94 |

^a média ± DPR, n = 20 comprimidos; ^b média ± DPR, n = 10 comprimidos; ^c média, n = 20 comprimidos

Cabe ressaltar que a quantidade de agente tamponante, CC, incorporado a uma das formulações foi reduzida, logo não foram registrados problemas durante a preparação dos comprimidos, uma preocupação consistente, pois o carbonato de cálcio não possui boas características de fluxo e compactação (ANDRÉO-FILHO, GIORGETTI & FERRAZ, 2009), impactando nos resultados dos ensaios físicos.

Os resultados obtidos atenderam aos parâmetros estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira 5^a Ed. (2010), pois nenhum dos lotes formulados apresentou comprimidos fora do limite de variação de 120,0 mg ± 7,5% (111,0 a 129 mg); os valores médios de dureza dos 12 lotes galênicos foram superiores a 3 kgf e os valores médios de friabilidade foram inferiores a 1,5%.

Em princípio, o desenvolvimento de formulações por granulação úmida, empregando a técnica *spray drying* em escala laboratorial, foi descontinuado, pois a compressão direta, uma técnica mais simples, rápida e de menor custo, proporcionou resultados satisfatórios.

4.4.2 Doseamento de bromoprida nas formulações

Os valores das absorvâncias das amostras e do padrão, efetuadas no comprimento de onda de 273 nm, foram registrados e utilizados na determinação dos teores de BPD (Ta) nos comprimidos formulados e nas cápsulas do MEDREF. Para tal foi empregada a fórmula abaixo:

$$T_a = (A_a/A_p) \times (P_p/P_a) \times (P_t \times T_p) / D$$

Onde:

Aa = Absorvância da amostra

Ap = Absorvância do padrão

Pp = Peso do padrão de BPD (mg)

Pa = Peso da amostra (mg)

Pt = Peso-médio teórico (mg)

Tp = Teor do padrão (SQT) (%)

D = dose teórica (mg)

Os valores médios de teor das formulações (tabela 8) foram utilizados nos cálculos do percentual de liberação do fármaco durante os ensaios de dissolução em diferentes meios.

Tabela 8. Consolidação dos valores médios de teor de bromoprida nos comprimidos e cápsulas.

| Formulações | Teor de BPD nas formas farmacêuticas (%) | | | | | | | |
|-----------------|--|-------|-------|-----------|-----------|-------|-----------------|-----------------|
| | 1:1 | 1:2 | 1:2,5 | 1:2 EM | 1:2 CC | 1:3 | Lote 7051315 | Lote 7051317 |
| BPD/HPMC | 96,1 | 94,9 | 94,6 | 96,7 | 95,2 | 94,1 | --- | --- |
| BPD/VCG | 97,6 | 98,2 | --- | --- | --- | 98,3 | --- | --- |
| BPD/EC | 100,3 | 100,0 | --- | --- | --- | 101,7 | --- | --- |
| MEDREF | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 96,6 | 94,5 |

Nota: as análises foram realizadas em duplicata.

4.5 PERFIS DE DISSOLUÇÃO DAS FORMULAÇÕES PROPOSTAS

Os parâmetros empregados no estudo do perfil de dissolução devem ser escolhidos criteriosamente, visando à obtenção de um maior poder discriminatório e capacidade de detecção de eventuais desvios dos padrões de qualidade inicialmente propostos. Desta forma, devem ser selecionados os meios de dissolução, tipo de aparato, condições dos ensaios, como velocidade de rotação e tempo de amostragem, que melhor se ajustem à formulação a ser controlada (MANADAS, PINA & VEIGA, 2002).

Quando não existir método de dissolução farmacopeico ou dossiê de desenvolvimento analítico disponível, os estudos de perfil de dissolução devem ser efetuados em, pelo menos, três meios de dissolução diferentes dentro da faixa de pH fisiológico. No entanto, caso seja apresentado ao órgão sanitário regulador um dossiê de desenvolvimento analítico, comprovando que o método proposto para análise é o mais adequado para o produto, a apresentação dos perfis de dissolução em três meios pode ser dispensada (FDA, 2002; BRASIL, 2010).

4.5.1 Perfis de dissolução em HCl 0,1 M (pH 1,5)

Foi realizado inicialmente um *screening* das nove formulações preparadas, contendo os três AML em diferentes proporções, por intermédio de ensaios de dissolução em HCl 0,1 M (pH 1,5) por apenas 60 min, tempo suficiente para avaliar a taxa inicial de liberação de BPD por cada uma das formulações.

4.5.1.1 Seletividade

Para a investigação de uma possível interferência dos excipientes das formulações de BPD, contendo HPMC como agente modulador de liberação, no referido método de dissolução, o filtrado da solução de ASE/HPMC e uma solução de BPD SQT a 0,020 mg/ mL em HCl 0,1 M foram submetidos à varredura nos comprimentos de onda de 200 a 400 nm (figura 21).

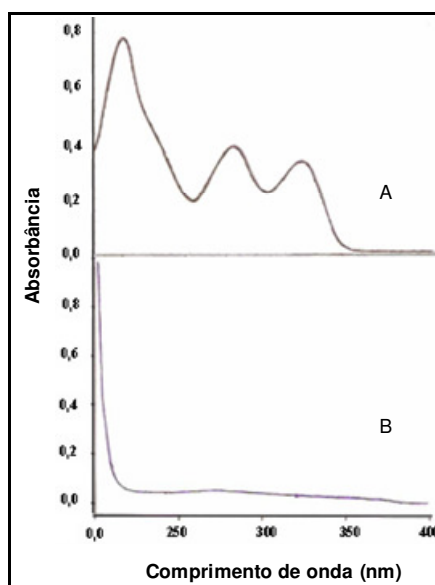


Figura 21. Curvas de absorção no UV das soluções da SQT em HCl 0,1 M (A) e ASE/ HPMC (B).

Como observado na curva B, comparativamente à curva A, os excipientes das formulações de BPD/HPMC não absorvem significativamente no comprimento de onda (273 nm) empregado no método de análise.

4.5.1.2 Curva de calibração de BPD em HCl 0,1 M (pH 1,5)

A curva de calibração de BPD SQT em HCl 0,1 M (figura 22) foi construída utilizando as concentrações de 0,0025, 0,0050, 0,0075, 0,0100 e 0,0125 mg/mL e os respectivos valores das absorbâncias no comprimento de onda 273 nm (tabela 9).

Tabela 9. Consolidação dos valores das concentrações e respectivas absorbâncias para construção da curva de calibração da bromoprida em HCl 0,1 M (pH 1,5).

| Concentração (mg/ mL) | Absorbância |
|-----------------------|-------------|
| 0,002575 | 0,110 |
| 0,005150 | 0,206 |
| 0,007725 | 0,302 |
| 0,010300 | 0,376 |
| 0,012875 | 0,478 |

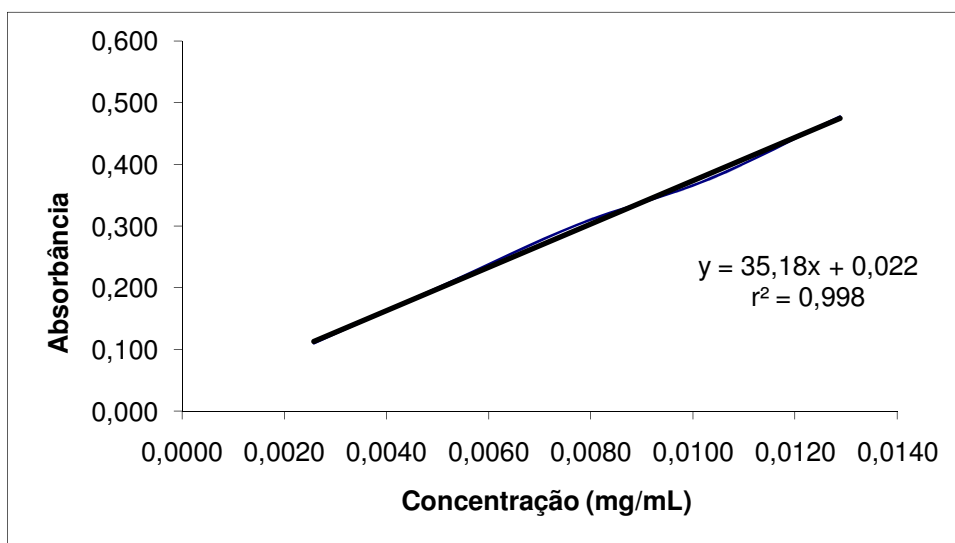


Figura 22. Curva de calibração da bromoprida SQT em HCl 0,1 M em pH 1,5.

O coeficiente de correlação (r), obtido matematicamente a partir do coeficiente de determinação (r^2), é utilizado para medir a força da relação linear entre as variáveis da reta de regressão (BRASIL, 2003). A curva de calibração de BPD em HCl 0,1 M apresentou $r = 0,999$, portanto, superior ao mínimo exigido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para validação parcial de métodos analíticos, que corresponde a 0,99 de acordo com a Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003.

4.5.1.3 Perfis de dissolução das formulações de BPD/HPMC e do MEDREF

Por ser um polímero hidrofílico, o aumento da proporção de HPMC na formulação promoveu um maior grau de hidratação dos comprimidos e, conseqüentemente, maior intumescimento. Sendo assim, o caminho difusional do fármaco foi aumentado, resultando na redução de sua taxa de liberação (SIEPMANN & PEPPAS, 2001), como pode ser observado nos valores da tabela 10, que retrata o comportamento das formulações contendo três diferentes proporções desse agente modulador de liberação de fármacos.

Tabela 10. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em HCl 0,1 M, a partir das formulações com HPMC (n = 3).

| Tempo (min) | Valores médios do % liberado de bromoprida | | | | Valores de Desvio Padrão Relativo (DPR) | | | |
|-------------|--|--------------|--------------|---------------------|---|--------------|--------------|---------------------|
| | BPD/HPMC 1:1 | BPD/HPMC 1:2 | BPD/HPMC 1:3 | MEDREF lote 7051315 | BPD/HPMC 1:1 | BPD/HPMC 1:2 | BPD/HPMC 1:3 | MEDREF lote 7051315 |
| 10 | 18,27 | 14,71 | 13,54 | 8,84 | 6,15 | 11,54 | 3,16 | 13,77 |
| 20 | 25,40 | 22,44 | 16,25 | 8,93 | 4,51 | 14,22 | 7,94 | 2,14 |
| 30 | 32,72 | 28,70 | 19,55 | 11,89 | 2,80 | 1,51 | 2,60 | 5,50 |
| 40 | 40,05 | 34,27 | 24,09 | 14,81 | 0,47 | 5,50 | 6,60 | 4,46 |
| 50 | 45,96 | 40,40 | 27,76 | 18,94 | 4,44 | 7,08 | 0,35 | 6,86 |
| 60 | 50,02 | 42,06 | 29,36 | 22,66 | 3,07 | 2,75 | 2,15 | 3,94 |

A figura 23 ilustra o intumescimento dos comprimidos no meio de dissolução, como comentado no parágrafo anterior, e a manutenção da integridade dos mesmos ao longo de todo o período do ensaio.



Figura 23. Fotografia de comprimidos intumescidos da formulação BPD/HPMC 1:3 ao final de 60 min do ensaio de dissolução.

A análise exploratória das curvas de dissolução das formulações de BPD/HPMC e do MEDREF (figura 24) sugere que a formulação BPD/HPMC 1:3 tenha alcançado o melhor desempenho no meio de dissolução avaliado, porém, somente o cálculo dos fatores de diferença (f_1) e de semelhança (f_2) pode constatar tal semelhança entre os perfis.

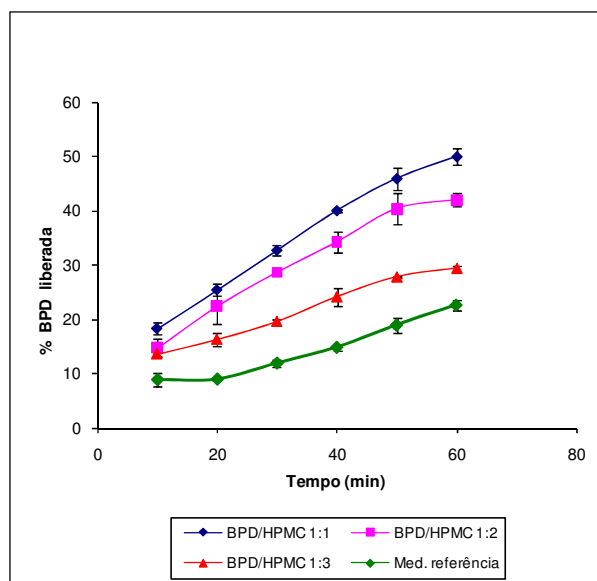


Figura 24. Comparação entre os perfis de dissolução das formulações de BPD/HPMC e do MEDREF em HCl 0,1 M (pH 1,5).

Segundo os requisitos para a realização dos Estudos de Equivalência Farmacêutica e de Perfil de Dissolução Comparativo, apresentados na Resolução-RDC n. 31 de 11 de agosto de 2010, os perfis devem ser avaliados apenas utilizando-se o cálculo do fator de semelhança (f_2), obtendo-se diretamente a informação do desempenho de cada medicamento teste, que é considerado semelhante quando $f_2 = 50$ a 100.

Para que seja possível a comparação de perfis de dissolução: as condições do ensaio de dissolução devem ser exatamente as mesmas empregadas na avaliação das formulações teste e do MEDREF; os tempos de coleta devem ser os mesmos para todas as formulações; e o número de pontos de coleta deve ser representativo do processo de dissolução até que se obtenha platô na curva ou apresentem dissolução de 80 %, sendo obrigatória a quantificação de amostras de, no mínimo, cinco tempos de coleta (BRASIL, 2010).

Sendo assim, como as formulações teste contendo HPMC não liberaram esse percentual em 60 min de análise (tabela 10), o teste foi repetido para as duas melhores formulações, mantendo as mesmas condições e estendendo o tempo de análise para 600 min. A formulação BPD/HPMC 1:1 foi descartada, pois sua taxa de liberação de BPD foi muito superior àquela exibida pelo MEDREF nos primeiros 60 min da análise.

Os valores médios dos percentuais liberados de BPD pelas formulações BPD/ HPMC 1:2 e BPD/ HPMC 1:3, e pelo MEDREF, em cada tempo de coleta, calculados a partir das leituras de absorvâncias, foram reunidos na tabela 11 juntamente com os valores calculados dos desvios padrão relativos (DPR), que expressam a precisão de um método analítico, ou seja, a proximidade dos resultados alcançados em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra (BRASIL, 2010).

Tabela 11. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em HCl 0,1 M, a partir das formulações com HPMC (n = 3).

| Tempo (min) | Valores médios do % liberado de bromoprida | | | Valores de Desvio Padrão Relativo (DPR) | | |
|-------------|--|--------------|-------------------|---|--------------|-------------------|
| | BPD/HPMC 1:2 | BPD/HPMC 1:3 | MEDREF L. 7051317 | BPD/HPMC 1:2 | BPD/HPMC 1:3 | MEDREF L. 7051317 |
| 30 | 27,64 | 15,90 | 14,65 | 1,22 | 4,72 | 7,84 |
| 60 | 40,97 | 24,94 | 27,91 | 1,57 | 3,99 | 10,05 |
| 90 | 52,39 | 31,79 | 41,57 | 1,06 | 2,91 | 4,58 |
| 120 | 60,56 | 40,22 | 56,69 | 1,45 | 2,36 | 1,79 |
| 150 | 67,07 | 43,50 | 68,52 | 1,93 | 1,24 | 2,03 |
| 180 | 71,74 | 49,58 | 81,53 | 1,33 | 2,31 | 0,78 |
| 210 | 76,44 | 53,85 | 88,57 | 0,66 | 0,99 | 0,74 |
| 240 | 81,00 | 59,51 | 94,41 | 1,26 | 1,63 | 1,88 |
| 270 | 83,49 | 64,59 | 100,44 | 1,13 | 1,30 | 1,79 |
| 300 | 87,12 | 70,00 | 104,13 | 1,18 | 0,94 | 2,08 |
| 360 | 93,73 | 78,39 | ---- | 0,39 | 1,10 | ---- |
| 420 | 97,23 | 85,54 | ---- | 0,26 | 1,77 | ---- |
| 480 | 98,65 | 88,51 | ---- | 0,62 | 0,34 | ---- |
| 540 | 99,02 | 92,30 | ---- | 1,80 | 0,74 | ---- |
| 600 | 100,52 | 99,79 | ---- | 0,58 | 0,64 | ---- |

O método de análise empregado foi preciso para avaliação das duas formulações teste e do MEDREF, pois nenhum dos valores de DPR dos primeiros pontos excedeu os 20%, bem como nenhum dos demais valores excedeu os 10% (BRASIL, 2010).

4.5.1.4 Perfis de dissolução das formulações de BPD/VCG e do MEDREF

Os valores médios dos percentuais liberados de BPD pelas três formulações teste com VCG, em cada um dos seis tempos de coleta, foram calculados a partir das leituras de absorvâncias e, juntamente com os respectivos valores dos desvios padrão relativos (DPR), reunidos na tabela 12.

Tabela 12. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em HCl 0,1 M, a partir das formulações com VCG (n = 3).

| Tempo (min) | Valores médios do % liberado de bromoprida | | | | Valores de Desvio Padrão Relativo (DPR) | | | |
|-------------|--|-------------|-------------|---------------------|---|-------------|-------------|---------------------|
| | BPD/VCG 1:1 | BPD/VCG 1:2 | BPD/VCG 1:3 | MEDREF lote 7051315 | BPD/VCG 1:1 | BPD/VCG 1:2 | BPD/VCG 1:3 | MEDREF lote 7051315 |
| 10 | 61,76 | 41,22 | 50,74 | 8,84 | 8,96 | 6,51 | 18,10 | 13,77 |
| 20 | 79,40 | 56,32 | 70,70 | 8,93 | 5,12 | 5,69 | 13,59 | 2,14 |
| 30 | 89,14 | 67,80 | 88,50 | 11,89 | 4,19 | 3,51 | 3,79 | 5,50 |
| 40 | 96,24 | 75,48 | 97,85 | 14,81 | 2,74 | 3,84 | 6,75 | 4,46 |
| 50 | 99,61 | 83,95 | 104,18 | 18,94 | 0,26 | 2,01 | 4,90 | 6,86 |
| 60 | 101,49 | 88,12 | 106,64 | 22,66 | 1,47 | 3,72 | 3,21 | 3,94 |

Observou-se que o método de análise foi preciso para avaliação das formulações teste de BPD/ VCG, visto que os valores de DPR dos primeiros pontos não excederam os 20%, nem os demais excederam os 10% (BRASIL, 2010).

As três formulações, preparadas com diferentes proporções de VCG, não controlaram a liberação da BPD ao longo dos 60 min de análise, visto que logo nos primeiros 10 min os valores percentuais de BPD no meio de dissolução eram superiores ao liberado pelo MEDREF em aproximadamente seis vezes no mínimo.

A análise exploratória das curvas de dissolução das formulações contendo VCG e do MEDREF (figura 25) não permitiu a visualização de alguma semelhança entre os perfis. E quando comparados os perfis de dissolução, segundo o modelo independente, foram encontrados os valores discrepantes para f_1 e f_2 (tabela 15), inviabilizando as referidas formulações.

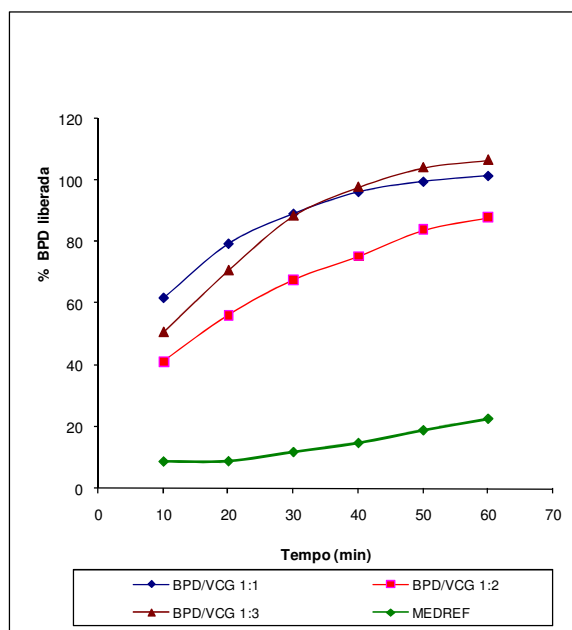


Figura 25. Comparação entre os perfis de dissolução das formulações de BPD/VCG e do MEDREF em HCl 0,1 M (pH 1,5).

Esperava-se o intumescimento dos comprimidos matriciais contendo VCG devido a sua capacidade de formar suspensão e gel sustentado (COUTINHO, 2004; DORNELAS, 2008b), e que assim promovesse o controle da liberação de BPD *in vitro*. Porém, o intumescimento dos comprimidos ocorreu de forma discreta e não duradoura.

Os comprimidos não se mantiveram íntegros ao longo da análise, sendo observados resíduos laminados em cada uma das cestas do equipamento (figura 26), sugerindo que a liberação do fármaco ocorreu por intermédio de mecanismo diferente daquele exibido pelas formulações com HPMC.



Figura 26. Fotografia dos resíduos laminados dos comprimidos da formulação de BPD/VCG 1:3, após 60 min do ensaio de dissolução.

As formulações se comportaram como formas farmacêuticas de liberação imediata (FFLI), em que a dose total da substância ativa é disponibilizada rapidamente após sua administração, com dissolução média de no mínimo 75% da substância ativa em até 45 min (BRASIL, 2010), motivo pelo qual as respectivas formulações foram descartadas.

4.5.1.5 Perfis de dissolução das formulações de BPD/EC e do MEDREF

Os valores médios dos percentuais liberados de BPD pelas três formulações teste com EC, em cada um dos seis tempos de coleta, foram calculados a partir das leituras de absorbâncias e, juntamente com os respectivos valores dos desvios padrão relativos (DPR), reunidos na tabela 13.

Tabela 13. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em HCl 0,1 M, a partir das formulações com EC (n = 3).

| Tempo (min) | Valores médios do % liberado de bromoprida | | | | Valores de Desvio Padrão Relativo (DPR) | | | |
|-------------|--|------------|------------|---------------------|---|------------|------------|---------------------|
| | BPD/EC 1:1 | BPD/EC 1:2 | BPD/EC 1:3 | MEDREF lote 7051315 | BPD/EC 1:1 | BPD/EC 1:2 | BPD/EC 1:3 | MEDREF lote 7051315 |
| 10 | 71,17 | 57,54 | 61,42 | 8,84 | 5,95 | 3,77 | 18,12 | 13,77 |
| 20 | 85,90 | 75,75 | 74,58 | 8,93 | 4,61 | 3,54 | 20,78 | 2,14 |
| 30 | 88,80 | 81,70 | 82,83 | 11,89 | 2,18 | 0,75 | 13,27 | 5,50 |
| 40 | 90,10 | 82,47 | 85,51 | 14,81 | 0,93 | 0,90 | 10,13 | 4,46 |
| 50 | 91,16 | 82,80 | 87,94 | 18,94 | 0,96 | 1,58 | 7,09 | 6,86 |
| 60 | 90,51 | 82,13 | 88,12 | 22,66 | 0,85 | 1,79 | 6,01 | 3,94 |

O método de análise foi preciso para avaliação das formulações teste de BPD/ EC, visto que os valores de DPR dos primeiros pontos não excederam os 20%, nem os demais excederam os 10% (BRASIL, 2010).

No entanto observaram-se valores elevados de DPR para as primeiras frações liberadas de BPD pela formulação BPD/ EC 1:3 sugerindo que algum problema tenha ocorrido na etapa de preparação dos comprimidos matriciais contendo EC nesta proporção, como má homogeneização dos granulados ou problemas na compactação dos mesmos.

Os valores médios de dureza baixa (4,5 kgf) e friabilidade alta (0,94 %) dos comprimidos da formulação BPD/ EC 1:3 (item 4.4.1), embora dentro dos limites farmacopeicos estabelecidos (F. Bras. 5ª Ed., 2010), associados à observação de

que os comprimidos desta formulação não mantiveram suas formas ao longo do ensaio de dissolução (figura 27), podem estar diretamente relacionados às diferenças entre os percentuais liberados de BPD nos instantes iniciais do ensaio de dissolução e, assim, à obtenção de valores elevados de DPR como foi registrado.



Figura 27. Fotografia de resíduos insolúveis dos comprimidos da formulação BPD/EC 1:3, retirados da cesta após 60 min do ensaio de dissolução.

A análise exploratória das curvas de dissolução das formulações contendo EC e do MEDREF (figura 28) não permitiu a visualização de alguma semelhança entre os perfis.

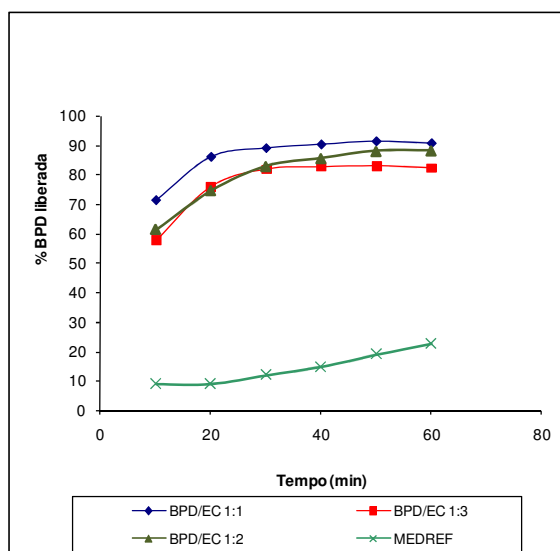


Figura 28. Comparação entre os perfis de dissolução das formulações de BPD/EC e do MEDREF em HCl 0,1 M (pH 1,5).

Nenhuma das formulações contendo EC controlou a liberação da BPD ao longo dos 60 min de análise, liberando logo nos primeiros 10 min valores

percentuais de BPD superiores ao liberado pelo MEDREF em aproximadamente seis vezes.

Com a dissolução média de no mínimo 75% da substância ativa em até 45 min, as formulações apresentaram comportamento de formas farmacêuticas de liberação imediata (FFLI) (BRASIL, 2010), logo foram descartadas e não participaram dos ensaios realizados nos próximos meios de dissolução.

4.5.1.6 Avaliação dos perfis de dissolução das novas FFLM em HCl 0,1 M

4.5.1.6.1 Método estatístico - Análise de variância de fator único

No teste de ANOVA de fator único, a hipótese de nulidade (H_0) é rejeitada quando $F_{\text{calculado}} > F_{\text{crítico}}$, ou seja, existem evidências de diferença significativa entre pelo menos um par de médias de tratamentos ao nível de significância (α) pré-determinado (5% no caso). Se valor de $P < \alpha$, a hipótese de nulidade H_0 também é rejeitada da mesma forma (ABDEL-RAHMAN, MAHROUS & EL-BADRY, M., 2009).

Os perfis de dissolução em HCl 0,1 M das nove primeiras formulações, preparadas com os três diferentes agentes moduladores de liberação, e do MEDREF foram comparados segundo o método “*One Way*” ANOVA, sendo observado que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os perfis de duas formulações (BPD/HPMC 1:2 e BPD/HPMC 1:3) e o MEDREF, para o nível de significância de 5%, pois apresentaram valor de $P > 0,05$ (tabela 14). Os perfis das demais formulações, quando comparados ao do MEDREF, apresentaram diferenças extremamente significativas, sendo, portanto, descartadas.

Tabela 14. Resultados da aplicação da análise de variância para comparação entre o perfil de cada uma das formulações desenvolvidas e o perfil do medicamento de referência (n = 3).

| Comparação | Valor de P | Diferença entre as médias |
|-----------------------------------|------------------|----------------------------|
| BPD/HPMC 1:1 versus MEDREF | 0,001 < P < 0,01 | muito significativa |
| BPD/HPMC 1:2 versus MEDREF | P > 0,05 | não significativa |
| BPD/HPMC 1:3 versus MEDREF | P > 0,05 | não significativa |
| BPD/VCG 1:1 versus MEDREF | P < 0,001 | extremamente significativa |
| BPD/VCG 1:2 versus MEDREF | P < 0,001 | extremamente significativa |
| BPD/VCG 1:3 versus MEDREF | P < 0,001 | extremamente significativa |
| BPD/EC 1:1 versus MEDREF | P < 0,001 | extremamente significativa |
| BPD/EC 1:2 versus MEDREF | P < 0,001 | extremamente significativa |
| BPD/EC 1:3 versus MEDREF | P < 0,001 | extremamente significativa |

4.5.1.6.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2

O desempenho de cada formulação foi avaliado segundo o Modelo Independente Simples (tabela 15), utilizando-se o fator de diferença (f_1) e o fator de semelhança (f_2). O primeiro calcula a porcentagem de diferença entre os dois perfis avaliados a cada tempo de coleta, correspondendo a uma medida do erro relativo entre os perfis, e o segundo, mede a semelhança entre as porcentagens dissolvidas de ambos os perfis (BRASIL, 2010).

Tabela 15. Consolidação dos valores calculados de f_1 e f_2 para comparação dos perfis de dissolução em HCl 0,1 M (pH 1,5) no período de 60 min.

| Formulação comparada ao MEDREF | f_1 | f_2 |
|--------------------------------|--------|-------|
| BPD/HPMC 1:2 | 16,43 | 45,72 |
| BPD/HPMC 1:3 | 33,46 | 29,02 |
| BPD/VCG 1:1 | 513,14 | 6,46 |
| BPD/VCG 1:2 | 379,80 | 12,70 |
| BPD/VCG 1:3 | 502,75 | 6,60 |
| BPD/EC 1:1 | 501,59 | 7,09 |
| BPD/EC 1:2 | 437,34 | 9,99 |
| BPD/EC 1:3 | 458,26 | 9,01 |

Nota: a formulação BPD/ HPMC 1:1 foi descartada no item 4.5.1.3.

Dentre as formulações investigadas, BPD/HPMC 1:2 e BPD/HPMC 1:3 apresentaram os melhores desempenhos em meio ácido, observado por intermédio

dos respectivos valores calculados dos fatores de semelhança, que se aproximaram do critério estabelecido para que medicamentos sejam considerados semelhantes, ou seja, quando $f_2 = 50$ a 100 (BRASIL, 2010), confirmando os resultados obtidos pelo método anterior.

4.5.2 Perfis de dissolução em TFPM (pH 6,8)

Antes da determinação dos perfis de dissolução das formulações BPD/HPMC 1:2, BPD/HPMC 1:3 e MEDREF em TFPM (pH 6,8), a seletividade do método espectrofotométrico para quantificação de BPD na presença dos demais excipientes da formulação foi investigada (BRASIL, 2003).

4.5.2.1 Seletividade

As leituras das absorvâncias das soluções de BPD com e sem amostras simuladas de excipientes (ASE), no comprimento de onda 273 nm, foram registradas na tabela 16 para posterior construção das curvas analíticas.

Tabela 16. Consolidação dos valores das absorvâncias das soluções de BPD SQT, em diferentes concentrações em TFPM (pH 6,8), contendo ou não amostras simuladas de excipientes.

| Porcentagem (%) | Concentração (mg/ mL) | Valores médios de absorvância | |
|-----------------|-----------------------|-------------------------------|---------------|
| | | BPD SQT | BPD SQT + ASE |
| 25 | 0,0046 | 0,175 | 0,187 |
| 50 | 0,0093 | 0,360 | 0,367 |
| 75 | 0,0139 | 0,535 | 0,547 |
| 100 | 0,0185 | 0,721 | 0,744 |
| 125 | 0,0232 | 0,892 | 0,906 |
| 150 | 0,0278 | 1,072 | 1,099 |

As curvas de calibração obtidas são praticamente coincidentes (figura 29), sugerindo que os excipientes utilizados na preparação das formulações de BPD/HPMC não interferem nas leituras de absorvância referentes à BPD durante os ensaios de dissolução quando empregado TFPM (pH 6,8).

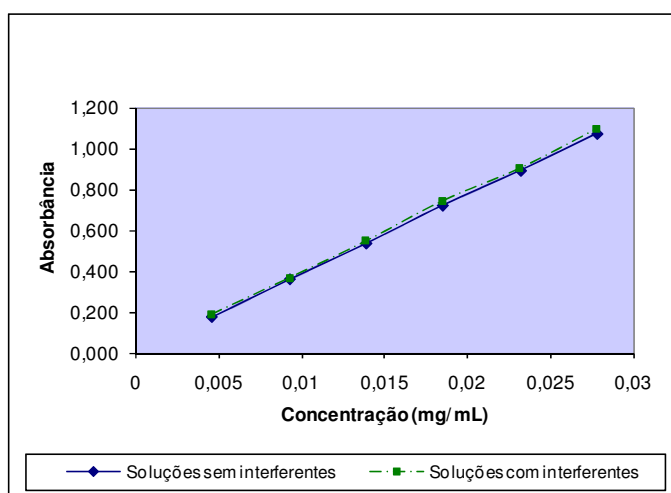


Figura 29. Curvas de calibração para avaliação da interferência dos ASE na leitura das absorbâncias referentes à BPD durante os ensaios de dissolução utilizando TFPM (pH 6,8).

4.5.2.2 Curva de calibração de BPD em TFPM (pH 6,8)

A curva de calibração de BPD SQT em TFPM (pH 6,8) (figura 30) foi construída utilizando as concentrações de 0,0050, 0,0100, 0,0150, 0,0200 e 0,0250 mg/mL e os valores de absorbância obtidos no comprimento de onda 273 nm (tabela 17).

Tabela 17. Consolidação dos valores das concentrações e respectivas absorbâncias para construção da curva de calibração da bromoprida em TFPM (pH 6,8).

| Concentração (mg/ mL) | Absorbância |
|-----------------------|-------------|
| 0,0051 | 0,197 |
| 0,0102 | 0,395 |
| 0,0153 | 0,585 |
| 0,0204 | 0,786 |
| 0,0255 | 0,980 |

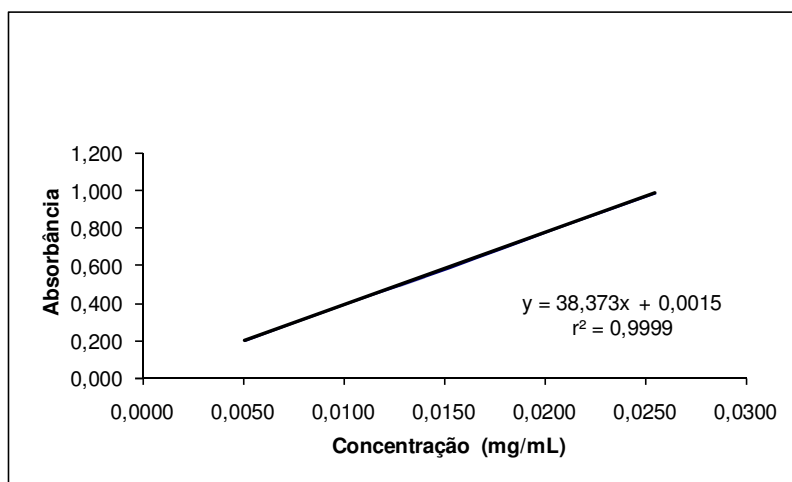


Figura 30. Curva de calibração de BPD SQT em TFPM (pH 6,8).

O valor do coeficiente de correlação (r), obtido matematicamente a partir do coeficiente de determinação (r^2), é utilizado para medir a força da relação linear entre as variáveis da reta de regressão (BRASIL, 2003).

A curva de calibração de BPD em TFPM (pH 6,8) apresentou $r = 0,99995$, portanto, superior ao mínimo exigido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA para validação parcial de métodos analíticos, que corresponde a 0,99 de acordo com a Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003.

4.5.2.3 Perfis de dissolução das formulações selecionadas de BPD/HPMC

Os ensaios de dissolução das formulações BPD/HPMC 1:2, BPD/HPMC 1:3 e do MEDREF, em TFPM (pH 6,8), foram conduzidos no período de tempo suficiente para que todas atingissem a média de 85% de liberação de BPD (BRASIL, 2010).

Os valores médios dos percentuais liberados de BPD pelas formulações teste e MEDREF em cada tempo de coleta, calculados a partir das leituras de absorbâncias, foram reunidos na tabela 18 juntamente com os valores calculados dos desvios padrão relativos (DPR).

Os valores calculados de DPR demonstraram a precisão do método para análise das formulações de BPD/HPMC no atual meio de dissolução, visto que nenhum dos valores de DPR dos primeiros pontos excedeu os 20% e nenhum dos demais valores excedeu o máximo de 10% (BRASIL, 2010).

Tabela 18. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em TFPM (pH 6,8), a partir das formulações BPD/HPMC 1:2 e BPD/HPMC 1:3 (n = 3).

| Tempo (min) | Valores médios do % liberado de bromoprida | | | Desvio padrão relativo (DPR) | | |
|-------------|--|--------------|-------------------|------------------------------|--------------|-------------------|
| | BPD/HPMC 1:3 | BPD/HPMC 1:2 | MEDREF L. 7051317 | BPD/HPMC 1:3 | BPD/HPMC 1:2 | MEDREF L. 7051317 |
| 30 | 10,21 | 30,97 | 11,92 | 9,06 | 1,85 | 12,31 |
| 60 | 15,85 | 40,72 | 22,70 | 8,94 | 1,58 | 4,11 |
| 90 | 19,75 | 49,88 | 31,32 | 8,74 | 0,76 | 5,82 |
| 120 | 23,29 | 54,71 | 39,76 | 6,71 | 1,06 | 6,96 |
| 150 | 26,71 | 59,96 | 47,39 | 6,99 | 1,28 | 7,04 |
| 180 | 29,71 | 64,61 | 53,91 | 5,24 | 0,26 | 5,43 |
| 210 | 31,91 | 67,93 | 59,58 | 3,71 | 1,43 | 6,64 |
| 240 | 36,19 | 72,63 | 64,64 | 4,42 | 0,96 | 5,47 |
| 270 | 38,42 | 76,89 | 70,32 | 3,58 | 0,34 | 4,45 |
| 300 | 41,78 | 80,53 | 74,66 | 1,73 | 2,45 | 5,62 |
| 360 | 47,50 | 85,27 | 80,64 | 3,42 | 1,47 | 4,94 |
| 420 | 53,72 | 91,13 | 86,42 | 4,11 | 4,50 | 4,03 |
| 480 | 59,50 | 96,04 | ---- | 3,36 | 1,15 | ---- |
| 540 | 65,21 | 99,90 | ---- | 3,29 | 2,66 | ---- |
| 600 | 69,82 | ---- | ---- | 3,31 | ---- | ---- |
| 660 | 74,56 | ---- | ---- | 2,62 | ---- | ---- |
| 720 | 78,71 | ---- | ---- | 2,37 | ---- | ---- |
| 780 | 82,74 | ---- | ---- | 1,95 | ---- | ---- |
| 840 | 86,38 | ---- | ---- | 1,70 | ---- | ---- |
| 900 | 89,41 | ---- | ---- | 1,55 | ---- | ---- |

4.5.2.4 Avaliação dos perfis de dissolução das formulações em TFPM (pH 6,8)

A análise exploratória das curvas de dissolução das formulações de BPD/HPMC e do MEDREF (figura 31) permitiu a visualização de uma maior semelhança entre os perfis da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF, dado matematicamente comprovado pelos valores fatores de diferença (f_1) e de semelhança (f_2), apresentados na tabela 20.

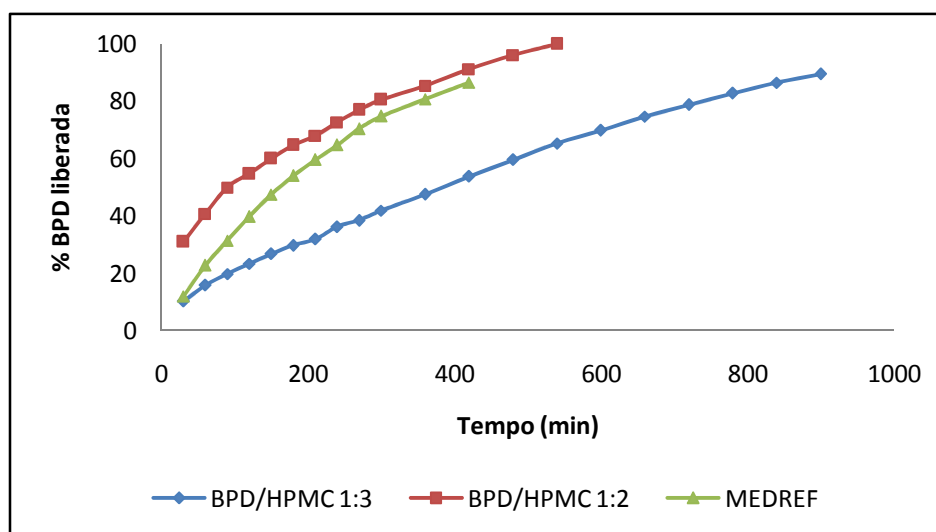


Figura 31. Comparação entre os perfis de dissolução das formulações de BPD/HPMC selecionadas e do medicamento de referência em TFPM (pH 6,8).

4.5.2.4.1 Método estatístico - Análise de variância de fator único

Os perfis de dissolução em TFPM (pH 6,8) das duas formulações selecionadas, BPD/HPMC 1:2 e BPD/HPMC 1:3, e do MEDREF foram comparados segundo o método “One Way” ANOVA, sendo observado que não existe diferença estatisticamente significativa entre os perfis da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF, para o nível de significância de 5%, pois apresentaram $P > 0,05$ (tabela 19). Quanto à formulação BPD/HPMC 1:3, devido à diferença significativa apresentada, foi descartada quando avaliada no referido meio de dissolução.

Tabela 19. Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução das formulações BPD/HPMC 1:2 e BPD/HPMC 1:3 e do medicamento de referência.

| Comparação | Valor de P | Diferença entre as médias |
|---|-------------------|----------------------------|
| BPD/HPMC 1:2 versus MEDREF | $P > 0,05$ | não significativa |
| BPD/HPMC 1:3 versus MEDREF | $0,01 < P < 0,05$ | significativa |
| BPD/HPMC 1:2 versus BPD/HPMC 1:3 | $P < 0,001$ | extremamente significativa |

4.5.2.4.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2

Os perfis de dissolução em TFPM (pH 6,8) das formulações BPD/HPMC 1:2 e BPD/HPMC 1:3 foram comparados com o perfil de dissolução do MEDREF, obtido nas mesmas condições de análise. O desempenho de cada formulação foi avaliado

segundo o Modelo Independente Simples, utilizando-se o fator de diferença (f_1) e o fator de semelhança (f_2). Os valores calculados de f_1 e f_2 encontram-se reunidos na tabela 20.

Tabela 20. Valores calculados de f_1 e f_2 para comparação dos perfis de dissolução em TFPM (pH 6,8).

| Formulação comparada ao MEDREF | f_1 | f_2 |
|---|-------------------------|-------------------------|
| BPD/HPMC 1:2 | 20,52 | 45,63 |
| BPD/HPMC 1:3 | 41,70 | 30,36 |

Os perfis foram avaliados apenas utilizando-se o cálculo do fator de semelhança (f_2), obtendo-se diretamente a informação do desempenho de cada formulação teste, que deve ser considerado semelhante quando $f_2 = 50$ a 100 (LOSI *et al.*, 2006; ESCUDERO, FERRERO & JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2010; BRASIL, 2010).

Desta forma, a formulação BPD/HPMC 1:2 foi a que demonstrou melhor desempenho em TFPM (pH 6,8), com valor do fator de semelhança mais próximo do parâmetro estabelecido.

4.5.3 Perfis de dissolução em tampão de acetato de sódio (pH 4,5)

A formulação BPD/HPMC 1:2 teve seu perfil de dissolução avaliado, comparativamente ao MEDREF, em solução TAS (pH 4,5) no período de tempo suficiente para que ambas atingissem a média de 85% de liberação de BPD (BRASIL, 2010).

4.5.3.1 Seletividade

As leituras das absorbâncias das soluções de BPD com e sem amostras simuladas de excipientes (ASE), no comprimento de onda 273 nm, foram registradas na tabela 21 para posterior construção das curvas analíticas.

Tabela 21. Consolidação dos valores das absorvâncias das soluções de BPD SQT, em diferentes concentrações em TAS (pH 4,5), contendo ou não amostras simuladas de excipientes.

| Concentração (mg/ mL) | Valores médios de absorvância | |
|--------------------------|-------------------------------|---------------|
| | BPD SQT | BPD SQT + ASE |
| 0,0052 | 0,187 | 0,188 |
| 0,0105 | 0,372 | 0,373 |
| 0,0157 | 0,560 | 0,559 |
| 0,0209 | 0,746 | 0,745 |
| 0,0261 | 0,933 | 0,932 |

As curvas de calibração obtidas são praticamente coincidentes (figura 32), sugerindo que os excipientes utilizados na preparação da formulação não interferem nas leituras de absorvância referentes à BPD durante os ensaios de dissolução quando empregado TAS (pH 4,5).

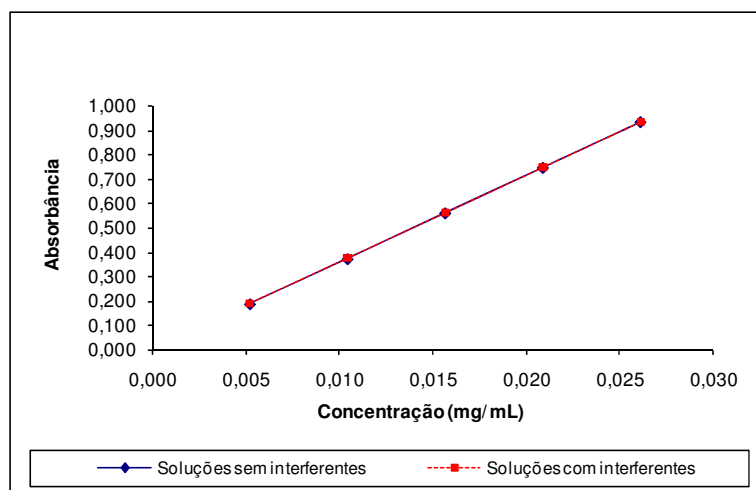


Figura 32. Curvas de calibração para avaliação da interferência dos ASE na leitura das absorvâncias referentes à BPD durante os ensaios de dissolução utilizando TAS (pH 4,5).

4.5.3.2 Curva de calibração de BPD em TAS (pH 4,5)

A curva de calibração (figura 33) de BPD SQT em TAS (pH 4,5) foi construída utilizando as concentrações de 0,0050, 0,0100, 0,0150, 0,0200 e 0,0250 mg/mL e os valores de absorvância obtidos no comprimento de onda 273 nm (tabela 22).

Tabela 22. Consolidação dos valores das concentrações e respectivas absorbâncias para construção da curva de calibração da bromoprida em TAS (pH 4,5).

| Concentração (mg/ mL) | Absorbância |
|-----------------------|-------------|
| 0,0052 | 0,208 |
| 0,0105 | 0,413 |
| 0,0157 | 0,621 |
| 0,0209 | 0,829 |
| 0,0261 | 1,036 |

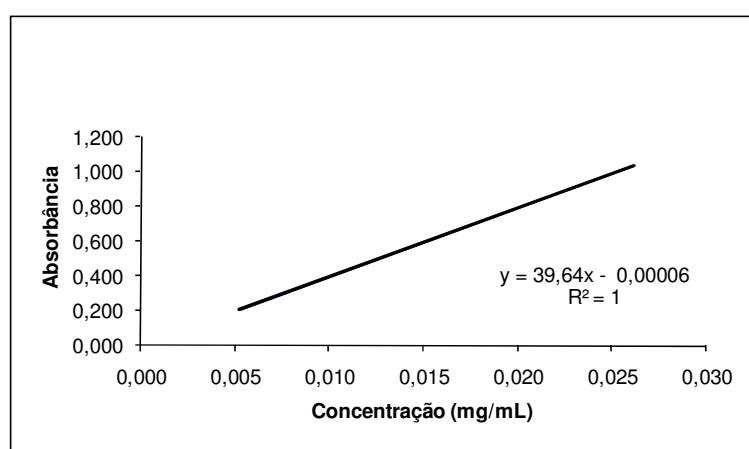


Figura 33. Curva de calibração de BPD SQT em TAS (pH 4,5).

O coeficiente de correlação (r), obtido matematicamente a partir do coeficiente de determinação (r^2), é utilizado para medir a força da relação linear entre as variáveis da reta de regressão (BRASIL, 2003).

A curva de calibração de BPD em TAS (pH 4,5) apresentou $r = 1$, portanto, superior ao mínimo exigido pela ANVISA para validação parcial de métodos analíticos, que corresponde a 0,99 de acordo com a Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003.

4.5.3.3 Perfis de dissolução da formulação de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF

Os valores médios dos percentuais liberados de BPD pela formulação BPD/HPMC 1:2 e pelo MEDREF em cada tempo de coleta, calculados a partir das leituras de absorbâncias, foram reunidos na tabela 23 juntamente com os valores calculados dos desvios padrão relativos (DPR).

Tabela 23. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em TAS (pH 4,5), a partir da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF (n = 3).

| Tempo (min) | % liberado médio | | Desvio padrão relativo | |
|-------------|------------------|--------|------------------------|--------|
| | 1:2 | MEDREF | 1:2 | MEDREF |
| 30 | 23,54 | 16,60 | 4,80 | 5,95 |
| 60 | 34,37 | 26,29 | 2,51 | 4,76 |
| 90 | 41,63 | 42,34 | 5,34 | 2,59 |
| 120 | 50,07 | 61,82 | 2,85 | 1,16 |
| 150 | 55,89 | 77,89 | 2,12 | 0,60 |
| 180 | 62,80 | 89,28 | 1,91 | 1,14 |
| 210 | 67,56 | 95,20 | 1,57 | 0,54 |
| 240 | 71,00 | 99,31 | 2,32 | 1,94 |
| 270 | 74,53 | 101,02 | 2,55 | 0,76 |
| 300 | 77,62 | ---- | 2,25 | ---- |
| 360 | 80,91 | ---- | 2,27 | ---- |
| 420 | 86,43 | ---- | 0,49 | ---- |
| 480 | 89,97 | ---- | 0,53 | ---- |

Os valores calculados de DPR para as médias dos percentuais de BPD liberados da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF, sugerem que o método é preciso para análise de ambas as formulações, quando empregado TAS (pH 4,5) como meio de dissolução, pois nenhum dos valores de DPR excedeu o critério dos 10%, limite considerado pelo Guia para Realização do Estudo e Elaboração do Relatório de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução da ANVISA (BRASIL, 2010).

4.5.3.4 Avaliação do perfil de dissolução de BPD/HPMC 1:2 em TAS (pH 4,5)

A análise exploratória das curvas de dissolução das formulações de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF (figura 34), em TAS (pH 4,5), permitiu a visualização de certa semelhança na taxa de liberação nos primeiros 120 min, porém a partir deste ponto os valores se distanciaram de forma que a formulação BPD/HPMC 1:2 liberasse 85% do fármaco em 420 min e o MEDREF, em aproximadamente 180 min, sugerindo mecanismos distintos de liberação do fármaco.

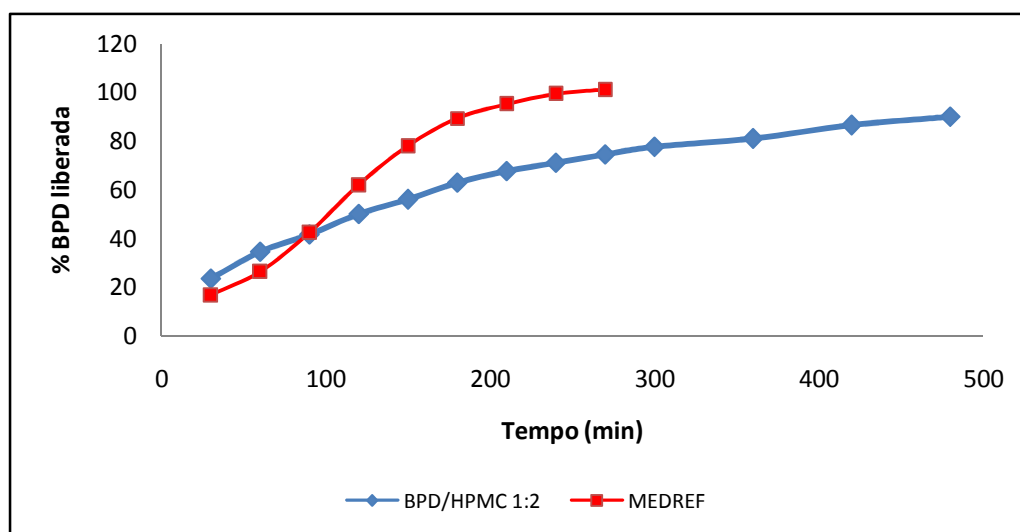


Figura 34. Comparação entre os perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em TAS (pH 4,5).

4.5.3.4.1 Método estatístico - Análise de variância de fator único

Por se tratar de dois grupos, os perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF, em TAS (pH 4,5), foram comparados segundo o Teste *t* pareado, sendo observadas diferenças estatisticamente significativas entre ambos para o nível de significância de 5%, pois apresentaram $0,01 < P < 0,05$ (tabela 24).

Tabela 24. Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em TAS (pH 4,5).

| Comparação | Valor de <i>P</i> | Diferença entre as médias |
|-----------------------------------|------------------------|---------------------------|
| BPD/HPMC 1:2 versus MEDREF | 0,01 < <i>P</i> < 0,05 | significativa |

4.5.3.4.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2

Os valores calculados de f_1 e f_2 foram 25,98 e 34,61, respectivamente, revelando que a formulação BPD/HPMC 1:2 não apresentou um bom desempenho em TAS (pH 4,5), com valor do fator de semelhança bem inferior a 50 (BRASIL, 2010).

4.5.4 Perfis de dissolução em água purificada

A formulação BPD/HPMC 1:2 teve seu perfil de dissolução avaliado, comparativamente ao MEDREF, em água purificada no período de tempo suficiente para que ambas atingissem a média de 85% de liberação de BPD (BRASIL, 2010).

4.5.4.1 Seletividade

As leituras das absorbâncias das soluções de BPD com e sem amostras simuladas de excipientes (ASE), no comprimento de onda 273 nm, foram registradas na tabela 25 para posterior construção das curvas analíticas.

Tabela 25. Consolidação dos valores das absorbâncias das soluções de BPD SQT, em diferentes concentrações em água purificada, contendo ou não amostras simuladas de excipientes.

| Concentração (mg/ mL) | Valores médios de absorbância | |
|--------------------------|-------------------------------|---------------|
| | BPD SQT | BPD SQT + ASE |
| 0,0026 | 0,072 | 0,074 |
| 0,0051 | 0,132 | 0,133 |
| 0,0102 | 0,281 | 0,282 |
| 0,0154 | 0,427 | 0,423 |
| 0,0205 | 0,579 | 0,566 |
| 0,0256 | 0,709 | 0,706 |

As curvas de calibração obtidas são praticamente coincidentes (figura 35), sugerindo que os excipientes utilizados na preparação da formulação não interferem nas leituras de absorbância referentes à BPD durante os ensaios de dissolução em água purificada.

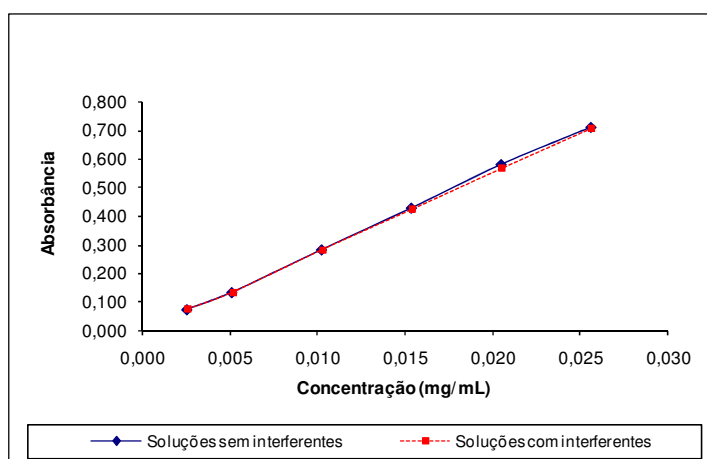


Figura 35. Curvas de calibração para avaliação da interferência dos ASE na leitura das absorbâncias referentes à BPD durante os ensaios de dissolução em água purificada.

4.5.4.2 Curva de calibração de BPD em água purificada

A curva de calibração de BPD SQT em água purificada (figura 36) foi construída utilizando as concentrações de 0,0025, 0,0050, 0,0100, 0,0150, 0,0200 e 0,0250 mg/mL e os valores de absorbância obtidos em 273 nm (tabela 26).

Tabela 26. Consolidação dos valores das concentrações e respectivas absorbâncias para construção da curva de calibração da bromoprida em água purificada.

| Concentração (mg/ mL) | Absorbância |
|-----------------------|-------------|
| 0,00257 | 0,069 |
| 0,00514 | 0,151 |
| 0,01028 | 0,287 |
| 0,01542 | 0,431 |
| 0,02056 | 0,574 |
| 0,02570 | 0,727 |

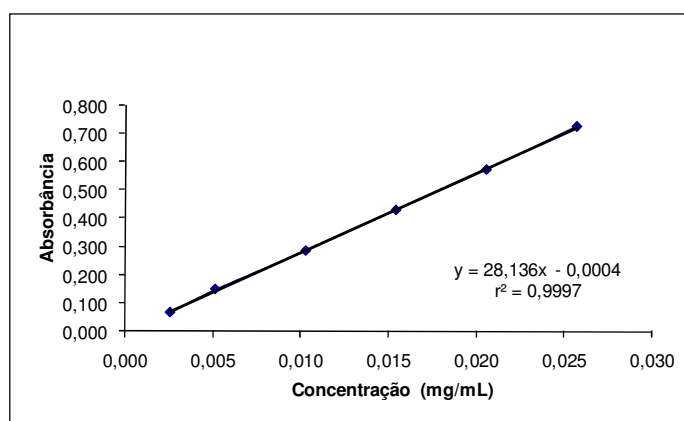


Figura 36. Curva de calibração de BPD SQT em água purificada

O coeficiente de correlação (r), obtido matematicamente a partir do coeficiente de determinação (r^2), é utilizado para medir a força da relação linear entre as variáveis da reta de regressão (BRASIL, 2003).

A curva de calibração de BPD em água purificada apresentou $r = 0,99985$, portanto, superior ao mínimo exigido pela ANVISA para validação parcial de métodos analíticos, que corresponde a 0,99 de acordo com a Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003.

4.5.4.3 Perfis de dissolução da formulação de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF

Os valores médios dos percentuais liberados de BPD pela formulação BPD/HPMC 1:2 e pelo MEDREF em cada tempo de coleta, calculados a partir das leituras de absorbâncias, foram reunidos na tabela 27 juntamente com os valores calculados dos desvios padrão relativos (DPR).

Tabela 27. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD, em água purificada, a partir da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF (n = 3).

| Tempo (min) | % liberado médio | | Desvio padrão relativo | |
|-------------|------------------|--------|------------------------|---------|
| | 1:2 | MEDREF | DPR 1:2 | DPR REF |
| 60 | 11,56 | 13,61 | 12,78 | 6,03 |
| 120 | 13,43 | 17,38 | 2,13 | 2,36 |
| 180 | 15,05 | 20,01 | 9,15 | 1,12 |
| 240 | 16,88 | 23,26 | 13,55 | 2,83 |
| 300 | 19,63 | 24,88 | 11,50 | 4,32 |
| 360 | 20,78 | 26,36 | 13,96 | 2,64 |
| 420 | 26,17 | 27,30 | 9,80 | 2,57 |
| 570 | 28,83 | 30,51 | 6,21 | 1,77 |
| 720 | 41,37 | 35,02 | 7,18 | 5,26 |
| 1440 | 87,41 | 55,00 | 3,37 | 0,33 |

Os valores calculados de DPR para as médias dos percentuais liberados de BPD a partir do MEDREF mostram a precisão do método de análise, visto que nenhum dos primeiros pontos excedeu os 20% e os demais não excederam o critério de 10% (BRASIL, 2010).

Os valores altos de DPR para as médias dos percentuais liberados de BPD e a taxa de liberação reduzida apresentada pela formulação BPD/ HPMC 1:2 (87 % apenas em 1440 min) sugerem a influência da baixa solubilidade do fármaco em água (F. Bras. 5^a Ed., 2010) sobre a etapa de dissolução do mecanismo de liberação modificada de matrizes hidrofílicas, sendo esta controlada pelo processo de erosão polimérica (MANADAS, PINA & VEIGA, 2002).

4.5.4.4 Avaliação dos perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 em água

Uma análise comparativa das curvas de dissolução da formulação de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF (figura 37), em água purificada, permitiu a visualização de semelhança nas taxas de liberação de ambos nos primeiros 720 min, porém a partir deste ponto os valores se distanciaram de tal forma que, mesmo após 1440 min de ensaio, apenas 55 % de BPD haviam sido liberados pelo MEDREF.

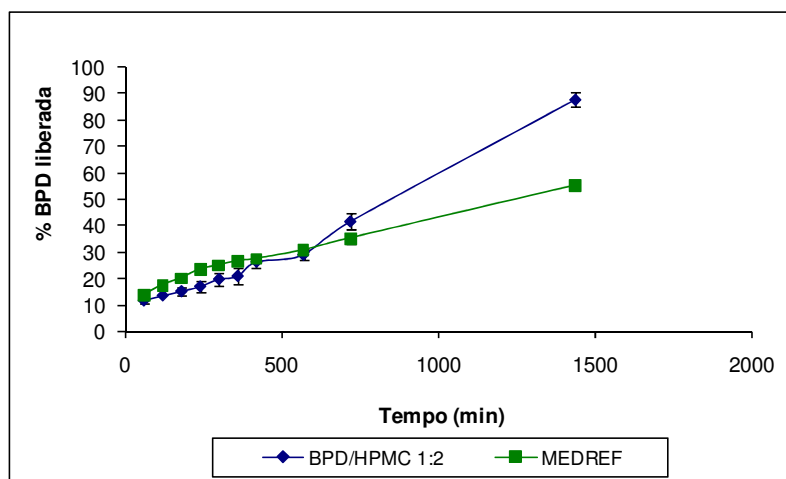


Figura 37. Comparação entre os perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em água purificada.

A diferença da composição de ambas as formulações e a tecnologia de fabricação empregada podem estar diretamente relacionadas com a observação anterior, pois os péletes de liberação modificada de BPD são formulados com Eudragit[®], um polimetacrilato que, dependendo do tipo, pode ser empregado em filmes de revestimento ou como matriz de liberação sustentada, além de apresentar pouca ou nenhuma solubilidade em água (ROWE, SHESKEY & OWEN, 2006).

No entanto, o mecanismo de liberação a partir de matrizes hidrofílicas de HPMC, apresentado pela formulação desenvolvida, depende da composição e geometria do sistema de liberação e dos fenômenos de intumescimento/ erosão e dissolução/ difusão (CONTE & MAGGI, 1995; SIEPMANN & PEPPAS, 2001; LOSI *et al.*, 2006).

4.5.4.4.1 Método estatístico - Análise de variância de fator único

Tratando-se de apenas dois grupos, os perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em água purificada foram comparados segundo o Teste *t* pareado (tabela 28), não sendo observada diferença estatisticamente significativa, para o nível de significância de 5%, entre os ambos os perfis ($P > 0,05$).

Tabela 28. Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em água purificada.

| Comparação | Valor de P | Diferença entre as médias |
|-----------------------------------|------------|---------------------------|
| BPD/HPMC 1:2 versus MEDREF | $P > 0,05$ | não significativa |

4.5.4.4.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2

Os valores calculados de f_1 e f_2 foram 25,51 e 47,59, respectivamente, revelando que a formulação BPD/HPMC 1:2 apresentou um bom desempenho em água purificada, visto que o fator de semelhança aproximou-se do limite estabelecido, $f_2 = 50$ a 100 (BRASIL, 2010).

4.5.5 Perfis de dissolução em HCl 0,1 M / TFPM (pH 6,8)

Uma comparação adequada de formulações contendo fármacos pertencentes à Classe II, ou seja, que possuem baixa solubilidade e alta permeabilidade, como é o caso da BPD, requer ensaios de dissolução com várias amostragens de modo a caracterizar o perfil de liberação, sendo em algumas circunstâncias necessário empregar mais de um meio de dissolução (MANADAS, PINA & VEIGA, 2002).

Uma adaptação do método destinado à análise de formas farmacêuticas de liberação retardada da Farmacopéia Brasileira (F. Bras. 5ª Ed., 2010) foi empregada na determinação dos perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF. Este método consistiu na avaliação da taxa de liberação de BPD em dois meios de dissolução consecutivos, sendo os primeiros 120 min em HCl 0,1 M (pH 1,5) e os demais em TFPM (pH 6,8), até que ambas as formulações apresentassem dissolução de 80% do referido fármaco ou alcançassem o platô (BRASIL, 2010).

4.5.5.1 Avaliação dos perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF

Os valores médios dos percentuais liberados de BPD nos intervalos considerados da análise, calculados a partir das leituras de absorbâncias, foram reunidos na tabela 29 juntamente com os valores calculados dos desvios padrão relativos (DPR).

Tabela 29. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD, em HCl 0,1 M (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8), a partir da formulação BPD/HPMC 1:2 (n = 3).

| Tempo (min) | % liberado médio | | Desvio padrão relativo | |
|-------------|------------------|--------|------------------------|---------|
| | 1:2 | MEDREF | DPR 1:2 | DPR REF |
| 30 | 28,39 | 16,34 | 4,84 | 3,50 |
| 60 | 42,97 | 31,09 | 4,75 | 3,34 |
| 90 | 53,84 | 46,95 | 2,96 | 6,97 |
| 120 | 62,09 | 61,10 | 2,20 | 3,52 |
| 150 | 70,97 | 79,29 | 1,03 | 3,70 |
| 180 | 75,35 | 85,77 | 0,56 | 1,62 |
| 210 | 81,69 | 89,91 | 1,36 | 1,82 |
| 240 | 84,22 | 93,92 | 0,70 | 2,31 |
| 270 | 86,65 | 96,13 | 0,82 | 2,77 |
| 300 | 88,97 | 99,97 | 1,48 | 2,43 |

Os valores calculados de DPR foram bem reduzidos, estando em conformidade com os limites estabelecidos pelo Guia para Realização do Estudo e Elaboração do Relatório de Equivalência Farmacêutica e Perfil de Dissolução da ANVISA (BRASIL, 2010), logo demonstraram a precisão do método para análise da referida formulação.

A análise exploratória das curvas de dissolução das formulações de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF (figura 38), nos meios combinados, revelou uma grande semelhança entre o perfil da formulação teste e o MEDREF.

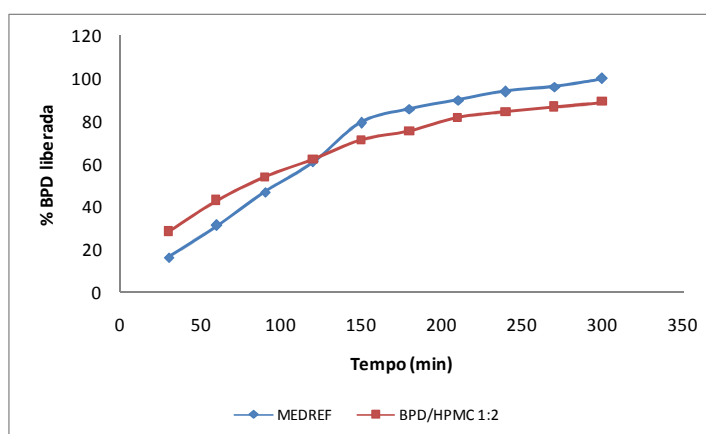


Figura 38. Comparação entre os perfis de dissolução da formulação de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em HCl 0,1 M/ TFPM (pH 6,8).

A figura 39 ilustra o intumescimento de um comprimido da formulação BPD/HPMC 1:2 no meio de dissolução combinado em estudo, registrando a sua

integridade após os 420 min de ensaio de dissolução que foi mantida mesmo até vinte e quatro horas do início o experimento.

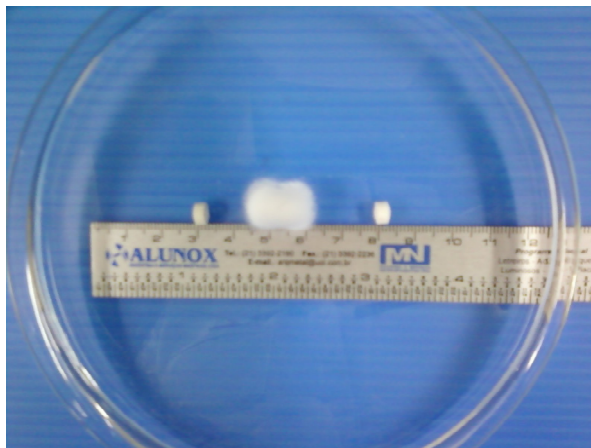


Figura 39. Fotografia de comprimidos da formulação BPD/HPMC 1:2 antes e após 420 min de ensaio de dissolução nos meios combinados de HCl 0,1 M/ TFPM (pH 6,8), produzida em 05/05/2010 no LFM.

4.5.5.1.1 Método estatístico - Análise de variância de fator único

Os perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF foram comparados segundo o Teste *t* pareado, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre os mesmos, para o nível de significância de 5%, pois $P > 0,05$ (tabela 30).

Tabela 30. Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF em HCl (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8).

| Comparação | Valor de <i>P</i> | Diferença entre as médias |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------------|
| BPD/HPMC 1:2 versus MEDREF | $P > 0,05$ | não significativa |

4.5.5.1.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2

O perfil de dissolução, em meios consecutivos de HCl 0,1 M (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8), da formulação BPD/HPMC 1:2 foi comparado com o perfil de dissolução do MEDREF, obtido nas mesmas condições de análise. O desempenho da referida formulação foi avaliado segundo o Modelo Independente Simples, utilizando-se o fator de diferença (f_1) e o fator de semelhança (f_2).

Os valores calculados de f_1 e f_2 foram 12,98 e 51,65, respectivamente, logo os perfis de dissolução podem ser considerados semelhantes, pois o fator de semelhança obtido atende ao critério estabelecido pela Resolução-RDC n. 31 de 11 de agosto de 2010, $f_2 = 50$ a 100.

4.5.5.2 Avaliação do perfil de dissolução de BPD/HPMC 1:2,5

Os ensaios prosseguiram com formulações preparadas por compressão direta, visto que se trata de um processo mais simples, rápido e menos oneroso.

No intuito de diminuir a taxa de liberação de BPD na primeira hora do ensaio de dissolução e assim obter uma aproximação maior do perfil de dissolução com o perfil do MEDREF, foi preparada e investigada uma nova formulação, contendo 0,5% a mais em quantidade do agente modulador de liberação do fármaco, ou seja, 1 parte de BPD para 2,5 partes de HPMC.

Os valores médios dos percentuais liberados de BPD nos intervalos considerados da análise, calculados a partir das leituras de absorbâncias, foram reunidos na tabela 31 juntamente com os valores calculados dos desvios padrão relativos (DPR).

Tabela 31. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD, em HCl 0,1 M (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8), a partir da formulação BPD/HPMC 1:2,5 (n = 3).

| Tempo (min) | % liberado médio | | Desvio padrão relativo | |
|-------------|------------------|--------|------------------------|---------|
| | 1:2,5 | MEDREF | DPR 1:2,5 | DPR REF |
| 30 | 19,60 | 16,34 | 6,44 | 3,50 |
| 60 | 27,85 | 31,09 | 2,07 | 3,34 |
| 90 | 34,96 | 46,95 | 3,05 | 6,97 |
| 120 | 42,77 | 61,10 | 1,94 | 3,52 |
| 150 | 50,91 | 79,29 | 2,57 | 3,70 |
| 180 | 55,38 | 85,77 | 3,12 | 1,62 |
| 210 | 58,88 | 89,91 | 3,72 | 1,82 |
| 240 | 62,10 | 93,92 | 2,79 | 2,31 |
| 270 | 64,52 | 96,13 | 2,18 | 2,77 |
| 300 | 66,92 | 99,97 | 2,52 | 2,43 |

Os valores calculados de DPR foram bem reduzidos, demonstrando a precisão do método empregado.

A análise exploratória das curvas de dissolução das formulações de BPD/HPMC 1:2,5 e do MEDREF (figura 40), nos meios combinados, não revelou semelhança entre o perfil da atual formulação e do MEDREF. A expectativa de redução da taxa de liberação na primeira hora foi alcançada, porém essa permaneceu menor do que a da formulação BPD/HPMC 1:2 ao longo de todo o tempo de análise, como observado no perfil comparativo de dissolução.

4.5.5.2.1 Método estatístico - Análise de variância de fator único

Os perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2,5 e do MEDREF, em HCl 0,1 M/ TFPM (pH 6,8), foram comparados segundo o Teste *t* pareado, sendo observado que existe uma diferença extremamente significativa entre ambos para o nível de significância de 5%, pois apresentaram $P < 0,05$ (tabela 32).

Tabela 32. Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2,5 e do MEDREF em HCl 0,1 M (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8).

| Comparação | Valor de <i>P</i> | Diferença entre as médias |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------------|
| BPD/HPMC 1:2,5 versus MEDREF | $P < 0,001$ | extremamente significativa |

4.5.5.2.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2

Os valores calculados de f_1 e f_2 , 31,65 e 30,93 respectivamente, foram insatisfatórios, pois o valor do fator de semelhança (f_2) deveria estar compreendido entre 50 a 100 (BRASIL, 2010), logo a modificação na formulação BPD/HPMC 1:2 não proporcionou uma melhoria no perfil de dissolução como um todo.

4.5.5.3 Avaliação do perfil de dissolução de BPD/HPMC 1:2 EM e 1:2 CC

A taxa de dissolução de um fármaco a partir de FFSO pode ser afetada por: propriedades físico-químicas do mesmo (tamanho de partículas, estado cristalino e solubilidade); proporções incorporadas de diluentes, desintegrantes, AML, agentes granulantes, agentes tamponadores, tensoativos e lubrificantes; parâmetros do processo de fabricação como a força de compressão empregada que, quanto maior, pode gerar um aumento da densidade de seu conteúdo e dureza, diminuindo a penetrabilidade do solvente e, assim, dificultando a dissolução do fármaco (ABDOU, HANNA & MUHAMMAD, 2000).

Duas novas tentativas foram procedidas mantendo a proporção da formulação BPD/HPMC 1:2, aumentando o percentual de lubrificante na primeira e incluindo um agente tamponante na segunda, bem como se obtendo comprimidos com maior dureza, por intermédio do aumento da força de compressão durante a etapa de preparação de ambos os lotes, baseando-se em trabalhos realizados por dois grupos de pesquisadores.

Dias e colaboradores (2005) investigaram a adição do agente lubrificante estearato de magnésio num sistema de liberação prolongada a partir de comprimidos matriciais bioadesivos vaginais contendo metronidazol, e observaram que a formulação contendo o referido agente apresentou liberação mais prolongada do que a formulação semelhante que não o continha.

O estearato de magnésio, um lubrificante hidrofóbico, diminui a área interfacial efetiva fármaco-solvente, reduzindo a umectabilidade dos comprimidos, logo retarda a taxa de dissolução (ABDOU, HANNA & MUHAMMAD, 2000).

Steingraber, Scholtz e Rodrigues (2008) investigaram a influência de dois adjuvantes não-poliméricos, ácido cítrico (AC) e carbonato de cálcio (CC), na liberação de nimodipino a partir de formulações matriciais de HPMC para liberação prolongada. Por intermédio da análise dos perfis de dissolução em diferentes meios verificaram que as formulações contendo AC apresentaram um percentual maior de liberação do referido fármaco, uma base fraca, em comparação às formulações contendo CC. Este fato se deve ao processo de hidratação das cadeias poliméricas e formação da camada de gel na matriz, na presença de excipientes solúveis, que favorece a formação de canais na estrutura e a conseqüente relaxação polimérica,

contribuindo para o mecanismo de liberação desse fármaco. O contrário foi observado para excipientes insolúveis, como é o caso do CC, que modificou o micro-ambiente de pH para alcalino, na camada gel formada ao redor das cápsulas, resultando em um efeito tamponante nas formulações com CC e promovendo modificações na solubilidade ou na taxa de dissolução do fármaco nas camadas de difusão.

Os valores médios dos percentuais liberados de BPD nos intervalos considerados da análise das duas formulações, calculados a partir das leituras de absorbâncias, foram reunidos na tabela 33 juntamente com os valores calculados dos desvios padrão relativos (DPR).

Tabela 33. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD, em HCl 0,1 M (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8), a partir de BPD/HPMC 1:2 EM, BPD/HPMC 1:2 CC e MEDREF (n = 3).

| Tempo (min) | % liberado médio | | | Desvio padrão relativo | | |
|-------------|------------------|--------|--------|------------------------|------------|------------|
| | 1:2 EM | 1:2 CC | MEDREF | DPR 1:2 EM | DPR 1:2 CC | DPR MEDREF |
| 30 | 14,56 | 19,47 | 16,34 | 3,25 | 4,62 | 3,50 |
| 60 | 22,89 | 26,94 | 31,09 | 2,19 | 2,31 | 3,34 |
| 90 | 31,55 | 34,75 | 46,95 | 1,48 | 3,04 | 6,97 |
| 120 | 38,62 | 42,72 | 61,10 | 3,08 | 2,59 | 3,52 |
| 150 | 48,04 | 51,67 | 79,29 | 3,55 | 2,77 | 3,70 |
| 180 | 53,89 | 55,16 | 85,77 | 3,10 | 2,14 | 1,62 |
| 210 | 58,64 | 58,24 | 89,91 | 2,73 | 1,84 | 1,82 |
| 240 | 60,42 | 60,09 | 93,92 | 1,38 | 1,64 | 2,31 |
| 270 | 63,00 | 62,51 | 96,13 | 2,06 | 2,18 | 2,77 |
| 300 | 64,84 | 63,53 | 99,97 | 2,88 | 1,93 | 2,43 |
| 360 | 66,03 | 67,53 | ---- | 2,60 | 2,19 | ---- |
| 420 | 70,49 | 70,14 | ---- | 3,48 | 2,12 | ---- |
| 480 | 73,10 | 72,21 | ---- | 2,13 | 1,80 | ---- |
| 540 | 82,02 | 74,51 | ---- | 1,89 | 1,82 | ---- |
| 600 | 86,75 | 76,84 | ---- | 2,70 | 2,00 | ---- |
| 660 | 89,80 | 79,75 | ---- | 2,85 | 1,77 | ---- |
| 720 | 92,80 | 81,93 | ---- | 2,37 | 1,30 | ---- |

De forma semelhante ao observado para a formulação BPD/HPMC 1:2,5, ambas as formulações testes apresentaram uma menor taxa de liberação na primeira hora, que permaneceu reduzida ao longo de todo o experimento.

Os valores calculados de DPR foram bem reduzidos, demonstrando a precisão do método empregado para análise de ambas as formulações.

A partir da análise exploratória das curvas de dissolução das formulações testes e do MEDREF, nos meios combinados, não foi observada nenhuma semelhança entre os perfis das formulações testes e o MEDREF.

A expectativa de diminuição da taxa de liberação na primeira hora foi alcançada para as duas formulações testes, porém essa permaneceu reduzida ao longo de todo o tempo de análise, como observado no perfil comparativo de dissolução (figura 40).

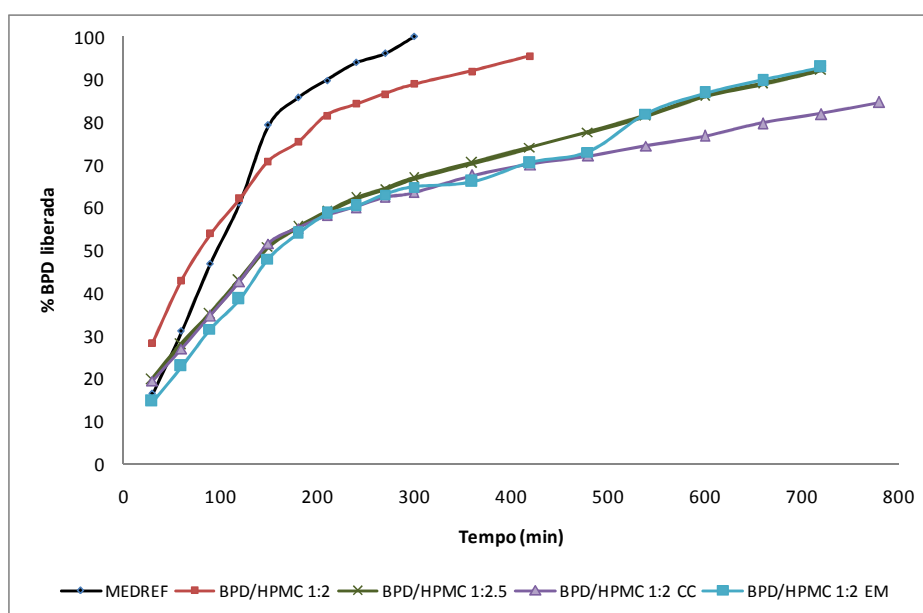


Figura 40. Comparação entre os perfis de dissolução das novas formulações de BPD/HPMC e do MEDREF em HCl 0,1 M / TFPM (pH 6,8).

A consequência das modificações introduzidas na formulação BPD/HPMC 1:2, quando desenvolvidas as atuais formulações, foi matematicamente avaliada por intermédio dos valores calculados de f_1 e f_2 .

4.5.5.3.1 Método estatístico - Análise de variância de fator único

Os perfis de dissolução em HCl 0,1 M / TFPM (pH 6,8) das duas últimas formulações preparadas, BPD/HPMC 1:2 EM e BPD/HPMC 1:2 CC, e do MEDREF foram comparados segundo o método “*One Way*” ANOVA, sendo observado que existem diferenças estatisticamente significativas entre os perfis das duas formulações e o MEDREF, para o nível de significância de 5%, pois apresentaram valor de $P < 0,05$ (tabela 34). Desta forma, ambas foram descartadas.

Tabela 34. Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 EM, BPD/HPMC 1:2 CC e do MEDREF em HCl 0,1 M (pH 1,5)/ TFPM (pH 6,8).

| Comparação | Valor de P | Diferença entre as médias |
|---|-------------|----------------------------|
| BPD/HPMC 1:2 EM versus MEDREF | $P < 0,001$ | extremamente significativa |
| BPD/HPMC 1:2 CC versus MEDREF | $P < 0,001$ | extremamente significativa |
| BPD/HPMC 1:2 EM versus BPD/HPMC 1:2 CC | $P > 0,05$ | não significativa |

4.5.5.3.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2

Para avaliação do desempenho das formulações BPD/ HPMC 1:2 EM e BPD/ HPMC 1:2 CC foram determinados, segundo o Modelo Independente Simples, os fatores de diferença (f_1) e de semelhança (f_2) (tabela 35).

Tabela 35. Valores calculados de f_1 e f_2 pela comparação dos perfis de dissolução das formulações BPD/ HPMC 1:2 EM e BPD/ HPMC 1:2 CC com o MEDREF em HCl 0,1 M/ TFPM (pH 6,8).

| Formulação comparada ao MEDREF | f_1 | f_2 |
|--------------------------------|-------|-------|
| BPD/HPMC 1:2 EM | 34,19 | 29,38 |
| BPD/HPMC 1:2 CC | 32,51 | 30,35 |

Os perfis foram avaliados apenas utilizando-se o cálculo do fator de semelhança (f_2), obtendo-se diretamente a informação do desempenho de cada medicamento teste, que é considerado semelhante quando $f_2 = 50$ a 100 (LOSI *et al.*, 2006; ESCUDERO, FERRERO & JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2010; BRASIL, 2010).

Os valores calculados de f_2 para as duas formulações testes foram insatisfatórios, pois deveriam estar compreendidos entre 50 a 100 (BRASIL, 2010), logo as modificações introduzidas na formulação BPD/HPMC 1:2 não proporcionaram o ajuste desejado no seu perfil de dissolução.

Os resultados obtidos até o presente momento reforçam a escolha da formulação BPD/HPMC 1:2, nas proporções e condições em que foi preparada, como a mais promissora, sendo necessários ajustes no processo de fabricação no intuito de modular a liberação da BPD na primeira hora em contato com o meio de dissolução, sem acarretar numa redução na velocidade de liberação do fármaco nas horas seguintes.

4.6 METODOLOGIA DE DISSOLUÇÃO DO MEDREF COM CIVIV

O desenvolvimento de uma metodologia de dissolução do MEDREF que estabelecesse uma *CIVIV* somente foi viabilizado pelo conhecimento dos dados clínicos da concentração plasmática de BPD em função do tempo nos estados de jejum e pós-prandial no período de quarenta e oito horas, oriundos dos estudos realizados com o biolote 6082150 de DIGESAN[®] *Retard* 20 mg (figura 41) generosamente cedidos pela indústria farmacêutica multinacional Sanofi-Aventis ao Laboratório de Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos (LabCQ) da UFRJ.

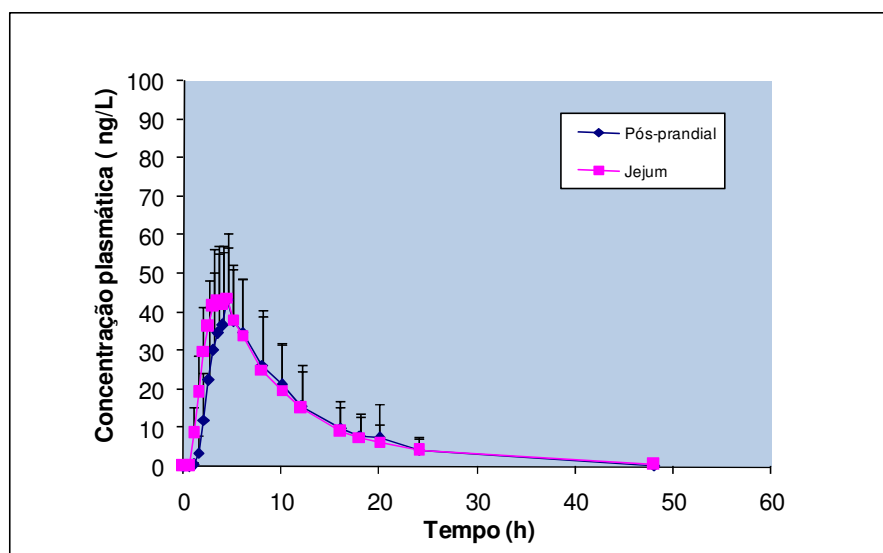


Figura 41. Concentração plasmática de bromoprida em função do tempo nos estados de jejum e pós-prandial no período de 48 horas.

A partir desses dados, empregando o método de Wagner-Nelson (BRASIL, 2002), a curva da concentração plasmática de BPD *versus* tempo foi convertida para fração de BPD absorvida em função do tempo (tabela 36).

Tabela 36. Consolidação dos valores calculados das áreas sob a curva (ASC) e das frações absorvidas segundo Wagner Nelson (Fa WN R), para os estados de jejum e pós-prandial.

| JEJUM | | | | Tempo | PÓS-PRANDIAL | | | |
|---------|-----------|--------|---------|-------|--------------|-----------|--------|---------|
| ASC i R | ASC 0-t R | % 0-t | Fa WN R | (h) | ASC i R | ASC 0-t R | % 0-t | Fa WN R |
| | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | | 0,00 | 0 | 0,00 |
| 0,01 | 0,01 | 0,00 | 0,08 | 0,5 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 2,20 | 2,21 | 0,47 | 16,44 | 1 | 0,12 | 0,12 | 0,03 | 0,98 |
| 7,03 | 9,24 | 1,95 | 37,28 | 1,5 | 1,02 | 1,14 | 0,25 | 7,33 |
| 12,34 | 21,58 | 4,56 | 59,29 | 2 | 3,91 | 5,05 | 1,12 | 24,92 |
| 16,55 | 38,13 | 8,06 | 74,07 | 2,5 | 8,63 | 13,68 | 3,05 | 47,38 |
| 19,42 | 57,55 | 12,17 | 87,84 | 3 | 13,19 | 26,87 | 5,98 | 65,71 |
| 21,10 | 78,65 | 16,63 | 94,89 | 3,5 | 16,22 | 43,09 | 9,59 | 77,82 |
| 21,24 | 99,89 | 21,12 | 97,81 | 4 | 17,83 | 60,92 | 13,56 | 86,05 |
| 21,48 | 121,36 | 25,66 | 105,67 | 4,5 | 19,98 | 80,90 | 18,00 | 103,16 |
| 20,50 | 141,87 | 29,99 | 99,55 | 5 | 20,24 | 101,13 | 22,51 | 97,05 |
| 36,14 | 178,01 | 37,63 | 99,92 | 6 | 36,36 | 137,49 | 30,60 | 99,51 |
| 59,24 | 237,25 | 50,16 | 95,94 | 8 | 61,30 | 198,79 | 44,24 | 96,27 |
| 44,88 | 282,13 | 59,65 | 95,74 | 10 | 47,54 | 246,34 | 54,82 | 96,59 |
| 35,02 | 317,15 | 67,05 | 94,84 | 12 | 36,81 | 283,15 | 63,01 | 93,87 |
| 48,37 | 365,52 | 77,27 | 93,60 | 16 | 51,50 | 334,65 | 74,47 | 94,42 |
| 16,59 | 382,11 | 80,78 | 94,71 | 18 | 18,22 | 352,87 | 78,53 | 94,53 |
| 14,02 | 396,13 | 83,74 | 95,38 | 20 | 15,67 | 368,55 | 82,02 | 96,94 |
| 21,19 | 417,32 | 88,22 | 95,91 | 24 | 23,82 | 392,36 | 87,32 | 95,89 |
| 55,70 | 473,02 | 100,00 | 100,78 | 48 | 56,99 | 449,35 | 100,00 | 100,80 |

4.6.1 Curva de calibração de BPD em HCl 0,1 M (pH 1)

O ácido clorídrico 0,1 M foi utilizado para diluir todas as amostras retiradas ao longo dos ensaios de dissolução, sendo indispensável a preparação da curva de calibração de BPD SQT neste meio (figura 42). A curva foi construída utilizando as concentrações de 0,0050, 0,0100, 0,0150, 0,0200, 0,0250 e 0,0300 mg/mL e os respectivos valores de absorvância no comprimento de onda 273 nm (tabela 37).

O coeficiente de correlação (r), obtido matematicamente a partir do coeficiente de determinação (r^2), foi utilizado para medir a força da relação linear entre as variáveis da reta de regressão (BRASIL, 2003).

Tabela 37. Consolidação dos valores das concentrações e respectivas absorbâncias para construção da curva de calibração da bromoprida em HCl 0,1 M (pH 1).

| Concentração (mg/ mL) | Absorbância |
|-----------------------|-------------|
| 0,005025 | 0,181 |
| 0,010050 | 0,349 |
| 0,015075 | 0,519 |
| 0,020100 | 0,690 |
| 0,025125 | 0,863 |
| 0,030150 | 1,029 |

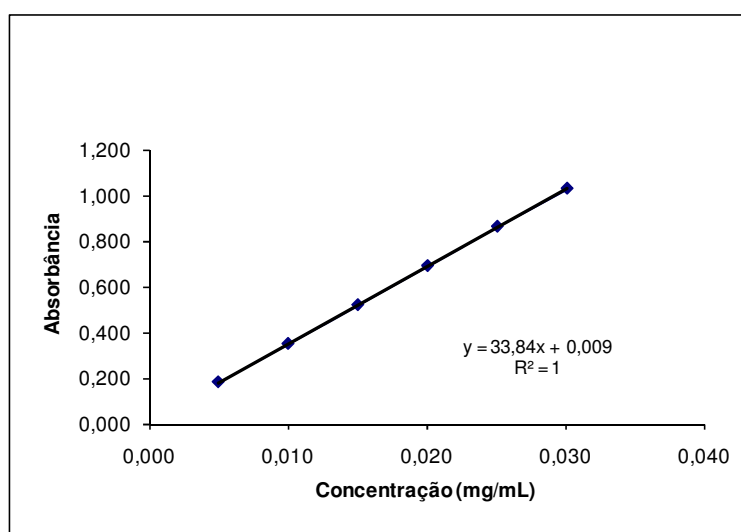


Figura 42. Curva de calibração da bromoprida SQT em HCl 0,1 M (pH 1).

A curva de calibração de BPD em HCl 0,1 M apresentou $r = 1$, portanto, superior ao mínimo exigido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA para validação parcial de métodos analíticos, que corresponde a 0,99 de acordo com a Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003.

4.6.2 Desenvolvimento de metodologia de dissolução

Vários fatores podem influenciar na liberação do fármaco no meio de dissolução a partir de sua forma farmacêutica, como aqueles relacionados às propriedades físicas e químicas do fármaco, formulação, forma farmacêutica, e os próprios parâmetros dos testes de dissolução. Este último, representado pelo meio de dissolução, velocidade de agitação, aparatos e amostragem, entre outros, podem

ser avaliados por intermédio da realização de ensaios de dissolução (MOURÃO *et al.*, 2010).

Durante o desenvolvimento da metodologia de dissolução é necessário definir os parâmetros de dissolução, a fim de garantir um método discriminatório, capaz de identificar alterações em processos e/ ou formulações, assim como deve ser considerada a calibração dos instrumentos, qualificação dos equipamentos e validação de procedimentos, tornando os ensaios de dissolução mais confiáveis, robustos e exequíveis (SOUZA, FREITAS & STORPIRTIS, 2007).

4.6.2.1 Escolha do aparato

Os aparatos de dissolução, indicados preferencialmente para análise de FFSO, são os aparatos 1 (cestas) ou 2 (pás). Em outros casos, as propriedades de dissolução das FFSO de liberação prolongada podem ser determinadas com aparatos 3 (cilindros recíprocos ou Bio-Dis) ou 4 (célula de fluxo contínuo) (FDA, 1997; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2008).

Visto que cápsulas/ comprimidos não devem flutuar no meio de dissolução, devendo permanecer aprisionadas ao longo do processo sem que sejam deformadas ou ocorra uma redução da área de contato com o meio (F. Bras. 5^a Ed., 2010). Sendo assim a utilização do aparato 2 foi descartada. Optou-se pelo aparato 1, que pode reter os péletes de liberação sustentada de BPD nos cestos tão logo a cápsula seja dissolvida no meio de dissolução.

O aparato 3 também foi empregado por apresentar como vantagem a automatização, que permite a programação dos tempos durante os quais os cilindros permanecem imersos nas cubas, simulando a passagem do produto pelo trato digestório. A desaeração dos meios de dissolução pode ser dispensada, pois estudos demonstraram que os resultados não são influenciados pela presença de bolhas de ar, devido à hidrodinâmica do sistema (PEZZINI, SILVA & FERRAZ, 2007).

Embora também automatizados, os equipamentos que empregam o aparato 1 são mais versáteis e amplamente utilizados, além de reunir outras vantagens como: facilidade operacional e de manutenção.

4.6.2.2 Definição da velocidade de rotação

Outra etapa a ser considerada é a definição da velocidade de rotação, que possui grande importância no desenvolvimento da metodologia de dissolução (BRASIL, 2010), pois pode influenciar diretamente na taxa de liberação do fármaco como observado por Asare-Addo e colaboradores (2010). Estes pesquisadores realizaram um estudo visando a avaliação dos efeitos da agitação e diferentes valores de pH, simulando as condições do trato digestório, sobre a liberação de teofilina a partir de comprimidos matriciais de liberação prolongada, empregando o aparato 3 da USP. A pesquisa permitiu a discriminação do efeito da agitação sobre várias formulações contendo HPMC e a conclusão de que mudanças sistemáticas da agitação podem ser usadas na predição dos efeitos dos estados de jejum e pós-prandial sobre a liberação do fármaco a partir de matrizes hidrofílicas.

De acordo com o Guia para Estudos de *CIVIV* (BRASIL, 2002) todo lote usado no estudo de biodisponibilidade (biolote) está sujeito aos efeitos da variação nas condições do ensaio dissolução. As variáveis que podem ser estudadas são: o equipamento de dissolução, intensidade de agitação e o meio de dissolução (pH, força iônica e outros).

Os cestos (aparato 1) são empregados com velocidades de rotação de 50 a 100 rpm (MARQUES, 2009), logo as velocidades de rotação de 50, 75 e 100 rpm foram avaliadas por intermédio de ensaios de dissolução do MEDREF em HCl 0,1 M e TFPM (pH 7,2). Os valores médios dos percentuais de liberação de BPD, juntamente com os respectivos DPR foram reunidos nas tabelas 38 e 39.

Tabela 38. Valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida em HCl 0,1 M a partir do MEDREF, utilizando o aparato 1 em três velocidades de rotação: 50, 75 e 100 rpm (n = 3).

| Tempo (min) | Valores médios do % BPD liberada | | | Desvio padrão relativo (DPR) | | |
|----------------|----------------------------------|------------------|-------------------|------------------------------|------------------|-------------------|
| | MEDREF 50 rpm | MEDREF 75 rpm | MEDREF 100 rpm | MEDREF 50 rpm | MEDREF 75 rpm | MEDREF 100 rpm |
| 30 | 26,93 | 27,48 | 27,02 | 4,81 | 7,53 | 6,45 |
| 60 | 42,17 | 44,61 | 44,53 | 5,49 | 4,31 | 5,57 |
| 90 | 56,57 | 58,23 | 58,45 | 2,41 | 3,95 | 3,58 |
| 120 | 66,38 | 68,57 | 69,46 | 1,76 | 3,22 | 2,69 |
| 150 | 72,67 | 74,82 | 76,38 | 2,44 | 2,82 | 3,13 |
| 180 | 79,99 | 80,93 | 80,45 | 0,92 | 2,63 | 2,57 |
| 210 | 83,32 | 84,95 | 84,54 | 1,45 | 2,35 | 2,46 |
| 240 | 85,96 | 86,94 | 87,31 | 0,97 | 2,64 | 1,48 |
| 270 | 87,73 | 88,48 | 89,20 | 1,57 | 2,52 | 1,58 |
| 300 | 89,26 | 89,94 | 90,45 | 3,05 | 2,88 | 1,50 |

Tabela 39. Valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida em TFPM (pH 7,2) a partir do MEDREF, utilizando o aparato 1 em três velocidades de rotação: 50, 75 e 100 rpm (n = 3).

| Tempo (min) | Valores médios do % BPD liberada | | | Desvio padrão relativo (DPR) | | |
|----------------|----------------------------------|------------------|-------------------|------------------------------|------------------|-------------------|
| | MEDREF 50 rpm | MEDREF 75 rpm | MEDREF 100 rpm | MEDREF 50 rpm | MEDREF 75 rpm | MEDREF 100 rpm |
| 30 | 19,02 | 20,94 | 21,78 | 2,12 | 3,31 | 5,44 |
| 60 | 30,52 | 33,34 | 34,80 | 1,52 | 2,22 | 2,02 |
| 90 | 39,76 | 44,63 | 46,24 | 2,17 | 1,20 | 0,51 |
| 120 | 48,07 | 54,31 | 55,62 | 2,99 | 1,48 | 0,71 |
| 150 | 55,70 | 62,84 | 64,96 | 1,49 | 1,28 | 0,52 |
| 180 | 62,87 | 71,71 | 71,94 | 3,30 | 1,75 | 1,43 |
| 210 | 69,02 | 79,54 | 79,19 | 3,48 | 0,84 | 2,22 |
| 240 | 74,45 | 85,08 | 85,37 | 2,84 | 1,67 | 1,76 |
| 270 | 78,61 | 90,27 | 90,63 | 2,53 | 1,29 | 1,10 |
| 300 | 82,66 | 94,21 | 95,48 | 3,38 | 0,76 | 1,14 |

Como observado na figura 43, os perfis de dissolução do MEDREF em HCl 0,1 M, empregando três velocidades distintas para as cestas, foram semelhantes, ou seja, a velocidade de rotação não interferiu na taxa de liberação de BPD.

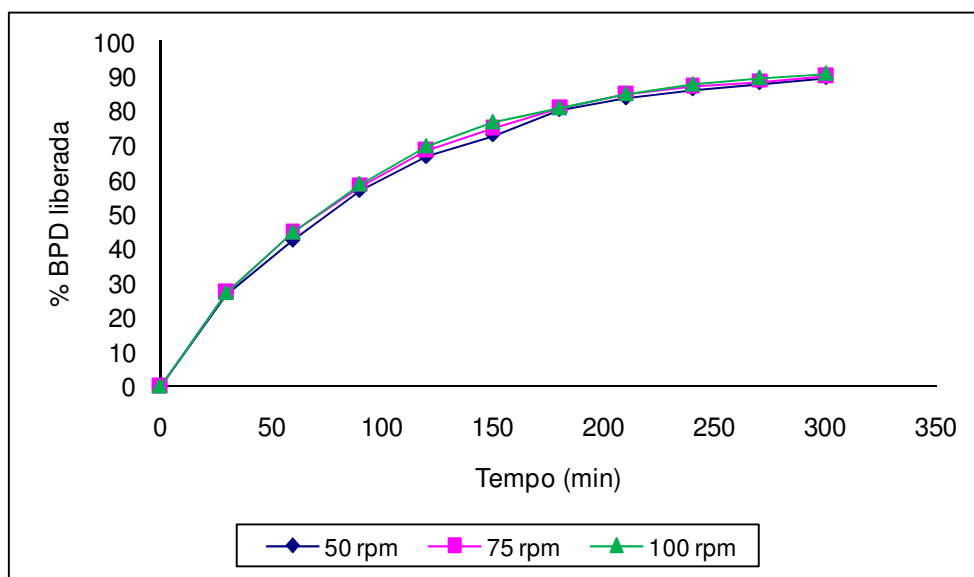


Figura 43. Perfis de dissolução do MEDREF em HCl 0,1 M, utilizando o aparato 1 em três velocidades de rotação distintas: 50, 75 e 100 rpm.

Porém quando os ensaios foram realizados em TFPM (pH 7,2), em que é menor a solubilidade da BPD, observou-se uma redução na taxa de liberação da mesma quando empregada 50 rpm (figura 44).

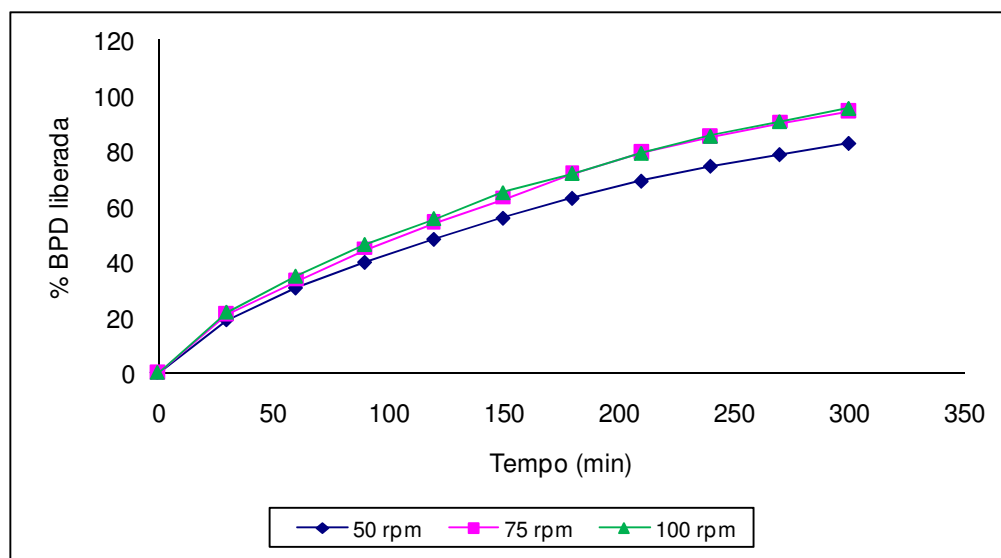


Figura 44. Perfis de dissolução do MEDREF em TFPM (pH 7,2), utilizando o aparato 1 em três velocidades de rotação distintas: 50, 75 e 100 rpm.

Como não foram observadas diferenças significativas entre os perfis de liberação de BPD para as condições de 75 e 100 rpm, a rotação intermediária de 75 rpm foi adotada para o método pelo fato de ser mais discriminativa.

4.6.2.3 Definição das composições e dos volumes dos meios de dissolução

Dentre os dados físicos e físico-químicos do fármaco, o conhecimento de sua solubilidade em função do pH é essencial, pois a dose de fármaco, no produto que será comercializado, deve ser considerada na definição do volume do meio de dissolução, de tal forma para que as condições *sink* sejam atendidas, isto é, que o volume selecionado do meio seja no mínimo três vezes superior ao valor do volume necessário para se obter uma solução saturada do respectivo fármaco (MARQUES, 2009).

A avaliação quantitativa da solubilidade da BPD nos meios de dissolução propostos foi efetuada na faixa de pH fisiológico, considerando a temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (BRASIL, 2010). Quantidades crescentes de BPD foram testadas em volume fixo de diferentes meios em pH 1; 2; 4,5; 5,8; 6,9 e 7,2, simulando o trato digestório (tabela 40).

Tabela 40. Solubilidade da bromoprida em diferentes meios de dissolução.

| Meios de dissolução | pH | Bromoprida (mg/ mL) |
|---------------------|-----|---------------------|
| HCl 0,1 M | 1 | 56,00 |
| HCl 0,01 M | 2 | 25,98 |
| TFPM | 4,5 | 47,04 |
| TFPM | 5,8 | 38,21 |
| TFPM | 6,9 | 5,97 |
| TFPM | 7,2 | 4,11 |

A solubilidade diminuiu com o aumento do pH, o que era de se esperar pois o fármaco apresenta pKa igual a 9,35. Em pH ácido a molécula encontra-se totalmente ionizada. Os resultados também mostraram a relevância da força do ácido, pois o ácido 10x mais concentrado foi capaz de solubilizar o dobro da quantidade de BPD.

Para os aparatos 1 e 2 os volumes de meio de dissolução mais utilizados estão entre 500 e 1000 mL, sendo que 900 mL é o mais comum (MARQUES, 2009).

A definição dos meios de dissolução mais adequados ao fármaco na forma farmacêutica em estudo requer a investigação de curvas de dissolução na faixa de

pH fisiológico, sendo assim foram propostos e realizados onze ensaios, empregando meios de dissolução e condições diversas (tabela 41).

Tabela 41. Condições dos ensaios de dissolução do biolote de DIGESAN® *Retard* 20 mg, realizados a 37 °C ± 5 °C e sem reposição de meio.

| Ensaio | Aparato | Tempo (min) | | | | | | | | | |
|--------|---------|-------------------------------|----|----------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|-----|
| | | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 210 | 240 | 270 | 300 |
| 1 | 1* | HCl 0,1 M pH 2 (900 mL) | | | | TFPM pH 6,8 (900 mL) | | | | | |
| 2 | 1* | Água purificada pH 7 (900 mL) | | | | | | | | | |
| 3 | 1* | HCl 0,01 M pH 2 (900 mL) | | | | | | | | | |
| 4 | 1* | HCl 0,01 M pH 2 (900 mL) | | TFPM pH 7,2 (900 mL) | | | | | | | |
| 5 | 1* | HCl 0,01 M pH 2 (900 mL) | | TFPM pH 4,5 (500 mL) | | TFPM pH 5,1 (750 mL) | | TFPM pH 5,8 (900 mL) | | | |
| 6 | 1* | HCl 0,01 M pH 2 (900 mL) | | TFPM pH 4,5 (500 mL) | | TFPM pH 5,8 (750 mL) | | TFPM pH 6,9 (900 mL) | | | |
| 7 | 1* | HCl 0,01 M pH 2 (900 mL) | | | | TFPM pH 6,8 (900 mL) | | | | | |
| 8 | 1* | HCl 0,01 M pH 2 (500 mL) | | | | TFPM pH 6,8 (900 mL) | | | | | |
| 9 | 3** | HCl 0,01 M pH 2 (250 mL) | | TFPM pH 4,5 (250 mL) | | TFPM pH 5,8 (250 mL) | | TFPM pH 6,9 (250 mL) | | TFPM pH 7,2 (250 mL) | |
| 10 | 3*** | HCl 0,1 M pH 1 (250 mL) | | TFPM pH 4,5 (250 mL) | | TFPM pH 5,8 (250 mL) | | TFPM pH 6,9 (250 mL) | | TFPM pH 7,2 (250 mL) | |
| 11 | 3*** | HCl 0,1 M pH 1 (250 mL) | | TFPM pH 4,5 (250 mL) | | TFPM pH 5,8 (250 mL) | | TFPM pH 6,9 (250 mL) | | TFPM pH 7,2 (250 mL) | |

* velocidade de rotação da cesta = 75 rpm. ** malha = 405 µm (parte inferior e superior do cilindro alternante); mergulhos por minuto = 5; banho de drenagem = 5 s; intervalo de tempo de mergulho = 1h; tempo de espera de mergulho = 5 s). *** mergulhos por minuto = 3 e demais parâmetros anteriores.

O primeiro meio de dissolução (ensaio nº 1) a ser investigado foi aquele no qual a formulação BPD/HPMC 1:2 e o MEDREF apresentaram perfis de maior semelhança (item 4.5.5.1, figura 38), com valores de $f_1 = 12,98$ e $f_2 = 51,65$.

O emprego do pH 2 (HCl 0,01 M) ao invés do pH de 1 (HCl 0,1 M), mostrou-se bastante significativo, pois a BPD é um fármaco administrado, em boa parte dos casos, após as refeições, quando o pH do estômago encontra-se mais próximo de 2. A etapa ácida foi considerada como limitante em todos os experimentos, porque uma taxa de liberação de BPD elevada no início do ensaio pode descaracterizar o perfil de liberação modificada do fármaco.

Para definição do tempo de imersão em cada meio de dissolução foram levados em consideração o tempo de trânsito e o pH de cada porção do trato digestório, visando simular os parâmetros fisiológicos (ASARE-ADDO *et al.*, 2010).

4.6.3 Perfis de dissolução do MEDREF em condições diversas

Os valores médios dos percentuais acumulados de BPD liberada em intervalos pré-determinados ao longo de 240 min, nos ensaios que empregaram o aparato 1, foram calculados a partir das leituras de absorvâncias em 273 nm e reunidos na tabela 42 juntamente com os respectivos valores calculados de DPR.

Tabela 42. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD a partir do biolote do MEDREF quando submetido aos diferentes meios de dissolução, empregando o aparato 1 (n = 3).

| Tempo (min) | Ensaio nº 1 | | Ensaio nº 2 | | Ensaio nº 3 | | Ensaio nº 4 | | Ensaio nº 5 | | Ensaio nº 6 | | Ensaio nº 7 | | Ensaio nº 8 | |
|-------------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|
| | % lib. | DPR | % lib. | DPR | % lib. | DPR | % lib. | DPR | % lib. | DPR | % lib. | DPR | % lib. | DPR | % lib. | DPR |
| 30 | 16,34 | 3,50 | 5,70 | 6,67 | 9,52 | 3,63 | 11,15 | 4,33 | 8,14 | 6,23 | 8,51 | 7,92 | 8,36 | 0,70 | 8,98 | 0,28 |
| 60 | 31,09 | 3,34 | 8,94 | 6,17 | 22,17 | 2,93 | 24,29 | 1,61 | 21,06 | 5,02 | 22,01 | 4,06 | 19,75 | 0,98 | 20,88 | 0,64 |
| 90 | 46,95 | 6,97 | 11,45 | 3,15 | 38,13 | 1,34 | 65,20 | 6,06 | 58,16 | 5,24 | 57,31 | 1,28 | 34,00 | 1,33 | 35,09 | 0,76 |
| 120 | 61,10 | 3,52 | 13,23 | 0,21 | 53,71 | 2,42 | 82,29 | 5,39 | 81,32 | 4,32 | 79,05 | 1,47 | 48,28 | 1,03 | 49,16 | 0,96 |
| 150 | 79,29 | 3,70 | 15,14 | 3,79 | 69,29 | 5,07 | 91,58 | 4,50 | 90,58 | 3,45 | 91,42 | 2,06 | 77,65 | 1,15 | 78,84 | 0,07 |
| 180 | 85,77 | 1,62 | 16,05 | 3,62 | 77,28 | 4,03 | 97,82 | 3,75 | 95,98 | 3,37 | 98,05 | 2,58 | 89,00 | 0,70 | 90,79 | 0,56 |
| 210 | 89,91 | 1,82 | 16,79 | 2,26 | 88,60 | 6,71 | 100,93 | 3,66 | 98,85 | 2,36 | 101,26 | 2,33 | 95,38 | 0,79 | 97,56 | 0,56 |
| 240 | 93,92 | 2,31 | 18,01 | 0,99 | 91,55 | 4,35 | 103,71 | 3,24 | 101,88 | 2,52 | 102,17 | 3,71 | 99,47 | 1,17 | 101,81 | 0,17 |

Os valores obtidos nos ensaios que empregaram o aparato 3, registrados ao longo de 270 min, foram consolidados na tabela 43.

Tabela 43. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD a partir do biolote do MEDREF quando submetido aos diferentes meios de dissolução, empregando o aparato 3 (n = 6).

| Tempo (min) | Ensaio nº 9 | | Ensaio nº 10 | | Ensaio nº 11 | |
|-------------|-------------|-------|--------------|------|--------------|------|
| | % lib. | DPR | % lib. | DPR | % lib. | DPR |
| 30 | 8,74 | 15,11 | 20,58 | 9,29 | 18,20 | 7,82 |
| 60 | 20,84 | 8,22 | 40,51 | 8,04 | 38,71 | 4,18 |
| 90 | 49,99 | 12,98 | 53,19 | 6,57 | 49,87 | 3,93 |
| 120 | 71,46 | 6,46 | 62,33 | 5,10 | 61,72 | 2,08 |
| 150 | 85,90 | 4,72 | 79,53 | 3,85 | 78,09 | 2,23 |
| 180 | 92,45 | 3,09 | 89,71 | 3,47 | 92,85 | 2,06 |
| 210 | 96,76 | 2,27 | 96,30 | 3,43 | 98,60 | 1,87 |
| 240 | 99,04 | 1,82 | 99,13 | 3,35 | 102,74 | 2,05 |
| 270 | 100,37 | 1,46 | 100,47 | 3,07 | 104,00 | 1,87 |

Os valores calculados de DPR demonstraram a precisão de cada um dos métodos empregados nos ensaios de dissolução do biolote de DIGESAN[®] Retard 20 mg, pois nenhum dos valores de DPR dos primeiros pontos excedeu os 20% e nenhum dos demais valores excedeu o máximo de 10%, com exceção do método do ensaio nº 8, que apresentou um valor acima dos 10% (BRASIL, 2010).

A análise exploratória das curvas de dissolução do biolote do MEDREF quando submetido aos diferentes meios de dissolução, permitiu a visualização de semelhança entre as taxas de liberação de BPD nos ensaios nº 7 e 8 (figura 45), devido à sobreposição de ambas as curvas, sugerindo que a redução do volume de ácido clorídrico 0,01 M de 900 mL para 500 mL não influenciou na taxa de liberação do fármaco nos instantes iniciais do ensaio de dissolução nº 8.

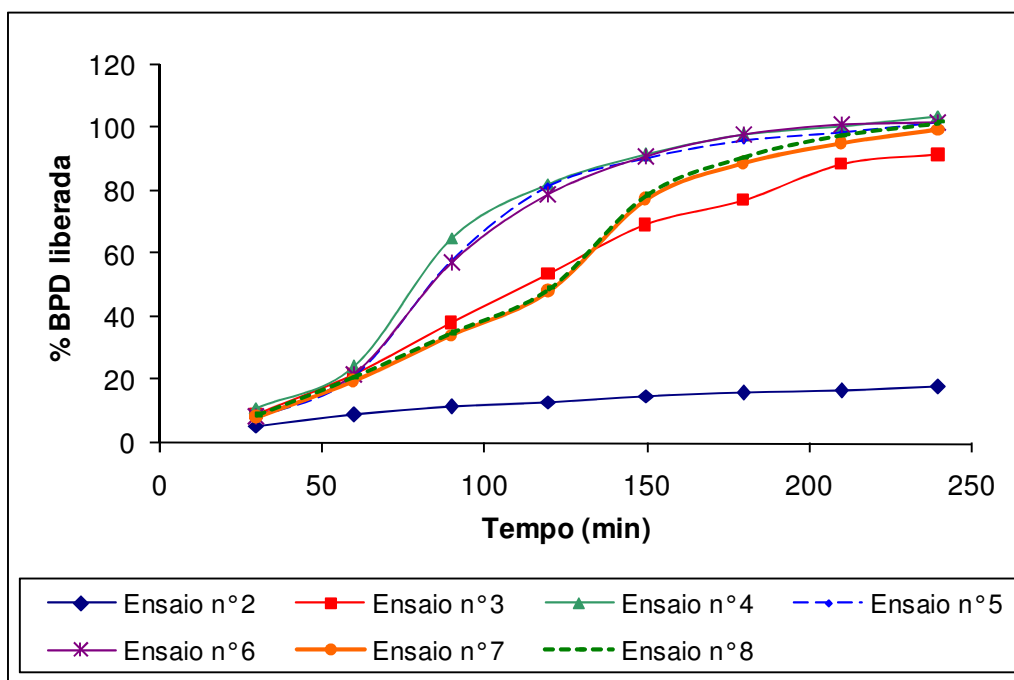


Figura 45. Comparação entre os perfis de dissolução do biolote do MEDREF quando submetido aos diferentes ensaios de dissolução que empregaram o aparato 1.

A figura 46 revelou que a redução do parâmetro de 5 para 3 mergulhos por minuto no ensaio nº 11 não proporcionou uma mudança considerável em relação ao perfil de liberação de BPD apresentado no ensaio nº 10, observado pela sobreposição de ambas as curvas. Porém, foi observado um aumento na taxa de liberação de BPD quando a concentração de HCl foi aumentada de 0,01 (ensaios nº 9) para 0,1 M (ensaios nº 10 e 11), devido ao aumento da solubilidade do fármaco.

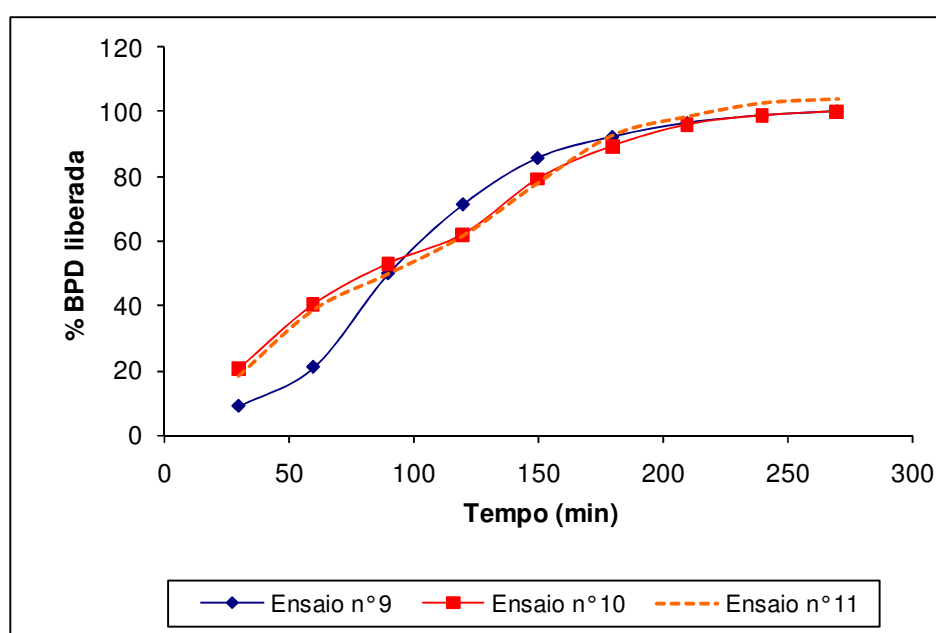


Figura 46. Comparação entre os perfis de dissolução do biolote do MEDREF quando submetido aos diferentes ensaios de dissolução que empregaram o aparato 3.

4.6.4 Investigação da CIVIV

As propriedades físico-químicas do fármaco e do polímero, composição, formulação e parâmetros do processo de fabricação podem influenciar diretamente a taxa de liberação do fármaco a partir de FFLM, porém as diferenças observadas na taxa de absorção de BPD após administração oral do MEDREF, nos estados de jejum e pós-prandial, também podem ser justificadas pela possível ocorrência de interações entre a formulação e os alimentos e/ ou pelas propriedades dos fluidos do trato digestório, como a força iônica e o pH, que variam ao longo do trato digestório sob os referidos estados, afetando a taxa de liberação do fármaco a partir de sua matriz (ASARE-ADDO *et al.*, 2010).

Fármacos pouco solúveis em água ou com solubilidade dependente do valor do pH, como o caso da BPD, são altamente afetados pelas mudanças pós-prandial do trato digestório podendo ter diferenças significativas na sua biodisponibilidade (SOUZA, FREITAS & STORPIRTIS, 2007).

Após as refeições, as taxas de esvaziamento gástrico para líquidos e sólidos são muito mais lentas em comparação com as condições de jejum, proporcionando os valores reduzidos das frações absorvidas de BPD e também pelo incremento no lag-time dos perfis de concentração plasmática em função do tempo.

Os valores médios dos percentuais acumulados de BPD liberada pelo biolote do MEDREF em cada um dos meios de dissolução e as frações de BPD absorvidas em função do tempo no estado pós-prandial e em jejum, em intervalos semelhantes no período total de 240 min, foram registrados nas tabelas 44 e 45, respectivamente.

Tabela 44. Valores médios das frações absorvidas (Fa) de BPD, nos estados de jejum e pós-prandial, e dos percentuais acumulados de BPD liberada em cada meio de dissolução, em intervalos semelhantes, no período total de 240 min, quando empregado o aparato 1.

| Tempo (min) | Fração absorvida (Fa) | | Fração acumulada de bromoprida liberada (%) | | | | | | | |
|-------------|-----------------------|--------------|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Jejum | Pós-prandial | Ensaio n° 1 | Ensaio n° 2 | Ensaio n° 3 | Ensaio n° 4 | Ensaio n° 5 | Ensaio n° 6 | Ensaio n° 7 | Ensaio n° 8 |
| 30 | 0,08 | 0,00 | 16,34 | 5,70 | 9,52 | 11,15 | 8,14 | 8,51 | 8,36 | 8,98 |
| 60 | 16,44 | 0,98 | 31,09 | 8,94 | 22,17 | 24,29 | 21,06 | 22,01 | 19,75 | 20,88 |
| 90 | 37,28 | 7,33 | 46,95 | 11,45 | 38,13 | 65,2 | 58,16 | 57,31 | 34,00 | 35,09 |
| 120 | 59,29 | 24,92 | 61,10 | 13,23 | 53,71 | 82,29 | 81,32 | 79,05 | 48,28 | 49,16 |
| 150 | 74,07 | 47,38 | 79,29 | 15,14 | 69,29 | 91,58 | 90,58 | 91,42 | 77,65 | 78,84 |
| 180 | 87,84 | 65,71 | 85,77 | 16,05 | 77,28 | 97,82 | 95,98 | 98,05 | 89,00 | 90,79 |
| 210 | 94,89 | 77,82 | 89,91 | 16,79 | 88,60 | 100,93 | 98,85 | 101,26 | 95,38 | 97,56 |
| 240 | 97,81 | 86,05 | 93,92 | 18,01 | 91,55 | 103,71 | 101,88 | 102,17 | 99,47 | 101,81 |

Tabela 45. Valores médios das frações absorvidas (Fa) de BPD, nos estados de jejum e pós-prandial, e dos percentuais acumulados de BPD liberada em cada meio de dissolução, em intervalos semelhantes, no período total de 270 min, quando empregado o aparato 3.

| Tempo (min) | Fração absorvida (Fa) | | Fração acumulada de bromoprida liberada (%) | | |
|-------------|-----------------------|--------------|---|--------------|--------------|
| | Jejum | Pós-prandial | Ensaio n° 9 | Ensaio n° 10 | Ensaio n° 11 |
| 30 | 0,08 | 0,00 | 8,74 | 20,58 | 18,20 |
| 60 | 16,44 | 0,98 | 20,84 | 40,51 | 38,71 |
| 90 | 37,28 | 7,33 | 49,99 | 53,19 | 49,87 |
| 120 | 59,29 | 24,92 | 71,46 | 62,33 | 61,72 |
| 150 | 74,07 | 47,38 | 85,90 | 79,53 | 78,09 |
| 180 | 87,84 | 65,71 | 92,45 | 89,71 | 92,85 |
| 210 | 94,89 | 77,82 | 96,76 | 96,30 | 98,60 |
| 240 | 97,81 | 86,05 | 99,04 | 99,13 | 102,74 |
| 270 | 105,67 | 103,16 | 100,37 | 100,47 | 104,00 |

Foram construídos gráficos das frações absorvidas de BPD em função do tempo, nas condições de jejum e pós-prandial, versus os percentuais liberados de BPD em função do tempo no meio de dissolução de cada um dos experimentos, visando à investigação da melhor correlação nível A (SOUZA, FREITAS & STORPIRTIS, 2007).

Os tempos de 240 e 270 min foram selecionados para a condução dos experimentos utilizando os aparatos 1 e 3, respectivamente, pois refletem o momento a partir do qual a concentração plasmática de BPD começa a reduzir em função da eliminação da mesma.

As equações da reta e os respectivos valores dos coeficientes de determinação obtidos foram consolidados na tabela 46, sendo observado que as correlações entre os dados clínicos e os dados alcançados nos ensaios n° 7 e 8, que empregaram a combinação dos meios HCl 0,01 M/ TFPM (pH 6,8), foram as que apresentaram os maiores valores de coeficiente de determinação ($r^2 > 0,95$).

Tabela 46. Valores dos coeficientes de determinação (r^2) e equações da reta obtidos pelas correlações entre as frações absorvidas de BPD, nos estados de jejum e pós-prandial, e os percentuais liberados de BPD em função do tempo no meio de dissolução de cada ensaio.

| Ensaio | Estado de jejum | | Estado pós-prandial | |
|--------|-----------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| | r^2 | Equação da reta | r^2 | Equação da reta |
| 1 | 0,995 | $y = 1,270x - 21,650$ | 0,903 | $y = 1,150x - 33,760$ |
| 2 | 0,983 | $y = 0,113x + 6,540$ | 0,860 | $y = 0,111x + 8,837$ |
| 3 | 0,994 | $y = 0,825x + 8,012$ | 0,937 | $y = 0,843x + 23,57$ |
| 4 | 0,950 | $y = 0,944x + 16,88$ | 0,762 | $y = 0,891x + 37,57$ |
| 5 | 0,958 | $y = 0,970x + 12,78$ | 0,777 | $y = 0,919x + 33,84$ |
| 6 | 0,969 | $y = 0,983x + 12,48$ | 0,799 | $y = 0,940x + 33,51$ |
| 7 | 0,976 | $y = 0,959x + 2,891$ | 0,960 | $y = 1,001x + 20,15$ |
| 8 | 0,975 | $y = 0,973x + 3,462$ | 0,962 | $y = 1,017x + 20,93$ |
| 9 | 0,979 | $y = 0,910x + 11,49$ | 0,823 | $y = 0,808x + 32,37$ |
| 10 | 0,988 | $y = 0,749x + 23,56$ | 0,900 | $y = 0,692x + 39,48$ |
| 11 | 0,987 | $y = 0,812x + 19,88$ | 0,917 | $y = 0,758x + 36,81$ |

A metodologia empregada no ensaio nº 8 empregou todas as condições e parâmetros do ensaio nº 7, com exceção do volume menor de HCl 0,01 M nas duas primeiras horas, o que não comprometeu a taxa de liberação de BPD, como observado anteriormente na figura 46.

O ensaio nº 7 foi considerado como a melhor metodologia de *CIVIV*, pois o volume de 900 mL é o mais comumente empregado em ensaios de dissolução (MARQUES, 2009) e garante que as condições *sink* sejam melhor atendidas.

As figuras 47 e 48 mostram o estabelecimento da melhor *CIVIV* nível A, para os estados de jejum e pós-prandial respectivamente, pois apresentaram uma maior linearidade da relação ponto a ponto entre os valores médios das frações liberadas de BPD *in vitro* no ensaio nº 7 e os valores das frações de BPD absorvidas *in vivo* nos mesmos estados fisiológicos a partir do biolote do MEDREF e em intervalos semelhantes no período total de 240 min (FDA, 1997).

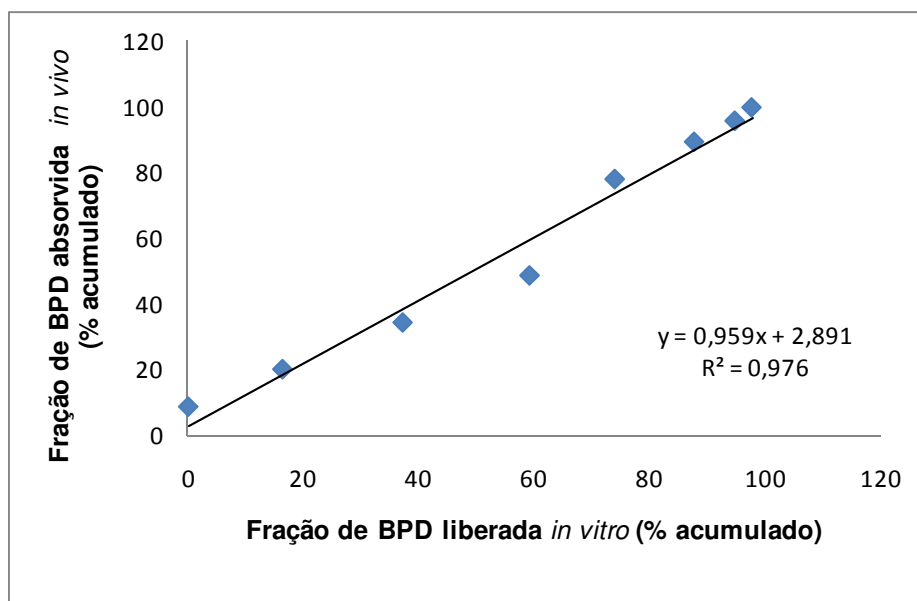


Figura 47. Melhor correlação *in vitro/ in vivo* estabelecida, no estado de jejum, empregando o método do ensaio nº 7 com amostras do lote 6082150 de DIGESAN® *Retard* 20 mg.

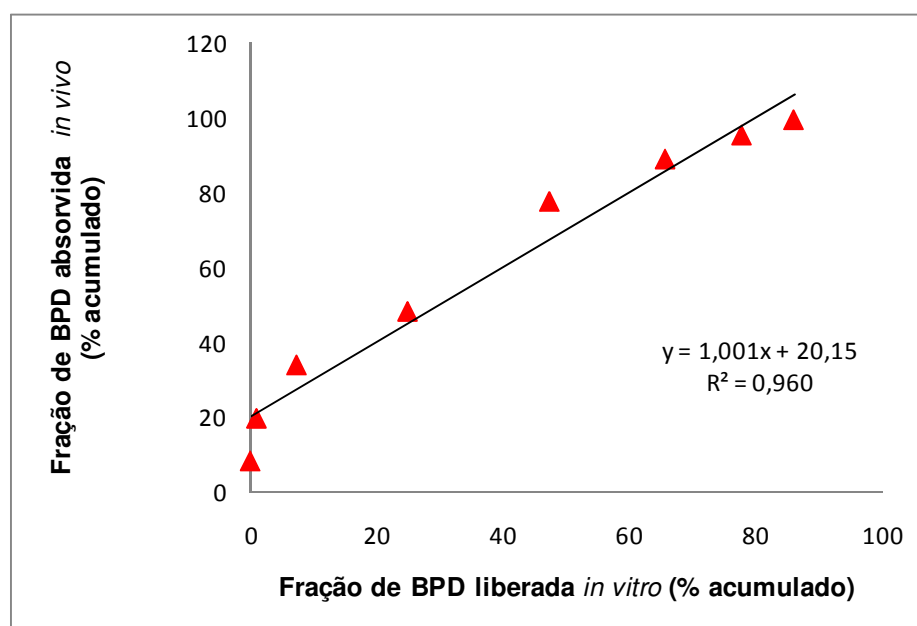


Figura 48. Melhor correlação *in vitro*/*in vivo* estabelecida, no estado pós-prandial, empregando o método do ensaio nº 7 com amostras do lote 6082150 de DIGESAN[®] Retard 20 mg.

4.6.5 Avaliação comparativa da metodologia desenvolvida

Dois outros lotes de DIGESAN[®] Retard 20 mg foram analisados segundo a metodologia que estabeleceu a CIVIV (ensaio nº 7). Os valores médios dos percentuais liberados de BPD nos intervalos considerados da análise, calculados a partir das leituras de absorbâncias, foram reunidos na tabela 47 juntamente com os valores calculados dos desvios padrão relativos (DPR).

Tabela 47. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD, em HCl 0,01 M/TFPM (pH 6,8), a partir de três lotes distintos do MEDREF (n = 3).

| Tempo (min) | % liberado médio | | | Desvio padrão relativo | | |
|-------------|------------------|--------------|--------------|------------------------|--------------|--------------|
| | Biolote 6082150 | Lote 7051315 | Lote 7051317 | Biolote 6082150 | Lote 7051315 | Lote 7051317 |
| 30 | 8,36 | 8,33 | 8,02 | 8,43 | 11,17 | 2,33 |
| 60 | 19,75 | 21,16 | 16,38 | 4,97 | 0,52 | 1,14 |
| 90 | 34,00 | 36,81 | 29,21 | 3,93 | 1,96 | 0,93 |
| 120 | 48,28 | 52,33 | 42,79 | 2,13 | 1,28 | 0,27 |
| 150 | 77,65 | 80,80 | 74,20 | 1,48 | 1,70 | 0,65 |
| 180 | 89,00 | 91,15 | 88,10 | 0,79 | 1,39 | 0,26 |
| 210 | 95,38 | 97,98 | 101,59 | 0,82 | 1,30 | 5,16 |
| 240 | 99,47 | 101,80 | 105,97 | 1,17 | 0,85 | 3,12 |

4.6.5.1 Método estatístico - Análise de variância de fator único

Os perfis de dissolução dos lotes 7051315, 7051317 e do biolote 6082150 do MEDREF em HCl 0,01 M/ TFPM (pH 6,8), nas condições do ensaio nº 7, foram comparados segundo o método “*One Way*” ANOVA, sendo observado que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os perfis para o nível de significância de 5%, pois apresentaram valor de $P > 0,05$ (tabela 48), sendo assim considerados semelhantes.

Tabela 48. Resultados da aplicação da análise de variância para comparação dos perfis de dissolução de dois lotes do MEDREF com o biolote do MEDREF em HCl 0,01 M/ TFPM (pH 6,8).

| Comparação | Valor de P | Diferença entre as médias |
|---|--------------|---------------------------|
| Biolote (6082150) versus MEDREF (lote 7051315) | $P > 0,05$ | não significativa |
| Biolote (6082150) versus MEDREF (lote 7051317) | $P > 0,05$ | não significativa |
| MEDREF (lote 7051315) versus MEDREF (lote 7051317) | $P > 0,05$ | não significativa |

4.6.5.2 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2

Os perfis de dissolução dos lotes 7051315 e 7051317 do MEDREF em HCl 0,01 M/ TFPM (pH 6,8), nas condições do ensaio nº 7, foram avaliados segundo o método independente de modelo. Os valores calculados de f_1 e f_2 (tabela 49) demonstraram que os perfis são semelhantes ao perfil do biolote 6082150 do MEDREF, pois estão compreendidos entre 0 e 15 (f_1) e entre 50 e 100 (f_2) (LOSI *et al.*, 2006; ESCUDERO, FERRERO & JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2010; BRASIL, 2010).

Tabela 49. Valores calculados de f_1 e f_2 pela comparação dos perfis de dissolução de cápsulas dos lotes 7051315 e 7051317 de DIGESAN[®] Retard 20 mg com o perfil do biolote (6082150) do mesmo medicamento de referência, em HCl 0,01 M/ TFPM (pH 6,8).

| Lote do MEDREF | f_1 | f_2 |
|----------------|-------|-------|
| 7051315 | 3,93 | 77,94 |
| 7051317 | 6,58 | 67,06 |

4.7 INVESTIGAÇÃO DE UMA POSSÍVEL EQUIVALÊNCIA ENTRE A FORMULAÇÃO BPD/HPMC 1:2 E O MEDREF

O perfil de dissolução dos comprimidos matriciais de liberação sustentada da formulação BPD/HPMC 1:2 foi determinado seguindo a metodologia que obteve CIVIV, sendo os valores médios dos percentuais liberados de BPD reunidos na tabela 50 juntamente com os respectivos valores calculados de DPR.

Tabela 50. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de bromoprida, em HCl 0,01 M e TFPM (pH 6,8), a partir da formulação BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF (n = 3)

| Tempo (min) | % liberado médio | | Desvio padrão relativo | |
|-------------|------------------|---------|------------------------|---------|
| | 1:2 | Biolote | 1:2 | Biolote |
| 30 | 15,82 | 8,36 | 9,23 | 8,43 |
| 60 | 24,21 | 19,75 | 4,29 | 4,97 |
| 90 | 34,33 | 34,00 | 1,95 | 3,93 |
| 120 | 42,08 | 48,28 | 2,54 | 2,13 |
| 150 | 46,38 | 77,65 | 3,26 | 1,48 |
| 180 | 51,34 | 89,00 | 3,83 | 0,79 |
| 210 | 53,66 | 95,38 | 3,19 | 0,82 |
| 240 | 56,22 | 99,47 | 3,80 | 1,17 |
| 270 | 58,70 | ---- | 4,04 | ---- |
| 300 | 63,62 | ---- | 3,76 | ---- |
| 360 | 68,02 | ---- | 3,27 | ---- |
| 420 | 71,91 | ---- | 2,91 | ---- |
| 480 | 76,87 | ---- | 2,74 | ---- |
| 540 | 81,49 | ---- | 2,80 | ---- |

4.7.1 Método independente de modelo - cálculo dos valores de f_1 e f_2

As curvas de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do biolote do MEDREF (figura 49), em HCl 0,01 M (pH 2) e solução TFPM (pH 6,8), foram avaliadas utilizando-se o cálculo dos fatores de diferença (f_1) e semelhança (f_2).

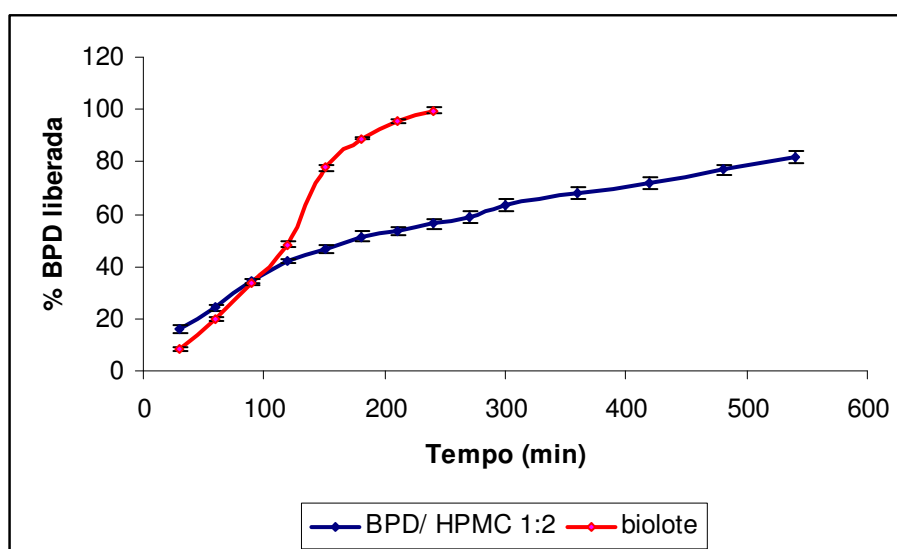


Figura 49. Comparação dos perfis de dissolução do biolote do MEDREF e da formulação BPD/ HPMC 1:2 no meio de dissolução com CIVIV.

Os valores de f_1 (36,52) e f_2 (27,89) demonstraram que o perfil de dissolução da formulação BPD/ HPMC 1:2, quando empregado o meio de dissolução com CIVIV, não é semelhante ao perfil do biolote 6082150 do DIGESAN[®] Retard 20 mg, pois não se encontram compreendidos entre 0 e 15 (f_1) e entre 50 e 100 (f_2), predizendo um resultado insatisfatório caso a formulação desenvolvida seja submetida ao estudo de bioequivalência (LOSI *et al.*, 2006; ESCUDERO, FERRERO & JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2010; BRASIL, 2010).

4.7.2 Método estatístico – Análise de variância de fator único

Foram preparados mais dois lotes de comprimidos matriciais da formulação BPD/ HPMC 1:2 e também analisados segundo a metodologia com CIVIV.

A figura 50 apresenta as curvas de dissolução dos novos lotes, construídas a partir dos valores médios dos percentuais liberados acumulados de BPD (tabela 51) ao longo de 240 min, ou seja, do intervalo de tempo selecionado e avaliado nos estudos de correlação.

Tabela 51. Consolidação dos valores médios dos percentuais de liberação de BPD, a partir da dos três lotes da formulação BPD/HPMC 1:2 e do biolote do MEDREF, em dois meios de dissolução sucessivos: HCl 0,01 M (pH 2) e solução TFPM (pH 6,8), sob as condições do ensaio nº 7 (n = 3).

| Meio de dissolução | Tempo (min) | % liberado médio | | | | Desvio padrão relativo | | | |
|--------------------|-------------|------------------|---------|---------|---------|------------------------|---------|---------|---------|
| | | BPD/HPMC 1:2 | | Biolote | | BPD/HPMC 1:2 | | biolote | |
| | | lote 01 | lote 02 | lote 03 | 6082150 | lote 01 | lote 02 | lote 03 | 6082150 |
| HCl 0,01 M (pH 2) | 30 | 15,82 | 13,42 | 14,31 | 8,36 | 9,23 | 1,09 | 3,77 | 8,43 |
| | 60 | 24,21 | 22,37 | 23,49 | 19,75 | 4,29 | 3,77 | 1,96 | 4,97 |
| | 90 | 34,33 | 30,18 | 31,83 | 34,00 | 1,95 | 1,63 | 1,86 | 3,93 |
| | 120 | 42,08 | 37,24 | 39,20 | 48,28 | 2,54 | 1,74 | 0,31 | 2,13 |
| | 150 | 46,38 | 42,47 | 44,96 | 77,65 | 3,26 | 2,02 | 0,51 | 1,48 |
| TFPM (pH 6,8) | 180 | 51,34 | 44,81 | 47,49 | 89,00 | 3,83 | 1,63 | 0,65 | 0,79 |
| | 210 | 53,66 | 47,36 | 50,30 | 95,38 | 3,19 | 1,13 | 0,44 | 0,82 |
| | 240 | 56,22 | 49,89 | 52,77 | 99,47 | 3,80 | 0,78 | 0,48 | 1,17 |

O método foi preciso nos ensaios de dissolução das formulações BPD/HPMC 1:2, pois nenhum dos valores nos primeiros pontos excedeu os 20% e nem os demais o máximo de 10% (BRASIL, 2010).

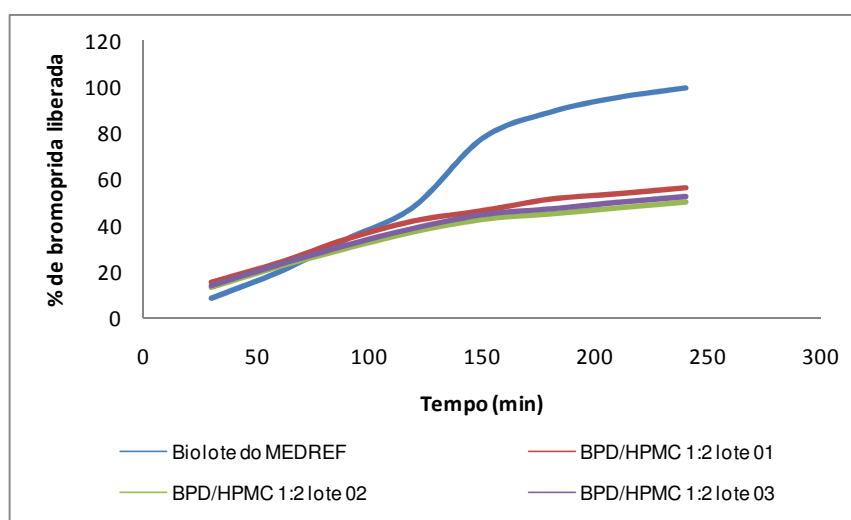


Figura 50. Comparação entre os perfis de dissolução de três lotes da formulação BPD/HPMC 1:2 e o biolote do MEDREF em HCl 0,01 M (pH 2) e solução TFPM (pH 6,8), segundo as condições do ensaio nº 7.

Os perfis de dissolução dos três lotes da formulação desenvolvida foram comparados segundo o método “One Way” ANOVA, não sendo observadas diferenças estatisticamente significativas entre os mesmos, para o nível de significância de 5%, pois apresentaram valor de $P > 0,05$. Porém, quando comparados ao perfil do MEDREF, os três lotes apresentaram diferenças significativas ($P < 0,05$) (tabela 52).

Tabela 52. Resultados da aplicação da análise de variância para comparação entre os perfis de dissolução dos três lotes da formulação BPD/HPMC 1:2 e do biolote do MEDREF em HCl 0,01 M e TFPM (pH 6,8).

| Comparação | Valor de <i>P</i> | Diferença entre as médias |
|---|--------------------|---------------------------|
| BPD/HPMC 1:2 (lote 1) <i>versus</i> BPD/HPMC 1:2 (lote 2) | $P > 0,05$ | não significativa |
| BPD/HPMC 1:2 (lote 1) <i>versus</i> BPD/HPMC 1:2 (lote 3) | $P > 0,05$ | não significativa |
| BPD/HPMC 1:2 (lote 2) <i>versus</i> BPD/HPMC 1:2 (lote 3) | $P > 0,05$ | não significativa |
| BPD/HPMC 1:2 (lote 1) <i>versus</i> biolote | $0,01 < P < 0,05$ | significativa |
| BPD/HPMC 1:2 (lote 2) <i>versus</i> biolote | $0,001 < P < 0,01$ | muito significativa |
| BPD/HPMC 1:2 (lote 3) <i>versus</i> biolote | $0,001 < P < 0,01$ | muito significativa |

4.7.3 Comparação entre o método com *CIVIV* e aquele que sinalizou uma possível equivalência farmacêutica

A diferença entre o método com *CIVIV*, desenvolvido no trabalho atual (HCl 0,01 M/ TFPM pH 6,8), e aquele que sugeriu inicialmente uma possível equivalência farmacêutica para a formulação desenvolvida (HCl 0,1 M/ TFPM pH 6,8), está na redução da molaridade do HCl no estágio inicial do processo de dissolução, promovendo uma redução importante da taxa de liberação de BPD pelo biolote do MEDREF comparativamente ao método anterior (figura 51) e garantindo o estabelecimento de uma correlação com os dados de biodisponibilidade.

Diante desta redução na concentração do ácido, a própria formulação desenvolvida teve uma redução significativa na taxa de liberação de BPD de modo que seu perfil de liberação se afastou ainda mais do perfil do biolote do MEDREF nas mesmas condições.

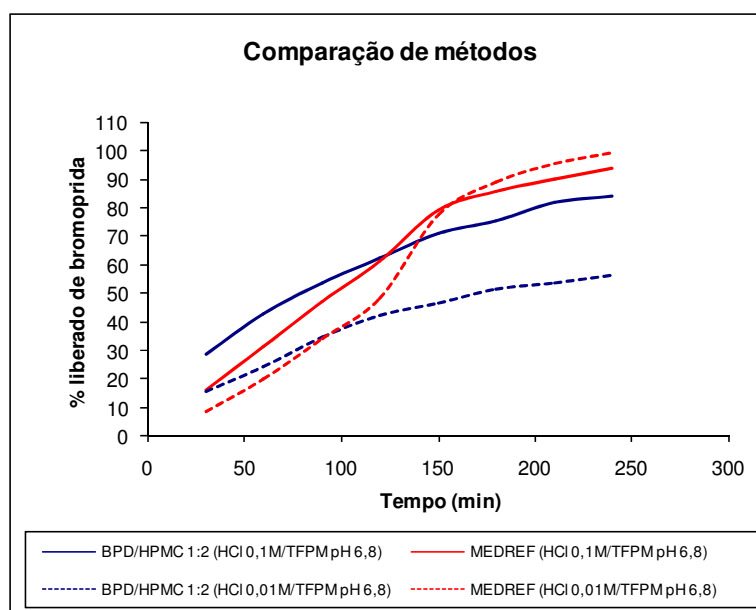


Figura 51. Comparação dos perfis de dissolução da formulação BPD/HPMC 1:2 e do biolote do MEDREF em HCl 0,1 M/ TFPM (pH 6,8) e HCl 0,01 M/ TFPM (pH 6,8).

4.8 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO DE BPD

A investigação da cinética de liberação de BPD a partir dos péletes do MEDREF e dos comprimidos matriciais de liberação sustentada da formulação BPD/HPMC 1:2, no meio de dissolução que estabeleceu correlação *in vitro/ in vivo*, foi realizada por intermédio da aplicação de equações cinéticas de ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Korsmeyer-Peppas. A melhor adequação foi atribuída ao modelo que apresentou um maior coeficiente de correlação (r).

A análise dos resultados apresentados na tabela 53, da etapa inicial de 120 min de dissolução em HCl 0,01 M, sugere que a liberação de aproximadamente 40% de BPD da formulação desenvolvida tenha transcorrido segundo uma cinética de ordem zero, que descreve uma liberação lenta do fármaco a partir de formas farmacêuticas que não desagregam. Já o MEDREF comportou-se segundo o modelo de Korsmeyer-Peppas, muito aplicado na avaliação de sistemas poliméricos cujo mecanismo é desconhecido ou quando existe mais de um mecanismo envolvido, como a difusão através dos poros da matriz ou de filme polimérico, desintegração, dissolução e processo de erosão da matriz (LOPES, LOBO & COSTA, 2005).

O modelo matemático proposto por Korsmeyer-Peppas consiste numa derivação da equação proposta por Higuchi, considerando outros mecanismos de

liberação não fickianos, como anômalos, caso II e supercaso II. O valor do coeficiente “ n ” está relacionado ao tipo de liberação apresentado pela matriz, sendo: difusão fickiana, quando $n = 0,5$; transporte anômalo quando $0,5 < n < 1$; transporte caso II quando $n = 1$; e transporte supercaso II quando $n > 1$ (STEINGRÄBER, SCHATOLTZ & RODRIGUES, 2008).

O valor do coeficiente “ n ” calculado pela equação de Korsmeyer-Peppas, no referido meio de dissolução, sugere que o MEDREF apresentou um mecanismo de liberação do tipo super caso II ($n > 1$).

O valor da constante cinética ($k = 0,111 \text{ min}^{-1}$) apresentada pelo MEDREF, que incorpora características estruturais e geométricas, foi menor do que a apresentada pela formulação BPD/HPMC 1:2 ($k = 0,296 \text{ min}^{-1}$), sugerindo uma liberação mais lenta de BPD a partir dos péletes em meio ácido.

Tabela 53. Estudo das cinéticas de liberação de BPD/HPMC 1:2 e MEDREF no intervalo de 120 min em HCl 0,01 M.

| Formulação | Cinética | K (min^{-1}) | n | r^2 | r |
|---------------------|------------------|-------------------------|-------|-------|---------------|
| MEDREF | Zero ordem | 0,446 | ----- | 0,997 | 0,9985 |
| | Primeira ordem | -0,006 | ----- | 0,983 | 0,9915 |
| | Higuchi | 7,265 | ----- | 0,977 | 0,9884 |
| | Korsmeyer-Peppas | 0,111 | 1,27 | 0,999 | 0,9995 |
| BPD/HPMC 1:2 | Zero ordem | 0,296 | ----- | 0,997 | 0,9985 |
| | Primeira ordem | -0,004 | ----- | 0,996 | 0,9980 |
| | Higuchi | 4,848 | ----- | 0,989 | 0,9945 |
| | Korsmeyer-Peppas | 1,3771 | 0,711 | 0,994 | 0,9970 |

Quando o MEDREF e BPD/HPMC 1:2 foram submetidos ao segundo meio de dissolução, TFPM (pH 6,8), apresentaram uma cinética segundo modelo de Korsmeyer-Peppas (tabela 54), que combina o mecanismo de difusão fickiano e o transporte Caso II, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas.

Por intermédio dos valores calculados das constantes cinéticas, foi observado que a taxa de liberação de BPD pelo MEDREF ($k = 5,658 \text{ min}^{-1}$) aumentou quando comparada à taxa de liberação inicial em meio ácido ($k = 0,111 \text{ min}^{-1}$). O mesmo foi observado para a formulação BPD/HPMC 1:2, ou seja, um aumento significativo do valor da constante cinética quando da passagem do meio ácido ($k = 0,296 \text{ min}^{-1}$) para o meio tamponado em pH 6,8 ($k = 6,284 \text{ min}^{-1}$). A diferença observada entre

as cinéticas de liberação de BPD pode estar diretamente relacionada à geometria e composição de ambas as formas farmacêuticas.

A apresentação farmacêutica da formulação BPD/HPMC 1:2 é a de comprimido circular e biconvexo, portanto com forma geométrica cilíndrica. A aplicação da equação de Korsmeyer-Peppas sobre os dados do perfil de dissolução de BPD/HPMC 1:2, em TFPM (pH 6,8), fornecem um valor de “n” igual a 0,401, ou seja, $n < 0,45$, sugerindo a predominância do mecanismo de difusão fickiano clássico (ASARE-ADDO *et al.*, 2010).

Tabela 54. Estudo das cinéticas de liberação de BPD/HPMC 1:2 e MEDREF em TFPM (pH 6,8).

| Formulação | Cinética | K (min ⁻¹) | n | r ² | r |
|---------------------|------------------|------------------------|-------|----------------|---------------|
| MEDREF | Zero ordem | 0,239 | ----- | 0,950 | 0,9747 |
| | Primeira ordem | -0,040 | ----- | 0,924 | 0,9612 |
| | Higuchi | 6,691 | ----- | 0,964 | 0,9818 |
| | Korsmeyer-Peppas | 5,658 | 0,526 | 0,964 | 0,9818 |
| BPD/HPMC 1:2 | Zero ordem | 0,106 | ----- | 0,964 | 0,9818 |
| | Primeira ordem | -0,002 | ----- | 0,974 | 0,9869 |
| | Higuchi | 2,960 | ----- | 0,975 | 0,9874 |
| | Korsmeyer-Peppas | 6,284 | 0,401 | 0,976 | 0,9879 |

4.9 ESTUDO DE ESTABILIDADE

A análise comparativa das curvas de DSC de BPD antes e após o estudo de estabilidade acelerada (figura 52) demonstrou a estabilidade do referido fármaco quando submetido às condições estressantes do estudo, pois não foram observadas alterações das posições iniciais da endoterma e exoterma no intervalo de temperatura investigado.

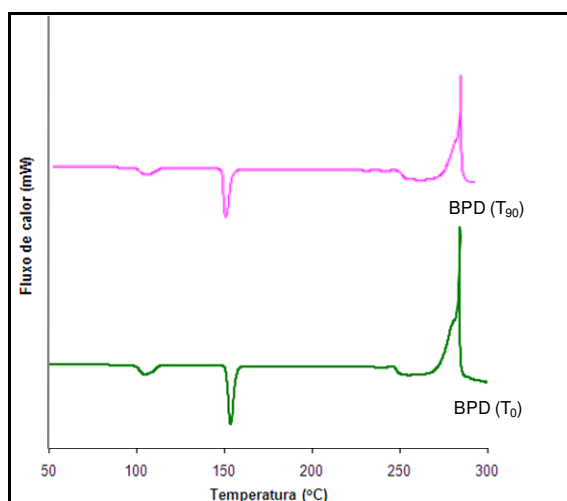


Figura 52. Curvas de DSC de BPD antes e após o estudo de estabilidade acelerada.

A figura 53 apresenta as curvas de DSC de cada componente e da mistura física total (MFT) da formulação BPD/HPMC 1:2 antes de serem submetidos ao estudo de estabilidade acelerada.

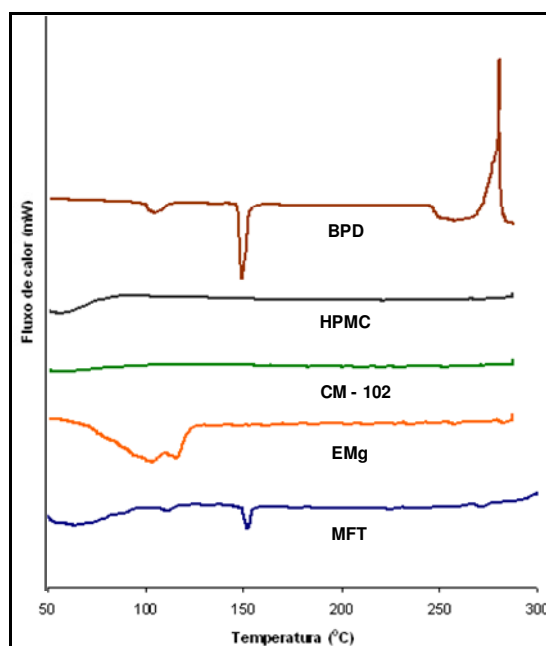


Figura 53. Curvas de DSC de cada componente e da mistura física total (MFT) da formulação BPD/HPMC 1:2 antes de serem submetidos ao estudo de estabilidade acelerada.

E a figura 54 demonstra a inexistência de degradações e interações entre os componentes da formulação na forma de comprimidos emblistados ou não, sob as condições estressantes do estudo, pois não ocorreu o deslocamento da endoterma

referente à BPD bem como não surgiu nenhuma exoterma no intervalo de temperatura investigado.

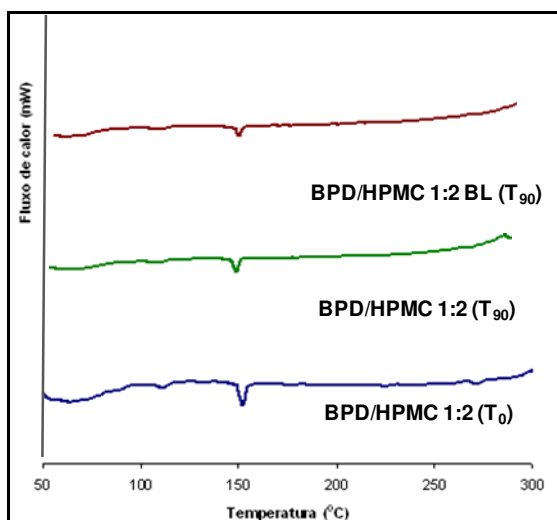


Figura 54. Comparação entre as curvas de DSC do estudo de estabilidade acelerada da mistura física total (MFT) no instante (T_0), e do material triturado de dois comprimidos: um exposto diretamente às condições estressantes e outro na embalagem primária de blister (BL) PVC/Alumínio, ambos no instante (T_{90}).

De forma complementar, a análise comparativa das curvas de DRX de BPD, antes e após 90 dias de estudo de estabilidade acelerada, não evidenciaram qualquer tipo de degradação do fármaco (figura 55), conservando os picos característicos do padrão de BPD nas mesmas posições.

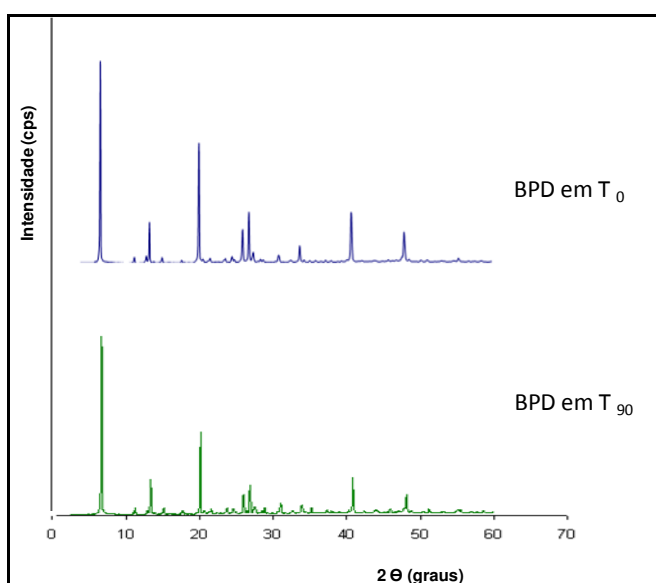


Figura 55. Comparação entre os padrões de DRX de BPD nos tempos (T_0) e (T_{90}) do estudo de estabilidade acelerada.

O resultado da análise comparativa dos difratogramas da mistura física total (MFT) dos componentes da formulação BPD/HPMC 1:2 no tempo (T_0), dos comprimidos fora da embalagem (CFE) e dos comprimidos emblistados (CEMB), no tempo (T_{90}) do estudo de estabilidade acelerada, confirmam a inexistência de interações químicas entre os componentes da formulação e reações de degradação, também observada pela conservação dos picos característicos da formulação nas mesmas posições (figura 56).

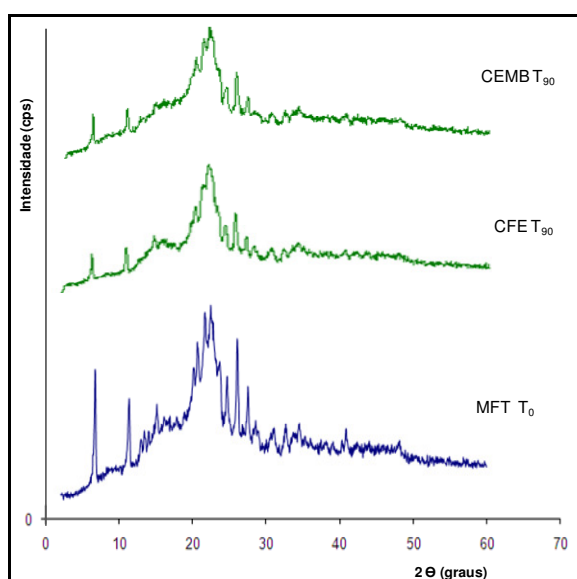


Figura 56. Comparação entre os padrões de DRX da mistura física total (MFT) dos componentes da formulação BPD/HPMC 1:2 no tempo (T_0), dos comprimidos fora da embalagem (CFE) e dos comprimidos emblistados (CEMB) no tempo (T_{90}) do estudo de estabilidade acelerada.

Os resultados das técnicas da DRX e DSC da mistura física dos componentes da formulação BPD/HPMC 1:2, associados aos resultados de doseamento de BPD nos comprimidos de liberação prolongada (tabela 55) submetidos ao mesmo estudo de estabilidade acelerada (a granel e emblistados em PVC/Alumínio), mostrou que a formulação é estável nas condições da análise.

Tabela 55. Resultados do doseamento de bromoprida nos comprimidos de liberação prolongada submetidos ao estudo de estabilidade acelerada por 90 dias.

| Comprimidos de liberação prolongada de BPD/HPMC 1:2 | Teor em T_0 (%) \pm DP | Teor em T_{90} (%) \pm DP |
|--|---|--|
| A granel | 94,90 \pm 0,46 | 90,39 \pm 0,44 |
| Embalados em blister PVC/ Alumínio | 94,90 \pm 0,46 | 90,75 \pm 0,47 |

5 CONCLUSÕES

A combinação das técnicas de DRX e DSC mostrou-se útil na caracterização dos insumos e na investigação de possíveis incompatibilidades entre a BPD e os prováveis excipientes nos estudos de pré-formulação, bem como nos estudos de estabilidade acelerada, permitindo a constatação da inexistência de interações entre a BPD e os excipientes nas misturas físicas e na formulação desenvolvida.

A eficiência precária no controle da liberação de BPD pelas matrizes insolúveis pode estar associada às concentrações dos AML empregados, que possivelmente proporcionaram um discreto intumescimento e maior erosão da matriz, no caso do Viscogel[®] B8, tendo como consequência a liberação imediata de uma quantidade maior de fármaco, motivada pelas alterações na estrutura do sistema, ou devido à técnica de preparação por compressão direta, que não permitiu uma maior interação intermolecular com o fármaco. Com exceção do intumescimento, pois não se trata de um agente gelificante, a mesma justificativa pode ser considerada para o desempenho insatisfatório de cada formulação com etilcelulose.

O estudo comparativo entre os perfis de dissolução das formulações de liberação prolongada desenvolvidas e do MEDREF (DIGESAN[®] *Retard* 20 mg) em quatro meios de dissolução na faixa de pH fisiológico foi empregado como ferramenta de caracterização da qualidade biofarmacêutica, apontando a formulação BPD/HPMC 1:2 como sendo a mais promissora.

Em princípio, os resultados da comparação entre os perfis de dissolução de BPD/HPMC 1:2 e do MEDREF, efetuada por intermédio do método estatístico de análise de variância de fator único e do método independente de modelos, quando empregada a metodologia previamente desenvolvida no trabalho atual (HCl 0,1 M/TFPM pH 6,8), sugeriram que a nova formulação era equivalente ao DIGESAN[®] *Retard* 20 mg. No entanto, os dados analíticos da liberação de BPD a partir do biolote de MEDREF, obtidos sob as condições analíticas daquela metodologia, não produziram correlação linear satisfatória com os dados clínicos das frações absorvidas de BPD em função do tempo, gerando a necessidade do desenvolvimento de uma nova metodologia que estabelecesse *CIVIV*.

Quando aplicada a metodologia que estabeleceu *CIVIV* (HCl 0,01 M/TFPM pH 6,8), desenvolvida no trabalho atual, foi observado que a formulação BPD/HPMC 1:2

não se comportou de forma semelhante ao biolote do MEDREF, predizendo um resultado insatisfatório caso fosse realizado o estudo de bioequivalência.

Os resultados alcançados demonstraram que é possível formular comprimidos simples de liberação prolongada de BPD e obter uma cinética satisfatória de liberação comparativamente ao MEDREF, empregando HPMC como AML, a partir de uma técnica de fabricação mais simples, rápida e de menor custo, a compressão direta.

Um novo rumo pode ser traçado tendo como ponto de partida a formulação desenvolvida no trabalho atual e como novo foco, o emprego de uma tecnologia moderna que propicie uma cinética de liberação de BPD similar a apresentada pelo MEDREF.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Uma melhor adequação da formulação proposta pode ser investigada segundo o emprego de novos conceitos e tecnologias de fabricação, visto que estudos recentes de ajuste de perfis de liberação de fármacos estão voltados para a investigação dos efeitos da geometria da matriz na cinética de liberação.

Conte e Maggi (1995) desenvolveram uma nova tecnologia, denominada Geomatrix[®], que consistiu na elaboração de formas farmacêuticas de múltiplas camadas obtidas pela união de duas ou três partes: um núcleo, contendo uma matriz hidrofílica e o fármaco com uma ou duas camadas poliméricas (filme de revestimento ou barreiras comprimidas), impermeáveis ou semipermeáveis (figura 57), que foram aplicadas numa ou nas duas bases do núcleo.

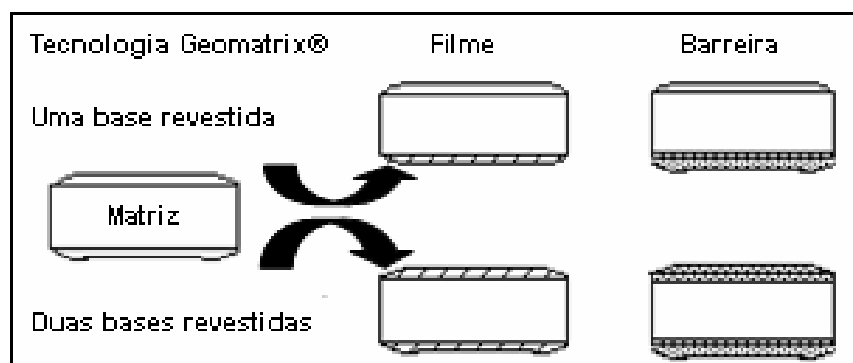


Figura 57. Tecnologia Geomatrix[®], adaptado de Conte e Maggi (1995).

O sistema matricial de múltiplas camadas demonstra ampla flexibilidade para várias aplicações, moduladas pelos parâmetros de sua construção e formulação (ABDUL & PODDAR, 2004).

Siepmann e colaboradores (2000) determinaram o tamanho e o formato requeridos das matrizes hidrofílicas de hidroxipropilmetilcelulose para alcançar perfis desejados de liberação de fármacos. Este conceito foi empregado na investigação do efeito da razão área superficial/ volume do comprimido na liberação de um fármaco a partir de matrizes de HPMC de comprimidos de liberação controlada (REYNOLDS, MITCHELL & BALWINSKI, 2002).

Uma tecnologia recente, que reúne os conceitos anteriores, propõe a associação de novos módulos de liberação, contendo matrizes hidrofílicas, visando

o desenvolvimento de sistemas adaptáveis (figura 58) que controlem a liberação de fármacos no tempo e locais planejados (LOSI *et al.*, 2006).

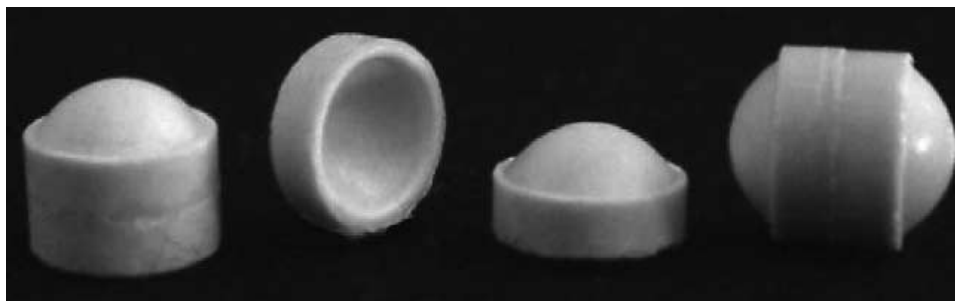


Figura 58. Módulos individuais de liberação “Dome Matrix®” e módulos associados em duas configurações, adaptado de Losi e colaboradores (2006)

Uma grande perspectiva é a continuidade do trabalho atual, em laboratório conveniado na Itália, visando a preparação de comprimidos de liberação prolongada por intermédio da tecnologia “Geomatrix®” (CONTE & MAGGI, 1995) e/ou pela tecnologia de módulos de liberação associados (LOSI *et al.*, 2006), utilizando as mesmas proporções de insumos farmacêuticos e parâmetros de fabricação da formulação de melhor desempenho, bem como a metodologia de CIVIV desenvolvida a fim de avaliar e comparar a nova cinética de liberação alcançada àquela apresentada pelo MEDREF.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-RAHMAN, S. I.; MAHROUS, G. M.; EL-BADRY, M. **Preparation and comparative evaluation of sustained release metoclopramide hydrochloride matrix tablets**. Saudi Pharmaceutical Journal, v. 17, p. 283 – 288, 2009.

ABDOU, H. M.; HANNA, S.; MUHAMMAD, N. Dissolução In: GENNARO, A. G. **Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia**. Tradução Penildon Silva *et al.* 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 674-686.

ABDUL, S.; PODDAR, S. S. **A flexible technology for modified release of drugs: multi layered tablets**. Journal of Controlled Release, v. 97, p. 393-405, 2004.

ADME/Tox WEB. Predictions of the ADME, Toxicity and Pharmacokinetic properties of drug candidates early in the drug-discovery process. Disponível em: <<http://pharma-algorithms.com/webboxes>>. Acesso em 18 jun. 2009)

AMIDON, G. L., LENNERNAS, H., SHAH, V. P., CRISON, J. R. **A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability**. Pharmaceutical Research, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

ANAL, A. K.; STEVENS, W. F.; LÓPEZ, C. R. **Ionotropic cross-linked chitosan microspheres for controlled release of ampicillin**. International Journal of Pharmaceutics, v.312, p. 166 - 173, 2006.

ANDRÉO-FILHO, N.; GIORGETTI, L.; FERRAZ, H. G. **Desenvolvimento de formulações de comprimidos tamponados mastigáveis de didanosina com perfil de dissolução e capacidade neutralizante ácida otimizados**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 30, n. 2, p. 39 – 44, 2009.

ANSEL, H. C.; ALLEN, L.V.; POPOVICH, N. G. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6.ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000. p. 236-249.

ASARE-ADDO, K.; LEVINA, M.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R.; NOKHODCHI, A. **Study of dissolution hydrodynamic conditions versus drug release from hypromellose matrices: The influence of agitation sequence**. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, v. 81, n. 2, p. 452 - 460, 2010.

AUGUSTIN, M.A.; SANGUANSRI, L.; MARGETTS, C.; YOUNG, B. **Microencapsulation of food ingredients**. Food Australia, v. 53, p. 220-223, 2001.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. Tradução de George G. Ortega *et al.* 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 298-313.

BAJPAI, A.K.; SHUKLA, S. K.; BHANU, S.; KANKANE, S. **Responsive polymers in controlled drug delivery**. Progress in Polymer Science, v. 33, p 1088 – 1118, 2008.

BARBA, A. A.; D'AMORE, M.; CHIRICO, S.; LAMBERTI, G.; TITOMANLIO, G. **Swelling of cellulose derivative (HPMC) matrix systems for drug delivery.** Carbohydrate Polymers, v. 78, p 469 – 474, 2009.

BAYRAM, O. A.; BAYRAM, M.; TEKIN, A.R. **Spray drying of sumac flavour using sodium chloride, sucrose, glucose and starch as carriers.** Journal of Food Engineering, v.69, p.253–260, 2005.

BAZZO, G.C.; SILVA, M.A.S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.41, n.3, p.315-322, 2005.

BEYSSAC, E.; LAVIGNE, J. **Dissolution Study of Active Pharmaceutical Ingredients Using the Flow Through Apparatus Usp 4.** Dissolution Technologies, n.5, p. 23-25, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. Resolução de Diretoria Colegiada nº. 482 de 19 de março de 2002. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15127&word>. Acesso em: 23 set. 2009.

_____. Legislação. VisaLegis. Resolução de Diretoria Colegiada nº. 899 de 29 de maio de 2003. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word>. Acesso em: 23 set. 2009.

_____. Legislação. VisaLegis. Resolução de Diretoria Colegiada nº. 01 de 29 de julho de 2005. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=18109&word>. Acesso em: 23 set. 2009.

_____. Lista de Medicamentos de Referência atualizada em 28 de agosto de 2008. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/referencia/lmr_a.pdf. Acesso em: 23 set. 2009.

_____. Legislação. VisaLegis. Resolução de Diretoria Colegiada nº. 31 de 11 de agosto de 2010. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15466&word>. Acesso em: 26 ago. 2010.

BRODIE, R. R.; CHASSEAUD, L. F.; DARRAGH, A.; LAMBE, R.F.; ROONEV, L.; TAYLOR, T. **Pharmacokinetics and bioavailability of the anti-emetic agent bromopride.** Biopharmaceutics & Drug Disposition, v. 7, n.3, p. 215-222, 1986.

CHAWLA, G.; GUPTA, P.; THILAGAVATHI, R.; CHAKRABORTI, A. K.; BANSAL, A. K. **Characterization of solid-state forms of celecoxib.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 20, p. 305 – 317, 2003.

CONTE, U.; MAGGI, L. **Modulation of the dissolution profiles horn Geomatrix® multi-layer matrix tablets containing drugs of different solubility.** *Biomaterials*, v. 17, p. 889-896, 1995.

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

COSTA, P. J. C. **Avaliação in vitro da lioequivalência de formulações farmacêuticas.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 38, n. 2, p 141 - 153, 2002

COUTINHO, Sandra S. **Avaliação do uso de nanocompósitos Bentonita – Polissacarídeo como novas matrizes de liberação prolongada.** 2004. 136 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2004.

CROWLEY, M. M.; SCHROEDER, B.; FREDERSDORF, A.; OBARA, S.; TALARICO, M.; KUCERA, S.; MCGINITY, J. W. **Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 269, p. 509-522, 2004.

DIAS, A.; SOARES SOBRINHO, J.L.; NUNES, L.C.C.; LA ROCA, M.F.; CUNHA FILHO, M.S.S.; ROLIM NETO, P.J. **Sistema de liberação prolongada a partir de comprimidos matriciais bioadesivos vaginais contendo metronidazol.** *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, v. 26, n.3, p. 217-220, 2005.

DOBRY, D.E.; SETTELL, D. M.; BAUMANN, J. M.; RAY, R. J.; GRAHAM, L. J.; BEYERINCK, R. A. **A Model-Based Methodology for Spray-Drying Process Development.** *Journal of Pharmaceutical Innovation*, v. 4, n. 3, p. 133-142, 2009.

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

DORNELAS, C. B.; RESENDE, D. K.; ROCHA, H. V. A.; GOMES, A. S.; TAVARES, M. I. B.; COUTINHO, S. S. S.; CABRAL, L. M. **Avaliação de Derivados Poliméricos Intercalados em Montmorilonita Organofílica na Preparação de Novos Materiais de Uso Farmacêutico.** *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 18, n.3, p. 222-229, 2008a.

DORNELAS, C. B.; RESENDE, D. K.; TAVARES, M. I. B.; GOMES, A. S.; CABRAL, L. M. **Preparação e Avaliação Reacional de Nanocompósitos de PVP K-30 – Montmorilonita (Natural e Organicamente Modificada) por Difração de Raios X.** *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 18, n. 2, p. 187 - 192, 2008b.

ESCUADERO, J.J.; FERRERO, C.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M. R. **Compaction properties, drug release kinetics and fronts movement studies from matrices combining mixtures of swellable and inert polymers. II. Effect of HPMC with**

different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. International Journal of Pharmaceutics, v. 387, p. 56 – 64, 2010.

FAHS, A.; BROGLY, M.; BISTAC, S.; SCHMITT, M. **Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) formulated films: Relevance to adhesion and friction surface properties.** Carbohydrate Polymers, v. 80, p 105–114, 2010.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5^a Ed. Brasília: Editora da Fiocruz, 2010.

FDA, Guidance for Industry. **Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of *In Vitro/In Vivo* Correlations,** 1997.

FDA, Guidance for Industry. **Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations,** 2002.

FEELY, L. S.; DAVIS, S. S. **The influence of polymeric excipients on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices.** International Journal of Pharmaceutics, v. 44, n. 1-3, p. 131-139, 1988.

FONTANA, M. C.; HURTADO, F. K.; WRASSE, M.; BOLIGON, A. A.; VENTURINI, T. P.; ROLIM, C. M. B.; BECK, R. C. R. **Development and validation of RP-LC and UV spectrophotometric methods to assay bromopride in oral and injectable solutions.** Química Nova, v. 33, n.1, p. 208-211, 2010.

FREITAS, B. R.; MAGALHÃES, J. F. **Avaliação de xaropes contendo cloridrato de metoclopramida, pelo método de Bratton-Marshall.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 41, n. 2, p. 191 – 197, 2005.

FUERTES, I.; CARABALLO, I; MIRANDA, A.; MILLÁN, M. **Study of critical points of drugs with different solubilities in hydrophilic matrices.** International Journal of Pharmaceutics, v. 383, p. 138 – 146, 2010.

GHARSALLAOUI, A.; ROUDAUT, G.; CHAMBIN, O.; VOILLEY, A.; SAUREL, R. **Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients; An overview.** Food Research International, v. 40, p. 1107-1121, 2007.

GIRON, D. **Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates,** Thermochimica Acta, v. 248, p.1 - 59, 1995.

HADGRAFT, J.; PUGH, W. J.; WOLFF, H. M. **Transdermal delivery of some anti-emetics.** International Journal of Pharmaceutics, v. 123, p. 285-289, 1995.

HO, H. O.; WANG, H. Y.; SHEU, M. T. **The evaluation of granulated excipients as matrix material for controlled delivery of captopril.** Journal of Controlled Release, v. 49, p. 243-251, 1997.

ICH – Harmonised Tripartite Guideline; **Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1).** IFPMA: Geneva, 2005.

IMA-EUROPE. Disponível em <http://www.ima-eu.org/fileadmin/downloads/publications/factsheets/Bentonite_Mineral_Factsheet__EN_.pdf>. Acesso em 16/09/2010.

JANES, K. A.; FRESNEAU, M. P.; MARAZUELA, A.; FABRA, A.; ALONSO, M. J. **Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin**. *Journal of Controlled Release*, v. 73, p. 255 – 267, 2001.

JOSHI, G. V.; KEVADIYA, B. D.; PATEL, H. A.; BAJAJ, H. C.; JASRA, R. **Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate**. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 374, p.53-57, 2009.

JUNIOR, S.V.C. **Técnicas de caracterização de polímeros**. Editora Artiliber, p.17-261, 2004.

KARAVAS, E; GEORGARAKIS, E.; SIGALAS, M. P.; AVGOUSTAKIS, K.; BIKIARIS, D. **Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug–polymer interactions**. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.66, n. 3, p.334–347, 2007.

KHALIL, H.; MAHAJAN, D.; RAFAILOVICH, M. **Polymer–montmorillonite clay nanocomposites. Part 1: complexation of montmorillonite clay with a vinyl monomer**. *Polymer International*, v. 54, p. 423 - 427, 2005.

KORSMEYER, R.W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N.A. **Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers**. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 15, n. 1, p. 25-35, 1983.

LEAROYD, T. P.; BURROWS, J. L.; FRENCH, E.; SEVILLE, P. C. **Sustained delivery by leucine-modified chitosan spray-dried respirable powders**. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 372, p. 97-104, 2009.

LOPES, C. M., LOBO, J. M. S., COSTA, P. **Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos**. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, p. 143-154, 2005.

LOSI, E.; BETTINI, R.; SANTI, P.; SONVICO, F.; COLOMBO, G.; LOFTHUS, K.; COLOMBO, P.; PEPPAS, N. A. **Assemblage of novel release modules for the development of adaptable drug delivery systems**. *Journal of Controlled Release*, v. 111, p. 212–218, 2006.

LU, C.; LU, Y.; CHEN, J.; ZHANG, W.; WU, W. **Synchronized and sustained release of multiple components in silymarin from erodible glyceryl monostearate matrix system**. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 66, p. 210 - 219, 2007.

- MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. **A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 38, p. 375-399, 2002.
- MANCA, M. L.; MOURTAS, S.; DRACOPOULOS, V.; FADDA, A. M.; ANTIMISIARIS S. G. **PLGA, chitosan or chitosan-coated PLGA microparticles for alveolar delivery? A compative study of particle stability during nebulization.** Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, v. 62, p. 220-231, 2008.
- MARQUES, M. R. C. Dissolução de Medicamentos. In: **Ciências Farmacêuticas: Biofarmacotécnica.** Storpirtis *et al.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. p. 96 - 108.
- MORRISON, R. T.; BOYD, R. N. **Química Orgânica.** Tradução M. Alves da Silva. 14. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2005. p. 885-886.
- MOTHÉ, C. G.; AZEVEDO, A. D. **Análise Térmica de Materiais.** Tradução M. Alves da Silva. São Paulo: Editora, 2002. p. 113 - 223.
- MOURÃO, S.C.; SILVA, C.; BRESOLINA, T. M. B.; SERRA, C. H. R.; PORTA, V. **Dissolution parameters for sodium diclofenac-containing hypromellose matrix tablet.** International Journal of Pharmaceutics, v. 386, p. 201–207, 2010.
- MUSCHERT, S.; SIEPMANN, F.; LECLERCQ, B.; CARLIN, B.; SIEPMANN, J. **Prediction of drug release from ethylcellulose coated pellets.** Journal of Controlled Release, v. 135, p. 71 - 79, 2009.
- OKUMU, A.; DIMASO, M.; LÖBENBERG, R. **Computer simulations using GastroPlus™ to justify a biowaiver for etoricoxib solid oral drug products** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 72, p. 91–98, 2009.
- PASRICHA, P. J. Tratamento dos distúrbios da motilidade intestinal e do fluxo da água; antieméticos; fármacos usados nas doenças biliares e pancreáticas. In: **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** Tradução Brunton, L.L. *et al.* 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 883-906.
- PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. **Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 43, n. 4, p. 491 - 502, 2007.
- PEZZINI, B. R.; FERRAZ, H. G. **Perfis de Dissolucao em Bio-Dis de Peletes de Cetoprofeno obtidos por Extrusao-esferonizacao e Revestimento em Leito Fluidizado** Latin American Journal of Pharmacy, v. 26, n. 4, p. 490 – 498, 2007.
- REYNOLDS, T. D.; MITCHELL, S. A.; BALWINSKI, K. M. **Investigation of the effect of tablet surface area/volume on drug release from hydroxypropylmethycellulose controlled-release matrix tablets.** Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 28, n. 4, p. 457 - 466, 2002.

RIBEIRO, C. M. R.; SOUZA, N. A. **Esquema geral para elucidação de substâncias orgânicas usando métodos espectroscópico e espectrométrico.** *Química Nova*, v. 30, n.4, p. 1026-1031, 2007

ROWE, R. C.; SHESKEY, P.J.; OWEN, S. C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients.** 5 ed. American Pharmaceutical Association, 2006.

SÁ BARRETO, L.C.L.; CUNHA-FILHO, M. M. S. **Excipientes Co-processados para Compressão Direta de Comprimidos.** *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 28, n. 2, p. 304 – 312, 2009.

SANCHEZ, E.; JUNG, H.; YÉPEZ, L.; HERNANDEZ-ABAD. **Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica.** *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, v. 38, n.2, p. 57 – 76, 2007.

SANGUANSRI, P.; AUGUSTIN, M.A. **Nanoscale materials development e a food industry perspective.** *Food Science & Technology*, v. 17, p. 547-556, 2006.

SCHUCK, P.; DOLIVET, A.; MÉJEAN, S.; ZHU, P.; BLANCHARD, E.; JEANTET, R. **Drying by desorption: A tool to determine spray drying parameters.** *Journal of Food Engineering*, v. 94, p. 199–204, 2009.

SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. **Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%).** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 43, n. 1, p. 79 - 88, 2007

SERRA, L.; DOMÉNECH, J.; PEPPAS, N. A. **Engineering design and molecular dynamics of mucoadhesive drug delivery systems as targeting agents.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 71, p. 519 – 528, 2009.

SHI, P.; ZUO, Y.; ZOU, Q.; SHEN, J.; ZHANG, L.; LI, Y.; MORSI, Y. S. **Improved properties of incorporated chitosan film with ethyl cellulose microspheres for controlled release.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 375, p. 67–74, 2009.

SIEPMANN, J.; KRANZ, H.; PEPPAS, N. A. ;BODMEIER, R. **Calculation of the required size and shape of hydroxypropylmethylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles,** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 201, p. 151–164, 2000.

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

SILVA, P. **Farmacologia.** 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 900 p.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Tradução de Ricardo Bicca de Alencastro. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2006.

SKOOG, D.A.; HOLLER, F.J.; NIELMAN, T.A. Principles of Instrumental Analysis. Cap.12: **Atomic X-Ray Spectrometry**, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p.272-296.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. **Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e revisão da relação dissolução/absorção**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 43, n. 4, p. 515 - 527, 2007.

STEINGRÄBER, T; SHTOLTZ, T; RODRIGUES, P. O. **Avaliação da influência de adjuvantes não-poliméricos solúveis na liberação do nimodipino a partir de formulações matriciais de liberação prolongada**. Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacêuticas, v. 37, p.122-132, 2008

TACK, J. **Prokinetic and fundic relaxants in upper functional GI disorders**. Current Opinion in Pharmacology, v. 8, p. 690-696, 2008.

TONINI, M.; CIPOLINA, L.; POLUZZI, E.; CREMA, F.; CORAZZA, G. R.; DE PONTI, F. **Clinical implications of enteric and central D₂ receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics**. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, v. 19, p. 379-390, 2004.

TOZER, T. N.; ROWLAND, M. **Introdução à Farmacocinética e à Farmacodinâmica: As Bases Quantitativas da Terapia Farmacológica**. Tradução Eduardo Célia Palma, Helen Pedroni, Teresa Dalla Costa. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 217- 218.

TSRL Inc. Estrutura química e classificação biofarmacêutica da metoclopramida. Disponível em: <<http://www.tsrlinc.com/services/bcs/results.cfmhttp>>. Acesso em: 09 dez. 2009.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 31 ed. Rockville: U.S.P. Convention, 2008. Cap. 711. Dissolution.

VADAS, E. B. Estabilidade de Produtos Farmacêuticos. In: GENNARO, A. G. **Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia**. Tradução Penildon Silva *et al.* 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 1022-1031.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. **Aplicações Farmacêuticas de Polímeros**. Polímeros: Ciência e Tecnologia, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010

VIPPAGUNTA, S. R.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. **Crystalline solids**. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 48, p. 3 – 26, 2001

VIRIDÉN, A.; WITTGREN, B.; LARSSON, A. **Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 36, p. 297–309, 2009.

WAI-YIP LEE, T.; ROBINSON, J. R. Sistemas de Liberação Controlada de Drogas
In: GENNARO, A. G. **Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia.** Tradução Penildon Silva *et al.* 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 933-960.

YU, L.; REUTZEL, S. M.; STEPHENSON, G. A. **Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy.** Pharmaceutical Science Technology Today, v. 1, n. 3, p. 118 - 127, 1998.