

Avaliação *in vitro* de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de métodos estatísticos, modelos dependentes e independentes de análise

Patrik Oening Rodrigues*¹ e Marcos Antonio Segatto Silva*²

Resumo

O estudo teórico e tecnológico de fármacos de liberação prolongada vem se difundido, principalmente nas últimas quatro décadas, o que pode ser confirmado pelo número de trabalhos publicados desde então. Medicamentos de liberação prolongada são utilizados com o objetivo de estender o período de ação farmacológica de uma substância terapêutica e/ou para liberar o fármaco em determinada local do organismo. A liberação estendida melhora a posologia de diversos fármacos otimizando a adesão ao tratamento. No entanto, nem todos fármacos são bons candidatos a este tipo de formulação, devendo este possuir características físico-químicas adequadas. Várias alternativas para o desenvolvimento e avaliação de apresentações de liberação prolongada são disponíveis. O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão acerca dos métodos utilizados na avaliação do mecanismo de liberação de fármacos a partir de sistemas de liberação prolongada. Para tanto modelos de análise dependentes e independentes são apresentados, bem como modelos estatísticos.

Palavras-chave: Liberação prolongada de medicamentos - Mecanismos de Liberação - Métodos estatísticos - Modelos dependentes - Modelos independentes

Summary

In vitro evaluation of controlled release drugs: application of statistic methods, dependent and independent models of analysis

The theoretical and technological study of controlled release dosage forms has been widely divulged, mainly in the last four decades, as confirmed by number of published works. The purpose of controlled release dosage forms is to increase the pharmacological action period of a therapeutic substance and/or release it on a specific site. The extended release improves the dosage of drugs optimizing the patient compliance. However, only some drugs are good candidates to this objective. Various alternatives for the development and evaluation of controlled release dosage forms are available. The aim of this work is to review alternatives used to evaluate the mechanisms of release and in the quality control of these formulations. Models of dependent and independent analyses are showed.

Key words: Modified Release - Release mechanism - Statistical Methods - Dependent Models - Independent Models

* Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Trindade, CEP 88040-900, Florianópolis/SC. Brasil. Fax: 55 48 331 9542.

Recibido para evaluación:

abril 15 de 2005

Aceptado para publicación:

julio 15 de 2005

1 E-mail: patrikoening@yahoo.com.br.

2 E-mail: segatto@ccs.ufsc.br

Introdução

Os principais problemas encontrados na administração de formas farmacêuticas de liberação convencional ou imediata residem nas flutuações das concentrações plasmáticas que ocasionam picos e vales que não contemplam a faixa terapêutica (fig. 1), na sua fugacidade e reduzido tempo de ação efetiva, além da possibilidade de não haver colaboração do paciente em função das inúmeras doses a serem administradas ao longo do tratamento (1).

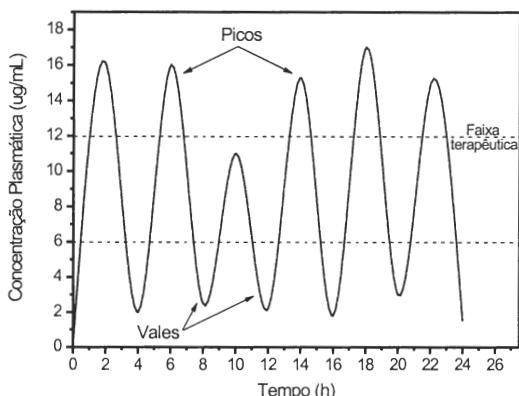


Figura 1. Representação dos picos e vales característicos de formulações de pronta liberação.

Nos últimos 40 anos uma significante expansão no mercado de novos fármacos pôde ser percebida, principalmente pela difusão das vantagens terapêuticas provindas dos sistemas de liberação de fármacos. Especial atenção tem sido dispensada principalmente aos sistemas de liberação prolongada. O objetivo dessas formas de liberação é reduzir a freqüência de dosagem e/ou aumentar a efetividade através da liberação do fármaco em sítios específicos, reduzindo assim a dose requerida e/ou promovendo uma uniformidade na liberação (2, 3).

Existem várias razões para a atratividade das formas de liberação prolongada de medicamentos. Um dos motivos para a ampla utilização destas está relacionado ao aumento da adesão do paciente ao tratamento, uma vez que é necessária somente uma ou duas administrações diárias do medicamento. Desta maneira, a freqüência a qual o paciente precisa ingerir a medicação para obter o efeito desejado é consideravelmente diminuída. Ainda, a atividade destas formas farmacêuticas abrange longos períodos, como uma noite, não necessitando que o paciente desperte para a administração de uma nova dose. Uma simples dose diária torna-se vantajosa para pacientes psiquiátricos, uma vez que tais tipos de pacientes regularmente esquecem de sua posologia diária. Sobre o ponto de vista da otimização da farmacoterapia, o controle da liberação do fármaco pode ser promissor para a atividade farmacológica de substâncias (4). A diminuição do número de doses previne o desenvolvimento de organismos resistentes, no caso de terapias antimicrobianas e antivirais (3). Na rotina hospitalar, a utilização destas formas farmacêuticas faz-se atraente pelo fato de diminuir os custos com várias administrações diárias, assim como otimiza o tempo da equipe de enfermagem. Outra vantagem que também pode ser atribuída a estas formas de administração de medicamentos esta no fato de que a diminuição do número de doses diárias reduz a freqüência e a intensidade de prováveis efeitos adversos. O ácido acetilsalicílico, por exemplo, tem demonstrado menor sangramento gástrico quando administrada em formulações de liberação prolongada (5).

Em geral, formas farmacêuticas de liberação prolongada produzem mais constantes níveis sanguíneos do fármaco que as formas tradicionais de administração (Fig. 2), tendo esse tópico grande significância clínica. A aminofilina, por exemplo,

possui uma estreita janela terapêutica, exigindo para sua ação farmacológica consecutivas administrações diárias, o que ocasiona grande inconveniente e risco para o paciente. Já formulações de aminofilina de liberação prolongada resultam em efetividade terapêutica com apenas duas administrações diárias, levando a diminuição de riscos relacionados à toxicidade e maior adesão ao tratamento. Assim, formulações de liberação prolongada otimizam a utilização dos princípios ativos levando a diminuição de gastos e aumento da efetividade das formulações (5, 6).

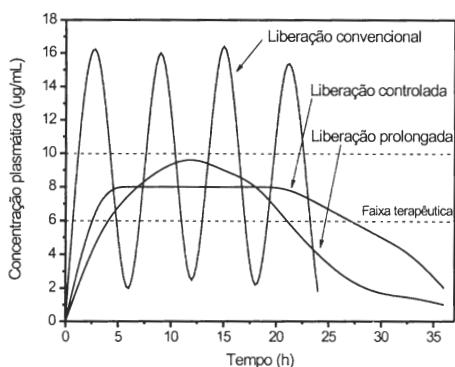


Figura 2. Principais tipos de liberação de medicamentos.

O fenômeno de liberação, para uma forma farmacêutica administrada por via oral, consiste na desagregação da forma sólida em finas partículas facilitando a dissolução (7). A velocidade com que ela se processa esta de acordo com a composição da forma farmacêutica podendo ser rapidamente, no caso de uma forma farmacêutica de liberação imediata ou lentamente, nas formulações de liberação prolongada (6, 8).

O processo de dissolução corresponde à dispersão molecular do fármaco a partir de sua liberação. Esta etapa é fundamental, uma vez que o disponibiliza para os processos subsequentes na fase farmacocinética. A modulação desta velocidade, adicionando-se excipientes

específicos, permite a obtenção de cinéticas de liberação e absorção diferenciadas, o que ocorre com formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada (9).

O objetivo do presente trabalho é demonstrar os diferentes métodos de análise da dissolução de medicamentos de liberação prolongada, especialmente comprimidos e cápsulas. A demonstração de vários métodos de análise e comparação de medicamentos pretende apresentar alternativas para a avaliação das características dessas formulações quando no seu desenvolvimento, tendo também aplicabilidade no controle de qualidade.

Avaliação *in vitro* de formas farmacêuticas de liberação prolongada

O estudo do perfil de dissolução tem sido reconhecido por mais de quatro décadas como um importante elemento no desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos (10, 11), especialmente em formulações de liberação prolongada (7, 12).

A avaliação do perfil de dissolução *in vitro* e a compreensão da cinética de liberação do fármaco estão presentes hoje na grande maioria dos estudos de desenvolvimento e controle de formas farmacêuticas de liberação prolongada. De fato, o teste de dissolução *in vitro* fornece informações importantes no decorrer do processo de desenvolvimento de produtos, uma vez que permite a seleção dos adjuvantes apropriados e da formulação que apresenta o perfil de liberação mais conveniente e reproduzível (13-15).

Um perfil de dissolução é definido como a medida da fração ou porcentagem de um fármaco liberado a partir de uma forma farmacêutica (comprimido ou cápsula), em um número pré-determinado de pontos em função do

tempo, quando testada em aparatoss de dissolução apropriados tais como os Sistemas I e II, preconizados pela Farmacopéia Americana (16). Para formas farmacêuticas de liberação prolongada, o perfil de dissolução pode ser gerado a partir de pelo menos 5 pontos de tempo, até que 80% do fármaco seja liberado ou até que o perfil atinja um platô (6, 17).

Os métodos para comparação dos perfis de dissolução *in vitro* podem ser classificados em três grupos:

- [1] métodos de análise de variância, que diferem para uma variável (ANOVA) ou mais variáveis (MANOVA);
- [2] métodos modelo-dependentes;
- [3] métodos modelo-independentes.

Os métodos baseados em análise de variância não utilizam a plotagem da curva, sendo que os dados são usados na sua forma nativa ou como uma transformada permitindo evidenciar diferenças entre os perfis em nível e forma (7, 18). Frequentemente o teste de análise de variância vem acompanhado de pós-testes que tem por finalidade esclarecer quais grupos diferem, uma vez que a análise de variância não o faz (19). Os pós-testes mais comuns são os de Tukey, Bonferroni, Newman-Keuls e Dunnett. Quando os grupos a serem avaliados não ultrapassam 2 (dois), a análise de variância é substituída pelo teste *t* de Student. Os métodos de análise de variância e seus pós-testes, juntamente com o teste *t* de Student são na verdade aplicações estatísticas especialmente importantes na visualização de diferenças comparativas no mecanismo de liberação de formulações.

A caracterização de modelo-dependente ou independente depende dos dados que são utilizados na efetuação dos cálculos. Os métodos modelos-independentes utilizam os dados da dissolução em sua forma nativa. Os métodos modelos-dependentes, entretanto, são baseados em diferentes funções matemáticas, as

quais descrevem os perfis de dissolução (18-20).

Modelos-independentes de análise

Eficiência de Dissolução (ED)

A eficiência de dissolução representa um dos parâmetros mais utilizados na comparação da equivalência entre formulações. É definida como a área sob a curva (ASC) do perfil de dissolução (7). A equação que define a eficiência de dissolução pode ser descrita:

$$ED(\%) = \frac{\int_0^T Y \times dt}{Y_{100} \times T} \times 100 \quad (\text{Eq. 1})$$

onde Y é a porcentagem de fármaco liberado em função do tempo, T o tempo total de ensaio e Y_{100} a quantidade total de fármaco na forma farmacêutica (Fig. 3).

No cálculo da ED de cápsulas, é necessário que se considere o tempo inicial preciso para que o material da cápsula seja dissolvido. Esse tempo inicial (*lag time*) difere para os diversos tipos de cápsulas existentes, assim como para

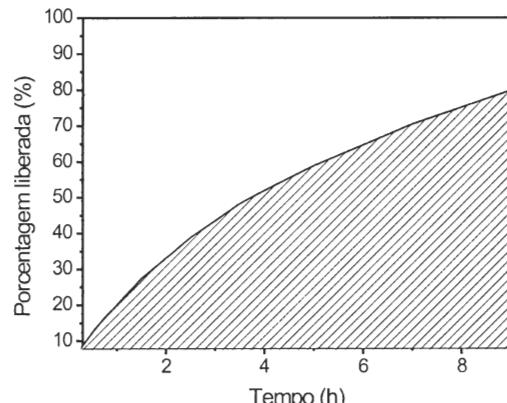


Figura 3. Representação esquemática da Eficiência de Dissolução (área sobre a curva).

cápsulas com a mesma característica, sendo de fundamental importância que seja considerado (7).

Fatores de Diferença (f_1) e Similaridade (f_2)

O FDA preconiza que em estudos de dissolução de fármacos sejam descritos tratamentos matemáticos dos dados da dissolução, comparando os perfis das formulações através dos fatores de diferença e similaridade (21). Os fatores de diferença e similaridade são determinados de acordo com as equações, respectivamente.

$$f_1 = \left\{ \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| / \sum_{t=1}^n R_t \right\} \times 100 \quad (\text{Eq. 2})$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + 1/n \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (\text{Eq. 3})$$

onde, n é o número de tempos considerados, R_t e T_t representam os valores médios das porcentagens dissolvidas no tempo t par as formulações referência e teste, respectivamente.

As equações de diferença e semelhança são recomendadas pelo FDA para análise da equivalência quando existem no mínimo 3 pontos de tempo a serem avaliados (22). Valores de f_1 entre 0 e 15 garantem que não existe diferença entre as amostras, acima desse valor a diferença deve ser considerada. Para f_2 , valores entre 50 e 100 garantem a semelhança entre as amostras,

abaixo desses valores a diferença dever ser considerada. O fator de diferença analisa o erro percentual entre duas curvas, enquanto o fator de semelhança é uma transformação logarítmica da soma dos quadrados das diferenças entre as amostras analisadas (23, 24). Os valores de f_1 e f_2 delimitam a diferença média das porcentagens dissolvidas entre duas amostras analisadas, podendo seus valores ser convertidos em porcentagem de diferença entre as formulações (22) (Tab. 1).

Outros parâmetros independentes utilizados na caracterização do perfil de dissolução de formas de liberação prolongada são o tempo de meia-vida ($t_{x\%}$) e o tempo de amostragem. O tempo de meia-vida corresponde ao tempo necessário para que 50 % do fármaco tenha sido liberada, no caso $t_{50\%}$. (7, 15). O tempo de meia-vida, quando necessário, pode ser utilizado para expressar o tempo necessário para que outras porcentagens tenham sido liberadas (ex. $t_{20\%}$, $t_{70\%}$, $t_{90\%}$). O tempo de amostragem (Q_s) corresponde à quantidade de fármaco liberada em dado tempo (ex. Q_{s0} , Q_{s50} , Q_{s80}).

Modelos-dependentes de análise

Para formulações de liberação prolongada, os métodos mais comumente utilizados são representados pelos modelos-dependentes. Tais aplicações permitem avaliar qualitativamente e quantitativamente, quais mecanismos regem a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica

Tabela 1. Diferença média das porcentagens dissolvidas segundo valores de f_1 e f_2 (adaptado de Ref. 22).

Diferença média das % dissolvidas	2%	5%	10%	15%	20%
f_1	2	5	10	15	20
f_2	83	65	50	41	36

de apresentação. Vários modelos matemáticos são apresentados como aplicáveis nessas formulações (25). Alguns menos utilizados, outros mais, mas todos importantes para o entendimento do mecanismo de liberação.

Modelo de Primeira Ordem (7, 19, 26)

Neste modelo, a velocidade de dissolução das partículas sólidas em um meio líquido depende da relação quantidade dissolvida de fármaco e quantidade remanescente deste na matriz e pode ser descrita conforme a equação de Noyes-Whitney:

$$dC / dt = K(C_s - C) \quad (\text{Eq. 4})$$

onde, C é a concentração do soluto no tempo t , C_s é a solubilidade de equilíbrio e K , a constante de proporcionalidade de primeira ordem. A equação de Noyes-Whitney após várias transformações considerando uma forma farmacêutica de área constante (condição *sink*) pode ser descrita como:

$$\log Q_t = (\log Q_0 + K_1 t) / 2,303 \quad (\text{Eq. 5})$$

onde, Q_t é a quantidade de fármaco liberada no tempo t , Q_0 a quantidade inicial de fármaco em solução e K_1 a constante de primeira ordem. Desse modo é possível obter um gráfico linear do logaritmo decimal de quantidade de fármaco liberado em função do tempo, com coeficiente angular $K_1/2,303$ e coeficiente linear $\log Q_0$ nas formas farmacêuticas que seguem este perfil, tais como aquelas contendo fármacos hidrofílicos em matrizes porosas (27).

Modelo de Zero Ordem (7, 26, 28)

A dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas que não sofram desagregação ocorre geralmente de forma lenta e se aplica a liberação controlada. Desse modo, é possível representar graficamente a fração de fármaco

dissolvida em função do tempo. Quando a relação resultante é linear, isto é próprio de uma cinética de ordem zero.

As formas que seguem este tipo de perfil liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo, sendo independente da quantidade restante na formulação, representando o modelo ideal para atingir uma ação farmacológica prolongada. Estas podem ser expressas conforme:

$$Q_t = Q_0 - K_0 t \quad (\text{Eq. 6})$$

onde Q_t é a quantidade de fármaco dissolvida no tempo t , Q_0 é a quantidade inicial de fármaco em solução e K_0 é a constante de liberação de ordem zero. A representação gráfica da equação acima resulta em uma reta onde o coeficiente angular corresponde a K_0 (27).

Esta relação pode ser encontrada em diversas formas farmacêuticas, por exemplo, em matrizes transdérmicas de liberação lenta (29), formas revestidas e sistemas osmóticos.

Modelo de Higuchi (7, 20, 25, 28)

O modelo mais amplamente utilizado para descrever a liberação de fármacos através de matrizes planares foi proposto por Higuchi (30). Os modelos de Higuchi descrevem a liberação de fármacos solúveis ou pouco solúveis incorporados em matrizes sólidas ou semi-sólidas. Várias expressões foram propostas por Higuchi para descrever o fenômeno de dissolução a partir de matrizes planares heterogêneas, assumindo que estas não são revestidas e não sofrem alterações estruturais significativas na presença de água. A expressão geral do denominado modelo de Higuchi mais difundido na literatura corresponde à equação:

$$f_t = K_H t^{1/2} \quad (\text{Eq. 7})$$

onde f_t é a quantidade de fármaco dissolvida no tempo t e K_H é a constante de dissolução de

Higuchi. A equação descreve a liberação de fármacos como sendo um processo de difusão baseado na primeira lei de Fick, dependente então da raiz quadrada do tempo.

A partir da expressão criada por Higuchi, foram propostas uma série de abordagens matemáticas que serviram para estabelecer uma classificação geral dos possíveis perfis de dissolução de fármacos incorporados em formas farmacêuticas. Os modelos de Korsmeyer e Peppas, Baker e Lonsdale, e Hopfenberg são exemplos de equações derivadas do modelo proposto por Higuchi em 1962.

Modelo de Weibull (19, 28, 31)

A equação de Weibull, adaptada aos processos de dissolução/liberação por Langenbucher (1972), pode ser aplicada a vários tipos de curvas de dissolução. A equação de Weibull expressa a fração de fármaco acumulado (m) em solução em um tempo (t):

$$m = 1 - e^{-(t/T_d)^{b/a}} \quad (\text{Eq. 8})$$

onde m é a quantidade liberada no tempo t , T_d representa o tempo para que 63,2% do fármaco tenha sido liberado (frequentemente comparado ao $t_{50\%}$), a representa o parâmetro escala, que define a escala de tempo do processo, e b é definido como o parâmetro forma, caracterizando as curvas como exponenciais ($b=1$), sigmoidais ($b>1$) ou parabólicas ($b<1$).

Para situações onde a liberação do fármaco não é completa, devido a fenômenos de adsorção ou ao gradiente de concentração, foi proposta uma variação na equação de Weibull, onde o valor "1" passa a ser igual à quantidade máxima de fármaco liberada, expressa em fração. A equação assim modificada introduz o denominador c , que corresponde à fração dissolvida no tempo infinito:

$$m = c(1 - e^{-(t/T_d)^{b/a}}) \quad (\text{Eq. 9})$$

Modelo de Hixson-Crowell (7, 26, 28)

Em 1931, Hixson e Crowell reconheceram que em partículas com área regular, a sua superfície é proporcional a raiz cúbica do seu volume, derivando na equação:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = Kst \quad (\text{Eq. 10})$$

onde, W_0 é a quantidade inicial de fármaco na forma farmacêutica, W_t a quantidade remanescente no tempo t e Ks a constante que considera a relação superfície/volume.

Esta equação é aplicável a formas farmacêuticas como comprimidos onde a dissolução ocorre em planos paralelos à superfície do fármaco, assumindo que as dimensões do comprimido diminuem proporcionalmente e que a forma geométrica do mesmo se mantém constante ao longo do tempo. A aplicação deste modelo assume que a razão de liberação é limitada pela dissolução das partículas de fármaco e não pela sua difusão através da matriz polimérica, tendo especial aplicação a substâncias que mantêm sua forma geométrica durante a dissolução, somente diminuindo de tamanho (27).

Modelo de Korsmeyer-Peppas (32)

A equação proposta pelos autores é um modelo simi-empírico que relaciona exponencialmente a liberação do fármaco e o tempo:

$$Mt / M\alpha = Kt^n \quad (\text{Eq. 11})$$

Peppas em 1985 utilizou o valor n para caracterizar os diferentes mecanismos de liberação, incluindo os Fickianos e não-Fickianos ou anômalos. A relação entre o valor de n e o respetivo mecanismo de liberação apresenta-se na Tabela 2.

Os valores da tabela 2 estão relacionados a sistemas matriciais planares como em filmes poliméricos. Para matrizes cilíndricas, troca-se

Tabela 2. Relação entre o valor n e o mecanismo de liberação, segundo Peppas (Ref. 32)

Expoente de liberação (n)	Mecanismo de transporte	Tempo em função de n
0,5	Difusão Fickiana	$t^{-0,5}$
$0,5 < n < 1$	Transporte anômalo	t^{n-1}
1	Transporte caso II	Liberação de Zero ordem
> 1	Transporte supercaso II	t^{n-1}

os valores 0,5 e 1, por 0,45 e 0,89 respectivamente (32).

Para aplicar a equação de Korsmeyer-Peppas, é necessário que a liberação ocorra unidimensionalmente e que a relação largura-espessura e comprimento-espessura seja no máximo 1:10. Para determinar o valor de n deve-se utilizar a porção da curva onde a fração de fármaco liberada seja menor que 0,6 (27, 32). O modelo é geralmente usado para analisar o mecanismo de liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas, quando este é desconhecido ou quando existe mais de um mecanismo envolvido.

Nos últimos anos (33-35), diversos autores têm empregado uma forma modificada desta equação e que inclui o tempo de latência (l) que marca o início da liberação do fármaco pela forma farmacêutica:

$$M_{(t-l)} / M\alpha = k(t-l)^n \quad (\text{Eq. 12})$$

ou, na sua forma logarítmica,

$$\log(M_{(t-l)} / M\alpha) = \log k + n \log(t-l) \quad (\text{Eq. 13})$$

onde, M é a quantidade de fármaco no tempo de equilíbrio; M_t a quantidade de fármaco difundido no tempo t , e l o tempo de latência.

Quando ao invés do tempo de latência, ocorre aumento abrupto de liberação inicial (*burst release*), Kim e Fassihi (33), propuseram a seguinte equação, onde b corresponde a liberação inicial:

$$M_t / M\alpha = kt^n + b \quad (\text{Eq. 14})$$

Modelo de Baker-Lonsdale (27, 36)

Este modelo foi desenvolvido por Baker e Lonsdale (1974) a partir do modelo de Higuchi. Descreve a liberação controlada de matrizes esféricas, sendo representada por:

$$f_t = 3/2[1 - (1 - M_t / M^\infty)^{2/3}] - M_t / M^\infty = kt \quad (\text{Eq. 15})$$

onde M_t é a quantidade de fármaco liberada no tempo t , M^∞ é a quantidade de fármaco liberada no infinito e k corresponde a inclinação da curva de dissolução.

Esta equação tem sido utilizada na linearização dos dados de dissolução de várias formulações de microcápsulas e microesferas (27).

Modelo de Hopfenberg (30, 33, 34)

A liberação de fármacos de sistemas erodíveis com várias geometrias foi analisada por Hopfenberg, que desenvolveu uma equação matemática geral para descrição da liberação de formas planas, cilíndricas e esféricas:

$$M_t / M^\infty = 1 - [1 - k_1 t(t-l)]^n \quad (\text{Eq. 16})$$

onde M_t é a quantidade de fármaco liberada no tempo t , M^∞ é a quantidade de fármaco liberada no infinito, k_1 é a constante de erosão, l corresponde ao lag time inicial e n corresponde a 1, 2 e 3 para formas planas, cilíndricas e esféricas respectivamente.

Este modelo assume que o fator limitante para a liberação de fármacos é a própria erosão da matriz e que o tempo dependente da resistência à difusão interna e externa não influencia na liberação (27).

Conclusões

Nas últimas décadas, a substituição de formas farmacêuticas convencionais pelas formas farmacêuticas de liberação prolongada tem sido amplamente investigada com a finalidade de compensar as desvantagens relacionadas à curta duração de ação das primeiras, quando a administração de diversas doses ao dia é necessária (37). São hoje várias as alternativas para o desenvolvimento destas apresentações, tendo cada qual uma particularidade, principalmente relacionada ao sistema de liberação do fármaco. Uma vez que a extensão da liberação de medicamentos produz diferenças nos mecanismos que regem esta disponibilização, torna-se bastante complexo os modelos de avaliação e controle de qualidade destas apresentações. Modelos matemáticos e estatísticos são amplamente utilizados na avaliação de formulações de liberação prolongada, sendo também os mais adequados.

Bibliografia

1. T.M.B. Bressolin e V.C. Filho, "Ciências Farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos" Univali Editora, Itajaí, 2003. p.168.
2. G.M. Zantzen y J.R. Robinson. En "Modern Pharmaceutics" Ed. por G.S. BanerkerR e C.T. Rhodes, Marcel Dekker, Inc., New York, 1996. Vol. 72, pp. 498-576.
3. A. Hoffman, H.D. Danenber, I. Katchhendler, G.D. Shuval and M. Friedman, Pharmacodynamic and pharmacokinetic rationales for the development of an oral controlled release amoxicillin dosage form, *J. Control. Release*, **54**, 29 (1998).
4. F. Hirayama e K. Uekama, Cyclodextrin-based controlled drug release system, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **36**, 125 (1999).
5. M.E. Aulton, "Pharmaceutics: the science of dosage form design", Churchill Livingstone, London, 1996. pp.391 e 626.
6. P.P LeBlanc, A. Jean-Marc, B. Jean-Guy, P. Buri e M. Lesne, "Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética", Instituto Piaget, Lisboa, 1997. pp. 13 e 97.
7. U.V. Banakar, "Pharmaceutical dissolution testing" Marcel Dekker, Inc., New York. 1992, pp. 21, 307 e 395.
8. R. Abuzarur-Aloul, K. Gjellan, M. Sjölund and C. Graffner, Critical dissolution tests of oral systems based on statistically designed Experiments. II. In vitro optimization of screened variables on ER-Coated spheres for establishment of an in vitro/in vivo correlation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24**, 203 (1998).
9. Y.W. Chien, "Novel Drug Delivery Systems", Marcel Dekker, Inc., New York, 1992. p. 221.
10. S.A. Qureshi and J. Shabnam, Cause of high variability in drug dissolution testing and its impact on setting tolerances, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **12**, 271 (2001).
11. M. Siewert, L. Weinandly, D. Whiteman and C. Judkins, Typical variability and evaluation of sources of variability in drug dissolution testing, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **53**, 9 (2002).
12. F.O. Costa, J.J.S. Sousa, A.A.C.C. Pais and S.J. Formosinho, Comparison of dissolution profiles of Ibuprofen pellets, *J. Control. Release*, **89**, 199 (2003).

13. J.B. Dressman, G.L. Amidon and C. Reppas, V.P. Shah, Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms, *Pharm. Res.*, **15**, 11 (1998).
14. R. Bartoszynski, J.D. Powers, E.E. Herderick and J.A. Pultz, Statistical comparison of dissolution curves, *Pharmacol. Res.*, **43**, 361 (2001).
15. V. Pillay and R. Fassih, Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method, *J. Control. Release*, **55**, 45 (1998).
16. The United States Pharmacopeia. 26th ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2003.
17. T. O'hara, A. Dunne, J. Butle and J. Devane, A review of methods used to compare dissolution profiles data, *PSTT*, **1**, 214 (1998).
18. N. Yuksel, A.E. Kanik e T. Baykara, Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods, *Int. J. Pharm.*, **209**, 57 (2000).
19. E. Adams, D. Coomans, J. Smeyers-Verbeke and D.L. Massart, Non-linear mixed effects models for the evaluation of dissolution profiles, *Int. J. Pharm.*, **240**, 37 (2002).
20. H.A. Andretta, Fármacos de acción prolongada: Mecanismos de liberación. Usos de distintos modelos, *Acta Farm. Bonaerense*, **22**, 355 (2003).
21. Center for drug evaluation and research (CDER) at the Food and Drug Administration (FDA), IVIVC, (1996).
22. M. Barreto, Z. Mendes, A. Bica e A.R. Faria, Desempenho de diferentes metodologias para comparação de perfis de dissolução *In Vitro* – f1, f2 e ANOVA, *Revisão Portuguesa de Farmácia*, **1**, 171 (2000).
23. P. Costa, An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing, *Int. J. Pharm.*, **220**, 77 (2001).
24. V.P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe and J. Liu, *In Vitro* Dissolution Profile Comparison – Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f_2 , *Pharm. Res.*, **15**, 889 (1998).
25. K. Jorgensen and F.N. Christensen, Shape modeling of dissolution profiles by non-integer kinetic orders, *Int. J. Pharm.*, **143**, 223 (1996).
26. P. Costa and J.M.S. Lobo, Modeling and comparison of dissolution profiles, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **13**, 123 (2001).
27. E.J. Agnes y G.G. Ortega, Modelos matemáticos e físico-química da difusão, *Caderno de Farmácia*, **19**, 9 (2003).
28. L.H. Andrichetti, "Avaliação tecnológica da concentração de hidroxipropilmetilcelulose e de adjuvantes não-poliméricos solúveis em comprimidos matriciais contendo elevado teor de fármaco solúvel", Tesis de Master, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2003. pp. 16-25.
29. C.G. Varelas, D.G. Dixon and C.A. Steiner, Zero-order release from biphasic polymer hydrogels, *J. Control. Release*, **34**, 185 (1995).
30. J. Dredán, I. Antal and I. Rácz, Evaluation of mathematical models describing drug release from lipophilic matrices, *Int. J. Pharm.*, **145**, 61 (1996).
31. L.S. Koester, G.G. Ortega, P. Mayorga and V.L. Basani, Mathematical evaluation of in vitro release profiles of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing carbamazepine associated to -cyclodextrin, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 177 (2004).
32. N.A. Peppas, Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers, *Pharm. Acta Helv.*, **60**, 110 (1985).

33. H. Kim and R. Fassihi, Application of binary polymer in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 323 (1997).
34. S.K. El-Arini and H. Leuenberger, Dissolution properties of praziquantel-PVP systems, *Pharm. Acta Helv.*, **73**, 89 (1998).
35. V. Pillay and R. Fassihi, In vitro release modulation from crosslinked pellets for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract. I. Comparison of pH-responsive drug release and associated kinetics, *J. Control. Release*, **59**, 453 (1999).
36. R.W. Baker and H.S. Lonsdale. En “Controlled Release of Biological Active Agents”, Ed. por A.C. Taquary e R.E. Lacey, Plenum Press, New York, 1974. pp. 15-71.
37. N.H. Anderson, M. Bauer, N. Boussac, R. Khan-Malek, P. Munden and M. Sardaro, An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **17**, 811 (1998).