

**CRISTIANE CAMPOS DA SILVA**

**Influência de Propriedades de Superfície sobre a  
Dissolução de Fármacos em Matrizes Hidrofílicas**

PPGVS/INCQS  
FIOCRUZ  
2006

# **Influência de Propriedades de Superfície sobre a Dissolução de Fármacos em Matrizes Hidrofílicas**

**Cristiane Campos da Silva**

Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária  
Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz

Orientador: Márcio Labastie

Rio de Janeiro  
2006

# Influência de Propriedades de Superfície sobre a Dissolução de Fármacos em Matrizes Hidrofílicas

**Cristiane Campos da Silva**

Dissertação submetida à Comissão Examinadora composta pelo corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz e por professores convidados de outras instituições, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Vigilância Sanitária.

Aprovado:

---

Prof Dr. Márcio Labastie (INCQS - FIOCRUZ)

---

Prof. Dr. José Aparício Brittes Funck (PUC –RS)

---

Prof. Dr. Orlando Marino Gadas de Moraes (UNIRIO)

Orientador:

---

Prof Dr. Márcio Labastie (INCQS - FIOCRUZ)

Rio de Janeiro  
2006

## FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Cristiane Campos da

Influência de Propriedades de Superfície sobre a Dissolução de Fármacos em Matrizes Hidrofílicas./ Cristiane Campos da Silva. Rio de Janeiro: INCQS/ FIOCRUZ, 2006.

Xiv, 68 p., 29 il., 9 tab.

Dissertação em Vigilância Sanitária, Prog. Pós-Graduação em Vigilância Sanitária/ INCQS, 2006. Orientador: Márcio Labastie.

1. Quinina 2. HPMC 3. Matrizes hidrofílicas 4. Matrizes inertes 5. Weibull  
6. Peppas

I. Título.

*Aos meus pais, que me deram a vida e me ensinaram a vivê-la com dignidade, me apoiando com todo carinho, dedicação e amor, me transportando até o lugar que estou.*

“Sem sonhos, as perdas se tornam insuportáveis,  
As pedras do caminho se tornam montanhas,  
Os fracassos se transformam em golpes fatais.  
Mas, se você tiver grandes sonhos...  
Seus erros produzirão crescimento,  
Seus desafios produzirão oportunidades,  
Seus medos produzirão coragem. Por isso (...)  
NUNCA DESISTA DOS SEUS SONHOS.”

**Augusto Cury**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao Prof. Dr. Márcio Labastie por ter aceitado ser meu orientador e pela amizade, atenção e paciência depositada.

À Coordenação do Curso de Pós-graduação em Vigilância Sanitária, pelo envolvimento e competência demonstrados.

A Chefia do Departamento de Química do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde por ter permitido a realização de grande parte dos ensaios naquele Departamento.

Ao Núcleo de Catálise da COPPE/ UFRJ na figura da Dr. Leila Merat pelas explicações e por disponibilizar o aparelho para realização de área superficial.

À Solange Brandão do Departamento de Química do INCQS pelo apoio e explicações técnicas sobre o ensaio de dissolução.

Aos amigos que fiz no INCQS em especial ao Euclides, Lilian, Elizabeth e Dolores.

Ao Prof. Dr. Jean Cumps da Universidade de Louvain, Bélgica, por ter disponibilizado o Programa COMSTAT utilizado na etapa estatística deste trabalho.

Ao Laboratório Químico Farmacêutico do Exército (LQFEx), na figura do Coronel Haroldo Oliveira Gomes, por ter concedido a liberação do expediente para realização desta pesquisa e pelo apoio financeiro.

À empresa Almapal pela gentileza de fornecer a amostra de Eudragit.

A minha irmã Eliane Campos pela incentivo, carinho e companheirismo.

À Carla Cristina Velasco por ter me substituído na minha ausência no LQFEx e à Vânia Neves pelo incentivo em realizar este curso.

À Sandra Monteiro por seu incentivo e amizade.

Enfim, a todos aqueles que de uma maneira ou de outra fizeram com que este trabalho pudesse ser realizado.

## RESUMO

Formulações de liberação prolongada de quinina para tratamento da malária desenvolvidas sob forma de matrizes hidrofílicas (HPMC K4M, Dow Chemical) e matrizes inertes (Eudragit® NE30D, Rohm Pharma) foram estudadas quanto à velocidade de liberação em aparelho U.S.P. e à velocidade de hidratação da matriz em dispositivo especialmente desenvolvido, com o propósito de esclarecer uma mudança de cinética de liberação detectada em matrizes anteriores formuladas com HPMC K15M, que se tornou mais linear após reprocessamento industrial (quebra e recompressão). Os resultados confirmaram não haver influência da força de compressão sobre a liberação *in vitro*, mas que se modificou acentuadamente de acordo com o tipo e concentração do polímero: matrizes hidrofílicas mostraram-se mais eficientes, concordando com os resultados de trabalhos anteriores. Da mesma forma, o mecanismo de liberação mostrou-se inteiramente difusional no caso de matrizes inertes e com uma pequena contribuição de erosão da matriz para matrizes hidrofílicas, conforme estimativas feitas do expoente  $n$  do modelo de Peppas. A utilização do modelo de Weibull, graças ao programa COMSTAT (Université Catholique de Louvain, Bruxelas), revelou um bom ajuste aos dados experimentais e permitiu a estimativa de parâmetros cuja confiabilidade foi validada estatisticamente, caracterizando tempos de dissolução e formato da curva. Os resultados de velocidade de hidratação da matriz sugeriram uma diferenciação entre hidratação capilar e difusional das matrizes hidrofílicas em função da concentração de HPMC K4M e revelaram uma absorção de água no caso de matrizes de HPMC K15M reprocessadas que se diferenciava totalmente daquela que se observava a princípio. Este comportamento pode estar relacionado à mudança do perfil de dissolução e também aos diferentes valores de área superficial (adsorção de nitrogênio líquido) encontrados para os comprimidos reprocessados (modelos de B.E.T. e Langmuir).

**PALAVRAS CHAVE:** Quinina, HPMC, matrizes hidrofílicas, matrizes inertes, Weibull, Peppas.

## ABSTRACT

Quinine prolonged release formulations for the treatment of malaria, developed as hydrophilic (HPMC K4M, Dow Chemical) and inert (Eudragit® NE30D, Rohm Pharma) matrices, were studied as for their rate of release and hydration in a specifically developed device, due to an unexpected change in the *in vitro* release, whose profile became more linear after reworking (milling and recompression). Results did not show any influence of compression, which was strongly modified according to the type and concentration of polymer: hydrophilic matrices were more efficient. Release mechanism likewise was shown entirely diffusive in the case of inert matrices, with a small contribution of matrix erosion in the case of hydrophilic matrices, according to  $n$  exponent values estimated on basis of Peppas model. Results from a Weibull model performed in COMSTAT software (Université Catholique de Louvain, Brussels), showed a good fitting to experimental data and parameters estimated were statistically validated, characterizing dissolution times and curve shape. Release of matrix hydration results suggested different mechanisms (capillary and diffusive) according to the amount of HPMC K4M used, with a water uptake in the case of HPMC K15M matrices reworked that was totally distinguished of that previously observed. The change can be related to the change of dissolution profile and to different surface area values found for recompressed tablets (liquid nitrogen adsorption, B.E.T. and Langmuir models).

**KEY-WORDS:** Quinine, HPMC, hydrophilic matrices, inert matrices, Weibull, Peppas.

## Lista de Abreviaturas e Siglas

---

ANOVA	=Análise de Variância
ANVISA	=Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FIOCRUZ	=Fundação Oswaldo Cruz
®	=marca registrada
cP	=centipoise
ECD	=Epidemiologia e Controle de Doenças
EUD	=EUDRAGIT
FDA	=Food and Drug Administration
FUNASA	=Fundação Nacional de Saúde
HPMC	=Hidroxipropilmetilcelulose
INCQS	=Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
IPA	=Incidência Parasitária Anual
LACEN	=Laboratório Central do Estado
OPAS	=Organização Panamericana de Saúde
OMS	=Organização Mundial da Saúde
PIACM	=Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária Legal
PVA	= Acetato de polivinila
PVC	=Cloreto de polivinila
SQR	=Substância Química de Referência
TGI	=Trato gastrintestinal
t	=tonelada
USP	=Farmacopéia Americana

## Lista de Figuras

---

Figura 1 -O Anopheles darlingi, principal vetor da malária no Brasil.....	2
Figura 2 -Ciclo biológico do plasmódio .....	4
Figura 3-Classificação das áreas de risco para malária, segundo a IPA e o local provável de infecção.....	6
Figura 4 -(a) quinina e b) quinidina .....	10
Figura 5 -Perfil farmacocinético simulado em tratamento padrão de quinina 500mg a cada 8 horas para uma formulação convencional.....	12
Figura 6 -Perfil Farmacocinético da quinina 900 mg a cada 24 horas (simulação a partir de dados de liberação in vitro).....	12
Figura 7 -Estrutura química do Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).....	15
Figura 8 -Efeito da matriz hidrofílica em comprimidos.....	16
Figura 9 -Diagrama de Mohr mostrando ângulo de contato.....	17
Figura 10-Estrutura química do copolímero de metacrilato de amônio .....	17
Figura 11-Mudança no perfil de dissolução observada em um lote piloto de matrizes de HPMC K15M após sofrer reprocessamento.....	23
Figura 12-Aparato usado na determinação de absorção de água por uma superfície sólida.....	30
Figura 13-Tipos de arranjo particulado: (A) partículas uniformes em porosidade maior; (B) partículas uniformes em porosidade mínima; (C) partículas não-uniformes; (D) arranjo caótico .....	31
Figura 14-Aparelho para determinação de área superficial.....	33
Figura 15-Modelo de Korsmayer-Peppas.....	35
Figura 16-Modelo de Weibull.....	36

Figura 17- Representação gráfica da reta de calibração do sulfato de quinina (teor 99,65%).....	39
Figura 18 - Perfil de dissolução de matrizes hidrofílicas: (A) 12%, (B)18% e (C) 24% de HPMC variando-se a força de compressão.....	40
Figura 19- Perfil de dissolução de matrizes contendo (A)10% e (B) 23% de EUDRAGIT variando a força de compressão.....	41
Figura 20- Comparação dos perfis de dissolução para diferentes concentrações de HPMC e EUDRAGIT pelo Modelo de Weibull.....	47
Figura 21- Absorção de água por matrizes contendo 12% de HPMC variando a força de compressão.....	50
Figura 22- Absorção de água por matrizes contendo 18% de HPMC variando a força de compressão .....	51
Figura 23- Absorção de água por matrizes contendo 24% de HPMC variando a força de compressão.....	52
Figura 24- Absorção de água por matrizes contendo 10% de EUDRAGIT variando a força de compressão.....	53
Figura 25- Absorção de água por matrizes contendo 23% de EUDRAGIT variando a força de compressão.....	53
Figura 26- Absorção de água por matrizes contendo HPMC K15M antes do reprocesso (Reproduzido de LABASTIE,2002).....	55
Figura 27- Absorção de água por matrizes contendo HPMC K15M depois do reprocesso.....	55
Figura 28- Medida de ângulo de contato para matrizes a 24% de HPMC a 3 toneladas de força de compressão.....	56
Figura 29- Medida de ângulo de contato para matrizes a 10% de EURAGIT a 3 toneladas de força de compressão.....	57

## Lista de Tabelas

---

Tabela 1- Número de casos de malária e variação do período, Amazônia Legal, 1999 a 2004.....	5
Tabela 2- Classificação dos esquizotomicidas e seu mecanismo de ação.....	9
Tabela 3- Resumo de parâmetros farmacocinéticos relatados na literatura.....	11
Tabela 4- Formulações de Estudo contendo 400mg de Sulfato de Quinina.....	28
Tabela 5- Resultados do Programa Comstat para formulações de HPMC- Modelo Weibull.....	42
Tabela 6- Resultados do Programa Comstat para formulações de EUDRAGIT- Modelo Weibull.....	43
Tabela 7- Resultados do Programa Comstat para formulações de HPMC- Modelo Peppas.....	43
Tabela 8- Resultados do Programa Comstat para formulações de EUDRAGIT- Modelo Peppas.....	44
Tabela 9 - Medida da área superficial em relação com a porosidade de comprimidos de HPMC K15M variando a força de compressão.....	58

## Sumário

---

---

INTRODUÇÃO.....	1
1. A Malária Humana.....	2
1.1 - Patologia da Malária.....	2
1.2 - Ciclo biológico dos plasmódios.....	3
1.3 - Epidemiologia.....	4
1.4 - O Controle da malária no contexto da vigilância Sanitária.....	7
1.5 - A Terapêutica da malária: papel do Quinino.....	8
1.5.1 - Terapêutica da malária.....	8
1.5.2 - Os derivados da quina.....	9
1.5.3 - Farmacocinética da quinina.....	10
2. Aspectos tecnológicos de formulações de liberação prolongada .....	13
2.1 - Matrizes inertes ou plásticas.....	14
2.2 - Matrizes hidrofóbicas.....	14
2.3 - Matrizes hidrofílicas.....	15
3. O ensaio de dissolução como ferramenta para desenvolvimento de formulações.....	18
4. OBJETIVOS.....	22
4.1 –Objetivo Geral.....	22
4.2 - Objetivo Específico .....	22
4.3 – Proposição.....	22
METODOLOGIA.....	26
1. MATERIAIS.....	27
1.1 - Soluções e Reagentes.....	27
1.2 - Matérias-Primas.....	27

1.3 - Substância Química de Referência.....	27
1.4 - Equipamentos e acessórios.....	27
2 . MÉTODOS.....	28
2.1- Formulações de Estudo.....	28
2.2 -Perfil de Dissolução.....	29
2.3 -Medida da absorção de água pelas matrizes.....	29
2.4 -Medida do ângulo de contato de comprimidos.....	30
2.5-Medida da área superficial em relação com a porosidade de comprimidos.....	31
2.6- Tratamento dos dados de dissolução.....	34
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
1. Reta de calibração do sulfato de quinina.....	39
2. Influência da força de compressão na velocidade de liberação.....	40
3. Tratamento Estatístico dos Resultados de Dissolução.....	42
4. Influência do tipo de polímero utilizado sobre a cinética de liberação.....	47
5. Caracterização do mecanismo de liberação – Modelo de Peppas.....	49
6. Absorção de água pelas matrizes.....	49
7. Medida do ângulo de contato de comprimidos.....	56
8. Medida da área superficial em relação com a porosidade de comprimidos.....	58
CONCLUSÕES.....	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

# *Introdução*

### 1. A MALÁRIA HUMANA:

#### 1.1 – Patologia da malária

A malária humana, uma doença parasitária que tem como agente etiológico, protozoários do gênero *Plasmodium*, é transmitida ao homem pela picada do mosquito do gênero *Anopheles*. Apresenta um período de incubação que varia de acordo com a espécie de plasmódio infectante, sendo de 8 a 12 dias para *P. falciparum*, 13 a 17 para *P. vivax* e 28 a 30 dias para o *P. malariae*.



Figura 1

O *Anopheles darlingi*, principal vetor da malária no Brasil (imagem capturada em <<http://www.fiocruz.br/ccs/glossário/malaria.htm>> Acesso em: 29 Mar 2006).

Uma fase sintomática inicial, caracterizada por mal-estar, cefaléia, cansaço e mialgia, geralmente precede a clássica febre da malária. O ataque paroxístico inicia-se com calafrio que dura de 15 minutos a uma hora, sendo seguido por uma fase febril, com temperatura corpórea podendo atingir 41°C. Após um período de duas a seis horas, ocorre remissão da febre e o paciente apresenta sudorese profusa e fraqueza intensa.

Após a fase inicial, a febre assume caráter intermitente, dependente do tempo de duração dos ciclos eritrocíticos de cada espécie de plasmódio: 48 horas para *P. falciparum* e *P. vivax* (malária terçã) e 72 horas para *P. malariae* (malária quartã). Entretanto, a constatação desta regularidade é pouco comum nos dias atuais, em decorrência de: a) tratamento precoce realizado ainda na fase de assincronismo das esquizogonias sanguíneas (forma assexuada de reprodução do parasito no hospedeiro vertebrado); b) infecção por populações distintas de plasmódios e 3) infecção em primo-infectados por retardo da resposta imune.

Na malária não complicada, as manifestações clínicas mais freqüentes observadas na fase aguda são comuns às quatro espécies (incluindo o *P. ovale*) que parasitam ao homem.

Nos casos em que o paciente não recebe terapêutica específica e adequada, os sinais e sintomas podem evoluir para formas graves e complicadas, relacionadas à resposta imunológica do organismo, aumento da parasitemia e espécie de plasmódio. Hipoglicemia, convulsões, vômitos repetidos, hiperpirexia, icterícia e distúrbios da consciência são indicadores de mau prognóstico. Esses sintomas podem preceder as formas clínicas da malária grave e complicada, tais como: malária cerebral, insuficiência renal aguda, edema pulmonar agudo, disfunção hepática e hemoglobinúria.

### 1.2 - Ciclo biológico dos plasmódios

A infecção inicia-se quando esporozoítos infectantes são inoculados no homem pelo inseto vetor. Estas formas desaparecem da circulação sangüínea do indivíduo suscetível dentro de 30 a 60 minutos para alcançarem os hepatócitos, onde evoluem. Após invadir o hepatócito, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos pré-eritrocíticos. Estes se multiplicarão por reprodução assexuada do tipo esquizogonia, dando origem aos esquizontes teciduais e posteriormente a milhares de merozoítos que invadirão os eritrócitos. Esta primeira fase do ciclo é denominada exo-eritrocítica ou tecidual e, portanto, precede o ciclo sangüíneo do parasito (Fig. 2).

O desenvolvimento nas células do fígado requer aproximadamente uma semana para o *P. falciparum* e *P. vivax* e cerca de duas semanas para o *P. malariae*. Nas infecções por *P. vivax*, o mosquito vetor inocula populações geneticamente distintas de esporozoítos: algumas desenvolvem-se rapidamente, enquanto outras ficam em estado de latência no hepatócito, sendo por isso ditos hipnozoítos (do grego *hypnos*, sono). Estes hipnozoítos são responsáveis pelas recaídas da doença, que ocorrem após períodos variáveis de incubação, em geral dentro de seis meses para a maioria das cepas de *P. vivax*.

O ciclo eritrocítico inicia-se quando os merozoítos teciduais invadem os eritrócitos. O desenvolvimento intra-eritrocítico do parasito se dá por esquizogonia, com freqüente formação de merozoítos, que se multiplicam por divisão binária, até que são liberados na circulação após ruptura do eritrócito, para em seguida

invadirem novos eritrócitos. Depois de algumas gerações de merozoítos sangüíneos, algumas formas diferenciam-se em estágios sexuais, os gametócitos, que não mais se dividem e que seguirão o seu desenvolvimento no mosquito vetor, dando origem aos esporozoítos. O ciclo sangüíneo repete-se sucessivas vezes, a cada 48 horas, nas infecções pelo *P. falciparum* e *P. vivax*, e a cada 72 horas nas infecções pelo *P. malariae*.

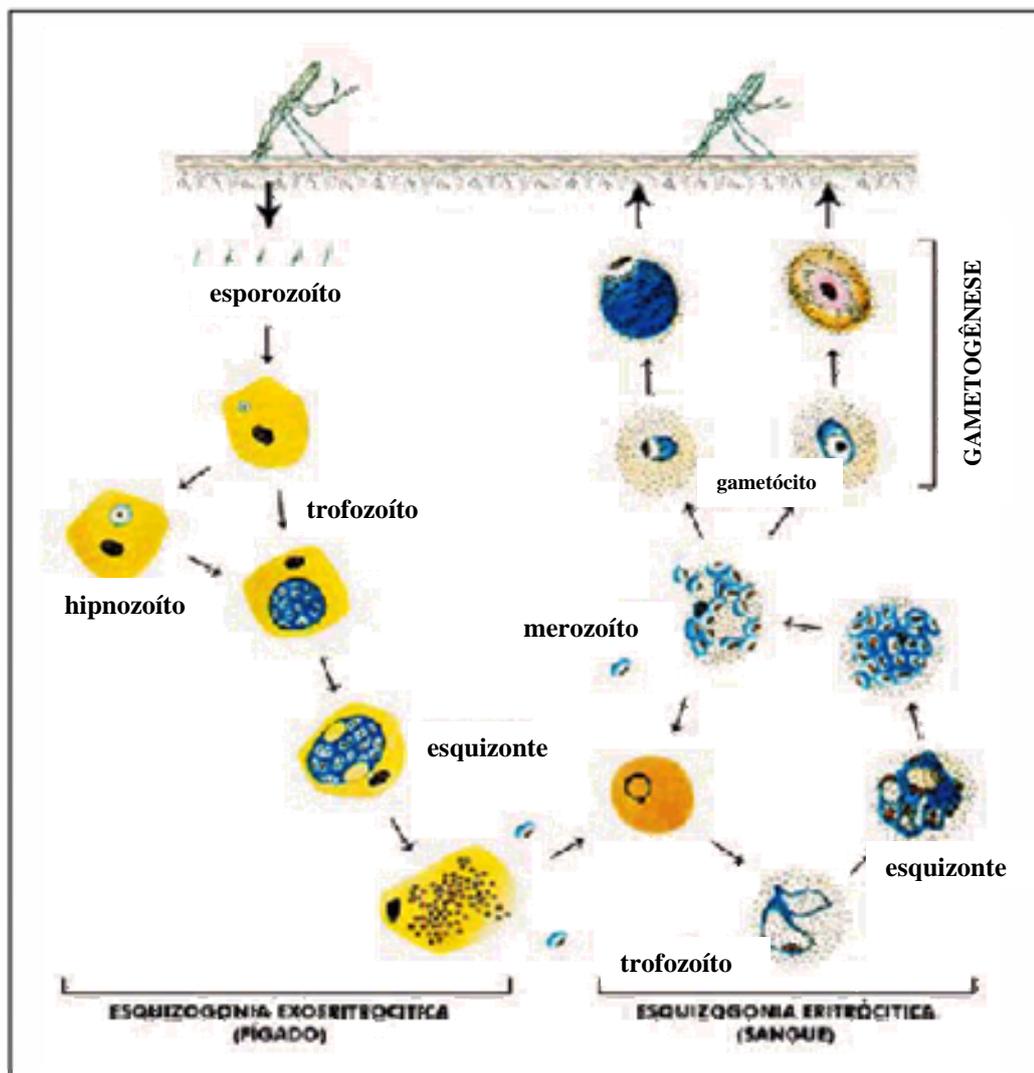


Figura 2

Ciclo biológico do plasmódio (MINISTÉRIO DA SAÚDE - FUNASA, 2001)

### 1.3 – Epidemiologia:

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a malária é um sério problema de saúde pública no mundo e vem afligindo principalmente as nações pobres (OMS, 2005).

Estima-se que 40% da população mundial tenha risco de adquirir a doença e que ocorram anualmente entre 350 a 500 milhões de casos clínicos, causando ainda, cerca de 2 milhões de mortes, principalmente em crianças nas regiões da África, Ásia e Américas. É considerada, portanto uma doença tropical cujo maior foco é o Continente Africano, com os mais altos índices de morbidade e mortalidade.

Em 2002, o Brasil foi responsável por 40% do número total de casos de malária nas Américas onde 99% ocorreram na **Região da Amazônia Legal** (Amazonas, Pará, Acre, Roraima, Rondônia, Amapá, Mato Grosso, Tocantins e Maranhão) (OMS, 2005).

UF	Número de casos/ano						% Variação 1999/2004
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	
<b>Acre</b>	23.730	21.560	7.774	9.216	12.247	31.608	33,2
<b>Amazonas</b>	167.722	96.026	48.385	70.223	140.642	146.296	-12,8
<b>Amapá</b>	28.646	35.278	24.487	16.257	16.650	20.252	-29,3
<b>Maranhão</b>	54.800	78.818	39.507	16.000	11.017	14.092	-74,3
<b>Mato Grosso</b>	10.950	11.767	6.832	7.085	5.022	6.446	-41,1
<b>Pará</b>	248.233	278.204	186.367	149.088	115.605	107.026	-56,9
<b>Rondônia</b>	63.296	54.074	57.679	71.224	93.786	106.634	68,5
<b>Roraima</b>	36.238	35.874	16.028	8.036	11.819	25.811	-28,8
<b>Tocantins</b>	2.031	1.640	1.244	1.130	1.207	848	-58,2
<b>Amazônia Legal</b>	<b>635.646</b>	<b>613.241</b>	<b>388.303</b>	<b>348.259</b>	<b>407.995</b>	<b>459.013</b>	<b>-27,8</b>

Tabela 1

Número de casos de malária e variação do período, Amazônia Legal, 1999 a 2004 (Ministério da Saúde, 2005).

Destacaram-se pela intensidade de transmissão os Estados do Pará, Amazonas e Rondônia, responsáveis por cerca de 76% dos casos relatados, prevalecendo as infecções pelo *P. vivax* (80,8%) sobre o *P. falciparum* (19,2%).

No Brasil, as atividades de combate a essa doença vem sendo implementadas desde 1923. Na década de 70, para efeito de definição de prioridades e das estratégias de controle, o território brasileiro foi classificado em quatro estratos com base na Incidência Parasitária Anual (IPA). O estrato de alto risco corresponde aos 132 municípios da Amazônia Legal.

Diante dessa grave situação, o Ministério da Saúde intensificou suas ações lançando o Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária Legal (PIACM), em julho de 2000, em parceria com estados e municípios amazônicos. Em 2002, foi observado o maior declínio na ocorrência da malária nos últimos 40 anos.

Naquele ano, registraram-se 348.259 casos, uma queda de 45,2% em relação a 1999. Apesar disso, pode-se observar na Tabela 1 que a partir de 2002 houve um progressivo incremento, refletindo as dificuldades na sustentação das estratégias utilizadas até então para o controle da malária. Esse aumento pode ser atribuído, principalmente às epidemias nas cidades de Porto Velho, Manaus e municípios do entorno e em Cruzeiro do Sul no Acre, iniciadas ainda no ano de 2002. (Ministério da Saúde, 2005).

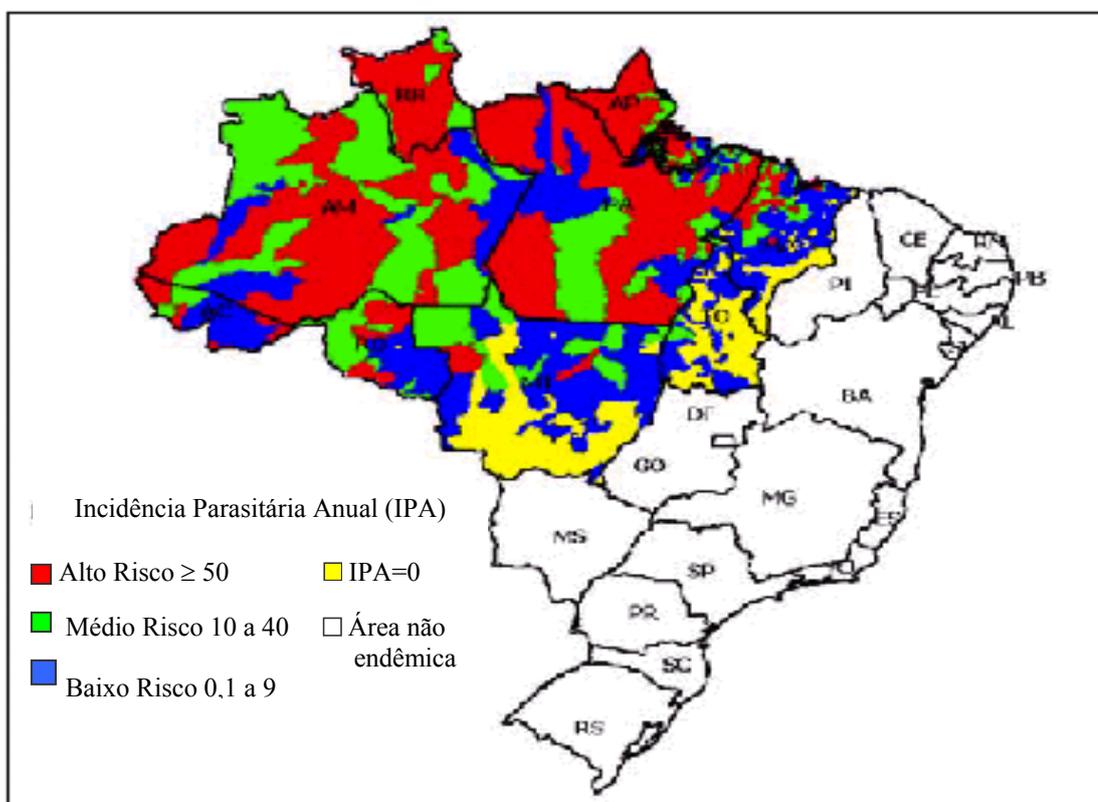


Figura 3  
Classificação das áreas de risco para malária, segundo a IPA e o local provável de infecção.  
(MINISTÉRIO DA SAÚDE-FUNASA, 2001).

A área de médio risco, também circunscrita a municípios da Amazônia Legal, apresenta densidade vetorial mais baixa e melhores condições sociais das populações. No estrato de baixo risco, constituído pelas regiões Sudeste, Sul e parte da Centro-Oeste e Nordeste, o potencial malarígeno persiste em virtude da presença de vetor, todavia, a transmissão já foi interrompida mantendo-se ainda as ações de vigilância nestas áreas. Porém, é importante salientar, que devido ao grande fluxo migratório da Região Amazônica para outros estados brasileiros com potencial malarígeno, tem levado, nos últimos anos, ao surgimento de surtos de malária, como

registrado recentemente no Paraná, Mato Grosso do Sul, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Bahia (Fig. 3).

Nas regiões onde as condições geográficas e ecológicas dificultam a transmissão são consideradas áreas não endêmicas. Essa classificação foi feita considerando-se os fatores envolvidos na transmissão e os diferentes perfis epidemiológicos, sendo utilizada até hoje.

### **1.4 - O controle da malária no contexto da Vigilância Sanitária.**

Com a publicação da Portaria Ministerial nº 1399/99, iniciou-se o processo de descentralização na área de vigilância epidemiológica e de controle de doenças. Esta Portaria estabelecia as competências da União, estados, municípios e Distrito Federal, cabendo ao Ministério da Saúde através da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), o financiamento e a coordenação nacional das ações de Epidemiologia e Controle de Doenças (ECD), garantindo a provisão de insumos estratégicos (imunobiológicos, medicamentos, inseticidas e meios de diagnósticos laboratorial).

No entanto, em 2004, aquela Portaria foi substituída pela de nº 1.172/MS para adequar e fortalecer o processo, tornando a descentralização das ações de vigilância em saúde para os estados e municípios diretriz da atual política de saúde no Brasil. No caso particular da malária, a descentralização das decisões e da execução das medidas de intervenção coincidiu com a real mudança e estratégia da luta contra a doença, por intermédio da intensificação das ações de controle da malária na Amazônia Legal, a partir no ano de 2000. (Ministério da Saúde, 2005)

Quanto à provisão de medicamentos específicos para o tratamento da malária, estes são fornecidos à população através do **Programa de Endemias Focais do Ministério da Saúde**, existindo atualmente dois laboratórios da rede oficial produtores do medicamento à base de quinina: o Laboratório Químico Farmacêutico do Exército e o Instituto Vital Brasil, ambos com sede no Rio de Janeiro.

Na tentativa de contribuir para a efetividade das ações de controle, a Secretaria de Vigilância em Saúde participa da **Rede Amazônica de Vigilância da Resistência às Drogas Antimaláricas (RAVREDA)**, uma iniciativa da OPAS para monitorar a avaliação da eficácia dos medicamentos do Ministério da Saúde.

Estudos preliminares realizados pela RAVREDA, em 81 pacientes, no sentido de avaliar a resposta terapêutica do sulfato de quinina associado a doxiciclina para o

tratamento da malária falciparum mostraram que ocorreu fracasso terapêutico em 14,3% do total de pacientes tratados.

Os resultados encontrados até então poderiam ser atribuídos à qualidade dos medicamentos utilizados ou à resistência dos parasitos ao esquema de tratamento. Todavia, são preocupantes, principalmente levando-se em consideração os problemas relacionados à adesão, por parte dos pacientes, a esse esquema de tratamento.

Neste contexto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) implantou o **Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos (PROVEME)** que contempla o monitoramento da qualidade dos medicamentos dos Programas Estratégicos do Ministério da Saúde estando incluindo o antimalárico quinina que está sendo analisado no LACEN do Amapá. (ANVISA, 2004)

### **1.5 - A Terapêutica da malária: papel do Quinino**

#### *1.5.1 – Terapêutica da malária:*

O tratamento da malária visa à interrupção da esquizogonia sangüínea, responsável pela patogenia e manifestações clínicas da infecção. Entretanto, pela diversidade do seu ciclo biológico, é também objetivo da terapêutica proporcionar a erradicação de formas latentes do parasito no ciclo tecidual (hipnozoítas) da espécie *P. vivax*, evitando assim as recaídas. Além disso, a abordagem terapêutica de pacientes residentes em áreas endêmicas deve visar também à redução de fontes de infecção, pelo uso de drogas que eliminam as formas sexuadas dos parasitos.

De acordo com suas características químicas, os medicamentos antimaláricos podem ser classificados:

- 4-aminoquinolinas: cloroquina e amodiaquina;
- 8-aminoquinolinas: primaquina;
- Quinolinometanóis naturais: quinina;
- Quinolinometanóis sintéticos: mefloquina;
- Fenantrenometanóis: halofantrina;
- Lactonas sesquiterpênicas: derivados da artemisinina;
- Tetraciclina (doxiciclina);
- Lincosaminas: clindamicina.

<b>Categoria Química</b>	<b>Composto</b>	<b>Mecanismo de Ação</b>
4-aminoquinolinas	Cloroquina, Amodiaquina	Digestão de produtos da Hemoglobina
8-aminoquinolinas	Primaquina	Inibe a respiração mitocondrial do parasito
Quinolinometanóis	Quinina, Mefloquina, Halofantrina	Digestão de produto da hemoglobina
Lactona sesquiterpênica, Éter de lactona sesquiterpênica	Artemisina (qinghaosu) Artesunato (derivado hemisuccinil de qinghaosu), Artemeter	Metabolismo das proteínas
Tetraciclina	Tetraciclina, Doxiciclina	Síntese das proteínas
Lincosaminas	Clindamicina, Lincosamina	Síntese das proteínas

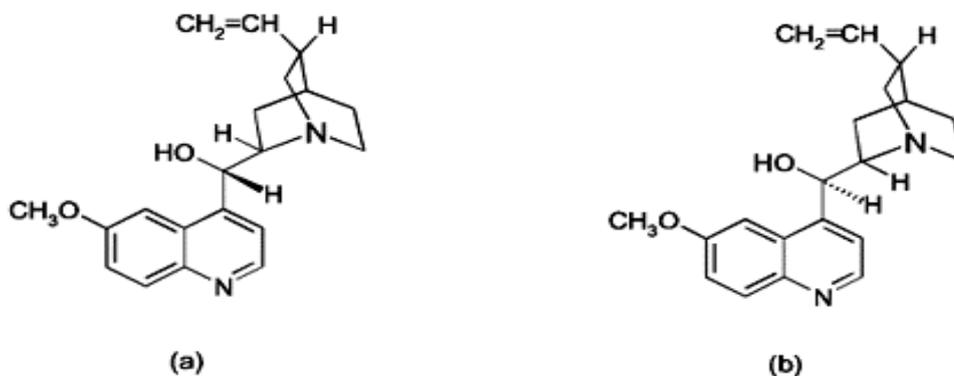
*Tabela 2*  
*Classificação dos esquizonticidas e seu mecanismo de ação*  
*(MINISTÉRIO DA SAÚDE-FUNASA, 2001).*

### 1.5.2 Os derivados da quina

A quinina foi isolada em 1820, por Pelletier e Caventou. Embora na atualidade possa ser sintetizada em laboratório, sua fonte de obtenção mais prática e econômica continua a ser a árvore da quina ou cinchona, existente primitivamente no Peru e países vizinhos e mais tarde cultivada na Indonésia e outros países asiáticos. Existem várias espécies deste vegetal, destacando-se a quina amarela ou real, a quina de loxa ou huanuco e a quina vermelha ou chimborazo, esta última uma das mais utilizadas para a obtenção da quinina por conter grande quantidade do alcalóide. A quinina é a substância química natural e o quinino corresponde aos sais da quinina, em especial o sulfato de quinina.

A quinina é um potente esquizonticida sangüíneo para os plasmódios, atuando ainda como gametocida do *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. Não age sobre as formas exoeritrocitárias dos plasmódios, nem sobre os gametócitos do *P. falciparum*. (TAVARES, 2001)

A quinina é um derivado quinoleínico que apresenta um radical metoxila na posição 6 do anel quinoleínico e uma cadeia complexa na posição 4 correspondendo, portanto, a uma 6-metoxi-4-quinoleína. (Fig. 4, a). A Fig 4, b apresenta a quinidina como seu dextro-diastereoisômero.



(a) quinina

Figura 4

(b) quinidina

Embora o Manual de Terapêutica da Malária da FUNASA em 2001 não mencione a quinidina como antimalárico, estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos têm demonstrado a quinidina com uma atividade antimalárica efetiva ou mesmo superior a da quinina. (MENEZES et al., 2001)

A quinina é eficaz contra o *P. falciparum*, sendo usada isoladamente onde as cepas dessa espécie ainda não desenvolveram resistência, ou em associação com antibióticos para aquelas áreas com comprovada resistência a este antimalárico. Quando em uso isolado, associa-se a baixa adesão, devido à necessidade de medicação por pelo menos sete dias, resultando em tratamento incompleto.

### 1.5.3 – Farmacocinética da quinina

No Brasil, a quinina continua sendo o medicamento mais utilizado na terapêutica da malária por *P. falciparum* não grave ou complicada, em associação com doxiciclina ou tetraciclina, por via oral ou endovenosa.

O sulfato de quinina foi o primeiro medicamento correntemente usado para tratar a malária tendo sido substituído pela cloroquina. A partir da década de 60, com o surgimento de resistência do *P. falciparum* à cloroquina voltou-se a utilizar o quinino isolado ou em associação para tratar tal infecção.

Um dos motivos principais da interrupção do uso da quinina em detrimento à cloroquina foi em razão dos efeitos tóxicos daquele medicamento caracterizado pelo “cinchonismo” – zumbido, audição abafada, algumas vertigens e tontura. Alia-se ao fato que a quinina apresenta um limiar de toxicidade (10 µg/mL) próximo a concentração terapêutica, 3 a 7 µg/mL no plasma, tornando altamente perigosa ao atingir a concentração de 12 µg/mL.(ORME, 1987; CHONGSUPHARASIDDHI et al.,1981; JAEGER et al.,1987)

Dose	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	15 mg/kg	15 mg/kg
C <sub>max</sub> (µg/mL)	5,2 ± 1,3	5,6 ± 1,2	5,6 ± 0,9	5,3 ± 1	3,8 ± 2,7	4,93 ± 0,91
t <sub>max</sub> (h)	1,7 ± 0,9	2,5 ± 0,7	2,1 ± 0,9	1,4 ± 0,7	2,1 ± 0,57	1,84 ± 1,02
T <sub>1/2</sub> (h)		10,5 ± 1,6	11,8 ± 2,7	12,5 ± 1,9	11,5 ± 2,7	10,7 ± 2,88
Ligação a proteínas (%)		87,6 ± 1,9	77,3 ± 6,2	77,9 ± 6,1		
Depuração		1,4 ± 0,33	2 ± 0,42	2,2 ± 0,92	4 ± 2	
Referência	[*]	[**]	[***]	[****]	[****]	[*****]

Tabela 3

Resumo de parâmetros farmacocinéticos relatados na literatura

[\*] Jamaludin, A. et al.,1988.

[\*\*] Wanwimolruk, S., Chalcraft, S., et al.,1991.

[\*\*\*] Wanwimolruk, S. , Kaewichit, S., et al.,1991.

[\*\*\*\*] Salako, L. A. , Sowunmi, A.,1992.

[\*\*\*\*\*] Paintaud, G. ; Alvan, G. et al.,1993.

A incidência de efeitos tóxicos devido à oscilação do pico plasmático é uma das mais sérias limitações terapêuticas da quinina. HALL et al/ (1973) indicaram que níveis plasmáticos acima de 10 µg/mL começam a causar efeitos adversos de gravidade crescente de acordo com o aumento da concentração.

Em um caso fatal de malária cerebral as concentrações sangüíneas variaram durante as primeiras 24 horas entre 4 µg/mL e 10 µg/mL para atingir 13 µg/mL após 72 horas, a morte sobrevindo ao nível de 16 µg/mL. Tudo parece indicar que o agravamento do estado clínico provoca uma redução na eliminação da quinina. Na Figura 5, a simulação feita a partir de parâmetros farmacocinéticos encontrados na literatura admitido um valor de biodisponibilidade de 92% (GARNHAM et al, 1976) indica que a partir da décima dose o nível de toxicidade de 10 µg/mL começa a ser superado o que explicaria os efeitos adversos relatados na literatura.

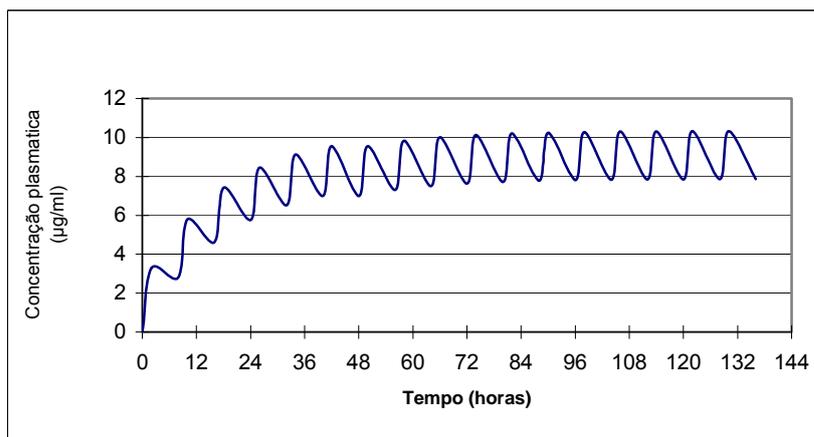


Figura 5

*Perfil farmacocinético simulado em tratamento padrão de quinina  
500mg a cada 8 horas para uma formulação convencional*

Uma formulação de liberação prolongada da quinina ofereceria em princípio a vantagem de estabilizar as concentrações plasmáticas, aumentando a segurança do tratamento, como pode ser observado na simulação da figura 6, feita a partir de uma dose diária de 900 mg e meia-vida plasmática extrapolada a partir da velocidade de liberação *in vitro* obtida em prévios estudos (LABASTIE e CUMPS, 2002) :

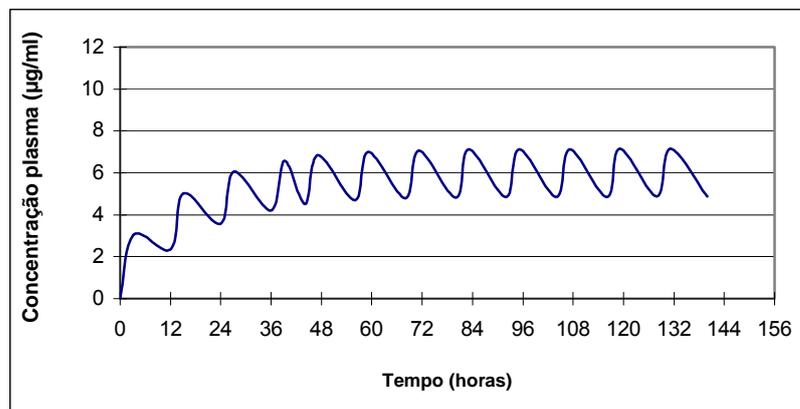


Figura 6

*Perfil Farmacocinético da quinina 900 mg a cada 24 horas (simulação a partir de dados de liberação in vitro)*

Existem muitas apresentações de sais quinina em comprimidos e injetáveis. As mais comuns são as de cloridrato de quinina, dicloridrato de quinina e sulfato de quinina contendo respectivamente 82%, 82% e 82,6% de quinina base (MARTINDALE, 2002).

### 2 - Aspectos tecnológicos de formulações de liberação prolongada

A maioria das formas farmacêuticas sólidas promove uma liberação imediata do fármaco no organismo, destinado a uma absorção rápida, enquanto outras formulações são desenvolvidas para liberar o princípio ativo lentamente. Estas são formas farmacêuticas denominadas de **liberação controlada, prolongada, ou sustentada**, termos considerados intercambiáveis com a expressão **liberação estendida** segundo a United States Pharmacopeia (USP).

O objetivo desta tecnologia é de produzir uma forma farmacêutica que mantenha praticamente constante a concentração do fármaco no sangue de modo a requerer administração menos freqüente do medicamento que as formas convencionais (ver Fig. 6).

É claro que uma formulação de liberação prolongada é um artifício tecnológico para modificar as propriedades farmacocinéticas de um fármaco, de maneira a aumentar sua meia-vida biológica. Se o tempo de metabolização de um fármaco é suficientemente longo, sua meia-vida é longa por natureza, e sua utilização em uma forma de liberação prolongada, portanto não é racional. Na prática, fármacos que apresentam um valor de meia-vida superior a 12 horas não são bons candidatos. Além disso, fármacos altamente ativos (doses terapêuticas inferiores a 5 mg) comportam riscos notáveis do ponto-de-vista de sua toxicidade. Em troca, fármacos de meia-vida demasiado curta (menos de 3 horas) oferecem problemas técnicos às vezes incontornáveis para se fazer administrar numa forma de liberação prolongada, visto que a quantidade total a utilizar nesse caso seria demasiado alta, e difícil de incorporar numa única unidade.

Dentre as vantagens das formas farmacêuticas de liberação controlada sobre as formas convencionais pode-se destacar:

- ✓ Redução das flutuações da concentração do fármaco;
- ✓ Redução no número e na freqüência das doses necessárias;
- ✓ Maior conveniência e cooperação do paciente;
- ✓ Redução na incidência e na gravidade dos efeitos colaterais;
- ✓ Economia no custo do tratamento.

De tudo o que foi exposto já se vislumbram as possíveis vantagens da formulação do sulfato de quinina em liberação prolongada, tal como de fato já existe para o sulfato de quinidina.

Especial atenção tem sido voltada aos processos de fabricação e aos componentes da formulação que, ao alterar a velocidade de liberação dos fármacos, permitem a obtenção de novas formas farmacêuticas, muitas vezes mais adequadas ao objetivo terapêutico do medicamento. Neste aspecto, novos métodos de preparação de formas de liberação modificada têm sido descritos, com vantagens e desvantagens em relação a viabilidade dos processos e custo final do produto (STORPIRTIS,1999; OJOE et al, 2003).

Dentre os sistemas destinados a modular a liberação de um fármaco, utilizaremos o de matrizes onde o mesmo encontra-se disperso sobre um suporte polimérico e resistente à desintegração.

Os tipos de matrizes podem variar de acordo com o agente matricial usado:

### *2.1- Matrizes inertes ou plásticas:*

A concepção de matrizes inertes como sistemas de liberação de fármacos no final dos anos 50 levou ao desenvolvimento do Duretter (como os comprimidos de liberação controlada de quinidina, Astra Hassle) e Gradumet , Abbott).

As matrizes inertes são formadas por um suporte de estrutura porosa influenciando o processo de liberação. A velocidade de liberação depende da difusão de moléculas de fármaco pela rede de capilares formada entre as partículas de polímero compactadas. Estas matrizes permanecem intactas durante o trânsito gastrointestinal, motivo pelo qual já foram relatados casos de obstrução da luz intestinal devido ao acúmulo de matrizes não evacuadas.

Os agentes quase sempre usados são: polietileno, cloreto de polivinila (PVC) e acetato de polivinila (PVA), copolímeros de metacrilato, poliamidas e etilcelulose. Utilizados sempre em altas concentrações (até 70%).

### *2.2 - Matrizes Hidrofóbicas:*

São aquelas em que o suporte polimérico constitui-se de material gorduroso ou ceroso. São de fácil preparo através de compressão direta, compactação por rolos ou granulação por fusão. Os compactos matriciais são preparados a partir de misturas de componentes pulverizados. O fármaco é colocado em uma matriz hidrofóbica que permanece intacta durante a liberação deste. A liberação depende do meio aquoso que dissolve o agente formador de canal (que pode ser o próprio fármaco ou outra substância solúvel em água como cloreto de sódio, açúcares e

polióis podendo perfazer 20 a 30% na formulação) o qual sofre um processo de lixiviação, formando uma matriz porosa de capilares tortuosos. A substância ativa dissolve-se no meio aquoso e difunde para fora da matriz por efeito de sua erosão ou pelos capilares preenchidos com água.

Agentes matriciais usados são: mono, di e tripalmitoestearina, laurina e miristina, álcoois e ácidos esteárico, palmítico, láurico, cetílico e cetoestearílico, monoestearato de propilenoglicol, perfazendo 20 a 40% da formulação.

### 2.3- Matrizes hidrofílicas:

Em geral, compreendem uma mistura comprimida de fármaco e polímero hidrofílico, que é capaz de sofrer intumescimento ao hidratar-se, podendo ou não haver erosão do gel formado (ver Figura 8). A liberação é resultante da formação de um gel viscoso em contato com o meio líquido, pelo qual o fármaco se difunde para o exterior, sendo essa difusão o fator controlador da velocidade de liberação, associado em grau variável à erosão da matriz, processo que depende da solubilidade do gel formado.

Os derivados usados são os celulósicos (metilcelulose , carboximetilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose ), polissacarídeos não celulósicos (algínatos) e polímeros acrílicos (Carbopol®).

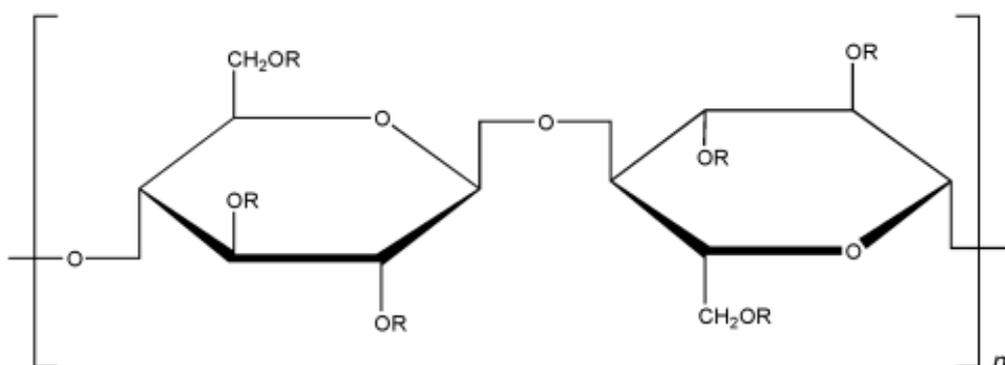


Figura 7

Estrutura química do Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).  
O substituinte R representa os grupos -CH<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH ou átomo de hidrogênio.



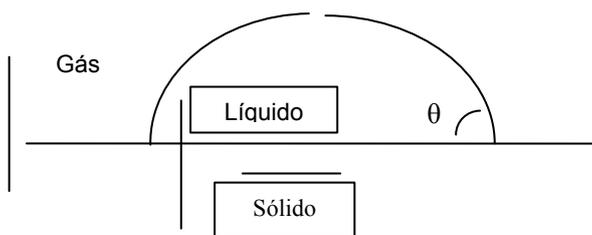


Figura 9  
Diagrama de Mohr mostrando ângulo de contato

Os Eudragit RL 30 e Eudragit RS 30 D, que são dispersões aquosas de copolímeros do ácido acrílico e ésteres do ácido metacrílico a 30% do polímero, podem segundo o produtor (Rohm-Pharma) também gerar matrizes hidrofílicas devido à presença de grupamentos de amônio quartenário, já que filmes preparados com Eudragit RL30 são prontamente permeáveis à água e às substâncias ativas.

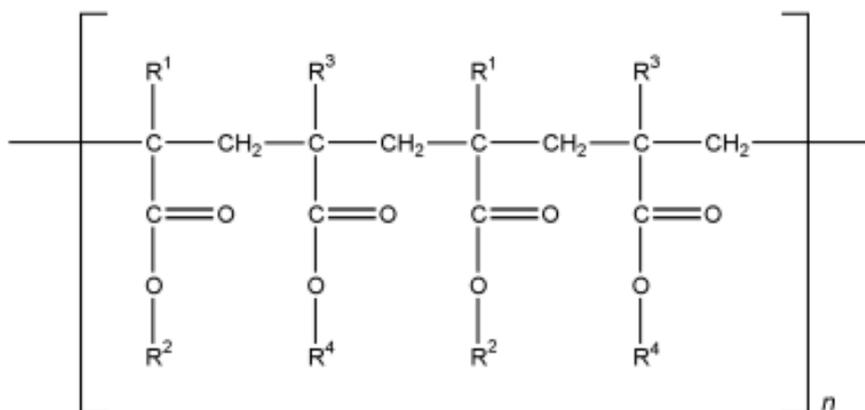


Figura 10

Estrutura química do copolímero de metacrilato de amônio Eudragit.

Para Eudragit RL e Eudragit RS:  $R^1 = H, CH_3; R^2 = CH_3, C_2H_5; R^3 = CH_3; R^4 = CH_2CH_2N(CH_3)_3^+Cl^-$ ,

Para Eudragit NE 30 D:  $R^1, R^3 = H, CH_3; R^2, R^4 = CH_3, C_2H_5$

O Eudragit NE 30 D consiste em uma dispersão de um copolímero neutro que consiste de ésteres do ácido polimetacrílico. As dispersões são líquidos leitosos de baixa viscosidade e de fraco odor aromático. Os filmes preparados com o polímero são intumescíveis em água, e permeáveis, independentemente do pH. Contudo, as experiências realizadas com matrizes a partir destes materiais não indicam que elas se comportem rigorosamente como matrizes hidrofílicas.

- Vantagens dos sistemas matriciais hidrofílicos:
  - ✓ São de obtenção comparativamente simples;
  - ✓ Os componentes são relativamente de baixo custo;
  - ✓ Os agentes matriciais são usados em mais baixas quantidades (de 10% a 30%);
  - ✓ Podem incorporar grandes quantidades de fármaco;
  - ✓ Podem ser obtidas por compressão direta ou granulação úmida (sem uso de água), utilizando equipamentos comumente disponíveis;
  - ✓ Os derivados celulósicos são materiais pouco reativos, o que descarta qualquer interação com o fármaco.
  
- Desvantagens dos sistemas matriciais hidrofílicos:
  - ✓ A liberação do fármaco é dependente de dois processos de difusão, a penetração da água através da matriz hidratada até o interior do núcleo não-hidratado e a difusão do fármaco dissolvido através da matriz hidratada;
  - ✓ Perfil pode mudar ao longo do tempo de estocagem, por influência da umidade (contínua gelificação do polímero).

### **3 – O ensaio de dissolução como ferramenta útil ao para desenvolvimento de formulações**

Para que um fármaco seja absorvido por via oral é necessário que ele se dissolva nos líquidos do trato gastrointestinal (TGI). A velocidade do processo de dissolução pode influenciar a velocidade e a magnitude de absorção, o que pode causar efeito direto sobre a atividade farmacológica (CID CÁRCAMO, 1992; SHARGEL e YU, 1993).

A velocidade através da qual um sólido se dissolve em um meio líquido foi estudada, quantitativamente, por NOYES e WHITNEY em 1897 (CID CÁRCAMO, 1992), os quais, estabeleceram a seguinte expressão:

$$\frac{dC}{dT} = K (C_s - C) \quad (1)$$

na qual:

$$\frac{dC}{dT} = \text{velocidade de variação da concentração em função do tempo}$$

$K$  = constante de velocidade de dissolução

$C_s$  = concentração de uma solução saturada com o soluto (solubilidade do sólido neste meio)

$C$  = concentração do soluto no tempo  $t$

NERST e BRUNNER postularam a formação de uma camada saturada de espessura  $h$  sobre a superfície do sólido que se dissolve em um líquido, a partir da qual as moléculas se difundem para o seio da solução. Nesta camada saturada, considerada como uma membrana ideal, a constante  $K$  é determinada pela difusibilidade  $D$  do sólido e pela espessura  $h$  da membrana, o que aproxima a equação de NOYES e WHITNEY da lei clássica de Fick para processos de difusão, por transferência de massa  $m$ :

$$\frac{dm}{dt} = \frac{D}{h} \cdot S \cdot (C_s - C) \quad (2)$$

ou, se considerado o volume  $V$  de meio de dissolução como constante e a capacidade de partição da substância entre membrana e o meio externo:

$$\frac{dC}{dt} = K_2 \cdot \frac{D \cdot S}{h} (C_s - C) \quad (3)$$

em que as outras grandezas relacionadas são:

$K_2$  = coeficiente de partição do sólido (membrana / meio de dissolução)

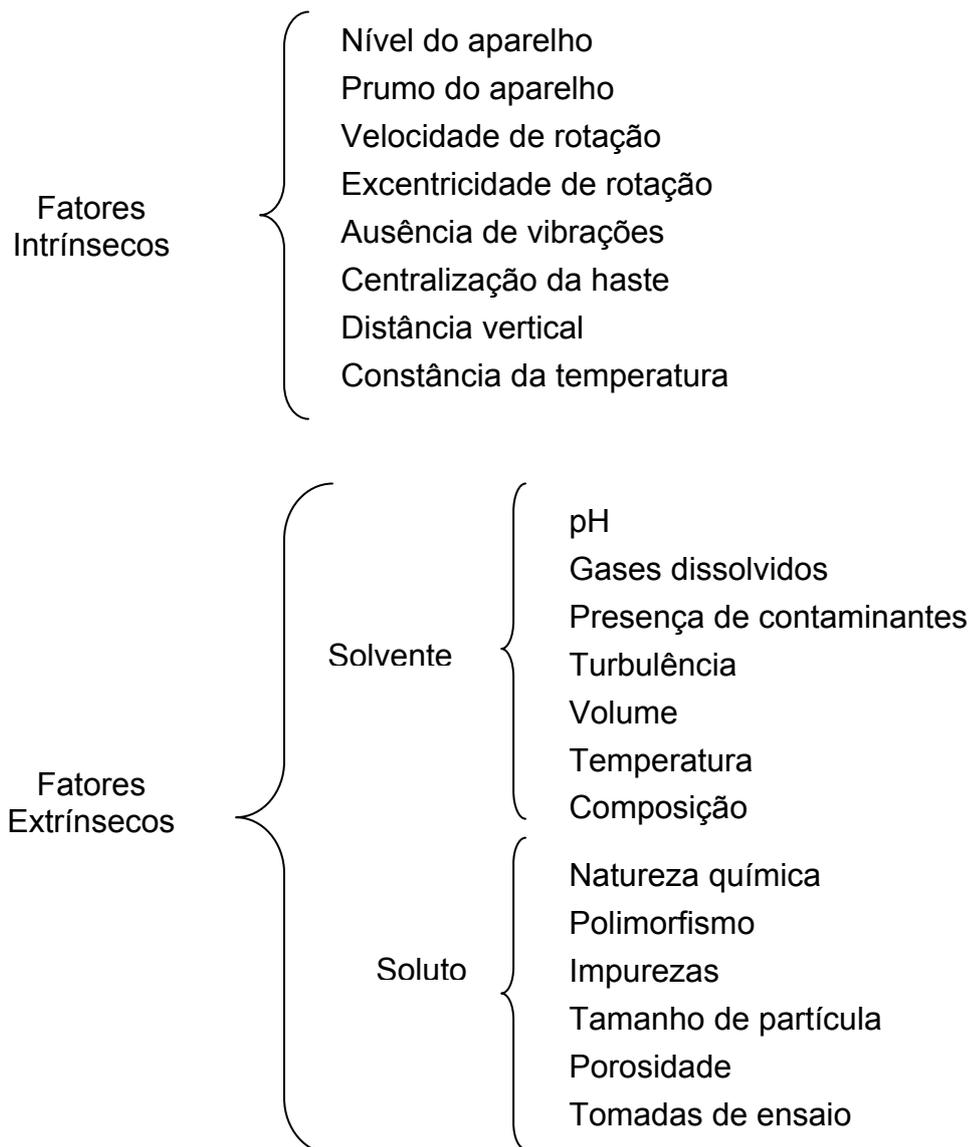
$D$  = coeficiente de difusão do soluto na solução

$S$  = superfície do sólido exposta ao solvente

$h$  = espessura da membrana, desprezível para uma membrana ideal.

O estudo dos fatores que influenciam a cinética de dissolução é importante para definir o método apropriado para avaliação da qualidade biofarmacêutica *in vitro* de medicamentos, bem como para orientar o desenvolvimento de novas formulações (SKOUG et al., 1996).

Dentre os fatores que influenciam a dissolução de formas farmacêuticas sólidas pode-se citar:



Dos fatores acima vale a pena ressaltar a porosidade, que desempenha um papel relevante no fenômeno de dissolução uma vez que o solvente penetra no comprimido pelos poros que ele apresenta na superfície.

Higuchi (1953) indicou três grandezas que estão relacionadas entre si e à velocidade de dissolução de um comprimido: a força de compressão, dureza e a porosidade de sua superfície, estabelecendo uma relação linear entre elas. A dureza é diretamente proporcional à força de compressão aplicada enquanto que a porosidade guarda uma relação inversamente proporcional. Com efeito, num estágio inicial ao se submeter uma massa de pós a uma pressão, consegue-se diminuir sua densidade aparente diminuindo também o tamanho e os números de poros. Este estágio inicial pode seguir-se ou não de fenômenos de fratura, quando novos poros

são formados, ou de consolidação, que redundaria numa diminuição de porosidade. Como cada material apresenta um comportamento particular quanto à deformação, a evolução da porosidade é de difícil previsão teórica.

A dissolução *in vitro* foi desenvolvida como uma ferramenta para predizer o comportamento da absorção *in vivo*. Os testes de dissolução também podem ser usados para: (1) avaliar a qualidade de um medicamento lote a lote; (2) guiar o desenvolvimento de novas formulações; (3) assegurar a qualidade e eficácia do produto depois de mudanças na formulação, no processo de fabricação, local de fabricação, e transposição de escala no processo produtivo. Mesmo para esses objetivos os resultados de dissolução devem, sempre que possível, estar validados por algum nível de correlação com resultados de absorção *in vivo*.

A Resolução RE nº 482 de 2002 da ANVISA definiu a correlação *in vitro-in vivo* como o estabelecimento de uma relação racional entre (1) propriedades biológicas de uma formulação, tais como área sob a curva de concentrações plasmáticas do fármaco versus tempo (ASC) ou concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>), produzidas por uma forma farmacêutica, com (2) suas propriedades ou características físico-químicas, representadas pelo comportamento de dissolução *in vitro*.

Em 1987, após um relatório emitido pelo FDA, a USP estabeleceu os níveis de correlação A, B, C que são correntemente aceitos:

(1) Correlação de nível A: é o nível de correlação mais alto que pode ser obtido, representando uma relação ponto a ponto entre a dissolução *in vitro* a partir da forma farmacêutica e a velocidade de entrada no organismo *in vivo* (também referido como dissolução *in vivo*). Neste caso as curvas de dissolução *in vitro* e *in vivo* são sobrepostas, ou podem vir a ser sobrepostas utilizando-se um fator de escala. Esta correlação é mais freqüente no caso de formas farmacêuticas de liberação modificada, em que a liberação *in vitro* é essencialmente independente das características do meio de dissolução empregado.

(2) Correlação de nível B: obtida por cálculo do momento estatístico. Embora não seja uma correlação ponto a ponto, ela reflete a integridade de ambas as curvas.

(3) Correlação de nível C: onde se relaciona apenas um ponto da curva de dissolução a um parâmetro farmacocinético, como por exemplo, o tempo necessário para que 50% do fármaco adicionado ao meio se dissolva (t<sub>50%</sub>). Ela não reflete a

curva de dissolução de maneira global e só tem valor para estabelecimento de limites de controle de qualidade.

### 4 – OBJETIVOS

#### 4.1 – Objetivo Geral:

Estudar a influência de propriedades de superfície (absorção de água) sobre a dissolução de matrizes hidrofílicas de sulfato de quinina, a partir de um caso constatado de mudança de perfil de dissolução em comprimidos reprocessados.

#### 4.2 – Objetivos Específicos:

- Aperfeiçoar técnicas de avaliação da propriedade de molhagem de superfícies sólidas para comprimidos matriciais.
- Comparar as cinéticas de dissolução proveniente de diversos tipos de matrizes correlacionando-as com os resultados de molhabilidade das mesmas.
- Examinar a adequação de modelos matemáticos que reflitam a modificação de cinéticas de dissolução.
- Aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de liberação do fármaco envolvidos na dissolução *in vitro*.

#### 4.3 – Proposição:

Conforme demonstrado na Figura 5 para um tratamento com administração de 500mg de quinina numa formulação convencional, a cada 8 horas, os picos plasmáticos ultrapassam o limiar de toxicidade de 10 $\mu$ g/mL a partir de 72 horas. A princípio isto não ocorreria numa formulação de quinina de liberação prolongada, o que aumentaria a segurança do tratamento (simulação da figura 6).

Neste contexto, a oscilação dos picos plasmáticos ocasiona o aparecimento dos efeitos tóxicos caracterizados pelo **cinchonismo** – zumbido, audição abafada, algumas vertigens e tontura, cuja supressão permitiria aumentar o conforto e segurança do tratamento, favorecendo a adesão ao mesmo por parte do paciente. Deve-se ressaltar que os sintomas de cinchonismo além de sumamente desconfortáveis são por vezes difíceis de distinguir dos próprios sintomas da infecção malárica, o que é um fator de desorientação clínica.

Uma formulação de quinina de liberação prolongada utilizando matrizes hidrofílicas foi apresentada por LABASTIE, M. (tese de Doutorado à Universidade Católica de Louvain, 2002) com resultados promissores nos ensaios preliminares envolvendo voluntários sãos. Neste trabalho conseguiu-se obter uma correlação nível A de dados *in vivo-in vitro*, com boa superposição das curvas. Para matrizes hidrofílicas, correlações em nível A são comuns, porque as curvas se apresentam em escala de tempo equivalente, e a liberação independe das características do meio de dissolução porque é modulada por fenômenos físicos. Em vista disto os resultados de dissolução *in vitro* tornam-se, portanto, de grande valor para predição *in vivo*.

Uma mudança no perfil de dissolução foi observada no lote piloto da formulação experimental de LABASTIE, M. após sofrer reprocessamento (quebra dos comprimidos e recompressão). A figura 11 mostra que a velocidade de dissolução tornou-se significativamente mais lenta e o perfil como um todo adquiriu um contorno mais linear a partir dos valores observados após duas horas. Essas mudanças foram imprevistas e contradizem informações encontradas na literatura, segundo as quais formulações de matrizes hidrofílicas são bem resistentes ao reprocessamento (SHESKEY e CABELKA, 1992).

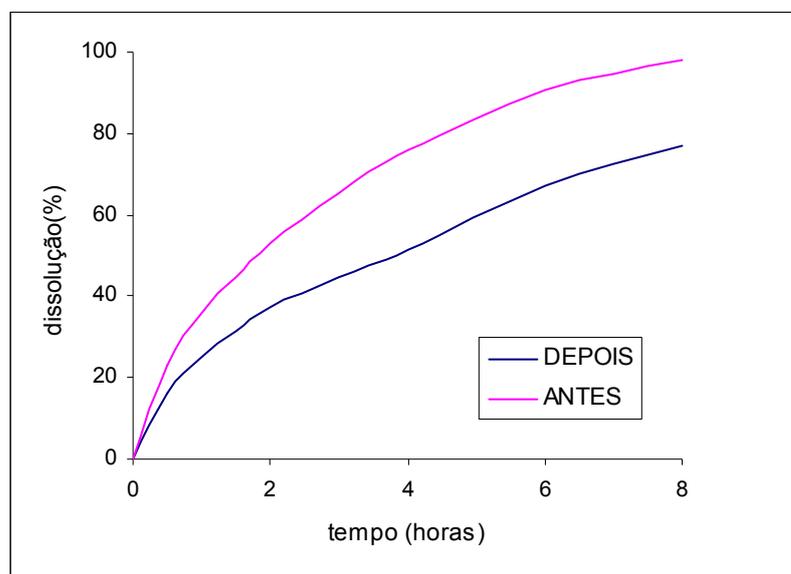


Figura 11

Mudança no perfil de dissolução observada em um lote piloto de matrizes de HPMC K15M após sofrer reprocessamento. (Reproduzido de LABASTIE, M., 2002)

As propriedades físico-químicas do polímero de HPMC são diretamente afetadas pelo: (1) conteúdo de grupos metóxi; (2) conteúdo de grupos hidroxipropóxi; (3) peso molecular. A USP distingue quatro diferentes tipos de HPMC classificados de acordo com o percentual desses grupos e sua viscosidade: HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 e HPMC 2910. A viscosidade aparente é determinada a partir de uma solução aquosa a 2% do polímero e serve como medida do tamanho médio das cadeias do polímero. No caso do HPMC 2208, a viscosidade pode ser de 100.000 cP (K100M), 15.000 cP (K15M) e 4.000 cP (K4M), além de graus menores de viscosidade tal como 100 cP (K100). As diferentes viscosidades determinam o grau de intumescimento da matriz, que aumenta o percurso de difusão molecular através dela, fazendo variar as cinéticas de dissolução. Esse processo de difusão é regido pela Lei de Fick (equação 3) em que a velocidade se desacelera em função da diminuição do gradiente de concentração interna e externa. A tendência mais linear da curva de dissolução apresentada após o reprocessamento sugere uma mudança de mecanismo de liberação que merece ser investigada, porque isso se refletiria de alguma forma nas concentrações plasmáticas produzidas.

O processo de dissolução no caso de matrizes inertes ou hidrofílicas é resultante de três propriedades bem distintas: a) facilidade de penetração da água ou meio de dissolução (hidratação) adequado na estrutura da matriz; b) dissolução do fármaco pelo meio dentro da estrutura sólida; c) velocidade de difusão do fármaco dissolvido para o exterior (BURI e DOELKER,1980). De acordo com as características apresentadas pela estrutura sólida, uma dessas etapas se revelará a limitante da velocidade de dissolução e o processo assumirá uma cinética particular, representada por um determinado modelo físico. A etapa inicial de hidratação da matriz pode se processar basicamente por dois diferentes mecanismos. Em matrizes heterogêneas, em que o fármaco encontra-se grosseiramente disperso sobre o polímero, pode-se esperar a preponderância do mecanismo de capilaridade, já que através dos poros formados por dissolução dos cristais presentes na superfície o meio de dissolução penetrará com mais facilidade. Em matrizes homogêneas, o fármaco encontra-se em dispersão mais uniforme e o meio de dissolução penetrará em grande parte pela própria camada geleificada do polímero. Neste caso a difusão será o mecanismo preponderante.

No caso de matrizes hidrofílicas, diversos trabalhos já assinalaram a irrelevância da etapa de hidratação sobre a velocidade de liberação. Contudo a

ocorrência de tempos de latência está associada à facilidade de hidratação da matriz (FORD; RUBINSTEIN et al, 1985). A descrição matemática de uma curva de dissolução poderia ser feita por modelos que definissem forma, tempo de latência e velocidade. Modelos teóricos como de Weibull (LANGENBUCHER,1974) têm sido usados com frequência crescente com essa finalidade.

A mudança de perfil observada pode supostamente ter sido causada por uma modificação no processo de hidratação da matriz, causadas por sua vez por possíveis modificações sofridas na estrutura do compacto formado por compressão. LABASTIE e GILLARD observaram mudanças nesses dois aspectos nas matrizes hidrofílicas de cloridrato de quinina testadas, deixando supor que uma hidratação mais difusiva poderia estar associada a uma mudança de área superficial com aumento da força de compressão. A elucidação dessa complexa teia de ocorrências poderia proporcionar informações valiosas, permitindo formular uma hipótese sobre em que medida o perfil de dissolução de matrizes pode sofrer a influência de variáveis envolvidas no reprocessamento de comprimidos dessa natureza. O interesse dessa investigação torna-se ainda maior devido a referências na literatura apontando tais formulações como excepcionalmente estáveis ao reprocessamento industrial (SHESKEY e CABELKA, 1992).

# *Metodologia*

**1 – MATERIAIS:**

*1.1 – Soluções e reagentes:*

- Ácido clorídrico 0,1N;
- Anidrido acético R – ISO FAR;
- Álcool etílico a 96°GL;
- Ácido perclórico 0,1M;
- Solução Karl Fisher – MERCK;
- Metanol Anidro – MERCK;
- Clorofórmio – VETEC;

*1.2 - Matérias –Primas:*

- Sulfato de Quinina (Ph SINKONA Itdd., Indonésia);
- Cloridrato de Quinina (Farmos, Brasil);
- Hidroxipropilmetilcelulose (METHOCEL® K4M Premium, HPMC 4000cps, The Dow Chemical Company, Inglaterra);
- Copolímero neutro do ácido polimetacrílico (EUDRAGIT® NE 30 D, Röhm Pharma, Alemanha).;
- Lactose anidra (Henrifarma, Brasil);
- Estearato de Magnésio (Fabricante: Anastásio Ind. Quim, Brasil) ;

*1.3 - Equipamentos e acessórios :*

- Desaerador de meio para dissolução Media Mate Plus;– HANSON, Mod. MMP-40L;
- Dissolutor ERWEKA Mod. DT6;
- Espectrofotômetro UV-Visível - SHIMADZU, Mod. UV 1601;
- Analisador de Área Superficial –MICROMERITICS, Mod. ASAP 2010;
- Prensa hidráulica – CARVER;
- Pastilhador de 12,9mm de diâmetro - PERKIN-ELMER;
- Balanças analíticas - METTLER TOLEDO;
- Banho de ultrassom – BRANSON, Mod. 3210;
- Cronômetro digital, TECHNOS;
- Estufa a vácuo GCA ;
- Tamis malha ABNT 2000 µm;

- Gral e pistilo de porcelana;
- Pipeta Automática ajustável até 5000µl, EPPENDORF;
- Vidrarias de uso geral;
- Aparato para medida de absorção de água por uma superfície sólida (Figura 12);

## 2 - MÉTODOS:

### 2.1 - Formulações de Estudo:

Formulações contendo 400mg de sulfato de quinina foram obtidas misturando o princípio ativo manualmente com diferentes concentrações do agente matricial HPMC K4M de obter as seguintes concentrações finais desse polímero: 12, 18 e 24%. A mistura foi granulada por via alcóolica, juntamente com lactose (diluyente) e passada sobre malha ABNT 2000 µm (10 mesh). Após secagem em estufa, estearato de magnésio a 1% foi adicionado e o granulado foi comprimido, em prensa hidráulica (CARVER) usando pastilhador Perkin-Elmer de 12,9mm de diâmetro, variando a força de compressão de 1 a 3 toneladas. As matrizes inertes foram formuladas com 400 mg de quinina, EUDRAGIT® NE30D (em suspensão aquosa 30%) a 10 e 23%, estearato de magnésio (1%) e lactose como diluyente. Os comprimidos foram obtidos por granulação úmida, usando o mesmo procedimento das matrizes hidrofílicas.

Excipiente	mg / comprimido				
	I	II	III	IV	V
HPMC K4M	67.3	100	134.5	-	-
Eudragit® NE30D	-	-	-	60	125
Lactose anidra	87.6	55	20.4	120	20
Estearato de Magnésio	5.6	5.6	5.6	5.8	5.5

*Tabela 4 – Formulações de Estudo contendo 400mg de Sulfato de Quinina*

Os pesos teóricos para 400 miligramas de sulfato de quinina por comprimido foram calculados como:

Comprimidos de HPMC: 560mg

Formulação IV (Eudragit NE30D): 580mg

Formulação V (Eudragit NE30D): 550mg

### 2.2 – Perfil de Dissolução:

Utilizou-se o método farmacopeico descrito na USP 28<sup>a</sup> ed. para o ensaio de dissolução de cápsulas de sulfato de quinina de liberação imediata, exceto pelo volume de 750 mL de meio de dissolução: HCl 0,1N desaerado; método nº 2 (pá); rotação 100 rpm; temperatura do meio de dissolução:  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Alíquotas foram tomadas com pipeta volumétrica de 2 mL, em cada uma de três cubas e diluídas para 100 mL com HCl 0,1N. As leituras das absorbâncias das diluições foram realizadas em espectrofotômetro, no comprimento de onda de 249 nm, utilizando como branco o meio de diluição. A linearidade do método foi comprovada pelo coeficiente de correlação  $> 0,999$  em reta de calibração construída com o sulfato de quinina (matéria-prima teor: 99,65%), nas concentrações de 3 a 15  $\mu\text{g/mL}$  diluídas em HCl 0,1N. Os resultados para os perfis de dissolução foram as médias de três comprimidos.

### 2.3 – Medida da absorção de água pelas matrizes:

O aparato utilizado (figura 12) consiste de um tubo de vidro em forma de L tendo 3,2 mm de diâmetro interno, exceto na extremidade sob a qual o comprimido é colocado, onde o tubo se estreita assumindo a forma de um capilar (1,15mm de diâmetro externo). O tubo é conectado através de junção perfeitamente vedada pela sua extremidade mais larga a uma microseringa de 25 ou 5 microlitros, horizontalmente posicionada. O sistema todo é cheio com a água contida num bécher por meio de um pipetador conectado à extremidade oposta da micro seringa. O nível de líquido é ajustado a zero na escala, e a ponta aguda do tubo, depois de seca, é colocada em contato a face do comprimido. O deslocamento horizontal do líquido sobre a escala da micro seringa indica o volume de água absorvido pela superfície do sólido.



Figura 12

*Aparato usado na determinação de absorção de água por uma superfície sólida.*

#### 2.4– Medida do Ângulo de contato de comprimidos:

Uma gota de água destilada foi depositada sobre a superfície dos comprimidos e imagens digitais foram tomadas a intervalos de tempo. A abertura do ângulo foi medida por procedimento gráfico sobre as imagens digitalizadas. O ângulo de contato permite determinar a capacidade de molhagem de um sólido por um líquido, segundo a equação de Washburn

$$P = \frac{\pi \cdot \lambda \cdot \cos \theta}{r} \quad (4)$$

Onde

P: pressão necessária para penetração do líquido no poro

$\lambda$ : tensão superficial do líquido

$\theta$ : ângulo de contato na interface líquido-sólido

r: raio do poro.

Portanto, quanto maior o valor do ângulo de contato, tanto mais difícil será a molhagem do sólido e maior pressão será requerida para sua penetração.

2.5 - Medida da área superficial em relação com a porosidade de comprimidos

A permeabilidade à água de comprimidos é determinada por sua microestrutura, em termos de superfície total, que em larga medida determina a velocidade de liberação de uma substância ativa a partir de um comprimido. A área total do agregado é definida pela soma de todas as áreas internas (paredes de poros) e áreas externas, e estas últimas estão em função da superfície das partículas, independente de sua porosidade intrínseca. Para a maioria dos pós farmacêuticos cristalinos ou amorfos, exceção feita a alguns materiais de alta superfície (silicatos, alumínio), a porosidade interna não é importante. A porosidade externa é conferida pelo modo como as partículas de pó se dispõem em um sistema pulverulento. Em um caso ideal, onde as partículas se dispõem como esferas de mesma dimensão em camadas superpostas, cada esfera em uma camada intermediária se situa sobre a depressão formada entre três esferas da camada subjacente, três esferas na camada intermediária sustentam seis esferas acima, e assim por diante. O arranjo é cúbico ou rombóide, com um sistema poroso contínuo e sinuoso. Doze esferas rodeiam cada uma, e a porosidade tem um valor mínimo: cerca de 26%. Embora tal arranjo não seja visto na realidade, valores menores de porosidade são possíveis: se a distribuição de tamanho de partículas for muito grande, pequenas partículas podem se dispor em espaços vazios entre as maiores. (GILLARD, 1975)

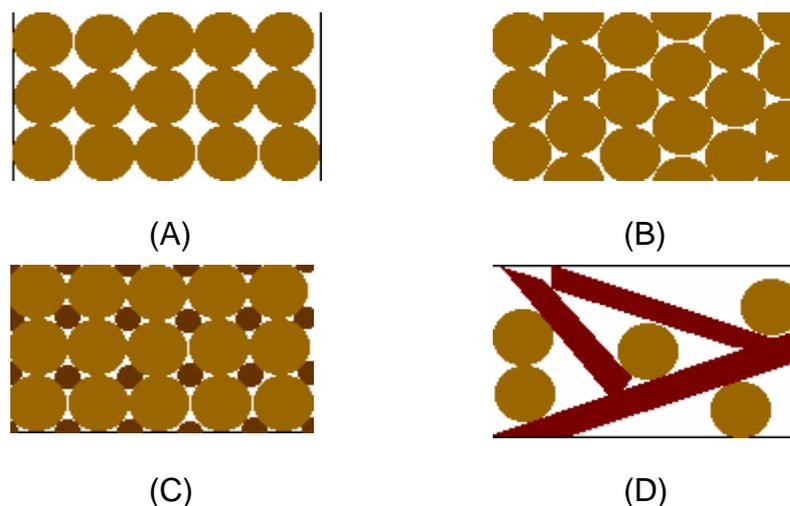


Figura 13

Tipos de arranjo particulado: (A) partículas uniformes em porosidade maior; (B) partículas uniformes em porosidade mínima; (C) partículas não-uniformes; (D) arranjo caótico (disponível em < <http://compost.css.cornell.edu/odors/inadeq.porosity.htm> > Acesso: 18 Abr 2006)

Vale lembrar que a porosidade perde muita influência sobre a facilidade e penetração da água caso o sólido não seja de fácil molhagem. Nesse caso a pressão negativa é suficientemente alta para impedir a entrada do líquido nos poros, mesmo em presença de grandes espaços vazios.

Face à possível presença de microporos nos comprimidos, um método de adsorção gasosa foi julgado mais conveniente que a intrusão de mercúrio para investigar a distribuição de tamanho dos poros. Este método é baseado na condensação capilar de nitrogênio líquido, o qual em camadas monomoleculares é descrita pela equação de Langmuir:

$$\frac{V}{V_m} = \frac{c \cdot x}{1 + c \cdot x} \quad (5)$$

Onde V é o volume total adsorvido sobre a superfície do sólido,  $V_m$  é o volume de uma camada monomolecular, c é uma constante que expressa a relação entre a superfície coberto por uma camada monomolecular  $s_1$  e a superfície total inicial  $s_0$ , e x, um valor expressando pressão relativa  $P/P_0$  ( relação de equilíbrio entre a pressão parcial de nitrogênio em presença da amostra e sua pressão de saturação de vapor a  $-196^\circ\text{C}$ ).

A hipótese de Brunauer, Emmett e Teller (B.E.T.) considera que o vapor se condensa em camada sucessivas, cada uma delas seguindo a lei de Langmuir. O calor de adsorção desenvolvido pela primeira camada difere das outras e é igual ao calor de adsorção do gás. A condensação segue a equação de Kelvin:

$$\ln \left( \frac{P}{P_0} \right) = \left( \frac{2 \cdot V \cdot \lambda}{r \cdot R \cdot T} \right) \cdot \cos \theta \quad (6)$$

Onde P é a pressão de nitrogênio aplicada,  $P_0$  a pressão d vapor a  $-196^\circ\text{C}$ , V o volume molar adsorvido (em mL/mol),  $\lambda$  a tensão superficial do nitrogênio líquido, r o raio do poro, R uma constante, T a temperatura absoluta e  $\theta$  o valor do ângulo de contato entre o nitrogênio líquido e a superfície do sólido.

O melhor modelo (Langmuir ou B.E.T.) pode ser achado em função da isoterma de adsorção que representa a pressão relativa (x) contra o volume adsorvido (y).A regressão linear da pressão relativa em função da recíproca do

volume adsorvido multiplicada pelo fator  $[ x / (1-x) ]$  produz uma linha reta. É possível demonstrar que, pela soma dos parâmetros inclinação  $\alpha$  e intercepto  $\beta$ , obtêm-se a recíproca do valor  $V_m$

$$\alpha + \beta = \frac{1}{V_m} \quad (7)$$

De onde a superfície total é obtida pela equação B.E.T.:

$$S = V_m \cdot s \quad (8)$$

Onde  $s$  é a superfície coberta por 1 mL de gás adsorvido à temperatura da isoterma ( $4,4 \text{ m}^2$  para nitrogênio a  $-195^\circ\text{C}$ ). A porosidade é expressa em termos de relação entre superfície geométrica (para um comprimido plano correspondendo a uma secção de cilindro) superfície total B.E.T. Este método é válido para toos os poros compreendidos entre  $3 \text{ \AA}$  (raio teórico de uma molécula de nitrogênio) e  $200 \text{ \AA}$ , classificados como microporos. A medida de superfície de matrizes foi feita por meio de um aparelho ASAP2010 Micromeritics.



*Figura 14*

*Aparelho para determinação de área superficial*

*2.6 – Tratamento dos dados de dissolução:*

Diversos modelos têm sido usados para caracterizar a cinética de liberação a partir de matrizes de ação prolongada. A distinção entre liberação e dissolução se faz no sentido de que uma substância ativa pode ser liberada da matriz sem que necessariamente se dissolva. Do ponto de vista biofarmacêutico esses termos são às vezes tomados como sinônimos, desde que a fração liberada não dissolvida não seja biorrelevante.

Entre as vantagens da utilização de modelos no tratamento de dados de dissolução está o de permitir o seu ajuste e a quantificação da influência do erro residual então ser quantificada por uma estatística ANOVA sobre a regressão. Os modelos mencionados pelo FDA incluem o linear, o quadrático, o logístico e o probitos. Os dois últimos métodos são os mais utilizados para a linearização de curvas. A regressão linear era a única alternativa possível até um passado bem recente, dado o primitivismo dos recursos computacionais. Como todo processo de dissolução tem a forma de uma curva assintótica, seu ajuste a uma reta produz resultados fortemente distorcidos, o que acentuou o descrédito pela utilização de modelos. Além disso, uma reta só pode ser caracterizada por parâmetros de origem (tempo zero) e inclinação (velocidade de dissolução), perdendo-se informação referente ao tempo de latência (tempo inicial decorrido sem dissolução do fármaco a partir do comprimido), que seria um terceiro parâmetro a determinar.

Os diversos modelos descritos na literatura podem ser cinéticos (ordem zero e ordem um), físico-químicos (estabelecidos a partir de uma hipótese de mecanismo físico-químico controlador do fenômeno) ou modelos matemáticos. Os modelos físico-químicos procuram interpretar o fenômeno de dissolução dentro de características de difusão ou de transporte. O primeiro modelo apresentado foi o de Higuchi, em que a quantidade de fármaco dissolvido a partir da matriz é proporcional à raiz quadrada do tempo de dissolução. A constante de dissolução  $k$  neste caso exprime um conjunto de parâmetros físicos, sendo  $D$  o coeficiente de difusão da substância,  $\varepsilon$  a porosidade do sólido,  $\tau$  a tortuosidade destes poros,  $A$  a quantidade inicial de substância a se dissolver e  $C_s$  a solubilidade intrínseca da substância.

$$Q = C_s \cdot \sqrt{\frac{D \cdot \varepsilon}{\tau} (2A - \varepsilon \cdot C_s) t} \quad \text{Eq. (9)}$$

Sendo  $t$  o tempo, o modelo de Higuchi se simplifica a um caso de transformação quadrática da variável independente, pela qual a curva de dissolução pode ser linearizada

$$Q = k \cdot \sqrt{t} \tag{Eq. (10)}$$

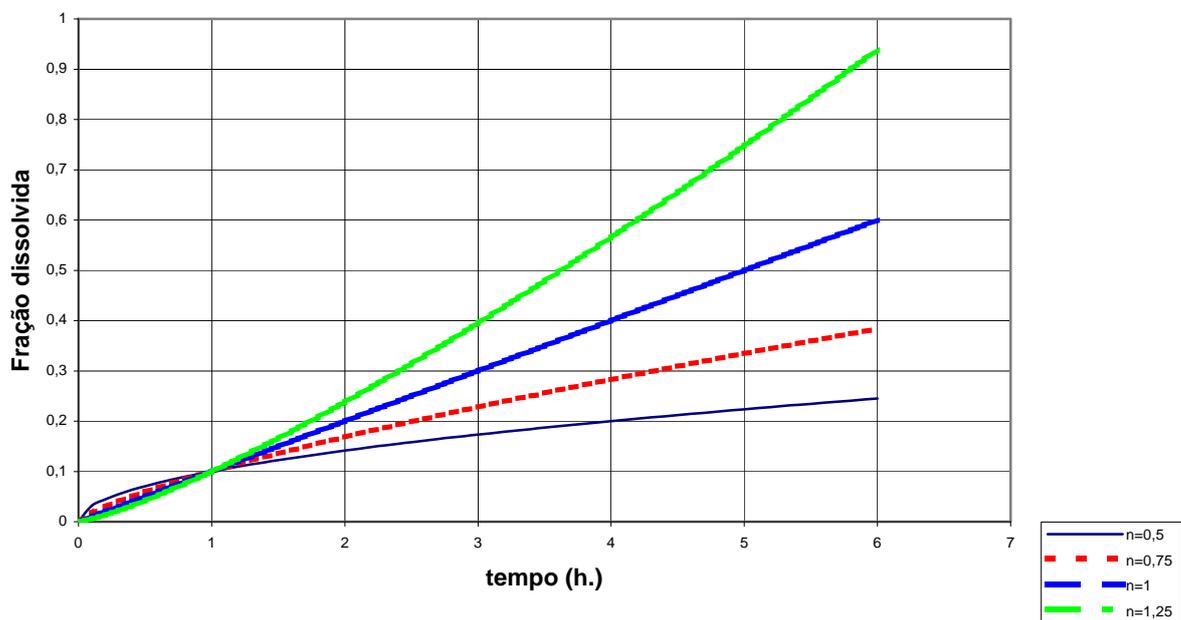
O modelo de Korsmayer-Peppas consiste em uma generalização do modelo de Higuchi, onde o valor do expoente  $n$  caracteriza o mecanismo de liberação (difusão ou transporte molecular)

$$C = k \cdot t^n \tag{Eq. (11)}$$

Para  $n \cong 0,5$  a difusão segue um modelo de Fick.

Para  $n \cong 1$  a contribuição da erosão da matriz é suficientemente importante para gerar um processo linear de dissolução.

Para  $n > 1$  o mecanismo de dissolução não é mais difusional.



*Figura 15*

*Modelo de Korsmayer-Peppas*

A utilização de modelos matemáticos para comparação de curvas de dissolução têm sido pouco reconhecida nas regulamentações oficiais por envolver transformação dos dados brutos, o que de hábito levanta suspeitas de manipulação.

Vários desses modelos foram extensamente investigados nas duas últimas décadas e encontram-se citados na literatura (COSTA e LOBO, 2001), sendo que alguns deles são mencionados nas regulamentações oriundas do FDA e no Guia para Ensaio de Dissolução para Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís de Liberação Imediata (FFSOLI) anexo à RE 897 da Anvisa, de 29/05/2003. Diferentemente dos precedentes, modelos matemáticos não se baseiam em qualquer pressuposto de natureza física, e por não serem influenciados por tais variáveis são de utilização mais geral.

Pela complexidade crescente dos cálculos necessários, a regulamentação do FDA limitou os modelos utilizáveis para tratamento de curvas de dissolução ao número máximo de três parâmetros, citando entre eles o de Weibull, descrito na equação 12:

$$Q_t = Q_{\max} \cdot (1 - e^{-x^\beta}) \quad \text{Eq. (12)}$$

onde

$Q_t$  é a quantidade dissolvida a um dado tempo

$Q_{\max}$  é a quantidade máxima a dissolver (100%)

$x = (t - t_{lag})/Td$ , onde  $t$  é o tempo amostrado,  $t_{lag}$  é o tempo de latência e  $Td$  o parâmetro de escala (tempo necessário para dissolução de 63,2% de substância ativa).

$\beta$  é o parâmetro forma da curva (< 1 para forte inflexão, > 1 para sigmóides), segundo a figura 17:

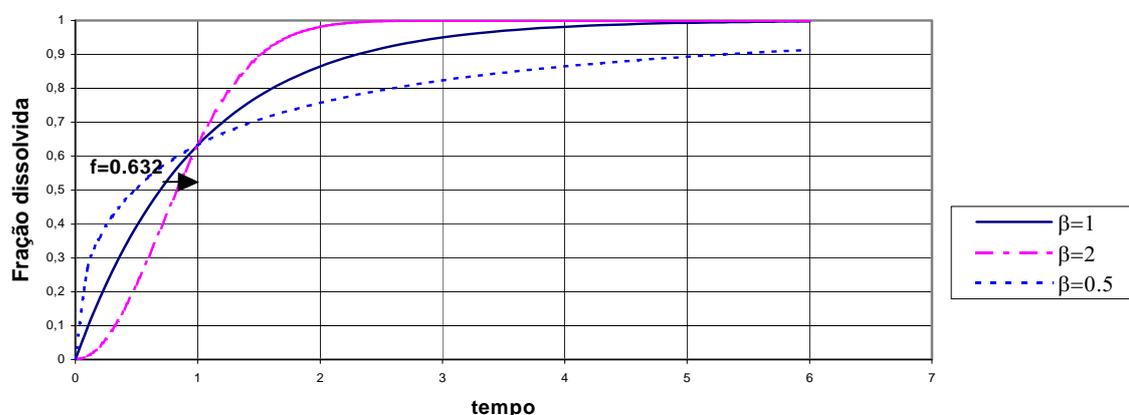


Figura 16  
Modelo de Weibull

Fenômenos de saturação, como é o caso da dissolução, são normalmente bem descritos por modelos biexponenciais, como o de Weibull, que apresentam uma forma muito semelhante. Contudo a resolução algébrica de tais distribuições não é possível: como trata-se de uma função a três parâmetros, esse número é maior que as equações possíveis. Resoluções lineares da função de Weibull foram utilizadas, em que o parâmetro  $\beta$  corresponderia à inclinação da reta produzida e seu intercepto seria calculado como o simétrico do produto  $\beta$  ( $\log T_d$ ). Considerano-se o terceiro parâmetro  $t_{lag}$  como nulo, o número de parâmetros se reduz a dois. A representação linear da função exige uma transformação dos dados iniciais e finais (< 20%) e (>80%) que não se ajustam sobre a reta, e para isso é necessário a utilização de um fator de ponderação.

A resolução não linear de uma distribuição de Weibull para dados de dissolução só pode ser feita por métodos iterativos, o que se tornou possível com o desenvolvimento da informática. Sua grande limitação é a dificuldade de achar um algoritmo suficientemente robusto e convergente, já que a regressão não linear exige uma estimativa inicial não muito distante do valor alvo. Daí porque os programas mais antigos eram de difícil manipulação e consumiam enorme quantidade de memória. Os programas atuais disponíveis são quase todos baseados em um algoritmo de Gauss-Newton, em que o cálculo é feito por matrizes inversas. Esse tipo de algoritmo é inconveniente para funções biexponenciais, que magnificam enormemente os erros, além de tratar variáveis escalares como vetoriais. Não é por outra razão que os relatos sobre o uso de tais modelos na literatura não são favoráveis.

Neste trabalho, os resultados de dissolução foram tratados por regressão não-linear aplicando o modelo de Weibull em um algoritmo de gradientes (programa COMSTAT, desenvolvido na Universidade de Louvain, Bruxelas, Bélgica), assim como o modelo de Peppas em regressão linear. Por meio deste programa, uma otimização das estimativas para cada um dos parâmetros  $T_d$  (tempo necessário para dissolução de 63,2% de substância ativa),  $\beta$  (forma da curva, onde  $\beta > 1$  indica uma sigmóide com presença de tempo de latência) e  $t_{lag}$  (tempo de latência) pode ser obtida independente de quão próxima seja a estimativa inicial.

*Resultados*  
*e*  
*Discussão*

1 – Reta de calibração do sulfato de quinina :

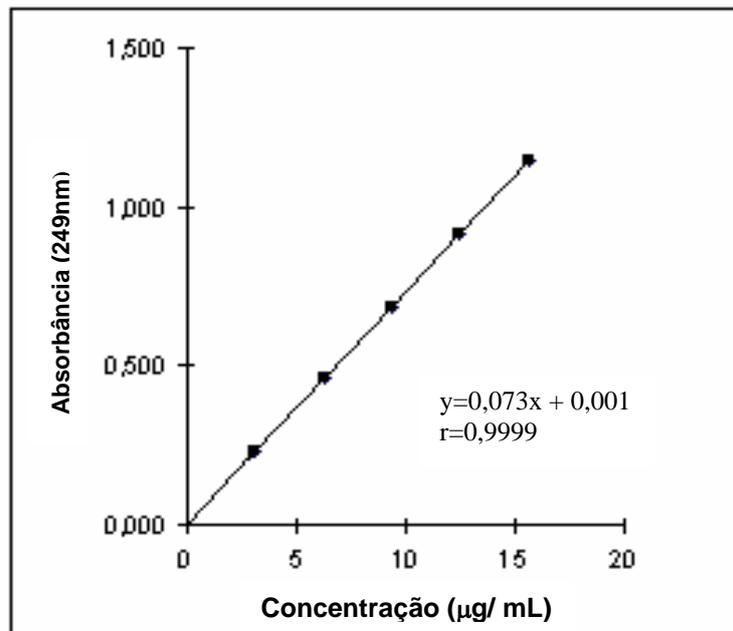


Figura 17  
Representação gráfica da reta de calibração do sulfato de quinina (teor 99,65%)

A linearidade foi comprovada pelo coeficiente de correlação  $> 0,999$  em reta de calibração  $y=0,073x + 0,001$  (Figura 17), construída com o sulfato de quinina (matéria-prima teor: 99,65%), nas concentrações de 3 a 15 µg/mL.

2 – Influência da força de compressão na velocidade de liberação:

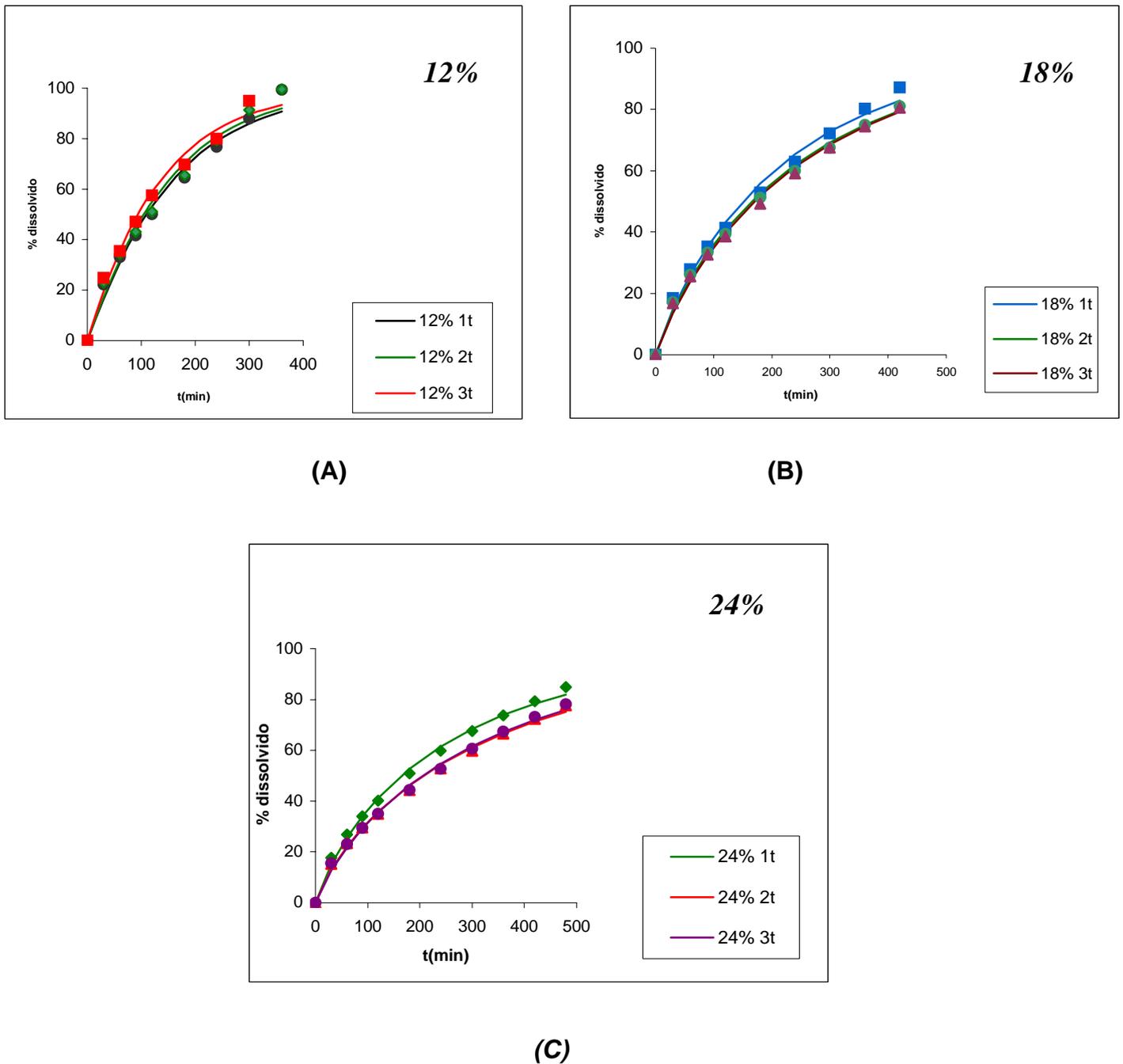
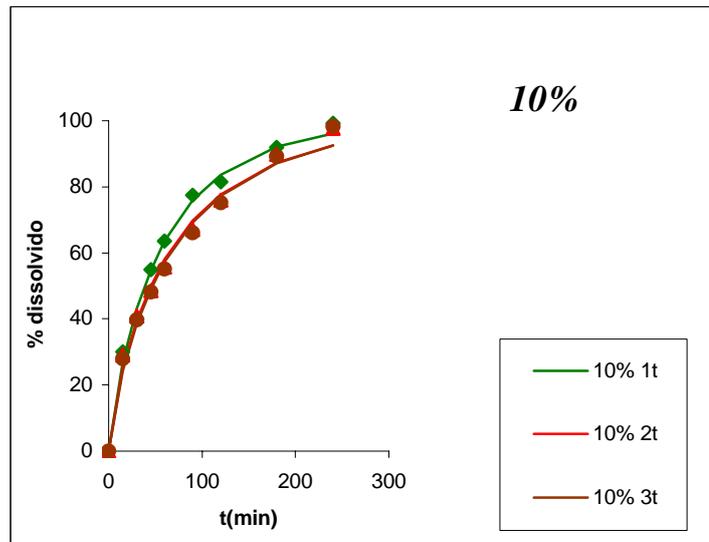
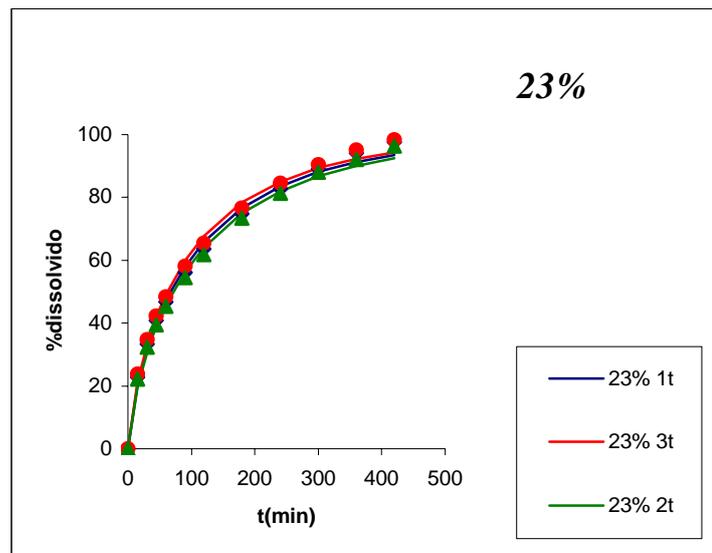


Figura 18  
 Perfil de dissolução de matrizes hidrofílicas: (A) 12%, (B) 18% e (C) 24% de HPMC variando-se a força de compressão



(A)



(B)

Figura 19

Perfil de dissolução de matrizes contendo (A) 10% e (B) 23% de EUDRAGIT variando a força de compressão

Os gráficos da Figura 18 e 19 sugerem que para cada concentração de HPMC e Eudragit, a variação na força de compressão não influenciou em mudanças significativas no perfil de liberação de quinina, sendo evidenciado pela boa sobreposição destas curvas. Nas formulações de HPMC, os resultados de um ANOVA realizado sobre os valores estimados não evidenciaram nenhuma diferença significativa mesmo levando-se em conta o baixo número de graus de liberdade

( $p > 0,05$  em todos os casos). No caso das preparações de Eudragit, somente a 23% as estimações guardaram alguma diferença ( $p = 0,04$ ), mas de maneira aleatória, sem transparecer nenhuma tendência característica, o que talvez possa ser atribuído a um efeito de flutuação do comprimido dentro da cuba de dissolução.

As cinéticas de dissolução para as formulações de quinina usando os agentes matriciais HPMC e Eudragit foram avaliadas a partir das estimações realizadas pelo programa COMSTAT, aplicando os modelos de Weibull e Peppas para os resultados de dissolução obtidos.

3 - Tratamento Estatístico dos Resultados de Dissolução:

Concentração HPMC Força de Compressão	Análise sobre o Modelo		Análise sobre os parâmetros				Regressão
	F=	r=	Td 63,2% (min)	p=	Beta	p=	
12% HPMC 1t	202,7	0,9854	156,3	0,00**	1,04	0,00**	0,000s 44 iterações SQ=151,68
12% HPMC 2t	200	0,9852	149,1	0,00**	1,05	0,0001**	0,031s 51 iterações SQ=156,46
12% HPMC 3t	219	0,9887	138	0,00**	0,96	0,0001**	0,031s 48 iterações SQ=83,03
18% HPMC 1t	579	0,9939	225	0,00**	0,91	0,00**	0,030s 45 iterações SQ=56,89
18% HPMC 2t	1134	0,9964	249,2	0,00**	0,89	0,00**	0,050s 42 iterações SQ=37,54
18% HPMC 3t	971	0,9958	255,0	0,00**	0,90	0,00**	0,030s 42 iterações SQ=44,37
24%HPMC 1t	1553,7	0,9974	254,2	0,00**	0,85	0,00**	0,050s 55 iterações SQ=25,25
24%HPMC 2t	1531,7	0,9973	321,4	0,00**	0,83	0,00**	0,040s 55 iterações SQ=22,11
24%HPMC 3t	1408,8	0,9971	316,3	0,00**	0,84	0,00**	0,050s 47 iterações SQ=24,90

Tabela 5  
Resultados do Programa Comstat para formulações de HPMC- Modelo Weibull  
\*Significativo \*\* Muito significativo

Concentração EUDRAGIT Força de Compressão	Análise sobre o Modelo		Análise sobre os parâmetros			Regressão
	F=	r=	Td 63,2% (min)	p=	Beta	
EUDRAGIT10% 1t	697,3	0,9958	59,2	0,00**	0,84	0,031s 59 iterações SQ=35,81
EUDRAGIT10% 2t	344,34	0,9915	71,8	0,00**	0,78	0,040s 60 iterações SQ=68,02
EUDRAGIT10% 3t	346,2	0,9916	73,6	0,00**	0,81	0,070s 51 iterações SQ=69,71
EUDRAGIT23% 1t	1315,5	0,9966	108,9	0,00**	0,75	0,016s 53 iterações SQ=44,9
EUDRAGIT23% 2t	1433	0,9969	116,1	0,00**	0,74	0,016s 56 iterações SQ=40,84
EUDRAGIT23% 3t	1296	0,9966	101,6	0,00**	0,75	0,031s 56 iterações SQ=45,35

Tabela- 6

Resultados do Programa Comstat para formulações de EUDRAGIT- Modelo Weibull.  
\* **Significativo** \*\* **Muito significativo**

Concentração HPMC Força de Compressão	Análise sobre o Modelo		Análise sobre os parâmetros		Regressão
	F=	r=	n	p=	
12% HPMC 1t	7868	0,9998	0,61	0,000**	0,58s 142 iterações SQ=1,67
12% HPMC 2t	3767	0,9996	0,60	0,000**	0,15s 143 iterações SQ=3,59
12% HPMC 3t	1421	0,9979	0,58	0,0004**	0,11s 142 iterações SQ=21,9
18% HPMC 1t	24521	0,9999	0,59	0,000**	0,06s 74 iterações SQ=0,57
18% HPMC 2t	7067	0,9997	0,57	0,000**	0,54s 509 iterações SQ=2,61
18% HPMC 3t	7726	0,9997	0,59	0,000**	0,14s 150 iterações SQ=2,4
24%HPMC 1t	7101	0,9997	0,55	0,000**	0,21s 233 iterações SQ=2,4
24%HPMC 2t	21563	0,9999	0,58	0,000**	0,44s 455 iterações SQ=67,5
24%HPMC 3t	9853	0,9998	0,59	0,000**	0,38s 468 iterações SQ=1,53

Tabela- 7

Resultados do Programa Comstat para formulações de HPMC- Modelo Peppas.  
\* **Significativo** \*\* **Muito significativo**

Concentração EUDRAGIT Força de Compressão	Análise sobre o Modelo		Análise sobre os parâmetros		Regressão
	F=	r=	n	p=	
EUDRAGIT10% 1t	163,9	0,9828	0,40	0,3623 (?)	0,047s 100 iterações SQ=143,55
EUDRAGIT10% 2t	1703,3	0,9983	0,43	0,0084**	0,109s 160 iterações SQ=13,88
EUDRAGIT10% 3t	2104,6	0,9986	0,44	0,004**	0,062s 154 iterações SQ=11,54
EUDRAGIT23% 1t	1081,7	0,9960	0,40	0,0122*	0,031s 125 iterações SQ=53,73
EUDRAGIT23% 2t	1224,0	0,9964	0,41	0,007**	0,016s 94 iterações SQ=46,52
EUDRAGIT23% 3t	896,5	0,9951	0,39	0,0269*	0,031s 147 iterações SQ=64,44

*Tabela- 8*  
*Resultados do Programa Comstat para formulações de EUDRAGIT- Modelo Peppas.*  
**\*Significativo \*\* Muito significativo**

A primeira análise desses resultados está relacionada ao ajuste do modelo aos dados experimentais. As duas primeiras colunas das tabelas 5, 6, 7 e 8 exprimem o grau de acuidade do ajuste, como refletido pelos valores de F de Snedecor obtidos por aplicação de análise de variância aos valores obtidos por regressão. Nesse caso, comparam-se as somas dos quadrados provenientes da variação devida ao modelo (no caso, diferenças de percentuais dissolvidos a diferentes pontos de tempo) com as somas de quadrados não atribuíveis a uma causa específica, considerados como provenientes de erro aleatório.

A relação entre os quadrados médios obtidos a partir da relação dessas somas de quadrados com o nº de graus de liberdade em cada caso exprime a variância representada por um valor F calculado, que será tanto maior quanto for maior a variação proveniente do modelo.

Observando-se os valores de F tabulados para formulações de HPMC, verifica-se que em todos os casos essa variação foi muito significativa, o que comprova o bom ajuste dos modelos de Weibull e Peppas aos resultados experimentais. Nas formulações de HPMC a 12%, especificamente para o modelo de Weibull (Tabela 5) o ajuste foi mais baixo (entre 200 e 219) bem como o valor do coeficiente r de correlação (entre 0,9852 e 0,9887), mas sem afetar sua significância. Vale ressaltar que o ajuste a modelos biexponenciais é sempre mais difícil, pela

complexidade dos cálculos requeridos, e o fato de se encontrar valores de soma de quadrados bem menos elevadas para o modelo de Peppas, como mostra a Tabela 7, apenas confirma que a regressão linear é infinitamente mais simples.

Nas preparações de Eudragit verifica-se que o ajuste ao modelo de Peppas não foi bom na formulação a 10% 1t onde o valor de F foi o mais baixo bem como o valor do coeficiente de correlação (0,9828), o que acabou refletindo nas estimações dos parâmetros afetando sua significância (tabela 8).

Validado o ajuste do modelo, a análise seguinte é a validação dos parâmetros obtidos pelo uso do modelo. Após análise prévia de verificação da hipótese nula para os tempos de latência fixou-se o valor de  $T_{lag} = 0$  para que o ajuste fosse o melhor possível. Com isso, por exemplo, para a formulação de HPMC 12% a 3 t de força de compressão observa-se melhora no ajuste ao modelo de Weibull com o valor de F passando de 90 para 219 e o coeficiente de correlação  $r$  de 0,9864 a 0,9887. Os parâmetros em valores absolutos não sofreram grandes modificações, porém estatisticamente ficaram mais confiáveis, a julgar pelo valor mais baixo de  $p$  (probabilidade de hipótese nula) (tabela 5).

Os parâmetros  $T_d$  (tempo para 63,2% de liberação da substância ativa) e  $\beta$  (grau e forma de curvatura) foram estimados em todas as formulações em que o modelo foi aplicado, com alto grau de significância. Embora no caso das formulações de HPMC a 12% (tabela 5), os valores de  $T_d$  (estimado em minutos) tenham exibido um decréscimo com o aumento da força de compressão, e ressalvado que a conseqüente diminuição da porosidade exerceria teoricamente o efeito oposto (aumento de  $T_d$  refletindo um prolongamento da liberação), parece haver um consenso na literatura no sentido de não existir relação entre uma e outra (velocidade de liberação para matrizes hidrofílicas não sofre influência da força de compressão) (BURI e DOELKER,1980). Isto porque a liberação neste caso é modulada pela formação de um gel viscoso na superfície de comprimido quando este entra em contato com o meio líquido, pelo qual o fármaco difunde-se para o exterior, sendo essa difusão o fator controlador da velocidade de liberação, associado em maior ou menor grau à erosão da matriz. A formação e espessura do gel não depende do grau de compressão, mas sim da concentração do polímero. Os resultados de um ANOVA realizada sobre os valores estimados não evidenciam

nenhuma diferença significativa mesmo levando-se em conta o baixo número de graus de liberdade ( $p > 0,05$  em todos os casos).

Os valores de Td (tempo necessário para liberação de 63,2% da substância ativa) estimados para diferentes forças de compressão nas formulações de Eudragit (a 10% e a 23%, tabela 6) não permitem visualizar nenhuma grande diferença, embora no caso de 10% a 1 t o valor estimado tenha se apresentado inferior. No caso as formulações a 23%, as estimações mostraram alguma diferença ( $p=0,04$ ), mas de maneira aleatória, sem transparecer nenhuma tendência característica.

Todas essas observações confirmam os relatos de diversos autores, de não haver influência direta da força de compressão sobre a cinética de liberação seja em matrizes hidrofílicas ou em matrizes inertes, sendo a concentração do polímero a influência mais decisiva (GILLARD *et al*, 1987; BURI E DOELKER, 1980). De fato, pelas tabelas 5 e 6 pode-se verificar que o valor de Td aumenta com a concentração do polímero, atingindo seu valor máximo para 24% de HPMC e 23% de Eudragit.

A última coluna das tabelas 5, 6, 7 e 8 mostra que as análises efetuadas pelo programa COMSTAT foram bastante rápidas e o algoritmo se mostrou robusto, como indicado pelo número de iterações efetuadas em um tempo extremamente curto. Os valores de SQ (soma de quadrados) indicados descrevem o grau de otimização das estimações, correspondendo à diferença mínima encontrada entre os valores de partida e valores otimizados, ou a melhor estimativa possível.

4 - Influência do tipo de polímero utilizado sobre a cinética de liberação:

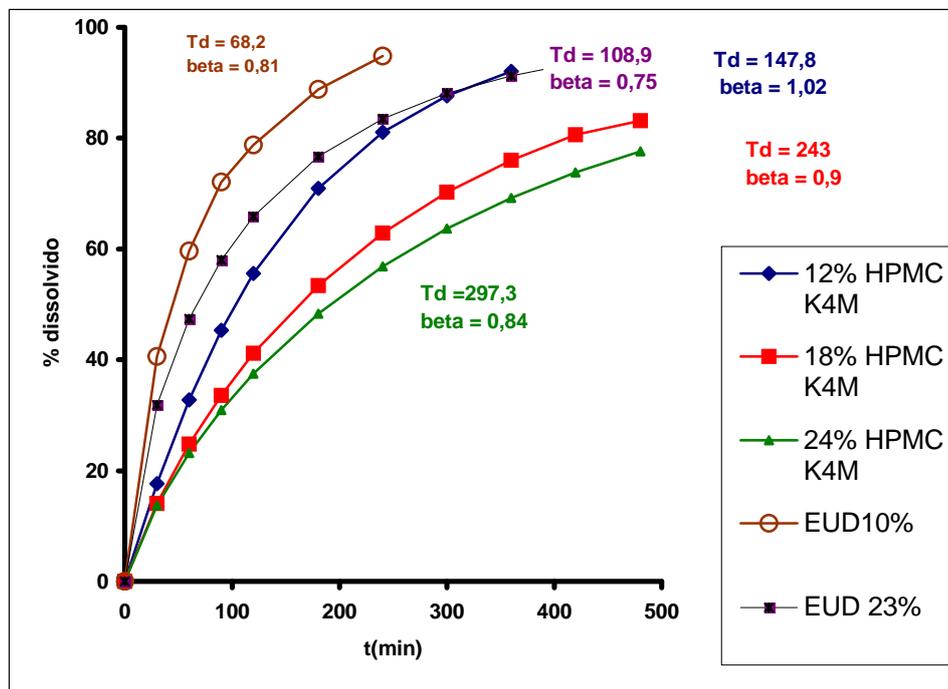


Figura 20  
 Comparação dos perfis de dissolução para diferentes concentrações de HPMC e EUDRAGIT pelo Modelo de Weibull

Nesse caso, ressalta-se o fato da influência do tipo de polímero utilizado sobre a cinética de liberação: numa concentração quase idêntica (24% de HPMC contra 23% de Eudragit), os valores de Td estimados (média de resultados estimados para diferentes forças de compressão) são de 297,3 min para HPMC 24% e 108,9 min para Eudragit 23%. Isso demonstra que matrizes hidrofílicas, a uma mesma concentração de agente matricial, são mais eficientes para prolongar a liberação do fármaco. O mesmo pode ser observado se compararmos os valores médios de Td estimados para 12% de HPMC (147,8 minutos) contra 10% de Eudragit (68,2 minutos). No entanto, é nítida a diferença de curvaturas no caso das formulações à concentração mais alta (24% HPMC e 23% Eudragit).

No modelo de Weibull, a forma da curva é representada pelo valor do parâmetro  $\beta$ . Nas formulações de HPMC, seus valores tenderam a 1 (um) para concentrações a 12%, caso em que a curva representa uma exponencial perfeita, e diminuem à medida em que a concentração do agente matricial aumenta. A força de compressão pareceu não influir nos valores estimados (tabela 5). A diminuição de  $\beta$

em função do aumento na concentração de HPMC reflete a inflexão crescente da curva de dissolução, o que talvez seja consequência do aumento da espessura do gel formado. Pela figura 20 observa-se que as curvas se diferenciam de maneira mais destacada a partir de um valor de tempo em torno de 120 minutos, sugerindo que a influência das diferentes espessuras de gel produzido com diferentes concentrações de polímero se faz mais nítida a partir desse momento, quando a inflexão das curvas aumenta de acordo com maiores concentrações.

Para as formulações de Eudragit, a variação dos valores de  $\beta$  foi menos brusca: pela tabela 6 e figura 20 não se percebe quase diferença entre as concentrações de 10% e 23%: ( $\beta_{\text{médio 10\%}} = 0,81$  contra  $\beta_{\text{médio 23\%}} = 0,75$ ). Neste caso a inflexão das curvas é forte em todos os resultados. Isso parece ter relação com o comportamento do comprimido dentro do meio de dissolução, o qual flutua após decorridas as primeiras horas no meio: uma maior exposição do comprimido ao meio de dissolução o que provavelmente aceleraria o processo de liberação do fármaco. Em menor grau, isso também foi observado no caso de HPMC a 24%, onde o valor estimado de  $\beta$  foi também semelhante igual a 0,84. Na figura 20 pode-se observar que, embora a curva de HPMC a 12% se entrelace com a de Eudragit a 23%, as formas das curvas são nitidamente diferentes. Isso também se reflete nos valores de  $T_d$ , que destoaram dos demais no caso de HPMC 24% e Eudragit 10% a 1 t. Para matrizes inertes a força de compressão também pareceu não influir nos valores de  $\beta$ .

### 5 – Caracterização do mecanismo de liberação – Modelo de Peppas:

No modelo de Peppas, o valor do expoente  $n$  caracteriza o mecanismo de liberação (difusão ou transporte molecular). Segundo outros autores, o valor de  $n$  varia de acordo com a forma geométrica da preparação; no caso de um cilindro, a forma mais comum de comprimidos, o valor de  $n$  será igual a 0,45 quando o mecanismo for essencialmente de difusão (obedece a Lei de Fick), e  $n$  será igual a 0,89 para uma liberação efetuada por transporte, denominado Caso II, onde o mecanismo principal é a erosão do comprimido. Para ( $0,45 < n < 0,89$ ) ocorre uma combinação dos dois mecanismos (difusão anômala)(SIEPMANN e PEPPAS, 2000).

No caso das formulações de HPMC (tabela 7), esses valores foram estimados com alto grau de significância variando entre 0,55 a 0,61 permitindo visualizar uma liberação por difusão associada a uma pequena erosão da matriz, ou seja, por difusão não-fickiana ou anômala, principalmente nas preparações a 12% de HPMC onde  $n \cong 0,6$ .

No caso de matrizes preparadas com Eudragit (tabela 8), excetuando a formulação a 10% Eudragit 1t, os valores de  $n$  foram estimados com alto nível de significância e variaram entre 0,39 a 0,44 indicando um mecanismo totalmente difusional.

### 6 - Absorção de água pelas matrizes:

Os resultados de absorção de água pelas matrizes foram obtidos por meio do dispositivo mostrado na Figura 12, com o objetivo essencial de se investigar fatores que pudessem explicar a inesperada mudança da cinética de liberação nas matrizes obtidas com HPMC K15M após o reprocessamento (Figura 11). Esta mudança poderia também ser atribuída a uma transição nas características do polímero do estado vítreo para um estado mais elástico, em consequência do desnovelamento de suas cadeias moleculares.

Uma relação entre velocidade de hidratação da matriz e a velocidade de liberação já foi investigada para matrizes inertes por CARLI *et al* (1984) e para matrizes hidrofílicas por WAN *et al* (1993a, b). No primeiro caso, em que a penetração de água na matriz faz-se pelos poros (penetração capilar) os autores concluíram que um desvio do comportamento fickiano na liberação do fármaco pode ser causado por uma alteração da estrutura porosa durante a própria liberação. Para matrizes hidrofílicas, foi sugerida uma relação inversa entre a velocidade de liberação e a velocidade de intumescimento da matriz, a qual é controlada pela sua facilidade de hidratação. Entretanto, uma influência desta sobre a velocidade de liberação não se encontra estabelecida na literatura.

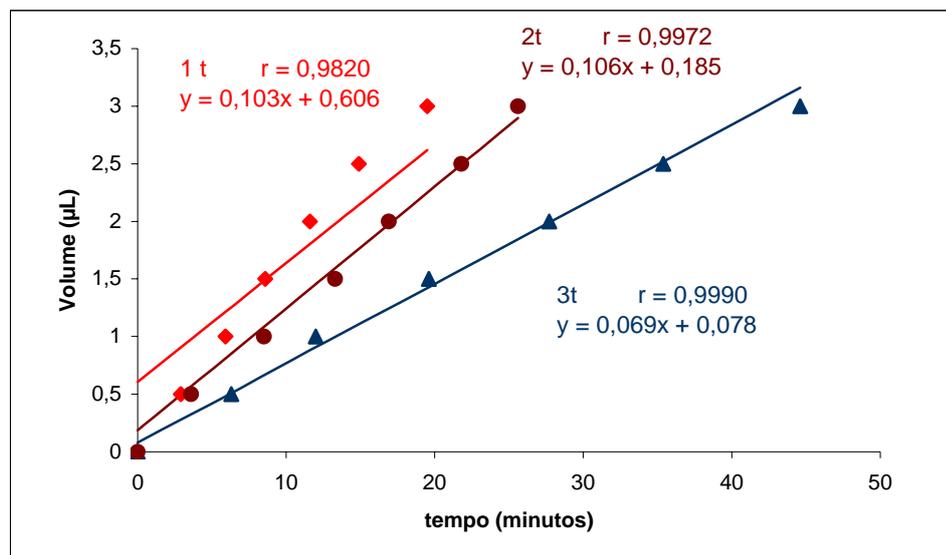


Figura 21

*Absorção de água por matrizes contendo 12% de HPMC variando a força de compressão*

No caso de uma penetração capilar, espera-se uma cinética linear em condições de boa acessibilidade dos poros, cujo estreitamento produziria uma velocidade de penetração mais lenta. Para as matrizes preparadas com HPMC 12% (Figura 21), observa-se uma boa linearidade quando a compressão se faz à forças de 3 t, e ainda razoável para uma compressão à 2 t. As matrizes comprimidas a 1 t mostram um perfil mais arredondado, com valor de correlação bem inferior. Nestes casos a velocidade de hidratação foi efetivamente mais lenta com forças de

compressão mais alta, indicando um mecanismo de penetração por capilaridade. Entre 1 e 2 t a diferença dificilmente pode ser vista como significativa.

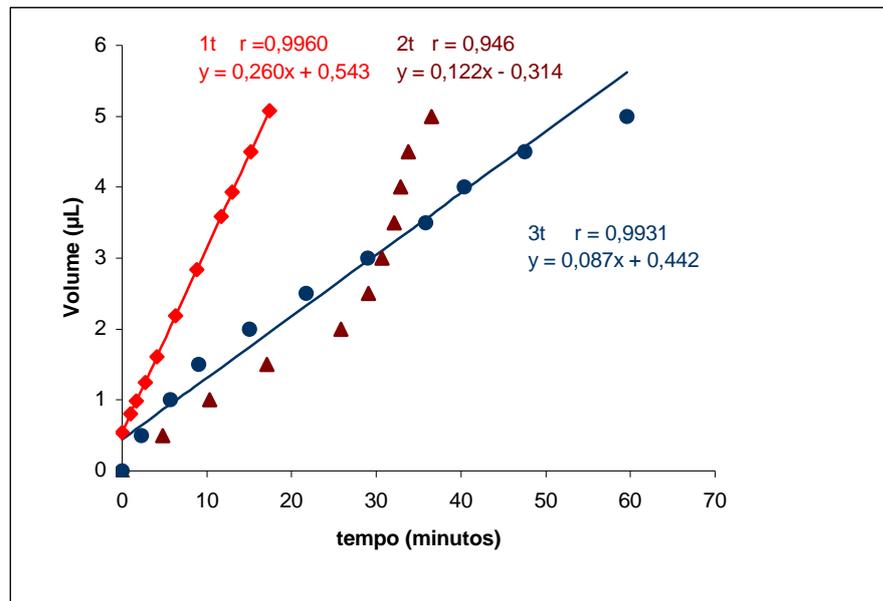


Figura 22

Absorção de água por matrizes contendo 18% de HPMC variando a força de compressão

Também com as matrizes elaboradas a 18% de HPMC a velocidade de hidratação foi mais lenta para aquelas obtidas a mais altas forças de compressão, como indicado na figura 22. No entanto, a mais alta linearidade foi observada para as mais baixas forças de compressão. Os resultados obtidos para 2 t parecem comprometidos por alguma irregularidade no procedimento de medição. Deve-se registrar que a leitura visual dos volumes, feita em escala muito reduzida quando se usam capilares de maior capacidade, perde muito em resolução e é prejudicada mesmo pelo cansaço visual.

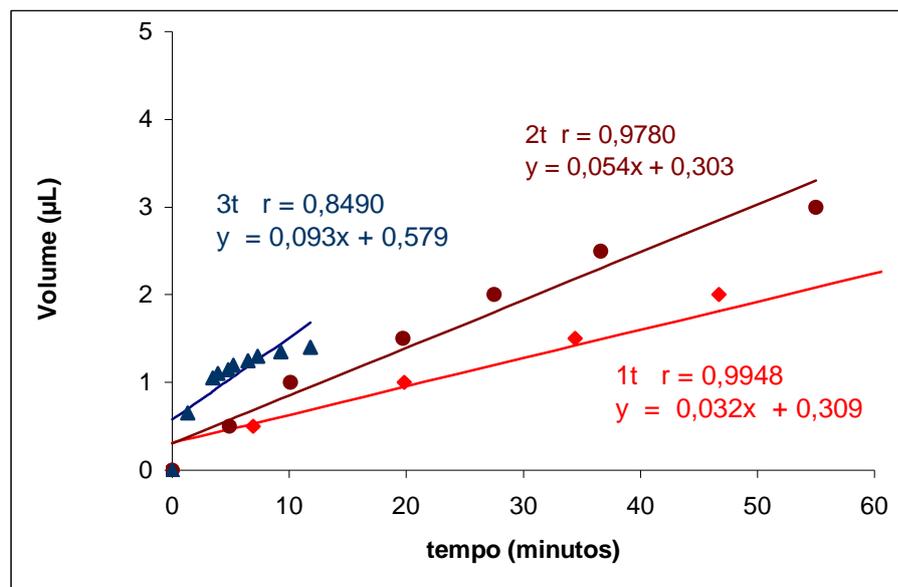


Figura 23

*Absorção de água por matrizes contendo 24% de HPMC variando a força de compressão*

Para matrizes de HPMC 24% obtidas a 3 t, a linearidade mostrou-se bem inferior, como pode ser visto pelos valores de correlação exibidos na figura 23. Já foi assinalado que uma penetração por mecanismo difusional é predominante em concentrações de HPMC superiores (WAN, 1993a, b). O fato de nesse caso terem sido constatadas velocidades maiores para força de compressão mais alta poderia ser visto como uma confirmação desta hipótese, mas uma comparação direta é prejudicada pela ausência de linearidade daquelas matrizes obtidas a 3 t, onde a trajetória da curva indica uma cinética de saturação. É necessário também assinalar que neste caso os valores foram lidos em uma escala menor (trocou-se o capilar do aparelho), o que proporcionou um ganho em resolução. É fácil por outro lado perceber que a linearidade diminui nitidamente com o aumento da força de compressão, o que permitiria em princípio supor que o mecanismo se faz cada vez mais difusional. Nos casos em que a linearidade permite uma comparação direta de velocidades de hidratação medidas pelo valor de inclinação da reta, pode-se constatar que ela foi grandemente reduzida pelo aumento da concentração em HPMC, como se vê pelo contraste entre 0,032  $\mu\text{L} / \text{min}$  (24%) e 0,260  $\mu\text{L} / \text{min}$  (18%) para matrizes comprimidas a 1 t. Os valores de intercepto neste caso refletem tão somente a imprecisão da medida.

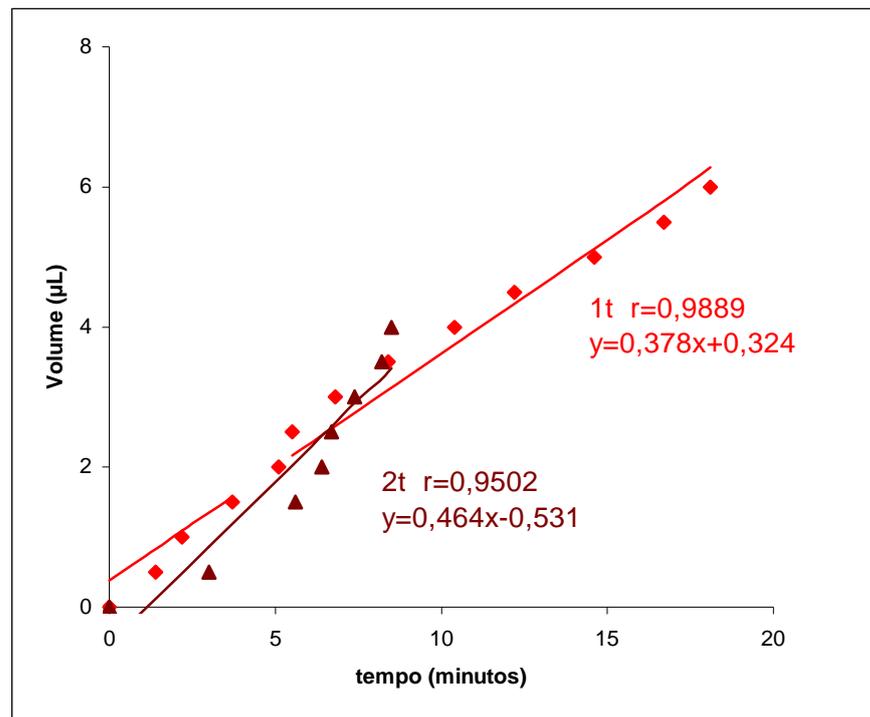


Figura 24  
Absorção de água por matrizes contendo 10% de EUDRAGIT variando a força de compressão

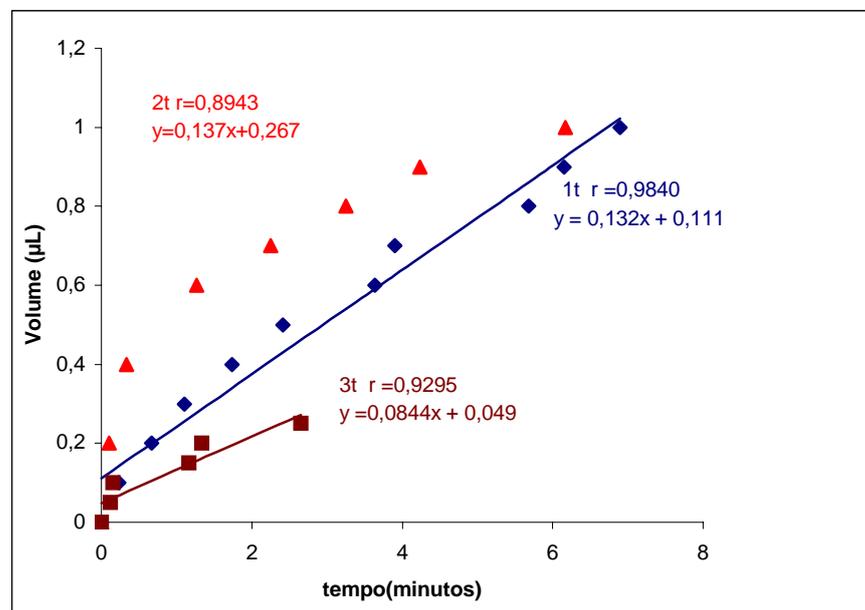


Figura 25  
Absorção de água por matrizes contendo 23% de EUDRAGIT variando a força de compressão

No caso das matrizes inertes preparadas com Eudragit a duas diferentes concentrações (figuras 24 e 25), os resultados foram bem menos consistentes e nenhum dos valores de correlação obtidos permite supor uma cinética linear. Embora um mecanismo capilar de hidratação se reflita geralmente por cinéticas lineares, isso depende de maneira muito variável do grau de acessibilidade dos poros e da boa molhabilidade do polímero. CARLI et al assinalaram que poros de grande tamanho em material pouco molhável são às vezes de mais difícil penetração que poros menores em material mais molhável, devido à pressão negativa que se forma. A diferença de molhabilidade entre matrizes de HPMC e Eudragit se evidencia nas figuras 28 e 29, onde o ângulo de contato medido para este último foi muito superior. Em um caso (Eudragit 10% a 3 t) a velocidade de penetração de água não pôde ser medida, o que deixa claro que neste caso a dificuldade de passagem pelos poros é bem maior. Nenhuma relação de velocidade de hidratação com condições de fabricação neste caso pôde ser estabelecida, mas ficou clara a melhor absorção de água pelas matrizes hidrofílicas, o que de resto já era esperado. Os resultados de CARLI et al também não apontaram nenhuma penetração capilar pelos Eudragit, mesmo aqueles que apresentam cadeias laterais de amônio quaternário, e sugeriram que a água penetrasse através do próprio polímero, como ocorre em matrizes homogêneas.

Para as matrizes elaboradas com HPMC, há uma certa compatibilidade entre velocidades de liberação e hidratação da matriz de acordo com o aumento de concentração do polímero, mas a comparação no último caso é muito dificultada pela imprecisão da medida. Também para forças de compressão diferentes o paralelo não é claro: a velocidade de liberação não mudou significativamente, como visto pelos resultados mostrados, mas a velocidade de hidratação parece sofrer uma certa influência enquanto o mecanismo é preponderantemente capilar (como medido pela linearidade dos resultados). De toda forma, há concordância da maioria dos autores em não haver influência de uma sobre a outra.

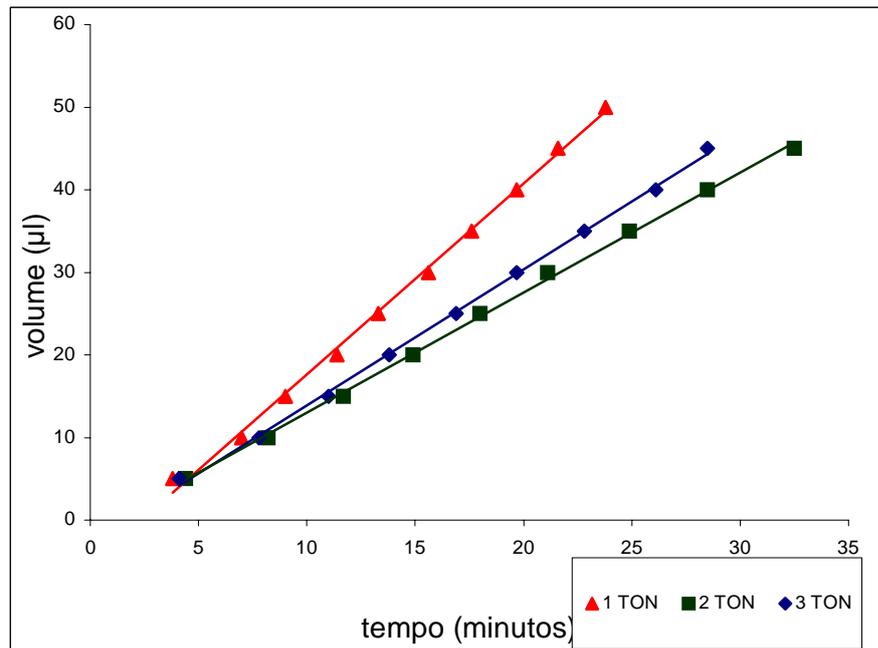


Figura 26  
 Absorção de água por matrizes contendo HPMC K15M antes do reprocesso  
 (Reproduzido de LABASTIE,2002)

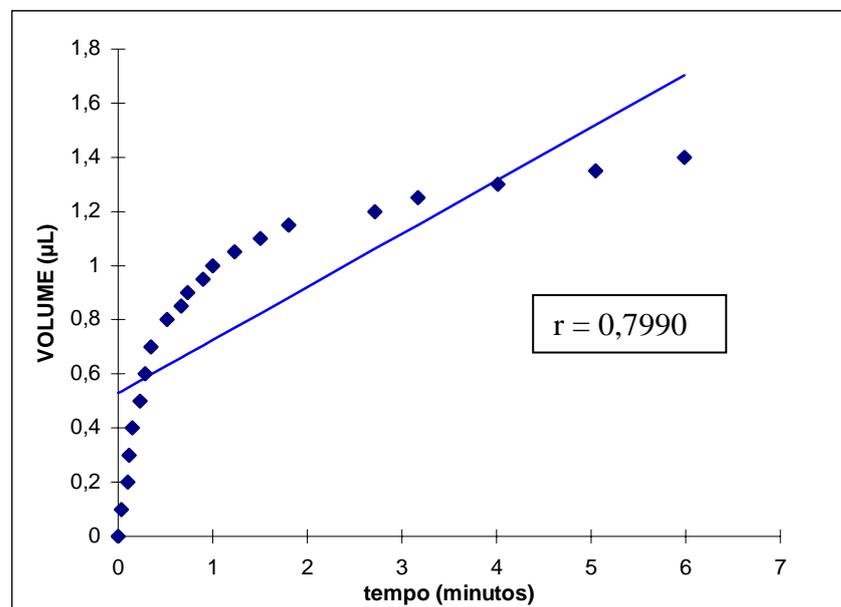
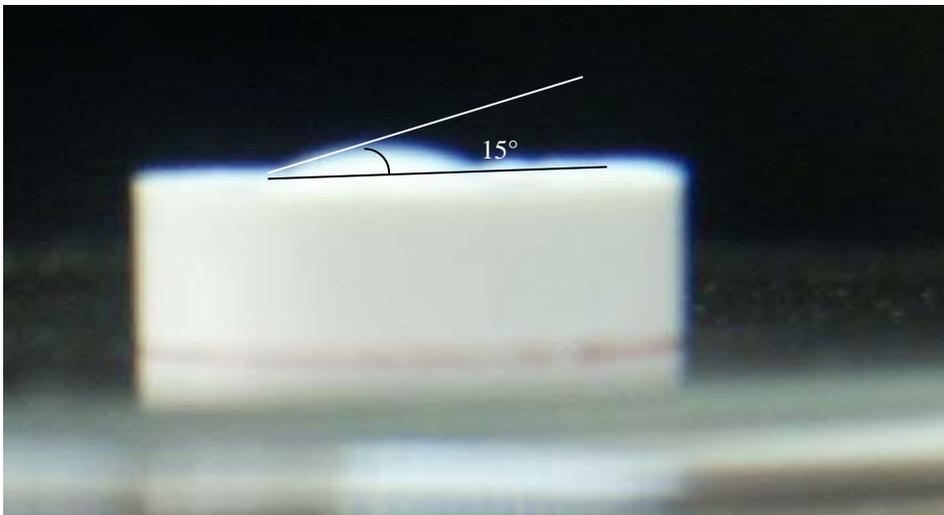


Figura 27  
 Absorção de água por matrizes contendo HPMC K15M depois do reprocesso

As matrizes preparadas com HPMC K15M e reprocessadas têm seus resultados de absorção de água mostrados na figura 27 e exibem uma cinética muito consistente com a da lei de Fick, caracterizando uma penetração por difusão.

Resultados anteriores (figura 26, LABASTIE, 2002), para estes mesmos comprimidos antes de reprocessados mostravam uma cinética perfeitamente linear (penetração capilar), mas o fato de terem sido medidos em um capilar de maior capacidade, com resultados em escala de volume bem superior (até 50  $\mu$ l) impedem uma comparação direta com estes últimos, em que o volume de penetração não foi além de 1,8  $\mu$ L. Contudo, o simples fato de uma saturação se tornar visível pelo formato da curva da figura 27 já estabelece uma diferença bem clara com os resultados anteriores, onde volumes de até 50  $\mu$ l se ajustaram a uma cinética linear, o que permite supor que volumes maiores seriam lidos. Não é possível prever a evolução da curva mostrada, mas a diferença de comportamento mereceria uma investigação mais aprofundada, e pode estar relacionada à mudança no perfil de liberação ocorrida com estas matrizes, caso em que seria de interesse investigar suas causas.

7 - Medida do ângulo de contato de comprimidos:



**HPMC 24%: 3 segundos**

*Figura 28*

*Medida de ângulo de contato para matrizes a 24% de HPMC a 3 toneladas de força de compressão*

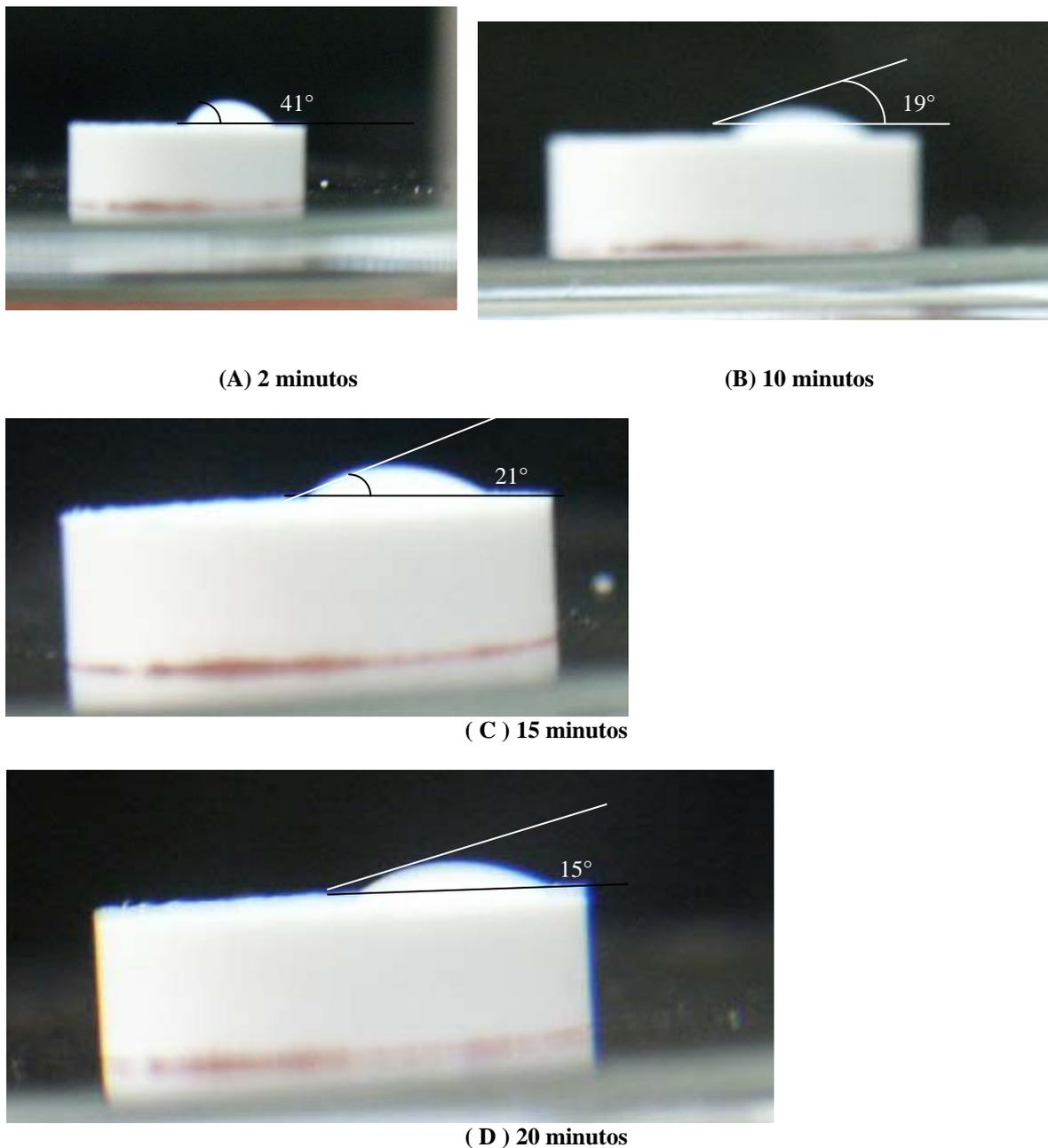


Figura 29

*Medida de ângulo de contato para matrizes a 10% de EUDRAGIT a 3 toneladas de força de compressão*

A diferença de molhabilidade entre matrizes de HPMC e Eudragit se evidencia nas figuras 28 e 29, onde o ângulo de contato medido para este último foi muito superior. Para atingir o mesmo grau de molhabilidade do HPMC o polímero inerte necessita de 20 minutos (Figura 29, d). Em um caso (Eudragit 10% a 3 t) a velocidade de penetração de água não pôde ser medida, o que deixa claro que neste caso a dificuldade de passagem pelos poros é bem maior.

8 - Medida da área superficial em relação com a porosidade de comprimidos:

HPMC K15M Força de compressão	Área superficial (m <sup>2</sup> /g)	
	BET	Langmuir
1 T	0,4912	0,6562
2 T	0,4703	0,6265
3 T	0,0588	0,0701
Após reprocesso	0,6581	0,9083

} Reproduzido de  
LABASTIE, 2002

Tabela 9

*Medida da área superficial em relação com a porosidade de comprimidos de HPMC K15M variando a força de compressão*

Uma mudança no mecanismo de hidratação pode ser conseqüência de uma transição polimórfica do HPMC, ou alternativamente a uma transição na estrutura do compacto em conseqüência de quebra e recompressão, o que afetaria toda a configuração do sistema poroso. Procurou-se investigar esta hipótese através de medida de área superficial (método B. E. T.), com resultados mostrados à tabela 9. No caso das matrizes anteriores ao reprocessamento, a área superficial medida em m<sup>2</sup> / g diminuía bruscamente com forças de compressão bem superiores (3 toneladas), que uma compressora rotativa, onde se realizou a recompressão, dificilmente alcança. Nessa hipótese, se tomarmos como referência os valores encontrados anteriormente para 1 e 2 t (B. E. T. e Langmuir), observa-se um significativo aumento da área superficial após a recompressão, o que sem dúvida reflete uma alteração do sistema poroso. Até que ponto estes fatos se inter-relacionam, é uma perspectiva para futuros trabalhos.

# *Conclusão*

- O uso de um modelo matemático a dois expoentes (Weibull) se mostrou eficiente no tratamento de dados de liberação prolongada de quinina a partir de matrizes hidrofílicas e inertes para emprego na terapia da malária, quando executado por regressão não linear em algoritmo de gradientes (programa COMSTAT, Université Catholique de Louvain, Bruxelas), permitindo a estimação de parâmetros para comparação entre diversas cinéticas de dissolução.
- O parâmetro  $\beta$  estimado com o modelo de Weibull permitiu diferenciar os diversos tipos de cinética de liberação, descrevendo uma inflexão da curva relacionada ao comportamento da matriz dentro do meio de dissolução.
- A estimação do parâmetro  $n$  no modelo mais tradicional de Peppas, utilizado no mesmo algoritmo, permitiu caracterizar o mecanismo de liberação para cada tipo de matriz: em matrizes hidrofílicas há uma contribuição da erosão para a liberação da substância ativa. Para as matrizes inertes estudadas o mecanismo foi caracterizado como totalmente difusional.
- Em nenhum dos casos, a força de compressão utilizada exerceu influência sobre a velocidade de liberação, medida pela evolução do parâmetro  $T_d$  do modelo de Weibull. Em contraste, a concentração de agente matricial exerceu influência significativa sobre a velocidade de liberação.
- No ponto de vista da terapia da malária, formulações de ação prolongada foram mais eficientes *in vitro* no caso de matrizes hidrofílicas de HPMC K4M do que por matrizes inertes de Eudragit NE 30D, a mesmas concentrações de agente matricial.

- As curvas de velocidade de absorção de água pelas matrizes hidrofílicas, traçadas sobre resultados obtidos por meio de dispositivo especialmente desenvolvido, permitiram supor uma penetração predominantemente capilar a concentrações de polímero mais baixas, tendendo a difusional com concentrações mais altas de HPMC. Nenhuma relação entre velocidade de liberação e hidratação da matriz, hidrofílica ou inerte, foi evidenciada.
- Pelas curvas de velocidade de absorção de água, detectou-se uma mudança no mecanismo de hidratação de matrizes de HPMC K15M, cuja cinética de liberação se modificara em virtude de reprocessamento: a penetração de água sugere um modelo difusional, em contraste com um mecanismo anterior por capilaridade.
- A análise dos resultados de medida de área superficial por adsorção de nitrogênio líquido evidenciou uma alteração da estrutura dessas matrizes com aumento da porosidade, o que pode estar também relacionado à mudança de cinética de liberação após o reprocessamento.

*Referências  
Bibliográficas*

ALDERMAN, D.A. A Review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms. *Int. J. Pharma. Tech & Prod. Mfr.*, London, v. 5, n. 3, p. 1-9, 1984.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, **Diretrizes Programa Nacional de Verificação da Qualidade de Medicamentos**, Brasília, 2004, 30p.

BRASIL. Portaria Ministerial nº 1399 de 15 de dezembro de 1999. Regulamenta a NOB SUS 01/96 no que se refere às competências da União, estados, municípios e Distrito Federal, na área de epidemiologia e controle de doenças, define a sistemática de financiamento e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 16 Dez. 1999. Seção 1.

BRASIL. Resolução ANVISA – RE nº 482, de 19 de março de 2002. Determina a publicação do “Guia para Estudos de correlação In Vitro-In Vivo (CIVIV). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 20 Mar. 2002. Seção 1.

BRASIL. Resolução ANVISA – RE nº 901, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)”. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 02 Jun. 2003. Seção 1.

BRASIL. Portaria nº 1172/MS, de 15 de junho de 2004. Regulamenta a NOB SUS 01/96 no que se refere às competências da União, Estados, Municípios e Distrito Federal, na área de Vigilância em Saúde, define a sistemática de financiamento e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, 17 Jun. 2004. Seção 1.

BURI, P.; DOELKER, E. Formulation des comprimés à libération prolongées. II. Matrices hydrophilles. **Pharm. Acta Helvet.**, v. 55, n. 7-8, p.189-197,1980.

CARLI, F.; SIMIONI, L. Kinetics of liquid capillary penetration into inert polymer matrices. **Pharm. Acta Helvet.**, v. 53, n.11, p. 320-326,1978.

CARLI, F. ; CAPONE, G. ; COLOMBO, L. et al. Surface and transport properties of acrylic polymers influencing drug release from porous matrices. **Int. J. Pharm.**,v. 21, p. 317-329,1984.

CHONGSUPHARASIDOHI, T.; SABCHAROEN, A. ; ATTANATH, P. In vitro and in vitro sensitivity of falciparum malaria in thai children. **Ann. Trop. Paediatrics**, v.1, p. 21-26, 1981.

CID CÁRCAMO, E. **Control de calidad biofarmaceutico de medicamentos.** Santiago: Imprenta Balgraf Ltda., 1992. 362p.

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

DAVIES, P.J., TRIGGER, D. J., DUFFIELD, H. Apparently anomalous size analysis for some fine powders after micronization. **Labo-Pharma Prob. Tech.**, Paris, v. 32, n. 342, p. 383-385, 1984.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt. 1. p. v.1.5 - v. 1.5.3.

FORD, J. L., RUBINSTEIN, M.H. A; HOGAN, J. E. Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropylmethylcellulose matrices. **Int. J. Pharm.**, v. 24, p. 327-338, 1985.

GARNHAM, J. C.; RAYMOND, K.; SHOTTON, E., et al. The bioavailability of quinine. **J. Trop. Med. Hyg.** v. 70, p. 264-269, 1976.

GILLARD, J. Techniques d'approche de la microstruture des comprimés. **Labo-Pharma Prob. Tech.**, v. 246, p. 789-799 ,1975.

HALL, A. P.; CZERWINSKI, A. W.; MADONIA, E. C., et al. Human plasma and urine quinine levels following tablets, capsules and intravenous infusion. **Clin. Pharmacol. Therap.**, v. 14, p. 580-586, 1973.

HIGUCHI, T. ; RAO, A. N. ; BUSSE, L. W. ; SWINTOWSKY, J. J. The physics of tablet compression. II. The influence of degree of compression on properties of tables. **J. Am. Pharm. Assoc.**, v. 42, n. 4, 194-200, 1953.

JAEGER, A.; SAUDER, P.; KOPFERSCHMITT, J. et al. Clinical features and management of poisoning due to antimalarial drugs. **Med. Toxicol.**, v. 2, p. 242-273, 1987.

JAMALUDIN, A. ; MOHAMAD, M. ; NAVARATNAM, V. et al. Relative bioavailability of the hydrochloride, sulphate and ethyl carbonate salts of quinine. **Br. J. Clin. Pharmacol.** v. 25, n. 2, p. 261-263, 1988.

LABASTIE, M. Développement d'une formulation de quinine à action modifiée: contribution au traitement du paludisme. 2002. Tese (Doutorado) – Université Catholique de Louvain, UCL., Louvain La Newe, Bélgica, 2002.

LANGENBUCHER, F. Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. **J.Pharm.Pharmacol.**, v. 24, n. 12, p. 979-981 ,1972.

LOPES, C. M. ; LOBO, J. M. S ; COSTA ; P. Modified release of drug delivery systems: hydrophilic polymers. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 41, n.2, p.143-154, 2005.

MENEZES, C.M.S.; KIRCHATTER K.; DI SANTI, S.M. et al. In vitro Evaluation of quinidine sensitivity in Brazilian *Plasmodium falciparum* isolates: comparative analysis to quinine and chloroquine. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 43, n. 4, Aug. 2001. Disponível em : <http://www.scielo.br>. Acesso em : 01 Jun 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Brasília, 1999. 48p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Nacional de Saúde. **Manual Terapêutico da Malária**. Brasília, 2001, 104 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral do Programa nacional de Controle da Malária. **Febre: cuidado, pode ser malária.** Série A . Normas e Manuais Técnicos, Brasília, 2003, 24p.

MINISTÉRIO DA SAUDE, **A Malária no Brasil**, disponível em:

[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/be\\_malaria\\_01\\_2005.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/be_malaria_01_2005.pdf). Acesso: 07 Abr 2006.

OJOE, E.; MIYAUCHI, E.M.; SAKUDA, T. M. et al. Studies on controlled-release of theophylline from matrix tablet formulation. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, v. 39,n. 3, p. 204-207, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Malaria Historical Background**. Disponível em: [http://w3.who.org/EM/Section10/Section21/Section334\\_4008htm](http://w3.who.org/EM/Section10/Section21/Section334_4008htm) Acesso:17 Set 2005.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE. La lucha mundial contra el paludismo. **Boletim de la Oficina Sanitare Panamericana**. n. 116, p. 477-482, 1994.

ORME, M. Side effects of quinine and derivatives. **Acta Leidensia**. v. 55, p.75-86, 1987.

PAINTAUD, G.; ALVAN, G.; ERICSSON, O. The reproducibility of quinine bioavailability. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 35, n. 3, p. 305-307,1993.

PARROT, E. L. Compression. In: LIBERMAN, H. A.; LACHMAN, L. **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**, v. 2, 2 ed., Nova York: Marcel -Dekker, 1990. p. 207-211.

PEPPAS, N. A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers **Pharm. Acta Helv.**, v. 60, n. 4, p.110-111, 1985.

SALAKO, L. A. ; SOWUNMI, A. Disposition of quinine in plasma, red blood cells and saliva after oral and intravenous administrations to healthy adult Africans. **Eur. J. Clin. Pharmacol.** v. 42, n. 2, p.171-174,1992.

SHARGEL, I.; YU, A. B. C. **Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics.** 3ed. Connecticut, Prentice Hall, 1993. 625p.

SHEKESPEARE, P.J.; CABELKA, T. D. Reworkability of Sustained Release Tablet Formulations Containing HPMC Polymers. **Pharm. Technol.** , v. 7, p. 60-74,1992.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methycellulose (HPMC). **Adv. Drug Rev.**, n. 48, p. 139-157, 2001.

SKOUG, J. W.; HALSTEAD; G. W.; THEIS, D. L. et al. Strategy for the development and validation of dissolution tests for oral dosage forms. **Pharm. Technol.**, v. 20, n. 5, p. 58-72, 1996.

STORPIRTIS, S. **Biofarmacotécnica : fundamentos de biodisponibilidade, bioequivalência, dissolução e intercambialidade de medicamentos genéricos.** São Paulo: EdUSP,1999. 72p.

TAVARES, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos.** 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 561-565.

THE EXTRA PHARMACOPEA MARTINDALE, 33 ed., Pharmaceutical Press, London, 2002, p. 445-448.

UNITED States Pharmacopeia. 28 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2005, CD ROM.

WANWIMOLRUK, S. ; CHALCROFT, S. ; COVILLE, P. R. et al. Pharmacokinetics of quinine in young and elderly subjects. **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 85, n. 6, p. 717-719, 1991.

WAN, L.S.C ; HENG, P.W.S. ; WONG, L. F. Relation ship btween swetting and drug release in a hidrophilic matrix. **Drug Development and Industrial Pharmacy.**, v.19, n. 10, p. 1201-1210, 1993a.

WAN, L.S.C ; HENG, P.W.S. ; WONG, L. F. Liquid penetration into matrices, **S.T.P Pharma Sciences**, v. 3, n. 6, p. 477- 487, 1993b.

WANWIMOLRUK, S. ; KAEVVICHIT, S. ; TANTHANYAPHINANT, O. et al. Lack of effect or oral contraceptive use on the pharmacokinetics of quinine. **Br. J. Clin. Pharmacol.** v. 31, n. 2, p.179-181, 1991.

WARREL D.A.; MOLYNEUX, M.E.; BEALES P.F. Severe and complicated malaria. **Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 84, n. 2, p. 1-65, 1990.

WURSTER, D. E.; SEITZ, J. A. Drug release from solids III. Effect of changing surface – weight ratio on the dissolution rate. **J. Am. Pharm. Assoc. Sci Ed.**, Washington, v. 49, p. 335-338, 1960.

YORK, K. Particle slippage and rearrangement during compression of pharmaceutical powders. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 30, n.1, p. 6-10, 1978.