UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós - Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

SISTEMAS MATRICIAIS - OTIMIZAÇÃO DE
FÓRMULAS DE COMPRIMIDOS DO TIPO MATRIZ
INERTE CONTENDO OS AGENTES
TUBERCULOSTÁTICOS RIFAMPICINA E ISONIAZIDA

IDA CARAMICO SOARES

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:

Prof. Titular JOÃO HAIKAL HELOU

São Paulo
1992

Aos meus pais, Sivério e Gailute, e
aos meus filhos, Caio e Carolina,
pela compreensão, carinho
e dedicação.

**Agradecimento especial
ao Professor João H. Helou, orientador,
pela amizade e confiança em meu trabalho**

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Francis Puisieux, pelo acolhimento, amizade e colaboração durante o estágio realizado no "Laboratoire de Pharmacie Galénique et Biopharmacie" do "Centre D'Etudes Pharmaceutiques" da "Université de Paris XI".

Ao Professor Hatem Fessí, da Universidade de Paris, por sua colaboração na idealização deste trabalho e empenho na implantação de linha de pesquisa voltada às "Novas Formas Farmacêuticas".

Ao Professor Franco Maria Lajolo, Diretor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pela confiança e estímulo durante o desenvolvimento do "Projeto BID/USP".

Ao Professor João Fernandes Magalhães, Chefe do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pela amizade e colaboração constantes.

À Professora Maria José Roncada, Chefe do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP, por sua amizade e estímulo constantes.

Ao colega, Farmacêutico Darcio Calligaris, do Desenvolvimento Farmacotécnico da FURP, pela colaboração na realização do trabalho.

Aos amigos, Maria Aparecida Nicoletti e José Carlos Gomes, do Laboratório de Produção Farmacêutica (PROFAR) do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pela preciosa colaboração em todas as etapas deste trabalho.

Às estagiárias, Pricila Moraes Filleti e Katia Maria Furlan, por seu prestimoso auxílio na execução deste trabalho.

A José Eduardo Benedicto e Carlos Alberto Leal, por seu auxílio e boa vontade constante.

À Professora Elizabete Igne Ferreira, que nos permitiu o uso dos Laboratórios de Química Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, e à Dra. Maria Ines de Almeida Gonçalves, pela gentileza da orientação na utilização dos equipamentos.

Aos médicos, Dr. Arnaldo Baroni Pinheiro, do Departamento Médico da FURP, Dr. Jorge Afirene e Dr. Fernando Fiuza, do Instituto Clemente Ferreira, pela orientação quanto aos aspectos farmacológicos e terapêuticos envolvidos na elaboração do trabalho.

À Professora Margarida Maria Mattos Brito de Almeida, da Área de Tisiologia do Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP, pela gentileza e

colaboração no fornecimento de dados sobre a tuberculose no Brasil.

À Professora Maria do Carmo Nicoletti do Departamento de Informática da Universidade Federal de São Carlos, pela presteza na orientação quanto aos estudos estatísticos envolvidos no trabalho.

Ao Professor Francisco Louzada Neto, do Departamento de Estatística da Universidade Federal de São Carlos, pela colaboração na realização dos estudos estatísticos de otimização.

À Bibliotecária Moema Rodrigues dos Santos, da Biblioteca do Conjunto das Químicas da Universidade de São Paulo, pela gentileza em efetuar a revisão crítica das referências bibliográficas.

À FURP - Fundação para o Remédio Popular, pela colaboração no desenvolvimento do trabalho.

Ao "Projeto BID/USP" pela bolsa concedida para realização de estágio na Universidade de Paris, sem a qual a realização deste trabalho não teria sido possível.

A todos aqueles que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

IDA CARAMICO SOARES

SISTEMAS MATRICIAIS - OTIMIZAÇÃO DE FÓRMULAS DE COMPRIMIDOS
DO TIPO MATRIZ INERTE CONTENDO OS AGENTES TUBERCULOSTÁTICOS
RIFAMPICINA E ISONIAZIDA

COMISSÃO JULGADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador

Primeiro Examinador

Segundo Examinador

Terceiro Examinador

Quarto Examinador

São Paulo, 13 de março de 1992

APRESENTAÇÃO

RESUMO/SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Sistemas terapêuticos	01
1.1.1. Sistemas de liberação direcionada	08
1.1.2. Sistemas de liberação programada	09
1.1.3. Vias de administração	12
1.1.4. Materiais poliméricos	13
1.1.5. Derivados da celulose	15
1.1.6. Sistemas matriciais	18
1.1.6.1. Difusão	18
1.1.6.2. Técnicas de preparação	20
1.1.6.3. Comprimidos e comprimidos matriciais	22
1.2. Tuberculose	28
1.2.1. Características da Doença	28
1.2.2. Rifampicina	34
1.2.3. Isoniazida	36
1.3. Farmacocinética	39
1.4. Otimização	41
2. OBJETIVOS	43
3. MATERIAL E MÉTODOS	44
3.1. Formulações contendo rifampicina	44
3.1.1 Níveis de variáveis independentes	45
3.1.2. Matrizes contendo rifampicina	46
3.1.3. Descrição das variáveis independentes	47
3.2. Formulações contendo isoniazida	47
3.2.1. Níveis das variáveis independentes	48
3.2.2. Matrizes contendo isoniazida	49
3.2.3. Descrição das variáveis independentes	50

3.3. Matérias- ⁸ rimas	50
3.4. Equipamentos	51
3.5. Métodos	52
3.5.1. Compressão	52
3.5.2. Doseamento dos princípios ativos	52
3.5.3. Tempo de desagregação	52
3.5.4. Friabilidade	53
3.5.5. Ângulo de repouso	53
3.5.6. Dureza	53
3.5.7. Dissolução	53
3.6. Otimização estatística	54
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	56
4.1. Caracterização analítica dos princípios ativos	56
4.1.1. Rifampicina	56
4.1.2. Isoniazida	56
4.1.3. Associações de rifampicina e isoniazida	57
4.2. Formulações contendo rifampicina	62
4.2.1. Análise da dissolução do princípio ativo	62
4.2.1.1. Diferenciação da velocidade de liberação	62
4.2.1.2. Aplicação da Equação de Higuchi	64
4.2.1.3. Influência das variáveis independentes na percentagem de fármaco liberado	64
4.2.2. Características físico-químicas das matrizes	68
4.2.3. Avaliação dos resultados	68

4.3. Formulações contendo isoniazida	72
4.3.1. Etapas de pré-formulação	72
4.3.2. Análise da liberação do princípio ativo	72
4.3.3. Determinação da velocidade de liberação	76
4.3.4. Características físico-químicas	76
4.3.5. Análise multidimensional	78
4.3.6. Otimização	91
4.4. Sistemas matriciais	96
5. CONCLUSÕES	100
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102

APRESENTAÇÃO

APRESENTAÇÃO

Um dos principais eixos da pesquisa farmacêutica tem sido a procura de novas moléculas ativas, susceptíveis de produzir novos e mais específicos efeitos terapêuticos. Embora esta busca seja ainda fundamental, uma real contribuição ao melhoramento da atividade farmacológica pode ser encontrada nos processos farmacotécnicos, através de recursos capazes de alterar características físico-químicas e biológicas importantes na definição da atividade destes compostos.

A vetorização ou transporte dos princípios ativos em estruturas vesiculares como lipossomas e nanocápsulas promove alterações na afinidade do fármaco por células e tecidos, aumentando sua especificidade; compostos de inclusão, como as ciclodextrinas, alteram principalmente as características da solubilidade do fármaco, facilitando sua absorção; as formas de liberação modificada permitem o aprimoramento da fase de liberação do fármaco contido na forma farmacêutica, facilitando o controle de sua biodisponibilidade.

Assim a "Farmacotécnica Moderna" volta-se ao aprimoramento e desenvolvimento de formulações mais ativas, mais específicas e que provoquem menores danos aos pacientes que venham delas se utilizar.

Tendo por meta atuar sobre a velocidade de liberação de fármacos de primeira escolha no tratamento da tuberculose, doença de importância na Saúde Pública nacional, rifampicina e isoniazida, procuramos desenvolver e otimizar formulações de comprimidos do tipo matriz hidrofílica, acompanhando a influência de diferentes fatores na biodisponibilidade dos fármacos, estudada "in vitro".

As reais vantagens das novas formulações, relativas à manutenção do efeito terapêutico com redução da frequência de administração dos medicamentos, minimização de efeitos colaterais e diminuição da quantidade de fármacos necessária para obtenção da ação, poderão ser comprovadas, em estudos subsequentes, através de análises "in vivo" e ensaios clínicos.

RESUMO/SUMMARY

RESUMO

Foram desenvolvidas formulações de comprimidos do tipo matriz hidrofílica, contendo hidroxipropilmetil celulose, visando a liberação prolongada de rifampicina e isoniazida.

Estudos de biodisponibilidade avaliaram a influência do pH do meio de dissolução da acidificação e alcalinização da matriz da modificação de porosidade e tortuosidade; das técnicas de preparação e da razão fármaco-agente formador da matriz.

Os métodos de otimização e de estudos de correlação envolveram um plano experimental com quatro variáveis independentes e cinco níveis para cada uma.

Para cada característica analisada foi construída uma equação, por regressão múltipla e a influência de cada variável independente foi analisada através de curvas iso-resposta.

SUMMARY

It was developed cellulose hidrophilic matrices, in order to provid a controlled release of isoniazid and rifampicin, anti-tuberculosis agents.

The study of bioavailability brings to light the influence of the pH of the dissolution medium; of the acidification and alkalization of the die; of the porosity and tortuosity of the production technic and of the drug-matrix raio.

The optimization methods and correlational studies envolved an experimental plan with four independent variable and levels per variable.

For each response variable, a multiple regression equation is established and the influence of each independent variable is identified by plotting combined and isoresponse curves.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Formas farmacêuticas podem ser planejadas de modo a otimizar a eficácia terapêutica do fármaco nelas contido, constituindo-se assim, "sistemas terapêuticos", a partir dos quais torna-se possível a administração controlada das substâncias ativas (07, 18).

Há várias razões para a crescente importância do desenvolvimento dos sistemas de liberação controlada de fármacos, como a ocorrência de diminuição da eficiência terapêutica devido a efeitos indesejáveis ou a necessidade de administração do medicamento sob assistência constante, num hospital ou posto de saúde. A redução da frequência de doses administradas, o aumento da eficiência por direcionamento do fármaco ao sítio de ação, a redução da quantidade de princípios ativos administrada, a liberação uniforme do fármaco, são objetivos, até o momento, parcialmente atingidos.

A administração do medicamento é condicionada por fatores de diversas naturezas, como as características do fármaco, a via de administração a ser utilizada, a doença e os sítios de ação visados, as condições do paciente, a dosagem necessária e as formas de administração.

1.1. Sistemas Terapêuticos

Observando-se a interação da forma farmacêutica com o organismo, pode-se identificar diferentes fases, decorridas entre a ingestão e a eliminação das substâncias ativas: liberação do princípio ativo da forma farmacêutica para o meio orgânico; absorção ou passagem destas substâncias para o interior dos compartimentos líquidos celulares ou extracelulares; distribuição da substância ativa pelo organismo; metabolização, com formação de derivados ativos ou inativos e excreção, de parte da substância inalterada e dos seus metabólitos.

Estas fases (83, 115) podem ser analisadas sob dois aspectos fundamentais: tempo e espaço. O tempo, por sua implicação na velocidade com que surgirão os efeitos biológicos, a partir da administração do medicamento, e o espaço, pela amplitude e a localização destes efeitos.

Os estudos farmacocinéticos procuram relacionar estes fatores com a dose administrada, considerando que a ação é dependente da concentração do fármaco nos sítios de ação ((83). Devido às deficiências das técnicas e recursos analíticos, na maior parte das vezes não é possível conhecerem-se as reais concentrações dos fármacos nos tecidos, utilizando-se o sangue como parâmetro comparativo, inferindo-se que a concentração plasmática do fármaco será proporcional à sua capacidade de ação. Outras determinações, como nível de excreção ou quantificação de enzimas

envolvidos nos processos metabólicos tem sido empregados com o propósito de avaliar-se a biodisponibilidade da substância administrada.

Analisando-se o perfil de um gráfico que represente a concentração plasmática de um fármaco em função do tempo após sua administração, evidenciam-se as diferentes etapas do processo (Figura 1).

O intervalo de tempo decorrido desde o instante da administração até o surgimento da substância no sangue e a obtenção dos níveis plasmáticos máximos é dependente da via de administração utilizada, da forma farmacêutica e sua formulação, e das propriedades físico-químicas dos compostos. Neste período, deverá haver a liberação do fármaco da forma farmacêutica e sua absorção, sendo a solubilidade um dos fatores limitantes desta fase. Além disso, propriedades como grau de ionização, tamanho de moléculas e afinidade pelas membranas biológicas são fundamentais na duração deste período.

Em seguida, o fármaco será distribuído aos fluídos celulares e intersticiais. O sangue é o veículo responsável por este transporte, portanto órgãos mais ricamente irrigados, como coração, fígado, rins e cérebro apresentarão maiores concentrações dos fármacos após período de tempo mais curto, comparados aos músculos, demais víceras, pele e tecido adiposo. A difusão através das membranas é um dos fenômenos determinantes do mecanismo envolvido na

permeabilidade celular (83). Processos metabólicos específicos serão desencadeados pela presença das substâncias, levando à formação de derivados que poderão ser reabsorvidos ou excretados através das diversas vias de eliminação, como urina e fezes. Embora ocorram concomitantemente, pode-se observar pelas curvas de nível plasmático a predominância de cada um dos processos ou etapas, com o decorrer do tempo.

O medicamento ideal seria aquele administrado em uma única dose para todo o tratamento, que depositasse a substância ativa exatamente sobre seus receptores específicos. Esta seria a situação extrema, e o que se tem procurado, atualmente, é uma adequação temporal e espacial da administração dos fármacos ao organismo (47).

Recursos farmacotécnicos tem sido empregados com a finalidade de atuar sobre a forma farmacêutica de modo a modificar e controlar cada uma destas fases (Quadro 1), surgindo assim as denominadas "novas formas farmacêuticas".

Figura 1. Curva esquemática do perfil de nível plasmático de um medicamento, administrado através de diferentes vias e formas farmacêuticas

Novas Formas Farmacêuticas

Liberação	Matrizes poliméricas hidrofílicas, matrizes graxas, formas sólidas revestidas, pellets, bombas osmóticas, compostos de inclusão.
Absorção	Lipossomas, nanocápsulas, microcápsulas, emulsões múltiplas.
Distribuição	Vetores "pilotados"

Quadro 1. Principais fases otimizadas através de recursos farmacotécnicos (16, 19, 20, 27, 40, 47, 105).

Os primeiros estudos sobre a incorporação de princípios ativos em sistemas poliméricos ocorreram nos anos 50, no desenvolvimento de produtos agrícolas. Na década seguinte surgiram as primeiras aplicações humanas. Atualmente, é muito importante o desenvolvimento industrial de novos polímeros, com características de biocompatibilidade que os tornam excelentes excipientes de uso farmacêutico. Grande número de sistemas poliméricos de liberação controlada estão atualmente em estudos ou já comercializados; (03, 09, 48).

SEGOT-CHICQ, 1985 (115), classificou os sistemas poliméricos seguindo o mecanismo de controle da liberação do princípio ativo incorporado em:

A. Sistemas controlados por difusão

A.1. Sistemas reservatórios

A.2. Sistemas matriciais

B. Sistemas controlados quimicamente

B.1. Sistemas biodegradáveis

B.2. Sistemas de cadeias poliméricas

C. Sistemas ativados pela penetração de solvente

C.1. Sistemas com intumescimento

C.2. Sistemas controlados por pressão osmótica

D. Sistemas ativados por ondas magnéticas ou ultrassônicas.

Os sistemas controlados por difusão são os mais frequentemente estudados e utilizados. A difusão pode ocorrer através da estrutura polimérica, entre os espaços moleculares ou no interior do reservatório poroso e repleto pelo líquido de dissolução. Distinguem-se, assim, os sistemas matriciais e sistemas reservatórios.

o Nos sistemas reservatórios o princípio ativo, em estado sólido, solução ou suspensão, estará envolto por um filme polimérico, que constitui a membrana responsável pelo controle da liberação.

o Nos sistemas matriciais, o fármaco é disperso uniformemente na massa sólida do polímero, dissolve-se pela presença dos fluídos de eluição que penetram no sistema e difunde-se ao exterior através dos espaços porosos e intermoleculares. Pode-se considerar diferentes tipos de sistemas matriciais, nos quais fármaco estará disperso ou dissolvido num material de natureza porosa ou não porosa.

Sistemas controlados por dissolução apresentam liberação do fármaco dependente da velocidade de dissolução, como no caso de formas sólidas recobertas com materiais pouco solúveis, ou na incorporação dos princípios ativos em excipientes de baixa solubilidade.

Alguns sistemas sofrem erosão. As matrizes são produzidas com materiais biodegradáveis sendo a liberação função desta lenta desagregação da matriz. Neste sistema, muitos fatores estão envolvidos, tornando-se difícil o controle da velocidade de dissolução (47).

1.1.1. Sistemas de Liberação Direcionada

Sistemas de liberação direcionada ("targeted delivery systems") procuram atuar especialmente sobre a distribuição espacial dos compostos terapeuticamente ativos (47). Os "alvos" a que são direcionados podem ser órgãos, tecidos e células. A administração e a liberação seletiva do fármaco sobre o órgão doente propicia a redução dos efeitos colaterais e a diminuição da dose, por estarem rapidamente biodisponíveis em seu sítio de ação (77).

O direcionamento ao sistema gastro-intestinal pode ser obtido através das formas mastigáveis, de dissolução bucal, gástrica e entérica, que propiciarão liberação e absorção nas condições pré-determinadas pelo formulador (39,82). Formas de transporte denominadas "vetores" podem ser ainda mais específicos. Constituídos de sistemas vesiculares ou dispersos, apresentam partículas preferencialmente captadas pelos órgãos do sistema retículo-endotelial, principalmente o fígado, evitam em grande parte a dispersão da substância que transporta. O aprimoramento destes sistemas coloidais e poliméricos, pelo acoplamento a substâncias direcionadoras, como anticorpos monoclonais, resulta em sistemas

reconhecidos especificamente pelas células-alvo (45, 47, 50, 63, 99).

1.1.2. Sistemas de Liberação Programada

Sistemas de liberação programada procuram atuar sobre o tempo envolvido no processo de liberação do fármaco, responsável por sua biodisponibilidade.

Deve-se distinguir os termos "ação" e "liberação", que muitas vezes são empregados indiferentemente. A ação, segundo Ségot-Chicq, (115) é uma noção farmacocinética, estabelecida "in vivo" relacionada com a concentração plasmática medida enquanto que a liberação é determinada através de experimentos "in vitro", a partir de critérios pré-estabelecidos e relaciona-se com as características intrínsecas da forma farmacêutica.

As formas de ação retardada apresentam, em comparação com as formas convencionais, prolongamento do período de latência, ou do intervalo de tempo transcorrido entre a administração do medicamento e a observação do princípio ativo na corrente sanguínea. Sua ação não é necessariamente prolongada. Este é o caso, principalmente das formas sólidas gastro-resistentes ou entéricas. Não há programação da velocidade de liberação, apenas do início da liberação.

As formas de ação repetida reproduzem a concentração plasmática obtida após a administração de doses múltiplas do fármaco. Duas ou mais doses do princípio ativo são liberadas após a ingestão única do medicamento. Este é o caso dos microgrânulos revestidos, contidos em cápsulas gelatinosas. Esta forma apresenta inúmeros problemas quanto a regularidade e reprodutibilidade de liberação (124).

As formas de ação prolongada devem permitir a liberação constante do fármaco, mantendo o nível plasmático em patamar contínuo, com concentração eficaz, por períodos prolongados. Para manutenção desta concentração plasmática, muitas vezes a forma farmacêutica deverá conter quantidade do fármaco superior àquela presente na forma convencional. Observa-se lento decaimento dos níveis sanguíneos após a obtenção dos valores máximos. A liberação prolongada pode, em função das características físico-químicas dos fármacos e das condições fisiológicas, não propiciar a ação prolongada pois, um princípio ativo, liberado em pequenas frações, pode sofrer degradação intensa, pela não saturação dos mecanismos metabólicos, constituindo-se assim em desvantagem à ação terapêutica (115). As formas de liberação sustentada propiciam a manutenção da concentração plasmática constante durante intervalo de tempo notadamente mais longo que uma forma convencional. Após o estabelecimento da concentração plasmática eficaz, a quantidade de princípio ativo que alcança o fluxo sanguíneo por unidade de tempo compensa a quantidade metabolizada e eliminada. Estas formas reproduzem cinética de liberação independente do tempo, ou de ordem

zero e representam as condições teóricas ideais, que na prática, nem sempre são observadas, pois dependem também da geometria de sistema.

Para uma geometria clássica, na forma de comprimido a ser administrado por via oral, obtem-se normalmente a liberação prolongada do princípio ativo, através de sistemas que permitem a manutenção, por longos períodos, de nível plasmático suficiente para garantir o efeito terapêutico. Estes períodos são funções também da via de administração utilizada.

Figura 2. Perfil das concentrações plasmáticas obtidas após administração de diferentes formas de liberação modificada (115)

1. Forma convencional
2. Forma de ação retardada
3. Forma de ação repetida
4. Forma de ação prolongada
5. Forma de ação sustentada

1.1.3. Vias de Administração

As vias de administração tem importância fundamental nos períodos de manutenção da ação. Sistemas transdérmicos ou bioadesivos, podem prolongar a ação por 12 a 24 horas ou mais e mesmo por vários dias (115). Sistemas para administração oral dependem do trânsito gastro-intestinal. Estudos com técnicas de leitura em Raio X, empregando

sulfato de bário como material opaco, realizados por Srinivas, em 1966 (123), descrevem a passagem do produto pelo estômago e intestino. Diferenças individuais poderão provocar diferentes efeitos de ordem quantitativa, podendo ocorrer desde ausência da ação até efeitos ou acidentes tóxicos (89).

1.1.4. Materiais Poliméricos

Para a realização destas formas farmacêuticas, é necessário o conhecimento dos materiais de natureza polimérica a serem empregados. Estes podem ser de origem natural, como gelatina, albumina, caseína, mas com mais frequência os derivados sintéticos adaptam-se melhor aos objetivos visados em cada formulação. A escolha do polímero está na dependência do mecanismo de liberação e da forma farmacêutica desenvolvida, e podem ser subdivididos em hidrófobos, hidrófilos e biodegradáveis (32). Entre os polímeros hidrófobos são mais empregados o acetato de celulose secundária utilizado na preparação de sistemas osmóticos, e copolímero de etileno e acetato de vinila (EUA e polidimethylsiloxana (PDMS), utilizados na preparação de sistemas reservatórios, matriciais e de revestimento.

Caracterizam-se por sua baixa molhabilidade, que torna a forma farmacêutica resistente ao contato com os tecidos e fluidos orgânicos ao mesmo tempo em que permitem a solubilização de certos princípios ativos não hidrossolúveis.

Os polímeros hidrófilos são na grande maioria dos casos, aqueles capazes de formar estruturas reticulares limitadas. Uma vez embebidos, formam hidrogéis capazes de limitar a difusão, constituindo membranas de sistemas reservatórios ou suportes de matrizes, controladoras de liberação. São muito estudados a polivinil-pirrolidona, a poliacrilamida, os polialcoois de vinila e polimetacrilatos (32).

A administração por via oral de medicamentos de ação prolongada torna-se desafio constante, pois além da formulação eficaz quanto ao controle de liberação, procura-se o prolongamento da permanência do medicamento no trato digestivo, através de recursos como o desenvolvimento de formas do tipo bomba osmótica, formas flutuantes e sistemas bioadesivos (32).

Os excipientes utilizados com estas finalidades podem ser de natureza hidrofílica, hidrofóbica e dependentes do pH. Entre os hidrofílicos, destacam-se derivados da celulose (108), como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxietilcelulose (HEC), etilcelulose (EC), metilcelulose (MC), ácidos poliacrílicos, ácidos acrílicos e seus ésteres, polivinil pirrolidona (PVP) e os polietilenoglicóis (PEG). Entre os hidrofóbicos destacam-se a cera branca, cera de carnaúba, parafina, monoestearato de glicerila, e óleos vegetais hidrogenados

(47). Da seleção dos constituintes dependerá as características finais do produto.

Os sistemas matriciais, constituídos de dispersões homogêneas do princípio ativo no suporte inerte, hidrofílico ou lipofílico resistente a degradação favorecem a obtenção de comprimidos através de tecnologia simples e de baixo custo.

1.1.5. Derivados da Celulose

As vantagens do desaparecimento por si próprio, do organismo, após a liberação do fármaco nele contido, explica o grande interesse na utilização dos polímeros biodegradáveis. Entre os polímeros hidrófilos, que apresentam ligações lábeis, facilmente solúveis, destacam-se as poliamidas, poliesteres e poliacetatos.

As modificações na celulose sintética implicam na formação de éteres de álcalis, hidroxiálcalis e alquilhidroxialquil de celulosas. Especialmente empregados na obtenção de produtos farmacêuticos são a metilcelulose (MC), o hidroximetil celulose (HMC) a hidroxipropilmetil celulose (HPMC) a etilhidroximetil celulose (EHMC), a hidroxietil celulose (HEC) e a hidroxipropil celulose (HPC). (Fig. 3).

Estes derivados são polímeros lineares, hidrocolóides não iônicos, de viscosidades diferentes, utilizados na obtenção de matrizes, na formação de filmes e na bioadesão.

As soluções da maior parte dos éteres de celulose possuem a propriedade de formarem reversivelmente, a estrutura de gel, a dada temperatura.

Figura 3. Estrutura da celulose

A hidroxipropilmetil celulose (Fig. 4) será utilizada como formador da matriz inerte para obtenção dos comprimidos de liberação controlada contendo os agentes tuberculostáticos.

Para sua obtenção, utiliza-se o óxido de propileno juntamente com o cloreto de metila, para que ocorra substituição do grupo hidroxipropil sobre as unidades glucoanidras. Este grupo substituinte ($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$) contém uma hidroxila secundária, sobre o carbono 2, podendo

representam o grau de substituição. Por exemplo, se as três posições possíveis de cada unidade são substituídas o grau de substituição é 3.

A viscosidade aparente dos éteres de celulose é proporcional ao peso molecular ou ao comprimento da cadeia. A viscosidade deve ser estabelecida em uma solução aquosa a 2% e a 20 °C. A viscosidade das soluções aumenta com o aumento da concentração e diminui com o aumento da temperatura, até o ponto de formação de gel. Os produtos são insolúveis, formando dispersões em água. Uma solução torna-se gel a uma temperatura específica para cada tipo, em média a 60°C (72). Alguns compostos alteram esta temperatura, como por exemplo, o cloreto de sódio, que provoca diminuição e o etanol que provoca aumento deste valor.

Características de solubilidade em solventes não aquosos, como cloreto de metileno, metanol, etanol isopropanol e clorofórmio permitem a aplicação de derivados da celulose em sistemas de revestimento.

1.1.6. Sistemas Matriciais

1.1.6.1. Difusão

Nos sistemas controlados por difusão, como nos sistemas matriciais o mecanismo de transporte dos fármacos pode ser descrito segundo a lei de Fick:

$$\text{Equação 1:} \quad J = -D \frac{dc}{dx}$$

$$\text{Equação 2:} \quad \frac{dc}{dr} = D \frac{d^2c}{dx^2}$$

Em que: J = fluxo de material (mol ou g/cm²)

D = coeficiente de difusão do fármaco ($\frac{\text{cm}^2}{\text{seg}}$)

C = concentração da substância que se difunde
(em mol ou g/cm²).

x = distância percorrida pela difusão.

t = tempo de difusão.

Sistemas de geometria simples, como esferas e comprimidos, obedecem a este modelo (115). A partir das equações 1 e 2, Higuchi desenvolveu célebre modelo de equações que relaciona a quantidade de massa liberada por difusão por unidade de área (56).

Considera, para isto, modelos de superfície plana, circular, impermeabilizada em uma das faces e nas laterais, da forma farmacêutica comprimido, de modo a que ocorra uma liberação ou difusão unidimensional, conforme a Equação de Higuchi (Equação 3) (94, 95, 114), na qual todas as variáveis deverão ser determinadas experimentalmente.

$$\text{Equação 3:} \quad Q = \frac{DE}{T} (2A - E^C) C t$$

Em que:

- Q = quantidade de fármaco liberado por unidade de área exposta ao solvente.
- D = é o coeficiente de difusão do fármaco no solvente.
- E = é a porosidade da matriz.
- T = é a tortuosidade da matriz.
- A = é a concentração de fármaco sólido na matriz.
- C = é a solubilidade do fármaco no solvente.
- t = é o tempo.

Muller, em 1982 (86) estuda a cinética da liberação de fármacos em matrizes "peletizadas", confirma a liberação segundo modelo de Higuchi e afirma que nos primeiros momentos a velocidade de liberação é função da dissolução, sendo dependente da área superficial da matriz e de seu conteúdo em princípio ativo. São importantes as descrições e estudos cinéticos (71), métodos para cálculos de tortuosidade ou porosidade em matrizes graxas (113, 114, 120) na presença de polímeros hidrofílicos (35), e nos casos em que estão envolvidos mecanismos de erosão (65).

1.1.6.2. Técnicas de preparação

Matrizes são misturas uniformes dos princípios ativos, excipientes e polímeros, que serão compactados em uma forma sólida. Os polímeros podem ser hidrofílicos, hidrófobos, totalmente insolúveis ou dependentes do pH.

Um comprimido matricial é uma forma sólida, contendo um princípio ativo, e os demais excipientes necessários, como diluente, aglutinante e lubrificante.

Os componentes das formulações empregados com a finalidade de controlar a dissolução podem ser incorporados a seco ou como suspensões e soluções (39).

A matriz poderá ser obtida por moldagem ou após granulação úmida (09, 35, 98).

Malfroid (80), estuda características de matrizes obtidas por compressão direta a partir de diversos derivados de celulose em teores variando entre 25 a 50% e baixo teor (6%) de princípio ativo.

Estudos de biodisponibilidade descrevem a influência de características como pH do meio de dissolução e do microambiente da matriz (80) e relatam a variação não significativa da velocidade de liberação do princípio ativo em função da dureza (59).

São descritas as propriedades da compactação de matrizes obtidas com materiais insolúveis (92) e matrizes monolíticas (17) com liberação constante e prolongada. Desai (28), estuda os fatores presentes durante a preparação e que podem influenciar a cinética de difusão. Matrizes poliméricas hidrofílicas nem sempre mostram liberação independente do tempo (52), além de ser discutida a

influência da força de compressão na obtenção das matrizes (52).

1.1.6.3. Comprimidos e comprimidos matriciais

Os comprimidos que constituem sistemas matriciais além das propriedades decorrentes de sua estrutura particular devem possuir as características descritas para as formas sólidas tradicionais, para que ocorram reprodutibilidade de dosagem e comportamento físico-químico adequado à produção, transporte e armazenamento.

A forma cristalina, observada em microscópio convencional ou de alta resolução, influencia não só as propriedades de dissolução e absorção dos princípios ativos sólidos, como também as propriedades físicas dos comprimidos (51). Mostram-se bastante adequados os sólidos pertencentes ao sistema cúbico de cristalização (74). Bouché, em 1985 (12), demonstra a importância e a variabilidade na biodisponibilidade além de problemas de estabilidade das formas polimórficas de fármacos.

Cada componente da formulação deverá ser homogeneamente disperso na mistura e a tendência à separação deve ser minimizada (82).

Para tanto, as partículas deverão ter mesmo tamanho, formato e densidade semelhante. A influência do tamanho de partículas é importante ainda nos fármacos em que a

dissolução é fator limitante do seu nível de absorção, tornando portanto, as doses terapêuticas dependentes do tamanho de partícula (41). Boullay, em 1985 (13), descreve a relação entre o processo de dissolução e a área total da interface sólido/líquido e a transferência de massa de uma fase sólida a líquida, intensificada pela micronização, e Davies (26), demonstra limites nos valores mínimos de tamanho de partículas nos quais há maior atividade terapêutica de alguns fármacos.

As propriedades de superfície das partículas sólidas relacionam-se diretamente com as forças de coesão, adesão e fricção envolvidas.

Estas refletem-se especialmente nas características reológicas dos sólidos, representadas pelo fluxo, analisado entre outras, pelas medidas de ângulo de repouso e velocidade, analisada, normalmente pelas medidas de volume aparente dos sólidos (33).

Para a melhoria dos fatores de fluxo pode-se intervir de diversos modos: na forma e tamanho de partículas, através de misturas e granulação dos pós e sua posterior seleção quanto ao tamanho; na técnica de fabricação dos comprimidos, modificando-se equipamentos e ambiente externo; ou adicionando-se substâncias promotoras de fluxo, representadas principalmente pelos lubrificantes.

As moléculas dos lubrificantes podem ter características hidrofílicas lipofílicas ou de silicatos, como polietilenoglicóis (4.000, 6.000, 8.000); lauril-sulfatos (sódio, magnésio); polissorbatos; benzoato (sódio); estearatos (magnésio, zinco, cálcio); ácido esteárico; sílica coloidal; talco; óxidos (magnésio); óleos vegetais; parafinas e graxas (74, 82, 97, 118, 119). Sua atividade é função da concentração, da tenuidade dos pós e do tempo de mistura, e se refletirá nas propriedades de fluxo, importante também na preparação das demais formas farmacêuticas sólidas, como cápsulas gelatinosas (68, 102), nos aspectos cinéticos de dissolução e desagregação, além da friabilidade e dureza (74, 118).

Os lubrificantes atuam diminuindo as cargas eletrostáticas resultantes do fluxo do material sólido durante o processamento e reduzindo a fricção entre as interfaces produto/equipamento (39).

Os valores de ângulo de repouso representam as propriedades de coesividade do material sólido. Aqueles com ângulo de repouso menores que 40° são classificados entre os sólidos de livre escoamento, sendo que, a fluidez diminui notadamente quando este valor é superior a 50° (25, 104, 110). Há boa correlação entre ângulo de repouso e densidade aparente, porém nem sempre a alta velocidade de fluxo corresponde a um pequeno ângulo de repouso. Observa-se maior ângulo de repouso devido às maiores forças de fricção e forças de coesão de van der Waal's (11, 97, 111, 125).

Vários métodos tem sido propostos para determinação de valores (42, 128). Sabe-se que também a umidade pode alterar estas propriedades reológicas (74, 126). Se as partículas forem comprimidas o suficiente para produzir-se deformação plástica ou esmagamento, as propriedades mecânicas tornam-se também importantes e deverão descrever as interações partícula-partículas dos pós e granulados utilizados (55). Os melhores sólidos são os que sofrem deformação plástica quando sujeitos a pressão externa (122), e é importante o desenvolvimento de métodos que permitam a obtenção de parâmetros de compressibilidade (130).

A fim de acentuar as forças de adesão, permitindo a obtenção de comprimidos estáveis são utilizados excipientes com finalidades agregantes, ou agentes aglutinantes. Muitos aglutinantes são de natureza polimérica, de origem natural, como amido, gelatina e derivados de celulose, ou gomas (de arábica, adragante polietilenoglicol, polivinilpirrolidona) (39,59, 96).

Rowe, (1989), (107) relaciona o trabalho de coesão e adesão entre substrato e aglutinante com a polaridade das substâncias.

Atuando no sentido inverso à aglutinação, os desagregantes influenciam marcadamente as velocidades de desagregação e dissolução. Estes podem ser representados pelas resinas catiônicas (Amberlite), derivados de celulose,

e principalmente o amido e seus derivados que visam favorecer rápida desagregação (01, 10, 11, 82).

O mecanismo de ação dos desagregantes tem sido estudado por diversos autores (60, 61, 70, 79).

A resistência mecânica do comprimido, à pressão externa, ao choque e atrito pode ser avaliada através de medidas de dureza e friabilidade e relacionam-se com as propriedades físicas do pó (42, 43, 64). Estudo de correlação entre os diversos fatores não mostrou influência do tamanho dos grânulos na dureza do produto, embora esta fosse maior em função do aumento da força de compressão (58). Comprimidos de liberação controlada, com diferentes durezas e peso constante, não apresentaram diferenças importantes quanto à liberação "in vitro" (59). A resposta elástica dos sólidos, ao excesso de pressão exercida pode explicar a tendência ao "capping" ou descabeçamento do comprimido durante a sua produção; outros fatores, como retenção de ar, por força de compressão insuficiente (116) ou ainda, lubrificante não adequado à formulação, também poderão estar presentes e se refletir nas medidas de friabilidade.

A manutenção das características físicas das formas sólidas é tão importante quanto a estabilidade química dos princípios ativos, pois influenciarão intensamente as propriedades biofarmacêuticas do produto. Mesmo no estado sólido, poderão ocorrer interações e incompatibilidades

entre excipientes e fármacos. Migrações e difusões explicam algumas degradações e até formações de complexos, que são dependentes dos grupos funcionais, das condições de temperatura, umidade e tempo de estocagem (34, 37, 46, 53, 67, 78, 93, 119).

Durante os processos produtivos, fenômenos dinâmicos e estáticos (57), desencadeados pela energia de fricção, atrito e compressão, em presença de umidade ou estruturas químicas polarizáveis ou ionizáveis, poderão provocar alterações importantes, como fusão ou dissolução parcial dos componentes (101), com formações de complexos e formas polimórficas (72). Estes fenômenos decorrem, normalmente de trocas energéticas, com liberação de calor (39, 65, 66, 88).

A análise do balanço energético e avaliação termodinâmica de ligações ocorridas durante a compressão descrevem as energias envolvidas no processo (39, 65, 66, 100). A força de compressão assimilada pelas partículas depende de fatores como as propriedades dos sólidos e tamanho dos punções (38, 61). A velocidade de dissolução pode não ser alterada pela variação na força de compressão (62) mas bastante influenciada pelas técnicas de fabricação, comparando-se a compressão direta, dupla compressão ou após granulação úmida (62, 76, 98) ou diferentes equipamentos. Durante a secagem de granulados, observaram-se migrações de fármacos hidrossolúveis (132) além das menores perdas decorrentes pela menor manipulação durante a compressão direta (74, 103, 109, 111).

1.2. Tuberculose

1.2.1. Características da Doença

A tuberculose (81, 84, 90) é doença bacteriana que constitui importante causa de morte em diversas partes do mundo. É uma doença grave, porém, curável, desde que obedecidos os princípios da terapia. Os insucessos são devidos a causas diversas, como a prescrição de drogas isoladas ou em doses inadequadas, a irregularidade no cumprimento da prescrição ou à interrupção do tratamento.

A associação medicamentosa adequada e a tomada regular dos medicamentos, por tempo suficiente, são meios necessários para evitar a resistência e a persistência bacteriana.

A atividade prioritária no controle da tuberculose é o tratamento correto dos indivíduos bacilíferos pois permite anular as fontes de infecção. Compete aos serviços de saúde prover meios necessários para garantir ao doente com diagnóstico de tuberculose o tratamento adequado.

O agente infeccioso é o Mycobacterium tuberculosis, que tem o homem como reservatório. As fontes de infecção são as secreções das vias respiratórias e a transmissão ocorre por contágio direto, indireto ou projeção de gotículas de muco ou saliva do portador. O período de incubação, desde a infecção até o aparecimento das lesões primárias é de 4 a 6

semanas e até surgir a tuberculose pulmonar ou extrapulmonar podem decorrer anos. A transmissibilidade ocorre enquanto o indivíduo elimina bacilos e a susceptibilidade ao microorganismo é geral, sendo máxima em crianças menores que 3 anos e mínima entre crianças entre 3 e 12 anos. Indivíduos subnutridos e fatigados ou deficientes imunológicos são especialmente susceptíveis ao microorganismo. Populações consideradas de alto risco, em regiões endêmicas, foram protegidas por regime terapêutico preventivo (121).

No Brasil a tuberculose é doença de notificação compulsória, e apresenta alta incidência, conforme Quadro 2, no qual são descritos o número de casos notificados no Brasil e em São Paulo, com os respectivos coeficientes de incidência na população, nos últimos anos (04).

Dados do Ministério da Saúde mostram que, em 1990, a distribuição da tuberculose segundo suas formas clínicas pulmonar, extrapulmonar, baciloscopia positiva ou não confirmada, distribui-se, segundo a idade, conforme os valores apresentados nas Figuras 05 e 06, no Brasil e em São Paulo, respectivamente.

Estudos da Organização Panamericana de Saúde, em 1988, mostraram que 4,2% dos pacientes com AIDS estão infectados por M. tuberculosis, e destes 50% desenvolverão a doença, que tem transmissão de uma pessoa a outra pelo ar (54).

Em 1990, 3.143 Unidades do Setor Público atuaram em São Paulo, desenvolveram Programa de Controle da Tuberculose, sendo destes, 2.281 Centros de Saúde, 575 Postos de Saúde e 287 Unidades Mistas (04).

Quadro 2. Casos notificados de tuberculose, todas as formas e bacilíferos e respectivos coeficientes* de incidência, no Brasil de 1981 a 1989 e no estado de São Paulo, de 1979 a 1990.

ANO	BACILÍFEROS				TODAS AS FORMAS			
	CASOS		COEF.**		CASOS		COEF.	
	Brasil São Paulo		Brasil São Paulo		Brasil São Paulo		Brasil São Paulo	
1979	-	6.260	-	27,1	-	12.919	-	55,9
1980	-	7.386	-	29,7	-	14.822	-	59,6
1981	46.696	7.975	42,3	30,4	86.411	17.783	71,4	67,8
1982	50.955	7.439	40,8	27,9	87.824	16.223	70,4	60,9
1983	49.093	7.400	37,9	26,4	86.617	16.547	66,8	59,1
1984	50.730	7.895	38,3	27,4	88.376	17.449	66,7	60,5
1985	47.536	8.078	34,9	27,2	84.310	17.959	62,2	60,5
1986	45.257	8.013	32,5	26,8	83.731	17.781	60,2	59,4
1987	43.724	6.947	30,6	21,9	81.826	16.848	57,3	53,5
1988	43.907	7.038	29,9	21,4	82.395	16.449	56,2	50,0
1989**	36.775	6.660	26,9	20,6	66.882	15.220	49,0	47,0
1990***	-	6.475	-	19,51	-	16.149	-	48,7

* por 100.000 habitantes

** exceto Rio de Janeiro

*** dados provisórios

Durante anos, pacientes foram tratados em sistema de internato, em hospitais especializados. Atualmente, sabe-se que os mesmos conceitos terapêuticos aplicados a outras doenças infecciosas são eficazes nesta doença (a semelhança

com o que ocorre com a hanseníase). Entretanto, como os microorganismos crescem muito lentamente e as doenças muitas vezes transformam-se em crônicas, há especiais problemas relativos à toxicidade do tratamento, desenvolvimento de resistência microbiana e permanência do paciente no regime terapêutico (81).

Atualmente o tratamento se desenvolve prioritariamente em regime ambulatorial, no serviço de saúde mais próximo à residência do paciente (84).

Especialmente devido ao longo período de tratamento, atualmente considerado de 6 meses para que se possa determinar o estado de cura, esforços tem sido direcionados para que haja seu acompanhamento pois os índices de desistência são bastante importantes como pode ser observado na Figura 07 (04). Cerca de 25% do número total de doentes que iniciaram o tratamento, o abandonaram antes de 7 meses, no Município de São Paulo, em 1988 e 1990.

Figura 5. Distribuição da tuberculose segundo idade e formas clínicas no Brasil

Figura 6. Distribuição da tuberculose segundo idade e formas clínicas no Estado de São Paulo, em 1990

Figura 7. Evolução do tratamento da tuberculose em indivíduos bacilos positivos e porcentagem de abandono no município de São Paulo
(I):outubro de 1988;(II):janeiro de 1990.

A mortalidade de menores de um ano, por tuberculose no Município de São Paulo sofreu decaimento acentuado, após início da década de 80 devido a modificações no processo de vacinação BCG, pela introdução da vacina intradérmica (04).

Nesta época também, foram introduzidas alterações no esquema de tratamento. Este, que durava 12 meses, usando a combinação estreptomicina, etambutol e isoniazida, foi encurtado para 6 meses, utilizando a isoniazida, pirazinamida e rifampicina. Atualmente, são consideradas a isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomicina os medicamentos de primeira linha ou primeira escolha no tratamento da doença. Ocasionalmente, devido à resistência microbiana ou fatores relativos ao paciente, será necessário o emprego dos fármacos de segunda linha, que incluem pirazinamida, etionamida, ácido aminosalicílico, amikacina, kanamicina, capreomicina, cicloserina, viomicina e amitiozona (81).

1.2.2. Rifampicina

Rifampicina, (81), Figura 8, é um derivado semi-sintético de antibióticos macrolíticos produzidos pelo Streptomyces mediterranei, denominado rifampicina B. Inibe o crescimento da maioria das formas gram positivas e algumas gram negativas. Aumenta a atividade "in vitro" da isoniazida e da estreptomicina contra o M. tuberculosis, mas não influencia a ação do etambutol.

A rifampicina é muito solúvel em clorofórmio, solúvel em metanol e acetato de etila, pouco solúvel em acetona e tetracloreto de carbono. É pouco solúvel em solução aquosa com pH menor que 6.0. Dissolve-se 1g em 762ml de água.

É administrada em doses de 600mg, via oral, para adultos, uma vez ao dia e em crianças, 10 a 20mg/Kg de peso, divididas em 2 e 3 vezes ao dia.

Apresentada na forma de cápsulas gelatinosas, contendo 150mg e 300mg, em cápsulas, associada à isoniazida (300mg de rifampicina e 150mg de isoniazida) e comprimidos contendo 300mg.

Após a ingestão de 600mg, ocorrem cerca de 7 μ g/ml no plasma, com grandes variações, e com pico máximo após 2 a 4 horas.

A meia vida biológica varia entre 1,5 a 5 horas, com progressiva diminuição durante os primeiros 14 dias de tratamento, devido ao aumento da excreção biliar, responsável por sua eliminação. É 100% absorvida após administração oral. Distribui-se por todo o organismo e 30% são excretados pela urina, metade desta em forma inalterada.

Efeitos colaterais como náuseas, vômitos e febres, rachaduras cutâneas, urticária, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia e hemolise (84) ocorrem com frequência.

Figura 8. Estrutura da rifampicina

1.2.3. Isoniazida

A isoniazida (81), Figura 9, é considerada o primeiro fármaco em importância na quimioterapia da tuberculose e todos os pacientes com doenças causadas por bacilos sensíveis a ela devem recebê-la, se puderem tolerá-la. Descoberta em 1945, é a hidrazida do ácido isonicotínico.

A isoniazida apresenta ação tuberculostática e tuberculocida "in vitro". É praticamente insolúvel em éter e benzeno. Um grama dissolve-se em aproximadamente 50ml de álcool etílico e em cerca de 8ml de água.

A dose terapêutica recomendada é de até 300mg ao dia, administrada por via oral ou intramuscular. Apresentada na forma de soluções injetáveis/ em ampolas com 10ml de volumes

contendo 100mg/ml, comprimidos de 100 e 300mg e em cápsulas, associada à rifampicina. Crianças devem receber até 10mg/Kg de peso.

A isoniazida é facilmente absorvida após administração oral ou parenteral. Picos plasmáticos de 3 a 5µg/ml aparecem 1 a 2 horas após a ingestão oral da dose usual. Há variações genéticas na biotransformação da isoniazida que alteram significativamente a concentração plasmática e sua meia vida em circulação. Na população em geral ocorre distribuição bimodal de indivíduos "inativadores rápidos" e "inativadores lentos", devido a diferenças na atividade de uma acetil transferase responsável por esta transformação. Assim, a vida média varia de 1 a 3 horas, sendo de cerca de 80 minutos de acetiladores rápidos e cerca de 3 horas nos acetiladores lentos. Não há evidências de diferentes eficácias terapêuticas ou toxicidade decorrente destas diferenças. Entre 75 e 95% da dose ingerida é excretada pela urina em 24 horas.

Recomenda-se a administração de 10mg/dia de piridoxina para minimizar as reações adversas da isoniazida, representadas por efeitos gástricos como náuseas, vômitos, febres e neurites, distúrbios mentais, incoordenação motora e hepatite tóxica (81, 84)

Figura 9. Estrutura da isoniazida

1.3. Farmacocinética

O conhecimento da cinética de liberação é empregado como método de predição das condições reais que o medicamento encontrará "in vivo"; como recurso para avaliação da uniformidade dos produtos ou na comparação de diferentes formas farmacêuticas. Os instrumentos, condições de operação e resultados devem ser planejados e analisados de modo a não provocar distorções nos resultados. As análises que permitem conhecer o comportamento do produto farmacêutico podem ser realizados "in vitro", envolvendo determinações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas; "in sito" empregando técnicas microbiológicas ou biológicas; e "in vivo", com experimentações no homem e em animais de laboratório. Todos oferecem dados que permitem a avaliação do desempenho da forma farmacêutica e do fármaco quando em contato com o paciente. Nenhum será, porém, definitivo, pois sempre haverá a variabilidade individual de respostas e diferentes condições biológicas e patológicas que condicionarão os resultados.

Nas formas sólidas, os testes de desagregação são insuficientes para assegurar que os princípios ativos estarão liberados e disponíveis ao organismo receptor.

Os testes de dissolução "in vitro" são propostos para suprir esta deficiência, pois a dissolução é, via de regra, etapa limitante da absorção do fármaco. Modelos baseados em

parâmetros farmacocinéticos de nível de liberação e velocidade de liberação irão auxiliar na predição da quantidade de princípio ativo livre, que poderá ser absorvida (02, 44). Estudos biológicos deverão ser realizados sempre, pois estarão envolvidos fenômenos de absorção e biotransformação, considerando-se os vários mecanismos envolvidos.

A solubilidade é influenciada por fatores como pH, intensidade de agitação, presença de tensoativos, estado de saturação do solvente (06, 80, 87) e modelos matemáticos procuram explicar a dissolução dos princípios ativos contidos em formas sólidas (21, 75, 91, 127).

Diferentes métodos de análise "in vitro" podem ser aplicados nos testes de dissolução, e a escolha deve ser adequada ao comportamento esperado "in vivo".

Vila-Jato, em 1984 (131), destaca os problemas associados ao estabelecimento de correlações entre os resultados obtidos "in vitro" e os obtidos "in vivo" e as disparidades observadas nas publicações sobre o tema. Além dos diferentes dispositivos e métodos empregados nos testes de dissolução, devem ser considerados os parâmetros úteis na análise de correlação a metodologia estatística utilizada na interpretação dos resultados.

1.4. Otimização

A otimização tem como objetivo tornar o produto o mais perfeito, efetivo e funcional possível, de acordo com os parâmetros definidos pelo formulador. As técnicas estatísticas computadorizadas de otimização permitem maior rapidez e precisão nas decisões, além de possibilitarem a análise conjunta e a correlação existente entre os diversos fatores envolvidos.

Métodos de tentativa e erro, normalmente empregados no desenvolvimento farmacêutico podem ser aprimorados pela análise qualitativa e quantitativa racional dos resultados obtidos.

Na área farmacêutica a otimização tem sido utilizada no acompanhamento dos processos produtivos, no aprimoramento de formulações e no aperfeiçoamento de metodologias analíticas (05, 49, 85, 106, 117), satisfazendo-se critérios definidos, como estabilidade, conservação e validade do produto; forma farmacêutica; posologia; custos e outros, considerado nos níveis de lotes experimentais e na industrialização (22).

Schwartz, em 1973 (112) descreve procedimentos envolvidos no estudo de formulações farmacêuticas baseado na análise multifatorial descrita por Box e Hunter (14).

Após o estabelecimento das condições experimentais a serem controladas (variáveis independentes) e da obtenção dos resultados analíticos (variáveis dependentes), a correlação entre eles poderá ser obtida através da análise de regressão múltipla. (08)

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Os principais objetivos deste trabalho são o desenvolvimento de uma forma de administração, por via oral, de sistemas matriciais hidrofílicos que permitam o controle da liberação de fármacos. O estudo estatístico da correlação entre alterações do processo produtivo e de formulações introduzidas e as propriedades farmacocinéticas e físico-químicas observadas, através de método estatístico, permitirão a avaliação do sistema.

Para tanto, em matrizes formadas com hidroxipropilmetil celulose contendo rifampicina, que possue baixa solubilidade, serão estudados os efeitos causados sobre a liberação, pela introdução de agentes capazes de alterar o microambiente formado pela penetração dos fluidos de dissolução; em matrizes contendo izoniazida, fármaco facilmente solúvel, serão analisadas as correlações entre resultados obtidos após a introdução de quatro variáveis, em cinco níveis cada uma, na técnica de fabricação e composição, seguindo-se à otimização da fórmula.

Estudos farmacocinéticos "in vitro" serão realizados considerando-se como oito horas a permanência do comprimido matricial no organismo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAL E MÉTODOS

Na descrição das formulações e técnicas de preparação todas as variações controláveis, introduzidas de modo a alterar as características, do produto final serão denominadas "variáveis independentes" e todas as leituras efetuadas que representam o resultado das variações introduzidas, serão denominadas "variáveis dependentes" ou "variáveis respostas".

3.1. Formulações Contendo Rifampicina

As preparações contendo rifampicina foram obtidas conforme as condições experimentais definidas, ou variáveis independentes, relacionadas a seguir:

Teor de agente acidificante solúvel (%).....(X_1)
Teor de agente alcalinizante não solúvel (%).....(X_2)
Teor de agente alcalinizante solúvel (%).....(X_3)
Teor de diluente solúvel (%).....(X_4)

3.1.1. Níveis das variáveis independentes

Quadro 3. Variáveis independentes e seus níveis, em unidades experimentais (u. e.) e unidades reais (u. r.)

Variáveis independentes	u. e.			
	-1 u. r.	0 u. r.	+1 u. r.	+2 u. r.
X_1	0	10	20	30
X_2	0	10	20	30
X_3	0	10	20	30
X_4	0	10	20	30

Em que:

X_1 = teor de agente acidificante solúvel (%)

X_2 = teor de agente alcalinizante não solúvel (%)

X_3 = teor de agente alcalinizante solúvel (%)

X_4 = teor de diluente solúvel (%)

3.1.2. Matrizes contendo rifampicina

Quadro 4. Formulações elaboradas a partir das diferentes variáveis independentes*

Número da fórmula	Variáveis			
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄
R1	-1	-1	-1	-1
R2	0	-1	-1	-1
R3	+1	-1	-1	-1
R4	+2	-1	-1	-1
R5	-1	0	-1	-1
R6	-1	+1	-1	-1
R7	-1	+2	-1	-1
R8	-1	-1	0	-1
R9	-1	-1	+1	-1
R10	-1	-1	+2	-1
R11	-1	-1	-1	0
R12	-1	-1	-1	+1
R13	-1	-1	-1	+2

* Mantidas constantes as variáveis seguintes:

X₅ = relação entre teor de princípio ativo e de agente formador da matriz.

X₆ = tempo de mistura

X₇ = força de compressão

X₈ = granulometria do pó

3.1.3. Descrição das variáveis independentes

X_1 = Agente acidificante solúvel: ácido tartárico.

X_2 = Agente alcalinizante não solúvel:

hidróxido de alumínio.

X_3 = Agente alcalinizante solúvel : fosfato de sódio tribásico.

X_4 = Diluente: lactose.

X_5 = Relação entre teor de princípio ativo e de agente formador da matriz: 1,5.

Princípio ativo: rifampicina.

Agente formador da matriz: hidroxipropil metilcelulose.

X_6 = Tempo de mistura: 20 min.

X_7 = Força de compressão: 1.000 N.

X_8 = Tamisação em malha 100.

3.2. Formulações Contendo Isoniazida

As preparações contendo isoniazida foram obtidas conforme as condições experimentais definidas, ou variáveis independentes, relacionadas a seguir.

Relação entre o teor de princípio ativo e de
agente formador da matriz.....(X_1)
Teor de agente lubrificante (%).....(X_2)
Tempo de mistura (min.).....(X_3)
Força de compressão (N).....(X_4)

3.2.1. Níveis das variáveis independentes

Quadro 5. Variáveis independentes e seus níveis, em unidades experimentais (u. e.) e unidades reais (u. r.)

Variáveis independentes	u. e.				
	-2 u. r.	-1 u. r.	0 u. r.	+1 u. r.	+2 u. r.
X_1	0,75	1,00	1,25	1,50	1,75
X_2	0,25	2,75	5,25	7,75	10,25
X_3	5	25	45	65	85
X_4	500	700	900	1.100	1.300

Em que:

X_1 = Relação entre o teor de princípio ativo e de agente formador da matriz

X_2 = Teor de agente lubrificante (%)

X_3 = Tempo de mistura (min.)

X_4 = Força de compressão (N)

3.2.2. Matrizes contendo isoniazida

Quadro 6. Formulações elaboradas a partir das variáveis independentes

Número da fórmula	Variáveis			
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄
1	-1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1	-1
3	-1 1,0	+1 7,25%	-1 25min	-1 700 N
4	+1	+1	-1	-1
5	-1 1,0	-1 2,75%	+1 65min	-1 700 N
6	+1	-1	+1	-1
7	-1	+1	+1	-1
8	+1	+1	+1	-1
9	-1	-1	-1	+1
10	+1	-1	-1	+1
11	-1	+1	-1	+1
12	+1	+1	-1	+1
13	-1	-1	+1	+1
14	+1	-1	+1	+1
15	-1	+1	+1	+1
16	+1	+1	+1	+1
17	-2 0,75	0 5,25%	0 45min	0 900 N
18	+2	0	0	0
19	0	-2	0	0
20	0 1,25	+2 10,25%	0 45min	0 900 N
21	0	0	-2	0
22	0	0	+2	0
23	0	0	0	-2
24	0	0	0	+2
25	0	0	0	0
26	0	0	0	0
27	0	0	0	0
28	0	0	0	0
29	0	0	0	0
30	0	0	0	0
31	0	0	0	0

3.2.3. Descrição da variáveis independentes

X₁: Princípio ativo: izoniazida

Agente formador da matriz: hidroxipropil metil
celulose.

X₂: Agente lubrificante: estearato de magnésio.

3.3. Materias Primas

As matérias primas utilizadas obedeceram às seguintes especificações:

Ácido tartárico: "U.S.P. XX" (129)

Estearato de magnésio: "U.S.P. XX" (129)

Fosfato de sódio tribásico: "U.S.P. XX" (129)

Hidróxido de alumínio: "U.S.P. XX" (129)

Hidropropilmetil celulose (viscosidade de 100 m Pa.s.
em solução a 2%): "U.S.P. XX" (129)

Isoniazida: "U.S.P. XXII" (129)

Lactose: "U.S.P. XX" (129)

Rifampicina: "U.S.P. XXII" (129)

3.4. Equipamentos

-Equipamento para compressão, desenvolvido para permitir medida e controle da força aplicada.

-Misturador de pós cúbico, capacidade para 2 L.

-Aparelho para determinação de desagregação: Ética Equipamentos Científicos, mod 301 T.D.

-Aparelho para determinação de friabilidade: Roche.

-Aparelho para determinação de dureza: Tablet tester 6D. Schleuniger.

-Balança analítica: Mettler.

-Aparelho para determinação de dissolução: Erweka DT. /

-Aparelho Beckman Du-70 Spectrofotometer.

-Materiais auxiliares em geral.

-Material de vidro em geral.

3.5. Métodos

3.5.1. Compressão

Os comprimidos foram obtidos seguindo técnica descrita por PRISTA et al. (98) para compressão direta, em equipamento adaptado para permitir controle da força de compressão aplicada, ajustado para fornecer comprimidos pesando 500mg (rifampicina) e 400mg (isoniazida), em ambiente com umidade relativa e temperatura controladas, a 50% e 25°C.

3.5.2. Doseamento dos princípios ativos

Realizado espectrofotometricamente, conforme método descrito pela Farmacopéia dos Estados Unidos da América (129), em aparelho Beckman, Du-70 Spectofotometer, nos comprimentos de onda de 472nm (rifampicina) e 263nm (isoniazida), identificados como pontos de máxima absorção.

3.5.3. Tempo de desagregação

Realizado em equipamento Ética, em solução de ácido clorídrico 0,1N.

Condição limite: ausência de desagregação durante pelo menos 10 horas.

3.5.4. Friabilidade

Determinação que representa a resistência do comprimido ao atrito e choque. Foi utilizada segundo descrição de Colombo, 1976 (24), em friabiliômetro Roche.

3.5.5. Ângulos de repouso

Determinação que representa o coeficiente estático de atrito entre as partículas sólidas, o ângulo de repouso é aquele formado na base do cone obtido após a queda livre dos pós sobre uma superfície plana. Através da relação entre a altura do cone e o raio da base (tangente), calcula-se o valor do ângulo, conforme descrição de Brazzach, 1986, (15).

3.5.6. Dureza

Determinação que representa a resistência do comprimido à pressão contínua, exercida em seu sentido radial, foi realizada em equipamento Schleuniger, conforme descrição de Colombo, 1976, (24).

3.5.7. Dissolução

Os testes de dissolução foram desenvolvidos segundo descrição da Farmacopéia dos Estados Unidos da América (129) em aparelho Erweka.

As determinações de concentração dos princípios ativos foram realizadas em amostras retiradas a cada 30 minutos, durante oito horas, no mínimo. Inicialmente, o comprimido foi mantido em 900 mL de solução de ácido clorídrico 0,1N. Após quatro horas, esta solução foi esgotada e substituída por 900 mL de solução tampão de fosfato de sódio tribásico, com pH igual a 6,8.

3.6. Otimização Estatística

Para realização de cálculos estatísticos de otimização da matriz contendo isoniazida, foram definidas as seguintes variáveis dependentes, (Y) (Quadro 7), representadas pelas propriedades mensuráveis, resultantes das variações (X) introduzidas nas formulações e técnica de fabricação, descritas no item 3.2.

A análise estatística multivariada foi realizada com base na matriz de correlação das variáveis resposta. Após a obtenção dos polinômios de segundo grau que descrevem cada variável, foi realizada a otimização da fórmula (14, 112).

Quadro 7. Identificação das variáveis dependentes (Y)
e suas unidades de grandeza

Variáveis dependentes	Descrição e unidades
Y ₁	Ângulo de repouso (°)
Y ₂	Dureza (Kg)
Y ₃	Friabilidade (%)
Y ₄	Velocidade de dissolução (min ⁻¹)
Y ₅	t ₇₅ (min.; h)*
Y ₆	t ₅₀ (min.; h)**
Y ₇	Porcentagem liberada após 4h (%)
Y ₈	Porcentagem liberada após 8h (%)
Y ₉	Quantidade liberada após 2,5h (mg)
Y ₁₀	Quantidade liberada após 4,0h (mg)

* tempo após o qual restam 75% do princípio ativo na matriz

** tempo após o qual restam 50% do princípio ativo na matriz

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Caracterização Analítica dos Princípios Ativos

4.1.1. Rifampicina

O espectro de absorção entre 160nm e 600nm de rifampicina em solução aquosa, pH 6,0, é apresentado na Figura 10. Pode-se observar a presença de vários pontos de máxima absorção na região do ultra-violeta e de um pico de máxima entre 471,5 e 473,0nm, utilizado para as determinações quantitativas. Os valores de absorbância em 472nm não mostraram alterações em função da variação de pH, entre 1,0 e 7,0. A equação utilizada para o cálculo da concentração, baseada na variação linear da absorbância em função da quantidade de substância presente na solução, está descrita (Equação 4) no Quadro 8.

4.1.2. Isoniazida

O espectro de absorção entre 220nm e 320nm da isoniazida em solução aquosa, pH 6,0, é apresentado na Figura 11. Pode-se observar um ponto de máxima absorção entre 266 e 267.5nm, utilizado para as determinações quantitativas. Os valores de absorbância em 267.0nm não mostraram alterações em função da variação de pH, entre 1,0 e 7,0. A equação utilizada para o cálculo da concentração, baseada na variação linear da absorbância em função da

quantidade de substância presente na solução, está descrita (Equação 5) no Quadro 8.

4.1.3. Associações de rifampicina e isoniazida

Soluções contendo os dois fármacos apresentaram alterações significativas nos picos de máxima absorbância, Figura 12, inviabilizando suas análises. Para tanto, tornam-se necessárias etapas anteriores de separação destes compostos, como através da análise em cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC).

Figura 10. Espectro de absorção da rifampicina

Figura 11. Espectro de absorção da isoniazida

Figura 12. Absorbância observada em soluções contendo rifampicina e isoniazida

Quadro 8. Concentração dos princípios ativos em função da absorbância observada

	(nm)	Equação da reta ($Y = ax + b$)			
		a	b	r	
Rifampicina	472	92.5333	-1.5726	0,9999	EQ. 4
Isoniazida	267	25.4863	1,6663	0,9999	EQ. 5

em que:

Y = concentração

x = absorbância

a = coeficiente angular da reta

b = coeficiente de correlação linear

= comprimento da onda

4.2. Formulações contendo rifampicina

4.2.1. Análise de liberação do princípio ativo

A concentração de rifampicina em cada uma das amostras foi determinada segundo a Equação 4.

4.2.1.1. Determinação da velocidade de liberação

As constantes velocidades de liberação em solução de ácido clorídrico 0,1N (k) e em tampão fosfato (pH: 6,8), (k_1), foram calculadas segundo modelo cinético de pseudo-primeira ordem, através da relação logarítmica da porcentagem de fármaco retido, no instante "t" em função do tempo, conforme as Equações 6 e 7, e os valores obtidos estão descritos no Quadro 9.

Equação 6: $\ln (a - x) = \ln a - k \cdot t$

Equação 7: $k = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{a}{(a - x)}$

em que:

a = quantidade total

x = porcentagem liberada no instante considerado

t = tempo transcorrido até a determinação considerada

k = velocidade de liberação

Quadro 9. Velocidade de liberação da rifampicina
contida nos sistemas matriciais

Formulação	k (10^{-4}) min^{-1}	k_1 (10^{-4}) min^{-1}	k_1/k	r	r_1
R1	17,95	22,70	1,26	0,99	0,98
R2	17,04	22,70	1,3	0,99	0,94
R3	35,66	39,40	1,1	0,99	0,95
R4	23,90	32,33	1,4	0,99	0,90
R5	35,53	40,13	1,1	0,97	0,98
R6	19,26	10,00	0,5	0,99	0,99
R7	28,26	25,85	0,9	0,99	0,97
R8	55,61	183,82	3,3	0,97	0,96
R9	40,66	24,76	0,6	0,97	0,91
R10	39,90	105,96	2,6	0,98	0,94
R11	44,88	48,76	1,1	0,98	0,97
R12	48,77	110,50	2,3	0,97	0,96
R13	36,21	142,87	3,9	0,97	0,90

k = velocidade de liberação em solução de ácido clorídrico
0,1N

k_1 = velocidade de liberação em solução tampão fosfato (pH:
6,8)

r e r_1 = coeficiente de correlação linear para k e k_1
respectivamente.

4.2.1.2. Aplicação da Equação de Higuchi

Mantendo-se constantes todas as variáveis e fatores descritos pela Equação 3 (pg. ¹29), que descreve a difusão de substâncias contidas nos sistemas matriciais, pode-se relacionar a quantidade de substância liberada com a raiz quadrada do tempo transcorrido (Equação 8). Os Gráficos 1, 2, 3 e 4 descrevem o comportamento das matrizes contendo a rifampicina, conforme esta equação.

$$\text{Equação 8: } M = k \cdot (t)^{1/2}$$

em que: M = quantidade de fármaco liberado
até o instante considerado.

k = constante derivada de todos os
elementos da Equação 3.

t = tempo transcorrido até o instante
considerado.

4.2.1.3. Influência das variáveis na percentagem do fármaco liberado

A influência das diferentes modificações introduzidas nas formulações pode ser avaliada pela variação nos valores de t₅₀ e t₂₅, períodos de tempo após o qual 50% e 25%, respectivamente, da rifampicina ainda não foram liberadas. No Quadro 10 estão escritos estes valores, obtidos através dos Gráficos 1 a 4.

Quadro 10. Valores de t50 e t25 relativos a liberação da rifampicina

Formulação	t50(h)	t25(h)
1	4:00	7:45
2	6:30	>8:00
3	3:00	5:45
4	4:30	>8:00
5	4:05	7:00
6	8:00	>8:00
7	4:20	7:30
8	3:00	4:05
9	3:30	5:45
10	3:50	5:50
11	3:15	5:00
12	2:40	5:00
13	3:45	4:30

t50, t25: tempo após o qual ainda não houve liberação de 50% e 25% respectivamente, do princípio ativo.

4.2.2. Características físico-químicas dos sistemas matriciais

Formulação	friabilidade(%)	dureza(Kg)
R1	0	14.0
R2	0	14.0
R3	0	14.0
R4	0	14.0
R5	0	14.0
R6	0	14.1
R7	0	14.0
R8	0	14.2
R9	0	14.0
R10	0	14.0
R11	0	14.5
R12	0	14.5
R13	0	14.5

4.2.3. Avaliação dos resultados

A liberação da rifampicina contida no comprimido do tipo matriz, constituído apenas pelo agente formador da matriz e do fármaco, Formulação R1, ocorreu com velocidades diferentes no meio contendo solução a 0,1N em ácido clorídrico, com pH próximo a 1,5 (MEIO I) e no meio tamponado, com pH 6,8 (MEIO II), conforme se observa no Quadro 9. Comparando-se o valor de k (velocidade de liberação no meio I) e o valor de k_1 (velocidade de

liberação no meio II), observa-se que k_1 é cerca de 25% superior a k , ou seja, a liberação foi mais rápida nas soluções com pH próximo à neutralidade. A linearidade da curva correspondente à Equação 6 representa que o sistema proporciona liberação prolongada típica para comprimidos (115).

Analisando o comportamento da velocidade de liberação em presença do agente acidificante, ácido cítrico (R2, R3 e R4), observa-se tendência deste em dificultar a liberação da rifampicina no meio II, pois embora em valores absolutos os valores de k_1 sejam maiores neste meio para as formulações R2, R3 e R4, comparadas à R1, estes são, em média, menores que os valores de velocidade obtidos com as demais formulações, não acidificadas.

Os agentes alcalinizantes não solúvel e solúvel aumentaram os valores da velocidade de liberação nos meios I e II, tornando, portanto, os valores de k e k_1 maiores em relação à R1 nas formulações R5, R6 e R7 e nas formulações R8, R9 e R10, que contém respectivamente hidróxido de alumínio e fosfato de sódio nas concentrações de 10, 20 e 30%. Além disso, em presença do alcalinizante solúvel há aumento na relação k/k_1 significando crescimento maior nos valores de velocidade de liberação no meio II. Este comportamento pode ser explicado pela formação de gel de hidróxido de alumínio, que modificaria com intensidade o coeficiente de difusão da rifampicina, dificultando sua liberação da matriz. O mesmo não ocorre com o agente

alcalinizante solúvel, principalmente quando presente em concentração de 10% na formulação, onde há grande aumento na velocidade de liberação do fármaco.

A adição dos elementos solúveis proporcionou aumento nas velocidades de liberação nos meios I e II, assim como aumento nos valores da relação k/k_1 , exceto na formulação R9. Estes componentes, ao solubilizarem-se, auxiliam a dissolução pela formação de canalículos ou espaços vazios pelos quais poderá haver maior contato do solvente com o princípio ativo. No meio I, o fosfato de sódio a 10% provocou aumento na velocidade de liberação maior que o decorrente da presença de lactose a 30%, $k(R8) > k(T13)$, mostrando-se o agente mais eficiente quanto à capacidade de aumentar a velocidade de liberação da rifampicina neste meio de dissolução. No meio II, embora o fosfato também se mostre favorável, a lactose apresenta comportamento mais homogêneo ocorrendo, entre as concentrações estudadas, aumento na velocidade de liberação do fármaco em função do aumento da concentração de lactose. ($k R11 < k R12 < k R13$)

A representação gráfica da porcentagem acumulada liberada de rifampicina, em função da raiz quadrada do tempo, apresentada nos Gráficos 1, 2, 3 e 4, permitem a avaliação da influência dos diversos fatores inerentes à constituição do sistema matricial. Observa-se a presença de curvas com perfil em forma de "S", demonstrando, segundo DESAI & HIGUCHI (29, 30, 31) que a liberação cresce inicialmente com o tempo, depois se torna constante durante

{ certo intervalo e finalmente decresce com o tempo. O início desta última fase corresponde ao ponto em que todo o fármaco se dissolveu e passa a ocorrer apenas o fenômeno da difusão. Segundo HASHIM (52), além daqueles autores citados, a curva em "S" demonstra a influência de fatores como a velocidade de liberação de ar presente no interior da matriz, o estado de compactação e a solubilidade do fármaco, além dos demais componentes da equação, como porosidade e tortuosidade da matriz, concentração inicial do fármaco, seu coeficiente de difusão e a geometria do sistema.(36)

O reflexo deste comportamento, descrito nos Gráficos 1 a 4 pode ser melhor observado através da análise dos parâmetros definidos como t_{50} e t_{25} , ou seja, intervalos de tempo após os quais restam ainda, respectivamente, 50% e 25% do fármaco a ser liberado, descritos no Quadro 10. (pág.)

Pode-se observar que há imortantes alterações nestes valores, utilizados na descrição do comportamento cinético da liberação. Observa-se, especialmente em presença do agente alcalinizante não solúvel, (formulações R5, R6 e R7), a tendência de aumento nos intervalos de tempo necessários à liberação do fármaco, ocorrendo elevação do t_{25} a períodos maiores que 8:00 horas, considerado por nós como limite para permanência do comprimido no organismo.

Além disso, destaca-se a diminuição nestes tempos em presença do fosfato e da lactose, nas formulações R8 a R13.

Estes dados, correlacionados aos tempos de meia vida biológica da rifampicina e suas diferentes velocidades de absorção durante a passagem pelo trato gástro-intestinal, definirão a biodisponibilidade das formulações.

4.3. Formulações Contendo Isoniazida

4.3.1. Etapas de pré-formulação

Nesta fase, procurou-se definir o sistema quanto à sua composição qualitativa e quantitativa, além do estabelecimento da técnica de preparação. As matrizes obtidas a partir da hidroxipropilmetil celulose mostraram-se as mais adequadas, apresentando regularidade na liberação, ausência de desagregação e simplicidade de fabricação. Após a obtenção destes resultados preliminares, seguiu-se o estudo sistemático da influência das variáveis propostas. (Quadro 5).

4.3.2. Análise da liberação do princípio ativo

A concentração de isoniazida em cada uma das amostras foi determinada segundo a Equação 4, e as curvas que descrevem a porcentagem liberada em função do tempo estão descritas nos Gráficos 5, 6, 7, 8, 9 e 10.

porcentagem liberada
(%)

Gráfico 5. Porcentagem de isoniazida liberada em função do tempo

porcentagem liberada
(%)

Gráfico 6. Porcentagem de isoniazida liberada em função do tempo

4.3.3. Determinação da velocidade de liberação

A velocidade média da liberação da isoniazida durante o período de oito horas foi calculada segundo modelo cinético de pseudo-primeira ordem, conforme as Equações 6 e 7, definindo-se os valores de: t_{75} , t_{50} , ou intervalo de tempo após o qual restam, respectivamente, 75% e 50% do fármaco a ser liberado; porcentagem de princípio ativo liberada após 4:00 e 8:00 horas; e a quantidade de princípio ativo liberado após 2,5 e 4:00 horas.

Estes valores estão apresentados no Quadro 12.

4.3.4. Características físico-químicas

Os resultados obtidos após as determinações do ângulo de repouso dos pós e análise de dureza e friabilidade dos comprimidos estão descritos no Quadro 12.

**Quadro 12. Respostas, ou variáveis dependentes, obtidas⁷⁷
após as análises cinéticas e físico químicas
efetuadas**

F ^(*)	Variáveis Respostas									
	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄ ^{uv}	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀
01	51.55	4.0	0.00	26.40	66.25	132.94	73.92	93.94	108.37	137.42
02	54.60	2.0	0.25	17.80	56.58	155.52	64.63	86.77	115.99	155.35
03	57.26	2.0	0.38	14.42	56.63	178.73	59.20	81.61	86.64	117.73
04	46.04	1.5	100.00	13.96	37.41	163.52	60.90	81.93	111.22	141.70
05	49.84	2.0	0.25	14.61	46.27	166.75	60.92	82.58	92.92	125.83
06	46.04	2.0	0.12	16.59	62.59	168.75	61.91	84.77	109.88	142.93
07	53.13	1.0	100.00	13.54	44.11	174.15	59.28	80.73	88.74	115.55
08	51.55	1.5	100.00	18.62	53.54	148.11	66.28	87.95	117.32	157.56
09	51.55	5.0	0.25	18.57	48.04	142.86	67.00	88.17	101.62	130.38
10	54.60	4.0	0.25	26.13	63.78	131.16	74.02	93.87	131.42	162.61
11	57.26	3.0	0.38	19.52	51.35	141.74	67.85	89.07	99.77	126.28
12	46.04	3.5	0.25	24.40	50.98	123.15	74.07	93.27	132.69	161.64
13	49.84	6.0	5.80	19.95	47.48	135.73	69.03	89.72	104.90	136.25
14	46.04	3.0	0.00	23.39	43.78	119.05	73.94	92.85	136.92	151.50
15	53.13	1.0	0.37	21.91	52.50	132.88	70.87	91.32	104.24	132.00
16	51.55	1.5	0.10	19.53	54.51	144.66	67.43	88.93	119.14	149.21
17	60.64	3.0	0.25	21.13	64.84	148.19	68.02	90.05	83.95	107.75
18	53.13	2.0	0.00	19.87	61.80	150.40	66.82	88.94	124.66	160.07
19	58.46	0.5	100.00	13.33	63.29	206.15	54.58	77.02	91.81	126.38
20	53.13	1.5	0.49	15.33	50.44	165.30	61.59	83.54	100.38	133.55
21	59.59	5.5	0.00	18.12	53.13	150.29	65.62	87.37	108.45	152.44
22	43.92	1.0	0.51	17.84	55.51	154.21	64.85	86.89	106.69	139.60
23	49.84	0.0	100.00	26.22	39.55	106.70	77.64	94.75	133.55	162.98
24	49.84	3.0	0.48	22.95	52.42	129.14	72.17	92.17	119.91	167.18
25	48.01	3.0	0.38	18.03	49.93	174.61	65.92	87.42	109.66	142.55
26	48.01	2.5	0.37	18.10	54.78	152.03	65.35	87.26	107.64	145.35
27	46.04	3.0	0.37	18.70	53.85	147.99	66.36	88.04	109.51	137.94
28	48.01	2.5	0.38	18.17	50.01	146.92	66.13	87.59	109.97	146.19
29	46.04	3.0	0.38	18.64	53.42	147.89	66.33	87.98	109.55	135.29
30	46.04	3.0	0.38	17.83	53.26	152.02	66.16	86.99	107.66	141.71
31	46.04	2.5	0.37	19.33	55.32	146.40	67.04	88.68	110.29	137.98

(*) Formulações

** COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO LINEAR SUPERIOR A 0,99

Em que:

Y₁ : Ângulo de repouso (°);

Y₂ : dureza (Kg);

Y₃ : friabilidade (%);

Y₄ : velocidade de dissolução (min⁻¹);

Y₅ : tempo que restam 75% de Princípio ativo (min);

Y₆ : tempo que restam 50% de Princípio Ativo (min);

Y₇ : porcentagem de Princípio Ativo liberada após 4 horas (%);

Y₈ : porcentagem de Princípio Ativo liberada após 8 horas (%);

Y₉ : quantidade de Princípio Ativo liberada após 2,5 horas (mg);

Y₁₀: quantidade de Princípio Ativo liberada após 4 horas (mg)., valores experimentais.

4.3.5. Análise multidimensional

A análise das correlações entre as variáveis dependentes ou variáveis resposta pode ser realizada através da matriz de correlação apresentada no Quadro 13. Pode-se observar forte relacionamento linear entre a variável Y4 e as variáveis Y6, Y7 e Y8, assim como entre Y6, Y7 e Y8 e entre Y9 e Y10. Também são observadas correlações um pouco menores entre Y9 e Y4, Y6, Y7 e Y8 e correlações moderadas entre Y2 e Y3 e entre Y10 e Y4, Y6, Y7 e Y8.

Sendo assim, suspeita-se da existência de combinações lineares entre essas variáveis, principalmente entre Y4 e Y6, Y7 e Y8, ou seja, estas variáveis estão estreitamente relacionadas. Sabendo-se que Y4 é a velocidade de liberação do princípio ativo e que as demais variáveis são derivadas daquele valor, esta correlação demonstra a correção do modelo.

Quadro 13. Matriz de correlações das variáveis resposta

	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10
Y1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Y2		1	-.52	-	-	-	-	-	-	-
Y3			1	-	-	-	-	-	-	-
Y4				1	-	-.877	.967	.964	.663	.522
Y5					1	-	-	-	-	-
Y6						1	-.952	-.934	-.679	-.527
Y7							1	.986	.702	.549
Y8								1	.672	.537
Y9									1	.909
Y10										1

nota: valores representados por - são correlações menores que |.45|.

Considerando-se ainda as dez variáveis respostas, foi realizada uma análise fatorial, da qual pode-se extrair três fatores que explicam juntos 80,63% da variabilidade total do sistema (formado pelas dez variáveis). Na Tabela 1 estão descritos estes fatores e sua proporção de explicabilidade do sistema.

Tabela 1. Proporção da variância total do sistema explicada por cada fator

Fator	Proporção da Variância (%)
1	50,95
2	18,94
3	10,74
Total	80,63

Observa-se que em torno de 50% da variância total é explicada pelo Fator 1, 18,94 pelo Fator 2 e 10,74% pelo Fator 3. Torna-se interessante verificar qual a composição de cada um dos Fatores, o que pode ser observado na Tabela 2. O primeiro fator resume basicamente as variáveis Y4, Y6, Y7, Y8, Y9 e Y10, cada uma delas com contribuição superior a 70%. Observa-se que todas estas variáveis são indicadoras da "liberação", e que Y6 aloca-se em sentido oposto às variáveis Y4, Y7, Y8, Y9 e Y10, isto é

Assim podemos dizer que um aumento em Y4 acarreta aumento em Y7, Y8, Y9 e Y10, e diminuição concomitante em Y6. Isto é, o crescimento do valor de Y6, tempo após o qual ainda há 50% do princípio ativo a ser liberado, é acompanhado da diminuição nos valores correspondentes às porcentagens liberadas (Y7, 8, 9, 10) e da velocidade de liberação (Y4).

Tabela 2. Composição de cada Fator

variáveis	Fator 1	Fator 2	Fator 3
Y ₁	-17	12	85 *
Y ₂	16	-80 *	5
Y ₃	-10	88 *	- 7
Y ₄	94 *	-20	17
Y ₅	- 1	-24	75 *
Y ₆	-90 *	-22	15
Y ₇	95 *	-23	- 2
Y ₈	93 *	-32	4
Y ₉	85 *	10	-34
Y ₁₀	74 *	14	-27

(*) : valores maiores que .518.

nota: os valores desta tabela são arredondados e multiplicados por 100.

Podemos dizer ainda que a dureza (Y2) e a friabilidade apresentam comportamentos contrários, ou seja, o aumento da dureza implica na diminuição da friabilidade.

Considerando-se que as variáveis Y5, Y6, Y7, Y8 e Y9 são derivadas de Y4, (pois Y4 define a velocidade de liberação e Y5 a Y9 mostram as diferentes relações entre quantidade liberada em função do tempo) através do ajuste linear da relação logarítmica da Equação 4, o fato de Y5 e Y4 estarem compondo Fatores diferentes pode ser explicado pelos desvios de leitura acarretados pelos cálculos da reta.

A análise bidimensional dos Fatores, através do plano fatorial formado pelos Fatores 1 e 2, resguardado por uma proporção de explicabilidade superior a 68% demonstra uma tendência geral de concentração das formulações no centro dos eixos, como se observa na Região (3) da Figura 13, com excessão às formulações de número 4, 7, 8, 19 e 23, que compõem a Região (1) e estão praticamente paralelas ao eixo do Fator 1, deslocadas para cima, indicando que a friabiliade para essas formulações é alta (100%) e a dureza é pequena. (Quadro 12).

As formulações 3,5 e 20 encontram-se também excluídas dessa tendência geral, formando a Região (2), e pelo Fator 1 têm Y4, Y7, Y8, Y9 e Y10 baixas e Y6 alta, e pelo Fator 2, Y2 e Y3 moderadas, ou seja baixa liberação e dureza, e friabilidade moderadas.

Quanto às formulações 1, 10, 12, 14 e 24, que compõem a Região (4), estas têm comportamento contrário às da Região (2), ou seja, grande liberação, mantendo a dureza e friabilidade moderadas.

Figura 13. Plano Fatorial dos dois primeiros Fatores

Assim, considerando-se a existência de combinações lineares entre as variáveis que definem a liberação do fármaco, pode-se utilizar apenas uma delas, tendo em vista a diminuição da dimensionalidade dos dados, facilitando de certa forma, a interpretação dos resultados. Assim, como Y5, Y6, Y7, Y8 e Y9 são derivados de Y4, faremos uma análise fatorial considerando somente Y1, Y2, Y3, Y4 e Y10, ou seja, ângulo de repouso, dureza, friabilidade velocidade de liberação e quantidade liberada após 4 horas, respectivamente.

Observamos agora (Tabela 3) que os Fatores 1', 2' e 3' acumulam uma proporção de 83,39% da explicabilidade total do sistema, (agora formado apenas pelas variáveis Y1, Y2, Y3, Y4 e Y10), ficando 37,92%, 27,32% e 18,14% da explicabilidade individual para cada um deles, respectivamente. Observa-se na Tabela 3, que as variáveis que mais contribuem com o Fator 1' são Y2 e Y3, com o Fator 2', Y4 e Y10 e com o Fator 3', Y1, destacando-se portanto, nesta composição de fatores, a identidade dos valores relacionados com a liberação do fármaco (Y4 e Y10), com as propriedades físico-químicas dos comprimidos (Y2 e Y3) e com as propriedades reológicas dos pós (Y1).

Tabela 3. Fatores 1', 2' e 3' com suas proporções de explicabilidade e respectivas contribuições

variáveis	Fator 1'	Fator 2'	Fator 3'
Y ₁	1	-12	97 *
Y ₂	-84 *	16	15
Y ₃	89 *	1	15
Y ₄	-27	86 *	9
Y ₁₀	8	86 *	-30

(*) : variáveis significantemente explicadas pelos Fatores.

nota: os valores desta tabela são arredondados e multiplicados por 100.

Assim, pode-se concluir que, em geral, análises sobre esse sistema matricial, que levem em consideração as variáveis resposta Y1, Y2, Y3, Y4 e Y10 podem, possivelmente, fornecer resultados indicativos da discriminação de diferença entre as diferentes formulações.

A Tabela 4 apresenta os valores dos coeficientes de regressão das variáveis respostas, seguindo o modelo de segunda ordem, assim como os resultados de teste de ajuste do modelo, para a análise da influência de cada uma das variáveis.

TABELA 4 - Coeficientes de regressão das variáveis resposta, coeficientes de correlação múltipla, verificação de normalidade e variância constante dos resíduos e teste de falta de ajuste para os modelos.

VARIÁVEIS RESPOSTA	b_0	b_1	b_2	b_3	b_4	b_{11}	b_{22}	b_{33}	b_{44}	b_{12}	b_{13}	b_{14}	b_{23}	b_{24}	b_{34}	R ²	RESÍDUOS VARIÂNCIA	NORMAL CONSTANTE	FALTA AJUSTE (TESTE)
Y ₁	46,884 (1,226)	-1,755 (0,662)		-2,048 (0,662)		2,114 (0,607)	1,841 (0,607)			-1,506 (0,811)			1,456 (0,811)			73,0% (*)	Sim	Sim	Não (P>0,1)
Y ₂	2,786 (0,371)		-0,458 (0,200)	-0,667 (0,200)	0,708 (0,200)		-0,342 (0,184)			0,438 (0,245)						73,1% (*)	Sim	Sim	Não (P>0,1)
Y ₃					-20,527 (6,005)		11,477 (5,501)		11,476 (5,501)					-19,060 (7,354)		66,7%	Sim	Sim	Sim (P=0,000)
Y ₄	18,400 (1,243)				1,288 (0,672)				1,544 (0,615)							55,8%	Sim	Não	Sim (P=0,054)
Y ₅	52,939 (2,285)		-2,477 (1,234)			2,115 (1,131)			-2,219 (1,131)				2,676 (1,512)	2,891 (1,512)		60,3%	Sim	Não	Não (P>0,1)
Y ₆	152,551 (6,789)			-7,182 (3,667)			7,657 (3,359)		-9,294 (3,359)							55,4%	Sim	Sim	Não (P>0,1)
Y ₇	66,184 (1,729)				1,926 (0,934)		-1,935 (0,855)		2,271 (0,855)							56,8%	Sim	Não	Não (P>0,1)
Y ₈	87,709 (1,382)				1,740 (0,746)		-1,794 (0,684)		1,501 (0,684)							58,9%	Sim	Sim	Não (P>0,1)
Y ₉	109,183 (3,005)	11,200 (1,623)			3,014 (1,623)		-3,033 (1,487)		4,626 (1,487)							81,2% (*)	Sim	Sim	Não (P>0,1)
Y ₁₀	141,001 (2,445)	12,738 (1,320)			2,675 (1,320)	-2,356 (1,210)	-3,342 (1,210)		5,437 (1,210)							89,8% (*)	Sim	Sim	Não (P>0,0)

NORAS: . (*) Regressões significativas a $P \leq 0,05$.

. Coeficientes sem representação numérica não são significativos a $P \leq 0,10$.

. Valores entre parênteses são os desvios-padrões dos coeficientes.

Considerando-se a variável resposta Y_1 , ou seja, os valores de ângulo de repouso, observa-se o coeficiente de correlação múltipla $R^2 = 73,0\%$ e teste de Falta de Ajuste não significativo a 10%, indicando existência de linearidade, o que nos permite afirmar que o modelo quadrático descreve razoavelmente a superfície de resposta em Y_1 .

As variáveis independentes que mais influenciam Y_1 são X_1 e X_3 pelos termos de primeira ordem do modelo, ou seja, o ângulo de repouso é bastante influenciado pela composição do sistema matricial, pois X_1 representa a relação princípio ativo/agente formador da matriz e pelo tempo de mistura, pois X_3 representa este tempo. Pelos termos de segunda ordem, X_1^2 , X_2^2 , X_1X_2 e X_2X_3 ; sendo que a influência de X_1 , X_3 , X_1X_2 e X_2X_3 é negativa, ou seja, quanto maior o tempo de mistura, menor o ângulo de repouso.

A representação gráfica deste comportamento está descrita na Figura 14.

Fazendo-se o gráfico de Y_1 versus cada uma das variáveis independentes (em ue), fixando três delas no centro do experimento, isto é, em $(0,0,0)$, também podemos observar a influência de X_1 e X_3 em Y_1 (Fig. 14). Nota-se que o modelo não representa influência da variável X_4 , força de compressão, no valor do Ângulo de repouso, o que reforça a confiabilidade no estudo estatístico empregado.

Figura 14. Influência dos X's em Y1

A análise da variável Y2, ou dureza, na Tabela 4, demonstra que esta é influenciada primordialmente pelas variáveis X_2 , X_3 e X_4 , sendo negativa a influência das duas primeiras e positiva a da última, sendo maior a influência da X_4 , ou seja, há aumento da dureza com a diminuição da relação princípio ativo/matriz e com a diminuição da quantidade de agente lubrificante, e há aumento da dureza com o aumento da força de compressão. A Figura 15 demonstra este comportamento.

Um coeficiente de correlação múltipla $R^2 = 73,1\%$ e um teste de Falta de Ajuste não significativo a 10%, induz-nos à mesma conclusão obtida para a variável Y1, isto é, o modelo quadrático descreve razoavelmente a superfície de respostas em Y2, porém, a variabilidade dos resultados é

relativamente alta. Também, os resíduos mostram-se Normais com variância constante.

Figura 15. Influência dos X's em Y

Figura 16. Influência dos X's em Y9

Quanto às variáveis respostas Y9 e Y10, ou seja, quantidade liberada após 2,5 e 4:00 horas, respectivamente, observa-se que a variável X_1 tem dominação de influência positiva sobre ambas, que também é influenciada positivamente por X_4 (Tabela 4). Além disso, essas variáveis são influenciadas negativamente por X_2^2 e positivamente por X_4^2 , e Y10 também é influenciada negativamente por X_1^2 , ou seja, de modo mais intenso, a liberação é influenciada de modo crescente pela força de compressão, não é influenciada significativamente pelo tempo de mistura dos pós e diminui com o aumento do teor de agente lubrificante; conforme pode ser observado na Figura 16 e Figura 17.

Figura 17. Influência dos X's em Y10

Como o coeficiente de correlação múltipla é $R^2 = 81,2\%$ e $89,8\%$ respectivamente, e o teste de Falta de Ajuste não é significativo a 10% e 0% , respectivamente, a superfície de respostas para ambas as variáveis, Y9 e Y10, é bem descrita pelos modelos quadráticos. Da análise dos resíduos temos existência de Normalidade e variância constante (Tabela 4).

Quanto às variáveis Y3 e Y4, respectivamente friabilidade e velocidade de dissolução, a análise do teste de falta de ajuste e coeficiente de correlação múltipla demonstra grande variabilidade dos dados, tornando inadequado o modelo quadrático para explicar suas superfícies de respostas.

Apesar do teste de falta de ajuste não ser significativo a 10% para as variáveis Y5, Y6, Y7 e Y8, como os coeficientes de correlação múltipla são relativamente baixos, indicando grande variabilidade dos dados, os modelos quadráticos ajustados tornam-se inadequados, tornando os valores preditos pelo modelo relativamente diferentes dos valores observados. Pode-se aqui observar que a variabilidade nos valores pode ser decorrente da própria natureza do experimento realizado e ainda da existência de outras variáveis independentes ou desvios na metodologia que influenciaram as respostas, direta ou indiretamente e que são assumidas como constantes por impossibilidade de controle.

4.3.6. Otimização

Para a obtenção de uma formulação ótima, são necessárias algumas considerações. Em princípio as variáveis Y1, Y2, Y3, Y4 e Y10 poderiam ser usadas neste estudo, conforme as conclusões da análise fatorial. Porém o estudo dos modelos polinomiais demonstrou ser mais interessante as variáveis Y1, Y2, Y9 e Y10 (Tabela 4). Como Y9 e Y10 são altamente correlacionadas (Quadro 13), consideramos mais indicadas a participarem do estudo de otimização as variáveis Y1, Y2 e Y10. Desejamos para Y1, ou seja, ângulo de repouso, valores pequenos, ou menores que 50° , para uma melhor reologia dos pós; que Y10 seja pequeno, ou seja, que haja, ainda, após quatro horas, quantidade suficiente de princípio ativo para permitir que o processo de liberação ocorra em oito horas; os valores de Y2, dureza, não se mostraram restritivos, exceto nos casos em que Y3, friabilidade, era total, ou igual a 100%. Além disso, desejamos que a friabilidade, Y3, seja menor que 0,5%. Além dessas considerações, devemos impor que os valores das variáveis independentes estejam dentro da região experimental.

Realizamos assim, a minimização das variáveis Y1 e Y10 individualmente e em seguida conjuntamente.

Na Figura 18, observamos os contornos de Y1 em função das duas variáveis que mais a influenciam, X_1 e X_3 , ou seja, observamos o comportamento do ângulo de repouso em função da

variação da relação princípio ativo/ agente formador da matriz (X_1) e do tempo de mistura dos pós (X_3). Pode-se observar que os valores mínimos de ângulo de repouso são obtidos quando a relação (X_1) entre o fármaco e o agente formador da matriz se situa entre $-0,25$ e $0,75$ ($-0,25 < X_3 < 2,0$) aproximadamente.

Figura 18. Contornos de Y_1 em função de X_1 e X_3 , ou variação do ângulo de repouso em função da relação princípio ativo-matriz e tempo de mistura

A figura 19 apresenta os contornos de Y_{10} em função de X_1 e X_4 , ou seja, a variação da quantidade de fármaco liberado após quatro horas, em função da relação fármaco/agente formador de matriz e da força de compressão.

Observamos que os valores de Y_{10} são mínimos quando os valores de X_1 se situam entre -2,00 e -1,75 e X_4 se situa entre -1,00 e 0,50, ou seja, menor quantidade de fármaco é liberada quando $-2,00 < X_1 < -1,75$ e $-1,00 < X_4 < 0,50$.

Figura 19. Contornos de Y_{10} em função de X_1 e X_4 , ou variação da quantidade liberada após 4h, em função da força de compressão

As formulações otimizadas estão descritas no Quadro 16, onde podemos observar as condições ótimas, representadas nas unidades experimentais (u.e.) e unidades reais (u.r.). São apresentados também os valores previstos para as variáveis propostas Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_7 , Y_9 e Y_{10} , conforme os modelos

quadráticos apresentados na Tabela 4. Deve-se lembrar que o modelo quadrático que representa a variável Y3 não é adequado e não tem valor preditivo e que os valores de Y7 foram obtidos através do valor preditivo de Y10.

Devemos ressaltar que estas fórmulas otimizadas são "pontos aproximados de otimização", tendo em vista que outras fórmulas ótimas poderiam ser obtidas.

Dos pontos experimentais do estudo, aquele correspondente às condições -2,00; 0,00; 0,00; 0,00 mostrou-se o mais próximo das condições ótimas, representado pela fórmulação 17.

Com relação às delimitações ao modelo, propostas como requisitos, mostram-se melhores as formulações otimizadas considerando-se a minimização de Y1 e a obtida considerando-se a minimização conjunta de Y1 e Y10, pois são as que melhor cumprem a determinação referente ao ângulo de repouso ($<50^{\circ}$) e além disso, através delas podemos observar que, aumentando o teor de agente lubrificante (X_2) pode-se diminuir o tempo de mistura (X_3) mantendo-se a mesma quantidade de princípio ativo liberado. Estudo complementar pode descrever as vantagens em relação ao custo do processo, sem perda de qualidade do produto final.

**Quadro 16. Fórmulas ótimas aproximadas e valores de
previsão das variáveis resposta**

otimi- zação em	valores do X_i 's		Valores de Previsão das Variáveis Resposta					
	em ue	reais	Y_1	Y_2	Y_3	Y_7	Y_9	Y_{10}
Y_1	-0.022	1.24						
	-0.783	3.29	44.92	2.76	0.48	62.87	104.82	134.85
	1.921	83.42						
	0.000	900.00						
Y_{10}	-2.00	0.75						
	1.92	10.06	72.34	—	—	56.12	67.91	86.51
	0.89	62.70						
	-0.50	800.63						
Y_1 e Y_{10} (ponto experi- mental)	-2.00	0.75						
	0.00	5.25	58.85	3.50	—	65.32	82.21	106.10
	0.00	45.00						
	0.00	900.00						
Y_1 e Y_{10}	-0.50	1.13						
	-0.10	5.00	48.00	2.86	0.68	66.54	103.22	133.87
	-0.10	47.00						
	-0.10	880.00						

4.4. Sistemas matriciais

Através das formulações estudadas observaram-se fatores capazes de alterar as características de liberação dos fármacos e qualidades físico-químicas de matrizes hidrofílicas. Os sistemas matriciais podem ser adaptados à incorporação de princípio ativo cuja solubilidade seja influenciada pelo pH, como a rifampicina. A adição de agentes modificadores das condições do microambiente do interior da matriz, formado pelo contato com os líquidos de dissolução, pode auxiliar na diminuição da influência da solubilidade sobre a liberação do princípio ativo. Características físico-químicas de friabilidade, dureza e desagregação da forma final, por sua baixa variabilidade nas diversas condições, indicam a adaptação adequada da forma "comprimido" para esta apresentação.

Considerando-se que a rifampicina é absorvida em todo o trato gastro-intestinal após a administração por via oral, apresenta picos plasmáticos 2 a 4 horas após a ingestão e meia vida biológica de 1,5 a 5,0 horas, torna-se necessário o estudo de interação das formas matriciais com os meios orgânicos responsáveis por todo o processo envolvido na absorção para a perfeita avaliação das formulações e definição da possível diminuição da dosagem de fármaco a ser ingerida pelo paciente.

O modelo de análise de correlação entre as variáveis proposto, permite a análise da influência dos fatores relacionados com as etapas de produção e diferentes formulações, nas características do produto final.

Observa-se que a relação entre isoniazida e a hidroxipropilmetil celulose influencia marcadamente as propriedades reológicas da mistura (Figura 14). Este é um aspecto importante ao considerarmos a produção em larga escala, pois a manipulação destes derivados celulósicos é bastante difícil, principalmente quanto à sua facilidade de escoamento. Porém esta proporção está muito correlacionada com a capacidade de liberação do fármaco pelo sistema (Figura 16 e 17), tornando-se portanto necessária a adição de algum componente que auxilie as propriedades de fluidez, como o agente lubrificante. A adição do estearato de magnésio atua no mesmo sentido que o aumento da quantidade do fármaco (Figura 14), e sua presença em quantidades elevadas não significa necessariamente diminuição no ângulo de repouso, existindo, valores ótimos próximos ao nosso ponto central do experimento ($X = 0$) ou seja, a cerca de 10mg no comprimido com 400mg de peso. Valores maiores deste lubrificante provocam também diminuição na característica de dureza dos comprimidos (Figura 15). Observamos ainda que há acentuada influência da quantidade de lubrificante sobre a liberação da isoniazida. Considerando-se os coeficientes da Tabela 4, observamos o índice "b2" significativo, seja em primeira ou segunda ordem, em todas as determinações

relativas à liberação do fármaco (Quadro 12), como t_{50} , t_{75} , quantidade liberada, etc.

A força de compressão aplicada mostrou-se também importante na definição das propriedades do sistema matricial, havendo aumento da dureza em função do aumento da força de compressão exercida e tendência a aumento na liberação em função da força de compressão crescente (Tabela 4). Pode-se tentar explicar este fenômeno pela não formação da estrutura matricial adequada à difusão, pela aplicação de força insuficiente durante a compressão.

Não houve correlação significativa entre a dureza e a liberação da isoniazida (Quadro 13), observando-se apenas a variação inversa entre a dureza e a friabilidade.

Através da Figura 13, pode-se selecionar as formulações do experimento conforme parâmetros determinados, sabendo-se por exemplo, que a Região 2 é composta por formulações que apresentam valores "altos" de t_{50} , ou seja, tempo transcorrido para que reste ainda 50% da isoniazida na matriz. Consequentemente, estas formulações tem a mais lenta liberação do experimento, apresentando, ao mesmo tempo, friabilidade próxima à média do experimento, com tendência a baixa (sentido negativo do eixo do Fator 2) e dureza também próxima ao valor médio.

A otimização das fórmulas, realizadas através da minimização dos valores de ângulo de repouso e de quantidade de fármaco liberados após 4 horas (Quadro 16) representa uma das possibilidades, que consideramos adequada em função do menor erro probabilístico envolvido neste experimento. O aperfeiçoamento no controle das demais condições de produção e análise provavelmente nos levará a possibilidades ainda mais amplas. As fórmulas otimizadas encontram-se perfeitamente ajustadas aos propósitos farmacotécnicos.

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

Os comprimidos matriciais proporcionam a liberação prolongada dos fármacos, durante período de oito horas, e as formulações estudadas mostraram-se adequadas ao processo de compressão direta.

A liberação da rifampicina é intensamente influenciada pelo pH do meio de dissolução e pode ser modificada pela inclusão, na formulação do sistema matricial, de ácido tartárico, hidróxido de alumínio, fosfato de sódio e lactose.

Nos sistemas contendo isoniazida a análise de correlações demonstra valores críticos para quantidade de agente lubrificante e tempo de mistura suficientes para fornecer as melhores propriedades físico-químicas e cinéticas nos sistemas matriciais; há tendência de aumento na liberação com o aumento na força de compressão; não houve correlação significativa entre a dureza e a liberação do fármaco.

Os comprimidos obtidos apresentam características adequadas de dureza e friabilidade.

O modelo para análise estatística proposto permite o conhecimento completo das correlações ou efeitos combinados entre as características do produto e os fatores capazes de

alterá-las, a partir de menor número de amostras e ensaios que o necessário nas análises descritivas.

As formulações estudadas mostraram-se "in vitro", adequadas para permitir a redução na frequência de administração, favorecendo melhor acompanhamento do paciente com possíveis vantagens terapêuticas pela manutenção prolongada dos níveis plasmáticos dos fármacos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

01. ABOUTALEB, A.E. ATTIA, A.M., HABIB, F.S. Effect of various disintegrants on the availability of directly compressed sulphamidine tablets. Pharmazie, Berlin, v.38, n.7, p.473-5, 1983.

02. AIACHE, J.M., AIACHE, S., RENOUX, R., TURLIER, M. Place des essais de dissolution dans la formulation et de controle des formes galeniques solides. Boll. Chim. Farm. Milano, v.125, p.130-7, 1986.

03. AL-GOHARY, O.M., AL-GAMAL, S.S., HAMMAD, A., MOLOKHIA, A.M.. Effect of Storage on tableted microencapsulated aspirin granules. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.55, p.47-52, 1989.

04. ALMEIDA, M.M.M.B. Vigilância epidemiológica da tuberculose no município de São Paulo: uso de dados de mortalidade. São Paulo, 1990. (Tese de Doutorado - Faculdade de Saúde Pública -USP)

05. ANIK, S.T., SUKUMAR, L. Extreme vertex design in formulation development. J. Pharm. Sci., Washington, v.70, n.8, p. 897-900, 1981.

06. ASUERO, A.G. A bilogarithmic method for the evaluation of acidity constants of amphoteric substances from

* De acordo com a norma NBR 6023/89 preconizada pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT).
As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE SOURCE INDEX (CASSI) 1990.

06. ASUERO, A.G. A bilogarithmic method for the evaluation of acidity constants of amphoteric substâncias from solubility measurements. Int. J. Pharm, Amsterdam, v.52, p. 129-37, 1989.
07. BANKER, G.S. Drug products: their current and future status as drug delivery systems. In: BANKER, G. RHODES, C.T., eds. Modern pharmaceutics. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1990. p. 1-22.
08. BENKADDOUR, N., BONNET, L., RODRIGUEZ, F., ROUFFIAC, R. Optimization statistique de la formulation de matrices hydrophiles de paracetamol. Labo-Pharma Probl. Tech, v.32, n.341, p.270-8, 1984.
09. BIALER, M., FRIEDMAN, M., DUBROVSKY, J. Development and pharmakinetik evaluation of novel substained release dosage forms of valproic acid in humans and dogs. Labo-Pharma Probl. Tech, v.32, n.341, p.263-4, 1984.
10. BADE-TUNJI, M.O., JAIYIBA, K.T. The effect of starch and surfactants on the granulation of soluble and insoluble powders, Labo-Pharma Probl. Tech, Paris, v.32, n.340, p.190-2, 1984.
11. BOELAERT, C., GUYOT-HERMANN, A-M. Étude des propriétés d'agents de désagrégation dérivés de amidon de mais: les Esma Farin. Labo-Pharma Probl. Tech, v.32, n.346, p.682-9, 1984.

12. BOUCHÉ, R., DRAGUET-BRUGHMANS, M. Le polymorphisme: sa détections et son incidence sur la dissolution. S.T.P. Pharma, Paris, v.1, n.4, p.288-95, 1985.
13. BOULLAY, G. Microbroyage et dissolution. S.T.P. Pharma, Paris, v.1, n.4, p.296-9, 1985.
14. BOX, G.E.P., HUNTER, J.S. Multi-factor experimental designs for exploring response surfaces. Ann. Math. Stat., Ann Arbor, v.28, p.195-241, 1957.
15. BRAZZACH, M.L. Preparação de comprimidos. Comportamento de uma fração graxa de sebo de ucuuba como lubrificante. Tese de Livre-Docência, São Paulo, p.85, 1986
16. BURI, P. Voie Orale. in: Formes pharmaceutiques nouvelles, Aspects Thechnologique, biopharmaceutique & medical. de: BURI, P., PUISIEUX, F., DOELKER, J.P. Paris: Lavoisier, 1985. p. 175-227.
17. CARELLI, V., DICOLO, G., NANNIPIERI, E. Zero-order drug release from monolithic polydimethylsiloxane matrices through controlled polymer cracking. Farmaco. Ed. Prat., Pavia, v.43, n.4, 1988.

18. CARVALHO, L.S. Os sistemas terapêuticos como novas formas de dosagem para optimização da eficácia medicamentosa. Rev. Port. Farm., Lisboa, v.27, p.27-33, 1977.
19. CASTELLI, F., PUGLISI, G., PIGNATELLO, R., GURRIERI, S. Calorimetric studies of the interaction of 4-biphenylacetic acid and its β -cyclodextrin inclusion compound with lipid model membrana. Int. J. Pharm., Amsterdam, p. 115-9, 121, 1989.
20. CHRISTRUP, L.L., RASSING, M.R. Chewing gun as a drug delivery system II. Farmaci. Sci. Ed., Copenhagen, v.16, p.1-5, 1988.
21. CHOWDARY, K.P.R., RAJYALAKSHMI, Y. Dissolution rate in modern pharmacy. East. Pharm., New Delhi, n.fev., p.51-4, 1987.
22. CLOCHE, J.R. Les bases et la démarche de l'elaboration der lot d'expertise. Labo Pharma. Probl. Tech., Paris, v.32, n.341, p.298-9, 1984.
23. COFFIN-BRACH, D.P., HOLLENBECK, R.G. Determination of the energy of tablet formation during compression of selected pharmaceutical powders. Int. J. Pharm., v.17, p.313-24, 1983.

24. COLOMBO, B.M., Control of physical properties in pharmaceutical forms. Ed. Medico-Farmacêutica, Milano, p.179-83, 1976.
25. DANISH, F.Q., PARROT, E.L. Effect of concentration and size of lubricant on flow rate of granules. J. Pharm. Sci., Washington, v.60, n.6, p.752-4, 1971.
26. DAVIES, P.J., TRIGGER, D.J., DUFFIELD, H. Apparently anomalous size analyses for some powders after micronisations. Labo Pharma Probl. Tech., Paris, v.32, n.342, p.383-5, 1984.
27. DE LUCCA, M. SEILLER, M., VAUTION, C. Understanding multiple emulsions. Bull. Tech., Gattefosse Rep., 1987, v.80, p.27-32
28. DESAI, S.J., SIMONELLI, A.P., HIGUCHI, W.I. Investigations of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. J. Pharm. Sci., Washington, v.54, n.10, p.1459-64, 1965.
29. DESAI, S.J., SINGH, P., SIMONELLI, A.P., HIGUCHI, W.I. Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices II. J. Pharm. Sci., Washington, v.55, n.11, p.1224-9, 1966.

30. DESAI, S.J., SINGH, P., SIMONELLI, A.P., HIGUCHI, W.I.
Investigation of factors influencing release of
solid drug dispersed in inert matrices III. J. Pharm. Sci., Washington, v.55, n.11, p.1230-4, 1966.
31. DESAI, S.J., SINGH, P., SIMONELLI, A.P., HIGUCHI, W.I.
Investigation of factors influencing release of
solid drug dispersed in inert matrices IV. J. Pharm. Sci., Washington, v.55, n.11, p.1235-7, 1966.
32. DOEKLER, E. Propriétés des polymères et principes de
preparation des systemes médicamenteux polymériques.
in: Formes pharmaceutiques nouvelles, Paris, de
BURI, P., PUISIEUX, F. DOEKLER, E., LE BENOIT, J.P.,
p.5-63, 1985.
33. DUCHENE, D. Rhéologie des poudres et mise en forme
pharmaceutique. S.T.P. Pharma, Paris, v.3, n.9/10,
p.794-, 1987.
34. DURIC, M. JOVANOVIC, M, DURIC, Z. Shelf-life influence
on disintegration and hardness of propyphenazone-
metamizol tablets containing surfactants. Pharmazie,
Berlin, v.41, p.665-7, 1986.
35. EFENTAKIS, M., BUCKTON, G. Modelling drug release from
hydrophobic matrices by use of thermodynamic
activation parameters. Int. J. Pharm., Amsterdam,
v.60, p.229-34, 1990.

36. FESSÍ, H. PUISSIEUX, F., MARTY, J.P., CARSTENSEN, J.T.
Les comprimés à matrice insoluble: étude de la validité de la loi d'Higuch dans le cas des comprimés à haute teneur en principe actif. Pharm. Acta Helv., v.55, p.261-9, 1980.
37. FUSARI, S.A. Nitroglycerin sublingual tablet I: stability of conventional tablet. J. Pharm. Sci., Washington, v.62, n.1, p. 122-9, 1973.
38. GILLARD, J. TOURÉ, P., ROLAND, M. Determination de l'énergie d'agrégation de diluants pour compression directe. Pharm. Acta Helv., Zurich, v.51, n.7/8, p.226-31, 1976.
39. GOLD, G. PALERMO, B.T. Hopper flow electrostatics of tableting material II - tablet lubricants. J. Pharm. Sci., Washington, v.54, n.10, p.1517-26, 1965.
40. GOLDBERG, A.H., GIBALDI, M., KANIG, J.L. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II. J. Pharm. Sci., Washington, v.55, n.5, p.482,92, 1966.

41. GOLDBERG, A.H., GIBALDI, M., KANIG, J.L., MAYERSOHN, M.
Increasing dissolution rates and gastrointestinal
absorption of drugs via solid solutions and
eutectics mixtures IV chloranfenicol - urea system.
J. Pharm. Sci., Washington, v.55, n.6, p.581-3,
1966.
42. GOLD, G., DUVALL, R.N., PALERMO, B.T. Powder flow
studies I. Instrumentation and applications. J.
Pharm. Sci., Washington, v.55, n.10, p.1133-5, 1966.
43. GOODHART, F.W., DRAPER, J.R., DANEZ, D., NINGER, F.C.
Evaluation of tablet breaking strenght testers. J.
Pharm. Sci., Washington, v.62. n.2, p. 297-304,
1973.
44. GOODHART, F.W., MCCOY, R.H., NINGER, F.C. New "in vitro"
desintegration and dissolution test method for
tables and capsules. J. Pharm. Sci. Washington,
v.62, n.2, p.304-10, 1973.
45. GOPALKRISHNAN, K.S. Biotechnology in pharmaceuticals.
East. Pharm., New Delhi. v.30, n.356, p.73-5, 1987.
46. GRAF, E., GHANEM, A.H., MAHMEOUD, H. Studies on the
direct compression of pharmaceuticals. Pharm. Ind.,
Aulendorf, v.7, p. 773-6, 1985.

47. GRASS, G.M., ROBINSON, J.R. Sustained - and controlled-release drug delivery systems. in: Modern pharmaceuticals, ed. BANKER, G.S e RHODES, C.T., New York, p.635-71, 1990.
48. GUEURTEN, D. Influence de quatre facteurs de formulation sur la libération de l'indométhacine à partir de matrices inertes à base d'Eudragit. Pharm. Acta Helv., Zurich, v.59, n.7, p.200-4, 1984.
49. GUEURTEN, D. Analyse statistique de courbes de dissolution: cas des formes à libération contrôlée. Pharm. Acta Helv., Solothurn, v.59, n.9/10, 267-74, 1984.
50. GURSOY, A., EROGLU, L., ULUTIN, S., TASYUREK, M., FESSI, H., PUSIEUX, F., DEVISSAGUET, J.P. Evaluation of indomethacin nanocapsules for their physical stability and inhibitory activity on inflammation and platelet aggregation. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.52, p.101-8, 1989.
51. HARRISON, M.M.L. Crystals-beautiful forms at the heart of a good tablet. Pharm. J., London, v.241, n.6512, p.756-7, 1988.

52. HASHIM, H., PO, A.L.W.. Improving the release characteristics of water-soluble drugs from hydrophilic sustained release matrices by in situ gas generation. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.35, p.201-9, 1987.
53. HEM, S.L., RUSSO, E.J., BAHAL, S.M., LEVI, R.S. Kinetic analysis of complex formation between penicillin and sucrose. J. Pharm. Sci., Washington, v.62, n.2, p.267-70, 1973.
54. HERNANDEZ, S. El problema de la tuberculosis en la era del SIDA. Organização Panamericana de la Salud, 1988., p.45-9. (Seminário Regional de Tuberculosis, 4).
55. HIESTAND, E.N. Powders: particle-particle interactions. J. Pharm. Sci., Washington, v.55, n.12, p.1325-44, 1966.
56. HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication. J. Pharm. Sci., Washington, v.52, n.12, p.1145-9, 1963.
57. HIGUCHI, T., ARNOLD, R.D., TUCKER, S.J., BUSSI, L.W. The physics of tablet compression I. Preliminary report. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., Washington, v.41, n.2, p.93-6, 1952.

58. HIGUCHI, T. RAO, N.A., BUSSI, L.W. SWINTOSKY, J.V. The physics of tablet compression II. The influence of degree of compression on properties of tablets. J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., Washington, v.42, n.4, p.193-200, 1953.
59. HUBER, H.E., CHRISTENSON, G.L. Control of drug substance release from tablet formulations II. Influence of tablet hardness and density on dissolution behavior. J. Pharm. Sci., v.57, n.1, p.164-6, 1968.
60. INGRAM, J.T., LOWENTHAL, W. Mechanism of action of starch as a tablet desintegrant I. Factors that affect the swelling of starch at 37⁰. J. Pharm. Sci. Washington, v.55, n.6, p.614-7, 1966.
61. INGRAM, J.T., LOWENTHAL, W. Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant III. Factors affecting starch grain damage and their effects on swelling of starch grains and disintegration of tablets at 37⁰. J. Pharma. Sci., Washington, v.57, n.3, p.393-9, 1968.
62. IRANLOYE, T.A., PARROT, E.L. Effects of compression force, particle size and lubricant on dissolution rate. J. Pharm. Sci., Washington, v.67, n.4, p.535-9, 1978.

63. JANI, Y.K., PATEL, M.R. Development in biotechnology: not a royal road. East. Pharm., New Delhi, v.30, n.356, p.79-81, 1987.
64. JETZER, W.E. Measurement of hardness and strength of tablets and their relation to compaction performance of powders. J. Pharm. Pharmacol., London, v.38, p.254-8, 1986.
65. JOACHIM, J., CORDOBA, J., JOACHIM, G., DELONCA, H. Étude d'un couple effervescent standard: mise au point d'une méthode de granulation humide et contrôle du décagement de CO₂. J. Pharm. Belg., Brussels, v.38, n.5, p.251-7, 1983.
66. JOACHIM, J. KALANTZIS, G., CORDOBA, J., JOACHIM, G., DELONGA, H. Applications a differents principes actifs d'une nouvelle technologie des comprimés effervescents. J. Pharm. Belg., Brussels, v.40, n.4, p.229-37, 1985.
67. JOHANSON, H., ANDERSEN, I.S. Ageing of phenytoim tables 100mg containing gelatin binder. Farmaci, Sci. Ed., Copenhagen, v.16, p.22-6, 1988.
68. JONES, B.E., TÓRNBLOM, F.V. Gelatin capsules in the pharmacopoeiae. Pharm. Acta Helv., Zirich, v.50, n.3, p.33-45, 1975.

69. KHAN, K.A., RHODES, C.T. Evaluation of different viscosity grades of sodium carboxymethylcellulose as tablet disintegrants. Pharm. Acta Helv., Zurich, v.50, n.4., p.99-102, 1975.
70. KORNBLUM, S.S., STOOPAK, S.B. A new tablet disintegrating agent: cross-linked polyvinylpyrrolidone. J. Pharm. Sci., v.62, n.1, p.43-8, 1973.
71. KRUGER-THIEMER, E., ERIKSEN, S.P. Mathematical model of sustained-release. Preparations and its analysis. J. Pharm. Sci., Washington, v.55, n.11, p.1249-53, 1966.
72. LA MANNA, A. Physical stability of solid dosage forms and its biopharmaceutical relevance. S.T.P. Pharma, Paris, v.1, n.5, p.425-33, 1985.
73. LAPIDUS, H., LORDÍ, N.G. Some factors affecting the release of a water-soluble drug from a compressed hydrophilic matrix. J. Pharma. Sci., Washington, v.55, n.8, p.840-3, 1966.
74. LAZARUS, I., LACHMAN, L. Experiences in development of directly compressible tablets containing potassium chloride. J. Pharma. Sci., Washington, v.55, v.10, p.1121-7.

75. LEARY, J.R., ROSS, S.D. Mathematical expression of tablet dissolution profiles. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.17, p.193-201, 1983.
76. LEVY, G., ANTKOWIAK, J.M., PROCKNAL, J.A., WHITE, D.C. Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient II. Granule size, starch concentration, and compression pressure. J. Pharm. Sci., Washington, v.52, n.11, p.____, 1963.
77. LIVINGSTONE, C., LIVINGSTONE, D. Inhalation therapy. Pharm. J., London, v.241, n.6503, p.476-8, 1988.
78. PO, A.L.W., MROSO, P.V. Drug-drug incompatibility in the solid state: Kinetic interpretation, modelling and prediction. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.18, p.287-98, 1984.
79. LOWENTHAL, W., WOOD, J.H. Mechanism of action of starch as a tablet disintegrant VI: location and structure of starch in tablets. J. Pharm. Sci., Washington, v.62, n.2, p.287-93, 1973.
80. MALFROID, F., BENTEJAC, R. Formulation de comprimés à libération prolongée de type matrice hydrophile-étude des dirivés cellulosesiques. Labo Pharma Probl. Tech., Paris, v.30, n.325, p.727-34, 1982.

81. MANDEL, G.L., SANDE, M.A. Antimicrobial agents. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis and leprosy. In: Pharmacological basis of therapeutics, 6. Ed. New York: Mac Millan, 1980. p.1200-21.
82. MARSHAL, K., RUDNIC, E.M. Tablet dosage forms. In: Modern pharmaceutics, 2. Ed. New York: Banker, G.S., Rhodes, C.T., 1990. p. 355-425.
83. MAYER, S.E., MELMON, K.L., GILMAN, A.G. The dynamics of drug absorpotion, and elimination. In: Pharmacological basis of the therapeutics, 6. Ed. New York: Goodman, L.S., Gilman, A., p.1-27.
84. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência social CEME - Central de Medicamentos. Momento Terapêutico da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME. Brasília, p.75-80, 1983.
85. MORGAN, S.L., DEMING, S.N. Simplex optimization of analyticial chemical methods. Anal. Chem. Washington, v.46, n.9, p.1170-81, 1974.
86. MULLER, V.F., LAICHER, A. Untersuchungen zur In Vitro - Freisetzung kinetik, aus matrixpellets. Pharm. Ind., Aulendorf, v.45, n.2, p.189-92, 1983.

87. NEEDHAM, JR. T.E., LUZZI, L.A. Comparison of dissolution profiles of tablets and capsules from the USP, Levy and magnetic basket methods. J. Pharm. Sci., Washington, v.63, n.6, p.925-8, 1974.
88. NELSON, E., BUSSI, L.W., HIGUCHI, T. The physics of tablet compression Vii: Determination of energy expenditure in the tablet compression process. J. Ann. Pharm. Assoc. Sc. Ed., Washington, v.44, n.4, p.223-5, 1955.
89. NORMAND, Y. Pourquoi un médicament agét-il différemment selon les sugets. Pharm. Fr., Paris, n.15, p.979-83, 1988.
90. ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE - OMS. Profilaxia das doenças transmissíveis, 10. Ed. Washington, p.277-81, 1965.
91. PAIKOFF, M., DRUNN, G. Method for evalutating dissolution characteristics of capsules. J. Pharm Sci., Washington, v. 54, n.11, 1693-4, 1965.
92. PANAGGIO, A., RHODES, C.T., SCHWARTZ, J.B. Properties of mixtures of two tablet matrices. Pharm. Acta Helv., Zurich, v.59, n.2, p.37-9, 1984.

93. PATEL, N.K., FOSS, N.E. Interaction of some pharmaceuticals with macromolecules II. J. Pharm. Sci., Washington, v.54, n.10, p.1495, 1965.
94. PEPPAS, N.A., SEGOT-CHICQ, S. Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux-modélisation des mécanismes diffusionnels. S.T.P. Pharma, Paris, v.1, n.2, p.121-7, 1985.
95. PEPPAS, N.A., SEGOT-CHICQ, S. Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux III-modélisation des mécanismes diffusionnels. S.T.P. Pharma, Paris, v.1, n.3, p.208-16, 1985.
96. PERALA-SUOMINEN, A., KRISTOFFERSSON, A. Effect of hydrophilic polymer on drug absorption in rat gut "in situ". Farm. Aikak., Helsinki, v.85, p.91-6, 1976.
97. PILPEL, N. The flow properties of magnesia. J. Pharm. Pharmacol., v.16, p.705-16, 1964.
98. PRISTA, L.N., ALVES, A.C., MORGADO, R.M.R. Técnica farmacêutica e farmácia galénica. 2. Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1975. p.643-853.

99. PUISIEUX, F. Les liposomes in: Formas pharmaceutiques nouvelles. de: Buri, P., Puiseux, F., Doelker, E., Benoit, JP., p.467-560, 1985.
100. RAGNARSSON, G., SJOGREN, J. Tablet compaction to a constant load. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.16, p.349-51, 1983.
101. RANKELL, A.S., HIGUCHI, T. Physics of tablet compression XV. Thermodynamic and kinetic aspects of adhesion under pressure. J. Pharm. Sci., Washington, v.57, n.4, p.574-7, 1968.
102. REIER, G., COHN, R., ROCK, S., WAGENBLAST, F. Evaluation of factors affecting the encapsulation of powders in hard gelatin capsules. J. Pharm. Sci., Washington, v.57, n.4, p.660-6, 1968.
103. REIER, G., SHANGRAW, R.F. Microcrystalline cellulose in tableting. J. Pharm. Sci., Washington, v.55, n.5, p.510-4, 1966.
104. ROBLOT, L., PUISIEUX, F., DUCHÊNE, D. Étude de la lubrification par le stéarate de magnéséum - Influence des proportions de lubrifiant et der procédé de mélange sur les caractéristiques de compression. Labo Pharma Probl. Tech., Paris, v.31, n.331, p.367-76, 1983.

105. ROCHA-FILHO, P.A. RABARON, A., VAUTION, C., SEILER, M.
Study and demonstration of multiple w/o/w emulsions
by nuclear magnetic ressonance. Congr. Int. Tchnol.
Pharm., 5th, 1989, Fr.
106. ROUFFIAC, R., MAGBI, M., RODRIGUES, F., BENKADDONE, N.,
BONNET, L. Optimisation d'une theophylline a action
prolongée sous forme de matrice hydrophile. J.
Pharm. Belg., Brussels, v.42, n.1, p.5-16, 1987.
107. ROWE, R.C. Binder - Substrate interactions in
granulation: a theoretical approach based on surface
free energy and polarity. Int. J. Pharm., Amsterdam,
v.52, p.149-52, 154, 1989.
108. RUBINSTEIN, H.M., PERSONEL, T., PARONEN, P. Evaluation
of a new cellulose material as a binding agent for
the direct compression of tablets.in: Pharmaceutical
technology: Tableting technology. Chilchester: Ellis
Horwood, 1987, v.1, p.99-112.
109. SABBAGH, H.M., AHMED, T.I., EL-SHABOURY, M.H. Influence
of technique of tablet making on the "in vitro" and
"in vivo" availability of acetyl salicylic acid
tablets. Pharm. Ind., Aulendorf, v.48, n.6, p.666,
1986.

110. SALEH, S.I., ABOUTALEB, A., KASSEN, A.A., STAMM, A.
Evaluation of some water soluble lubricants for
direct compression. Labo Pharma Probl. Tech., Paris,
v.32, n.345,, p.588-92, 1984.
111. SALEH, S.I., ABOUTALEB, A., KASSEN, A.A., STAMM, A.
A contribution to the formulation of efervescent
tablets by direct compression. Labo Pharma Probl.
Tech., Paris, v.32, n.347, p.763-6, 1984.
112. SCHUARTZ, J.B., FLAMHOLZ, J.R., PRESS, R.H. Computer
optimization of pharmaceutical formulations I:
general procedure. J. Pharm. Sci., Washington, v.62,
n.7, p.1165-70, 1973.
113. SCHUARTZ, J.B., SIMONELLI, A.P., HIGUCHI, W.I. Drug
release from wax matrices II - application of a
mixture theory to the sulfanilamide-wax system. J.
Pharm. Sci., Washington, v.57, n.2, p.278-82, 1968.
114. SCHUARTZ, J.B., SIMONELLI, A.P., HIGUCHI, W.I. Drug
release from wax matrices I - analysis of data with
first-order kinetics and with the diffusion
controlled model. J. Pharm. Sci., Washington, v.57,
n.2, p.274-7, 1968.

115. SÉGOT-CHICQ, S., TRILLAND, E. Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs medicamenteux. I intérêt et applications. S.T.P. Pharma, Paris, v.1, n.1, p.25-36, 1985.
116. SEITZ, J.A., FLESSLAND, G.M. Evaluation of the physical properties of compressed tablets I - tablet hardness and friability. J. Pharm. Sci., Washington, v.54, n.9, p.1353-7, 1965.
117. SHEK, E., GHANI, M., JONES, R.E. Simplex search in optimization of capsule formulation. J. Pharm. Sci., Washington, v.69, n.10, p.1135-42, 1980.
118. SIA, H.W., WAN, L.S.C. The effect of polysorbate 80 an sulphanilamine tablet formulations containing starch and other excipients. Pharm. Acta Helv., Zurich, v.59, n.2, p.41-6, 1984.
119. SINGH, P. GUILLARY, J.K., SOKOLOSKI, T.D., BENET, L.Z., BHATIA, V.N. Effect of inert tablet ingredients on drug absorption I. J. Pharm. Sci., v.55, n.1, p.63-8, 1966.
120. SINGH, P, DESAI, S.J., SIMONELLI, A.P., HIGUCHI, W.I. Role of wetting on the rate of drug release from inert matrices. J. Pharm. Sci., Washington, v.57, n.2, p.217-26, 1968.

121. SNIDER, D.E., CARAS, GUS, J., KOPLAN, P. Preventive therapy with isoniazid. JAMA J. Am. Med. Assoc., v.255, n.12, p.1579-83, 1986.
122. SORBY, D.L., LIU, G. Effects of absorbents on drug absorption II - effect of an antidiarrhea mixture on promazine absorption. J. Pharm. Sci., Washington, v.55, n.5, p.504-9, 1966.
123. SRINIVAS, R., DEKAY, H.G., BANKER, G.S. New approach to development and manufacture of enteric compression coatings. J. Pharm. Sci., Washington, v.55, n.3, p.335-40, 1966.
124. STORY, M.J. enteric coated pellets: theorethical analysis of effect of dispersion in the stomach. J. Pharm. Sci., Washington, v.66, n.10, p.1495-6, 1977.
125. SUMMER, E.D., THOMPSON, H.O., POOLE, W.K., GRIZZLE, J.E. Particle size distribution and hopper flow rates. J. Pharm. Sci., Washington, v.55, n.12, p.1441-6, 1966.
126. TABIBI, S.E., HOLLENBECK, R.G. Interaction of water vapor and compressible sugar. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.18, p.169-83, 1984.

127. TINGSTAD, J., GROPPER, E., LACHMAN, L., SHAMI, E.
Dissolution rate studies III. Effect of type and
intensity of agitation on dissolution rate. J.
Pharm. Sci., Washington, v.62, n.2, p.293-7, 1973.
128. TRAINS, D. Some aspects of the property of angle of
repose of powders. J. Pharm. Pharmacol., London,
v.10, n.suppl., p.127T-135T, 1985.
129. UNITED States pharmacopeia. 22 ed. Rockville: United
States Pharmacopeial Convention, 1989. p.728-1581.
130. VARSANO, J. LACHMAN, L. Compresibility of
pharmaceutical solids I. J. Pharm. Sci., Washington,
v.55, n.10, p.1128-33, 1966.
131. VILA-JATO, J.L., LLABRES, M., CALLEJA, J.M., MARTINEZ,
R., CONCHEIRO, A. Problèmes associés à
l'établissement de corrélations in vivo-in vitro.
Labo Pharma Probl. Tech., Paris, v.32, n.345, p.598-
604, 1984.
132. WARREN, JR., J.W., PRICE, J.C. Drug migration during
drying of tablet granulation I. Effect of particle
size of major diluent. J. Pharm. Sci., Washington,
v.66, n.10, p.1406-12, 1977.