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

**INFLUÊNCIA DO TAMANHO DE PARTÍCULAS
SÓLIDAS DE ISONIAZIDA, RIFAMPICINA E
HIDROXIPROPILMETILCELULOSE NA LIBERAÇÃO
DOS FÁRMACOS, A PARTIR DE SISTEMAS
MATRICIAIS**

CLAUDIO MOREIRA DE LIMA

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:

Prof.^a Dr.^a Ida Caramico-Soares

SÃO PAULO
2001

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

**INFLUÊNCIA DO TAMANHO DE PARTÍCULAS
SÓLIDAS DE ISONIAZIDA, RIFAMPICINA E
HIDROXIPROPILMETILCELULOSE NA LIBERAÇÃO
DOS FÁRMACOS, A PARTIR DE SISTEMAS
MATRICIAIS**

CLAUDIO MOREIRA DE LIMA

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:

Prof.^a Dr.^a Ida Caramico-Soares

SÃO PAULO
2001

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

L732i Lima, Claudio Moreira de
Influência do tamanho de partículas sólidas de
isoniazida, rifampicina e hidroxipropilmetilcelulose
na liberação dos fármacos, a partir de sistemas
matriciais / Claudio Moreira de Lima. -- São Paulo,
2000.
118p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento
de Farmácia.

Orientador: Caramico-Soares, Ida

1. Farmacotécnica 2. Tecnologia farmacêutica
I. T. II. Caramico-Soares, Ida, orientador.

615.4 CDD

CLAUDIO MOREIRA DE LIMA

INFLUÊNCIA DO TAMANHO DE PARTÍCULAS
SÓLIDAS DE ISONIAZIDA, RIFAMPICINA E
HIDROXIPROPILMETILCELULOSE NA LIBERAÇÃO
DOS FÁRMACOS, A PARTIR DE SISTEMAS
MATRICIAIS

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

COMISSÃO JULGADORA

Prof^a Dr^a Ida Caramico Soares
Presidente e Orientadora

Prof. Dr. Pedro Alves da Rocha Filho
Primeiro Examinador

Prof^a Dr^a Vera Lúcia Borges Issac Rangel
Segundo Examinador

SÃO PAULO, 01 de Fevereiro de 2001

Aos meus pais, Neuton e Fátima, a
minhas irmãs Cristiane e Viviane e a
minha noiva Zelita pela compreensão,
força, carinho e incentivo.

**“Deus concede-me serenidade para
aceitar as coisas que não posso
mudar, coragem para mudar as coisas
que posso alterar e sabedoria para
saber a diferença!”**

AGRADECIMENTO

Devo agradecer a inúmeras pessoas que de certa forma colaboraram comigo. Porém mencionarei aqueles que auxiliaram diretamente na realização do trabalho.

A Deus, razão de minha existência.

À Profª Drª Ida Caramico Soares, pela amizade e orientação.

À Dra. Luz Marina Trujillo, Chefe da Seção de Química Farmacêutica do Instituto Adolfo Lutz, agradeço a oportunidade que recebi para desenvolver o trabalho prático em vosso laboratório.

Ao Prof. Dr. Pedro Alves da Rocha Filho da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP Ribeirão Preto, pela colaboração e realização das fotomicrografias.

À Dra. Mariângela Tirico Auricchio, Diretora da Seção de Química farmacêutica do Instituto Adolfo Lutz, pela confiança e amizade.

Ao Prof. Antônio Martins Oliveira Júnior, do Departamento de Farmácia da Universidade Tiradentes -SE, pela colaboração na realização do tratamento estatístico dos resultados.

À Profa Dra. Heloísa Donzella, Coordenadora do curso de Farmácia da Universidade Tiradentes, pelo apoio e compreensão.

A todos os funcionários do laboratório de Química Farmacêutica do Instituto Adolfo Lutz, pelo carinho, amizade, solidariedade e dedicação com que me receberam.

À Sra. Denise Cardoso Martins e ao amigo Giuliano Di Pietro pelo auxílio e carinho demonstrado.

Aos amigos Luiza, Márcia, Edgar, Peki, Flavia, Dimas e Adriano, Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pelo carinho e amizade concedidos.

A secretária Bete, pela preciosa amizade, atenção e auxílio em toda parte burocrática do trabalho.

A indústria Blanver e a distribuidora Henrifarma pela matéria-primas concedidas.

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

agradeço sinceramente

SUMÁRIO

RESUMO.....	XII
Lista de Figuras.....	XIII
Lista de Quadros.....	XIV
Lista de Tabelas.....	XV
 1. INTRODUÇÃO	 01
 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	 03
2.1.Caracterização das Partículas Sólidas	03
2.1.1. Forma física das partículas.....	05
2.1.1.1. Forma amorfa.....	05
2.1.1.2. Forma cristalina.....	06
2.1.2. Tamanho das partículas	10
2.1.2.1. Tamisação.....	10
2.1.2.2. Microscopia óptica	12
2.1.2.3. Determinação por Microscopia e Eletrônica (TEM).....	13
2.1.2.4. Determinação por Raios-X - linha de difração (XRD - LB)	13
2.1.2.5. Difração por Laser.....	14
2.1.2.6. Contador Eletrônico de Partículas.....	14
2.1.2.7. Adsorção de gases (Brunauer-Emmett-Teller).....	14
2.1.2.8. Sedimentação no gás ou líquido.....	15
2.1.2.9. Determinação por Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA).....	16
2.2. Solubilização dos Fármacos	16
2.2.1. Solubilidade de partículas sólidas	16
2.2.2. Dissolução e difusão na liberação de fármacos sólidos	19
2.3. Liberação Modificada de Fármacos.....	25
2.4. Características Físicas e Químicas dos Fármacos e Agente Formador de Matrizes.....	31
2.4.1. Isoniazida (INH).....	31

2.4.2. Rifampicina (RPM)	33
2.4.3. Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	36
3. OBJETIVOS	38
4. MATERIAL E MÉTODOS	39
4.1. Material	39
4.1.1. Matérias-primas	39
4.1.2. Formulações	39
4.1.2.1. Composição das fórmulas	39
4.1.2.2. Tamanho das Partículas	40
4.1.2.3. Identificação das formulações	41
4.1.2.4. Equipamentos	42
4.2. Métodos	42
4.2.1. Distribuição granulométrica e separação das partículas por tamisação	42
4.2.2. Preparação dos comprimidos	43
4.2.3. Padronização espectrofotométrica dos fármacos	43
4.2.3.1. Identificações dos fármacos (Varredura espectral)	43
4.2.3.2. Construção da curva de calibração da isoniazida (INH)	44
4.2.3.3. Construção da curva de calibração da rifampicina	44
4.2.4. Avaliação da solubilidade dos fármacos	44
4.2.5. Análises físicas e físico-químicas dos comprimidos	45
4.2.5.1. Dureza	45
4.2.5.2. Friabilidade	45
4.2.5.3. Perfil de liberação dos fármacos	45
4.2.6. Parâmetros farmacocinéticos	47
4.2.7. Análise microscópica	47
4.2.8. Análise estatística	48

5. RESULTADOS	50
5.1. Avaliação física das matérias-primas	50
5.1.1. Determinação granulométrica e separação por tamisação	50
5.2. Padronização espectrofotométrica dos fármacos	54
5.2.1. Varredura espectral da isoniazida	54
5.2.2. Construção da curva de calibração da INH	55
5.2.3. Varredura espectral da rifampicina	56
5.2.4. Construção da curva de calibração da rifampicina	57
5.3. Avaliação da solubilidade	58
5.3.1. Solubilidade da isoniazida em água	58
5.3.2. Solubilidade da rifampicina em água	58
5.4. Avaliação Física e Físico-Química dos Comprimidos Matriciais	60
5.4.1. Análise da Dureza e Friabilidade dos Comprimidos	60
5.4.2. Avaliação da liberação dos fármacos "in vitro"	61
5.4.2.1. Concentração de isoniazida	61
5.4.2.2. Perfis das curvas de liberação da isoniazida	62
5.4.2.3. Liberação de rifampicina	65
5.4.2.4. Perfis das curvas de liberação da rifampicina	67
5.4.2.4.1. Influência do diâmetro das partículas de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	67
5.4.2.4.2. Influência do diâmetro das partículas de rifampicina	70
5.5. Parâmetros farmacocinéticos comparativos da liberação	73
5.6. Análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos Q_{max} e AUC	74
5.7. Observação microscópica das matérias-primas e do processo de intumescimento do comprimido matricial	83
5.7.1. Fotomicrografias das matérias-primas	83
5.7.2. Fotomicrografias das camadas de gel formadas pelos comprimidos matriciais de isoniazida	84
5.7.3. Fotomicrografias das camadas de gel formadas pelos comprimidos matriciais de rifampicina	88

6. DISCUSSÃO	91
7. CONCLUSÕES	103
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105
ABSTRACT	118

RESUMO

Os materiais em estado sólido têm papel importante no desenvolvimento da tecnologia e na produção da forma farmacêutica, pois atuam como um dos principais constituintes das formulações. As dimensões das partículas sólidas normalmente influenciam a dissolução dos fármacos, visto que esta depende da área superficial exposta ao meio líquido. O presente trabalho estuda a influência do tamanho das partículas sólidas na liberação de fármacos contidos no sistema matricial. Foram analisados comprimidos matriciais formados por hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (A) e fármacos (isoniazida (INH), fármaco hidrossolúvel (B) ou rifampicina (RMP) fármaco com baixa solubilidade(C)). Os pós para elaboração das formulações foram separados por tamisação, segundo classificação da USP XXIII, em quatro tamanho de partículas, partículas não homogêneas (branco), $t \geq 0,425$, $0,177 \leq t < 0,250$ e $t < 0,150$ (t = tamanho em mm) e identificadas como A_0 , A_1 , A_2 , A_3 , B_0 , B_1 , B_2 , B_3 e C_0 , C_1 , C_2 , C_3 , respectivamente. Por compressão direta foram preparados comprimidos matriciais de 250 mg, contendo, no primeiro tipo de formulação, 150 mg de isoniazida; 2,5 mg de estearato de magnésio e 97,5 mg de HPMC e. na segunda formulação mudou-se a constituição da fórmula, utilizando como fármaco 150 mg de rifampicina e os demais constituintes permaneceram os mesmos. As formulações foram obtidas pela combinação dos pós, mantendo-se constante a força de compressão, umidade do ambiente e demais variáveis, em A_0B_0 , A_1B_1 , A_2B_2 , A_3B_3 , A_0C_0 , A_0C_1 , A_0C_2 , A_0C_3 , A_1C_0 , A_1C_1 , A_1C_2 , A_1C_3 , A_2C_0 , A_2C_1 , A_2C_2 , A_2C_3 , A_3C_0 , A_3C_1 , A_3C_2 e A_3C_3 . Os resultados das análises física e físico-química apresentaram claramente a influência do tamanho da partícula sólida sobre os parâmetros dos comprimidos matriciais estudados. Através da análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos, Q_{max} e AUC, pode-se concluir que as formulações A_1B_1 , A_2B_2 , A_3B_3 , A_0C_3 , A_1C_1 , A_1C_2 , A_1C_3 e A_2C_1 apresentaram diferenças significativas entre as médias, quando comparada ao padrão.

Relação de Figuras

01- Fases dos fármacos no organismo	20
02- Estrutura química da isoniazida	32
03- Estrutura química da rifampicina	33
04- Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	36
05- Determinação granulométrica e separação das partículas sólidas de isoniazida por tamisação	50
06- Determinação granulométrica e separação das partículas sólidas de rifampicina por tamisação	51
07- Determinação granulométrica e separação das partículas de hidroxipropilmetilcelulose por tamisação	52
08- Espectro de absorção da isoniazida em solução aquosa	54
09- Curva de calibração da isoniazida ($\lambda=263\text{nm}$) em solução aquosa	55
10- Espectro de absorção da rifampicina em solução aquosa	56
11- Curva de calibração da rifampicina em solução aquosa ($\lambda=472\text{nm}$)	57
12- Solubilidade da rifampicina com diferentes tamanhos de partículas	58
13- Perfil de liberação da isoniazida na formulação A_0B_0	62
14- Perfil de liberação da isoniazida na formulação A_1B_1	62
15- Perfil de liberação da isoniazida na formulação A_2B_2	63
16- Perfil de liberação da isoniazida na formulação A_3B_3	63
17- Perfis de liberação das formulações contendo isoniazida	64
18- Perfis de liberação das formulações A_0C_0 , A_0C_3 , A_1C_3 , A_2C_3 e A_3C_3	67
19- Perfis de liberação das formulações A_0C_0 , A_0C_1 , A_1C_1 , A_2C_1 e A_3C_1	68
20- Perfis de liberação das formulações A_0C_0 , A_0C_2 , A_1C_2 , A_2C_2 e A_3C_2	69
21- Perfis de liberação das formulações A_0C_0 , A_3C_0 , A_3C_1 , A_3C_2 e A_3C_3	70
22- Perfis de liberação das formulações A_0C_0 , A_2C_0 , A_2C_1 , A_2C_2 e A_2C_3	71
23- Perfis de liberação das formulações A_0C_0 , A_1C_0 , A_1C_1 , A_1C_2 e A_1C_3	72
24- Análise estatística da quantidade máxima (Q_{max}) liberada dos comprimidos matriciais contendo isoniazida	75
25- Análise estatística da quantidade máxima (Q_{max}) liberada dos comprimidos matriciais A_0C_0 , A_0C_1 , A_0C_2 e A_0C_3	76

26- Análise estatística da quantidade máxima (Qmax) liberada dos comprimidos matriciais A ₀ C ₀ , A ₁ C ₀ , A ₁ C ₁ , A ₁ C ₂ e A ₁ C ₃	76
27- Análise estatística da quantidade máxima (Qmax) liberada dos comprimidos matriciais A ₀ C ₀ , A ₂ C ₀ , A ₂ C ₁ , A ₂ C ₂ e A ₂ C ₃	77
28- Análise estatística da quantidade máxima (Qmax) liberada dos comprimidos matriciais A ₀ C ₀ , A ₃ C ₀ , A ₃ C ₁ , A ₃ C ₂ e A ₃ C ₃	77
29- Análise estatística da área sob a curva (AUC) dos comprimidos matriciais contendo isoniazida.....	78
30- Análise estatística da área sob a curva (AUC) dos comprimidos matriciais A ₀ C ₀ , A ₀ C ₁ , A ₀ C ₂ e A ₀ C ₃	80
31- Análise estatística da área sob a curva (AUC) dos comprimidos matriciais A ₀ C ₀ , A ₁ C ₀ , A ₁ C ₁ , A ₁ C ₂ e A ₁ C ₃	80
32- Análise estatística da área sob a curva (AUC) dos comprimidos matriciais A ₀ C ₀ , A ₂ C ₀ , A ₂ C ₁ , A ₂ C ₂ e A ₂ C ₃	81
33- Análise estatística da área sob a curva (AUC) dos comprimidos matriciais A ₀ C ₀ , A ₃ C ₀ , A ₃ C ₁ , A ₃ C ₂ e A ₃ C ₃	81
34- Fotomicrografia da HPMC	83
35- Fotomicrografia da HPMC em hidratação (tempo = 0).....	83
36- Fotomicrografia da HPMC após 10 min de hidratação.....	83
37- Fotomicrografia da isoniazida	83
38- Fotomicrografia da rifampicina (pó grosso).....	83
39- Fotomicrografia da rifampicina (pó fino).....	83
40- Fotomicrografia da formulação A ₃ B ₃ (15')	84
41- Fotomicrografia da formulação A ₃ B ₃ (30')	84
42- Fotomicrografia da formulação A ₃ B ₃ (60')	84
43- Fotomicrografia da formulação A ₁ B ₁ (15')	84
44- Fotomicrografia da formulação A ₁ B ₁ (30')	84
45- Fotomicrografia da formulação A ₀ B ₀ (15')	85
46- Fotomicrografia da formulação A ₀ B ₀ (30')	85
47- Fotomicrografia da formulação A ₀ B ₀ (60')	85
48- Fotomicrografia da formulação A ₂ B ₂ (15')	85
49- Fotomicrografia da formulação A ₂ B ₂ (30')	85

50- Fotomicrografia da formulação A_2B_2 (60')	85
51- Fotomicrografia da formulação A_0C_0 (15')	88
52- Fotomicrografia da formulação A_0C_0 (30')	88
53- Fotomicrografia da formulação A_0C_0 (60')	88
54- Fotomicrografia da formulação A_1C_1 (15')	88
55- Fotomicrografia da formulação A_1C_1 (30')	88
56- Fotomicrografia da formulação A_1C_1 (60')	88
57- Fotomicrografia da formulação A_2C_2 (15')	89
58- Fotomicrografia da formulação A_2C_2 (30')	89
59- Fotomicrografia da formulação A_2C_2 (60')	89
60- Fotomicrografia da formulação A_3C_3 (15')	89
61- Fotomicrografia da formulação A_3C_3 (30')	89
62- Fotomicrografia da formulação A_3C_3 (60')	89

Lista de Quadros

01- Exemplos de equações para descrição de cinética de liberação dos fármacos.....	29
02- Composição das formulações	40
03- Tamanhos de partículas isoladas para o estudo (USPXXIII)	40
04- Condições de análise para determinação do perfil de liberação dos fármacos.....	46

Lista de Tabelas

01- Classificação de aberturas de tamises padrão (USPXXIII)	11
02- Solubilidade da rifampicina em diferentes solventes e temperaturas.....	35
03- Identificação das formulações obtidas com as combinações de pós de diferentes tamanhos de partículas	41
04- Composição das matérias-primas quanto ao tamanho das partículas.....	53
05- Parâmetros quantitativos na determinação da INH pelo método espectrofotométrico.....	55
06- Parâmetros quantitativos na determinação da RMP pelo método espectrofotométrico.....	57
07- Solubilidade da rifampicina	58
08- Resultados médios dos ensaios físicos.....	60
09- Teor liberado de isoniazida	61
10- Quantidade de rifampicina liberada.....	65
11- Percentagem de rifampicina liberada (%)	66
12- Cálculos de parâmetros farmacocinéticos.....	73
13- Análise estatística aplicada ao parâmetro farmacocinético Q _{max} obtidos nos comprimidos matriciais contendo isoniazida.....	74
14- Análise estatística aplicada ao parâmetro farmacocinético Q _{max} obtido nos comprimidos matriciais contendo rifampicina	75
15- Análise estatística aplicada ao parâmetro farmacocinético AUC obtido nos comprimidos matriciais contendo isoniazida.....	78
16- Análise estatística aplicada ao parâmetro farmacocinético, AUC obtido nos comprimidos matriciais contendo rifampicina	79
17- Análise estatística (“teste t”) dos parâmetros farmacocinéticos	82

1. INTRODUÇÃO

1- Introdução

Materiais em estado sólido têm sido um dos principais constituintes das formulações farmacêuticas. O tamanho das partículas e a forma dos sólidos que constituem as formulações farmacêuticas são parâmetros físicos de grande interesse, pois influenciam as propriedades físico-químicas dos fármacos e o comportamento da forma farmacêutica, podendo alterar características como, densidade aparente, solubilidade do fármaco, reologia, dureza, friabilidade, desintegração, e dissolução da forma farmacêutica. Estas variações poderão atuar nas diferentes fases do sistema LADME (liberação, absorção, distribuição, metabolização e excreção), conseqüentemente, influenciando o efeito terapêutico do fármaco.

Entre os parâmetros físico-químicos dos princípios ativos, a solubilidade é um dos principais, uma vez que variações podem influenciar de forma determinante a absorção dos fármacos. O fator limitante do processo de absorção de substâncias pouco solúveis é a velocidade de dissolução. Diversos trabalhos "in vitro" e "in vivo" têm demonstrado que a diminuição da dimensão das partículas de fármacos pouco solúveis leva ao aumento da dissolução e, portanto, da absorção.

Os comprimidos continuam sendo uma das formas farmacêuticas mais utilizadas, e os comprimidos matriciais constituem sistemas bastante eficazes na elaboração de formas de liberação modificada. Deste modo, as informações obtidas durante os estudos de pré-formulação sobre as características dos sólidos a serem comprimidos podem auxiliar o pesquisador no desenvolvimento da formulação.

Assim, conhecimentos referentes à matéria-prima são de suma importância para o desenvolvimento da forma farmacêutica comprimido. Geralmente as matérias-primas sólidas disponíveis no mercado são fornecidas como misturas de diferentes dimensões, o que poderá provocar alterações no comportamento da forma farmacêutica.

Dessa maneira, o presente trabalho pretende avaliar a influência do tamanho das partículas sólidas de isoniazida, rifampicina e hidroxipropilmetilcelulose, agente formador de matriz, no perfil de liberação dos fármacos contidos em sistemas matriciais.

Foram formulados comprimidos matriciais a partir da combinação de partículas de dimensões padronizadas, veiculando os fármacos de diferentes hidrossolubilidades, avaliando-se, em seguida a liberação e as possíveis diferenças de comportamento no período de intumescimento das matrizes observadas microscopicamente.

2. REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA

2- Revisão Bibliográfica

2.1- Caracterização das partículas sólidas

Os materiais em estado sólido, utilizados para desenvolvimento de formas farmacêuticas encontram-se, na sua maior parte, fragmentado em pequenas partículas. Sejam as substâncias de origem animal, vegetal, mineral ou sintética, estas devem ser submetidas a processos mecânicos no intuito de transformar o material sólido em pó, com diâmetro de partículas menores. Para isto, são empregadas operações como moagem, esmagamento, incisão, trituração, micronização e outros, sendo necessários equipamentos específicos para cada uma das operações. Deste modo, a seleção do equipamento é determinada pelas características do material a ser pulverizado, pelo tamanho da partícula inicial e pelo grau de redução desejado (FIESE, 1986, LIEBERMAN, 1990, PRISTA, 1995, O'CONNOR, 1990, PARROT, 1976).

O material com tamanho reduzido poderá propiciar inúmeras vantagens, especialmente na elaboração da forma farmacêutica sólida comprimido, entre as quais podemos citar (LIEBERMAN, 1990, WADKE, 1980):

- aumento na velocidade de dissolução do fármaco, devido aumento da superfície de contato. Este recurso é usado para princípios ativos com baixa solubilidade.
- melhora na uniformidade de massa dos comprimidos, com menor variação do peso médio.
- melhora na propriedade de fluxo da matéria-prima que possua forma irregular e tendência a formar estrutura resistente ao fluxo.
- melhora na cor e na dispersão do princípio ativo nos excipientes dos comprimidos.

De acordo com LIEBERMAN (1990), o processo de redução de tamanho também pode propiciar algumas desvantagens como:

- possível mudança na forma polimórfica.
- possível diminuição da densidade do princípio ativo e dos excipientes, podendo acarretar problemas de fluxo.
- aumento da energia superficial das partículas, o qual poderá causar problemas com as pequenas partículas que irão aglomerar-se diminuindo, assim, a área superficial e, conseqüentemente, a velocidade de dissolução.
- possibilidade de degradação do fármaco por oxidação ou adsorção de água ou algum contaminante externo devido à grande superfície de contato.
- possibilidade de promover adsorção de ar pelas partículas o que poderia inibir a molhabilidade da droga, tornando-se um fator limitante da velocidade de dissolução.

Depois do material sólido ter passado pelo processo mecânico para fragmentação e conseqüente redução no tamanho das partículas, será necessário proceder a sua caracterização, através da realização de alguns testes, como determinação de densidade, porosidade, área superficial, forma e dimensões das partículas, observação macroscópica e microscópica, análises sensoriais e organolépticas. (LIEBERMAN 1990).

2.1.1.- Forma física das partículas

A observação macroscópica das partículas permite a avaliação de características organolépticas como cor, sabor, odor, tenuidade e demais aspectos gerais do sólido. Através da observação microscópica, pode-se caracterizar propriedades como tamanho e forma das partículas.

Conforme descrito por LIEBERMAN et al. (1990), o fármaco no estado sólido pode apresentar-se nas formas amorfa ou cristalina, o que influencia suas propriedades físico-químicas e, consequentemente, sua biodisponibilidade.

2.1.1.1. Forma amorfa

Conforme descrito por LIEBERMAN et al. (1990), a forma amorfa apresenta ligações fracas entre as moléculas que são combinadas ao acaso. Assim, baixa energia será requerida para a separação das moléculas do material amorfo, o que levará à dissolução do sólido mais facilmente, em contraste com o material cristalino. Deste modo, o fármaco que apresentar esta estrutura será mais solúvel e rapidamente absorvido. Podemos citar, por exemplo, a novobiacina que é dez vezes mais solúvel na forma amorfa.

De acordo com apresentado por LIEBERMAN (1990), uma técnica comumente usada na preparação de fármacos no estado amorfo é a redução do tamanho das partículas. Recentes estudos têm enfatizado a necessidade da caracterização de mudanças polimórficas que ocorrem durante o processamento ou outros tratamentos mecânicos, os quais o fármaco é submetido, como por exemplo, compressão, trituração e outros.

2.1.1.2. Forma cristalina

FIGE (1986) diz que na análise microscópica todas as substâncias cristalinas que são transparentes ou próximas à transparência, quando observadas através de filtro de luz polarizada com vibrações direcionadas para o ângulo correto de qualquer cristal, poderão apresentar umas das refrativas:

- Classe isotrópica – material como vidro e cloreto de sódio, que terá um só índice de refração.
- Classe anisotrópica – o material apresenta dois ou três índices refrativos, mostrando alta luminosidade, com cor brilhante contra fundo preto. Diferentes ondas de luz percorrem a substância a diferentes velocidades, levando à decomposição da luz. Esses materiais anisotrópicos encontram-se divididos em dois grupos: uniaxial e biaxial. O material uniaxial apresenta dois índices refrativos, como ocorre com o quartzo e fibras sintéticas e o material biaxial apresenta três índices refrativos, como apresentado pela sacarose e o talco .

Alguns compostos são capazes de existir em duas ou mais formas cristalinas, com diferentes combinações de moléculas contidas no interior dos cristais, sendo estes referidos como polimorfos. Dois polimorfos de um dado componente podem ter estruturas e propriedades diferentes, como cristais de composições diferentes (HELMAN, 1980, LIEBERMAN, 1990, RAVIN, 1990).

Conforme JANOT (1997) um dos polimorfos, na temperatura e pressão ambiente, pode ser termodinamicamente mais estável do que quando em outra forma. O polimorfo metaestável possui alta solubilidade e velocidade de dissolução, quando comparado com as formas estáveis. Assim, este fenômeno pode ser empregado para melhoramento do processo de absorção e para potencialização da ação terapêutica do fármaco, principalmente para aqueles com baixa solubilidade, que será aumentada pela modificação da natureza do cristal.

RAVIN et al. (1990) e CÁRCAMO (1981) descrevem que cada forma cristalina ou polimorfa terá valor de energia correspondente ao rearranjo particular das moléculas. A transição de uma estrutura combinada para outra é classificada dentro de um dos dois tipos:

- Enantiotrópica – pela variação de temperatura e pressão, uma forma polimórfica do fármaco pode ser reversivelmente mudada para outra forma.
- Monotrópica – transformação irreversível, onde a forma polimórfica varia de uma forma termodinamicamente instável à forma estável.

De acordo com JANOT (1997), uma substância cristalina pode corresponder a um dos seguintes tipos de cristal:

- cristais metálicos – formados por átomos dos elementos eletropositivos, unidos por fortes ligações interatômicas do tipo eletrostática, com grande movimentação dos elétrons. Estas movimentações lhes conferem excelentes propriedades condutoras de calor e de eletricidade.
- cristais iônicos – resultam da combinação de elementos fortemente eletronegativos com outros fortemente eletropositivos, como ocorre com os sais comuns.
- cristais moleculares – formados por átomos inertes ou por moléculas de órbita exterior completa, debilmente unidas por forças residuais do tipo Van de Waals.
- semicondutores – incorporam com facilidade determinadas impurezas.

LEUNG et al. (1998) descreveram que as metodologias mais comuns para obtenção de diferentes polimorfos são mudanças de temperatura, de pressão ou umidade relativa e a cristalização em diferentes solventes orgânicos. Os autores mostram em seu trabalho que mudanças na forma polimórfica do cristal afetam importantes propriedades farmacêuticas do sólido. Deste modo, é importante saber qual o tipo de forma sólida existente no mercado e como estas se comportam quando estão isoladas ou quando incorporadas na forma farmacêutica.

Devido às mudanças na estrutura do cristal que alteram a forma polimorfa, observam-se modificações nas características do sólido como estabilidade, densidade, ponto de fusão, solubilidade, propriedades elétricas e ópticas, dureza, pressão de vapor e a forma do cristal (LIEBERMAN, 1990, LEUNG, 1997, KHAN, 1998).

Segundo TAYLOR (1998), a forma cristalina pode possuir na sua estrutura, moléculas de água como parte integral do cristal; a remoção desta, pode levar à transformação do cristal em forma amorfa ou a outra forma cristalina diferente.

Como exemplo da influência do polimorfismo, destaca-se, o estudo de LIEBERMAN (1990) com a succinilsulfatiazida, sendo isoladas seis formas cristalinas e uma amorfa. A forma cristalina proporcionou melhor estabilidade do fármaco, enquanto que a forma amorfa melhora a solubilidade. Esta consideração foi baseada sobre a relativa energia envolvida no fenômeno de dissolução.

CÁRCAMO (1981) citou o estudo de velocidade de absorção e dissolução da aspirina polimorfa obtida por cristalização a partir de hexano. O autor concluiu que uma das formas polimorfas demonstrou ser mais solúvel, assim, conseqüentemente, deverá produzir nível sanguíneo diferenciado.

KHAN & JIABI (1998) fazendo o estudo de dissolução de diferentes formas cristalinas de ibuprofeno, observaram a ocorrência de diferentes perfis de liberação para cada tipo de cristal polimorfo.

Segundo SHAMI (1976) alguns métodos podem ser utilizados para estudar estes tipos de cristais, entre eles estão: dissolução, difração de raios-X, análise por infravermelho, análise térmica diferenciada (DSC – calorimetria).

2.1.2. - Tamanho das partículas

A determinação da ténuidade do pó ou tamanho das partículas dos sólidos pode ser realizada por diferentes metodologias, entre as quais a tamisação, microscopia, difração de Raio-X, difração de laser, avaliação eletrônica de suspensões, adsorção de gases, sedimentação e análises térmicas. Resumidamente, os principais fundamentos destas metodologias analíticas estão descritos a seguir.

2.1.2.1. Tamisação

A tamisação consiste numa metodologia simples de avaliação das dimensões das partículas, usada desde os tempos antigos pelos egípcios para a preparação de gêneros alimentícios. Os tamises simples (ou peneiras) eram feitos de tecidos ou chapeados (arame), sendo utilizados para a classificação dos pós, malhas com diâmetro de abertura conhecidas e padronizadas. (ALLEN, 1981, GIBALDI, 1986, JANOT, 1997, LIEBERMAN, 1990, OLMO, 1998, PRISTA, 1995, YAJIMA, 1996).

A possibilidade de análise do tamanho das partículas através de tamises abrange aproximadamente dimensões de 20 μm a 125 mm. Este é um método altamente reprodutivo quando são empregados diferentes conjuntos de tamises padronizados (ALLEM, 1981, PRISTA, 1995, TROMELIN, 1996, USP XXIII, YAJIMA, 1996).

TABELA 01 – Classificação de aberturas de tamises padrão (USP XXIII)

Designação dos tamises	
Designação nominal nº	Abertura do tamis
3,5	5,6 mm
4	4,75 mm
10	2,00 mm
16	1,18 mm
20	850 μm
30	600 μm
40	425 μm
50	300 μm
60	250 μm
80	180 μm
100	150 μm
200	75 μm
270	53 μm
325	45 μm
400	38 μm

2.1.2.2. Microscopia óptica

A microscopia óptica é freqüentemente utilizada como método para análise do tamanho de partículas, onde as mesmas são observadas e medidas individualmente. Também permite examinar a forma e composição das partículas com melhor precisão, quando comparadas às demais técnicas. A representabilidade da amostra durante a análise é crítica, já que a avaliação é realizada utilizando-se pequena quantidade de material (ALLEM, 1981, ETZELER, 1995, GIBALDI, 1986, JANOT, 1997, KWAN, 1986, LIEBERMAN, 1990, NOBLE, 1998, VERGER, 1998).

A microscopia óptica é adequada para examinar o diâmetro de partículas de aproximadamente 0,8 a 150 μ m, usando-se para tal, uma ocular micrométrica com ampliação de até 440 vezes. Acima de 150 μ m, uma simples lupa de ampliação é adequada, no entanto, quando as partículas são menores que 0,8 μ m é necessário o uso do microscópio eletrônico (ALLEM, 1981, GIBALDI, 1986, JANOT, 1997, LIEBERMAN, 1990, PRISTA 1995, WADKE, 1980).

HASKELL (1998) em seu estudo, empregou vários métodos de microscopia óptica para fazer a caracterização de formulações que continham partículas microscópicas.

2.1.2.3. Determinação por Microscopia Eletrônica (TEM)

A determinação por microscopia eletrônica é freqüentemente empregada para a determinação direta da dimensão das partículas cujo tamanho variem de 0,001 a 5 μm . A TEM produz imagem sobre a emissão de luz fluorescente ou chapa fotográfica por meio de um suporte elétrico.

A análise do pó disperso em álcool após tratamento por ultra-som durante intervalos de tempo pré-determinados, permite avaliar o tamanho e o estado de aglutinação das partículas (ALLEM, 1981, GIBALDI, 1986, LEE, 1996, VERGER, 1998).

2.1.2.4. Determinação por Raios-X - linha de difração (XRD - LB)

Para determinação granulométrica por este método, utiliza-se um padrão de refratometria de Raio-X (Rrigoku Dinkico), que irá emitir radiações. A avaliação do diâmetro das partículas foi efetuada através da interrupção da onda radioativa, devido a presença de fase cristalina do pó, calculando-se, em seguida, o tamanho das partículas, pela equação de Scherrer:

Equação (1)

$$D = \frac{K.\lambda}{B.Cos.O}$$

Na equação, D é o tamanho do cristal (nm), λ é o comprimento de onda da radiação de CuK_2 (nm), O é o angulo de Bragg (deg), K é constante e vale 0,89, e B é a largura calibrada do pico de difração de intensidade média (ALLEM, 1981, GIBALDI, 1986, LEE, 1996).

2.1.2.5. Difração por Laser

Este método é baseado na medida do feixe de difração da luz frente a uma suspensão do sólido. O ângulo da difração é inversamente proporcional ao tamanho de partícula (ALLEM, 1981, TROMELIN, 1996).

2.1.2.6. Contador Eletrônico de Partículas

Este aparelho é capaz de determinar o número e a dimensão das partículas suspensas em uma solução de eletrólitos na qual não seja solúvel. A suspensão a ser estudada é colocada entre dois eletrodos imersos e é provocado o deslocamento de determinado volume da suspensão, este é avaliado em meio sujeito a vácuo. A passagem de uma partícula entre os dois eletrodos causará modificação da corrente elétrica, em função do volume da partícula. Cada impulso será eletronicamente mensurado (JANOT, 1997).

2.1.2.7. Adsorção de gases (Brunauer-Emmett-Teller)

Quando um sólido é exposto a um gás, as moléculas gasosas irão colidir com as do sólido, podendo permanecer sobre a superfície por longo período. Este fenômeno é conhecido como adsorção, diferente da absorção, na qual ocorre a penetração do gás no interior do sólido. A quantidade de gás adsorvido depende da natureza do sólido (adsorvente), do gás (adsorbato) e da pressão exercida no local onde ocorre a adsorção, e pode ser calculada pela determinação do aumento do peso do sólido (método gravimétrico) ou através da Lei dos Gases pela medida da quantidade de gás consumido (ALLEM, 1981, LEE, 1996).

2.1.2.8. Sedimentação no gás ou líquido

A distribuição por peso da amostra de pó pode ser determinada usando o método de avaliação por sedimentação (GIBALDI, 1986, LIEBERMAN 1990). O pó será disperso no ar ou num líquido, no qual não seja solúvel e as partículas irão sedimentar-se sobre balanças ultrasensíveis, onde serão pesadas. A relação entre o tempo de sedimentação e tamanho das partículas é expressa pela equação de Stokes:

Equação (2)

$$d = 10^4 \sqrt{\frac{18 \cdot \eta \cdot h}{(D - D_0) \cdot g \cdot t}}$$

Na qual:

d = diâmetro da partícula

η = viscosidade

h = distância da queda

D = densidade absoluta das partículas de pó

D_0 = densidade do fluido

g = constante de aceleração da gravidade

t = tempo de sedimentação

2.1.2.9. Determinação por Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

A caracterização das partículas sólidas pode ser realizada através da formação de co-precipitado, controlando-se a velocidade de aquecimento e análise segundo TG e DTA (LEE, 1996).

2.2. Solubilização dos Fármacos

2.2.1. Solubilidade de partículas sólidas

RAVIN et al. (1990) descrevem que a característica de solubilidade do fármaco é de suma importância para o desenvolvimento das novas formulações farmacêuticas, pois este parâmetro pode influenciar a obtenção de níveis terapêuticos variados.

O ensaio de solubilidade não se encontra oficializado nas Farmacopéias Americana (USP XXIII), Britânica (BP, 1993) e Brasileira (FB IV, 1988), no entanto é prática avaliar-se a solubilidade do fármaco quando se trabalha no desenvolvimento de novas formulações.

O ensaio de solubilidade pode ser realizado através da medida do ponto de saturação do solvente. Deve-se acrescentar no solvente de escolha, alta concentração do fármaco, chegando-se à saturação; em seguida, é realizado o doseamento da solução saturada. Fatores como velocidade de agitação e temperatura devem ser controlados, pois alteram os valores de solubilidade dos fármacos (HANCOCK, 1997, NAVARRO, 1994, NOKHODCHI, 1997, RAVIN, 1990, RUDDY, 1999, SALEH, 1992).

De acordo com RAVIN et al. (1990), pode-se modificar a solubilidade de um fármaco, por exemplo, alterando-se o pH do meio de dissolução de fármacos ácidos ou básicos. Outro modo de alterar a solubilidade pode ser através do emprego de artifícios farmacotécnicos como formação de complexos, desenvolvimento de sistemas de co-solventes, adição de tensoativos, elaboração de ciclodextrinas e outros (RAVIN 1990).

BAIN et al (1999) mostraram em seu estudo, que uma simples mudança de solvente na preparação de microesferas biodegradáveis, contendo rifampicina, alterou as características de liberação do mesmo.

Estudo realizado por LEUNG et al. (1998) mostra que mudanças na forma polimórfica do cristal afetam importantes propriedades físicas do fármaco, como solubilidade e dissolução.

Conforme FORD et al (1985) o tamanho das partículas dos fármacos hidrossolúveis não tem influência significativa no processo de dissolução dos mesmos, enquanto nas substâncias com baixa hidrossolubilidade, o tamanho da partícula interferirá significativamente no seu processo de absorção.

Segundo ANSEL (1995), o tamanho da partícula pode afetar sua solubilidade. Esta variação é calculada através da equação:

Equação (3)

$$\text{Log} \frac{S}{S_o} = \frac{2.\gamma.V}{2.303 .R.T.r}$$

onde:

S = solubilidade das partículas pequenas

S_o = solubilidade das partículas grandes

γ = tensão superficial

V = volume molar

R = constante dos gases

T = temperatura absoluta (K)

r = raio das partículas pequenas

Esta equação pode ser usada para estimar a diminuição no tamanho das partículas requeridas para produzir aumento da solubilidade (ANSEL 1995).

2.2.2. Dissolução e difusão na liberação de fármacos sólidos

A formulação farmacêutica exerce papel importante no mecanismo pelo qual o fármaco passará, desde sua administração ao organismo, até o momento que exercerá a ação farmacológica específica. Isto ficou mais evidente após aperfeiçoamento de metodologia analítica, que demonstrou não ser mais suficiente apenas a determinação do teor do fármaco na forma farmacêutica, mas também o acompanhamento da sua cinética de liberação. As principais alterações ocorrem quando a forma farmacêutica é sólida.

Frente ao grande interesse das indústrias farmacêuticas e demais instituições em garantir a qualidade do medicamento utilizado pela população fizeram-se necessário desenvolver um ensaio “in vitro” que quantifique o fármaco contido na formulação, sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica. Deste modo, um dos principais ensaios desenvolvidos foi o de dissolução, o qual demonstra de modo simples, o perfil de liberação do fármaco contido na forma farmacêutica no decorrer no tempo.

Na Figura 01 pode-se avaliar a importância do processo de dissolução e difusão do fármaco; caso os mesmos se encontrem inibidos, não ocorrerá a absorção da substância ativa, resultando, assim, em ineficácia terapêutica.

Figura 01. Fases dos fármacos no organismo

O ensaio de dissolução foi oficializado pela Farmacopéia Americana em 1970 (USP XVIII), na qual apenas sete monografias estavam descritas, referentes à forma farmacêutica comprimido. Na 23^a edição da Farmacopéia Americana (USP XXIII), constam 532 monografias sobre ensaios de dissolução.

Conforme descrito por PALOMO et al (1997), uma das metas mais importantes no campo farmacêutico é prever o comportamento do fármaco, tanto em testes "in vitro" como "in vivo". Por esta razão, FDA (Food and Drug Administration), USP, BP e outros centros de pesquisa e regulamentação têm aceito o uso do teste de dissolução para o estudo de biodisponibilidade ou bioequivalência dos produtos contendo fármaco ativo.

De acordo com CÁRCAMO (1981), NOYES y WHITNEY foram os primeiros investigadores a estudar a velocidade de dissolução do ponto de vista quantitativo, fazendo um experimento com ácido benzóico.

Enfatizando a ação do tamanho das partículas sobre o processo de dissolução, ANSEL (1995) diz que a diminuição das dimensões das partículas sólidas pode influenciar na velocidade de dissolução, devido ao aumento da área superficial do fármaco e a retirada do ar contido no interior da estrutura dos sólidos. Outro fator a considerar seria a tensão superficial e conseqüente molhabilidade da partícula sólida, que são favorecidos pela redução do diâmetro dessas partículas sólidas.

Os efeitos do tamanho de partículas sobre a velocidade de dissolução podem ser calculados através da equação de Noyes – Whitney (ANSEL 1995, CÁRCAMO, 1981).

Equação (4)

$$\frac{dc}{dt} = K.S.(C_s - C_t)$$

em que:

dc/dt = velocidade de dissolução

K = constante de dissolução

S = área superficial do sólido a dissolver

C_s = concentração da solução saturada (solubilidade)

C_t = concentração do fármaco no solvente no tempo t

Visando estudar, entre outros fatores, a influência do tamanho dos grânulos sob a velocidade de dissolução de comprimidos de ácido salicílico, LEVY et al (1963) demonstraram que a velocidade de dissolução dos comprimidos era menor para aqueles produzidos com grânulos menores.

Desenvolvendo formulações de comprimidos, constituídas por partículas do fármaco designado por L-733,725 (baixa solubilidade) e de tamanho variado respectivamente, RUDDY et al (1999) demonstraram, através do ensaio de dissolução, a influência do tamanho das partículas no perfil de liberação do fármaco. Observou-se que os comprimidos com partículas menores liberaram o fármaco de forma rápida e completa, enquanto os comprimidos com partículas grossas comportaram-se de maneira oposta.

De acordo com DABBAGH et al (1996), a dimensão das partículas também pode interferir em alguns parâmetros do processo de fabricação como tempo de escoamento, poder de compressibilidade, dureza, peso médio, friabilidade, etc.

RAVIN et al. (1990) apresentam em seu trabalho que a velocidade de dissolução, velocidade de absorção, uniformidade de massa, cor, gosto, textura e estabilidade da formulação e do fármaco depende da variação do tamanho e distribuição das partículas.

LIMA et al. (1997) compararam as velocidades de dissolução e permeação, ou difusão, "in vitro" de comprimidos de dipirona obtidos por diferentes processos de granulação, sendo que as velocidades de permeação "in vitro", através da membrana artificial para ambas formulações, foram estatisticamente similares. No entanto, os resultados dos ensaios de dissolução mostraram que os processos de granulação influenciam no perfil de liberação do fármaco contido nos comprimidos.

Estudando a velocidade de absorção "in vitro" de fármacos pouco solúveis com diversas granulometrias, BRAMANTI et al. (1980) concluíram que a velocidade de difusão dos fármacos, através da membrana intestinal artificial, aumentava com a diminuição do tamanho das partículas pouco solúveis.

SCHIERHOLZ & PULVERER (1998), estudando o perfil de dissolução da rifampicina contida em cateter de silicone, mostraram que a velocidade de liberação deste fármaco poderia sofrer algumas alterações, dependendo da massa, distribuição e solubilidade do cristal, que se encontrava sobre a superfície do polímero e que o passo limitante da velocidade de difusão do fármaco era a solubilidade do antibiótico no polímero, o que é função das dimensões das partículas.

No que diz respeito à absorção, o fármaco pode penetrar na membrana biológica através de dois mecanismos: a difusão passiva e transporte ativo. No transporte passivo a molécula atravessa a membrana sem gasto de energia, seguindo gradiente de concentração, conforme descrição da Lei de Fick. A velocidade de difusão através da membrana (dc/dt) é proporcional à diferença do gradiente de concentração do fármaco em ambos os lados da membrana.

Deste modo, se não ocorrer o processo de dissolução do fármaco, este não passará pela membrana, ocasionando baixa no nível sanguíneo e na ação terapêutica.

Equação (5)

$$\frac{-dc}{dt} = p.(C1 - C2)$$

na qual:

dc/dt = velocidade de difusão

$C1$ e $C2$ = concentração do fármaco em cada lado da membrana

p = coeficiente de permeabilidade

(ANSEL 1995, FLYNN, 1974, LEE, 1996, LIEBERMAN, 1990).

2.3. Liberação Modificada de Fármacos

Novas formulações farmacêuticas sólidas têm sido desenvolvidas visando à liberação gradual e absorção do fármaco em local específico do organismo, procurando-se atingir efeito terapêutico de ação controlada e no local de ação desejado. As formas farmacêuticas sólidas, entre elas os comprimidos e cápsulas, são as mais empregadas, sejam para liberação convencional como para liberação controlada (PRISTA, 1995).

Os sistemas convencionais têm por finalidade a liberação do fármaco de modo que ocorra absorção rápida e completa. As formas que controlam a velocidade de liberação têm por objetivo modular a liberação e manter sempre a mesma concentração do fármaco na corrente sangüínea (DEVI, 1989, FLYNN, 1974).

Segundo PRISTA et al.(1995), as formulações designadas por comprimidos de liberação controlada, prolongada, sustentada, ação repetida, ação retardada, são desenvolvidas no intuito de liberar o fármaco de maneira gradual no decorrer do tempo, visando manter na circulação a concentração ideal do fármaco, dentro da faixa de estado de equilíbrio e em valores efetivos, prolongando, assim, o efeito terapêutico.

Nos sistemas de liberação controlada, com os quais procura-se modular a velocidade com que o fármaco é liberado da forma farmacêutica, a difusão é um dos processos que definem esta liberação. HIGUCHI (1963), em seus estudos, demonstrou que em sistemas matriciais o fármaco é liberado segundo mecanismo de difusão e desenvolveu um tratamento cinético aplicável às curvas de dissolução, visando obter a linearidade da curva.

Equação (6)

$$Q = [D.\varepsilon / \tau (2A - \varepsilon.C_s) C_s.t]^{1/2}$$

Onde:

Q = quantidade de fármaco liberado no tempo t

D = coeficiente de difusão do fármaco

ε = porosidade da matriz

τ = fator de tortuosidade

A = quantidade total de fármaco na matriz

C_s = coeficiente de solubilidade no meio de liberação

t = tempo

O processo de difusão nos comprimidos matriciais hidrofílicos que sofrem intumescimento ocorrerá através da passagem do fármaco de uma região de elevada concentração para outra de baixa concentração(HIGUCHI, 1953).

Em contato com os fluidos, os polímeros formadores da matriz originam uma camada de gel viscoso ao redor da forma farmacêutica, que inicialmente libera o fármaco contido na superfície da fase externa do comprimido. O gel formado dificultará a penetração de fluído para o interior da matriz, diminuindo dessa forma o processo de dissolução e difusão do princípio ativo remanescente.

Uma parte da dose fica localizada no interior do comprimido matricial intumescido. Este fármaco, contido no interior da matriz, ao entrar em contato com os fluídos intestinais, irá dissolver-se formando uma região de alta concentração, o que levará à difusão gradual do centro do comprimido matricial para o exterior (BURI, 1980, COLOMBO, 1995, DEVI, 1989, FEELY, 1988, FORD, 1985, WAN, 1993).

Quanto mais o fármaco libera-se da forma farmacêutica, mais se eleva a permeação do fluído gastrintestinal ao interior da matriz. Aumenta-se, assim, a extensão dos caminhos longos e tortuosos no interior do comprimido matricial, levando os fluídos ao fármaco remanescente, que se difunde para o meio gastrintestinal através do caminho formado (BURI, 1980, CAPAN, 1989, COLOMBO, 1995, FORD, 1985, KHAN, 1995, MITCHELL, 1993, MOHAMMAD, 1996, PRISTA, 1995).

Conforme descrito por BAMBA et al. (1970), o mecanismo de liberação sustentada por formação de gel é limitado pela velocidade de penetração da água, dissolução e difusão das substâncias através do gel formado. A visualização destes mecanismos pode ser realizada através da determinação das seguintes velocidades: (a) permeação da água, (b) velocidade de geleificação, (c) velocidade de dissolução do fármaco, (d) velocidade de difusão do fármaco no gel e (e) penetração de Higuchi.

Segundo EFENTAKIS et al (1997) e outros autores, os mecanismos de liberação do fármaco contido em matriz hidrofílica formada de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), são controlados por dois fatores: o intumescimento da matriz e dissolução do fármaco, sendo a cinética do intumescimento do polímero hidrofílico (HPMC) descrita pela seguinte equação:

Equação (7)

$$\delta = O \cdot \sqrt{t} + C1$$

Em que:

δ = percentagem de aumento do intumescimento

t= tempo

O= velocidade de intumescimento

C1= constante

Enquanto a camada gelatinosa formada na face externa dos comprimidos matriciais estiver intacta, a liberação do fármaco irá ocorrer principalmente pela difusão através da camada de gel e não pela erosão e dissolução. A liberação será controlada pelo tipo de polímero selecionado e sua quantidade utilizada em relação ao fármaco, além de ser importante a solubilidade do princípio ativo em água (BAMBA, 1970, FORD, 1985, FORD, 1987, FORD, 1991, MITCHELL, 1993).

Além da difusão, a liberação pode ocorrer por erosão e dissolução (DEVI 1989, CHATTARAJ 1996, FEELY, 1988, PRISTA 1995). Segundo CHATTARAJ et al. (1996), a velocidade de liberação, nestes sistemas, ocorre através do intumescimento da matriz polimérica seguida da erosão do comprimido matricial, dissolução e difusão do fármaco.

A erosão do comprimido matricial ocorre simultaneamente com a dissolução do princípio ativo que estiver na camada externa do comprimido, que é liberado rapidamente. Na prática, os processos de erosão e dissolução, difusão e dissolução costumam estar associados (BURI, 1980, COLOMBO, 1995, CHATTARAJ, 1996, DEVI, 1989, FORD, 1985, KHAN, 1995, MITCHELL, 1993, MOHAMMAD, 1996, PRISTA, 1995).

Para estudar os mecanismos de liberação e tratamentos cinéticos aplicados a linearização das curvas de dissolução, pode-se empregar as equações que descrevem o perfil de liberação do fármaco em função do tempo. No Quadro 01 observam-se algumas das principais equações:

QUADRO 01. Exemplos de equações para descrição de cinética de liberação dos fármacos

Modelo Cinético	Equação	Referência Bibliográfica
ordem zero	$Q = Q_0 - K_0t$	JALAL et al (1989)
primeira ordem	$\ln Q = \ln Q_0 - K_1t$	JALAL et al (1989)
Higuchi	$Q = K_2 t^{1/2}$	HIGUCHI (1963) e CÁRCAMO (1981)
Hixson-Crowell	$Q = Q_0 - K_3t^{1/3}$	JALAL et al (1989)

Em que:

Q = quantidade dissolvida num tempo t

Q_0 = quantidade inicial do fármaco

K_0 , K_1 , K_2 e K_3 = constantes de velocidade de dissolução

t = tempo

Vários polímeros são formadores de matrizes hidrofílicas, entre eles a metilcelulose (MC), etilcelulose (EC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose sódica (CMC-Na), carboxipolimetileno, metacrilatos, polivinilpirrolidona, polímeros do polióxido de etileno, polietilenoglicol, galactomanoses, alginatos e outros (FORD, 1985, LIEBERMAN, 1990).

Os polímeros hidrofílicos, especialmente os derivados de celulose, foram usados no preparo de formulações sólidas de velocidade de liberação controlada. Os comprimidos obtidos com derivados de celulose mostraram algumas vantagens como melhor rendimento, facilidade de compressão, capacidade de acomodar grande quantidade do fármaco e redução da influência das variáveis do processo sobre a velocidade de liberação (BURI, 1980, FORD, 1985, 1987 e 1991, MITCHELL, 1993).

Inúmeros fatores podem alterar a velocidade de liberação do fármaco contido nos comprimidos matriciais e, entre os principais, citam-se (BURI, 1980, FEELY, 1988, HERMAN, 1989, HIGUCHI, 1963, KEERASHI, 1996, MELIA, 1993, MOHAMMAD, 1996, NOKHODCHI, 1995, PARAB, 1986, TROMELIN, 1996, VAZQUES, 1992):

- concentração do agente geleificante
- natureza do agente geleificante
- granulometria
- geometria da molécula do fármaco
- mistura de polímeros
- força de compressão
- formato e espessura do comprimido
- ar retido na estrutura do comprimido
- adição de lubrificante
- adição de adjuvantes como:

- sólidos solúveis ou insolúveis
- tensoativo
- agente acidificante
- agente alcalinizante solúvel
- agente alcalinizante insolúvel
- tipo de fármaco
- intumescimento

Os agentes derivados da celulose formadores de matrizes apresentam-se na forma sólida e, em função de características como ramificações, grupos químicos presentes e forma cristalina das partículas, terão diferentes comportamentos durante o processo de intumescimento. O derivado de celulose mais utilizado em tecnologia farmacêutica é a hidroxipropilmetilcelulose, que tem aplicação no desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada, agente formador de filme de revestimento, suspensões e agente estabilizador de emulsão.

2.4. Características Físicas e Químicas dos Fármacos e Agente Formador de Matrizes

2.4.1. Isoniazida (INH)

A isoniazida, também conhecida através dos sinônimos hidrazida do ácido isonicotínico, isonicotinoilidrazina, isonicotilidrazida, turbazida e outros, é um fármaco quimioterápico usado para tratamento da tuberculose. Os nomes químicos são hidrazida do ácido 4-piridinocarboxílico e piridina-4-carboxidrazida.

A fórmula é $C_6H_7N_3O$, peso molecular de 137,14, e a estrutura química é apresentada na Figura 2 (BREWER, 1977, MERCK INDEX, 1996):

Figura 2. Estrutura química da isoniazida (MERCK INDEX, 1996)

A isoniazida encontra-se na forma de pó cristalino, branco ou incolor, inodoro, inicialmente com sabor adocicado e em seguida, com sabor amargo. O ensaio de identificação e doseamento da isoniazida pode ser feito por métodos colorimétrico, espectrofotométrico, fluorimétrico, titulométrico, eletroquímico, gravimétrico, microbiológico, enzimático e cromatográfico (BREWER, 1977, USP XXIII, BP, 1993, HUTCHINGS, 1983).

De acordo com a USP XXIII, BP, 1993 e SOARES, (1992), a isoniazida pode ser identificada e doseada espectrofotometricamente, na região do ultravioleta, com comprimento de onda de 263 nm, usando como solvente a água.

De acordo com MARTINDALE, 1993, a isoniazida é solúvel na água em proporção de 1:8, tem baixa solubilidade em clorofórmio e éter; para BREWER (1977) a isoniazida é totalmente solúvel na água.

2.4.2. Rifampicina (RMP)

A rifampicina é um antibiótico usado para tratamento de infecções bacterianas, com o nome químico 3-[[{(4-metil-1-piperazinil)imino}metil]rifamicina. Os sinônimos são rifamicina AMP, rifaldazina e rifampina (GALLO, 1976, HARVEY, 1990, MERCK INDEX, 1996, MARTINDALE, 1993, SCHIERHOLZ, 1998).

A estrutura química pode ser observada na FIGURA 3. Possui peso molecular correspondente a 822,95, sendo sua fórmula $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ (GALLO 1976, MERCK INDEX, 1996).

Figura 3. Estrutura química da rifampicina (MERCK INDEX, 1996)

A rifampicina encontra-se na forma de pó cristalino, inodoro, de coloração vermelho-alaranjada; podendo ser identificada e quantificada através de métodos espectrofotométricos, fluorimétrico, cromatográfico, microbiológico e análise por formação de complexo (GALLO, 1976, USP XXIII).

De acordo com a USP 24, 2000, BP, 1993, INDEX MERCK, 1996 e MARTINDALE, 1993, a rifampicina é um pó cristalino de baixa solubilidade em água, totalmente solúvel no clorofórmio e metanol, e baixa solubilidade em acetona, etanol e éter. GALLO (1976) descreve a solubilidade da rifampicina em vários solventes, como pode ser visto na Tabela 02.

De acordo com a USP XIII, BP (1993) e SOARES (1992), a rifampicina pode ser identificada e doseada espectrofotometricamente, na região do visível, em comprimento de onda de 472 nm.

A rifampicina conservada em embalagem fechada, à temperatura ambiente é estável. No entanto, em solução alcalina, sofre desacetilização, produzindo o derivado 25-desacetil, substância de baixa atividade bactericida. (GALLO, 1976).

Tabela 02- Solubilidade da rifampicina em diferentes solventes e temperaturas (GALLO, 1976).

Solventes	solubilidade (mg/ml)	T* (°C)
clorofórmio	349	25
diclorometano	216	
acetato de etila	108	
Dioxano	39	
Metanol	16	
Acetona	14	
Hexano	0,43	
Éter de petróleo	0,33	
água pH 7,3	2,5	
água pH 4,3	1,3	
água pH 7,5	2,8	ambiente
água pH 2,0	99,5	ambiente
HCl 0,1 N	200	37
Tampão fosfato pH 7,4	9,9	37

* T= temperatura

2.4.3. Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

De nome químico 2-hidroximetileter celulose ou hidroximetileter celulose [900-4-65-3], é comercialmente conhecida como HPMC. Apresenta a fórmula $C_8H_{15}O_6 - (C_{10}H_{18}O_6)_n - C_8H_{15}O_5$ e peso molecular de 86.000. Sua fórmula estrutural pode ser observada na FIGURA 4 (POVICH 1986).

Figura 4. Estrutura química da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (POVICH, 1986).

A hidroxipropilmetilcelulose encontra-se na forma de pó granular ou fibras, inodora, insípida e de coloração branca. A obtenção da HPMC pode ser feita através da fibra de celulose obtida do algodão ou da polpa de madeira, tratada com solução cáustica (POVICH, 1986).

A HPMC possui algumas características específicas como:

- densidade aparente entre 0,25 e 0,70 g/cm³
- resistência enzimática que proporciona, assim, estabilidade duradoura da viscosidade.
- não possui carga iônica; não se complexa com sal metálico e íons orgânicos para formar precipitado insolúvel.
- é solúvel em água fria, formando solução coloidal viscosa.
- é insolúvel em álcool, éter e clorofórmio.
- tem grande estabilidade em condições secas.
- estável em solução com valor de pH entre 3,0 a 11,0.
- as soluções podem ser alteradas por contaminação microbiana
- quando utilizada na solução oftálmica, a preparação deve conter um agente antimicrobiano.
- o armazenamento deve ser feito em embalagem fechada e mantida em locais arejados (POVICH, 1986).

Nas formulações farmacêuticas, a HPMC é utilizada como agente formador de filmes em comprimidos revestidos; agente aglutinante em processos de granulação para obtenção de comprimidos; agente espessante; para aumentar a viscosidade da solução quando em concentrações de 0,45 a 1,0%; agente suspensor na obtenção de suspensões, com a finalidade de evitar a sedimentação rápida das partículas; agente suspensor e estabilizador em gel; usado como adesivos em bandagem plástica; na obtenção de comprimidos matriciais, a HPMC de alta viscosidade, quando presente na formulação em concentrações de 2,0 a 5,0% retardar a liberação dos fármacos (BOUCKAERT, 1996, FORD, 1985, KEERASHI, 1996, LIU, 1993, MITCHELL, 1993, NOKHODCHI, 1995, POVICH, 1986).

3. OBJETIVOS

3- Objetivos

O objetivo do presente trabalho é o estudo da influência do tamanho das partículas sólidas de isoniazida, rifampicina e do agente formador de matriz (hidroxipropilmetilcelulose) no perfil de liberação, em água, dos fármacos contidos nos sistemas matriciais. Para o desenvolvimento do trabalho, foram realizadas as seguintes etapas:

- Avaliação física das matérias-primas.
- Elaboração de sistemas matriciais a partir de combinações de sólidos com tamanho definido de partículas.
- Avaliação das características físicas dos comprimidos matriciais.
- Avaliação do perfil de liberação em água dos fármacos.
- Observação microscópica do fenômeno de intumescimento do sistema matricial.
- Análise estatística dos resultados.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4- Material e Métodos

4.1. Material

4.1.1. Matérias - Primas

- Estearato de magnésio (grau farmacêutico, Henrifarma)
- Hidroxipropilmetilcelulose – HPMC (Methocel® K-100, Blanver)
- Isoniazida – INH (grau farmacêutico, Henrifarma)
- Rifampicina – RMP (grau farmacêutico, Henrifarma)

4.1.2. Formulações

4.1.2.1. Composição das fórmulas

Foram estudados comprimidos matriciais de 250 mg obtidos pela combinação do HPMC (A) com os fármacos INH (B) ou RMP (C) de tamanhos de partículas definidos, conforme Quadros 02 e 03 e Tabela 03.

Quadro 02- Composição das Formulações

Componentes	Composição (mg)	
	matrizes com INH	Matrizes com RMP
HPMC (A)	97,5	97,5
isoniazida INH (B)	150	-
rifampicina RMP (C)	-	150
estearato de magnésio	2,5	2,5

4.1.2.2. Tamanho das Partículas

Quadro 03. Tamanhos de partículas isoladas para o estudo (USP XXIII)

	Identificação das partículas quanto ao tamanho (t)			
	A ₀ , B ₀ , C ₀	A ₁ , B ₁ , C ₁	A ₂ , B ₂ , C ₂	A ₃ , B ₃ , C ₃
tamanho das partículas (mm)	amostra não padronizada	$t \geq 0,425$	$0,177 \leq t < 0,250$	$t < 0,150$
classificação geral dos pós	mistura obtida comercialmente (I)	pó grosso (II)	pó médio (III)	Pó fino (IV)

t = tamanho das partículas (mm); A= HPMC; B= isoniazida; C= rifampicina

4.1.2.3. Identificação das formulações

TABELA 03- Identificação das formulações obtidas com as combinações de pós de diferentes tamanhos de partículas.

Identificação das formulações	Composição quanto ao tamanho de partícula
01	A ₀ B ₀
02	A ₁ B ₁
03	A ₂ B ₂
04	A ₃ B ₃
05	A ₀ C ₀
06	A ₀ C ₁
07	A ₀ C ₂
08	A ₀ C ₃
09	A ₁ C ₀
10	A ₁ C ₁
11	A ₁ C ₂
12	A ₁ C ₃
13	A ₂ C ₀
14	A ₂ C ₁
15	A ₂ C ₂
16	A ₂ C ₃
17	A ₃ C ₀
18	A ₃ C ₁
19	A ₃ C ₂
20	A ₃ C ₃

A₀, B₀, C₀: pó não homogêneo (mistura); A₁, B₁, C₁: pó grosso; A₂, B₂, C₂: pó médio; A₃, B₃, C₃: pó fino
A: hidroxipropilmetilcelulose; B: isoniazida; C: rifampicina

4.1.2.4. Equipamentos

- Agitador magnético (Ética)
- Aparelho de dissolução (Erweka DT 12R)
- Balança analítica (Mettler)
- Conjunto de tamises com vibração automática (Granutest)
- Duromêtro (OFF. TEC. GALILEO)
- Espectrofotômetro UV/VIS (Varian Mod. Uv-vis DMS-80)
- Friabilômetro (Ética)
- Máquina de compressão (Lawes)
- Microscópio (modelo BX 50 Olympus)

4.2. Métodos

Para a elaboração e caracterização das formulações de isoniazida e rifampicina, sob forma de comprimidos matriciais, foram realizados os seguintes métodos:

4.2.1. Distribuição granulométrica e separação das partículas por tamisação

Para realização deste ensaio foi efetuada tamisação de isoniazida, rifampicina e agente formador de matriz (HPMC). Separadamente, cada material foi inserido num conjunto de tamises, acoplado a um agitador automático, procedendo-se ensaios com vibração estipulada durante 30 minutos. Os resultados dos ensaios seguem classificação da USP XXIII. Foram isoladas amostras dos sólidos dos diferentes tipos (grosso, médio e fino) para preparação dos comprimidos, conforme descrito no Quadro 03.

4.2.2. Preparação dos Comprimidos

Comprimidos de 250 mg foram obtidos por compressão direta das partículas sólidas, conforme as formulações apresentadas à Tabela 03, segundo metodologia descrita por PRISTA et al. (1995). Cada componente da formulação foi pesado separadamente e, em seguida, misturados por 15 minutos, até obtenção de mistura homogênea. Posteriormente, foram submetidas à compressão, mantendo-se constantes os valores de tamanho e peso dos comprimidos (250 mg), força de compressão e umidade relativa do ar (40%).

4.2.3. Padronização espectrofotométrica dos fármacos

4.2.3.1. Identificações dos fármacos (Varredura espectral)

Para identificação e quantificação dos princípios ativos adaptou-se o método espectrofotométrico descrito pela B.P. (1993), USP XXIII e outros autores que procederam ao doseamento dos fármacos (GALLO, 1976, BREWER, 1977, HUTCHINGS 1983, SOARES, 1992, SADEG 1996).

As avaliações espectrofotométricas da isoniazida e rifampicina foram realizadas na região ultravioleta ($\lambda = 263\text{nm}$) e no visível ($\lambda = 472\text{ nm}$) respectivamente.

4.2.3.2. Construção da curva de calibração da isoniazida (INH)

Para elaboração da curva de calibração, foi preparada solução padrão de isoniazida, dissolvendo-se 50 mg do padrão em balão volumétrico de capacidade de 100 mL, chegando-se à concentração de 0,5 mg/mL. A curva de calibração contém pontos de concentrações conhecidas, as quais variam de 0,005 à 0,05 mg/mL, quantificadas espectrofotometricamente a 263 nm. Através da curva, calculou-se a equação da reta pelo método dos mínimos quadrados. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

4.2.3.3. Construção da curva de calibração da rifampicina

Preparou-se a solução padrão de rifampicina, dissolvendo-se 21 mg do padrão em balão volumétrico de capacidade de 200 mL, obtendo, assim, uma solução com concentração de 0,105 mg/mL. A curva de calibração padrão contém pontos de concentrações conhecidas que variam de 0,0105 à 0,0231 mg/mL, quantificadas espectrofotometricamente a 472 nm. A equação da reta foi calculada pelo método dos mínimos quadrados. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

4.2.4. Avaliação da solubilidade dos fármacos

Procurou-se observar a solubilidade dos diferentes tamanhos de partículas da rifampicina em água, visto que não se encontraram dados na literatura.

O ensaio de solubilidade foi realizado usando o método de equilíbrio de solubilidade (saturação), adicionando 0,5 g do fármaco em 300 mL de água destilada (concentração em excesso do fármaco), a 37 °C, com agitação constante de 50 rpm, em diferentes tempos de ensaio. Ao final do intervalo de tempo foi retirada uma alíquota da solução, sendo a mesma filtrada e quantificada (RAVIN, 1990, SALEH, 1992, NAVARRO, 1994).

4.2.5. Análises físicas e físico-químicas dos comprimidos

4.2.5.1. Dureza

O ensaio de dureza foi realizado com o auxílio do duromêtro da marca OFF TEC GALILEO. Foram realizadas 10 determinações para cada formulação.

4.2.5.2. Friabilidade

Este ensaio foi realizado em friabilômetro da marca ÉTICA, com tempo estipulado de 4 minutos (25 rotações/minuto). No ensaio, utilizaram-se 10 comprimidos de cada formulação, onde eram pesados antes e depois do ensaio, avaliando-se a diferença de peso dos mesmos.

4.2.5.3. Perfil de liberação dos fármacos

A curva de dissolução em água das diferentes formulações testadas foi elaborada a partir da quantificação espectrofotométrica dos fármacos, em intervalos de tempo estabelecidos. Para isto, utilizou-se o aparelho de dissolução da marca ERWEKA, que obedece a todas as especificações descritas pela USP XXIII. As condições de análise usadas no ensaio encontram-se descritas no Quadro abaixo:

Quadro 4 – Condições de análise para determinação do perfil de liberação dos fármacos.

Sistema de agitação	Método do cesto
Velocidade	100 rpm
Meio de dissolução	Água destilada
Volume do meio	1000 mL
Alíquota retirada	10 mL
Temperatura	37°C
Tempo do ensaio	10 hs
Deteção	Espectrofotométrica

Os ensaios de dissolução foram realizados de forma semelhante para todas as formulações em estudo, sejam formadas por partículas sólidas de isoniazida ou rifampicina, seguindo a Farmacopéia USP XXIII e BP 1993.

Para essa análise foram observados as condições “Sink” do experimento, e utilizados três comprimidos de cada formulação. A amostragem foi realizada de tal modo que, retirava-se uma alíquota de 10 mL da amostra em intervalos de 15 em 15 minutos até completar 2 horas. Depois deste período, as alíquotas foram retiradas em intervalos de 30 em 30 minutos até completar 8 horas. Na etapa final do procedimento, retiraram-se amostras em intervalos de hora em hora até completar o tempo estipulado para finalização do ensaio, ou seja, 10 horas. Após retirada de cada alíquota, foi procedido a reposição de igual volume do meio de dissolução e a filtragem da amostra em papel de filtro.

As concentrações de isoniazida e rifampicina dissolvidas foram determinadas espectrofotometricamente e calculadas através da equação da reta obtida utilizando padrões dos fármacos (ARASON, 1993, FABRE, 1993).

4.2.6. Parâmetros farmacocinéticos

Para avaliação do perfil de dissolução dos fármacos contidos nas formulações, adotou-se como parâmetros fundamentais, a quantidade máxima de princípio ativo liberado (Q_{max}) e tempo necessário para liberação de 50% do máximo ($t_{50\%}$), tempo para liberação máxima do fármaco, quantidade liberada em 4 horas de ensaio, área sob a curva (AUC) e outros. Os resultados dos parâmetros Q_{max} e AUC foram submetidos à análise estatística.

4.2.7. Análise Microscópica

Os comprimidos obtidos em todas as formulações foram submetidos a análise microscópica, com as finalidades de observar a formação do gel na face externa, avaliar a influência dos diferentes tamanhos das partículas na formação do gel e a possível presença de cristais poliméricos de hidroxipropilmetilcelulose sem hidratar-se.

No desenvolvimento deste ensaio foi utilizado microscópio polarizante Olympus BX 50. O ensaio seguiu o seguinte procedimento: inicialmente padronizou-se o tempo necessário para originar a formação de gel na face externa dos comprimidos de forma homogênea. Com esta finalidade, foram utilizados variáveis de tempo com os seguintes intervalos: 15, 30, 60, 120 e 180 minutos.

Para o ensaio preliminar usaram-se cinco frascos de vidro âmbar de capacidade de 50 mL contendo água destilada, ao qual foi inserido, em cada um dos frascos, um comprimido da mesma formulação, iniciando-se a contagem do tempo. Passado o tempo estipulado, remove-se o comprimido do frasco colocando-o em placa de Petri, realizando-se raspagem da sua fase externa. Este procedimento foi padronizado para todos os comprimidos testados.

Em seguida, o material geleificado foi colocado sobre uma lâmina de vidro, coberta com uma lamínula e submetido à observação ao microscópio de luz polarizada.

Para padronização final do ensaio, estipulou-se os seguintes tempos de análises, 15, 30 e 60 minutos.

4.2.8. Análise estatística

Para avaliar a influência ou não do efeito do tamanho de partículas sólidas sobre os perfis de liberação dos comprimidos matriciais, foi realizada a distribuição t de Student (teste t) como a análise estatística. O teste t permite verificar se as diferenças das médias dos parâmetros farmacocinético Q_{max} e AUC são estatisticamente significativas. A análise estatística usou níveis de confiança de 95% (BOSCO, 1996, SIEGAL, 1975).

Para o cálculo do intervalo de confiança da média com 95 % foi utilizada a distribuição t de Student, calculando u^* e χ^2 no software STATISTICA através da equação:

Equação (8)

$$u^* = \frac{\bar{x}_s - \bar{x}}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}}$$

Onde :

σ : desvio padrão

n : número de amostras

u^* : limite superior e inferior do teste t

$\bar{x}_s$: valores limites da média

$\bar{x}$: média

Todas as análises estatísticas foram realizadas comparando os resultados dos parâmetros farmacocinéticos dos comprimidos matriciais de granulometria determinada ao resultado do comprimido matricial padrão (branco).

5. RESULTADOS

5- Resultados

5.1. Avaliação física das matérias-primas

5.1.1. Distribuição granulométrica e separação por tamisação

Figura 05. Determinação granulométrica e separação das partículas sólidas de isoniazida por tamisação.

O ensaio de tamisação realizado revelou grande variação entre o tamanho das partículas, sendo que a maior parte do volume retido ficou no tamis com abertura de malha de 0,250 mm, existindo semelhança entre as quantidades de massas contidas nos tamises de abertura de malha de 0,425 e 0,180mm (número dos tamises 40 e 80, respectivamente). Nos demais tamises apenas uma pequena quantidade de massa ficou retida, como pode ser visualizado na Figura 05.

Figura 06. Determinação granulométrica e separação das partículas sólidas de rifampicina por tamisação.

Através da Figura 06, pode-se observar a distribuição das partículas desde as maiores, tamanho de 0,850 mm, até as partículas finas, menores que 0,150 mm, as quais encontram-se no fundo do aparelho de tamisação.

Figura 07. Determinação granulométrica e separação das partículas sólidas de hidroxipropilmetilcelulose por tamisação.

Com base na classificação da USP XXIII, o ensaio de tamisação realizado com a matéria-prima hidroxipropilmetilcelulose, Figura 07, mostrou maior presença de partículas retidas nos tamises cujas aberturas de malhas são de 0,425 e 0,25mm.

Tabela 04. Composição das matérias-primas quanto ao tamanho das partículas.

Distribuição granulométrica das partículas (%)			
Diâmetro (mm)	isoniazida	rifampicina	HPMC
< 0,150	3,1	25,3	1,0
0,150<t<0,180	2,5	12,2	1,0
0,180<t<0,250	24,6	14,5	17,0
0,250<t<0,425	42,5	17,3	42,2
0,425<t<0,850	25,6	26,8	38,0
t>0,85	1,8	3,8	0,8

A Tabela 04 apresenta a composição das matérias-primas, as quais encontram na forma de pós. Após classificação em tamises, conforme USP XXIII, podemos observar que há grande variação na distribuição granulométrica das partículas sólidas em estudo.

5.2. Padronização espectrofotométrica dos fármacos

5.2.1. Varredura espectral da isoniazida

Figura 08. Espectro de absorção da isoniazida em solução aquosa

De acordo com o espectro de absorção realizado para a isoniazida, Figura 08, podemos avaliar que o melhor comprimento de onda a ser utilizado para realização da análise quantitativa deste fármaco é de 263 nm, em conformidade com os dados de literatura (USP XXIII, SOARES, 1992, INDEX MERCK).

5.2.2. Construção da curva de calibração da INH

Figura 09. Curva de calibração da isoniazida ($\lambda=263\text{nm}$) em solução aquosa

A presente curva de calibração, Figura 09, relaciona linearmente a absorvância com a concentração das soluções e será usada para fazer a quantificação do princípio ativo no decorrer do ensaio de dissolução.

Tabela 05. Parâmetros quantitativos na determinação da INH pelo método espectrofotométrico.

Parâmetro	isoniazida
Coeficiente angular (a)	30,521
Intercepto (b)	0,0021
Coeficiente de correlação (r^2)	0,999
Equação da reta	$y = 30,521x + 0,0021$

5.2.3. Varredura espectral da rifampicina

Figura 10. Espectro de absorção da rifampicina em solução aquosa

De acordo com o espectro de absorção realizado para a rifampicina, Figura 10, podemos avaliar que o melhor comprimento de onda a ser utilizado para realização da análise quantitativa deste fármaco é de 472 nm, em concordância com a bibliografia (USP XXIII, SOARES, 1992, INDEX MERCK).

5.2.4. Construção da curva de calibração da rifampicina

Figura 11. Curva de calibração da rifampicina em solução aquosa ($\lambda=472\text{nm}$)

A presente curva de calibração (Figura 11) relaciona linearmente a absorbância com a concentração das soluções e será usada para fazer a quantificação do princípio ativo no decorrer do ensaio de dissolução.

Tabela 06. Parâmetros quantitativos na determinação da RMP pelo método espectrofotométrico.

parâmetro	Rifampicina
Coeficiente angular (a)	17,393
Intercepto (b)	-0,0051
Coeficiente de correlação (r)	0,999
Equação da reta	$Y = 17,393x - 0,0051$

5.3. Avaliação da solubilidade

5.3.1. Solubilidade da isoniazida em água

De acordo com BREWER (1977) a isoniazida é totalmente solúvel na água.

5.3.2. Solubilidade da rifampicina em água

Os resultados dos ensaios de solubilidade podem ser observados na Tabela 07 e Figura 12.

Tabela 07. Solubilidade da rifampicina

Solubilidade das partículas (mg/ml)				
Tamanho das partículas (mm)				
Tempo (min.)	Não homogênea (branco)	$t \geq 0,425$	$0,177 \leq t < 0,250$	$t < 0,150$
60	0,395	0,196	0,416	0,425
120	0,440	0,292	0,451	0,504

Figura 12. Solubilidade da rifampicina com diferentes tamanhos de partículas

Através dos resultados obtidos (Tabela 07), pode-se observar a solubilidade dos diferentes tamanhos de partículas de rifampicina em intervalos de tempos. Através da Tabela 07 e FIGURA 12 podemos visualizar que a todos os tamanhos de partículas da rifampicina apresentaram solubilidade superior a 0,150 mg/ml, sendo que a maior solubilidade foi apresentada pelas partículas finas.

5.4. Avaliação Física e Físico-Química dos Comprimidos Matriciais.

5.4.1. Análise da Dureza e Friabilidade dos Comprimidos

Tabela 08- Resultados médios dos ensaios físicos.

Formulação	Tipo de partículas	Dureza (Kgf)	Friabilidade (%)
01	A ₀ B ₀	2,0	12,33
02	A ₁ B ₁	1,5	100,0
03	A ₂ B ₂	2,0	100,0
04	A ₃ B ₃	5,5	0,32
05	A ₀ C ₀	14,1	0,03
06	A ₀ C ₁	2,5	25,09
07	A ₀ C ₂	11,2	0,24
08	A ₀ C ₃	12,7	0,18
09	A ₁ C ₀	5,5	0,33
10	A ₁ C ₁	2,0	100,0
11	A ₁ C ₂	5,5	0,53
12	A ₁ C ₃	7,7	0,77
13	A ₂ C ₀	7,0	0,29
14	A ₂ C ₁	2,5	38,66
15	A ₂ C ₂	7,7	0,33
16	A ₂ C ₃	10,2	0,28
17	A ₃ C ₀	9,7	0,19
18	A ₃ C ₁	2,2	30,91
19	A ₃ C ₂	7,7	0,25
20	A ₃ C ₃	15,0	0,12

Através dos resultados obtidos (Tabela08), pode-se observar a grande variação na dureza e friabilidade dos comprimidos conforme alteração do tamanho das partículas que os constituem, mantendo-se constante a força de compressão aplicada.

5.4.2. Avaliação da liberação dos fármacos “in-vitro”

5.4.2.1. Concentração de isoniazida

Através da Tabela 09 pode-se observar a liberação da isoniazida com o decorrer do tempo.

Tabela 09. Teor liberado de isoniazida.

Liberação do fármaco a partir dos comprimidos matriciais *								
Tempo (min.)	A ₀ B ₀		A ₁ B ₁		A ₂ B ₂		A ₃ B ₃	
	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg
15	16,38	24,51	15,60	23,40	15,81	23,71	18,73	28,10
30	24,60	36,91	22,60	33,99	22,68	34,02	26,02	39,02
45	29,85	44,78	28,65	42,98	29,33	43,99	30,72	46,08
60	34,77	52,16	32,74	49,11	34,50	51,75	35,42	53,13
75	40,33	60,50	37,11	55,66	39,38	59,07	39,24	58,86
90	43,46	65,19	40,48	60,72	43,93	65,89	42,67	64,01
105	47,56	71,34	44,53	66,80	46,96	70,44	46,64	69,95
120	50,71	76,07	48,17	72,26	50,27	75,41	50,07	75,11
150	56,73	85,09	54,00	81,06	57,38	86,07	56,32	84,48
180	62,15	93,23	59,52	89,28	62,93	94,39	61,71	92,56
210	67,13	100,70	65,28	97,92	67,64	101,45	66,66	100,00
240	71,53	107,29	68,59	102,88	73,16	109,74	70,98	106,47
270	75,77	113,65	71,90	107,85	75,67	113,51	74,96	112,44
300	77,63	116,45	76,06	114,08	79,24	118,86	78,93	118,39
330	80,63	120,95	78,47	117,70	82,36	123,54	81,35	122,03
360	82,42	123,63	80,82	121,24	84,14	126,21	84,67	127,01
390	86,38	129,51	85,18	127,77	86,58	129,87	88,83	133,24
420	86,27	129,41	85,95	128,93	86,99	130,49	89,86	134,79
450	88,31	132,46	87,77	131,66	88,23	132,35	91,27	136,91
480	88,92	133,37	88,17	132,26	88,92	133,39	92,57	138,85
540	94,28	141,41	90,90	136,35	91,22	136,83	95,05	142,57
600	90,86	136,29	91,89	137,83	93,48	140,23	97,33	146,00

* Os resultados obtidos são média de três ensaios para cada comprimido

obs: O aparelho de dissolução utilizado para todas análises foi revisado por firma especializada sob responsabilidade da Seção de Química Farmacêutica do Instituto Adolfo Lutz.

5.4.2.2. Perfis das curvas de liberação da isoniazida

Figura 13. Perfil de liberação da isoniazida na formulação A_0B_0

Figura 14. Perfil de liberação da isoniazida na formulação A_1B_1

Figura 15. Perfil de liberação da isoniazida na formulação A₂B₂

Figura 16. Perfil de liberação da isoniazida na formulação A₃B₃

Figura 17. Perfis de liberação das formulações contendo isoniazida

A Figura 17 apresenta todos os perfis de liberação das formulações de comprimidos matriciais contendo isoniazida (Figuras 13, 14, 15 e 16). Podemos observar, visualmente, a similaridade entre cada perfil de liberação, havendo praticamente a sobreposição dos dados.

5.4.2.3. Liberação de rifampicina

TABELA 10. Quantidade de rifampicina liberada.

fármaco liberado (mg)																		
Tempo	A0C0	A0C1	A0C2	A0C3	A1C0	A1C1	A1C2	A1C3	A2C0	A2C1	A2C2	A2C3	A3C0	A3C1	A3C2	A3C3		
15	0,702	0,568	0,648	0,763	1,405	2,578	4,669	4,145	0,737	1,748	1,153	1,110	1,078	1,214	1,048	0,736		
30	0,954	0,741	0,829	1,102	2,140	4,809	11,022	9,415	0,861	3,061	1,181	1,454	1,229	1,325	1,119	0,946		
45	1,225	0,928	1,273	1,322	3,107	7,004	16,948	14,122	1,064	4,289	1,442	1,624	1,487	1,367	1,351	1,156		
60	1,359	1,266	1,442	1,712	3,820	10,021	22,085	18,942	1,139	5,579	1,721	1,891	1,750	1,770	1,446	1,262		
75	1,599	1,450	1,652	2,030	4,540	12,415	27,112	23,036	1,290	6,697	2,004	2,207	1,868	2,011	1,804	1,662		
90	1,909	1,753	1,930	2,204	5,187	14,746	31,515	27,607	1,568	7,984	2,307	2,552	2,136	2,392	1,867	1,784		
105	2,124	2,084	2,327	2,625	6,145	17,030	36,186	31,451	1,722	9,390	2,537	2,853	2,301	2,684	2,033	2,057		
120	2,447	2,454	2,433	3,031	6,640	19,508	39,892	35,116	1,968	10,133	3,047	3,154	2,576	2,968	2,241	2,327		
150	3,138	3,173	3,072	3,894	7,725	23,842	47,659	41,485	2,608	12,770	3,437	3,850	2,950	3,738	2,640	2,875		
180	3,649	3,898	3,881	4,808	8,870	28,881	54,843	47,031	3,245	14,829	3,948	4,550	3,411	4,331	3,256	3,700		
210	4,476	4,703	4,878	5,942	9,946	32,369	59,422	53,439	4,121	16,803	4,552	5,359	4,100	5,225	3,951	4,546		
240	5,239	5,465	6,347	7,098	11,191	36,475	67,293	57,730	5,116	19,185	5,332	6,094	5,167	6,267	4,760	5,623		
270	6,005	6,284	7,912	8,420	12,534	40,024	70,293	61,075	7,113	21,007	5,939	7,009	6,223	7,174	5,884	7,157		
300	6,869	7,388	8,994	9,573	13,492	43,604	73,863	65,016	7,794	23,191	6,426	7,962	7,487	8,328	7,190	8,731		
330	7,999	8,227	10,096	10,916	14,749	46,352	77,467	68,100	9,148	25,187	7,271	8,599	8,596	9,255	8,722	10,464		
360	8,779	9,238	10,928	12,356	15,525	51,143	78,964	70,570	10,489	26,302	8,028	8,707	9,269	10,460	10,035	11,655		
390	9,830	10,279	12,080	13,799	16,320	53,284	82,234	72,527	12,185	28,000	8,700	10,595	10,683	11,562	11,607	13,602		
420	10,872	11,402	13,235	15,426	17,353	57,082	85,654	74,219	13,717	29,880	9,324	11,404	12,192	13,000	13,310	15,509		
450	12,165	13,099	14,523	17,023	18,702	57,256	86,936	76,485	15,248	31,535	10,162	12,243	13,567	14,473	15,281	17,534		
480	13,243	13,924	16,044	18,419	19,831	70,984	88,133	78,283	16,913	32,669	11,123	12,914	14,492	15,688	17,281	19,529		
540	15,897	16,376	19,098	21,829	22,220	73,161	92,810	83,082	19,984	34,887	13,039	13,847	17,112	18,111	20,608	23,537		
600	18,623	20,083	22,228	25,324	24,002	79,799	96,273	85,413	23,018	37,791	15,083	15,808	19,780	22,374	23,793	27,680		

* Os resultados foram obtidos pela média de três ensaios de dissolução para cada comprimido.

TABELA 11. Percentagem de rifampicina liberada (%)

Tempo	Teor do fármaco liberado (%)																	
	A0C0	A0C1	A0C2	A0C3	A1C0	A1C1	A1C2	A1C3	A2C0	A2C1	A2C2	A2C3	A3C0	A3C1	A3C2	A3C3		
15	0,46	0,37	0,43	0,51	0,92	1,69	3,06	2,74	0,49	1,16	0,75	0,75	0,71	0,82	0,70	0,49		
30	0,62	0,49	0,55	0,73	1,41	3,14	7,22	6,24	0,57	2,03	0,77	0,99	0,81	0,90	0,75	0,63		
45	0,80	0,61	0,84	0,88	2,04	4,58	11,11	9,35	0,70	2,85	0,94	1,10	0,98	1,06	0,91	0,77		
60	0,89	0,83	0,95	1,14	2,51	6,55	14,48	12,55	0,75	3,71	1,13	1,28	1,15	1,20	0,97	0,84		
75	1,05	0,95	1,09	1,35	2,98	8,11	17,77	15,27	0,85	4,46	1,31	1,50	1,23	1,36	1,21	1,10		
90	1,25	1,15	1,27	1,47	3,41	9,64	20,66	18,30	1,04	5,31	1,51	1,73	1,41	1,62	1,25	1,18		
105	1,39	1,37	1,54	1,75	4,04	11,13	23,72	20,84	1,14	6,25	1,66	1,93	1,52	1,82	1,36	1,37		
120	1,60	1,61	1,61	2,02	4,36	12,75	26,15	23,27	1,30	6,75	2,00	2,14	1,67	2,01	1,50	1,54		
150	2,05	2,09	2,03	2,60	5,08	15,58	31,24	27,50	1,72	8,50	2,25	2,61	1,94	2,52	1,77	1,91		
180	2,39	2,56	2,56	3,21	5,83	18,88	35,95	31,17	2,14	9,87	2,59	3,08	2,24	2,93	2,18	2,45		
210	2,93	3,09	3,22	3,97	6,54	21,16	38,94	35,42	2,72	11,19	2,99	3,63	2,70	3,53	2,64	3,01		
240	3,42	3,59	4,19	4,74	7,36	23,84	44,16	38,26	3,38	12,77	3,50	4,12	3,39	4,23	3,18	3,73		
270	3,92	4,13	5,22	5,62	8,24	26,16	46,07	40,47	4,70	13,98	3,89	4,74	4,05	4,84	3,93	4,75		
300	4,49	4,85	5,93	6,39	8,87	28,5	48,40	43,68	5,14	15,44	4,21	5,39	4,91	5,61	4,80	5,79		
330	5,23	5,40	6,66	7,28	9,70	30,30	50,76	45,12	6,04	16,77	4,76	5,82	5,64	6,24	5,83	6,94		
360	5,74	6,07	7,21	8,24	10,21	32,61	51,74	46,76	6,92	17,51	5,26	5,90	6,09	7,05	6,71	7,74		
390	6,43	6,75	7,97	9,20	10,73	34,83	53,88	48,06	8,04	18,64	5,70	7,17	7,02	7,80	7,76	9,03		
420	7,11	7,49	8,73	10,29	11,41	37,31	56,12	49,18	9,05	19,90	6,10	7,72	8,01	8,76	8,90	10,30		
450	7,95	8,60	9,58	11,35	12,30	37,42	56,96	50,68	10,06	21,00	6,66	8,29	8,91	9,75	10,22	11,64		
480	8,65	9,14	10,58	12,28	13,04	46,39	57,75	51,87	11,16	21,75	7,29	8,75	9,52	10,57	11,54	12,97		
540	10,39	10,76	12,60	14,55	14,61	47,82	60,81	55,65	13,18	23,23	8,55	9,38	11,24	12,19	13,78	15,63		
600	12,17	13,19	14,67	16,89	15,79	52,16	63,07	56,60	15,18	25,16	9,90	10,71	12,99	15,02	15,92	18,38		

* Os resultados foram obtidos pela média de três ensaios de dissolução para cada formulação de comprimido matricial.

5.4.2.4. Perfis das curvas de liberação da rifampicina.

Os perfis das curvas de dissolução da rifampicina foram obtidos através dos resultados descritos nas Tabelas 10 e 11

5.4.2.4.1. Influência do diâmetro das partículas de HPMC.

Figura 18. Perfis de liberação das formulações A_0C_0 , A_0C_3 , A_1C_3 , A_2C_3 e A_3C_3 .

Os perfis de liberação das formulações apresentados na Figura 18 mostram a influência do tamanho das partículas de HPMC sobre a liberação da rifampicina. Assim, mantendo-se constante o tamanho das partículas do fármaco em $t < 0,150$ mm (C3), observou a variação da HPMC (A_0 , A_1 , A_2 e A_3) influenciando claramente a concentração da rifampicina liberada. Nota-se que na amostra em que as partículas não foram selecionadas (A_0C_0 - padrão) a liberação atinge níveis bastante inferiores.

Figura 19. Perfis de liberação das formulações A₀C₀, A₀C₁, A₁C₁, A₂C₁ e A₃C₁.

Como no caso anterior, na Figura 19, para as formulações A₀C₀, A₀C₁, A₁C₁, A₂C₁ e A₃C₁ pode-se observar a influência do tamanho das partículas de HPMC sobre a liberação da rifampicina de tamanho $t \geq 0,425$ mm, contida nos comprimidos matriciais. Na formulação A₁C₁, ou seja, HPMC pó grosso e rifampicina pó grosso, observa-se a maior liberação.

Figura 20. Perfis de liberação das formulações A₀C₀, A₀C₂, A₁C₂, A₂C₂ e A₃C₂.

Através da Figura 20 pode-se notar a influência do tamanho das partículas de HPMC sobre a liberação da rifampicina, com partículas de tamanho $0,177 < t < 0,250$ mm, contida nos comprimidos matriciais. Deste modo, avaliando os perfis de liberação, observa-se que a principal diferença é encontrada na liberação do comprimido A₁C₂, ou seja, HPMC pó grosso e rifampicina pó médio; e os demais perfis apresentaram-se mais semelhantes.

5.4.2.4.2. Influência do diâmetro das partículas de rifampicina.

Figura 21. Perfis de liberação das formulações A_0C_0 , A_3C_0 , A_3C_1 , A_3C_2 e A_3C_3 .

Mantendo-se constante o tamanho das partículas da HPMC em < 150 μ m (pó fino) e variando o tamanho das partículas do fármaco, pode-se observar na Figura 21 a influência do tamanho das partículas de rifampicina sobre a liberação dos comprimidos matriciais. Dessa forma, avaliando os perfis de liberação, nota-se que alterando o tamanho das partículas de rifampicina, os perfis de liberação destas formulações também são alterados, mostrando desse modo, a importância do tamanho das partículas na elaboração das formulações. A maior liberação foi observada para o comprimido formado por pó fino da rifampicina.

Figura 22. Perfis de liberação das formulações A_0C_0 , A_2C_0 , A_2C_1 , A_2C_2 e A_2C_3 .

Como no caso anterior, avaliando os perfis de liberação conforme Figura 22, pode-se observar a influência do tamanho das partículas de rifampicina sobre a liberação dos comprimidos matriciais constituídos por partículas de HPMC com tamanho médio ($0,177 < t < 0,250$ mm). Através dos resultados, notamos que as formulações A_2C_0 e A_2C_1 apresentaram maior liberação do fármaco, quando comparadas à preparação A_0C_0 , de partículas de tamanhos não controlados.

Figura 23. Perfis de liberação das formulações A₀C₀, A₁C₀, A₁C₁, A₁C₂ e A₁C₃.

Avaliando-se os perfis de liberação da Figura 23, pode-se observar a influência do tamanho das partículas de rifampicina sobre a liberação dos comprimidos matriciais formados por partículas grossas de HPMC, com diâmetro de $t \geq 0,42$ mm. Observa-se que todos os comprimidos elaborados apresentaram alterações frente à amostra controle.

5.5. Parâmetros farmacocinéticos comparativos da liberação

Tabela 12. Cálculos de parâmetros farmacocinéticos

Parâmetros Farmacocinéticos						
formulação	$Q_{\max}$	Q_1	$T_{50\%}$	$T_{10\%}$	Q_{15}	AUC_T
A_0B_0	141,41	107,29	104	9	24,93	2731,82
A_1B_1	137,83	102,88	108	9	23,40	2803,60
A_2B_2	140,23	109,74	104	9	23,71	2910,03
A_3B_3	146,00	106,47	117	9	28,10	3014,19
A_0C_0	18,352	5,187	366	90	0,727	4682,11
A_0C_1	20,083	5,465	381	101	0,568	4680,21
A_0C_2	22,228	6,347	366	100	0,648	5749,64
A_0C_3	25,849	7,303	366	98	0,788	6420,44
A_1C_0	24,366	11,988	244	32	1,587	7882,37
A_1C_1	79,799	36,475	269	48	2,578	25735,33
A_1C_2	101,885	74,026	146	25	5,674	39102,24
A_1C_3	106,676	73,215	151	26	5,730	34421,25
A_2C_0	24,851	5,209	370	160	0,601	5544,14
A_2C_1	41,679	21,351	234	34	2,149	12966,83
A_2C_2	14,567	5,149	356	56	0,883	4182,71
A_2C_3	15,870	6,348	285	56	0,846	4753,61
A_3C_0	22,204	5,833	361	93	0,890	5016,39
A_3C_1	24,853	6,624	394	96	1,026	5539,51
A_3C_2	23,959	4,916	390	140	0,773	5536,07
A_3C_3	30,772	7,173	376	127	0,776	6359,57

Em que:

$Q_{\max}$ = quantidade máxima liberada (mg), Q_1 = quantidade liberada em quatro horas de ensaio (mg), $T_{50\%}$ = tempo necessário para liberação de 50% do máximo, $T_{10\%}$ = tempo necessário para liberar 10% do máximo, Q_{15} = quantidade liberada em 15 minutos, AUC = área sob a curva ($\mu\text{g. mL}^{-1} \cdot \text{h}$)

Através dos resultados obtidos (Tabela 12), podemos observar que as formulações contendo partículas de dimensões diferenciadas apresentaram parâmetros farmacocinéticos variados.

5.6. Análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos $Q_{\max}$ e AUC.

Os parâmetros estatísticos básicos aplicados aos resultados obtidos nos parâmetros farmacocinéticos apresentaram os seguintes resultados (Tabelas 13 e 14 e Figuras 24 a 27):

Tabela 13. Análise estatística aplicada ao parâmetro farmacocinético $Q_{\max}$ obtido nos comprimidos matriciais contendo isoniazida.

formulações	número de amostra	média	mínimo	máximo	variância	desvio padrão
A_0B_0	3	129,6200	127,8800	131,0000	2,5308	1,59085
A_1B_1	3	138,2833	136,1700	139,7000	3,4792	1,86527
A_2B_2	3	147,5767	134,9400	163,2200	206,7196	14,37775
A_3B_3	3	150,5333	143,7200	156,7900	42,9386	6,55276

Figura 24. Análise estatística da quantidade máxima liberada (Q_{max}) dos comprimidos matriciais contendo isoniazida

Tabela 14. Análise estatística aplicada ao parâmetro farmacocinético Q_{max} obtido nos comprimidos matriciais contendo rifampicina.

formulações	número de amostra	média	mínimo	máximo	variância	desvio Padrão.
A ₀ C ₀	3	18,62667	16,12000	20,5900	5,217	2,28400
A ₀ C ₁	3	19,26333	17,14000	23,0300	10,698	3,27085
A ₀ C ₂	3	22,43333	21,10000	23,3600	1,401	1,18361
A ₀ C ₃	3	25,32333	24,27000	26,1700	0,935	0,96671
A ₁ C ₀	3	24,00333	17,40000	31,3400	48,984	6,99887
A ₁ C ₁	3	79,57000	79,11000	80,4800	0,621	0,78810
A ₁ C ₂	3	96,27333	85,05000	105,2400	105,728	10,28243
A ₁ C ₃	3	85,41333	42,89000	117,3400	1469,918	38,33950
A ₂ C ₀	3	23,02000	19,35000	28,0500	20,310	4,50663
A ₂ C ₁	3	37,79333	30,02000	44,4000	52,717	7,26064
A ₂ C ₂	3	15,08000	13,07000	16,1100	3,031	1,74089
A ₂ C ₃	3	15,80667	15,68000	15,9800	,024	0,15535
A ₃ C ₀	3	19,78000	14,93000	25,3700	27,659	5,25919
A ₃ C ₁	3	22,37667	17,42000	25,9600	19,647	4,43254
A ₃ C ₂	3	23,79333	20,86000	27,0600	9,693	3,11341
A ₃ C ₃	3	27,68000	21,49000	35,1100	47,529	6,89415

Figura 25. Análise estatística da quantidade máxima liberada (Q_{max}) dos comprimidos matriciais A_0C_0 , A_0C_1 , A_0C_2 e A_0C_3

Figura 26. Análise estatística da quantidade máxima liberada (Q_{max}) dos comprimidos matriciais A_0C_0 , A_1C_0 , A_1C_1 , A_1C_2 e A_1C_3 .

Figura 27. Análise estatística da quantidade máxima liberada (Q_{max}) dos comprimidos matriciais A0C0, A2C0, A2C1, A2C2 e A2C3.

Figura 28. Análise estatística da quantidade máxima liberada (Q_{max}) dos comprimidos matriciais A0C0, A3C0, A3C1, A3C2 e A3C3.

Tabela 15. Análise estatística básica aplicada ao parâmetro farmacocinético AUC obtido nos comprimidos matriciais contendo isoniazida.

formulações	número de amostra	média	mínimo	máximo	variância	desvio padrão
A ₀ B ₀	3	2731,820	2703,750	2767,210	1046,980	32,35707
A ₁ B ₁	3	2803,603	2768,580	2842,160	1362,867	36,91703
A ₂ B ₂	3	2886,820	2858,220	2921,260	1019,090	31,92318
A ₃ B ₃	3	3014,197	2927,120	3066,220	5758,755	75,88646

Figura 29. Análise estatística da área sob a curva (AUC) dos comprimidos matriciais contendo isoniazida.

Tabela 16. Análise estatística básica aplicada ao parâmetro farmacocinético AUC obtido nos comprimidos matriciais contendo rifampicina.

formulações	número de amostra	média	mínimo	máximo	variância	desvio padrão
A ₀ C ₀	3	4682,11	4148,49	5121,55	243363,	493,32
A ₀ C ₁	3	4680,21	4241,89	5544,94	560850,	748,90
A ₀ C ₂	3	5749,64	5212,94	6025,77	216098,	464,86
A ₀ C ₃	3	6420,44	6038,85	6859,00	170596,	413,03
A ₁ C ₀	3	7882,37	5721,52	10838,04	7018506,	2649,25
A ₁ C ₁	3	25690,50	23599,76	27870,89	4566665,	2136,98
A ₁ C ₂	3	39102,24	33054,01	46262,91	44546913,	6674,35
A ₁ C ₃	3	34421,25	16216,01	47266,33	262579079,	16204,29
A ₂ C ₀	3	5544,14	4861,12	6628,65	901936,	949,70
A ₂ C ₁	3	12966,83	10274,20	15508,57	6866732,	2620,44
A ₂ C ₂	3	4182,70	3841,42	4743,36	239467,	489,35
A ₂ C ₃	3	4753,94	4649,79	4948,78	28516,	168,87
A ₃ C ₀	3	5016,39	3880,51	6120,78	1255446,	1120,47
A ₃ C ₁	3	5539,51	4729,21	7093,66	1812641,	1346,34
A ₃ C ₂	3	5536,07	4528,94	6710,11	1210270,	1100,12
A ₃ C ₃	3	6359,57	4210,63	8333,80	4273025,	2067,13

Figura 30. Análise estatística da área sob a curva (AUC) dos comprimidos matriciais A₀C₀, A₀C₁, A₀C₂ e A₀C₃.

Figura 31. Análise estatística da área sob a curva (AUC) dos comprimidos matriciais A₀C₀, A₁C₀, A₁C₁, A₁C₂ e A₁C₃.

Figura 32. Análise estatística da área sob a curva (AUC) dos comprimidos matriciais A₀C₀, A₂C₀, A₂C₁, A₂C₂ e A₂C₃.

Figura 33. Análise estatística da área sob a curva (AUC) dos comprimidos matriciais A₀C₀, A₃C₀, A₃C₁, A₃C₂ e A₃C₃.

Os resultados obtidos através da análise estatística (Figuras 24 a 33) aplicada a todas formulações em estudo, mostram as diferenças existentes entre as formulações e o comprimido padrão

TABELA 17. Análise estatística ("teste t") dos parâmetros farmacocinéticos

Teste t				
	Qmax		AUC	
Formulações	valores	Médias iguais	valores	Médias iguais
A ₁ B ₁	6,12	Não	2,53	Sim
A ₂ B ₂	2,15	Sim	5,91	Não
A ₃ B ₃	5,37	Não	5,93	Não
A ₀ C ₁	0,28	Sim	0,00	Sim
A ₀ C ₂	2,56	Sim	2,73	Sim
A ₀ C ₃	4,68	Não	4,68	Não
A ₁ C ₀	1,26	Sim	2,06	Sim
A ₁ C ₁	43,69	Não	16,59	Não
A ₁ C ₂	12,77	Não	8,91	Não
A ₁ C ₃	3,01	Não	3,18	Não
A ₂ C ₀	1,51	Sim	1,40	Sim
A ₂ C ₁	4,36	Não	5,38	Não
A ₂ C ₂	2,14	Sim	1,24	Sim
A ₂ C ₃	2,13	Sim	0,24	Sim
A ₃ C ₀	0,35	Sim	0,47	Sim
A ₃ C ₁	1,30	Sim	1,04	Sim
A ₃ C ₂	2,32	Sim	1,23	Sim
A ₃ C ₃	2,16	Sim	1,37	Sim

Valor crítico dado em Tabela é de 2,776

Os resultados foram obtidos comparando as médias dos comprimidos padrões com as médias das demais formulações.

5.7. Observação microscópica das matérias-primas e do processo de intumescimento do comprimido matricial.

Os resultados obtidos nos ensaios de microscopia de luz polarizada seguiram metodologia descrita em 4.2.6. e são apresentados na forma de fotografia.

5.7.1. Fotomicrografias das matérias-primas.

Figura 34. Fotomicrografia da HPMC

Figura 35. Fotomicrografia da HPMC em hidratação
(tempo = 0)

Figura 36. Fotomicrografia da HPMC após
10 min de hidratação

Figura 37. Fotomicrografia da isoniazida

Figura 38. Fotomicrografia da rifampicina
(pó grosso)

Figura 39. Fotomicrografia da rifampicina
(pó fino)

5.7.2. Fotomicrografias das camadas de gel formadas pelos comprimidos matriciais de isoniazida.

Figura 40. Fotomicrografia da formulação A3B3 (15 minutos)

Figura 41. Fotomicrografia da formulação A3B3 (30 minutos)

Figura 42. Fotomicrografia da formulação A3B3 (60 minutos)

Figura 43. Fotomicrografia da formulação A1B1 (15 minutos)

Figura 44. Fotomicrografia da formulação A1B1 (30 minutos)

Figura 45. Fotomicrografia da formulação A0B0 (15 minutos)

Figura 46. Fotomicrografia da formulação A0B0 (30 minutos)

Figura 47. Fotomicrografia da formulação A0B0 (60 minutos)

Figura 48. Fotomicrografia da formulação A2B2 (15 minutos)

Figura 49. Fotomicrografia da formulação A2B2 (30 minutos)

Figura 50. Fotomicrografia da formulação A2B2 (60 minutos)

Através das Figuras 34 a 39 pode-se observar as características das matérias-primas isoladamente. As figuras 34 a 36 mostram partículas de HPMC, sendo que a fotografia 34 analisa a matéria-prima sólida seca, já as fotografias 35 e 36 são análises da HPMC em fase de hidratação, ressaltando que ao passar de 10 minutos a HPMC encontra-se quase toda geleificada. A Figura 37 mostra as partículas de isoniazida. As Figuras 38 e 39 mostram, respectivamente, partículas grandes e pequenas de rifampicina. O estearato de magnésio não apresentou birrefringência quando observado por microscopia de luz polarizada.

Analisando os resultados obtidos (Figuras 40 a 50), podemos dizer que os comprimidos cuja fórmula é A3B3 originaram a formação da camada de gel na face externa do comprimido e o não intumescimento completo do polímero. Ressalta-se que quanto maior o tempo de contato do comprimido com a água, maior será a camada geleificada na extremidade do núcleo e mais polímeros hidratados. Os comprimidos com esta fórmula, ao final do ensaio encontravam-se íntegros e, no interior do núcleo, existia a presença de cristais não totalmente geleificados.

Por análise visual do comprimido de isoniazida, fórmula A1B1, foi possível observar grande variação no processo de geleificação. Após 15 minutos do início do ensaio, foi verificada alta hidratação do polímero contido no comprimido, ou seja, a geleificação quase total do mesmo, permanecendo pequena quantidade de polímero no centro do núcleo.

O comprimido de isoniazida representado pela fórmula A0B0, mostrou a formação de uma fina camada de gel sobre a face externa do núcleo, sendo observada a presença de grande concentração de cristais poliméricos com aspectos de fase cristalina mediana. Com o passar do tempo, notou-se a presença de alta concentração de polímeros já hidratados, e, conseqüentemente, geleificados. No entanto ainda existia a presença de alguns cristais em processo de hidratação.

A formulação A2B2 apresentou, ao final de 15 minutos de ensaio, maior formação da camada geleificada na face externa do núcleo, comparada às formulações A0B0 e A3B3. No gel formado há presença de cristais poliméricos semelhantes a fase mediana e na extremidade da lamínula, presença de grandes cristais na forma de emaranhado. É importante ressaltar que os comprimidos, ao final do ensaio, permaneciam íntegros e no seu interior havia presença de cristais não totalmente hidratados e geleificados.

5.7.3. Fotomicrografias das camadas de gel formadas pelos comprimidos matriciais de rifampicina.

Figura 51. Fotomicrografia da formulação A0C0 (15 minutos)

Figura 52. Fotomicrografia da formulação A0C0 (30 minutos)

Figura 53. Fotomicrografia da formulação A0C0 (60 minutos)

Figura 54. Fotomicrografia da formulação A1C1 (15 minutos)

Figura 55. Fotomicrografia da formulação A1C1 (30 minutos)

Figura 56. Fotomicrografia da formulação A1C1 (60 minutos)

Figura 57. Fotomicrografia da formulação A2C2 (15 minutos)

Figura 58. Fotomicrografia da formulação A2C2 (30 minutos)

Figura 59. Fotomicrografia da formulação A2C2 (60 minutos)

Figura 60. Fotomicrografia da formulação A3C3 (15 minutos)

Figura 61. Fotomicrografia da formulação A3C3 (30 minutos)

Figura 62. Fotomicrografia da formulação A3C3 (60 minutos)

Observando os comprimidos de fórmula A3C3, pode-se notar a formação de fina camada de gel na face externa do mesmo. No gel formado, observou-se a presença de alta concentração de cristais poliméricos em fase de hidratação, cristal íntegro do fármaco que tem baixa solubilidade e polímeros totalmente hidratados que originaram a formação do gel. Com o passar do tempo aumentou a hidratação dos polímeros e, ao final do ensaio, os comprimidos apresentaram-se íntegros, sem sofrer desagregação, contendo no seu interior, cristais do fármaco sem dissolver e polímero sem estar totalmente hidratado.

O comprimido de rifampicina de fórmula A1C1, apresentou rápida hidratação, e conseqüentemente, formação de gel quase na totalidade.

No ensaio realizado com o comprimido matricial contendo rifampicina fórmula A0C0, observou-se a presença de cristais poliméricos em fase de hidratação, com vasta área de polímero hidratado e geleificado, a qual irá controlar a entrada de água no interior do núcleo

A fórmula A2C2 no início do ensaio apresentou formação de camada densa de gel ao redor do comprimido. No entanto, existe neste gel alta concentração de polímeros em fase de hidratação juntamente com partículas cristalinas do fármaco. É importante ressaltar que nesta formulação ocorreu grande produção de gel na face externa do comprimido aos 30 e 60 minutos e o comprimido permaneceu íntegro ao final do ensaio.

6. DISCUSSÃO

6- Discussão

Sabendo-se que, no caso das formas farmacêuticas sólidas tradicionais, é de grande importância a influência do tamanho das partículas sólidas no processo de fabricação, nas características de liberação e conseqüentemente no efeito terapêutico, o presente trabalho teve como objetivo estudar a influência do tamanho das partículas de isoniazida, rifampicina e hidroxipropilmetilcelulose no perfil de liberação dos fármacos contidos em sistemas matriciais para liberação prolongada.

FORD et al (1987) mostram em seu trabalho que mudanças no tamanho das partículas podem alterar o processo de dissolução dos fármacos e da forma farmacêutica. Deste modo, no nosso trabalho foram elaboradas diversas formulações de comprimidos matriciais, constituídas por combinações de partículas de diferentes granulometrias, visando assim avaliar a ação do tamanho das partículas das matérias-primas nas características físicas, físico-químicas e farmacocinéticas dos comprimidos matriciais.

Os resultados dos ensaios de tamisação, baseados na USP XXIII, mostraram que, tanto a isoniazida, rifampicina como a hidroxipropilmetilcelulose são fabricados e distribuídos às indústrias farmacêuticas com ampla variação de tamanhos de partículas (Figuras 05, 06 e 07). Esta mudança na granulometria pode levar à produção da forma farmacêutica com características físicas e físico-químicas alteradas e conseqüentemente, influências no efeito terapêutica serão observadas.

Estudou-se a solubilidade dos diferentes tamanhos de partículas dos fármacos em água, isoniazida e rifampicina, para saber se a quantidade de fármaco utilizado em cada formulação era solúvel em 1000 ml do meio de dissolução. Desta forma, podemos demonstrar que a solubilidade do fármaco não será o fator limitante e responsável pela variação do perfil de liberação, conforme se observa na Tabela 7.

BREWER (1977) em seu trabalho mostra que a isoniazida é totalmente solúvel na água, sendo assim, a quantidade de fármaco usado na formulação será solúvel no volume do meio de dissolução em estudo.

O estudo de solubilidade da rifampicina em água foi descrito por GALLO (1976). Os resultados dos ensaios podem ser observados na Tabela 07 e Figura 12, os quais mostram que a quantidade de rifampicina usada em cada comprimido matricial será perfeitamente solúvel no volume do meio de dissolução utilizado, não importando o tamanho com que a partícula se encontre.

As partículas dos fármacos e do agente formador de matrizes classificadas foram misturadas e submetidas ao processo de compressão, conforme descrito em 4.2.2. É importante ressaltar que a combinação entre HPMC ou fármacos com partículas de tamanho $\geq 0,425$ mm com as demais variações de tamanho, originaram comprimidos de coloração não homogênea. Isto provavelmente se deve à variação de densidade das partículas sólidas. A não homogeneidade das partículas deve ser considerada, pois pode ser responsável por modificações no teor e no perfil de liberação dos comprimidos.

No ensaio de friabilidade, as formulações, A_0B_0 , A_1B_1 , A_2B_2 , A_0C_1 , A_1C_1 , A_2C_1 e A_3C_1 , apresentaram percentual de perda acima do limite estabelecido pela USP XXIII. Estes resultados mostram que há influência do tamanho das partículas dos fármacos e do agente formador da matriz na estrutura dos comprimidos obtidos nas mesmas condições. Apesar do teste de friabilidade mostrar a perda do comprimido, quando este é submetido ao contato com o meio líquido forma-se o gel que controla a liberação, não havendo desagregação do comprimido.

Com relação ao ensaio de dureza, observou-se que os comprimidos matriciais contendo isoniazida apresentaram baixos valores de dureza, sendo que o comprimido A_3B_3 (ambos pó fino) foi o que mostrou maior dureza. Os comprimidos contendo rifampicina apresentaram grande variação de dureza, como pode ser observado na Tabela 08. Analisando-se os resultados pode-se dizer que as formulações que apresentam na sua constituição partículas pequenas originam comprimidos com maior dureza.

Analisando as Tabelas 09 a 11, que apresentam os resultados dos fármacos dissolvidos ao decorrer do tempo, é possível avaliar-se o perfil de liberação de cada formulação.

Comparando todos os perfis de liberação dos diferentes comprimidos matriciais de isoniazida, observamos que a formulação A_3B_3 liberou maior quantidade do fármaco frente às demais formulações. Não existem, porém, grandes diferenças entre as curvas de liberação de todos os comprimidos em estudo. Esta semelhança entre os perfis pode ser consequência da alta solubilidade do fármaco. Não parece haver influência do tamanho das partículas na formação da camada de gel na face externa do núcleo, na porosidade e tortuosidade no interior do comprimido, confirmando, assim, o

que foi descrito por FORD et al (1985), que apresentaram estudo semelhante com a prometazina, demonstrando que a velocidade de liberação do fármaco foi pouco afetada pelo tamanho das partículas, por ser este fármaco muito hidrofílico.

Os resultados de MITCHELL et al. (1993) com propanolol, fármaco hidrossolúvel, ressaltam que os comprimidos obtidos com partículas de granulometria grossas apresentam velocidade de dissolução mais rápida e que as partículas menores originaram velocidade de dissolução semelhante às matrizes formadas por partículas não tamisadas.

KEERAHASHI et al. (1996) descreveram a influência do grau da viscosidade do HPMC e da solubilidade do fármaco no processo de liberação dos comprimidos matriciais contendo HPMC como agente formador da matriz. O resultado apresentado mostrou que quanto mais solúvel for o fármaco, mais rápido será o processo de liberação do mesmo e que quanto maior for a viscosidade, menor será a velocidade de liberação do fármaco.

De acordo com STAMM (1989), aumentando-se os tamanhos das partículas no desenvolvimento de comprimidos matriciais, contendo aminofilina e propanolol, houve pequena alteração na velocidade de liberação das drogas.

Analisando os resultados apresentados nas Tabelas 10 e 11 (Figuras 18 a 23), referente a quantidade total dissolvida do fármaco de baixa solubilidade ao decorrer do tempo, pode-se avaliar a influência do diâmetro das partículas do fármaco e do agente formador de matriz no perfil de

liberação do sistema matricial formado. Observando a liberação aos 600 minutos (10 horas) de todas as formulações, nota-se que todas as formulações apresentaram diferentes resultados quando comparado ao comprimido padrão (A_0C_0) sendo que os comprimidos que continham na sua formulação partículas com diâmetro $\geq 0,425$ mm apresentaram maior variação no perfil de liberação.

A FIGURA 18 mostra a influência dos diferentes tamanhos de partículas de HPMC no perfil de liberação das partículas da rifampicina com diâmetro menor que 0,150 mm (pó fino). Os resultados obtidos mostraram que a formulação A_1C_3 apresentou maior liberação, quando comparado com o padrão (A_0C_0), ou seja. a HPMC em partículas grandes proporcionou maior liberação do fármaco, comparando com o comprimido padrão, este fato ocorre devido às partículas grossas facilitarem a entrada de água e hidratação do comprimido. As formulações A_0C_3 e A_3C_3 também apresentaram alto teor liberado, no entanto em menor proporção. A formulação A_2C_3 (HPMC média) apresentou o perfil mais semelhante ao do padrão.

Na Figura 19, analisando-se os resultados da liberação de rifampicina de tamanho grosso contidos em comprimidos matriciais formados por diferentes tamanhos de partículas de HPMC, nota-se que os maiores valores de liberação ocorreram nas formulações A_1C_1 e A_2C_1 . As formulações A_0C_1 e A_3C_1 apresentaram perfis de liberação mais próximos ao perfil do comprimido padrão.

Na Figura 20 observou-se a influência dos diferentes tamanhos de partículas de HPMC na liberação das partículas de rifampicina com tamanho $0,177 < t < 0,250$ mm. Podemos visualizar que as formulações A_0C_2 , A_2C_2 e A_3C_3 apresentaram perfis de liberação próxima ao do comprimido padrão; já a formulação A_1C_2 apresentou liberação muito maior que o apresentado pelo comprimido padrão.

Através das Figuras 21 a 23 pode-se observar a influência dos diferentes diâmetros das partículas de rifampicina no perfil de liberação dos comprimidos matriciais contendo HPMC de tenuidade estabelecida. Na Figura 21 pode-se notar que todas as formulações apresentaram perfis de liberação diferentes, e que a maior liberação foi apresentada pela formulação A_3C_3 , ou seja HPMC fina e rifampicina fina.

Na Figura 22, pode-se observar que há diferenças entre a porcentagem de liberação das formulações A_2C_0 e A_2C_1 , e que as formulações A_2C_2 e A_2C_3 apresentaram perfil de liberação mais semelhante ao do comprimido padrão (A_0C_0). Observa-se intenso aumento da liberação da formulação A_2C_1 , ou seja, comprimidos contendo HPMC em pó de tamanho médio com rifampicina em pó grosso.

Através da Figura 23 pode-se observar que as formulações A_1C_1 , A_1C_2 e A_1C_3 apresentaram grandes diferenças nos perfis de liberação. A formulação A_1C_0 e A_0C_0 apresentaram perfis semelhantes de liberação. As modificações de tenuidade das partículas na elaboração do comprimido pode ter ocasionado alterações na formação da camada de gel na face externa do núcleo, na porosidade e tortuosidade no interior do comprimido, facilitando assim a penetração da água no interior do comprimido, conseqüentemente estas alterações levaram a variações nos perfis de liberação dos comprimidos formados por diferentes tamanhos de partículas.

Não foram encontradas na literatura referências bibliográficas a respeito da análise microscópica da formação de gel em comprimidos matriciais para comparação com os resultados obtidos neste trabalho.

De acordo com MELIA et al. (1993) o processo de difusão do cloreto de potássio é aumentado pela formação de bolhas de ar no interior dos comprimidos, que se difundem através da camada de gel formada, modificando o perfil de liberação.

COLOMBO et al. (1995) mostraram em seu trabalho que a difusão rápida do fármaco da face externa do comprimido pode ocorrer devido à grande solubilidade do mesmo o que, resulta, como consequência, em alta velocidade de liberação. No presente trabalho, esta característica ocorre nos comprimidos contendo isoniazida; já os comprimidos contendo rifampicina, fármaco de baixa solubilidade, não apresentam este comportamento.

FORD et al. (1985) demonstraram que a variação de compactação das partículas sólida para obtenção dos comprimidos não apresentou influência na velocidade de liberação do fármaco, isto não foi confirmado por nossos resultados, pois os comprimidos que apresentaram variação de dureza, reflexo da compactação, apresentaram também variação na liberação. O mesmo autor demonstrou também que o tamanho das partículas modifica o perfil de liberação de fármacos insolúveis, concordando assim, com os resultados do presente trabalho, conforme pode ser visto nas figuras 18 a 23.

EFENTAKIS et al. (1997) expõem em seu trabalho a influência do polímero sobre a velocidade de intumescimento e liberação do fármaco contido nos sistemas matriciais. Em matrizes de HPMC, contendo propranolol, fármaco de alta solubilidade, houve baixa influência da hidratação do polímero e intumescimento do comprimido sobre o perfil de liberação. Já no caso de comprimido matricial, contendo fármaco de baixa solubilidade, o perfil de liberação foi influenciado pela hidratação do polímero e intumescimento do comprimido.

Segundo MITCHELL et al. (1993) as partículas grossas absorvem aproximadamente 40% mais água do que as partículas finas, apresentando rápida velocidade de intumescimento. As partículas grandes hidratam-se rapidamente quando em contato com a água, quando comparada às partículas finas, sendo assim responsáveis pela hidratação e geleificação mais rápida de algumas formulações em estudo.

De acordo com TROMELIN et al. (1996), é geralmente esperado que os pós com granulometria fina resultem em velocidade de dissolução mais rápida. Deste modo deve-se avaliar a influência do tamanho das partículas no processo de dissolução e de intumescimento.

A variação no perfil de liberação de cada fórmula que contém rifampicina pode ser resultado do tamanho das partículas do fármaco com baixa solubilidade e do agente formador de matriz (MITCHELL, 1993); velocidade de hidratação dos polímeros e conseqüente formação do gel na face externa do comprimido, conforme descrito por EFANTAKIS, 1997; porosidade e tortuosidade no interior do núcleo (VAZQUEZ, 1992); baixa compactação ocorrida nos comprimidos de granulometria muito grossa e alta compactação nos comprimidos de granulometria muito fina, devido alta densidade dos pós (VÁZQUEZ, 1992).

Segundo VAZQUEZ et al. (1992), as partículas selecionadas por seu diâmetro, submetidas à mesma força de compressão, podem apresentar alterações no processo de dissolução devido à mudança de porosidade da estrutura formada. Dessa forma, as alterações nos perfis de liberação das formulações em estudo podem ser resultado da compactação das partículas.

Pode-se fazer um estudo comparativo entre os resultados do ensaio de dissolução e as fotografias obtidas no ensaio de microscopia. Comparando-se as formulações contendo isoniazida, pode-se observar que há variações nas características do gel formado ao redor de cada comprimido. No entanto, estas alterações não se refletiram em grandes mudanças no perfil de liberação, isto porque a hidrossolubilidade do fármaco é alta, o que favorece também a sua difusão.

Confrontando os resultados apresentados nos ensaios de dissolução e microscopia dos comprimidos matriciais contendo rifampicina, pode-se notar que o comprimido obtido com partículas grandes A_1C_1 ($t \geq 0,42$), mostrou rápida geleificação, e maior liberação do fármaco quando comparado ao padrão (A_0C_0). Esta variação pode ter ocorrido devido às partículas grandes facilitarem a entrada de água no interior do comprimido, assim hidratando -se mais rapidamente, aumentando, conseqüentemente, a velocidade de dissolução do fármaco. Esta variação pode ser vista na Figura 19.

Os comprimidos com partículas médias (A_2C_2) também apresentam grande variação na formação de gel, sendo que ao final do ensaio de microscopia observou-se a formação de grande quantidade de gel na face externa do núcleo. Porém, o comprimido apresentou ao final do ensaio de dissolução uma porcentagem do fármaco liberado inferior ao comprimido padrão (Tabelas 10 e 11).

Os comprimidos A₃C₃ (partículas muito finas) apresentaram no ensaio de microscopia, a formação de fina camada de gel na face externa do comprimido. Nesta camada observou-se grande concentração de polímeros em fase de hidratação e baixa concentração de polímeros hidratados. O ensaio de dissolução desta formulação mostrou que o perfil de liberação do fármaco é diferente quando comparado ao perfil de dissolução do comprimido padrão.

Para avaliar a influência do tamanho da partícula sólida no perfil de liberação dos comprimidos matriciais, realizaram-se análises estatísticas dos resultados obtidos em alguns parâmetros farmacocinéticos, como quantidade máxima liberada e área sob a curva.

Aplicou-se aos resultados dos parâmetros farmacocinéticos desejados a análise estatística básica, estudando assim, a média, desvio padrão e limite de confiança (95 %) dos resultados, sempre comparando aos resultados obtidos pelo comprimido padrão (branco). Os resultados também foram submetidos ao “teste t”, visando assim um melhor tratamento estatístico para média.

Analisando a Figura 24, cujo parâmetro farmacocinético estudado é a quantidade máxima liberada, pode-se observar que a formulação A₁B₁ e A₃B₃ apresentam diferenças das médias, enquanto a formulação A₂B₂ apresentou resultado dentro da faixa do intervalo de confiança do teste estatístico aplicado.

Avaliando o resultado da análise estatística sobre o parâmetro farmacocinético AUC (Figura 29), pode-se observar que as formulações A₂B₂ e A₃B₃ apresentaram diferenças das médias, enquanto que a formulação A₁B₁ apresentou resultado dentro da faixa de intervalo de confiança do teste estatístico aplicado.

Deste modo, os resultados da análise estatística dos comprimidos matriciais contendo isoniazida mostraram a existência de variações entre os valores das médias dos parâmetros farmacocinéticos em estudo. As diferenças de médias não provam por si só se as formulações apresentaram variações estatisticamente significativas.

Analisando estatisticamente os resultados dos comprimidos matriciais contendo rifampicina, pode-se dizer que para todos os parâmetros estudados ($Q_{\max}$ e AUC), as formulações A_0C_3 , A_1C_1 , A_1C_2 e A_2C_1 apresentaram diferenças das médias, enquanto que as demais formulações apresentaram resultados dentro da faixa de intervalo de confiança do teste estatístico aplicado.

De acordo com os resultados da análise estatística, os comprimidos matriciais contendo rifampicina obtidos com granulometria variada originaram parâmetros farmacocinéticos com diferenças entre as médias, e conseqüentemente, diferentes perfis de liberação das formulações. No entanto, estas diferenças de médias não provam por si só se as formulações apresentaram variações estatisticamente significativas.

Para uma melhor análise estatística, os resultados obtidos foram submetidos à análise da média através do teste t, como se pode observar na Tabela 17.

No teste t usou-se valor crítico tabelado em 2,776 para fazer o estudo comparativo entre ao comprimido padrão e as demais formulações. Através da análise comparativa da quantidade máxima liberada ($Q_{\max}$), podemos observar que as formulações A_1B_1 , A_3B_3 , A_0C_3 , A_1C_1 , A_1C_2 , A_1C_3 e A_2C_1 apresentaram médias significativamente diferentes à do comprimido padrão.

Assim, pode-se observar nitidamente a influência do tamanho das partículas do fármaco e do agente formador de matriz no perfil de liberação dos comprimidos matriciais elaborados, podendo-se afirmar, portanto, que as formulações obtidas em condições semelhantes de tamanho, peso do comprimido e força de compressão constante, apresentaram comportamento bastante diferenciado quanto à liberação do fármaco.

Portanto, caso não sejam conhecidos e estabelecidos os limites adequados de tamanhos de partículas dos sólidos, pode-se dizer que dificilmente as preparações proporcionarão efeitos terapêuticos semelhantes, não sendo, portanto, formulações intercambiáveis, apesar de apresentarem a mesma composição.

7. CONCLUSÕES

7- Conclusões

Analisando os resultados obtidos no presente trabalho, pode-se descrever as seguintes conclusões:

De acordo com o estudo físico do tamanho das partículas dos fármacos e do agente formador de matriz, observou-se que as matérias-primas são produzidas e distribuídas ao mercado com granulometria muito diferenciada.

Os resultados mostraram a influência do tamanho das partículas dos fármacos e do agente formador de matriz na dureza e na friabilidade dos comprimidos matriciais.

O estudo de microscopia de luz polarizada dos comprimidos matriciais contendo isoniazida e rifampicina demonstrou influência do tamanho de partícula na formação de gel na face externa dos comprimidos, podendo estas variações ser responsáveis por alterações do processo de liberação do comprimidos matriciais

A análise estatística ("teste t") a qual foi submetido o parâmetro farmacocinético Q_{max} e AUC das formulações contendo isoniazida e rifampicina mostrou diferenças significativas entre as médias, quando comparado ao padrão

Deste modo, as formulações A_1B_1 , A_3B_3 , A_0C_3 , A_1C_1 , A_1C_2 , A_1C_3 e A_2C_1 apresentaram diferenças significativas na quantidade máxima liberada (Q_{max}), e as formulações A_2B_2 , A_3B_3 , A_0C_3 , A_1C_1 , A_1C_2 , A_1C_3 e A_2C_1 apresentaram diferenças significativas nos resultados obtidos através do parâmetro farmacocinético AUC.

Os resultados obtidos mostraram que as formulações contendo partículas de dimensões diferenciadas apresentaram parâmetros farmacocinéticos variados, evidenciando a importância do conhecimento do tamanho das partículas no momento em que o formulador está desenvolvendo uma formulação.

Através dos resultados obtidos, observa-se a influência do tamanho de partículas na liberação do fármaco contido em sistemas matriciais, o que nos leva a ressaltar a necessidade de que seja conhecido e padronizado o tamanho das partículas sólidas durante a fase de pré-formulação, como elemento capaz de alterar a liberação e conseqüente atividade terapêutica do fármaco veiculado em sistemas matriciais.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8- Referências Bibliográficas

ANSEL, H.C., POPOVICK, N.G., ALLEN, L.V. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 6.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1995. v.6, cap.3, p.61-66.

ALLEN, T. Particle size measurement. London: Chapman and Hall, 1981. v.3, p.103-213, 464-513, 582-619.

AROSON, H. Corretion factor for dissolution profile calculations. J. Pharm. Sci., Rockville, v.82, p.1190, 1993.

BAIN, D.F., MUNDAY, D.L., SMITH, A. Modulation of rifampicin release from espray-dried microspheres using combinations of poly (DL-lactide). J. Microencapsulation. London, v.16, n.3, p.369-385, 1999.

BAIN, D.F., MUNDAY, D.L., SMITH, A. Solvent influence on spray-dried biodegradable microspheres. J. Microencapsulation, London, v.16, n.4, p.453-474, 1999.

BAMBA, M., PUISIEUX, F., MARTY, J.P., CARSTENSEN, J.T. Release mechanisms in gelforming sustained release preparations. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.2, p.307-315, 1979.

De acordo com a norma NBR 6023/89 preconizada pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE INDEX (CASSI) 1994.

BOSCÖ, M.T.M., HINSYOSO, J.O., CLARAMONTE, M.D.C., SALEM, L.
Statistical comparison of two methods of dissolution of sustained release theophylline tablets. Drug dev. Ind. Pharm., New York, v.22, n.7, p.595-601, 1996.

BOUCKAERT, S., MASSART, D.L., MASSART, B., REMON, J.P.
Optimization of a granulation procedure for a hydrophylic matrix tablet. Using experimental design. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.22, n.4, p.321-327, 1996.

BRAMANTI, G., MAZZI, G., MURA, P., PINZAUTI, E.L.P., PAPINI, P. Studio in vitro sulla velocità di assorbimento intestinale di farmaci poco solubili con diversa granulometria. Boll. Chim. Farm., Milano, v.119, n.5, p.267-274, 1980.

BREWER, G.A. Isoniazid. In: FLOREY, K., ed. Analytical profiles of drug substances. London: Academic Press, 1977. v.6, p.183-258.

BRITISH Pharmacopeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 1993. v.1, p.363-364, v.2, p.580-582.

BURI, P.P., DOELKER, E. Formulation des comprimés à libération prolongée. II. Matrices hydrophiles. Pharm. Acta Helv., Zurich, v.55, n.7/8, p.189-197, 1980.

CAPAN, Y. Influence of technological on formulation of sustained release tablets. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v. 15, n. 6/7, p.927-956, 1989.

- CÁRCAMO, E.C. Cinetica de dissolucion de medicamentos. Washington: OEA, 1981. 102p. (Série de Química, n.24).
- CHATTARAJ, S.C., DAS, S.K. Effect of formulation variables on dissolution profile of diclofenac sodium from ethyl and hydroxypropylmethylcellulose tablets. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.22, n.7, p.555-559, 1996.
- COLOMBO, P., BETTINI, R., MASSIMO, G., CATILLANI, P.L., SANTI, P., PEPPAS, N.A. Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. J. Pharm. Sci., Oxford, v.84, n.8, p.991-997, 1995.
- DABBAGH, M.A., FORD, J.L., RUBSTEIN, M.H., HOGAN, J.E. Effects of particle size, compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethylcellulose. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.140, p.85-95, 1996.
- DEVI, K.P., RAO, K.V.R., BAVEJA, S., FATHI, M., ROTH, M. Zero-order release formulation of oxprenolol hydrochloride with swelling and erosion control. Pharm. Res., Stuttgart, v.6, n.4, p.313-317, 1989.
- EFENTAKIS, M., VLACHOU, M., CHOULIS, N.H. Effects of excipients on swelling and drug release from compressed matrices. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.23, n.1, p.107-112, 1997.
- ETZLER, F.M., SANDERSON, M.S. Particle size analysis: a comparative study of various methods. Part. Part. Syst. Charact., Weinheim, v.12, p.217-224, 1995.

FABRE, H., SUN, S.W., MANDROU, B., MAILLOLS, H. Assay validation for active ingredient in a pharmaceutical formulation: practical approach using ultraviolet spectrophotometry. Analyst, London, v.118, p.1061-1064, 1993.

FARMACOPÉIA brasileira 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt 1.

FEELY, L.C., DAVIS, S.S. The influence of polymeric excipients on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.44, p.131-139, 1988.

FIGE, E.F., HAGEN, T.A. Preformulation. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L., eds. The theory and practice of industrial pharmacy. 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. p.171-195.

FLYNN, G.L. YALKOWSKY, S.H., ROSEMAN, T.J. Mass transport phenomena and models: theoretical concepts. J. Pharm. Sci., Oxford, v.63, n.4, p.479-510, 1974.

FORD, J.L., RUBINSTEIN, M.H., HOGAN, J.E. Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropylmethylcellulose matrices. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.44, p.327-338, 1985.

FORD, J.L., RUBINSTEIN, M.H., MECAUL, F., HOGAN, J.E., EDGAR, P.J. Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.40, p.223-234, 1987.

- FORD, J.L., MITCHELL, K., SAWH, D., RAMDOUR, S., ARMSTRONG, D.J., ELLIOTT, P.N.C., ROSTRON, C., HOGAN, J.E. Hydroxypropylmethylcellulose matrix containing propranolol hydrochloride and sodium dodecyl sulphate. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.71, p.213-221, 1991.
- GALLO, G.G., RADAELLI, P. Rifampin. In: FLOREY, K., ed. Analytical profiles of drug substances. Orlando: Academic Press, 1976. v.5, p.468-513.
- GIBALDI, M., Biopharmaceutics. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L., eds. The theory and practice of industrial pharmacy. 2.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. cap.3, p.103-104.
- HANCOCK, B.C., YORK, P., ROWE, R.C. The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.148, p.1-21, 1997.
- HARVEY, S.C. Antimicrobial drugs. In: GENNARO, A.R., ed. Remington's pharmaceutical sciences. 18.ed. Easton: Mack, 1990. cap.62, p.1222.
- HASKEL, R.J. Characterization of submicron systems via optical methods. J. Pharm. Sci., Oxford, v.87, n.2, p.125-129, 1998.
- HELMAN, J. Farmacotecnia: teorica y pratica. México: Continental, 1980. v.4, cap.30, p.1102-1185.
- HERMAN, J., REMON, J.P. Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. II. In vitro drug release evaluation of thermally modified starches. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.56, p.65-70, 1989.

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

HIGUCHI, T., RAO, A.N., BUSSE, L.W., SWINTOSKY, J.V. The physics of tablets compression. II. The influence of degree of compression on properties of tablets. J. Am. Pharm. Assoc., Washington, v.42, p.194-200, 1953.

HUTCHINGS, A., MONIE, R.D., SPROGG, B., ROUTLEDGE, P.A. High-performance liquid chromatography analysis of isoniazid and acetylisoniazid in biological fluids. J. Chromatogr., Amsterdam, v.277, p.385-390, 1983.

JACOB, J.T., PLEIN, E.M. Factors affecting dissolution rate of medicaments from tablets II. Effect of binder concentration, tablet hardness, and storage conditions on the dissolution rate of phenobarbital from tablets. J. Pharm. Sci., Washington, v.57, p.802-805, 1968.

JALAL, I., ZMAILY, E., NAJIB, N. Dissolution Kinetics of commercially available controlled release theophylline preparations. Int. J. Pharm., Amsterdam, v. 52, p. 63-70, 1989.

JANOT, M.M. Operações farmacêuticas. In: LE HIR, A. Noções de farmácia galênica. 6.ed. Paris: Organização Andrei, 1997. p.137-153.

KEERASHI, H., KAMI, H., SUNADA, H. Influence of physicochemical properties on drug release rate from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. Chem. Pharm. Bull., Tokyo, v.44, n.4, p.829-832, 1996.

- KWAN, K.C., DOBRINSKA, M.R., ROGERS, J.D., TILL, A.E. Biopharmaceutics. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L., eds. The theory and practice of industrial pharmacy. 3.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. Section II, p.221-227.
- KHAN, G.M., JIABI, Z. Preparation, characterization, and dissolution studies of ibuprofen solid dispersions using polyethylene glycol (PEG), talc, and PEG-talc as dispersion carriers. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.24, n.5, p.455-462, 1998.
- KHAN, Z.I. Recent trends and progress in sustained a controled oral delivery of some water soluble drugs: morphine salts, diltiazem and captopril. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.21, n.9, 1037-1070, 1995.
- LEE, J., PARK, J., CHOI, T.W.. Synthesis and characterization of CaO-stabilized ZrO₂ fine powders for oxygen ionic conductors. J. Mater. Sci., Hingham, v.31, p.2833-2838, 1996.
- LEUNG, S.S., PADDEN, B.E., MUNSON, E.J., GRANT, D.J.W. Solid-state characterization of two polymorphs of aspartame hemihydrate. J. Pharm.Sci., Washington, v.87, n.4, p.501-507, 1998.
- 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, p.1047-1051, 1963.
- LIEBERMAN, H.A., LACHMAN, L., SCHWARTZ, J.B. Pharmaceutical dosage forms: tablets. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1990. v.2, 616p.

- LIMA, C.M., COSTA, P., FERREIRA, D.C., LOBO, J.M.S. Comprimidos de dipirona obtidos por diferentes processos de granulação: estudo comparativo das velocidades de dissolução e permeação *in-vitro*. Rev. Port. Farm., Lisboa, v.47, n.3, p.95-100, 1997.
- LIU, C.H., CHEN, S.C., KAO, Y.H., KAO, C.C., SOKOLOSKI, T.D., SHEU, M.T. Properties of hydroxypropylmethylcellulose granules produced by water spraying. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.100, p.241-248. 1993.
- MARTINDALE, W.H. The extra pharmacopoeia. 30.ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1993. p.174-178, 197-200.
- MELIA, C.D., RAJABI-SIAHBOOMI, A.R., HODSDON, J.A., MITCHELL, J.R. Structure and behaviour of hydrophylic matrix sustained release dosage forms: 1. The origin and mechanism of formation of gas bubbles in the hydrated surface layer. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.100, p.263-269, 1993.
- MERCK index. 12.ed. Whitehouse Station, 1996. p.885. 1413-1415.
- MITCHELL, K., FORD, J.L., AMSTRONG, D.J., ELLIOTT, P.N.C., HOGAN, J.E., ROSTRON, C. The influence of the particle size of hydroxypropylmethylcellulose K 15M on its hydration and performance in matrix tablets. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.100, p.175-179, 1993.
- MOHAMMAD, A.D., FORD, J.L., RUSTEIN, M.H., HOGAN, E.J. Effects of polymer particle size, compaction pressure and hydrophilic polymer on drug release from matrices containing ethylcellulose. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.140, p.85-95, 1996.

- NAVARRO, A., BALLESTEROS, M.P. Dissolution efficiency and release kinetics of three diclofenac sodium controlled-release formulations. S.T.P. Pharma Prat., Paris, v.4, n.2, p.108-115, 1994.
- NOBLE, C.A., PRATHER, K.A. Single particle characterization of albuterol: metered dosage inhaler aerosol in near real-time. Aerosol Sci. Technol., New York, v.29, n.4, p.294-306, 1998.
- NOKHODCHI, A., RUBINSTEIN, M.H., FORD, J.L. The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.126, p.189-197, 1995.
- NOKHODCHI, A., FARID, D.J., NAJAFI, M., ADRANGUI, M. Studies on controlled-release formulations of diclofenac sodium. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.23, n.11, p.1019-1023, 1997.
- O'CONNOR, R.E., RIPPIE, E.G. Powders. In GENNARO, A.R., ed. Remington's pharmaceutical sciences. 18.ed. Easton: Mack, 1990. cap. 88, p. 1615-1632.
- OLMO, I.G., GHALY, E. Evaluation of two dextrose-based directly compressible excipients. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.24, n.8, p.771-778, 1998.
- PALOMO, M.E., BALLESTEROS, M.P., FRUTOS, P. Diclofenac sodium microcapsules: in vitro testing considerations. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.23, n.3, p.273-283, 1997.

PARAB, P.V., OH, C.K., RITSCHER, W.A. Sustained release from precirol (glycerol palmito-stearate) matrix. Effect of mannitol and hydroxypropylmethylcellulose on the release of theophylline. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.12, n.8/9, p.1309-1327, 1986.

PARROT, E.L. Milling. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L., eds. The theory and practice of industrial pharmacy. 2.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1976. cap.15, p.476-485.

POVICH, M.N.C., JHON, C. Handbook of pharmaceutical excipients. Washington: American Pharmaceutical Association, p.138-140, 1986.

PRISTA, N.L., CORREIA, A. A., MORGADO, R. Tecnologia farmacêutica. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. v.1, p.200-300 e 325.

RAVIN, L.J., RADEBAUGH, G.W. Preformulation. In GENNARO, A.R., ed. Remington's pharmaceutical sciences. 18.ed. Easton: Mack, 1990. cap.75, p.1435-1445.

RUDDY, S.B., MATUSZEWSKA, B.K., GRIM, Y.A., OSTOVIC, D., STOREY, D.E. Design and characterization of surfactant-enriched tablet formulation for oral delivery of a poorly water-soluble immunosuppressive agent. Int. J. Pharm., Amsterdam, v.182, p.173-186, 1999.

SADEG, N., PERTAT, N., DUTERTRE, H., DUMONTET, M. Rapid specific and sensitive method for isoniazid determination in serum. J. Chromatogr. B: Biomed. Appl., Amsterdam, v.675, p.113-117, 1996.

- SALEH, S.I., KHIDER, S.H., AIACHE, J.M., BEYSSAC, E., CAMACHO, R.
Comparative dissolution profiles of five internationally-available sustained-release diclofenac dosage forms. S.T.P. Pharma Sci., Paris, v.2, n.3, p.242-246, 1992.
- SCHIERHOLZ, J.M., PULVERER, G. Investigation of a rifampin, fusidic-acid and mupirocin release silicone catheter. Biomaterials, Guilford, v.19, p.2065-2074, 1998.
- SIEGEL, S. Estatística não paramétrica. São Paulo: McGraw, 1975. p. 201-245.
- SHAMI, E.G., DUDZINSKI, J.R., LANTZ, R.J.Jr. Preformulation. In: LACHAMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L., eds. The theory and practice of industrial pharmacy. 2.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1976. cap.1, p.1-31.
- SOARES, I.C. Sistemas matriciais – Otimização de fórmulas de comprimidos do tipo matriz inerte contendo os agentes tuberculostáticos rifampicina e isoniazida. Tese para obtenção do grau de Doutor, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, 1992.
- STAMM, A. Process and dosage form controls : Formulations factors. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v. 15, n.(6-7), p. 965-974, 1989.
- TAYLOR, L.S., YORK, P. Characterization of the phase transitions of trehalose dihydrate on heating and subsequent dehydration. J. Pharm. Sci., Oxford, v.87, n.3, p.347-355, 1998.

- TROMELIN, A., HABILLON, S., ANDRÈS, C., POURCELOT, Y., CHAILLOT, B. Relationship between particle size and dissolution rate of bulk powders and sieving characterized fractions of two qualities of orthoboric acid. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.22, n.9/10, 977-986, 1996.
- UNITED States Pharmacopeia: national formulary. 20.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1980. p.971-972.
- UNITED States Pharmacopeia: national formulary. 23.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1995. p.1381-1383, 1791-1793.
- VAZQUES, M.J., PÉREZ, M.B., GOMES, A.J.L., MARTINEZ, P.R., SOUTO, C., CONCEIRO, A. Influence of technological variables on release of drugs from hydrophilic matrices. Drug dev. Ind. Pharm. New York. v.10, p.1355-1375. 1992
- VERGER, M.L., FLUCKIGER, L., KIM, Y., HOFFMAN, M., MAINCENT, P. Preparation and characterization of nanoparticles containing an antihypertensive agent. European j. Pharm. Biopharm. France, v.46, p.137-143, 1998.
- WADKE, D.A., JACOBSON, H. Preformulation testing. In: LIEBERMAN, H.A., LACHMAN, L. eds. Pharmaceutical dosage forms: tablets. New York: Marcel Dekker, 1980. v.1, cap.1, p.1-35.
- WAN, L.S.C., HENG, P.W.S., WONG, L.F. Relationship between swelling and drug release in hydrophilic matrix. Drug Dev. Ind. Pharm., New York, v.19, n.10, p.1201-1210, 1993.

YAJIMA, T., ITAI, S., HAYASHI, H., TAKAYAMA, K., NAGAI, T. Optimization of size distribution of granules for tablet compression. Chem. Pharm. Bull., Tokyo, v.44, n.5, 1056–1060, 1996.

ABSTRACT

Abstract

The present work studies the solid particle size's influence of the rifampin and hydroxypropylmethylcellulose in kinetic release profile of the drug in matrix systems. The matrix tablets were formed by HPMC (A), isoniazid (B) and rifampin (C). The powders were classified by sieving in four different particle size distribution.

	Particle size (t)			
	A ₀ , B ₀ , C ₀	A ₁ , B ₁ , C ₁	A ₂ , B ₂ , C ₂	A ₃ , B ₃ , C ₃
Sieve opening (mm)	Not homogenized	t ≥ 0,42	0,177 < t < 0,250	t < 0,150
Sieve number	-	40	80	100

t = particle size (mm); A= HPMC; B= isoniazid; C= rifampin

The twenty formulations were prepared by direct compression of the rifampin or isoniazid (150 mg), magnesium stearat (2,5 mg) and HPMC in order to obtain tablets of 250 mg. The formulations were obtained by the combination of the powders, in A₀B₀, A₁B₁, A₂B₂, A₃B₃, A₀C₀, A₀C₁, A₀C₂, A₀C₃, A₁C₀, A₁C₁, A₁C₂, A₁C₃, A₂C₀, A₂C₁, A₂C₂, A₂C₃, A₃C₃, A₃C₁, A₃C₂, A₃C₃. The drug release was studied by the dissolution and quantification assay. The dissolution curve represents the accumulated drug release during a period of 10 hours. The matrices dissolution profiles are upset by divergence the drugs and HPMC particle size in formulation. The estatistic analyse (teste t) the pharmacokinetic parameter (Q_{max} and AUC) show that the formulations A₁B₁, A₂B₂, A₃B₃, A₁C₁, A₁C₂, A₁C₃ and A₂C₁ are significantly differents when compare whitth the standard tablets.