

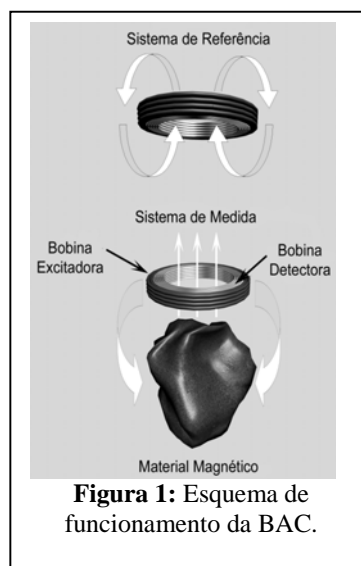
INFLUÊNCIA DA FORÇA DE COMPRESSÃO NA DESINTEGRAÇÃO DE COMPRIMIDOS MAGNÉTICOS AVALIADOS IN VITRO POR BIOSUSCEPTOMETRIA AC

Ricardo Goulart da Silva, Luciana Aparecida Corá, José Ricardo de Arruda Miranda
Física Médica – Departamento de Física e Biofísica – Instituto de Biociências de Botucatu.

A administração oral de drogas é uma prática comum na terapia e as formas farmacêuticas (FF) sólidas são amplamente utilizadas. A liberação do princípio ativo, através do processo de desintegração, pode ocorrer em diferentes locais no trato gastrointestinal (TGI) humano (Melia and Davis, 1989). Logo, avaliar estas formulações durante a permanência no TGI contribui com informações relevantes sobre sua performance e como as variáveis fisiológicas podem interferir na desintegração e absorção dessas drogas. Geralmente, estes estudos são realizados através da cintilografia, porém técnicas alternativas têm sido propostas. Neste contexto, a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) merece destaque, uma vez que foi pioneira no estudo para avaliar a desintegração de FF magnéticas no TGI humano (Corá et al, 2005 a, b, 2006). Deste modo, o objetivo deste trabalho foi empregar um sistema de BAC com multisensores para caracterizar o processo de desintegração de comprimidos magnéticos *in vitro*, alterando a força de compressão (1000 a 5000 lb/pol²), através de sinais e imagens magnéticas e realizar simulação física/matemática para comparar com modelos existentes na literatura.

O susceptômetro AC é um sensor magnético que usa uma bobina de indução como referência e uma outra para detectar o sinal magnético (Corá et al. 2005a). Este sensor possui dois pares de bobinas em um arranjo coaxial, sendo cada par composto por uma bobina de excitação (externa) e outra para a detecção dos sinais (interna), arranjadas na configuração gradiométrica de primeira ordem. Se não há um material magnético perto de sensor, o sinal de saída é muito baixo. Aproximando-se uma massa magnética em um dos lados do susceptômetro, ocorrerá um desbalanceamento nos fluxos magnéticos do sistema gradiométrico. O fluxo magnético resultante do acoplamento entre a massa magnética e a bobina detectora permite a detecção e o monitoramento desse material (Figura 1).

Para avaliar o processo de desintegração, foram obtidos comprimidos com 1,00 g de ferrita (MnFe_2O_4) e 0,60 g de excipientes por compressão direta de 1000 até 5000 lb/pol², com variação de 1000 lb/pol² e revestidos por polímeros acrílicos com a solubilidade pH-dependente (Eudragit[®] E100 – Röhm, Germany).



Um béquer contendo 1,5 l de solução ácida (HCl 0,1N - pH 1,2) foi posicionado em frente ao sistema multisensores e cada comprimido foi inserido nessa solução, simulando-se a ingestão por um voluntário. Os sinais foram adquiridos concomitantemente durante 20 minutos, sendo a solução substituída entre cada experimento.

O processamento dos sinais e obtenção das imagens foram realizados em ambiente MatLab®(Mathworks, Inc), seguindo procedimentos adotados por Corá et al. (2005). O tempo para o início do processo de desintegração (t_{50}) foi calculado para um aumento de 50% no número de pixels da área imageada (Corá et al, 2005b).

A figura abaixo representa a desintegração de um comprimido com prensagem 4000 lb/pol² e as imagens magnéticas do processo de desintegração *in vitro*.

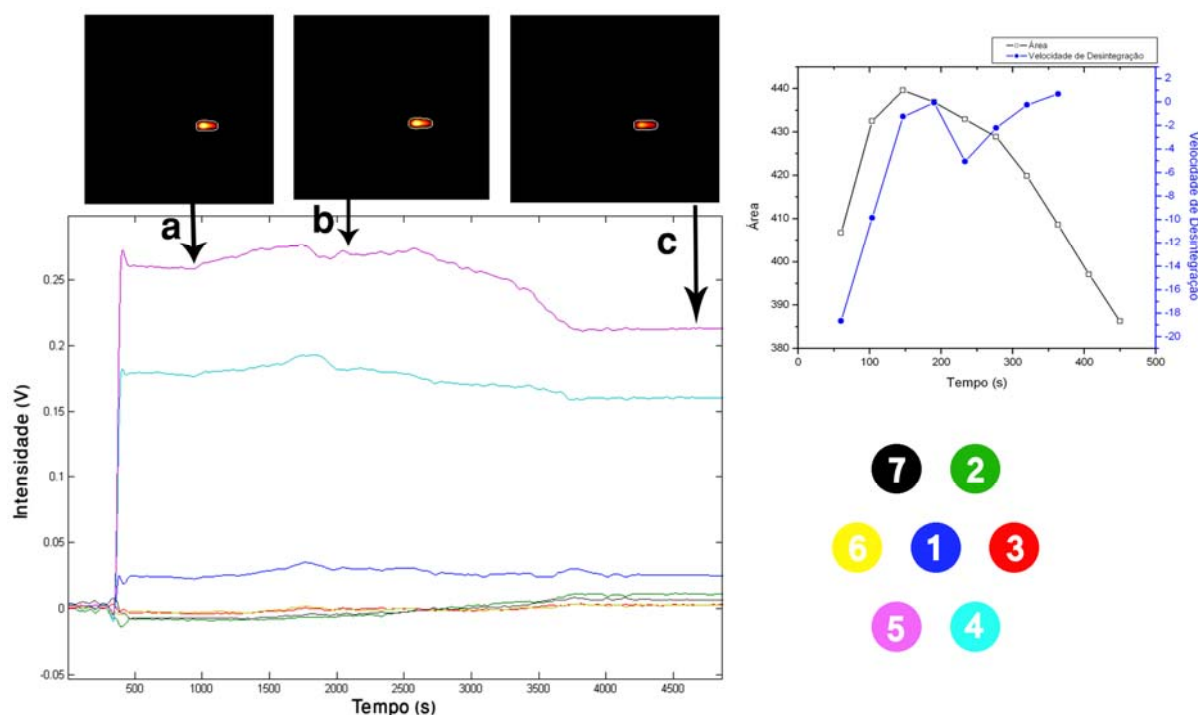


Figura 2: Sinais e imagens magnéticas do processo de desintegração de um comprimido *in vitro*. As setas a, b e c indicam, respectivamente, o início, um instante intermediário e a completa desintegração. Os *insets* representam a quantificação do processo de desintegração (variação da área imageada) e o posicionamento dos multisensores.

O comportamento da área e da velocidade de desintegração em função do tempo é exibido juntamente com o sinal e o esquema de cores também é mostrado. Nesse caso, **a** representa o início da desintegração, **b** um instante intermediário e **c** o final da desintegração.

A tabela 1 resume os valores médios de t_{50} encontrados para todas as medidas realizadas, além dos desvios respectivos, sendo que foram feitas 10 medidas para cada tipo de prensagem resultando num total de 50 medidas.

Tabela 1: Tempo médio (segundos) para o início do processo de desintegração (t_{50})

	Tipo de Prensagem (lb/pol ²)				
	1 mil	2 mil	3 mil	4 mil	5 mil
T_{50} médio	50.00	60.00	76.25	122.78	226.25
Desvio	± 7.09	± 21.60	± 19.30	± 6.67	± 15.98

A análise dos resultados mostra que o tempo de desintegração de formas farmacêuticas sólidas é um processo dependente da força de compressão aplicada. Os resultados demonstram que a BAC é uma ótima alternativa para avaliar processos de FF sólidas e pode ser empregada como procedimento de controle de qualidade dessas formulações. O perfil do tempo de desintegração em função da força de compressão está de acordo com os resultados e modelos apresentado na literatura. A BAC multisensores é uma método promissor e vem demonstrando acurácia para monitorar o processo de desintegração de formas farmacêuticas magnéticas *in vitro* e *in vivo*, com a vantagem de ser livre de radiação. A BAC é uma ferramenta valiosa com aplicabilidade para o controle de qualidade em tecnologia farmacêutica.

Agradecimentos: Almapal S/A, FAPESP (n° do processo: 05/05193-5), CAPES.

Melia, C.D.; Davis, S.S. Review article: mechanisms of drug release from tablets and capsules .I: disintegration. *Aliment. Pharmacol. Ther.*,v.3, p.223-232,1989.

Corá, L.A.; Romeiro, F.G.; Stelzer, M.; Américo, M.F.; Oliveira, R.B.; Baffa O. and Miranda, J.R.A. AC biosusceptometry in the study of drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57: 1223–1241, 2005a.

Corá, L.A.; Andreis, U.; Romeiro, F.G.; Américo, M.F.; Oliveira, R.B.; Baffa, O. and Miranda, J.R.A. Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by ac biosusceptometry. *Phys. Med. Biol.* 50: 5523-5534, 2005b.

Corá, L.A., Romeiro, F.G.; Américo, M.F.; Stelzer, M.; Oliveira, R.B.; Baffa, O. and Miranda, J.R.A. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by AC biosusceptometry. Eur. J. Pharmac. Sci.v.27, p.1-8, 2006 a.