

# MODELOS MATEMÁTICOS E FÍSICO-QUÍMICA DA DIFUSÃO

AGNES, E. J. e GONZÁLEZ ORTEGA, G.

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas CPGCF, Faculdade de Farmácia, UFRGS.

**RESUMO:** Vários modelos matemáticos são propostos para avaliar o perfil de difusão de fármacos. Todos indicam fatores e/ou constantes, puramente matemáticos ou mecanicísticos, determinados para elucidar fenômenos ocorrentes na difusão destas substâncias em diferentes meios. Esta revisão expõe e relaciona aspectos matemáticos e físico-químicos da difusão de fármacos.

**UNITERMOS:** difusão, modelos matemáticos, físico-química.

**ABSTRACT: MATHEMATICAL MODELS AND PHYSICOCHEMICAL APPROACH OF DIFFUSION.** Many mathematical models are proposed in order to evaluate diffusion profiles of drugs. All of such expressions consider factors and/or constants, purely of mathematical or mecanistical order, to assess diffusional behaviour of such substances in different media. This revision article presents and evaluates mathematical and physicochemical aspects of drug diffusion.

**KEYWORDS:** Mathematical design, physicochemistry; diffusion

## 1 INTRODUÇÃO

Existem diversos modelos propostos para descrever e analisar o perfil de dissolução de fármacos, quando  $f$ , a variável de resposta, é uma função do tempo. A interpretação quantitativa dos valores obtidos em um ensaio de dissolução/difusão é facilitada através do emprego de uma equação matemática, capaz de transformar a curva de dissolução em função de algum outro parâmetro relatado para a forma farmacêutica sob análise. O tipo de fármaco, polimorfismo, cristalinidade, tamanho da partícula, solubilidade e quantidade na forma farmacêutica podem influenciar o perfil de dissolução/difusão desse fármaco (SALOMON e DOELKER, 1980; EL-ARINI e LEUENBERGER, 1995).

De modo geral, quando um fármaco solúvel em água é incorporado em uma matriz, a liberação desse ocorre mais facilmente por difusão, se comparado com outro fármaco pouco solúvel. Neste último caso, a liberação está associada a processos de intumescimento e/ou de erosão da matriz. As diferenças na solubilidade, nos fatores que determinam a solubilidade e a participação de diferentes processos explicam o motivo pelo qual, um mesmo fármaco, quando incorporado em uma matriz polimérica, pode apresentar comportamento diferenciados. A própria complexidade dos processos envolvidos justificam a utilização freqüente de equações empíricas. Contudo,

quando o objetivo é estabelecer similitudes ou dissimilitudes entre perfis de dissolução e/ou liberação, é fortemente recomendada a aplicação de métodos estatísticos.

Para COLOMBO e col. (1999), a concentração e a solubilidade do fármaco são fatores determinantes do perfil e liberação apresentado por um fármaco contido numa matriz polimérica. Utilizando um fármaco muito solúvel (fosfato de bufomedil pirodoxal, solubilidade de  $0,65 \text{ g/cm}^3$ ), a velocidade do frente de difusão foi diretamente proporcional à quantidade de fármaco na formulação (10, 20, 30, 40, 60 e 80 %). BETTINI e col. (2001) avaliaram as características de liberação de fármacos, com solubilidades diferentes, incorporados em matrizes de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Os resultados mostraram que a velocidade e a quantidade de fármaco liberado pela matriz intumescível foram dependentes, não somente da difusão e da dissolução, mas também do deslocamento do fármaco não dissolvido dentro da matriz. A presença de partículas sólidas oferece um obstáculo para as cadeias do polímero, diminuindo a resistência do gel à erosão. Como consequência, a matriz começa a sofrer mais erosão, acelerando liberação depois que a matriz passa completamente para o estado de borracha. Este fenômeno é mais acentuado quando uma quantidade considerável de partículas sólidas de

fármaco permanece na fase de gel, o que é próprio de fármacos pouco solúveis ou com velocidade de dissolução lenta.

O presente trabalho de revisão tem como objetivo relacionar modelos matemáticos de perfis de difusão com as propriedades físico-químicas dos fármacos e dos excipientes, tentando elucidar ou prever fenômenos difusionais.

## 2 CÁLCULO DE FLUXO MÁXIMO (J) SEGUNDO A PRIMEIRA LEI DE FICK

O fenômeno da difusão é definido como um processo de transferência de massas, provocado por um movimento molecular aleatório associado a um gradiente de concentração (MARTIN *et al.*, 1993). Ou seja, entende-se como difusão o transporte de massa de moléculas individuais através de uma barreira ou do espaço livre, que ocorre segundo um processo aleatório, e depende de um gradiente de concentração (NETZ e ORTEGA, 2002). A difusão de uma substância dissolvida em uma região de alta concentração para uma região de baixa concentração é um processo espontâneo provocado pela energia de movimentação térmica das moléculas e que implica na diminuição da energia livre do sistema (TARÇA, 1991).

Existem vários conceitos que envolvem este fenômeno e a necessidade de diferenciá-los fica evidente pois, *a priori*, parecem indicar a mesma coisa.

### 2.1 Coeficiente de Difusão

A medida da tendência de uma substância de difundir-se é dada pela equação de Sutherland – Einstein (TARÇA, 1991):

$$D = \frac{RT}{6\pi r \eta N}$$

onde,  $R$  é a constante universal dos gases ( $8,314 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$ ),  $T$  a temperatura termodinâmica (K),  $r$  o raio da molécula,  $\eta$  a viscosidade do meio (Pa s), e  $N$  o número de Avogadro ( $6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$ ).

Pela observação da equação acima, verifica-se que o coeficiente de difusão tem unidades de área e tempo ( $\text{m}^2/\text{s}$ ) e depende de parâmetros vinculados à molécula e ao solvente. Quando trata-se de macromoléculas, a equação é modificada de modo a contemplar o fator forma da molécula, sendo expressa como:

$$D = \frac{RT}{6\pi r \eta N} \sqrt[3]{\frac{4\pi N}{3M\bar{V}}}$$

onde,  $M$  é a massa molecular e  $\bar{V}$  o volume específico parcial, que apresenta valores muito próximos ao volume ocupado por um grama de polímero (NETZ e ORTEGA, 2002).

Entretanto,  $D$  não é propriamente uma constante, uma vez que depende da temperatura, pressão, propriedades do solvente, natureza química e da concentração do difusante, principalmente quando este está em concentrações elevadas (MARTIN *et al.*, 1993)

### 2.2 Coeficiente de permeabilidade

O coeficiente de permeabilidade ( $P$ ) é definido como a velocidade de difusão do difusante no meio e equivale à distância que o fármaco percorre por unidade de tempo, pressupondo uma similitude com a velocidade linear. Consequentemente,  $P$  tem unidades de distância e tempo ( $\text{cm/s}$ ):

$$P = \frac{DK}{h} \text{ (cm/s),}$$

onde,  $K$  é o coeficiente de partição veículo/meio e  $h$  a espessura de membrana ou a distância percorrida pelo fármaco.

Alguns autores alertam sobre a possibilidade do uso inadequado de um segundo conceito de permeabilidade ( $P = DK$ ), utilizado quando  $D$  e  $K$  não são conhecidos ou determinados de modo independente (MARTIN, *et al.*, 1994; TARÇA, 1991).

## 3 PRIMEIRA LEI DE FICK

A Primeira Lei de Fick descreve, em termos de cinética, o movimento de passagem das moléculas através do meio (TARÇA, 1991). O fluxo ( $J$ ) expressa a quantidade de massa (g ou mol) de substância que passa por unidade de área ( $\text{cm}^2$ ) e unidade de tempo (s), segundo a equação

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} = D \cdot \frac{dC}{dX} \text{ (g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}\text{),}$$

onde,  $M$  é a quantidade de substância difundida (g ou mol),  $S$  a área de difusão ( $\text{cm}^2$ ),  $t$  o tempo (s),  $D$  o coeficiente de difusão ( $\text{cm}^2/\text{s}$ ),  $C$  a concentração ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) e  $x$  a distância percorrida pela molécula (cm).

## 4 SEGUNDA LEI DE FICK

A Segunda Lei de Fick trata do transporte de massa em função da mudança de concentração em relação ao tempo e a um espaço tridimensional. Logo, define melhor a localização da massa que está difundindo dentro do sistema

tridimensional (MARTIN *et al.* 1993), conforme descrito pelas duas equações abaixo:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad \text{ou,}$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right)$$

Através desta última equação, é possível representar, de modo preferencial, a difusão na direção  $x$ , enfatizando-se as mudanças de concentração em três dimensões.

## 5 CINÉTICA DE ORDEM ZERO

A dissolução de fármacos contidos em formas farmacêuticas não desagregáveis e que liberam o fármaco muito lentamente (considerando que não há mudanças nas condições de equilíbrio) pode ser representada pela equação:

$$W_0 - W_i = Kt$$

onde,  $W_0$  é a massa inicial de fármaco na forma farmacêutica,  $W_i$  a massa de fármaco remanescente na forma farmacêutica, no tempo  $t$ , e  $K$  a constante de proporcionalidade. Dividindo esta equação por  $W_0$  e simplificando, pode-se inferir que:

$$f_i = K_0 t$$

onde,  $f_i = 1 - (W_i/W_0)$  representa a fração de fármaco dissolvido no tempo  $t$  e  $K_0$  é a constante da *velocidade aparente de dissolução*. A representação gráfica da equação acima resulta em uma reta, onde o coeficiente angular corresponde a  $K_0$ .

Esta relação pode ser encontrada em diversas formas farmacêuticas, por exemplo, em matrizes transdérmicas de liberação lenta (VARELAS *et al.*, 1995), formas revestidas, sistemas osmóticos. As formas farmacêuticas que apresentam este tipo de perfil de liberação são próprias de sistemas ideais de liberação prolongada. A equação acima também pode ser expressa em termos de concentração, ou seja,

$$C_i = C_0 + K_0 t$$

onde  $C_i$  é a concentração de fármaco dissolvido no tempo  $t$ ,  $C_0$  a concentração inicial de fármaco dissolvido (em geral,  $C_0 = 0$ ) e  $K_0$  a constante de ordem zero.

## 6 CINÉTICA DE PRIMEIRA ORDEM

Este modelo tem sido usado para descrever absorção e/ou eliminação de vários fármacos,

entretanto é difícil conceituar esta cinética em uma teoria básica. O fenômeno de dissolução de uma partícula sólida em um líquido implica em uma ação superficial, e pode ser visto pela equação de Noyes-Whitney:

$$\frac{dC}{dt} = K(C_s - C)$$

onde,  $C$  é a concentração do soluto no tempo  $t$ ,  $C_s$  a solubilidade de equilíbrio na temperatura do experimento e  $K$  a constante de primeira ordem. Esta equação foi alterada incorporando a variável superfície de acesso ou de contato(s):

$$\frac{dC}{dt} = K_1 S(C_s - C)$$

onde,  $K_1$  é uma nova constante de proporcionalidade. Usando a Primeira Lei de Fick, é possível estabelecer uma relação para a constante  $K_1$ :

$$K_1 = \frac{D}{Vh}$$

onde  $D$  é o coeficiente de difusão no meio de dissolução,  $V$  o volume do líquido de dissolução e  $h$  a largura da camada de difusão. Hixson e Crowell propuseram a modificação da equação de Noyes-Whitney, chegando à seguinte expressão:

$$\frac{dW}{dt} = KS(C_s - C)$$

onde,  $W$  é a quantidade de fármaco solúvel no tempo  $t$ ,  $dW/dt$  a razão de passagem do soluto para a solução no tempo  $t$ ,  $S$  a superfície de dissolução e  $K$  a constante de proporcionalidade.

Multiplicando ambos termos da equação anterior por  $V$ , fazendo  $K$  igual a  $K_1 V$  e considerando que  $K = \frac{D}{h}$ , a equação proposta por Hixson e Crowell pode ser rescrita da seguinte maneira:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{KS}{V} (VC_s - W) = k(VC_s - W)$$

onde,  $k = k_1 S$ .

Se uma forma farmacêutica mantém uma área constante em condições ideais (condição *sink*), então é possível usar a última equação, que após integração resulta em:

$$W = VC_s(1 - e^{-kt})$$

Esta equação pode ser transformada, aplicando logaritmos decimais em ambos os termos:

$$\log(VC_s - W) = \log VC_s - \frac{kt}{2.303}$$

Uma vez que o termo  $VC_s$  é igual a massa ( $Q$ ), a equação acima também pode ser escrita como:

$$\log Q_1 = \log Q_0 + \frac{K_1 t}{2.303}$$

onde,  $Q_1$  é a quantidade de fármaco liberado no tempo  $t$ ,  $Q_0$  a quantidade inicial de fármaco em solução e  $K_1$  a constante de primeira ordem.

Quando assim escrita, a equação acima corresponde a uma função linear, de modo que o gráfico do logaritmo decimal da quantidade liberada de fármaco em função do tempo resultará em uma reta, com coeficiente angular a  $K_1/2,303$  e coeficiente linear igual a  $\log Q_0$ .

Diversas formas farmacêuticas apresentam este tipo de cinética de liberação de primeira ordem. Para fármacos solúveis incorporados em matrizes porosas, por exemplo, a quantidade de fármaco liberada é proporcional à quantidade de fármaco remanescente no interior da matriz e, com isso, a quantidade de liberação de fármaco tende a diminuir com o tempo (MULYE e TURCO, 1995).

### 6.1 Modelo de Hixson-Crowell

Hixson e Crowell (1931), reconhecendo que a área da partícula regular é proporcional a raiz cúbica do seu volume, propuseram a equação abaixo, conhecida como Lei da Raiz Cúbica de Hixson-Crowell.

$$W_0^{1/3} - W_i^{1/3} = K_{HC} t$$

onde,  $W_0$  é a quantidade inicial de fármaco na forma farmacêutica,  $W_i$  a quantidade remanescente na forma farmacêutica, no tempo  $t$ , e  $K_{HC}$  a constante de incorporação, que relaciona superfície e volume.

Esta equação aplica-se a formas farmacêuticas tais como comprimidos, onde a dissolução ocorre em planos que são paralelos a superfície da forma farmacêutica e esta superfície

diminui proporcionalmente com o passar do tempo, de tal maneira que a forma geométrica se mantém basicamente constante durante todo o tempo.

Em termos de concentração, densidade do fármaco e número de partículas (esféricas), a equação de Hixson-Crowell também pode ser expressa como:

$$W_0^{1/3} - W_i^{1/3} = \frac{K' N^{1/3} DC_s t}{\delta}$$

onde,  $N$  é o número de partículas,  $K'$  uma constante que relaciona superfície, forma e densidade da partícula,  $D$  o coeficiente de difusão,  $C_s$  a solubilidade no equilíbrio (concentração de saturação) na temperatura do experimento e  $\delta$  a espessura da camada de difusão.

Os fatores de superfície de partículas cúbicas ou esféricas são constantes se a dissolução se mantém constante em todo o sistema. No caso de partículas com forma irregular isso não acontece, o que provoca desvios em relação aos valores teoricamente previstos através da equação de Hixson-Crowell.

Dividindo os termos da equação acima por  $W_0^{1/3}$  pode-se chegar à seguinte forma simplificada:

$$(1 - f_i)^{1/3} = 1 - K_\beta t$$

onde,  $f_i = 1 - (W_i/W_0)$  e representa a fração de fármaco dissolvido até o tempo  $t$  e  $K_\beta$  é uma constante de liberação.

A equação assim obtida representa uma função linear, quando a raiz cúbica da fração não liberada do fármaco é graficada contra o tempo de dissolução. Isto é verdadeiro se: as condições de equilíbrio não são modificadas e a superfície da partícula diminui proporcionalmente durante todo o tempo. Quando este modelo é utilizado, assume-se que a liberação é limitada pela velocidade de dissolução e não pela difusão, que poderá ocorrer através da matriz polimérica. Este modelo descreve os perfis de liberação de substâncias que mantêm sua forma geométrica durante a dissolução, somente diminuindo de tamanho (NIEBERGALL *et al.*, 1963; PRISTA *et al.*, 1995).

### 7 MODELO DE HIGUCHI

Entre os anos de 1961 e 1963, Higuchi desenvolveu diversos modelos teóricos destinados a descrever a liberação de fármacos, tanto pouco solúveis como muito solúveis, contidos em matrizes sólidas e semi-sólidas. As relações matemáticas desenvolvidas por Higuchi referem-

se a partículas de fármacos dispersas em matrizes homogêneas, colocadas em um meio difusional.

Para a dissolução de um sistema (matriz) planar, lipofílico e homogêneo, a relação inicialmente proposta por Higuchi é:

$$f_1 = Q = \sqrt{D(2C - C_s)} C_s t$$

onde,  $Q$  é a quantidade liberada de fármaco no tempo  $t$ , por unidade de área,  $C$  a quantidade inicial de fármaco na forma farmacêutica,  $C_s$  a solubilidade do fármaco no meio matricial e  $D$  o coeficiente de difusão no meio matricial (constante de difusão).

Apesar dos pressupostos contemplados inicialmente (planaridade, homogeneidade e lipofilia), este modelo demonstrou ser transponível para outras formas farmacêuticas, que não lipofílicas e não planares.

Esta relação é válida durante todo o tempo de dissolução, exceto quando a os níveis de fármaco dissolvido e/ou liberado tendem a saturar o meio líquido contido na matriz.

Para sistemas homogêneos e esféricos, heterogêneos e planares e heterogêneos e esféricos, Higuchi desenvolveu outros modelos considerando uma baixa concentração de fármaco na matriz e que a solubilidade e a liberação ocorrem através dos poros na matriz.

$$f_1 = Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2C - \varepsilon C_s)} C_s t$$

onde,  $Q$  é a quantidade de fármaco liberado no tempo  $t$  por unidade de área,  $C$  a quantidade inicial de fármaco,  $\varepsilon$  a porosidade da matriz,  $\tau$  o fator de tortuosidade capilar da matriz,  $C_s$  a solubilidade do fármaco na matriz/excipientes e  $D$  a constante de difusão do fármaco no meio difusional.

Este modelo assume que nenhuma alteração importante ocorre em nível da estrutura matricial, quando a mesma está na presença de água.

Em 1962 Higuchi propôs uma equação aplicada a matrizes saturadas pelo fármaco (onde  $C_0$  é a concentração da solução), ou seja, o líquido difusional contido nos poros da matriz:

$$f_1 = Q = \sqrt{2C_0\varepsilon \frac{Dt}{\tau\pi}}$$

A expressão geral do denominado modelo de Higuchi mais difundido na literatura corresponde à equação abaixo.

$$f_1 = K_H t^{1/2}$$

onde,  $K_H$  é a constante de dissolução de Higuchi.

A partir desta expressão do modelo de Higuchi, depreendem-se uma série de abordagens matemáticas, que serviram para estabelecer uma classificação geral dos possíveis perfis de dissolução dos fármacos incorporados em formas farmacêuticas. O modelo de Korsmeyer e Peppas e as modificações introduzidas nesse por Masaro e Zhu são o resultado da transformação do modelo de Higuchi.

### 7.1 Modelo de Korsmeyer e Peppas

KORSMEYER *et al.* (1983) e RITGER e PEPPAS (1987) desenvolveram um modelo semi-empírico, estabelecendo a relação exponencial entre a liberação e o tempo

$$f_1 = k t^n$$

$$(M_i / M_x) = k t^n$$

onde,  $f_1 = (M_i / M_x)$ , sendo  $M_x$  é a quantidade de fármaco no estado de equilíbrio e que, em alguns casos, é muito próxima da quantidade de fármaco contido na forma farmacêutica no início do experimento;  $M_i$  a quantidade de fármaco difundido no tempo  $t$ ;  $k$  a constante que incorpora as modificações estruturais e as características geométricas da forma farmacêutica, e que também é denominada *coeficiente difusional* por MAZARO e ZHU (1999),  $n$  o expoente de liberação difusional, relacionado ao mecanismo de liberação do fármaco, a partir da forma farmacêutica, em função de  $t$ .

Nos últimos anos, diversos autores têm empregado uma forma modificada desta equação e que inclui o tempo de latência ( $l$ ) que marca o início da liberação do fármaco pela forma farmacêutica (FORD *et al.*, 1991; KIM e FASSIHI, 1997; EL-ARINI e LEUENBERGER, 1998; PILLAY e FASSIHI, 1999):

$$\frac{M_{(i-l)}}{M_\infty} = k(t-l)^n$$

ou, na sua versão logarítmica,

$$\log\left(\frac{M_{(i-l)}}{M_{\infty}}\right) = \log k + n \log(t - l)$$

onde,  $M_x$  é a quantidade de fármaco no estado de equilíbrio;  $M_i$  a quantidade de fármaco difundido no tempo  $t$ , e  $l$  o tempo de latência.

Para o caso quando em um processo de liberação, ao invés de um tempo de latência, ocorre o aumento abrupto de liberação inicial (liberação explosiva), denominado efeito *burst* ( $b$ ), KIM e FASSIHI (1997) propuseram a seguinte equação:

$$\frac{M_i}{M_{\infty}} = kt^n + b$$

Os modelos acima descritos encontram aplicação na prática, principalmente, no estudo da liberação de formas farmacêuticas poliméricas, quando o mecanismo de liberação não é conhecido ou quando mais que um tipo de fenômeno de liberação está envolvido (PEPPAS, 1985).

#### Modelos fickianos e não-fickianos

Para os modelos derivados da equação Korsmeyer-Peppas, dependendo do valor de  $n$  de melhor ajuste ao perfil de difusão/liberação de um fármaco contido em sistema matricial, é possível estabelecer, segundo o tipo de comportamento observado, uma classificação em:

*Modelo fickiano* (Caso I)

*Modelos não-fickianos* (Caso II, Caso anômalo, Super-caso II)

No modelo fickiano ou *Caso I*,  $n = 0,5$ . Quando  $n = 1$ , o modelo corresponde a um modelo não-fickiano *Caso II*; quando  $0,5 < n < 1$ , o modelo é não-fickiano do tipo *transporte anômalo*; e quando  $n > 1$ , o modelo é não-fickiano *Super-caso II* (tabela 1).

Para a determinação do expoente  $n$ , recomenda-se que seja utilizada a porção da curva de liberação até o ponto onde  $M_i / M_x < 0,6$ . Em todos estes casos, se assume que a liberação ocorra em uma única direção e que a relação largura:espessura da matriz seja, no máximo, 1:10 (PEPPAS, 1985).

**Tabela 1:** Interpretação dos mecanismos difusional de fármacos numa matriz polimérica

Denominação do modelo	Exponente de liberação ( $n$ )	tempo em função de $n$
Difusão fickiana	0,5	$t^{0,5}$
Transporte anômalo	$0,5 < n < 1,0$	$t^{0,5 < n < 1,0}$
Transporte de Caso II	1,0	Liberação de ordem zero
Transporte de Super-caso II	Maior que 1	$t^{n > 1}$

Os valores de  $n$  acima definidos correspondem a um sistema matricial planar. Para matrizes cilíndricas esses valores sofrem modificação. Assim, ao invés de 0,5 ou 1, teremos  $n = 0,45$ , 0,89 respectivamente (PEPPAS, 1985).

Para MASARO e ZHU (1999), a difusão de Caso I (fickiana), em geral, ocorre em matrizes poliméricas cujo valor de temperatura de transição vítrea do polímero ( $T_g$ ) é claramente inferior à temperatura do experimento. Quando o polímero está em estado de borracha, as cadeias poliméricas têm uma alta mobilidade, permitindo a penetração fácil do solvente. Entretanto, a difusão fickiana caracteriza-se por uma elevada velocidade de difusão do solvente para o interior da matriz ( $R_{dif}$ ) e uma baixa velocidade de relaxamento polimérica ( $R_{relax}$ ), ou seja,  $R_{dif} \gg R_{relax}$ , que induz à formação de um gradiente de penetração de solvente. As curvas de concentração de solvente mostram uma diminuição exponencial no sentido da região completamente intumescida para o centro do polímero. A distância difusional é proporcional à

raiz quadrada do tempo ( $\frac{M_i}{M_{\infty}} = kt^{1/2}$ ).

Muitos exemplos de difusão fickiana são relatados na literatura, sendo o requisito indispensável a observância da condição  $T_g < t_{exp}$ . Contudo, a difusão fickiana pode ser observada em polímeros com  $T_g$  acima da temperatura ambiente, desde que um plastificante seja adicionado. Estudos mostram que sistemas poliméricos podem mudar de um comportamento Caso II para um comportamento fickiano, mediante adição de água como plastificante ou aumento da temperatura do experimento a um valor acima da  $T_g$  (MASARO e ZHU, 1999).

Normalmente, o processo de difusão não-fickiana é mais observado em polímeros vítreos, quando a temperatura do sistema é inferior à  $T_g$ . Nessas circunstâncias, as cadeias poliméricas não apresentam mobilidade suficiente para permitir uma rápida penetração do solvente para o interior da matriz polimérica. Três classes de difusão não-

fickiana foram definidas: Caso II, Caso Anômalo e Super-caso II. A maior diferença entre estas categorias concentra-se na velocidade de difusão do solvente. No Caso II, a velocidade de difusão do solvente é maior que o processo de relaxamento do polímero ( $R_{dif} \gg R_{relax}$ ), enquanto que, no Caso Anômalo a velocidade de difusão do solvente e o relaxamento do polímero são da mesma ordem de magnitude ( $R_{dif} \cong R_{relax}$ ). No Super-caso II, a velocidade de difusão do solvente é muito maior (aceleração na penetração do solvente) e é o fator determinante da difusão (KLECH e SIMONELY, 1989).

Em geral, os comportamentos Caso II são observados quando o solvente tem uma alta afinidade pela matriz. As características da difusão de Caso II são as seguintes: (1) rápido aumento na concentração do solvente com uma rápida penetração até o centro da matriz; (2) a concentração do solvente permanece constante, tanto na parte intumescida quanto na fronteira de intumescimento; (3) a fronteira de penetração do solvente é rápida e avança numa velocidade constante, a distância da difusão é proporcional ao tempo

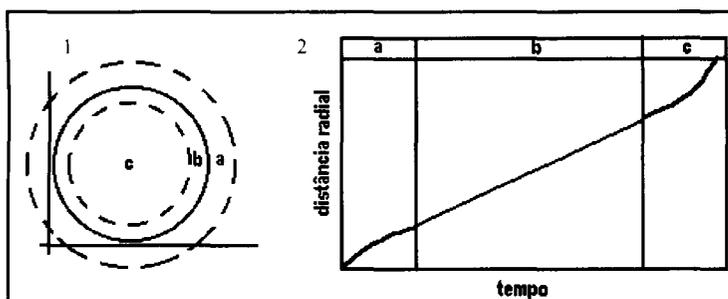
$$\left(\frac{M_t}{M_\infty} = kt\right);$$

(4) ocorre um tempo de indução no perfil de concentração fickiana que precede a penetração do solvente até o centro da matriz que se encontra no estado vítreo.

Segundo KLECH e SIMONELY (1989), um mesmo perfil de difusão pode resultar do efeito simultâneo de mais de um mecanismo de transporte. O intumescimento de uma matriz polimérica de forma esférica, com raio  $r$ , tem um perfil típico em que se observa, primeiramente, a difusão fickiana, depois Caso II e, por último, Super-caso II. Os autores relacionam estes diferentes mecanismos de difusão com as fronteiras de intumescimento da matriz esférica como observado na figura 1.

Em estudos comparativos dos perfis de liberação de fármacos de diferentes solubilidades, na concentração de 10 % (m/m) de fármaco em uma mesma matriz polimérica a base de pectina:hidróxi-propilmetilcelulose (HPMC) (3:6), foi observado que a liberação de fármacos pouco solúveis tende a ocorrer por relaxamento das cadeias da matriz, encontrando-se um  $n \geq 1$  (Caso II ou Super-caso II). Nos perfis estudados observa-se também um pequeno tempo de latência, que

pode ser atribuído à baixa solubilidade e às possíveis modificações nas condições de influxo de água, hidratação e intumescimento da matriz. Ao contrário de formulações com fármacos de média e elevada solubilidade, onde os valores de  $n$  foram de 0,75 e 0,88, respectivamente (Transporte Anômalo), denotando ainda um pequeno efeito *burst*, atribuídos à solubilidade dos fármacos (KIM e FASSIHI, 1997).



**Figura 1** Representação esquemática das fronteiras de intumescimento (1), onde, a: gel intumescido; b: fronteira e localização da água; c: polímero em estado vítreo; Curva típica movimentação da água em um sistema polimérico (2), demonstrando três regiões distintas de transporte. 2a: fickiano; 2b: Caso II aparente; 2c: Super-caso II aparente (KLECH e SIMONELY, 1989).

## 7.2 Modelo de Brazel e Peppas

Segundo BRAZEL e PEPPAS (2000), absorção de água e liberação de fármaco por sistemas de controle de liberação por intumescimento podem ser suficientemente descritos por dois parâmetros dimensionais, encontrando aplicação em muitos sistemas polímero/solvente, através da utilização do denominado *número difusional de Deborah (De)*.

O *número difusional de Deborah* expressa a relação entre as características do tempo de relaxamento polimérico e as características do tempo de difusão, permitindo avaliar a motilidade da água em relação a relaxamento do polímero, e o índice interfacial de intumescimento,  $Sw$ , que mede a penetração de água na cadeia polimérica em relação ao fármaco disperso no polímero. Tanto a motilidade da água como  $Sw$  são sensíveis ao intumescimento do polímero e as propriedades do fármaco.

Matematicamente, o número difusional de Deborah é expresso como:

$$De = \frac{\lambda}{\theta} = \frac{\lambda D_{1,2}}{(\delta(t))^2} = \frac{\text{Tempo de Relaxamento}}{\text{Tempo de Difusão do Solvente}}$$

onde,  $\lambda$  é o tempo de relaxamento característico do polímero, quando submetido a intumescimento, e  $\theta$  é o tempo de difusão da água característico para uma matriz intumescível e que equivale à distância difusional dividida pelo coeficiente difusional da água no polímero ( $\delta^2/D_{1,2}$ ).

Quando o processo de intumescimento é determinado, quer seja pelo tempo de relaxamento ( $De \gg 1$ ) ou pela difusão da água ( $De \ll 1$ ), o processo decorrente estará em função do tempo, caracterizando um comportamento fickiano. Se, pelo contrário, o valor de  $De$  situa-se ao redor de 1, considera-se que os dois processos estejam ocorrendo simultaneamente, o que caracteriza uma difusão do tipo Transporte Anômalo.

O número interfacial de intumescimento,  $Sw$ , é importante na descrição do equilíbrio entre penetração de água e a liberação do fármaco.

$$Sw = \frac{v\delta_r}{D_{3,21}} = \frac{\text{motilidade do solvente}}{\text{difusão do fármaco}}$$

onde,  $v$  é a velocidade de movimentação da fronteira vítreo/borrachosa do polímero,  $\delta$  a espessura do gel intumescido, e  $D_{3,21}$  o coeficiente de difusão do fármaco no polímero.  $Sw$  é sensível ao intumescimento da estrutura polimérica (que afeta a absorção de água) e a propriedade do fármaco através do coeficiente de difusão do fármaco no polímero. Quando  $Sw$  é significativamente maior ou menor que 1, a penetração ou a difusão da água controla, em sua maioria, a liberação e a dependência do tempo será conforme Fick. Entretanto, se o valor ficar em torno de 1, prevalece a liberação por Transporte Anômalo.

### 7.3 Modelo de Baker-Lonsdale

Este modelo foi desenvolvido por BAKER e LONSDALE (1974) a partir do modelo de Higuchi e descrito para liberação controlada por matrizes esféricas, inicialmente representada pela seguinte equação

$$\frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_m C_{ms}}{r_o^2 C_o} t$$

onde,  $M_t$  é a quantidade de fármaco liberado no tempo  $t$ ,  $M_\infty$  a quantidade liberada no tempo infinito,  $D_m$  o coeficiente de difusão,  $C_{ms}$  a solubilidade do fármaco na matriz,  $r_o$  o raio da matriz esférica e  $C_o$  a concentração inicial de fármaco na matriz.

Para matrizes não-homogêneas, que apresentam fissuras ou capilares capazes de

aumentar a liberação do fármaco, SEKI *et al.* (1980a) propuseram a seguinte equação:

$$\frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_f C_{fs} \varepsilon}{r_o^2 C_o \tau} t$$

onde,  $D_f$  é o coeficiente de difusão,  $C_{fs}$  a solubilidade do fármaco no líquido que está em volta da matriz (receptor),  $\tau$  o fator de tortuosidade do sistema capilar e  $\varepsilon$  a porosidade da matriz. A porosidade da matriz pode ser descrita por (DESAL *et al.*, 1966)

$$\varepsilon = \varepsilon_o + k C_o$$

onde,  $\varepsilon_o$  é a porosidade inicial e  $k$  uma constante atrelada ao volume específico do sistema. Se  $\varepsilon_o$  é pequeno a equação de SEKI *et al.* (1980) pode-se rearranjar:

$$\frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_f k C_{fs}}{r_o^2 \tau} t$$

É possível estabelecer uma relação gráfica com o lado esquerdo da equação mediante linearização da variável tempo, o que leva à equação proposta por Baker-Lonsdale:

$$f_t = \frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = kt$$

onde,  $k$  é a constante de liberação, que corresponde a inclinação da reta. Esta equação pode ser utilizada para a linearização dos dados da liberação para muitas formulações de microcápsulas ou microesferas.

### 7.4 Modelo de Hopfenberg

Este modelo visa a explicação da liberação de fármacos a partir de polímeros erodíveis e de forma geométrica variada. Hopfenberg propôs uma série de equações que descrevem a liberação do fármaco a partir de filmes planares, esféricos ou cilíndricos, com erosão heterogênea (KATZHENDLER *et al.*, 1997):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[ 1 - \frac{k_o t}{C_o a_o} \right]^n$$

onde,  $M_t$  é a quantidade dissolvida no tempo  $t$ ,  $M_\infty$  a quantidade total do fármaco dissolvido pela forma farmacêutica,  $M_t/M_\infty$  a fração de fármaco dissolvida,  $k_o$  a constante de grau de erosão,  $C_o$  a concentração inicial de fármaco na matriz e  $a_o$  o

raio inicial da esfera ou cilindro ou a metade da espessura, se for um filme. Segundo a forma geométrica,  $n$  é igual a 1, 2 ou 3 para filme, cilindro ou esfera, respectivamente. Uma forma modificada desta equação foi desenvolvida para calcular o tempo de latência ( $l$ ) no início da liberação pela forma farmacêutica (EL-ARINI e LEUENBERGGER, 1998):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - [1 - k_1 t(t-l)]^n$$

onde,  $k_1$  é equivalente a  $k_0/C_0a_0$ .

Este modelo assume que o fator limitante para a liberação do fármaco é a própria erosão da matriz e que o tempo, que depende da resistência difusional interna ou externa, não influi sobre a liberação. Uma abordagem que considera esta situação foi a descrita por HOPFENBERG e FRISCH, baseada na análise por separado dos termos relacionados ao estresse de relaxamento da matriz e ao fluxo de difusão:

$$M_t = M_{x,F} \left[ 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp(-n^2 k_f t) \right] + \sum_i^k M_{x,i} [1 - \exp(-k_i t)]$$

onde,  $M_{x,F}$  é o equilíbrio em quantidade absorvida durante o relaxamento,  $k_f$  a constante do grau de difusão,  $M_{x,i}$  a quantidade que penetra durante o processo de relaxamento, e  $k_i$  uma constante relacionada ao grau de relaxamento. Portanto, este modelo mostra separadamente as características de difusão e relaxamento da permeabilidade.

### 8 MODELO DE WEIBULL

Este modelo baseia-se na função de Weibull, proposta originalmente em 1951 como uma função de distribuição, capaz de descrever fenômenos e processo associados a um tempo finito, isto é, como uma função limite. Esta função foi adaptada por LANGENBUCHER (1972) a fim de descrever curvas de dissolução/liberação de fármacos. Nestes casos a equação é expressa em fração acumulada de fármaco,  $m$ , em solução no tempo  $t$ :

$$m = 1 - \exp \left[ \frac{-(t-T_i)^b}{a} \right] \quad \text{ou} \quad m = 1 - \exp^{-\frac{(t-T_i)^b}{a}}$$

Nesta equação, o parâmetro de escala,  $a$ , define a escala de tempo do processo. O parâmetro de localização,  $T_i$ , representa o tempo de latência antes do processo de dissolução ou

liberação, sendo, muitas vezes, igual a zero. O parâmetro de forma,  $b$ , caracteriza o tipo de curva: exponencial ( $b = 1$ ); sigmóide (formato de S) com a curvatura ascendente delimitada por um ponto de inflexão ( $b > 1$ ) ou parabólica, com um declive inicial alto e depois um consistente caráter exponencial ( $b < 1$ )

Esta equação também pode ser expressa utilizando logaritmos decimais, resultando na linearização da equação anterior:

$$\log [-\log(1-m)] = b \log(t-T_i) - \log a$$

A representação gráfica, utilizando uma escala bilogarithmica  $\log$  de  $\log$  do valor negativo de  $\ln(1-m)$  em função do logaritmo de  $t-T_i$ . O parâmetro de forma ( $b$ ) é obtido diretamente do valor do coeficiente angular da reta. O parâmetro de escala ( $a$ ) é estimado do valor da ordenada ( $1/a$ , na equação não logarítmica) no tempo unitário ( $t = 1$ ). Este parâmetro  $a$  permite inferir sobre o tempo de dissolução, uma vez que  $T_d$ , que é definido em função do parâmetro escala ( $a = (T_d)^b$ ), que, graficamente, corresponde ao o tempo em que a ordenada  $-\ln(1-m) = 1$ .

Quando  $-\ln(1-m) = 1$ ,  $m$  equivale a 0,632 e  $T_d$  representa o intervalo de tempo necessário para dissolver ou liberar 63,2% do fármaco contido na forma farmacêutica.

Por ser um modelo empírico, sem fundamento cinético, à equação proposta por Langenbucher Ihe são atribuídas diversas deficiências ou limitações (COSTA e LOBO,2001), dentre elas:

- Não tendo fundamento cinético, a equação é meramente descritiva e não permite obter inferências sobre as propriedades da cinética de dissolução do fármaco,
- Não contém parâmetro do fator de dissolução intrínseca do fármaco,
- Não permite estabelecer nenhum tipo de correlação *in vitro/in vivo*.

Em muitos casos, a liberação do fármaco não é completa como resultado de fenômenos de adsorção ou determinados pelo gradiente de concentração,. Nestas circunstâncias, o valor 1 observado nas equações:

$$m = 1 - \exp \left[ \frac{-(t-T_i)^b}{a} \right] \quad \text{ou} \quad m = 1 - \exp^{-\frac{(t-T_i)^b}{a}}$$

passa a ser igual à quantidade máxima liberada de fármaco, expressa como fração. Uma variação da equação de Weibull, proposta de modo a

considerar esta situação, introduz o denominado fator de dissolução/liberação máximas,  $c$ , que corresponde à fração dissolvida no tempo infinito (PHILLIPS *et al.*, 1989).

$$m = c - \left[ c \exp - \left[ \frac{(t - T_d)^b}{T_d} \right] \right] \text{ ou } m = c - \left[ c \exp^{-(t - T_d)^n} \right]$$

## 9 CONCLUSÃO

A aplicação das equações são ferramentas úteis no ajuste dos dados experimentais, assim como na análise e interpretação dos resultados. Contudo, os valores calculados por equações diferentes nem sempre são concordantes enquanto a magnitude. Isso faz obrigatória a interpretação sobre a origem dos resultados.

## 10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAKER, R.W.; LONSDALE, H.S. Controlled release: mechanisms and rates. In: TAQUARY, A.C., LACEY, R.E. (Eds.), **Controlled release of biologically active agents**. New York, Plenum. 1974. p. 15-71, *apud*: COSTA, P. e LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 13, p. 123-133, 2001.
- BETTINI, R.; CATELLANI, P.L.; SANTI, P.; MASSIMO, G.; PEPPAS, N.A.; COLOMBO, P. Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubility and influence on release rate. **J. Control. Release**, v. 70, p. 383-391, 2001.
- BRAZEL, C.S.; PEPPAS, N.A. Modeling of drug release from swellable polymers. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 49, p. 47-58, 2000.
- COLOMBO, P.; BETTINI, R.; PEPPAS, N.A. Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. **J. Control. Release**, v. 61, p. 83-91, 1999.
- COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 13, p. 123-133, 2001.
- DESAI, S.J., SINGH, P., SIMONELLI, A.P., HIGUCHI, W.I. Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. III. Quantitative studies involving the polyethylene plastic matrix. **J. Pharm. Sci.**, v. 55, p. 1230-1234, 1966, *apud*: COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 13, p. 123-133, 2001
- EL-ARINI, S.K.; LEUENBERGER, H. Dissolution properties of praziquantel-PVP systems. **Pharm. Acta Helv.**, v. 73, p. 89-94, 1998.
- EL-ARINI, S.K.; LEUENBERGER, H. Modeling of drug release from polymer matrices: effect of drug loading. **Int. J. Pharm.**, v. 121, p. 141-148, 1995.
- FORD, J.L.; MITCHELL, K.; ROWE, P.; ARMSTRONG, D.J.; ELLIOTT, P.N.C.; ROSTRON, C.; HOGAN, J.E. Mathematical modeling of drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices: effect of temperature. **Int. J. Pharm.**, v. 71, p. 95-104, 1991.
- HOPFENBERG, H.B.; FRISCH, H.L. Transport of organic micromolecules in amorphous polymers. **J. Polym. Sci. Polym. Lett.**, v. 7, p. 405-409, 1969, *apud*: BRAZEL C.S., PEPPAS N.A., Modeling of drug release from swellable polymers. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 49, p. 47-58, 2000.
- KATZENDLER, I.; HOFMAN, A.; GOLDBERGER, A.; FRIEDMAN, M. Modeling of drug release from erodible tablets. **J. Pharm. Sci.**, v. 86, p. 110-115, 1997.
- KIM, H.; FASSIHI, R. Application of binary polymer in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics. **J. Pharm. Sci.**, v. 86, n. 3, p. 323-328, 1997.
- KLECH, C.M.; SIMONELLI, A.P. Examination of the moving boundaries associated with non-fickian water swelling of glassy gelatin beads: effect of solution pH. **J. Membr. Sci.**, v. 43, p. 87-101, 1989.
- KORSMEYER, R.W.; GURNY, R.; DOELKER, E.M.; BURI, P.; PEPPAS, N.A. Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. **Int. J. Pharm.**, v. 15, p. 25-35, 1983.
- LANGENBUCHER, F. Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 24, p. 979-981, 1972.
- MARTIN, A.; BUSTAMANTE, P.; CHUN, A.H.C. **Physical Pharmacy**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
- MASARO, L.; ZHU, X.X. Physical models of diffusion for polymer solutions, gels and solids. **Prog. Polym. Sci.**, v. 24, p. 731-775, 1999.
- MULYE, N.V.; TURCO, S.J. A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalcium phosphate dihydrate matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 21, p. 943-953, 1995.
- NETZ, P.A.; ORTEGA, G.G. **Fundamentos de Físico-química: uma abordagem conceitual para as ciências farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2002.
- NIEBERGALL, P.J.; MILOSOVICH, G.; GOYAN, J.E. Dissolution rate studies. II. Dissolution of particles under conditions of rapid agitation. **J.**

**Pharm. Sci.**, v. 52, p. 236–241, 1963, *apud*: COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 13, p. 123–133, 2001.

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

PHILIPHS, J.G.; CHEN, Y.; WAKELING, I.N. A flux-through dissolution approach to *in vivo/in vitro* correlation of adinazolam release from sustained release formulations. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 15, p. 2177–2195, 1989.

PILLAY, V.; FASSIHI, R. In vitro release modulation from crosslinked pellets for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract. I. Comparison of pH-responsive drug release and associated kinetics. **J. Control. Release**, v. 59, p. 29–242, 1999.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R.M. **Técnica farmacêutica e farmácia galênica**. 5ª ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian, 1995. Vol. I. p. 453–454.

RITGER, P.L.; PEPPAS, N.A. A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. **J. Control. Release**, v. 5, p. 23–36, 1987.

SALOMON, J.L.; DOELKER, E. Formulation des comprimés a liberation prolonguée. **Pharm. Acta Helv.**, v. 55, p. 174–182, 1980, *apud*: COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 13, p. 123–133, 2001.

SEKI, T.; KAWAGUCHI, T.; ENDOH, H.; ISHIKAWA, K.; JUNI, K.; NAKANO, M. Controlled release of 3,5-diester prodrugs of 5-fluoro-2-deoxyuridine from poly-L-lactic acid microspheres. **J. Pharm. Sci.**, v. 79, p. 985–987, 1980.

TARCHA, P.J. **Polymers for controlled drug delivery**. Boston: CRC, 1991.

VARELAS, C.G.; DIXON, D.G.; STEINER, C. Zero-order release from studies. II. Dissolution of particles under conditions of rapid agitation. biphasic polymer hydrogels. **J. Control. Release**, v. 34, p. 185–192, 1995.

**Endereço para correspondência:**

Prof Dr George González Ortega  
Faculdade de Farmácia da UFRGS  
Av. Ipiranga, 2752  
90610-000 Porto Alegre, RS  
e-mail: ortega@farmacia.ufrgs.br

Recebido em 1.2.2003.

Aceito em 6.3.2003.

Revisto em 13.3.2003