



## Modelagem Matemática de Dissolução Controlada de Comprimidos

Ricardo V. P. Rezende – E-mail: [rezendervp@gmail.com](mailto:rezendervp@gmail.com) – (DEC–UEM) & Regiani Ap.  
Almeida – E-mail: [regianial@hotmail.com](mailto:regianial@hotmail.com) – (DEQ–UEM)

**RESUMO:** Na indústria farmacêutica, o processo de controle de liberação de um determinado fármaco vem se desenvolvendo nas últimas décadas e por diversos meios. O processo de *Drug Delivery*, como é denominado, permite que se controle a taxa com que o composto esteja à disposição do organismo bem como impedindo-o de ser degradado, ou que um comprimido tenha suas atividades farmacológicas prejudicadas pelo pH estomacal, por exemplo. O presente trabalho apresenta um exemplo desta abordagem propondo um modelo matemático que descreve o tempo de dissolução de um comprimido revestido de forma a controlar o início de sua liberação.

**Palavras-Chave:** Drug-Delivery, Dissolution, Mathematical Modeling, Shrinking Core Model.

### Conteúdo

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>91</b>
<b>2</b>	<b>Definição do Problema</b>	<b>92</b>
<b>3</b>	<b>Modelagem Matemática</b>	<b>93</b>
3.1	Hipóteses adotadas: . . . . .	93
3.2	Etapa I: Dissolução do Revestimento . . . . .	94
3.2.1	Balanço de Massa do Revestimento . . . . .	94
3.3	Etapa II: Dissolução do Fármaco . . . . .	98
3.3.1	Balanço de Massa no Núcleo . . . . .	100
<b>4</b>	<b>Conclusões</b>	<b>102</b>

**Referências**

102

**1. Introdução**

O termo *Drug-Delivery* refere-se a qualquer meio, tecnologia, ou abordagem terapêutica que permita que um determinado fármaco seja administrado de forma controlada de maneira a ter seu efeito terapêutico melhorado e com minoração de efeitos colaterais. Por esta abordagem, drogas muito agressivas podem ser administradas em suas doses mínimas de uma maneira contínua, mas cujo efeito terapêutico se equivale, ou até mesmo supera, a administração em uma única dose, sem contudo, apresentar os efeitos colaterais consequentes de uma alta contração do componente.

Dosadores eletrônicos clínicos, como bombas de infusão de morfina intratecal<sup>1</sup> para controle da dor são um exemplo de sistemas de drug-delivery em que uma dose de morfina é administrada de forma controlada exatamente na quantidade necessária e por um longo período de tempo. Outros exemplos comuns são implantes subcutâneos de anticoncepcionais que permitem a contracepção de forma contínua por períodos que variam de meses até alguns anos; e adesivos de Nicotina para tratamento do vício de tabaco. Estes dois últimos exemplos, ao contrário do primeiro, não dependem de um equipamento implantado ou externo ao paciente. Seus princípios de ação se baseiam em processos físicos de dissolução, absorção e transferência de massa entre o corpo e o suporte que contém o fármaco.

Assim, o entendimento dos mecanismos físicos de transferência e o controle das propriedades que afetam este processo são fatores determinantes da qualidade do sistema de drug-delivery de um determinado medicamento.

Outras abordagens dizem respeito às propriedades organolépticas de um medicamento, pois em sua grande maioria, possuem gosto ou aroma desagradável ao paladar. Para se contornar isto, pode-se revestir o comprimido com uma camada inerte e que não dissolve na boca sob a ação da saliva, e tem seu processo de dissolução apenas no trato gastrointestinal. Todavia, a dissolução para posterior absorção do fármaco propriamente dita ocorre ape-

---

<sup>1</sup> O termo intratecal refere-se a injeções aplicadas diretamente na região subaracnoidea no líquido céfalo raquidiano, evitando a barreira hematoencefálica.

nas após a dissolução desta camada que a mantém isolada. Assim, ela pode interferir no tempo efetivo em que o medicamento começa a agir. E conhecer este tempo é fundamental para se definir uma posologia e saber como isto afeta sua farmacocinética.

E neste contexto, este trabalho apresenta a modelagem matemática do processo de dissolução de um comprimido revestido para se definir o seu tempo de dissolução completa.

## 2. Definição do Problema

Comprimidos podem ser encontrados nos mais variados formatos, mas por simplicidade, considere-se um comprimido de formato esférico, consistindo de uma camada de revestimento de diâmetro  $D_e$ , e um núcleo poroso de diâmetro  $D_i$  de porosidade  $\phi$ , contendo um fármaco qualquer  $B$  de acordo com a Figura (1).

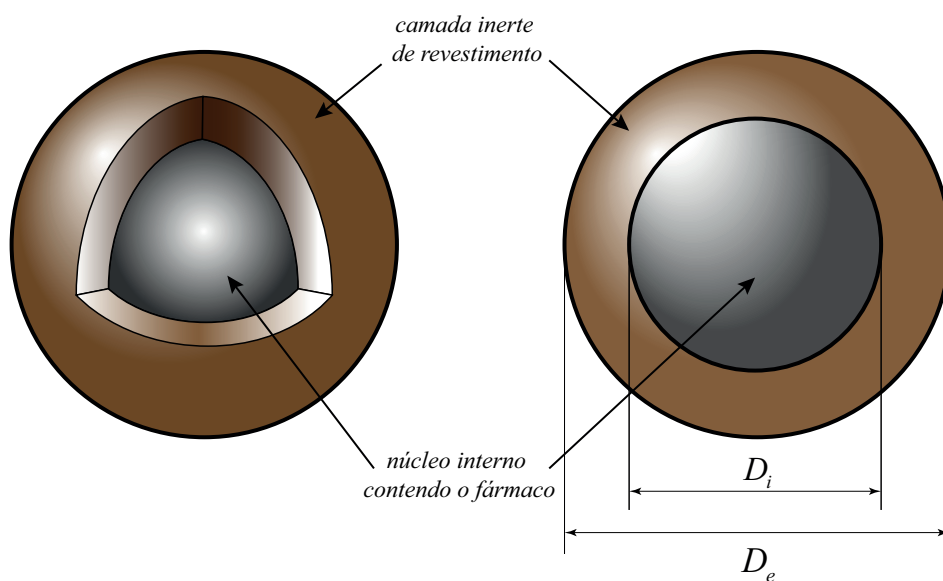


Figura 1: Geometria do comprimido em formato esférico composto de uma camada de revestimento e um núcleo poroso.

A camada externa é inerte e se dissolve apenas na presença de um ambiente ácido como o suco gástrico. A camada de revestimento tem a função de isolar o núcleo que contém o medicamento tornando-o palatável, e

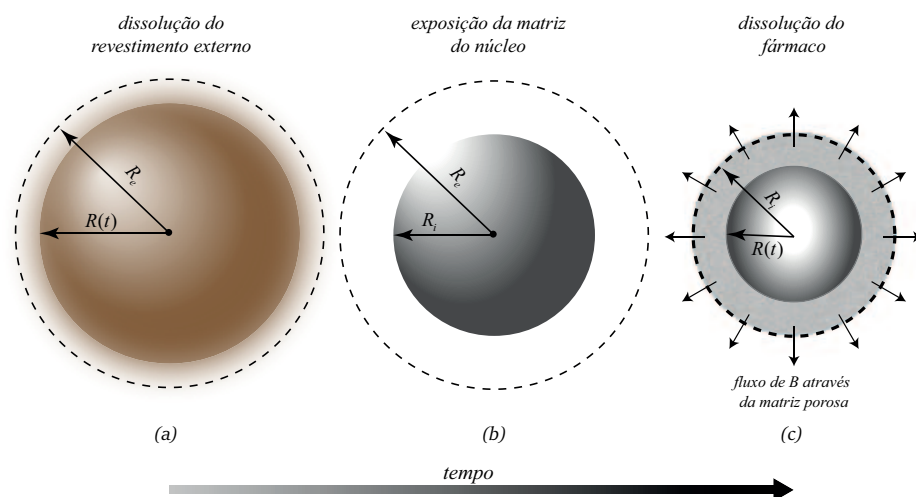


Figura 2: Ilustração do processo de dissolução do comprimido revestido. O processo inicia-se com a dissolução do revestimento  $M$  (a). Com a dissolução completa, a matriz do núcleo é exposta (b) e inicia-se a dissolução do fármaco  $B$ , o processo de dissolução deixa para trás somente a matriz porosa inerte e um núcleo ainda não dissolvido (c).

impedindo que o fármaco comece a ser liberado na boca assim que entra em contato com a saliva.

O núcleo interno é formado por uma matriz inerte porosa insolúvel e inerte que serve como veículo e, por sua natureza porosa, impede a dissolução do fármaco pela ação do suco gástrico, controlando a velocidade com que ele se dissolve.

Assim, o processo ocorre em duas etapas: primeiramente dissolução instantânea da camada externa e, após isto, o fármaco começa a ser liberado gradualmente pela matriz porosa do núcleo como ilustrado na Figura (2).

### 3. Modelagem Matemática

A fim de se obter uma solução fechada para o problema, algumas hipóteses devem ser consideradas. Estas hipóteses são listadas a seguir.

#### 3.1. HIPÓTESES ADOTADAS:

1. O comprimido está imerso no suco gástrico (solução de ácido clorídrico);

2. A solubilidade do revestimento e do fármaco no suco gástrico são elevadas;
3. A dissolução da camada de revestimento se dá por transferência de massa;
4. A cada unidade de massa de solução que penetra a camada de revestimento, uma igual quantidade de material da camada se dissolve na solução;
5. O tempo gasto no processo é diretamente proporcional à taxa de dissolução;
6. O fármaco não se dissolve enquanto houver o revestimento.
7. O ambiente estomacal pode ser considerado um reator em batelada, ou seja, as reações se dão a volume constante em ciclos sem períodos de influxo ou efluxo do sistema;
8. O processo de mistura é lento e moderado em função do peristaltismo;
9. O comprimido possui diâmetros pequenos da ordem de alguns milímetros;
10. A temperatura de operação é constante em torno de 37C;
11. O pH do estômago não é afetado pela presença do comprimido;
12. As propriedades físicas e de transporte são constantes.

### 3.2. ETAPA I: DISSOLUÇÃO DO REVESTIMENTO.

3.2.1. *Balanço de Massa do Revestimento.* De acordo com as hipóteses a taxa de variação da massa do revestimento  $M$  é diretamente proporcional à taxa de dissolução  $R_d''$ , ou seja,

$$\frac{dm_M}{dt} = a \cdot R_d'' \quad (1)$$

onde  $m_M$  representa a massa do revestimento;  $a$  a área da superfície em contato com a solução; e  $R_d''$  a taxa de dissolução por unidade de área.

De forma geral, a massa  $m_M$  é o volume multiplicado pela massa específica  $\rho_M$ ,

$$m_M = \rho_M \cdot \frac{\pi D^3}{6}, \quad (2)$$

a área superficial é dada por  $\pi D^2$ . Assim, pode-se escrever o balanço de massa em termos da taxa de decremento do diâmetro  $D$  :

$$\frac{dD}{dt} = -\frac{2}{\rho_M} \left( -R_d'' \right). \quad (3)$$

A taxa de dissolução do revestimento  $M$ ,  $W_A$ , deve ser igual à taxa com que a solução do suco gástrico  $A$  é transferida para a camada de revestimento, logo,

$$W_A = k_c (C_A - C_{A_s}) = -R_d'', \quad (4)$$

onde  $C_A$  e  $C_{A_s}$  representam a concentração de ácido clorídrico no revestimento e no suco gástrico, respectivamente; e  $k_c$  representa o coeficiente de transferência de massa.

A taxa de dissolução pode ser considerada diretamente proporcional à uma constante de dissolução,  $k_d$ , e a concentração de solvente  $A$  (solução de ácido clorídrico) que penetra o revestimento pela superfície, portanto,

$$\left( -R_d'' \right) = k_d C_{A_s}, \quad (5)$$

onde sinal negativo indica que o *fluxo de massa se dá para fora da camada*. Igualando as Equações (4) e (5),

$$k_c (C_A - C_{A_s}) = k_d C_{A_s}, \quad (6)$$

ou seja,

$$C_{A_s} = \frac{k_c}{k_d + k_c} \cdot C_A. \quad (7)$$

Substituindo este resultado na Equação (5), define-se a taxa de dissolução em função da concentração de solvente permeando o revestimento:

$$\left( -R_d'' \right) = \frac{k_d k_c}{k_d + k_c} \cdot C_A. \quad (8)$$

Nesta etapa, deve-se avaliar em que regime se dá o processo. As hipóteses (2) e (10), devido a alta solubilidade e a temperatura constante,

permitem considerar que a dissolução de  $M$ ,  $R_d''$  é muito mais rápida quando comparada à transferência de massa do  $W_A$ , o que implica em  $k_d \gg k_c$ . E isto permite afirmar que a transferência de massa é a etapa controladora, ou seja, a que determina a velocidade efetiva do processo.

Uma manipulação algébrica da Equação (8) permite escrever,

$$\left(-R_d''\right) = \frac{k_c}{1 + \frac{k_c}{k_d}} \cdot C_A, \quad (9)$$

e com  $k_d \gg k_c$ , temos  $\frac{k_c}{k_d} \ll 1$ , logo

$$\left(-R_d''\right) = k_c C_A. \quad (10)$$

A determinação do coeficiente de transferência de massa é um dos pontos mais críticos dos modelos de transferência, pois depende de diversos fatores como viscosidade do meio, difusividade das espécies químicas envolvidas, área e morfologia das superfícies em que a transferência se dá, se o regime do escoamento é laminar ou turbulento. Há na literatura diversos métodos para sua determinação e um grande número de correlação empíricas e teóricas. Analiticamente, pela teoria da camada limite ([Batchelor, 1967](#); [Bird et al., 2002](#)), é possível demonstrar que

$$Sh \sim Re^n Sc^m, \quad (11)$$

onde  $Sh = \frac{k_c D_p}{D_{AM}}$  é o número de Sherwood que mede a razão entre o fluxo de massa convectivo<sup>2</sup>, dado por  $k_c D_p$ , onde  $D_p$  é a escala característica ou o diâmetro de partícula, e o fluxo difusivo, onde  $D_{AM}$  é o coeficiente de difusão da espécie química  $M$  em  $A$ . O número de Reynolds,  $Re = \frac{u D_p}{\nu}$  representa razão entre os fluxos de quantidade de movimento advectivo e difusivo (tensões); e o número de Schmidt,  $Sc = \frac{\nu}{D_{AM}}$  representa a razão entre as espessuras das camadas limites hidrodinâmica e de concentração. Estes grupos adimensionais determinam qual processo é predominante em determinado fenômeno físico.

<sup>2</sup> O termo Convecção denomina qualquer processo físico de transferência de calor ou massa em que pode ou não haver a participação ou interferência do escoamento; enquanto o transporte propriamente dito de uma propriedade qualquer com velocidade  $u$  em um escoamento, seja ela calor, ou espécie química é denominado Advecção.

A correlação Frössling (Fogler, 2016) fornece uma expressão fechada para o número de Sherwood:

$$Sh = 2 + Re^{1/2} Sc^{1/3}, \quad (12)$$

e, de acordo com as hipóteses (7), (8) e (9), temos que  $Re \approx 0$ , pois a velocidade  $U$  é quase nula devido ao regime de mistura lento e moderado e a falta de fluxos de entrada e saída, e o diâmetro de partícula é muito pequeno. Assim,

$$Sh = \frac{k_c D_p}{D_{AM}} \cong 2, \quad (13)$$

o que permite determinar o coeficiente transferência de massa em função do diâmetro de partícula e do coeficiente de difusão, o qual é muito mais simples de ser obtido em laboratório ou por via analítica; e depende dos compostos envolvidos, ou seja, pode ser calibrado de acordo com a morfologia do revestimento e do núcleo de suporte. Ao contrário de  $k_c$  que depende de fatores externos o regime de escoamento. Portanto,

$$k_c = \frac{2D_{AM}}{D_p}. \quad (14)$$

Então,

$$\left(-R_d''\right) = \frac{2D_{AM}}{D_p} C_A, \quad (15)$$

que substituída na Equação (3)

$$\frac{dD}{dt} = - \left( \frac{4D_{AM}}{\rho_M D} \right) C_A, \quad (16)$$

está sujeita a  $D(t=0) = D_e$  no início, e a  $D(t=t_M) = D_i$  ao fim da dissolução completa da camada de revestimento. A concentração de solvente  $A$  ainda é  $C_A = C_A(t)$ , contudo, pela hipótese (11) o pH não é afetado, ficando em torno de  $pH = 1,0$ , logo, a concentração de ácido clorídrico na solução é constante e pode ser obtida pela definição do pH:

$$pH = -\log [H^+], \quad (17)$$

onde  $[H^+]$  é a concentração de íon hidrônio dissociado na solução, e igual à concentração de ácido clorídrico que resulta em cerca de 0,1 mol/litro, ou seja,  $C_A = C_A^0 = 0,1 \text{ molar}$ . Com isto temos todos os termos constantes a exceção de  $D$ , e assim,



$$\left(D_e^2 - D_i^2\right) = \left(\frac{8D_{AM}C_A^o}{\rho_M}\right) t_M. \quad (18)$$

Então, o tempo total de dissolução  $t_M$  da camada de revestimento é dado por,

$$t_M = \alpha \left(D_e^2 - D_i^2\right), \quad (19)$$

onde  $\alpha = \frac{\rho_M}{8D_{AM}C_A^o}$ , e com  $D_e > D_i$ . Após este processo, tem início a dissolução do fármaco.

3.3. ETAPA II: DISSOLUÇÃO DO FÁRMACO. A abordagem empregada é a do modelo de núcleo não reagido de Levenspiel (*shrinking core model*) (Levenspiel, 1962; Fogler, 2016), considerando que a etapa limitante é o processo de difusão do composto contido na matriz porosa, e quaisquer outros processos como reações químicas e processos de adsorção tem um tempo característico muito mais rápido. E todo e qualquer parcela de um componente que vença a resistência difusiva é rapidamente reagido, adsorvido ou transferido, e pela hipótese (2), o fármaco, representado por  $B$ , solubiliza-se rapidamente e o modelo pode ser empregado. Pela Lei de Fick, o fluxo difusivo de  $A$  na direção radial é dado por (Cremasco, 2016; Bird et al., 2002),

$$W_{Ap} = -D_{AB} \frac{dC_A}{dr}, \quad (20)$$

em unidades de  $mol/min \cdot cm^2$ , ou seja, fluxo molar.

A Figura (3) ilustra o mecanismo de dissolução do fármaco e do solvente no núcleo da matriz porosa.

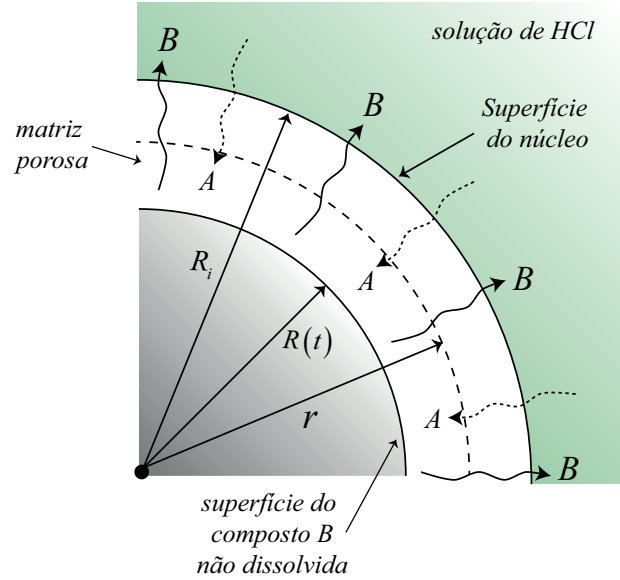


Figura 3: Modelo de núcleo não reagido: Processo de dissolução do fármaco.

Pelo princípio de conservação da massa, o fluxo difusivo que atravessa uma superfície  $r$  deve ser o mesmo que atravessa a superfície  $r + \Delta r$ , assim

$$W_{A_p} 4\pi r^2 \Big|_{r+\Delta r} - W_{A_p} 4\pi r^2 \Big|_r = 0, \quad (21)$$

dividindo ambos os membros por  $4\pi\Delta r$  e se calcularmos o limite quando  $\Delta r \rightarrow 0$ , obtemos (Pinho and Prazeres, 2008)

$$\lim_{\Delta r \rightarrow 0} \left( \frac{W_{A_p} 4\pi r^2 \Big|_{r+\Delta r} - W_{A_p} 4\pi r^2 \Big|_r}{4\pi\Delta r} \right) = \frac{d}{dr} (r^2 W_{A_p}) = 0, \quad (22)$$

e substituindo a Equação (20) neste resultado, tem-se

$$\frac{d}{dr} \left( -r^2 D_{AB} \frac{dC_A}{dr} \right) = 0, \quad (23)$$

e, pela hipótese (12),

$$\frac{d}{dr} \left( r^2 \frac{dC_A}{dr} \right) = 0, \quad (24)$$

com solução igual a

$$C_A = C_2 - \frac{C_1}{r}. \quad (25)$$

A Equação (25) está sujeita às seguintes condições de contorno:

- Na superfície do núcleo da matriz porosa, em  $r = R_i$  a concentração de  $A$  é igual à concentração da solução  $C_A^0$ ;
- E na superfície do núcleo do fármaco  $B$  ainda não dissolvido, em  $r = R(t)$  a concentração de  $A$  é igual a zero.

Esta última condição se baseia no mesmo princípio da hipótese (2) e (4). Exatamente na superfície do núcleo, quando a solução de  $A$  se difunde no sólido em uma superfície de espessura infinitesimal  $dr$ , esta mesma superfície  $B$  solubiliza-se muito rapidamente, expondo uma nova camada que no instante  $t$  ainda não contém  $A$ .

Assim,

$$\frac{C_A}{C_A^0} = \frac{\left(\frac{1}{R(t)} - \frac{1}{r}\right)}{\left(\frac{1}{R(t)} - \frac{1}{R_i}\right)}. \quad (26)$$

De posse do perfil de concentração de  $C_A$  na direção radial, a Equação (26) pode ser substituída na Equação (20), resultando em

$$W_{A_p} = -\frac{D_{AB}C_A^0}{\left(\frac{1}{R(t)} - \frac{1}{R_i}\right)} \cdot \frac{1}{r^2}, \quad (27)$$

e em termos do diâmetro,

$$W_{A_p} = -\frac{2D_{AB}C_A^0}{\left(\frac{1}{D(t)} - \frac{1}{D_i}\right)} \cdot \frac{1}{D^2}, \quad (28)$$

onde  $D_i > D > D(t)$ , ou seja, a região clara na Figura (3).

*3.3.1. Balanço de Massa no Núcleo.* De maneira similar ao efetuado na Etapa I, a variação da massa de  $B$  pode ser escrita como a variação da massa no núcleo

$$\frac{dm_B}{dt} = a \cdot (-R_B''), \quad (29)$$

e, portanto,

$$\frac{dD}{dt} = \frac{2}{\rho_B \phi} (-R_B''), \quad (30)$$

onde  $\rho_B$  é a massa específica do fármaco, e  $\phi$  a porosidade da matriz de suporte. O produto  $\rho_B \phi$  representa a massa do fármaco  $B$  que ocupa os poros

da matriz por unidade de volume, enquanto a massa da própria matriz por unidade de volume será dada por  $\rho_{Matriz}(1 - \phi)$ . Sendo a difusão a etapa controladora,

$$\left(-R_B''\right) = -W_{Ap}\Big|_{D=D(t)}, \quad (31)$$

assim, de (28),

$$\left(-R_B''\right) = \frac{2D_{AB}C_A^o}{\left(\frac{1}{D} - \frac{1}{D_i}\right)} \cdot \frac{1}{D^2} = \frac{2D_{AB}C_A^o}{\left(D - \frac{D^2}{D_i}\right)}. \quad (32)$$

Substituindo este resultado na Equação (30) obtemos

$$\frac{dD}{dt} = \left(\frac{4D_{AB}C_A^o}{\rho_B\phi}\right) \cdot \left(\frac{1}{D - \frac{D^2}{D_i}}\right), \quad (33)$$

sujeita a  $D(t=0) = D_i$ , considerando que  $t = 0$  leva em conta somente o início do processo de dissolução do fármaco uma vez transcorrido o intervalo de tempo  $t_M$  para dissolução do revestimento. Assim, a partir da solução da Equação (33)

$$t = \left(\frac{\rho_B\phi}{24D_{AB}C_A^o}\right) \cdot D_i^2 \left[1 - 3\left(\frac{D}{D_i}\right)^2 + 2\left(\frac{D}{D_i}\right)^3\right]. \quad (34)$$

Considerando que quando  $D = 0$  atingir-se-á o tempo total  $t_D$  para a dissolução completa do fármaco  $B$ . Assim,

$$t_D = \beta D_i^2, \quad (35)$$

onde  $\beta = \left(\frac{\rho_B\phi}{24D_{AB}C_A^o}\right)$ .

E deste modo, o tempo total para a dissolução do comprimido é dado pela soma do tempo de cada etapa, assim,

$$t_{Total} = \alpha \left(D_e^2 - D_i^2\right) + \beta D_i^2, \quad (36)$$

ou, reorganizando os termos resulta,

$$t_{Total} = \alpha D_e^2 + \gamma D, \quad (37)$$

onde  $\gamma = \beta - \alpha$ .

#### 4. Conclusões

Um modelo matemático para o processo de dissolução de comprimidos revestidos foi proposto para determinar o seu tempo de dissolução completa no estômago. O modelo se baseia em processos de transferência de massa, difusão e análise de escala. Por meio da solução analítica encontrada, é possível determinar o tempo para a dissolução do comprimido no estômago e, dispondo-se de diversas combinações de diâmetros e ajustando-se as constantes  $\alpha$  e  $\beta$  de acordo com a combinação correta dos parâmetros físicos durante o processo de fabricação, pode-se controlar quando o medicamento irá começar a se dissolver decorrido o tempo de dissolução do revestimento, e por quanto tempo o princípio ativo estará disponível para absorção pelo organismo.

#### Referências

- Batchelor, G. K., 1967. An introduction to fluid dynamics. U.P., Cambridge, 67021953 B67-17981 75/- (George Keith) by G.K. Batchelor. 24 plates, diags. 24 cm. Bibliography: p. 604-608. [96](#)
- Bird, R. B., Stewart, W. E., Lightfoot, E. N., 2002. Transport phenomena, 2nd Edition. J. Wiley, New York, 2001023739 (Robert Byron), R. Byron Bird, Warren E. Stewart, Edwin N. Lightfoot. ill. ; 26 cm. Includes bibliographical references and indexes. [96](#), [98](#)
- Cremasco, M. A., 2016. Fundamentos de Transferência de Massa, 3rd Edition. Blucher, São Paulo. [98](#)
- Fogler, H. S., 2016. Elements of chemical reaction engineering, fifth edition. Edition. 2015032892 H. Scott Fogler. 27 cm Includes index. [97](#), [98](#)
- Levenspiel, O., 1962. Chemical reaction engineering; an introduction to the design of chemical reactors. Wiley, New York,, 62015185 illus. 24 cm. Includes bibliography. [98](#)
- Pinho, M. N. d., Prazeres, D. M. F., 2008. Fundamentos de Transferência de Massa. IST - Instituto Superior Técnico. [99](#)