

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

CRISTINA APARECIDA ANDRADE RAYMUNDO GAIOTTO

Estabilidade de comprimidos de Liberação Controlada baseados em
Hidroxietilcelulose

São Jose dos Campos 2016

CRISTINA APARECIDA ANDRADE RAYMUNDO GAIOTTO

Estabilidade de comprimidos de Liberação Controlada baseados em
Hidroxiethylcelulose

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo
como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em
Engenharia e Ciências de Materiais.

Área de Concentração: Engenharia e Ciência dos Materiais

Orientadora: Professora Dra. Dayane Batista Tada

São Jose dos Campos

2016

Gaiotto, Cristina Aparecida Andrade Raymundo

G 143e

Estabilidade de comprimidos de Liberação Controlada baseados em Hidroxietilcelulose / Cristina Aparecida Andrade Raymundo Gaiotto. – São José dos Campos, 2016.

xviii, 135f.

Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciências de Materiais) – Universidade Federal de São Paulo, Instituto de Ciência e Tecnologia, Programa de Pós-graduação em Engenharia e Ciências de Materiais.

Orientadora: Dayane Batista Tada

Título em inglês: Stability of Controlled Release Tablets HydroxyethylCellulose

1. Hidroxietilcelulose. 2. Cafeína e Xantinas. 3. Liberação controlada. 4. Estabilidade.

CRISTINA APARECIDA ANDRADE RAYMUNDO GAIOTTO

Estabilidade de comprimidos de Liberação Controlada baseados em
Hidroxietilcelulose

Stability of Controlled Release Tablets Hydroxyethyl Cellulose

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo
como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em
Engenharia e Ciências de Materiais.
Área de Concentração: Engenharia e Ciência dos Materiais

Orientadora: Professora Dra. Dayane Batista Tada

Aprovado em: 25 de Fevereiro de 2016.

São José dos Campos

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

PROGRAMA DE PÓSGRADUAÇÃO EM ENGENHARIA E CIÊNCIAS DE
MATERIAIS

Chefe de Departamento: Carlos Marcelo Gurjão

Coordenador do Curso de Pós Graduação: Prof. Dr. Manuel Henrique Lente

São Jose dos Campos 2016

TERMO DE APROVAÇÃO

CRISTINA APARECIDA ANDRADE RAYMUNDO GAIOTTO

Estabilidade de comprimidos de Liberação Controlada baseados
em Hidroxietilcelulose

Presidente da banca:

Professor Dra. Dayane Batista Tada

Bancada Examinadora:

Professor Doutor Fábio Roberto Passador

Professora Doutora Silvia Lúcia Cuffini

Professora Doutora Tatiane Moraes Arantes - UFG

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho...

Á Deus pois, “A SABEDORIA PRODUZ HARMONIA” (Sb.7,15-21)

Aos meus amados pais, Elza e Luiz, fiéis incentivadores, incansáveis na devota missão de acreditar !!!

Ao meu marido Erasmo, pela compreensão, companheirismo e apoio ao longo de mais está jornada! Meu eterno obrigado!

Aos meus irmãos, Luiz, Henriqueta e Cidinha...fonte de energia e inspiração! Vocês fazem parte do meu sonho!

Meus queridos sobrinhos que muito amo e que essas horas ausentes, possam ser compensadas com risos e partilhar de alegrias.

Aos meus caros e estimados, amigos e vizinhos do “Tamo Junto na Manacás”. O que dizer? Deus sabe todas as coisas... sou eternamente grata a todos vocês !!!

Aos queridos médicos Dr. Paulo Lima, Dr. Gilmar e Dr. Barreira, vocês fizeram uma grande diferença na minha vida !!!

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Profa. Dra. DAYANE BATISTA TADA, pela sua perseverança, empenho, dedicação, tolerância e paciência em conduzir-me na realização deste trabalho.

À empresa ASHLAND, que nos cedeu os materiais assim como suas instalações para a realização deste estudo.

À Profa. Dra. CRISTIANA M.P. YOSHIDA, por disponibilizar o texturômetro para medidas de resistência mecânica.

Aos Profs. ANA PAULA LEMES e FABIO PASSADOR, pelas aulas enriquecedoras oferecidas e pela colaboração nos ensaios de resistência mecânica!

Ao Prof. EMERSON CAMARGO e à aluna RENATA SALA por disponibilizar o equipamento de espectroscopia Raman e por auxiliar nos ensaios e tratamento de dados.

A aluna ERENILDA FERREIRA DE MACEDO, que através de sua iniciação científica nos brindou com sua participação nos ensaios de intumescimento.

A Profa. Dra. MICHELLI LEALI COSTA, que acendeu em mim a chama do interesse em análises térmicas.

Aos meus amigos e gestores no trabalho que exerço na indústria, EDUARDO LOPES e MÁRCIA ISHIBASHI, os quais mesmo quando não entenderam souberam me apoiar, acreditar e confiar nas minhas decisões. Minha gratidão !!

Aos meus amigos e colegas de trabalho RUTH MELO e LEONARDO NOGUEIRA, pois foram vocês que caminharam comigo na triste solidão num frio laboratório.

A todos que de alguma forma me ajudaram, conforme diz o evangelho de Matheus que diz: *“Para que a tua esmola seja dada em secreto; e teu Pai, que vê em secreto, ele mesmo te recompensará publicamente” Mateus 6:4*

Enfim agradeço a DEUS que colocou cada um de vocês na minha jornada!!

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	V
AGRADECIMENTOS	VI
LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE EQUAÇÕES	XI
LISTA DE TABELAS	XII
LISTA DE SIGLAS	XIV
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 MOTIVAÇÃO	5
2 BASE TEÓRICA	6
2.1 CELULOSE	6
2.2 ÉTERES DE CELULOSE	8
2.2.1 Hidroxietilcelulose – HEC.....	11
2.3 MEDICAMENTOS	13
2.3.1 Fármaco, droga ou substância ativa	14
2.3.2 Formas farmacêuticas.....	16
2.3.3 Tipos de liberação do fármaco	17
2.3.4 Processo de liberação do fármaco em comprimidos de liberação controlada	18
2.4 ESTUDOS CINÉTICOS E MECANISMOS DE LIBERAÇÃO	22
2.5 ESTUDO CINÉTICO DO INTUMESCIMENTO.....	29
2.6 FATORES QUE ALTERAM O PERFIL DE LIBERAÇÃO.....	30
2.6.1 Fatores intrínsecos	31
2.6.2 Fatores estruturais	32
2.6.3 Fatores extrínsecos	33
3 OBJETIVOS	37
3.1 OBJETIVO GERAL	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
4 PARTE EXPERIMENTAL	38
4.1 MATERIAIS UTILIZADOS	38
4.1.1 Hidroxietilcelulose (HEC)	38
4.1.2 Polivinilpirrolidona (PVP).....	38
4.1.3 Cafeína Anidra	39
4.1.4 Estearato de Magnésio e Talco.....	39
4.2 MÉTODO DE PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS	39

4.2.1 Processo.....	39
4.2.2 Acondicionamento e armazenamento das amostras.....	43
4.3 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO	43
4.3.1 Ensaio físicos do preparo das amostras.....	43
4.3.2 Ensaio físicos em comprimidos	45
4.3.3 Ensaio de liberação “ <i>in vitro</i> ”	47
4.3.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	48
4.3.5 Testes de Intumescimento ou Absorção em Água	49
4.3.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	50
4.3.7 Espectroscopia Raman	51
4.3.8 Determinação do teor de água.....	51
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
5.1 PROPRIEDADES FÍSICAS DAS AMOSTRAS.....	53
5.1.1 Densidade aparente e densidade compactada	53
5.1.2 Índice de compressibilidade e ângulo de repouso	54
5.1.3 Tamanho de partículas	56
5.1.4 Peso médio dos comprimidos	57
5.2 FORMULAÇÕES.....	58
5.2.1 Morfologia e organização molecular.....	58
5.2.2 Ensaio Mecânico.....	71
5.2.3 Liberação <i>in vitro</i> do fármaco.....	71
5.2.4 Intumescimento ou Absorção de Água.....	75
5.3. EFEITO DA PRESSÃO NA ETAPA DE COMPRESSÃO	80
5.3.1 Morfologia e organização molecular.....	80
5.3.2 Resistência Mecânica	85
5.3.3 Liberação “ <i>in vitro</i> ” do fármaco.....	87
5.3.4 Intumescimento ou Absorção de Água.....	89
5.3.5 Mecanismos de Liberação e intumescimento.....	93
5.4 EFEITOS DO ARMAZENAMENTO.....	103
5.4.1 Morfologia e organização molecular.....	103
5.4.2 Resistência Mecânica	109
5.4.3 Liberação do Farmaco	110
5.4.4 Intumescimento em atmosfera úmida	112
5.4.5 Mecanismos de liberação e intumescimento.....	115
5.4.6 Conteúdo de água	122
6 CONCLUSÕES.....	124
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Meros unidos por ligações β -1,4-glicosídica	6
Figura 2 – Moléculas de celulose – arranjo “folhas” ou planos, em que se encontram as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares.....	7
Figura 3 – Reações para obtenção de éteres de celulose: R=H(hidroxietil); CH ₃ (hidroxipropil); e m=1,2,3	8
Figura 4 – Estrutura da molécula de Hidroxietilcelulose (HEC).....	11
Figura 5 - Estrutura química do grupo químico Purina	15
Figura 6 - Estrutura química da Cafeína (a), Teofilina (b), Teobromina (c) e da Pentoxifilina (d).....	16
Figura 7 – Variações das concentrações de fármacos administrados por métodos convencionais de multidosagem (a) e sistemas de liberação modificada (b).....	18
Figura 8 – Representação do processo de liberação de um fármaco a partir de um comprimido de liberação controlada.....	19
Figura 9 - Visualização das frentes de intumescimento, difusão e erosão de um comprimido de matriz polimérica.....	21
Figura 10 – Fluxograma do método de preparação das amostras	42
Figura 11 – Esquema para avaliação do ângulo de repouso em pós e granulados	44
Figura 12 – Princípio do ensaio de força diametral	46
Figura 13 – Micrografia de cristais de Cafeína Anidra.....	59
Figura 14 – Micrografia de HEC	59
Figura 15 – Micrografia de PVP	59
Figura 16 – Micrografia de Estearato de Magnésio.....	59
Figura 17 – Micrografia de partículas de Talco	59
Figura 18 - MEV superfície - comprimido A.....	61
Figura 19 - MEV superfície - comprimido B.....	61
Figura 20 - MEV superfície - comprimido C.....	61
Figura 21 - MEV da fratura - comprimido A.....	61
Figura 22 - MEV na fratura - comprimido B.....	61
Figura 23 - MEV na fratura - comprimido C.....	61
Figura 24 – Espectro Raman das matérias primas e dos comprimidos A, B e C	63
Figura 25 - Curvas de DSC para cafeína (a), HEC (b) e PVP (c).....	67
Figura 26 – Curvas de DSC das matérias-primas e comprimidos das fórmulas A e C da hora zero: (a) 1º Aquecimento com umidade e (b) 2º Aquecimento - sem umidade.....	70
Figura 27 – Curva de absorvância da cafeína em função da concentração.....	72
Figura 28 – Liberação da Cafeína para as fórmulas A, B e C	74
Figura 29 – Curva de Intumescimento por imersão em água.....	77
Figura 30 – Intumescimento de comprimidos das fórmulas A, B e C	78

Figura 31: MEV do comprimido C - superfície.....	81
Figura 32: MEV do comprimido C2 - superfície.....	81
Figura 33: MEV do comprimido C - Fratura.....	81
Figura 34: MEV do comprimido C2 - Fratura.....	81
Figura 35 – Espectros Raman das fórmulas C e C2 em comprimidos da hora zero	83
Figura 36 – DSC dos comprimidos C e C2: (a) Primeiro aquecimento e (b) segundo aquecimento	84
Figura 37 – Valores médios da resistência à ruptura e deformação máxima dos comprimidos C e C2.....	86
Figura 38 – Liberação da cafeína nos comprimidos C e C2.....	88
Figura 39 – Curva do Intumescimento por imersão em água dos comprimidos C e C2.....	90
Figura 40 - Curva de Intumescimento em atmosfera saturada de umidade dos comprimidos C e C2.....	92
Figura 41 - Curva do mecanismo de liberação do fármaco para os comprimidos C e C2.....	94
Figura 42: Variação do expoente difusional (n) para formas cilíndricas para os casos I, II e III.....	95
Figura 43 - Mecanismo de Liberação ajustado conforme modelo de Higuchi - comprimidos C e C2.....	97
Figura 44 - Imagens de MEV de comprimidos C da hora zero (a); após 30 dias a 75%UR e 30°C (b) e 40°C (c).....	104
Figura 45: Espectro Raman de comprimidos C e C2	105
Figura 46 – Curvas de DSC da formulação C: (a) primeiro aquecimento e (b) segundo aquecimento.....	106
Figura 47 – Curvas de DSC da formulação C2: (a) primeiro aquecimento e (b) segundo aquecimento.....	108
Figura 48 - Liberação de Fármaco dos comprimido C (a) e C2 (b) de hora zero e armazenados.....	111
Figura 49 – Curva de Intumescimento para os comprimidos C (a) e C2 (b)	113
Figura 50 – Gráfico comparativo do intumescimento em atmosfera úmida do comprimido C (a) e C2 (b)	115
Figura 51 - Ajustes dos dados cinéticos de liberação ao modelo de Korsmeyer (a) e Higuchi (b) para comprimidos C e C2.	117
Figura 52 - Ajuste dos dados de intumescimento ao modelo de Vergnaud para comprimidos C (a) e C2 (b) no armazenamento	119

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 – Higuchi [48.]	23
Equação 2 - Korsmeyer <i>et al.</i> , [49.] [50.]	25
Equação 3 - Vergnaud [56.].....	29
Equação 4 – Densidade aparente (g/mL).....	44
Equação 5 – Densidade compactada (g/mL)	44
Equação 6 – Ângulo de Repouso.....	44
Equação 7 – Resistência à ruptura	46
Equação 8 – Resistência à compressão	47
Equação 9 – Deslocamento (%).....	47
Equação 10 – Intumescimento (%)	49
Equação 11 – Teor de água (%) – KF.....	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: MEV das matérias primas	59
Quadro 2: MEV dos comprimidos A, B e C na superfície e na fratura.....	61
Quadro 3: MEV de comprimidos C e C2	81
Quadro 4: Resumo do Intumescimento versus Liberação do fármaco, devido efeito da pressão de compressão	101
Quadro 5: Resumo da relação entre o mecanismo de Intumescimento versus Liberação do Fármaco	121

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais agentes etericante para obtenção dos éteres de celulose	9
Tabela 2 – Grau de Substituição (DS) e solubilidade	10
Tabela 3 – Frente ou Zona de Intumescimento, difusão e erosão	21
Tabela 4 –Expoente e mecanismo difusional (n) a partir de polímeros intumescíveis.....	27
Tabela 5: Fatores que determinam a cinética de liberação: Fatores Intrinsecos.....	35
Tabela 6: Fatores que determinam a cinética de liberação: Fatores estruturais e extrinsecos	36
Tabela 7 – Dados de HEC.....	38
Tabela 8 – Dados do PVP K25.....	38
Tabela 9 – Fórmula quantitativa das amostras.....	39
Tabela 10 – Dados de força e pressão utilizados no processo	41
Tabela 11 – Condições de armazenamento das amostras até o ponto de “colapsar” a matriz de liberação	43
Tabela 12 – Parâmetros das análises de DSC.....	51
Tabela 13 – Resultados de densidade aparente e compactados das matérias-primas iniciais.....	53
Tabela 14 – Resultados de densidade aparente e compactada na fase de Mistura Final (após a compactação por rolos)	54
Tabela 15 – Escala para definição das propriedades de Fluxo e Compressibilidade de pós	55
Tabela 16 – Resultados de Índice de Compressibilidade (%) e Ângulo de Repouso (α).....	56
Tabela 17 – Tamanho das partículas das matérias-primas e das misturas após processamento.....	57
Tabela 18 - Valores obtidos para o massa média de comprimidos	57
Tabela 19 – Temperaturas dos eventos térmicos das matérias-primas.....	68
Tabela 20 - Temperaturas dos eventos térmicos das Fórmulas A e C.....	71
Tabela 21 – Tensão dos comprimidos da hora zero	71
Tabela 22 – Dados extraídos das curvas de liberação.....	75
Tabela 23 – Dados do teste de Intumescimento em água	77
Tabela 24 – Dados de Intumescimento nos comprimidos.....	79
Tabela 25 – Tempertura dos eventos térmicos de C e C2	85
Tabela 26 – Resitência à ruptura e deformação máxima dos comprimidos C e C2	86
Tabela 27 – Dados de liberação das fórmulas C e C2	88
Tabela 28 - Dados sobre o intumescimento por imersão em água dos comprimidos C e C2.....	90
Tabela 29 - Dados sobre o intumescimento por em atmosfera saturada de umidade dos comprimidos C e C2	92

Tabela 30 – Parâmetros cinéticos baseados no modelo de Higuchi e de Korsmeyer.....	96
Tabela 31 – Parâmetros cinéticos obtidos por diversos pesquisadores utilizando o modelo de Higuchi e o modelo de Peppas	99
Tabela 32 – Parâmetros calculados pelo modelo de Vergnaud para comprimidos C e C2.....	100
Tabela 33 – Eventos térmicos dos comprimidos C.	106
Tabela 34 – Eventos térmicos dos comprimidos C2.	108
Tabela 35 – Resistência à ruptura dos comprimidos C e C2	110
Tabela 36 – Principais dados de liberação de C e C2.....	112
Tabela 37 – Dados do Intumescimento em atmosfera úmida de comprimidos C.....	114
Tabela 38 - Parâmetros cinéticos baseados no modelo de Higuchi e de Korsmeyer.....	118
Tabela 39 – Parâmetros cinéticos calculados pelo modelo de Vergnaud	120
Tabela 40 - Conteúdo de água dos comprimidos C e C2.....	123

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil
ASTM	American Society for Testing and Materials, USA
c	concentração da solução polimérica
CMC	Carboximetilcelulose de Sódio
CMCr	Celulose Microcristalina
Controlada	Modificada
DS	Grau de Substituição (Inglês: <i>Degree Substitution</i>)
DSC	Calorimetria Diferencial de Varredura
DTG	Derivada da Curva Termogravimétrica
E_a	Energia de Ativação
EMEA	European Medicines Agency
EP	Farmacopeia Europeia
Estado Borrachoso	Estado Maleável
f	função que descreve a variação de determinada propriedade
Fármaco	insumo farmacêutico ativo ou droga ou ingrediente ativo ou soluto
FB	Farmacopeia Brasileira
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FTIR	espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
GS	Grau de Substituição
Hora zero	momento inicial de uma amostra, logo após seu preparo
HEC	Hidroxietilcelulose ou Natrosol 250HHX
HPC	Hidroxipropilcelulose

HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo ou droga ou ingrediente ativo
k	constante específica para cada polímero
K	coeficiente de velocidade
K_H	corresponde à constante de liberação de Higuchi, que reflete as características do desenho da formulação
m	massa
MC	Metilcelulose
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
m_i	massa inicial
m_f	massa final
M_m	massa molar média
M_t liberado	quantidade de água absorvida ou quantidade de soluto liberado
M_∞	quantidade total de água absorvida ou quantidade total de soluto liberado
MS	Grau de Substituição Molar
n	fator exponencial característico do mecanismo
Plastificante	solvente ou água
PM	Peso Molecular
PVP	Polivinilpirrolidona ou Povidona
Q_t	quantidade de soluto liberado no tempo (t)
Q_∞	quantidade total de soluto liberado no tempo infinito (t)

T_c	temperatura de cristalização
T_d	temperatura de degradação
T_g	temperatura de transição vítrea ou apenas transição vítrea
TGa	análise termogravimétrica
T_m	temperatura de fusão
$T_{MÁX}$	temperatura de máxima degradação
USP	Farmacopeia Americana
WHO	World Health Organization
α	ângulo de repouso
ρ	densidade
ρ_a	densidade aparente (g/cm ³)
ρ_c	densidade compactada (g/cm ³)
t	tempo
T	temperatura (°C)
μ	viscosidade (Pa.s)

RESUMO

Polímeros derivados de éter de celulose são comumente utilizados para liberação de fármacos. Este trabalho aplicou um derivado de éter de celulose, o hidroxietilcelulose (HEC), num sistema de liberação controlada (comprimido). Os comprimidos foram fabricados a partir de matérias primas comumente encontrada em formulações de produtos comerciais que visam liberar fármacos hidrofílicos como os derivados de xantinas. Neste caso a cafeína foi utilizada como fármaco modelo deste estudo.

Na caracterização das matérias-primas e dos comprimidos foram utilizadas as seguintes técnicas: Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC); medidas espectroscópicas de Raman e UV/VIS; e microscopia eletrônica de varredura (MEV). Para avaliação da matriz polimérica foram utilizadas técnicas de intumescimento por imersão em água e por exposição à atmosfera úmida. A liberação do fármaco foi avaliada por ensaios “*in vitro*” utilizando água como meio de dissolução. Os mecanismos de intumescimento e liberação foram analisados com base nos modelos matemáticos de Vergnaud, Higuchi e de Korsmeyer.

Além da formulação mais apropriada para obter a liberação controlada do fármaco modelo representativo da família das xantinas, o presente trabalho identificou os efeitos que a pressão de compressão e o armazenamento tem sobre a cinética de liberação do fármaco a partir dos comprimidos.

Observou-se que a maior pressão de compressão gera comprimidos de liberação mais lenta sob mecanismo de liberação e intumescimento anômalos. O armazenamento causou alterações semelhantes nos dois tipos de comprimidos (de baixa e alta pressão de compressão). Após armazenamento a 75%UR e 30°C/40°C a cinética de liberação foi acelerada. Essa alteração foi identificada como consequência do um aumento de conteúdo de água nos comprimidos e relaxação dos polímeros pelo aumento de temperatura.

Assim, os resultados sugeriram que um planejamento e combinação criteriosa das matérias-primas no desenho da formulação e escolha de parâmetros de fabricação constituem fatores críticos para o sucesso de um comprimido de liberação prolongada. Além disso, condições de temperatura e umidade durante o armazenamento são essenciais para garantir o comportamento de liberação controlada dos comprimidos baseados em HEC.

Palavras-chave: Hidroxietilcelulose, cafeína, xantinas, armazenamento, liberação controlada, estabilidade

ABSTRACT

STABILITY OF CONTROLLED RELEASE TABLETS OF HYDROXYETHYL CELLULOSE

Cellulose derivatives are polymers commonly used for drug delivery. In this work one of these derivatives, the hydroxyethylcellulose has been applied in the formulation of compressed tablets for controlled release purposes. The tablets were produced by using the same excipients normally used in the commercially available tablets and caffeine was used as model drug.

The characterization of raw materials and tablets were performed by using the following techniques: Differential Scanning Calorimetry analysis (DSC), spectroscopic measurements of Raman and UV/VIS, scanning electron microscopy (SEM). The swelling behavior of the polymeric matrix was evaluated by immersion in water and exposition to atmospheric humidity. The drug release profile of the tablets was obtained in “*in vitro*” assays in water. The mechanisms of drug release and swelling were characterized by adjusting kinetic data to Higuchi, Korsmeyer and Vergnaud model.

Additionally to the establishment of an appropriated formulation for controlled release of caffeine, the present work has identified the effects of compression pressure and storage over the drug release kinetic profile of the tablets. It was observed that the higher compression pressure generates tablets with slower drug release in a anomalous mechanism of release and swelling. The storage under 75/%RH and 30/°C and 40/°C increased the rate of drug release in both types of tablets (compressed at higher and at lower pressure). This change has been identified as a consequence of the increased water content of the tablets as well as a result of the relaxation of the polymeric chains due to the increased temperature.

Overall, the results obtained, suggested that a criterious planning and combination of raw materials in the design of formulations as well as the set up of the parameters during the production of tablets are critical points to the success of a system for controlled release purposes. Besides, monitoring storage conditions as temperature and humidity is essencial in order to guarantee the controlled release behavior of HEC-based tablets.

Keywords: hydroxyethyl cellulose, caffeine, xanthine, storage, controlled drug release, stability.

1 INTRODUÇÃO

Existe atualmente grande variedade de produtos farmacêuticos para uso em humanos disponível no mercado. Nesses produtos, as substâncias ativas, também chamadas de fármacos, são veiculadas em diferentes tipos de dispositivos tais como xaropes, suspensões, *sprays*, cremes, pomadas, cápsulas e comprimidos. Na indústria farmacêutica, tais dispositivos para administração *in vivo* são conhecidos como formas farmacêuticas, tratando-se do estado final de apresentação no qual um fármaco foi inserido.

As formas farmacêuticas são preparadas inserindo-se o fármaco em uma formulação por meio de uma ou mais operações industriais. No preparo de uma formulação, o fármaco é misturado a diferentes substâncias que são chamadas de excipientes. A formulação é desenvolvida de forma a facilitar a utilização da forma farmacêutica e a obter o efeito terapêutico desejado, dependendo da via de administração mais adequada à respectiva terapia.

O comprimido é uma forma farmacêutica sólida contendo dose única de um ou mais princípios ativos ou fármacos, com ou sem excipientes, obtida por um processo industrial. A escolha da formulação e do processo de preparo confere ao comprimido propriedades físico-químicas que garantem a posologia mais adequada ao tratamento.

O comprimido de liberação controlada é um dos tipos de comprimidos que tem sido extensivamente estudado devido à ampla aplicação em medicamentos, cosméticos e produtos nutricionais. Diferentemente de comprimidos de liberação imediata que liberam o fármaco imediatamente após a administração, resultando em picos e vales de concentração sanguínea de fármaco a cada dose, os comprimidos de liberação controlada proporcionam uma liberação gradual ou retardada do fármaco, garantindo que a concentração do fármaco permaneça na faixa terapêutica ideal. Assim, além de prolongar o efeito farmacológico, o

comprimido de liberação controlada pode permitir que o fármaco seja liberado em um sítio específico do trato gastrointestinal.

Dentre as matérias-primas utilizadas para preparo de comprimidos de liberação controlada destacam-se os derivados de celulose. O uso de derivados de celulose em formulações é vantajoso devido à sua estabilidade, baixa reatividade química frente a diversos fármacos e alta aplicabilidade nos processos farmacêuticos industriais.

Os derivados de celulose mais utilizados em dispositivos de liberação controlada são os éteres de celulose. Éteres de celulose são obtidos pela substituição dos grupos hidroxila da celulose por outros grupos funcionais tais como o metil, hidroxipropil e hidroxietil através da reação de eterificação. Comparados com a celulose, os éteres de celulose apresentam maior solubilidade em água porque a substituição dos grupos hidroxila por grupos alcoxi faz com que o número de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares sejam reduzidas, facilitando o processo de hidratação.

Dentre os éteres de celulose, o hidroxietilcelulose (HEC) é o polímero de maior aplicação em formulações de liberação controlada por ser solúvel em água, não tóxico e não iônico. Somados a essas características encontram-se sua baixa solubilidade em solventes orgânicos e suas propriedades de liberação independentes do pH do meio. Além de comprimidos, são também preparadas formas farmacêuticas em filmes e microesferas contendo HEC para liberação controlada de diversos fármacos diferentes [1.] [2.] [3.] [4.] [5.] [6.] [7.] Os trabalhos sobre os dispositivos baseados em HEC não foram apenas focados no preparo dos dispositivos, mas também na elucidação de seus mecanismos de liberação e na identificação de fatores que podem ser ajustados de forma a obter o perfil de liberação desejado. Por exemplo, a alta força de compressão no preparo do comprimido foi associada à baixa velocidade de liberação do fármaco. Por outro lado, a presença de um polímero altamente intumescível e/ou

suscetível à erosão na formulação leva ao aumento da velocidade de liberação [8.] [9.] [10.] [11.].

Embora os trabalhos divulgados até hoje tenham sido de grande importância para esclarecer como os éteres de celulose, especialmente o HEC, permitem a liberação controlada de fármacos, os dispositivos estudados continham baixa concentração de fármaco e na maioria deles não havia excipientes. Estudos com comprimidos de formulação semelhante às presentes em medicamentos comercializados são importantes para garantir que o comportamento observado *in vitro* seja mais semelhante ao comportamento que o medicamento apresentará *in vivo*, tornando-o mais seguro para aplicações terapêuticas. Outra preocupação em relação à segurança do paciente é a estabilidade do dispositivo farmacêutico sob determinadas condições de armazenamento. Se o perfil de liberação do fármaco for alterado sob armazenamento, os pacientes podem estar em risco de administrar comprimidos com liberação mais rápida ou mais lenta do que a esperada, levando à superdosagem ou à dosagem insatisfatória do fármaco. Ainda que o departamento de controle de qualidade das indústrias realizem estudos de estabilidade dos produtos antes que sejam disponibilizados no mercado, muitos comprimidos de liberação controlada falham nessa etapa de produção e tem sua produção descontinuada ou suspensa.

Apesar da grande aplicação do HEC em comprimidos de liberação controlada, pouco é conhecido sobre a estabilidade desses dispositivos durante o armazenamento a altas temperaturas e umidade. Assim, o presente projeto visou estudar a influência do armazenamento sobre o perfil de liberação de fármaco de comprimidos baseados em HEC de formulação semelhante à presente em comprimidos comerciais, ou seja, contendo alta concentração de fármaco e excipientes. Os estudos foram realizados caracterizando-se o perfil de liberação de fármaco, cinética de intumescimento, estrutura e conteúdo de água de comprimidos recém-preparados e armazenados a 75% de umidade relativa

(UR) e a 30°C e 40°C. A cafeína foi escolhida como fármaco modelo já que é hidrofílica e, portanto apropriada para encapsulamento em comprimido de HEC. Além disso, a cafeína pertence à família das xantinas que também inclui teofilina e pentoxifilina, outros dois fármacos comercialmente disponíveis em comprimidos de liberação controlada. Os estudos foram realizados com comprimidos preparados a baixa (80MPa) e a alta força de compressão (100MPa) com o intuito de investigar se o comprimido mais compacto estaria menos susceptível aos efeitos do armazenamento.

1.1 MOTIVAÇÃO

Os dispositivos farmacêuticos são projetados para apresentar propriedades físico-químicas e farmacológicas adequadas a um determinado tratamento. Há pouco tempo, acreditava-se que essas propriedades não seriam alteradas ao longo de certo período (tempo de validade). No entanto, atualmente alguns estudos demonstram que diversos fatores podem alterar as propriedades dos dispositivos, levando, por exemplo, à modificação do perfil de liberação de fármaco. Acredita-se que esse fato é o principal responsável pela retirada de alguns produtos/dispositivos farmacêuticos do mercado ou da alteração do seu local de produção (estado ou país), eventos comumente observados especialmente para produtos/comprimidos de liberação controlada. Ainda que a razão dessas mudanças realizadas pelas indústrias ou até mesmo pelas agências reguladoras (como FDA, Anvisa, etc...) não sejam amplamente divulgadas e totalmente conhecidas, esses fatos despertaram o interesse para a realização dos estudos aqui descritos.

Assim, as alterações nos perfis de liberação de comprimidos de liberação controlada e as causas dessas alterações sob diferentes condições de armazenamento foram caracterizadas neste trabalho utilizando-se comprimidos com formulação semelhante às disponíveis no mercado consumidor Norte-Americano e também na América-Latina.

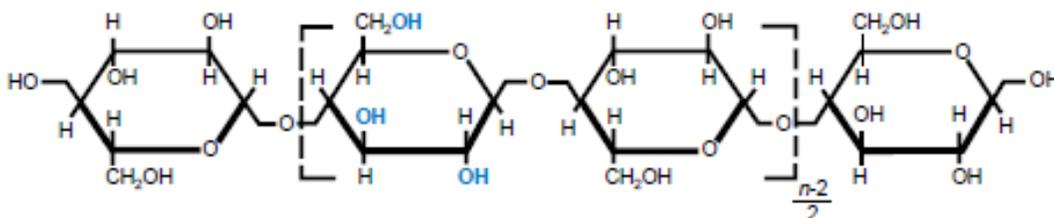
Dessa forma, as informações obtidas podem ser úteis à indústria farmacêutica que com base no conhecimento dos fatores que causam as alterações dos dispositivos podem propor mudanças na formulação, nas etapas de preparo ou na embalagem dos produtos de forma a obter produtos mais estáveis. Os consumidores e profissionais da saúde podem também ser beneficiados com essas informações adquirindo ciência de que nem sempre o produto adquirido possa ter o comportamento esperado e que se deve atentar para as formas de armazenamento dos produtos em residências, consultórios, pontos de venda e distribuição, etc. Além disso, essas informações podem auxiliar nas pesquisas dedicadas ao desenvolvimento de novos dispositivos farmacêuticos baseados em éteres de celulose para liberação controlada.

2 BASE TEÓRICA

2.1 CELULOSE

A celulose é o composto orgânico mais abundante no planeta. O algodão é formado por 90% de celulose. Já a madeira, a principal fonte de celulose em termos industriais, apresenta em sua estrutura outros componentes, como lignina e hemicelulose, sendo necessário recorrer a processos químicos para separação e purificação para isolar a celulose dos outros componentes [12.] - [14.]. Considerada como um polímero natural, a celulose é composta por muitos meros, constituídos de β -D-glicose. A Figura 1 apresenta a estrutura molecular da celulose, que possui elevado peso molecular, mostrando os meros unidos por ligações β -1,4-glicosídica.

Figura 1 – Meros unidos por ligações β -1,4-glicosídica



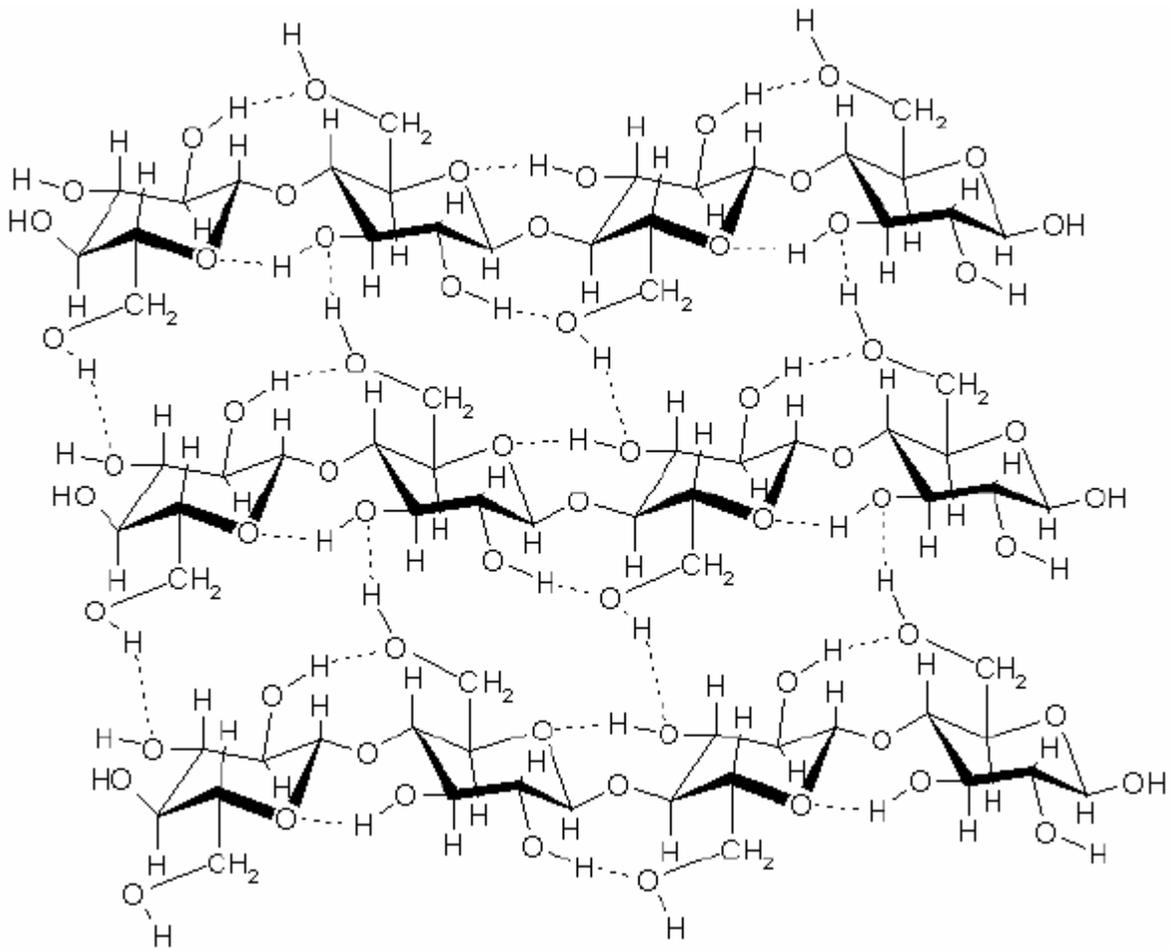
Fonte: Feller, 1990 [15.]

Os grupos hidroxila (OH) são os responsáveis pelas principais propriedades físico-químicas da celulose, sendo capazes de formar dois tipos de ligações de hidrogênio, em função de seu posicionamento na unidade glicosídica (Figura 2): a) ligações de hidrogênio entre os grupos OH de unidades adjacentes da mesma molécula de celulose (intramoleculares) e b) Ligações de hidrogênio entre grupos OH de moléculas adjacentes de celulose (intermoleculares), as quais unem as cadeias lineares.

A Figura 2 mostra moléculas intercaladas de glicose que rotacionam permitindo que outra molécula se conecte paralelamente também por ligações de hidrogênio. Esse complexo é como uma folha plana, o que permite que várias

dessas folhas se empilham também por ligações de hidrogênio e ao final tem-se longos fios formando uma fibra muito resistente, que dá origem, por exemplo, à parede celular da madeira e do algodão.

Figura 2 – Moléculas de celulose – arranjo “folhas” ou planos, em que se encontram as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares



Fonte: Ahrenstedt, 2007 [16].

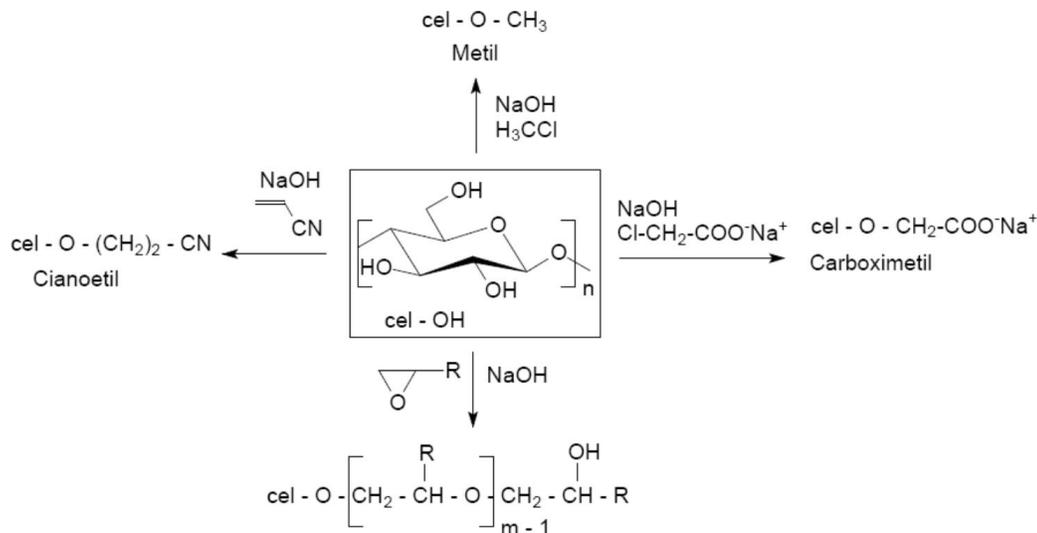
Devido à sua estrutura rígida, a celulose apresenta considerável cristalinidade, sendo insolúvel em água. Essa estrutura rígida pode ser modificada a partir de reações de derivatização com a introdução de grupos funcionais dando origem à ésteres e éteres de celulose [13].

2.2 ÉTERES DE CELULOSE

Os éteres de celulose são formados pela substituição dos grupos hidroxila (OH) da celulose por grupos funcionais como metil, hidroxipropil e hidroxietil. As principais reações para obtenção de éteres de celulose (eterificação) estão representadas na Figura 3.

No geral, os éteres de celulose apresentam maior solubilidade em água em comparação à celulose não modificada. Isso ocorre porque a substituição dos grupos OH por grupos O-R, sendo R um radical alquila faz com que o número de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares seja reduzido, facilitando o processo de hidratação.

Figura 3 – Reações para obtenção de éteres de celulose: R=H(hidroxietil); CH₃(hidroxipropil); e m=1,2,3



Fonte: Feller, 1990 [15.]

Os principais agentes eterificantes estão listados na Tabela 1. O cloreto de metila é usado para a obtenção do metilcelulose, o óxido de etileno, para

obtenção do hidroxietilcelulose, o óxido de propileno para obtenção do hidroxipropilcelulose e o cloreto de metila com óxido de propileno para obtenção do hidroxipropilmetilcelulose [12.] [17.].

Tabela 1 – Principais agentes eterificante para obtenção dos éteres de celulose

Éter de Celulose		Agente Eterificante
Metil Celulose	<i>MC</i>	Cloreto de Metila (CH ₃ Cl)
Etil Celulose	<i>EC</i>	Cloreto de Etila (C ₂ H ₅ Cl)
Hidroxietilcelulose	<i>HEC</i>	Óxido de Etileno (C ₂ H ₄ O) 
Hidroxipropilcelulose	<i>HPC</i>	Óxido de Propileno (C ₃ H ₆)
Carboximetilcelulose	<i>CMC</i>	ÁcidoCloroacético (Cl-CH ₂ -COOH)

Fonte: Feller, 1990 [15.]

Além do tipo de substituição (agente de eterificação), o grau de substituição (DS, do Inglês: *Degree of Substitution*) também influencia nas propriedades dos éteres de celulose. O grau de substituição (DS) refere-se ao número médio de substituições que podem ser realizadas dentro de um radical polimérico. No caso da celulose, o número teórico é 3, pois é o número de hidroxilas (OH) disponíveis para substituição em cada unidade de anidroglicose, ou seja, é o número de hidroxilas que podem reagir com o grupo substituinte. O DS pode ter um valor entre 1 a 3, pois na estrutura molecular da celulose tem-se 3 hidroxilas (OH) reacionais. Outro parâmetro importante dos éteres de celulose é o Grau de Substituição Molar (MS), que é o número médio de moles do substituinte adicionado por unidade de anidroglicose.

Os fatores DS/MS são relevantes, visto que determinam propriedades como a solubilidade dos éteres de celulose em soluções aquosas e em solventes orgânicos. Além de alterar a solubilidade, a presença dos grupos substituintes na celulose leva à diminuição ou eliminação da zona cristalina [13.] [14.].

À medida que o DS aumenta, os éteres de celulose passam de um estado solúvel em soluções fracamente alcalinas ($0 < DS < 1,0$) a solúvel em água ($1,0 < DS < 2,3$) e solúveis em solventes orgânicos ($2,3 < DS < 3,0$). A Tabela 2 apresenta exemplos de éteres de celulose e solventes nos quais são solúveis de acordo com seus respectivos DS [12.] [17.].

Tabela 2 – Grau de Substituição (DS) e solubilidade

Éter de Celulose		Grau de Substituição (DS)	Solubilidade em:		
			NaOH 6-8%	Água	Solventes orgânicos
Metil Celulose	MC	0,1 – 1,1	Sim		
		1,4 – 2,0		Sim	
		1,8		Sim	Sim
		2,4 – 2,8			Sim
Etilcelulose	EC	0,8 – 1,7	Sim		
		2,4 – 2,8		Sim	
Carboximetilcelulose de Sódio	NaCMC	0,1 – 3,0		Sim	
Carboximetilcelulose	CMC	0,05 – 0,25	Sim		
Hidroxietilcelulose	HEC	0,11 – 0,31	Sim		
		0,66 – 1,66		Sim	
Hidroxipropilcelulose	HPC	0,15 – 0,35	Sim		
		2,1		Sim	
		3,5 – 4,5		Sim	

Fonte: Feller, 1990 [15.]

O grande enovelamento das cadeias gera um baixo grau de cristalinidade e isso faz com os derivados de celulose exerçam a função de espessante. O efeito espessante depende do comprimento da cadeia polimérica e em alguns casos apenas 2% em massa de um éter de celulose em um líquido pode variar a viscosidade entre 5 a 200.000 mPa/s [18.].

Além da solubilidade variável de acordo com DS/MS e do efeito espessante, os éteres de celulose também apresentam outras propriedades

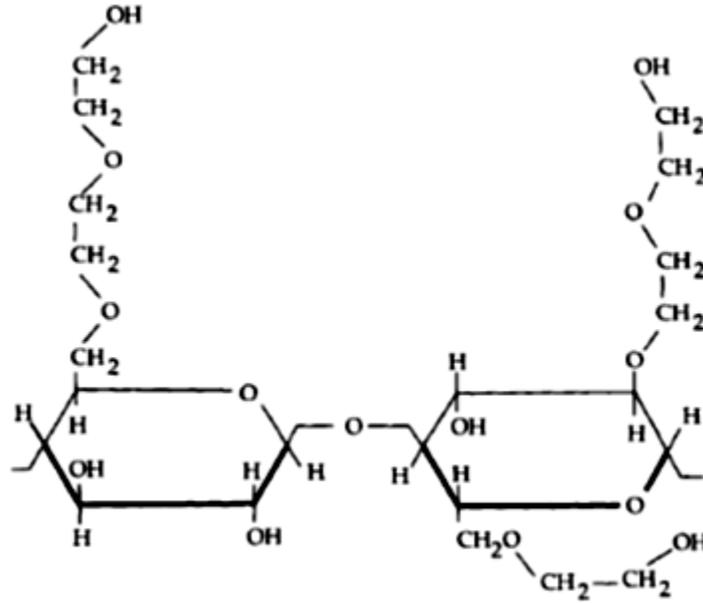
como estabilidade contra a biodegradação, calor, hidrólise e oxidação, que os tornam produtos altamente comercializados. Os éteres de celulose são utilizados nas mais diversas áreas, desde materiais para construção civil, nos quais são aplicados para aumento de estabilidade mecânica, até na indústria alimentícia, como estabilizadores químicos.

No segmento farmacêutico, éteres de celulose são utilizados em formulações sólidas, líquidas, revestimentos e semissólidas (cremes, pomadas e supositórios). Nessas aplicações os éteres de celulose exercem não apenas função espessante, mas também de matriz polimérica na qual o fármaco permanece retido para ser liberado gradualmente. O uso dos éteres de celulose para essa aplicação tem sido amplificado pela constante busca de formas farmacêuticas de alta compatibilidade biológica e ao mesmo tempo inovadora em relação ao controle da liberação do fármaco [19.].

2.2.1 Hidroxietilcelulose – HEC

O HEC é um polímero semissintético obtido pela reação de eterificação da celulose utilizando-se óxido de etileno. No processo de síntese, a celulose é intumescida com solução de hidróxido de sódio e tratada com óxido de etileno, substituindo os grupos hidroxilas da celulose por grupos hidroxietil. A cadeia linear proveniente da celulose é responsável pelo caráter hidrofílico do HEC enquanto os grupos hidroxi-etil proporcionam um caráter hidrofóbico. Desta forma, apesar da estrutura não iônica, o HEC é um polímero anfipático [13.] [14.].

Figura 4 – Estrutura da molécula de Hidroxietilcelulose (HEC).



Fonte: (Ashland, 2010; Feller, 1990) [20.] [15.]

O HEC pode ser facilmente disperso em água quente ou fria dependendo do seu DS, podendo ser utilizado como agente para controle de reologia em géis e emulsões. Assim como outros éteres de celulose, o efeito espessante é consequência da alta massa molar, sendo a do HEC igual a $1,3 \times 10^6$ g/mol por unidade de repetição (anel de anidroglicose). Uma solução aquosa de HEC com MS de 2,5 e DS igual de 1,5 na concentração de 1% em massa a 25°C apresenta viscosidade de 4800 cps [20.].

Outra característica importante do HEC é sua capacidade de intumescimento. Quando utilizado em formulações farmacêuticas, o HEC atua como uma matriz polimérica, encapsulando o fármaco e liberando-o gradualmente à medida que o meio de dissolução penetra em sua estrutura, intumescendo-a e causando dissolução e/ou erosão do HEC. O uso do HEC em formas farmacêuticas deve-se também à sua estabilidade físico-química numa ampla faixa de pH (2,0 a 13,0) e à característica não iônica que minimiza problemas de interações quando usado em sistemas ácidos ou básicos, podendo ser empregado com fármacos de diversas classes biofarmacêuticas com altas e baixas dosagens.

Atualmente, cerca de 25.000 produtos que contem HEC em sua formulação estão sendo utilizados em diversas categorias para uso humano, como por exemplo: produtos para cabelos, cuidados da pele, higiene oral, desodorantes, colorações, farmacêuticos, etc [21.].

Entre os diversos produtos farmacêuticos de uso oral que contém HEC em suas formulações encontramos o Invega®; MS-Contin® e o Covera-HS® [22.]. Nestes produtos, por exemplo, o HEC garante a liberação controlada dos fármacos como a paliperidona um antipsicótico, sulfato de morfina usado como analgésico sistêmico potente e verapamil utilizada como um bloqueador dos canais de cálcio, que são usados para o tratamento de esquizofrenia; dor e também na isquemia, hipertensão arterial e arritmias, respectivamente. Além dos medicamentos já existentes, outras fármacos em matrizes de liberação foram estudados por diversos grupos de pesquisa. Roy & Rohera [23.] prepararam comprimidos para liberação controlada de maleato de clorfeniramina e Ferrero *et al.*, e diversos outros pesquisadores apresentaram seus estudos utilizando entre outros fármacos o salicilato de sódio e a cafeína como modelo de droga [10.] [11.] [24.] [25.] [26.].

2.3 MEDICAMENTOS

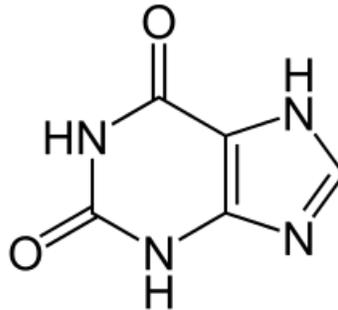
Os medicamentos são compostos pelo fármaco puro ou muitas vezes pelo fármaco disperso em agente veiculador, o qual pode ser um polímero responsável por formar uma matriz a partir da qual ele será liberado. Além desses componentes, outras substâncias, os excipientes, também podem ser adicionadas à formulação para auxiliar no processo de produção e estabilizar o produto final. O produto final pode ser apresentado em diversas formas farmacêuticas diferentes, como por exemplo, sólida, líquida, cremes, pomadas, *spray*, entre outras. A seguir, serão descritos detalhadamente cada componente dos medicamentos [27.] [28.] [29.].

2.3.1 Fármaco, droga ou substância ativa

O fármaco, também chamado de droga ou substância ativa, é uma substância de finalidade profilática, terapêutica ou diagnóstica utilizada na cura, mitigação, tratamento ou prevenção de doenças. Nos medicamentos, ela deve ser capaz de alterar funções do corpo humano ou animal após penetrar por uma das vias de administração (oral, intramuscular, intravenosa, respiratória) carregada por uma forma farmacêutica.

Neste trabalho, a cafeína foi utilizada como fármaco modelo. A cafeína é da família das xantinas, Figura 6, que são substâncias que pertencem ao grupo químico das purinas. Purinas são compostos aromáticos heterocíclicos nitrogenados (Figura 5) que fazem parte da composição dos ácidos nucleicos (DNA/RNA) [30.].

Figura 5 - Estrutura química do grupo químico Purina

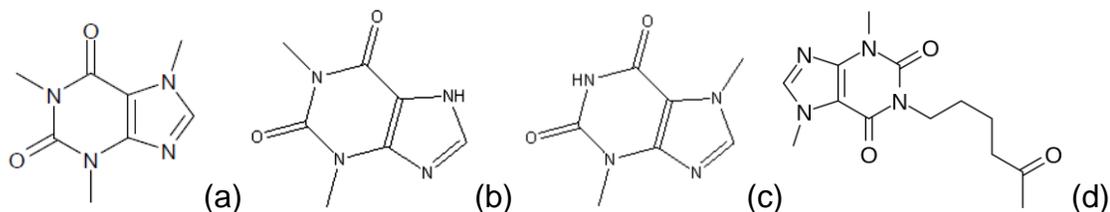


Fonte: (Allinger, 1976; Carey, 2008) [30.] [31.]

As principais xantinas (Figura 6) encontradas naturalmente são a cafeína, teofilina e a teobromina. Abundantemente encontra-se a cafeína no café e guaraná, a teofilina em chás e a teobromina no cacau. Dentre as xantinas sintéticas, pode ser citada a pentoxifilina Figura 6-d. As principais ações farmacológicas das xantinas são:

- No sistema nervoso central: estimulantes, inibidores do sono, e causador da sensação de fadiga.
- No sistema cardiovascular: indutores de arritmias
- Na musculatura lisa: relaxamento da musculatura brônquica (principalmente teofilina)
- Na musculatura estriada: estímulo da contração, reduzindo a fadiga muscular, principalmente no caso da cafeína e da pentoxifilina quando a fadiga é causada por doença arterial.
- Diurese: a teobromina e teofilina aumentam o débito sanguíneo renal e a filtração glomerular, possuindo atividade diurética.

Figura 6 - Estrutura química da Cafeína (a), Teofilina (b), Teobromina (c) e da Pentoxifilina (d)



Fonte: (Allinger, 1976; Carey, 2008) [31.] [30.]

2.3.2 Formas farmacêuticas

Forma farmacêutica é o estado final de apresentação dos fármacos obtida após uma ou mais operações farmacêuticas. As formas farmacêuticas são preparadas com ou sem a adição de excipientes, dependendo da via de administração desejada, do tipo de terapia alvo e das características dos processos de produção. Já os excipientes são substâncias complementares, de natureza definida, desprovida de propriedades farmacológicas ou terapêuticas nas concentrações utilizadas e empregadas na composição do produto final. [32].

Quando administrada nos pacientes, a forma farmacêutica deve passar inerte pelas vias do sistema biológico até que atinja o órgão alvo onde ela irá liberar o fármaco para que este exerça sua função terapêutica no local onde foi liberada ou migre para atuar em outro alvo. Assim, as formas farmacêuticas atuam como carregadores e entregadores de fármacos nos sistemas biológicos.

Para uso oral, têm-se as formas farmacêuticas líquidas, como xaropes, suspensões e gotas. As formas farmacêuticas sólidas são principalmente os comprimidos, cápsulas e sachês. Segundo Pezzini *et al.*, afirmam que as formas farmacêuticas sólidas de uso oral são as mais usadas mundialmente [33]. Geralmente, no caso dos comprimidos, espera-se que após a administração,

eles dissolvam-se nos fluidos gastrintestinais, liberando o fármaco. A liberação do fármaco pode ocorrer de diversas formas e cada medicamento deve ser projetado de acordo com o tipo de liberação desejado.

2.3.3 Tipos de liberação do fármaco

A liberação do fármaco é o processo no qual o soluto (fármaco) migra de sua posição inicial no sistema de liberação para a superfície externa do sistema e então para o meio de liberação. Os principais fatores que afetam o processo de liberação são: propriedades físico-químicas do soluto, do meio de liberação (também chamado de meio de dissolução) e do material que compõe o sistema de liberação [34.].

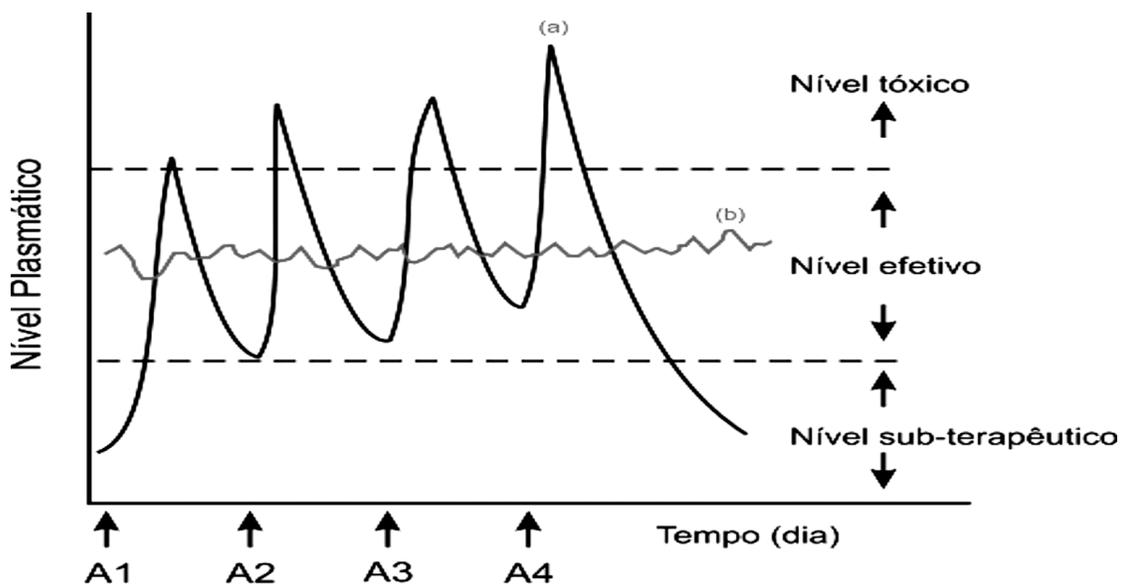
Os tipos de liberação do fármaco a partir de formas farmacêuticas são: liberação imediata e modificada. A liberação modificada pode ser ainda dividida em outros dois tipos: controlada/prolongada e retardada [33.].

A liberação imediata ocorre em formas farmacêuticas que não são capazes de modular a liberação do fármaco. Sem a modulação, a liberação do fármaco ocorre logo após a administração do medicamento. Assim, quando a forma farmacêutica é administrada mais de uma vez ao dia, ocorrem picos e vales, de concentração do fármaco na corrente sanguínea, a cada dose do medicamento como pode ser visualizado na Figura 7 [35.]. Ainda a liberação imediata pode ser definida quando 85% do fármaco liberado se dá em até 30min no meio de dissolução observado através de testes “*in vitro*” [75.].

Já a liberação modificada ocorre em formas farmacêuticas projetadas para liberar o fármaco de forma gradual (liberação controlada/prolongada) ou após determinado período após a administração do medicamento (liberação retardada). As formas farmacêuticas de liberação retardada são em geral projetadas para resistir ao fluido gástrico e liberar o princípio ativo no fluido

intestinal. As formas farmacêuticas de liberação controlada, principalmente os comprimidos, proporcionam a manutenção da concentração plasmática do fármaco em níveis terapêuticos durante um período prolongado. Essas formas farmacêuticas surgiram para reduzir o número de dosagens do medicamento, aumentar a tolerância do paciente ao fármaco, assegurar adesão do paciente ao tratamento e evitar sub e sobredosagens, garantindo assim a eficiência do tratamento.

Figura 7 – Variações das concentrações de fármacos administrados por métodos convencionais de multidosagem (a) e sistemas de liberação modificada (b).



Fonte: (Lyra *et al.*, 2007; Coelho, 2007) [24.][36.]

2.3.4 Processo de liberação do fármaco em comprimidos de liberação controlada

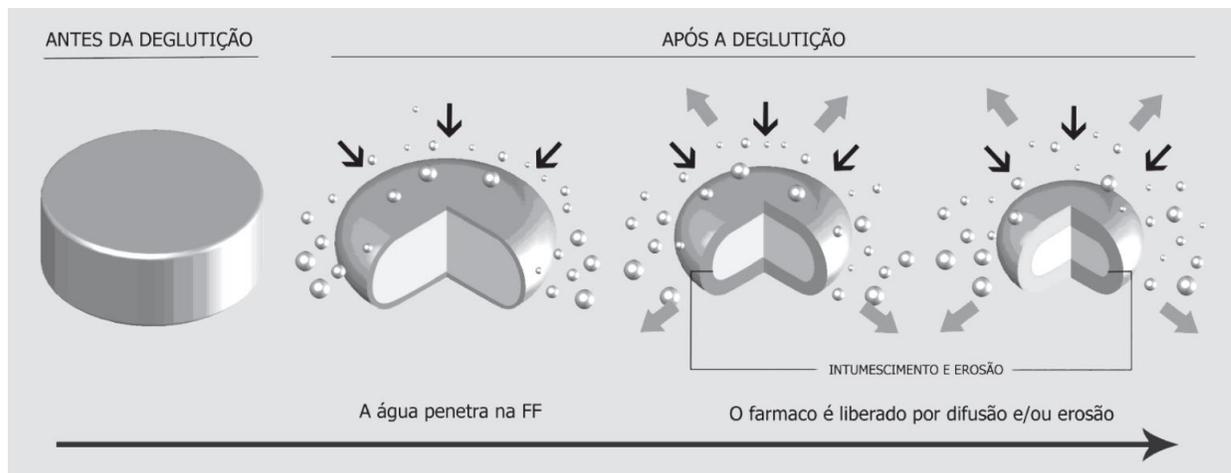
Muitos sistemas de liberação controlada têm sido estudados, tais como: lipossomas, bombas osmóticas, revestimentos entéricos, sistemas transdérmicos, pró-fármacos e os sistemas matriciais poliméricos [37.]. Os sistemas matriciais poliméricos e os revestimentos entéricos são os principais sistemas de liberação controlada utilizada para a fabricação de comprimidos,

pois são facilmente adaptáveis aos processos fabris e permitem formulações orais versáteis, eficazes e de baixo custo.

Os derivados de celulose, especialmente os éteres de celulose, são os polímeros mais utilizados em comprimidos de liberação controlada devido à sua capacidade de formar matrizes. As matrizes são estruturas porosas nas quais o fármaco está disperso. No caso dos éteres de celulose, por serem inertes para o sistema biológico, eles são eliminados intactos molecularmente ao longo do trato gastrointestinal [38.] [39.][40.][41.].

Nos comprimidos preparados com HEC ou outros éteres de celulose hidrofílicos, a água presente no trato gastrointestinal penetra na superfície do comprimido, quebrando interações intermoleculares da matriz. Ocorre portanto, a relaxação das cadeias poliméricas ao mesmo tempo em que novas interações são estabelecidas entre as moléculas de água e as moléculas do polímero. Como resultado, o polímero intumescce e forma uma camada gelificada. O fármaco contido nessa camada solubiliza-se e é liberado no meio difundindo-se pelo gel e/ou quando essa camada sofre erosão. Quando a camada gelificada sofre erosão, expõe a superfície do comprimido novamente e o processo se repete [33.]. A Figura 8 resume o processo de liberação do fármaco a partir de matrizes de liberação modificada contendo polímeros que intumescem.

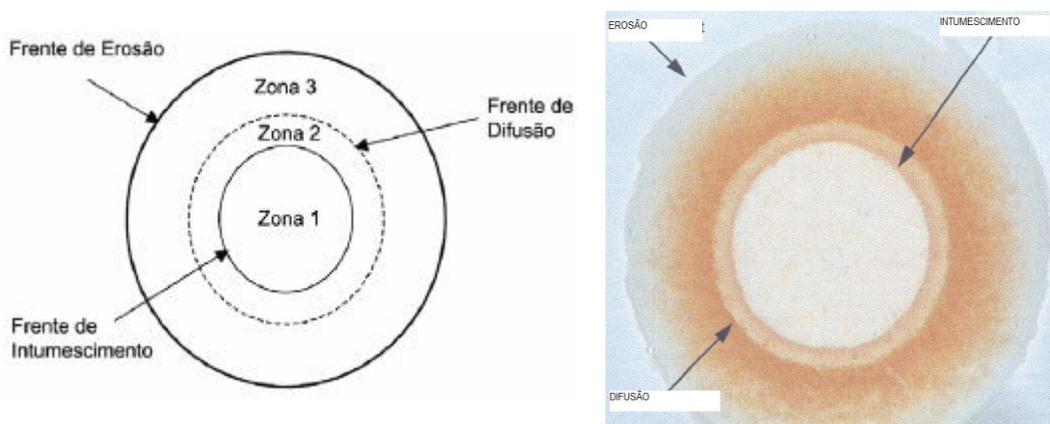
Figura 8 – Representação do processo de liberação de um fármaco a partir de um comprimido de liberação controlada



Fonte: Pezzini *et al.*, (2007) [33.].

Conforme o processo de liberação prossegue, ocorrem mudanças físicas na matriz, gerando diferentes regiões chamadas “frentes”. A Figura 9 representa as diversas frentes formadas durante o processo de liberação do fármaco a partir de comprimidos formados por matriz de derivados de celulose [42.] [43.] [44.] [45.]. A frente de intumescimento é resultado do relaxamento das cadeias poliméricas quando em contato com o meio de dissolução, na grande maioria dos casos, a água. A frente de difusão é a própria camada gelatinosa, que está entre a fração sólida do comprimido que contém o fármaco não dissolvido e o fármaco dissolvido na camada gelatinosa. A frente de erosão está entre a camada gelatinosa e o meio de dissolução. Um resumo de cada uma das frentes encontra-se na Tabela 3.

Figura 9 - Visualização das frentes de intumescimento, difusão e erosão de um comprimido de matriz polimérica



Fonte: (Colombo *et al.*, 1995a; 1999b; 2008c) [42.] [43.] [44.][45.]

Tabela 3 – Frente ou Zona de Intumescimento, difusão e erosão

Frente ou Zona		Descrição da Localização da frente	Propriedade que a frente controla
1	Intumescimento	Entre o polímero no estado vítreo e maleável	Taxa de penetração da água
2	Difusão	Entre o fármaco não dissolvido e o fármaco dissolvido contido na camada gelificada (conforme sua espessura)	Taxa de dissolução do fármaco e também do HEC
		Espessura da camada gelificada é determinada pela movimentação das frentes	Determina a velocidade e a cinética de liberação do fármaco
3	Erosão	Entre a matriz e o meio de dissolução	Taxa de erosão/desintegração do sistema polímero-fármaco

Fonte: (Colombo *et al.*, 1995a; 1999b; 2008c) [42.] [43.] [44.][45.]

Em suma, a cinética de liberação dos fármacos a partir dos comprimidos de matriz hidrofílica depende do intumescimento da matriz o qual é influenciado pela difusão do líquido na matriz e pela facilidade de relaxamento das cadeias do polímero. Outro fator importante no processo de liberação do fármaco é a solubilidade do fármaco no meio de dissolução e a difusão do fármaco na camada gel [37.] [46.] [47.]. Na maioria dos casos, a difusão do fármaco na camada gel é baixa e a erosão do polímero é discreta o que garante a liberação

lenta e gradual do fármaco *in vivo*. O processo de liberação de fármaco a partir de um comprimido de liberação controlada está representado na Figura 8.

2.4 ESTUDOS CINÉTICOS E MECANISMOS DE LIBERAÇÃO

Concomitantes com o desenvolvimento de novos tipos de formas farmacêuticas muitos trabalhos foram dedicados à compreensão do mecanismo pelo qual o fármaco pode ser liberado. Por meio de estudos cinéticos, diversas teorias foram propostas, resultando em modelos matemáticos capazes de estabelecer uma correlação entre estrutura e comportamento cinético de diferentes tipos de formas farmacêuticas. Esse tipo de correlação é de grande importância no desenvolvimento de formas farmacêuticas uma vez que permite obter informações moleculares a partir de dados macroscópicos.

Para a escolha do modelo matemático mais apropriado para o estudo cinético de uma determinada forma farmacêutica, deve-se levar em conta o tipo de matriz (intumescível/não intumescível), o tipo da forma farmacêutica (p.ex. comprimido, pomada, membrana) e a geometria da forma farmacêutica (esférica, disco, cilíndrica, cúbica) [34.].

Nos sistemas poliméricos, as principais forças que regem a liberação do fármaco são: difusão do soluto, intumescimento da matriz polimérica e degradação do material. Os principais modelos matemáticos propostos para caracterizar a liberação de fármaco a partir de formas farmacêuticas baseiam-se nas leis da difusão de Fick considerando, portanto, disponibilidade do solvente, gradiente de concentração do fármaco, interações de moléculas do sistema (p.ex. taxa de relaxação do polímero) e condições físicas tais como temperatura e pressão [34.].

Diversos modelos matemáticos foram criados para a caracterizar a cinética de liberação do fármaco a partir de matrizes poliméricas. No entanto, vale ressaltar que apesar de útil no estudo de formas farmacêuticas, um modelo

matemático foca apenas em uma ou duas forças dominantes do processo de liberação. Isso leva à discordâncias entre dados teóricos e dados experimentais, já que existem muitas outras forças envolvidas nesse processo. Além disso, os modelos existentes são insuficientes para descrever sistemas de materiais mais complexos como, por exemplo, sistemas que contêm diversos materiais (multicomponentes) ou sistemas de liberação induzida onde há uma atuação complexa da condição fisiológica [34.]. Dentre os modelos matemáticos mais aplicados devido à simplicidade encontram-se os modelos desenvolvidos por Higuchi e Korsmeyer [48.] [49.] [50.] [51.][52.].

Higuchi derivou uma equação simples (Equação 1) que permitiu quantificar a liberação de um fármaco de sistemas complexos descrevendo o mecanismo de liberação de um fármaco como um processo de difusão baseado na lei de Fick [48.]. Nos seus estudos, um filme fino polimérico (pomada) foi utilizado como sistema de liberação. O processo de liberação estudado foi a liberação de um fármaco através da pele (epiderme). No modelo matemático de Higuchi (Equação 1) a fração de fármaco liberada varia com a raiz quadrada do tempo. Na derivação da Equação 1, diversas condições foram consideradas e portanto para que possa ser aplicada nos estudos cinéticos de liberação o sistema em estudo deve satisfazer essas condições.

Equação 1 – Higuchi [48.]

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K_H t^{1/2}$$

Onde:

Mt é a quantidade do fármaco liberada no tempo t;

M ∞ é a quantidade total de fármaco liberada num tempo infinito; e

K_H é a constante cinética de Higuchi.

As condições consideradas por Higuchi foram: a) O transporte do fármaco pelo filme é o passo limitante enquanto que a difusão do fármaco é rápida. b) A pele é uma condição perfeita de imersão, ou seja, a concentração de fármaco nesse meio é negligível. c) A concentração inicial do fármaco no filme é muito maior que a sua solubilidade no filme. d) O fármaco sólido está disperso na forma de partículas pequenas pelo filme. O tamanho dessas partículas é muito menor que a espessura do filme. e) O fármaco está inicialmente distribuído homogeneamente pelo filme. f) A dissolução das partículas sólidas do fármaco é rápida comparada à difusão das moléculas de fármaco pelo filme. g) o coeficiente de difusão do fármaco dentro do filme é constante e não depende do tempo ou da sua posição no filme. h) Os efeitos de borda são negligíveis ou seja, a superfície do filme exposta à pele é maior do que a espessura do filme. Assim, a descrição matemática da difusão do fármaco é restrita a uma única dimensão. i) O filme não intumescce ou dissolve durante a liberação do fármaco.

Muitos dos sistemas de liberação controlada não satisfazem uma ou mais condições do modelo de Higuchi, principalmente as condições dos itens (g) e (i). No entanto, a Equação 1 é por vezes utilizada em estudos cinéticos de liberação de matrizes intumescíveis e/ou erodíveis devido à uma interpretação incorreta do modelo de Higuchi ou por razões comparativas à outros estudos previamente realizados com matrizes de mesma composição [53.]. Outra aplicação muito útil da a Equação 1, contanto que o intumescimento seja moderado é a avaliação da contribuição da erosão para o processo de liberação do fármaco. Se ao ajustar os dados cinéticos de liberação do fármaco à Equação 1, não for observado um desvio de linearidade, é um indício de que a liberação do fármaco ocorreu principalmente por difusão e de que a erosão foi negligível [23.].

Outro modelo aplicável a uma maior variedade de matrizes foi desenvolvido por Korsmeyer *et al.*, que propuseram a aplicação da Equação 2, para descrever a liberação de fármaco a partir de uma matriz polimérica em função do tempo [49.] [50.]. A Equação 2, prevê que a liberação do fármaco

ocorre em função do tempo de acordo com um coeficiente difusional, n . A constante cinética k pode ser associada à liberação imediata de parte do fármaco incorporado na matriz, o que é chamado de *burst release*.

Equação 2 - Korsmeyer *et al.*, [49.] [50.]

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = k t^n$$

Onde:

k é uma constante cinética;

t é o tempo;

n é o expoente difusional;

M/M_{∞} é fração de fármaco liberada no tempo t .

No trabalho de Korsmeyer *et al.*, a Equação 2 foi aplicada para descrever a liberação de uma matriz polimérica na geometria de filme fino. Posteriormente foi também aplicada em comprimidos de geometria esférica (discos) preparados com matriz polimérica porosa [49.] [50.]. O modelo matemático considerou os seguintes fatores: difusão da água na matriz, intumescimento da matriz, formação do gel, difusão do fármaco e dissolução da matriz polimérica. Os autores demonstraram que o ajuste dos dados experimentais de liberação do fármaco (até 60% de liberação) à Equação 2, permite a caracterização do mecanismo de liberação de acordo com o valor calculado do coeficiente n . A classificação proposta pelos autores está representada na Tabela 4. Quando o valor de n é igual a 0,5, o mecanismo é dito Fickiano. Nesse caso, a cinética é controlada pela difusão do fármaco devido à um gradiente de potencial químico. Para valores de n na faixa de 0,5-1,0 o mecanismo associado é dito anômalo ou não-Fickiano. Em matrizes que apresentam esse mecanismo a difusão do líquido na matriz e a velocidade de relaxação das cadeias são de mesma magnitude. Quando n é igual a 1,0, o mecanismo é chamado de caso-II ou de ordem zero. Esse é o mecanismo ideal para um sistema de liberação controlada já que a taxa de liberação é independente do tempo garantindo disponibilidade constante do fármaco. Nesse mecanismo a cinética de liberação é regida por alterações

estruturais no polímero, sejam essas de relaxamento ou erosão. O intumescimento em sistemas de mecanismo de ordem zero ocorre em uma taxa constante. Quando o intumescimento ocorre em taxas crescentes, valores de n maiores que 1, são encontrados e os sistemas são denominados super caso II.

Apesar dos estudos de Korsmeyer *et al.*, terem sido realizados em pomadas contendo matriz polimérica de polivinilpirrolidona (PVP) e em comprimidos de matriz porosa composto por misturas de poli(vinil álcool) e polivinilpirrolidona ou poli(etilenoglicol) o uso da Equação 2, na investigação de mecanismos de liberação foi estendido a diversos sistemas de geometrias e composições diferentes. Ritger e Peppas demonstraram que a Equação 2 poderia ser generalizada e utilizada para descrever a liberação controlada de fármacos a partir de matrizes poliméricas intumescíveis (intumescimento moderado) e não intumescíveis [51.] [52.]. A principal diferença entre o ajuste da equação em matriz intumescível em não intumescível encontra-se na difusão do fármaco. Na matriz porosa não intumescível, o fármaco entra em contato com o solvente quando esse penetra pelos poros e, portanto a difusão do fármaco ocorre devido a um gradiente de concentração da matriz para a solução. No entanto, quando a matriz é intumescível ocorrem alterações estruturais na matriz como: aumento da mobilidade das cadeias, mudanças no tamanho dos poros e geometria. Conforme o intumescimento progride, o fármaco pode ser liberado difundindo-se pelos poros da matriz e pela estrutura intumescida, apresentando em cada uma dessas regiões uma difusividade diferente. No entanto, para matrizes de intumescimento moderado (até 25% em volume de água na matriz) a Equação 2, ainda pode ser aplicada para descrever o processo de liberação do fármaco em função do tempo.

As formas farmacêuticas estudadas por Ritger e Peppas foram pomadas e comprimidos esféricos, cilíndricos e amostras polidispersas (esferas de diâmetros diferentes). Para cada geometria da forma farmacêutica, foram definidas diferentes correlações entre o valor de n e o tipo de mecanismo de

liberação da respectiva forma farmacêutica. Esses valores estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 –Expoente e mecanismo difusional (n) a partir de polímeros intumescíveis

Mecanismo de transporte, conforme expoente difusional (n) de acordo com a geometria do comprimido			Tipo de Mecanismo de Liberação do fármaco
Filme	Cilíndrico	Esférico	
n = 0,5	n = 0,45	n = 0,43	Fickiano (Caso I)
0,5 < n < 1,0	0,45 < n < 0,89	0,43 < n < 0,85	Anômalo ou não Fickiano
n = 1	n = 0,89	n = 0,85	Caso II
n > 1,0	n > 0,89	n > 0,85	Super caso II

Fonte: (Korsmeyer, 1981; Ritger; Peppas 1986a, 1986b) [49.] [50.] [51.][52.].

Para matrizes derivadas de éteres de celulose, tem sido demonstrado que os estudos de mecanismo de liberação é mais complexo e nem sempre a Equação 2, pode ser aplicada. O processo de liberação de um fármaco a partir de matriz de éteres de celulose envolve diversos eventos simultâneos: intumescimento, relaxação das cadeias, dissolução e erosão do polímero. Devido à essa complexidade, estudos atuais demonstraram a importância do estudo da liberação do fármaco acoplado ao estudo de dissolução da matriz e de seu intumescimento para uma elucidação mais detalhada do mecanismo de liberação do fármaco [11.] [23.] [34.] [42.] [43.] [44.] [49.] [50.] [53.].

Colombo *et al.*, por meio de ensaios colorimétricos comprovaram que durante o processo de liberação de fármaco a partir de matriz de HPMC ocorrem alterações na espessura da camada gel do polímero, nas posições das frentes de difusão e de erosão e na concentração do fármaco em cada uma dessas regiões [44.]. Os autores demonstraram também que um fator crítico que acarreta nessas alterações é o conteúdo de fármaco encapsulado. Quando esse foi igual ou superior a 30% em massa, a frente de difusão foi mais visível devido à presença de uma camada de fármaco não dissolvido. Assim, a solubilidade do

fármaco e o conteúdo de fármaco na forma farmacêutica também podem definir se o sistema pode ou não ser descrito por modelos matemáticos simples como o proposto por Korsmeyer *et al.*

No trabalho de Roy e Rohera, o mecanismo de liberação de fármaco a partir de matriz composta por HEC foi caracterizado como sendo não-fickiano regido por difusão do fármaco, intumescimento e erosão do polímero [23.]. A importante contribuição do intumescimento e erosão para o processo de liberação puderam ser comprovadas por ensaios cinéticos de degradação da matriz e de intumescimento. Nesses estudos, Roy e Rohera utilizaram o modelo matemático de Vergnaud (abordado no próximo item) [23.]. Recentemente, Ferrero *et al.*, detalhou o processo de liberação de um fármaco a partir da matriz de HEC investigando a frente de intumescimento e de erosão em comprimidos. Os resultados demonstraram que a cinética de liberação dos comprimidos de HEC é principalmente definida pela velocidade de erosão do polímero seguida pela difusão fickiana das moléculas de fármaco [10.].

Os estudos realizados em matrizes de HEC e outros derivados de celulose geraram informações sobre os mecanismos de liberação que podem atuar em formas farmacêuticas contendo esses polímeros na formulação. No entanto, os estudos cinéticos devem ser realizados para cada forma farmacêutica uma vez que a alteração da concentração do polímero, fármaco e excipientes podem acarretar alteração do mecanismo de liberação. Além disso, a cinética de liberação depende também das características físico-químicas intrínsecas do fármaco presente no sistema. Embora em alguns trabalhos tenha sido demonstrado que a grande contribuição da erosão na cinética de liberação de comprimidos de derivados de celulose, quando os estudos foram realizados com fármacos altamente solúveis em água, o passo limitante do processo passou a ser a difusão da água na matriz [54.].

2.5 ESTUDOS CINÉTICOS DO INTUMESCIMENTO

O estudo conjunto de cinética de liberação de fármaco e cinética de intumescimento tem aprimorado a identificação dos eventos moleculares que participam da liberação de fármaco e da importância de cada um deles na definição do mecanismo de liberação de cada forma farmacêutica.

O estudo cinético de intumescimento pode ser realizado pelo ajuste de dados cinéticos ao modelo matemático proposto por Vergnaud [55.] [56.]. Com base na lei de difusão de Fick, o autor propôs que a quantidade de líquido absorvido por um sistema polimérico pode ser calculada pela Equação 3.

Equação 3 - Vergnaud [56.]

$$Mt = k t^n$$

Fonte: (Ebube, 1992; Roy e Rohera 2002; Vergnaud, 1993) [25.][23.] [56.]

Onde:

k é uma constante de intumescimento que depende da quantidade de líquido transferido no tempo (t), da porosidade e do formato da matriz e de sua difusividade;

t é o tempo;

n é o coeficiente de difusão do líquido penetrante; e

Mt é a massa de líquido absorvida no tempo (t)

O valor do coeficiente difusional n indica se o líquido penetrou em um polímero no estado vítreo ou borrachoso. Em uma matriz polimérica vítrea, se as lacunas dessa matriz apresentar volume de mesma dimensão que as moléculas do líquido, o transporte do líquido ocorrerá pelas lacunas. A penetração do líquido ocorrerá portanto a uma velocidade constante e o valor de n deverá ser igual a 1. Um aumento na temperatura ou na concentração de líquido na matriz

aumenta o movimento de segmentos das cadeias poliméricas diminuindo o tempo de relaxação. O polímero assume portanto o estado borrachoso [55.] [56.] [57.]. Nesse estado, as cadeias poliméricas ajustam-se rapidamente à presença do líquido penetrante e a velocidade de difusão do líquido é muito menor que a relaxação do polímero. Nesse caso a difusão do líquido será Fickiana e a quantidade de líquido que penetra a matriz deverá variar com a raiz quadrada do tempo e, portanto n será igual a 0,5. Matrizes que apresentam intumescimento descrito pela Equação 3, com valor de n entre 0,5 e 1 são ditas anômalas ou não-Fickianas. Nessas matrizes, as velocidades de difusão do líquido e de relaxação do polímero são da mesma ordem de magnitude.

2.6 FATORES QUE ALTERAM O PERFIL DE LIBERAÇÃO

O desempenho de formas farmacêuticas em relação à cinética de liberação e ao tipo do mecanismo de liberação apresentado, dependem de fatores intrínsecos, estruturais e extrínsecos [8.] [10.] [26.] [34.] [58.] [59.] [60.] [61.] [62.] [63.]. Os fatores intrínsecos estão associados às características físico-químicas do polímero utilizado no preparo da matriz e do fármaco a ela incorporado. Os fatores extrínsecos dependem do método de processamento da forma farmacêutica. Mesmo que a forma farmacêutica ao final do preparo apresente as propriedades de liberação desejadas, a estabilidade de suas propriedades pode ser comprometida por diversos fatores extrínsecos como as propriedades do meio de dissolução ou as condições de armazenamento. Nesta seção, serão apresentados alguns dos principais fatores que podem ser controlados no preparo da forma farmacêutica a fim de obter o perfil de liberação desejado. Além disso, são também discutidos como alguns destes fatores podem alterar o perfil de liberação de uma forma farmacêutica após sua produção. Alguns destes fatores e seus efeitos estão resumidos nas Tabelas 5 e Tabela 6.

2.6.1 Fatores intrínsecos

Dentre os fatores intrínsecos, destacam-se as propriedades do polímero como grau de substituição, capacidade de intumescimento e estado do polímero (vítreo/borrachoso).

O grau de substituição de um polímero (por exemplo, de um derivado de celulose) define sua solubilidade e viscosidade. Essas duas características interferem na facilidade com que a água, a qual geralmente é o meio de dissolução, irá penetrar na matriz e qual a taxa de relaxação da cadeia que a matriz irá apresentar. Isso irá alterar a capacidade de intumescimento da matriz. Matrizes intumescíveis, apresentam maior interação com o solvente e, portanto uma vez imersos no meio de dissolução sofrem aumento de volume. Assim, o intumescimento aumenta o contato entre o solvente e o fármaco além de alterar o meio pelo qual o fármaco solubilizado deve difundir-se, aumentando a velocidade de liberação.

Além de definir a capacidade de intumescimento, a estrutura do polímero define se ele estará no estado vítreo ou borrachoso. No estado borrachoso os polímeros respondem rapidamente a mudanças em sua cadeia molecular facilitando a difusão de moléculas através de sua estrutura. Além de facilitar o acesso do solvente ao fármaco, permite também a difusão do fármaco por sua estrutura. Polímeros no estado vítreo respondem mais lentamente a uma alteração como, por exemplo, a presença do solvente em sua estrutura e, portanto a difusão de moléculas não é facilitada pela sorção ou desorção de moléculas penetrantes.

A solubilidade, a estrutura cristalina ou forma polimórfica e o tamanho da partícula de um fármaco, pode acelerar ou retardar sua liberação. Fármacos solúveis de partículas pequenas apresentam liberação mais rápida porque passam a forma molecular assim que entram em contato com o solvente, podendo assim difundir para o meio. Já a liberação de fármacos insolúveis

possui pouca dependência em relação ao tamanho da partícula uma vez que nesse caso a liberação ocorre principalmente devido à erosão da matriz. Na maioria dos casos, a o maior tamanho das partículas leva à uma maior taxa de erosão, acelerando assim a liberação do fármaco. Além do efeito sobre a erosão, conforme demonstrado por Aldrette *et al.*, sistemas matriciais contendo HPMC de alta viscosidade contendo fármaco de partículas muito grandes levou a uma maior liberação no início da dissolução ("*burst effect*") [60.].

2.6.2 Fatores estruturais

As características estruturais de uma forma farmacêutica como quantidade de fármaco, concentração de polímero, força de compressão no preparo da matriz podem alterar a liberação do fármaco.

Matrizes contendo grandes quantidades de fármaco tornam-se um desafio aos formuladores, principalmente quando o fármaco é altamente solúvel. No entanto, quantidade que uma forma farmacêutica contém de fármaco não é definida apenas pelos formuladores e sim pela dose necessária ao tratamento alvo. Conteúdo elevado de fármaco reduz a porcentagem de polímero na forma farmacêutica e, portanto, afeta a espessura das camadas formadas no processo de dissolução (item 2.3.4) como, por exemplo, a camada gel através da qual o fármaco de alta solubilidade difundir-se-ia mais rapidamente propiciando assim uma maior liberação [64.]. Adicionalmente, a baixa proporção de polímero e maior proporção do fármaco leva à uma maior exposição do fármaco ao meio de dissolução, acelerando a liberação do fármaco quando esse é solúvel. Ocorre principalmente um aumento de "*burst effect*" [59.].

Outros fatores que podem alterar o perfil de liberação pertencem ao processo de fabricação da forma farmacêutica. Parâmetros como, por exemplo, a força de compressão afeta a porosidade do comprimido. Assim, alta força de

compressão gera comprimidos mais compactos de menor porosidade e a penetração de solvente é dificultada, levando à uma menor taxa de liberação [59.]. Uma maior força de compressão pode também levar a um aumento do *burst effect*, conforme demonstrado por Ebube *et al.*, em matrizes de HPMC [26.].

2.6.3 Fatores extrínsecos

Umidade e temperatura estão entre os principais efeitos extrínsecos que podem alterar o perfil de liberação de uma forma farmacêutica.

A presença de moléculas de água na atmosfera pode acarretar em alterações estruturais da matriz polimérica. Quando um material amorfo e hidrofílico é submetido a um ambiente de elevada umidade relativa e temperatura constante, ele absorve água. Com isso, ocorre um afastamento entre as cadeias poliméricas e um conseqüente aumento na mobilidade molecular [65.] [66.]. Esse processo, também conhecido como plasticização, facilita a difusão do solvente após a imersão da forma farmacêutica no meio de dissolução. A presença de moléculas de água na matriz antes de sua imersão no meio de dissolução também pode acarretar na prévia solubilização do fármaco, facilitando assim sua difusão ao meio e portanto acelerando o processo de liberação.

De forma análoga, quando um material é submetido a um aumento da temperatura acima da temperatura de transição vítrea (T_g), com umidade constante, observam-se várias alterações, como: aumento de volume livre, redução da viscosidade, aumento do calor específico e aumento da expansão térmica [67.]. Dentre as transformações observadas, aquelas que mais afetam o comportamento estão relacionadas ao aumento exponencial da mobilidade molecular e ao decréscimo de viscosidade. Assim, o tempo de relaxação do polímero diminui com o aumento da temperatura ou com a adição de um líquido

(solvente) penetrante em sua estrutura molecular [65.] [67.] [68.] [69.] [70.]. Esses fatores governam uma série de características estruturais tais como pegajosidade, aglomeração, cristalização e principalmente colapso da matriz.

O efeito de umidade e temperatura na cinética de liberação tem sido extensivamente estudado principalmente para matrizes de éteres de celulose. Devido à alta afinidade entre esses polímeros e água, formas farmacêuticas contendo éteres de celulos estão mais susceptíveis à alterações estruturais ocasionadas pela penetração de água na matriz, comprometendo o controle da liberação. Principalmente em matrizes contendo HEC, a alta temperatura e umidade tanto no processo de fabricação quanto no armazenamento pode causar o intumescimento antes mesmo da imersão no meio de dissolução. Além de acelerar o processo de liberação, essas alterações podem levar à menor resitência mecânica das formas farmacêuticas, já que após a penetração da água em sua estrutura, o HEC se torna mais flexível [57.].

Desta forma, fica clara a necessidade do gerenciamento da umidade e temperatura no processamento, acondicionamento e armazenamento das formas farmacêuticas principalmente nas quais estão contidos polímeros amorfos [65.] [67.] [68.] [69.] [70.].

Tabela 5 - Fatores intrínsecos que determinam a cinética de liberação

		Fatores		Impacto	
Intrínsecos	Fármaco	Solubilidade	Solúvel	Difusão e a taxa de entrada da água é o limitante	Solubilidade entre 0,5 - 5mg/mL: Taxa de dissolução é limitada entre a taxa de erosão e a taxa de penetração do meio de dissolução. A taxa de dissolução aumenta com a solubilidade do fármaco
			Insolúvel		Mecanismo de erosão é o limitante para a liberação do fármaco
		Peso Molecular	Menor peso molecular menor tempo de difusão do fármaco através da camada gel		
		Tamanho de Partículas	Fatores estruturais como: Porosidade e tortuosidade		
	Dose	Fatores estruturais como: Porosidade e tortuosidade			
	Polímero	Tipo de Polímero	Natural, sintético ou mistura de polímeros		
		Substituintes, DS e MS	Solubilidade, intumescimento, resistência do gel e a erosão		
		Peso Molecular	Afeta a viscosidade e a resistência mecânica da camada gel Menor peso molecular maior taxa de erosão		
		Hidrofilicidade	Solubilidade e na compatibilidade química		
		Carga	Compatibilidade com o meio de dissolução		
Tamanho das Partículas		Velocidade do aparecimento da camada gel. Menor tamanho de partículas, maior velocidade do aparecimento da camada gel e menor taxa de liberação			
Propriedades físicas	Fatores estruturais				

Fonte: (Maderuelo *et al.*, 2011) [8.]

Tabela 6 - Fatores estruturais e extrínsecos que determinam a cinética de liberação

Fatores		Impacto	
Estruturais	Fórmula	Dose do fármaco	Tortuosidade e porosidade
		Quantidade do polímero	Maior concentração do polímero corresponde numa menor taxa de liberação pois, impacta a espessura da camada gel
		Excipientes	Processo: Compressibilidade, fluxo. Desempenho: Desintegração e a liberação
		Umidade	Plasticização do polímero
	Comprimido	Geometria	Impacta no tipo de mecanismo de liberação
		Dimensão	Área superficial
	Processo de fabricação	Tipo de processo	Granulação úmida, granulação seca, compressão direta, etc.
		Parâmetros	Força de compressão e como consequencia: porosidade, desintegração, erosão, dissolução, etc
Extrínsecos	Meio de Dissolução	Temperatura	Hidratação da matriz, transição vítrea do polímero, etc.
		pH, força iônica, tensão superficial do meio	Presença de ions pode afetar a hidratação do polímero. Maior força ionica menor taxa de liberação
		Hidrodinâmica e ângulo de contato	Modelo do equipamento dissolutor; rotação do impelidor, volume da cuba, etc.
	Ambiente	Umidade	Plasticização do polímero; alteração da transição vítrea; etc.
		Temperatura	
	Aspectos fisiológicos	Fluidos gastrointestinais	Tipo de alimentação; ingestão de álcool; condições das glandulas; etc

Fonte: (Maderuelo *et al.*, 2011) [8.]

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Este trabalho visou preparar comprimidos de liberação controlada contendo HEC, identificar os efeitos das condições de armazenamento (temperatura e umidade) no perfil de liberação desses comprimidos, utilizando-se de ingredientes ativos hidrofílicos (fármaco modelo) da família das Xantinas.

3.2 Objetivos Específicos

- Preparar comprimidos de liberação controlada com diferentes formulações e força de compressão;
- Demonstrar a liberação controlada utilizando fármacos da família das Xantinas, como por exemplo a Cafeína;
- Caracterizar a morfologia e identificar fatores que possam melhorar o controle da liberação do fármaco;
- Identificar o mecanismo de liberação do fármaco dos comprimidos preparados a baixa e a alta força de compressão;
- Estudar a estabilidade dos comprimidos sob armazenamento à temperaturas de 30°C e 40°C e 75% de umidade relativa.

4 PARTE EXPERIMENTAL

Os comprimidos foram preparados em escala semi-industrial na empresa Ashland, fabricante e distribuidor mundial de polímeros derivados de celulose (HEC), polivinilpirrolidona (PVP) e outros materiais para uso em formulações farmacêuticas. A empresa Ashland colaborou com o presente projeto fornecendo também seus produtos.

4.1 MATERIAIS UTILIZADOS

4.1.1 Hidroxietilcelulose (HEC)

O hidroxietilcelulose (HEC) utilizado possui nome comercial de Natrosol HHX 250 e foi gentilmente cedido pela empresa ASHLAND. O HEC lote H0004, foi utilizado como recebido e suas respectivas propriedades foram descritas na Tabela 7.

Tabela 7 – Dados de HEC

Umidade no equilíbrio a 25°C e 50% UR	6%
Umidade no equilíbrio a 25°C e 85% UR	29%
Grau de Substituição (DS)	1,5
Grau de Substituição Molar (MS)	2,5

Fonte: Ashland, 2010 [20.]

4.1.2 Polivinilpirrolidona (PVP)

O polímero polivinilpirrolidona também conhecido como povidona (PVP) e de nome comercial Plasdone K25 foi gentilmente cedido pela empresa ASHLAND. O PVP de Lote 05200291630 – CAS 9003-39-8, foi utilizado como recebido e algumas de suas propriedades foram descritas na Tabela 8.

Tabela 8 – Dados do PVP K25

Massa molecular Média (Mw)	34000 g/mol
Densidade absoluta ou cristalográfica	1,180 g/cm ³
Temperatura aproximada para a decomposição	168°C

Fonte: Ashland, 2010 [20.]

4.1.3 Cafeína Anidra

Neste estudo foi utilizada a cafeína anidra gentilmente cedida pela Basf, como fármaco para o modelo dos estudos de liberação.

4.1.4 Estearato de Magnésio e Talco

Foram utilizados da Sigma- Aldrich o estearato de magnésio, CAS 557-04-0 e código 415057, na concentração de 0,05% e o talco, CAS 14807-96-6 e código 86257, na concentração de 0,1% como agentes lubrificantes.

4.2 MÉTODO DE PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

Na preparação das amostras para este estudo foi utilizado o processo de granulação por via seca. Os pós foram misturados previamente na presença de povidona K25 (PVP) para assegurar a coesão no contato entre as partículas da formulação.

4.2.1 Processo

Com auxílio de uma balança de precisão, as matérias-primas foram pesadas conforme quantidades expressas na Tabela 9 e preparadas conforme o fluxograma contido na Figura 10.

Tabela 9 – Fórmula quantitativa das amostras

Fórmulas		Matérias-primas (grama)		
		HEC	PVP	CAFEÍNA
A	HEC + CAFEÍNA	1000		1000
B	PVP + CAFEÍNA		1000	1000
C	HEC + PVP + CAFEÍNA	480	30	1200

Fonte: Autor

A primeira fase consistiu no peneiramento manual dos materiais utilizando uma malha de 5mm de abertura, com objetivo de desaglomerar os pós e proporcionar uma maior capacidade de contato entre as partículas da formulação. Na segunda fase (fase II), denominada mistura inicial, os materiais previamente desaglomerados foram misturados durante 15 minutos a 10 rpm, num misturador tipo “V” (Treu).

Já na fase três (III), as matérias-primas misturadas conforme proporção definida na Tabela 9, foi compactada por duas vezes num compactador por rolos (Vector modelo TF-Mini). Após o processo de compactação por rolos, que gerou as fitas das misturas compactadas, as mesmas foram então submetidas à moagem num moinho de martelo e peneiradas em malha de 1,5 mm, a fim de obter um granulado de tamanho homogêneo [71.] [72.].

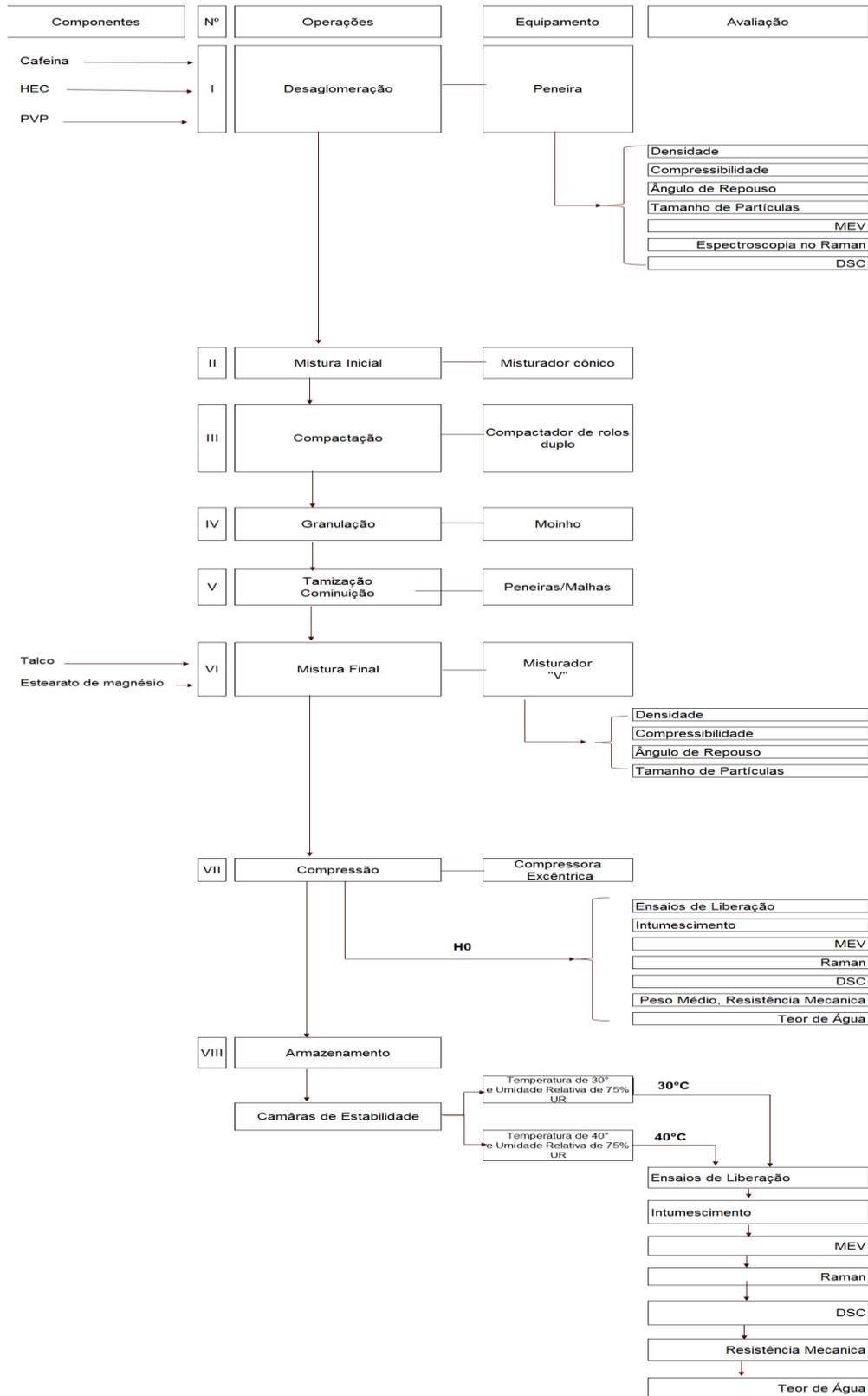
Ao granulado, então classificado quanto ao tamanho de suas partículas, foi adicionado cerca de 0,4% em massa de estearato de magnésio e 2% em massa de talco e novamente misturados por 5 minutos a 6 rpm, com o objetivo de lubrificar a mistura e facilitar o processo de compressão (fase VII do fluxograma: Mistura Final – Figura 10).

Na fase VIII, as misturas obtidas foram comprimidas em uma compressora excêntrica (Korsch), utilizando-se de um conjunto de matrizes e punções oblongos de 16 mm de comprimento. O punção inferior foi ajustado para peso médio do comprimido de 585 mg, com o objetivo de obter 400 mg de fármaco/comprimido na fórmula final (C e C2).

Tabela 10 – Dados de força e pressão utilizados no processo

Fórmula	Equipamento	
	Compactador de rolos	Compressora
	Pressão (MPa)	Pressão (MPa)
A, B, C	11	80
C2	11	100

Figura 10 – Fluxograma do método de preparação das amostras



4.2.2 Acondicionamento e armazenamento das amostras

Os comprimidos obtidos a partir das misturas compactadas para as respectivas fórmulas, Tabela 9, foram então acondicionados em câmaras de estabilidade ajustadas para as temperaturas de 30° e 40°C e umidade relativa de 75%, conforme Tabela 11.

Tabela 11 – Condições de armazenamento das amostras até o ponto de “colapsar” a matriz de liberação

Câmara	Temperatura (°C)	Umidade (% UR)	Tempo (Dias)
I	30	75	30
II	40	75	30

Fonte: Autor

4.3 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO

Todos os ensaios descritos neste item, com exceção do MEV, foram realizados com no mínimo 3 amostras e os valores apresentados são os valores médios e os desvios padrão.

4.3.1 Ensaios físicos do preparo das amostras

4.3.1.1 Densidade aparente (ρ_a) e densidade compactada (ρ_c):

Foram pesados cerca de 100g da amostra ($m_{inicial}$) em balança analítica e transferida cuidadosamente para uma proveta de 100 mL e o volume inicial aparente (V_a) foi registrado. A seguir, a proveta foi submetida a uma série de 500, 750 ou 1250 batidas até o volume constante (V_c), utilizando o densímetro de pós (Erweka). As leituras do volume nas batidas de 500, 750 e 1250, não deve ter diferença superior a 2% [75.]. A densidade aparente (ρ_a) e a densidade compactada (ρ_c) foi calculada a partir da relação entre a massa e o volume ocupado pelo pó, conforme Equação 4 e Equação 5, respectivamente.

Equação 4 – Densidade aparente (g/mL)

$$\rho_a = \frac{\text{massa inicial (g)}}{V_a \text{ (mL)}}$$

Equação 5 – Densidade compactada (g/mL)

$$\rho_c = \frac{\text{massa inicial (g)}}{V_c \text{ (mL)}}$$

Fonte: (Farmacopeia Americana, 2014) [75].

4.3.1.2 Ângulo de repouso

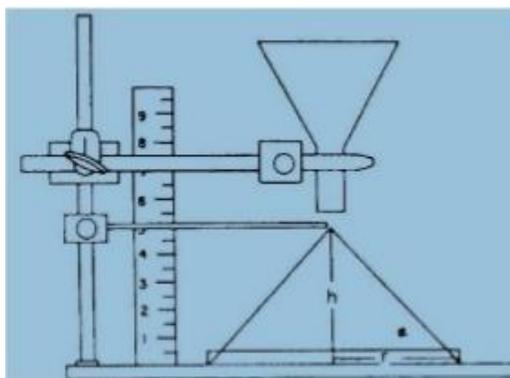
Para a avaliação do ângulo de repouso, aplicou-se metodologia proposta pela Farmacopeia Americana, na qual cerca de 100,0 g da amostra foram transferidos para o interior do funil de 250 mL, com abertura de 15 mm, altura de 14 cm e base fixa. O ângulo de repouso foi calculado a partir da tangente determinada pela altura (H) em milímetros (mm) do cone de pó e do raio (r) formado pelo cone da amostra (Figura 11), através da Equação 6 utilizando o equipamento Erweka modelo GTB, [75].

Equação 6 – Ângulo de Repouso

$$\text{Tang } \alpha = \frac{H \text{ (mm)}}{r \text{ (mm)}}$$

Fonte: (Farmacopeia Americana, 2014) [75].

Figura 11 – Esquema para avaliação do ângulo de repouso em pós e granulados



Fonte: (Farmacopeia Americana, 2014) [75].

4.3.1.3 Análise do tamanho das partículas por difração a laser

Neste estudo, foi utilizado o equipamento analisador de partículas por difração a *laser* (Malvern Mastersizer 2000) acoplado com o módulo Scirocco 2000, para análise de amostras secas. Essa análise foi realizada nas matérias primas e também no granulado antes da compressão dos comprimidos.

4.3.2 Ensaios físicos em comprimidos

4.3.2.1 Determinação do peso médio

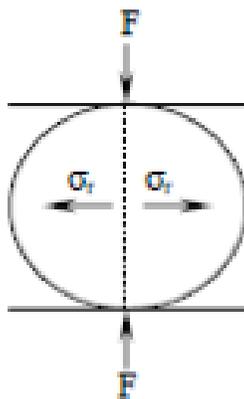
Neste ensaio, vinte (20) comprimidos de cada formulação selecionados ao acaso foram pesados individualmente em balança analítica (Ohaus, Analytical Plus) e a média aritmética, desvio padrão e coeficiente de variação foram determinados [76.]

4.3.2.2 Determinação da resistência mecânica

Neste ensaio, dez (10) comprimidos foram submetidos a uma força exercida pelo equipamento de ensaio mecânico, o qual possui mecanismo de força exercida por uma mola em espiral aplicada diametralmente sob o comprimido, conforme pôde ser visto na Figura 12**Erro! Fonte de referência não encontrada.** A força necessária para causar uma fratura na amostra foi utilizada no cálculo da resistência à ruptura (tração) do comprimido, conforme Equação 7.

Para a determinação da força de ruptura foi utilizado o equipamento Erweka TBH 425, sendo que a força máxima medida por esse equipamento é de 500 N [75.].

Figura 12 – Princípio do ensaio de força diametral



Fonte: (Farmacopeia Americana, 2014; Kadiri, 2004; Procópio, 2003) [75.] [76.] [77.]

Equação 7 – Resistência à ruptura

$$\sigma_x = \frac{2 F}{\pi D H}$$

Fonte: (Farmacopeia Americana, 2014; Kadiri, 2004; Procópio, 2003) [75.] [76.] [77.]

Onde:

σ_x é a resistência à ruptura na qual X é a força de tensão máxima na ruptura do comprimido;

F é a força de ruptura em (N);

D é o diâmetro em comprimidos (mm) e

H representa a espessura do comprimido (mm).

4.3.2.3 Determinação da resistência à compressão

Neste ensaio, foi utilizado o texturômetro da Brookfield modelo CT3, no modo de compressão com célula de carga de 500g e velocidade de 2 mm/seg. A Equação 8 foi utilizada para calcular a resistência à compressão em megapascal (MPa) e o deslocamento máximo em (%) foi calculado conforme a Equação 9.

Equação 8 – Resistência à compressão

$$\sigma = \frac{F}{A}$$

Onde:

σ é a resistência à compressão (MPa);

F é a força diametral obtida no ensaio (N); e

A é a área do comprimido onde a força compressiva está sendo aplicada (mm²).

Equação 9 – Deslocamento (%)

$$\text{Deslocamento (\%)} = \frac{\text{máximo deslocamento (mm)}}{\text{Altura do comprimido (mm)}}$$

Fonte: (Kadiri, 2004; Procopio, 2003) [76.] [77.]

4.3.3 Ensaio de liberação “*in vitro*”

4.3.3.1 Curva de calibração para a cafeína

A curva de calibração para quantificação da cafeína liberada foi construída preparando-se soluções de cafeína em água nas concentrações de 0,001; 0,0025; 0,005; 0,0075; 0,01; 0,015; 0,020 e 0,025 Mol.L⁻¹ e determinando-se as absorvâncias em 275nm. Foi utilizado o espectrofotômetro UV-Visível da marca Varian Cary 50.

4.3.3.2 Ensaio de liberação do fármaco

O método deste ensaio foi preconizado pela Farmacopeia Americana, para produtos que contêm metil xantinas, como é o caso da cafeína. Foram utilizados equipamentos de dissolução (aparato) número 02 (pás). O dissolutor utilizado foi do fabricante Hanson. O ensaio de liberação foi executado usando como meio de dissolução 1000 mL de água deionizada, empregando o impelidor tipo pá (naval) e mantendo-se constante a temperatura a $37^{\circ}\text{C}(\pm 0,5^{\circ})$ e a velocidade de rotação de 100 rpm [75.].

4.3.3.3 Mecanismo de liberação do fármaco

O mecanismo de liberação foi determinado em comprimidos da hora zero e em comprimidos armazenados. Neste trabalho, foram utilizados os modelos matemáticos de Higuchi e Korsmeyer-Peppas [48.] [49.] [52.].

- Korsmeyer: para cada formulação foram construídos gráficos do logaritmo do tempo *versus* logaritmo da porcentagem dissolvida do fármaco ($\text{Log } t \times \text{log } \%D$) e através do coeficiente angular da equação da reta de regressão o valor para o coeficiente difusional (n) foi obtido, assim como a constante cinética (k).
- Higuchi: para cada formulação foram construídos gráficos da raiz quadrada do tempo *versus* porcentagem dissolvida/liberada do fármaco ($\sqrt{t} \times \%D$). A reta da regressão obtida é avaliada através do coeficiente de regressão linear.

4.3.4 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A caracterização por microscopia eletrônica de varredura foi realizada em microscópio eletrônico JEOL JSM 6360-LV, de onde foram obtidas imagens de elétrons retroespalhados e secundários das amostras metalizadas com um metalizador Sputter coater SCD 050 Baltec, usando uma liga de Pd e Au por 110s a 90mA.

Para avaliar a estrutura morfológica das amostras, as análises foram realizadas nas matérias-primas e nos comprimidos das formulações, sendo que os comprimidos foram analisados antes e após o armazenamento, na superfície e na fratura obtida de forma manual no vinco do comprimido.

4.3.5 Testes de Intumescimento ou Absorção em Água

4.3.5.1 Intumescimento por imersão

Os valores do índice de intumescimento foram obtidos a partir do método proposto por Moustafine *et al.* O índice de intumescimento foi determinado em água. Os comprimidos secos foram pesados (m_s) e inseridos em tubo Falcon e em seguida 5mL de água deionizada a $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$ foi introduzida no tubo a fim de manter o comprimido totalmente imerso. Após intervalo determinado, o líquido foi retirado e os comprimidos foram repesados (m_i). Os resultados do índice de hidratação foram calculados através da fórmula sugerida por Cavalcanti *et al.* e Baumgartner *et al.*, [5.] [78.] [79.] [80.].

Equação 10 – Intumescimento (%)

$$\text{Intumescimento (\%)} = \frac{m(i) - m(s)}{m(s)} * 100$$

Onde:

m_s representa a massa do comprimido seco no tempo igual a zero;

m_i representa a massa do comprimido após intumescimento no tempo (t).

4.3.5.2 Intumescimento em atmosfera saturada de umidade

O intumescimento foi conduzido através do uso da técnica de soluções salinas saturadas, neste caso foi utilizado o sal de cloreto de sódio (NaCl). Os comprimidos foram pesados (m_s) e colocados individualmente em pequenos cestos metálicos perfurados e em seguida acondicionados em dessecadores de vidro contendo solução saturada de NaCl com a finalidade de obter umidade

relativa de 75% (UR) [81.] [82.]. Em seguida, foram levados para estufa (Fanem, modelo 002CB) a 37°C. Em intervalo de tempo (t), os comprimidos foram retirados do dessecador e pesados (m_i) em balança analítica da marca Ohaus. O grau de intumescimento foi calculado pela Equação 10.

4.3.5.3 Mecanismo de Intumescimento

O mecanismo de transporte do líquido nos comprimidos foi determinado através do ajuste dos dados de intumescimento em atmosfera saturada de umidade ao modelo de Vergnaud, conforme descrito na Equação 3 [55.] [56.].

Com os dados de intumescimento de cada formulação foram construídos gráficos do logaritmo do tempo *versus* logaritmo da porcentagem de água absorvida ($\text{Log } t \times \text{log } \%D$). O coeficiente angular da equação da reta de regressão linear é o valor do fator exponencial (n), e o coeficiente linear é o logaritmo da constante cinética de intumescimento (k).

4.3.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A avaliação de transições de fase foi determinada por calorimetria exploratória diferencial (DSC) por compensação de potência (Perkin Elmer, modelo Pyris 8500).

As análises de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foram feitas em triplicatas, utilizando cadinho de alumínio fechado manualmente (não hermético). Em geral as amostras foram analisadas em uma ou em três corridas, compostas de somente de aquecimento (ensaio A) ou ainda de aquecimento-resfriamento-aquecimento, ensaio B, respectivamente. A faixa de temperatura e demais parâmetros foram descritos na Tabela 12:

Tabela 12 – Parâmetros das análises de DSC

Ensaio	Corrida		Faixa de Temperatura (°C)	Taxa °C/min	Atmosfera	Vazão do gás (L/min)	Massa da amostra (mg)
A	Aquecimento		-5 – 250	50	Nitrogênio	50	1-2
B	1	Aquecimento	-5 – 250	50	Nitrogênio	50	1-2
	2	Resfriamento	250 – (-5)	50	Nitrogênio	50	1-2
	3	Aquecimento	-5 – 250	50	Nitrogênio	50	1-2

Fonte: Autor

4.3.7 Espectroscopia Raman

A espectroscopia de espalhamento Raman com transformada de Fourier foi realizada em um aparelho da marca Bruker RFS100, com *laser* em 514 nm, em colaboração com a Universidade Federal de São Carlos. Os espectros das amostras em estado sólido foram adquiridos à temperatura ambiente (25°C), no modo direto. Foram analisados as matérias primas e os comprimidos (superfície e fratura) na hora zero e no armazenamento.

4.3.8 Determinação do teor de água

A determinação do teor de umidade foi realizada pelo método de Karl Fisher, utilizando-se a Equação 11. Para as análises das matérias primas e dos comprimidos, uma amostra com cerca de 0,5 g foi pesada em balança analítica com precisão de 0,0001g, e titulada potenciométricamente, em titulador automático Titrino 901 da Metrohm, contra reagente de Karl Fischer previamente fatorado com padrão de água. As análises foram realizadas em triplicatas.

Equação 11 – Teor de água (%) – KF

$$\text{Água (\%)} = \frac{V(f) \times Fc \times 100}{m(a)}$$

Onde:

V_f (mL) é o volume de reagente de Karl Fischer gasto para titular a água presente na alíquota de amostra ensaiada;

F_c é o fator de correção equivalente em água capaz de ser neutralizado pelo reagente de Karl Fischer;

m_a (g) é a massa de amostra ou a alíquota ensaiada; e

100 é igual ao fator percentual de cálculo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PROPRIEDADES FÍSICAS DAS AMOSTRAS

A caracterização de propriedades dos sólidos como densidade, ângulo de repouso, índice de compressibilidade e tamanho de partículas é importante para o processo de preparo das formas farmacêuticas e para a definição da formulação. Além disso, o desempenho do comprimido em relação ao perfil de liberação é dependente das características dos sólidos utilizados em sua formulação. Na indústria farmacêutica, tais propriedades são usadas para comparar fases de um processo, para determinar se um dado componente preenche as especificações como, por exemplo, uniformidade de conteúdo, para ajustar processos que incluam força e/ou fluidez e ainda para avaliar a compressibilidade de partículas [71.] [72.].

5.1.1 Densidade aparente e densidade compactada

As matérias-primas apresentaram densidade aparente na faixa de 0,290 - 0,476 g/cm³ e densidade compactada de 0,390-0,619 g/cm³, conforme pôde ser visto na Tabela 13. Após o processo de compactação que visou adensar esses materiais, pôde-se constatar um aumento significativo nas densidades compactadas das formulações granuladas em torno de 42% quando comparadas com a densidade inicial das matérias-primas, conforme pôde ser visto nas Tabela 13 e Tabela 14.

Tabela 13 – Resultados de densidade aparente e compactados das matérias-primas iniciais

Matéria-prima	Densidade Aparente (g/cm ³)	Densidade Compactada (g/cm ³)
HEC	0,476 ± 0,001	0,619 ± 0,001
PVP	0,290 ± 0,001	0,391 ± 0,001
CAFEÍNA	0,356 ± 0,001	0,542 ± 0,001

Fonte: Autor

Tabela 14 – Resultados de densidade aparente e compactada na fase de Mistura Final (após a compactação por rolos)

Fórmula	Densidade Aparente (g/cm ³)	Densidade Compactada (g/cm ³)
Fórmula A - HEC+CAFEÍNA	0,590 ± 0,001	0,790 ± 0,001
Fórmula B - PVP+CAFEÍNA	0,570 ± 0,002	0,790 ± 0,002
Fórmula C - HEC+PVP+CAFEINA	0,659 ± 0,003	0,880 ± 0,002

Fonte: Autor

5.1.2 Índice de compressibilidade e ângulo de repouso

O índice de compressibilidade e o ângulo de repouso foram determinados com o objetivo de caracterizar o granulado de cada formulação avaliando sua fluidez e compressibilidade. Os dois fatores são essenciais para o processamento dos grânulos de acordo com valores preconizados pela Farmacopeia Americana [75.].

Com base no ângulo de repouso determinado para os pós ou granulados, os mesmo foram classificados em termos de sua capacidade de escoamento e compressibilidade de acordo com a escala mostrada na Tabela 15. Em geral materiais que apresentam ângulo de repouso maior que 46° e/ou índice de compressibilidade maior que 26% apresentam baixo desempenho em sua capacidade de fluir quando armazenados em silos ou alimentadores de máquinas de compressão podendo ser processados com grande dificuldade. Esses indicadores são relevantes pois problemas de processamento podem comprometer a qualidade de medicamentos.

Tabela 15 – Escala para definição das propriedades de Fluxo e Compressibilidade de pós

Características de Escoamento e Compressibilidade	Ângulo de Repouso α (°)	Índice de Compressibilidade (%)
Excelente	25 – 30	≤ 10
Bom	31 – 35	11 – 15
Aceitável	36 – 40	16 – 20
Passável/Razoável	41 – 45	21 – 25
Fraco ou Pobre	46 – 55	26 – 31
Muito fraco ou Muito pobre	56 – 65	32 – 37
Péssimo	> 66	> 38

Fonte: (Farmacopeia Americana, 2014) [75.]

A cafeína anidra com índice de compressibilidade de 34% foi classificada como muito pobre. Quando adicionada ao polímero HEC nas formulações A e C, produziu uma mistura com melhor índice de compressibilidade, em torno de 25% (aceitável), isso mostrou que a mistura desses materiais gerou um granulado mais apropriado para o processo de compressão.

Na formulação B, o índice de compressibilidade de 27,5% (pobre) foi obtido mostrando que a adição do polímero PVP também melhorou o índice de compressibilidade da mistura em relação ao índice da cafeína pura (34% = muito pobre), mas ainda insatisfatório para o processamento.

O ângulo de repouso é outra importante característica do processo de preparação dos comprimidos. Quando uma mistura adquire uma característica aceitável de fluxo, isso implica que essa mistura escoará do silo de armazenamento para o equipamento de compressão de forma satisfatória podendo minimizar ou evitar segregação de pós, garantindo desta forma a uniformidade de conteúdo e facilitando o processamento desse material. A capacidade de fluxo das matérias-primas iniciais e das formulações foi sumarizada na Tabela 16. O ângulo de repouso da cafeína anidra passou de 41° para 39° quando misturada e compactada com o HEC e PVP, separadamente

(formulações A e B) e para e 38° quando misturada e compactada com ambos os polímeros (formulação C). Esses resultados demonstraram que HEC e o PVP atribuíram aos granulados das formulações um melhor desempenho na fluidez, conferindo processabilidade a essas formulações.

Tabela 16 – Resultados de Índice de Compressibilidade (%) e Ângulo de Repouso (α)

	Identificação das Amostras		Índice de Compressibilidade	Característica de Compressibilidade	Ângulo de Repouso	Fluidez
			(%)		α (°)	
Matéria-prima	HEC		22,0 ± 0,5	Passável	41 ± 1,5	Passável
	HEC compactado		17,3 ± 0,5	Bom	38 ± 0,5	Aceitável
	PVP		28,0 ± 0,5	Pobre	46 ± 0,5	Fraco
	CAFEÍNA		34,1 ± 0,5	Muito pobre	41 ± 0,5	Passável
Fórmulas	A:	HEC+CAFEÍNA	25,0 ± 0,5	Passável	39 ± 0,5	Aceitável
	B:	PVP+CAFEÍNA	27,2 ± 0,5	Pobre	39 ± 0,5	Aceitável
	C:	HEC+PVP+CAFEÍNA	25,5 ± 0,5	Passável	38 ± 0,5	Aceitável

Fonte: Autor

5.1.3 Tamanho de partículas

A caracterização do tamanho das partículas das matérias-primas e dos granulados das formulações é importante já que esse é um parâmetro no preparo de comprimidos alterando o processo de compactação e o perfil de liberação do fármaco.

O diâmetro das partículas foi monitorado durante o processo de densificação e classificação do tamanho de partículas. Com base no parâmetro D(90), verificou-se que o diâmetro das partículas das formulações (granulado final) foram maiores que os diâmetros das matérias primas (Tabela 17) conforme o esperado, já que a mistura ocorre por aglutinação das partículas de cada componente.

Tabela 17 – Tamanho das partículas das matérias-primas e das misturas após processamento

Identificação das Amostras		Tamanho das Partículas (µm)		
		d(0,1)	d(0,5)	d(0,9)
HEC		51,0	127,0	252,9
PVP		25,4	77,8	203,5
CAFEÍNA		12,3	29,8	58,4
A:	HEC+CAFEÍNA	34,2	198,4	1085,5
B:	PVP+CAFEÍNA	19,8	507,0	1295,1
C:	HEC+PVP+CAFEÍNA	49,4	287,8	1131,8

Fonte: Autor

5.1.4 Peso médio dos comprimidos

Um requisito imprescindível da produção de formas farmacêuticas é a constância da massa dos produtos finais, sendo que variações da ordem de $\pm 5\%$ do valor teórico podem ser aceitas, conforme a Farmacopeia Americana [76.]. Vinte comprimidos (20) de cada formulação foram pesados individualmente e os parâmetros estatísticos de massa média, desvio padrão e coeficiente de variação (CV) foram calculados e apresentados na Tabela 18 . Os resultados mostraram que todos os comprimidos produzidos apresentaram variações de massa dentro do limite aceitável e portanto o processo de produção foi reprodutível.

Tabela 18 - Valores obtidos para o massa média de comprimidos

Massa média dos comprimidos (mg)				
Parâmetros	Formulações			
	A	B	C	C2
Média	586,6	589,9	585,7	585,8
Desvio	2,7	3,7	3,5	3,6
CV (%)	0,5	0,6	0,6	0,6

Fonte: Autor

5.2 FORMULAÇÕES

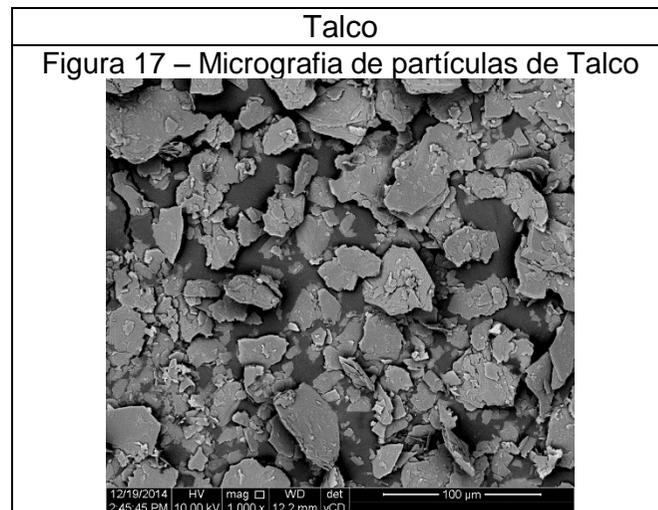
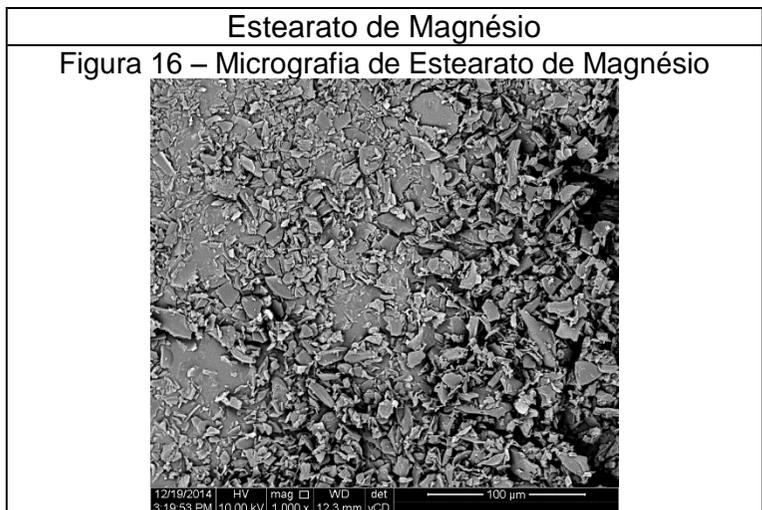
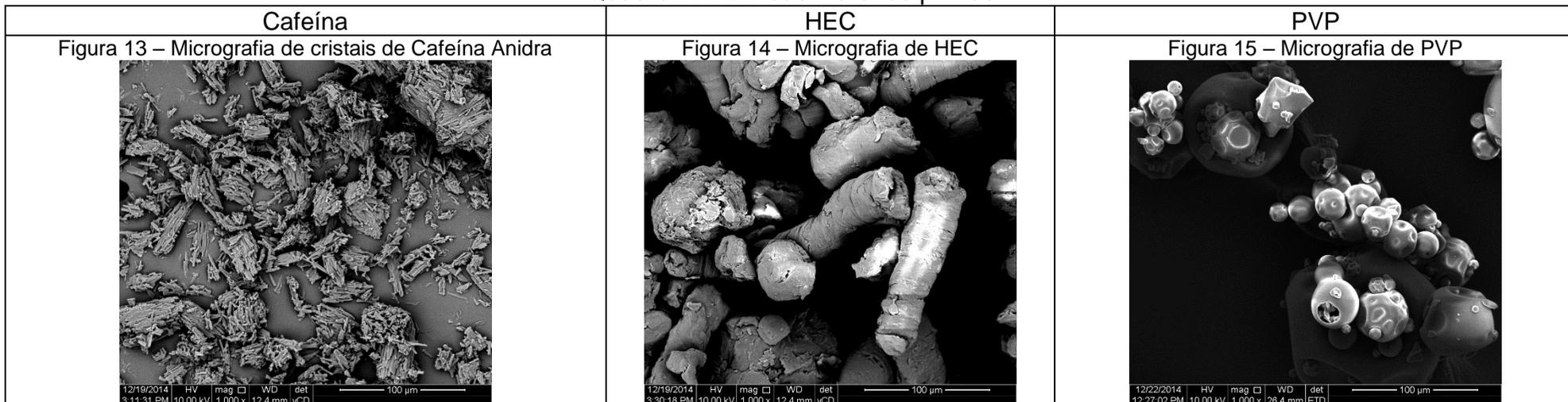
5.2.1 Morfologia e organização molecular

5.2.1.1. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Imagens de MEV das matérias primas e dos comprimidos (forma farmacêutica) de formulações A, B e C foram obtidas com a finalidade de avaliar sua estrutura morfológica e identificar como os compostos estavam misturados e distribuídos nos comprimidos.

As imagens adquiridas das matérias-primas envolvidas nas formulações dos comprimidos são apresentadas no Quadro 1. Foi possível observar cristais de cafeína anidra de formato acicular alongado e agulha, (Figura 13). Esses cristais estavam agregados em estruturas de aproximadamente 50µm. O polímero HEC, Figura 14, apresentou formato fibroso e cilíndrico de 30µm de diâmetro e 200µm de comprimento. O PVP, Figura 15, apresentou estruturas esféricas de variados diâmetros. O silicato de magnésio (talco) e o estearato de magnésio, Figura 16 e Figura 17, respectivamente, apresentaram morfologia semelhantes de partículas lamelares. A estrutura lamelar particulada do talco e do estearato de magnésio é uma importante característica para a função de lubrificantes que esses compostos possuem nos processos de compressão e ejeção do comprimido.

Quadro 1: MEV das matérias primas



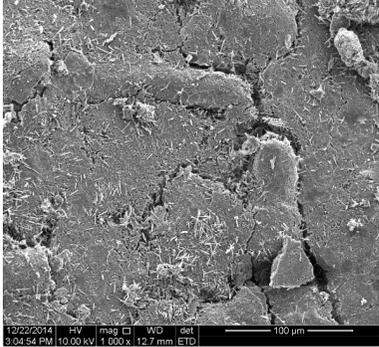
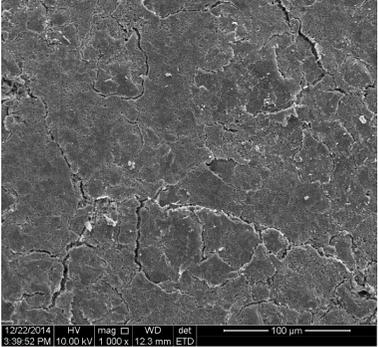
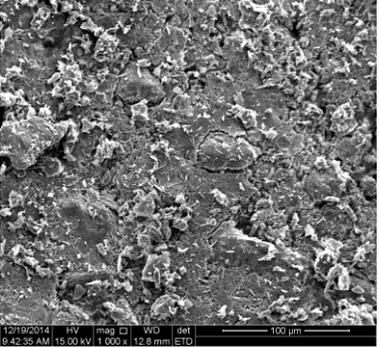
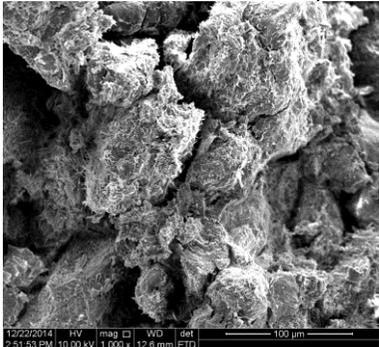
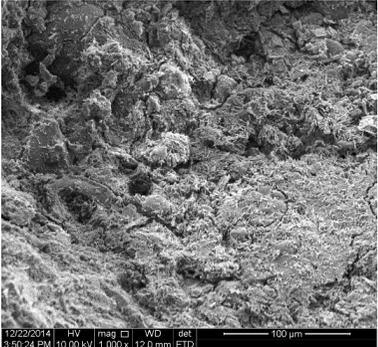
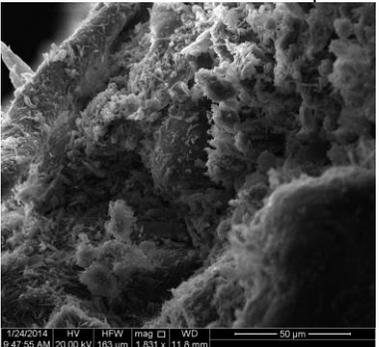
Fonte: Autor

Em todos os comprimidos, Quadro 2, foi possível observar que os polímeros PVP e HEC e os excipientes estavam completamente misturados tanto na superfície quanto na fratura, não sendo possível identificar nenhuma das estruturas morfológicas presentes nos pós das matérias-primas puras. No entanto, a cafeína pode ser vista em todas as formulações, indicando que no preparo do comprimido seus cristais não são dissolvidos. Notadamente os cristais não aparecem como grandes agregados conforme observado para a cafeína pura, mostrando que no preparo dos comprimidos os agregados (feixes de formato acicular) podem ser quebrados na etapa de compressão.

Na superfície e na fratura dos comprimidos da Fórmula A (Figura 18 e Figura 21), contendo apenas HEC e cafeína, foram observados cristais de cafeína aderidos à matriz, e esses cristais encontravam-se distribuídos homogeneamente ao longo da densa estrutura da matriz polimérica. Já nos comprimidos da Fórmula B, que continha 50% de PVP e 50% do fármaco, a superfície e a fratura desses comprimidos, Figura 19 e Figura 22, mostraram que o polímero PVP havia revestido os cristais de cafeína tornando mais difícil a observação das formas aciculares. Esse resultado já era esperado já que o PVP é aplicado para aumentar a adesão de compostos, facilitando a aglutinação desses em formulações farmacêuticas.

Em comprimidos da formulação C, Figura 20 e Figura 23, foi observada uma superfície mais rugosa que a superfície das outras formulações. Os cristais de cafeína foram identificados na superfície e homogeneamente distribuídos no interior do comprimido.

Quadro 2: MEV dos comprimidos A, B e C na superfície e na fratura

	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C
Superfície	<p>Figura 18 - MEV superfície - comprimido A</p> 	<p>Figura 19 - MEV superfície - comprimido B</p> 	<p>Figura 20 - MEV superfície - comprimido C</p> 
Fratura	<p>Figura 21 - MEV da fratura - comprimido A</p> 	<p>Figura 22 - MEV na fratura - comprimido B</p> 	<p>Figura 23 - MEV na fratura - comprimido C</p> 

Fonte: Autor

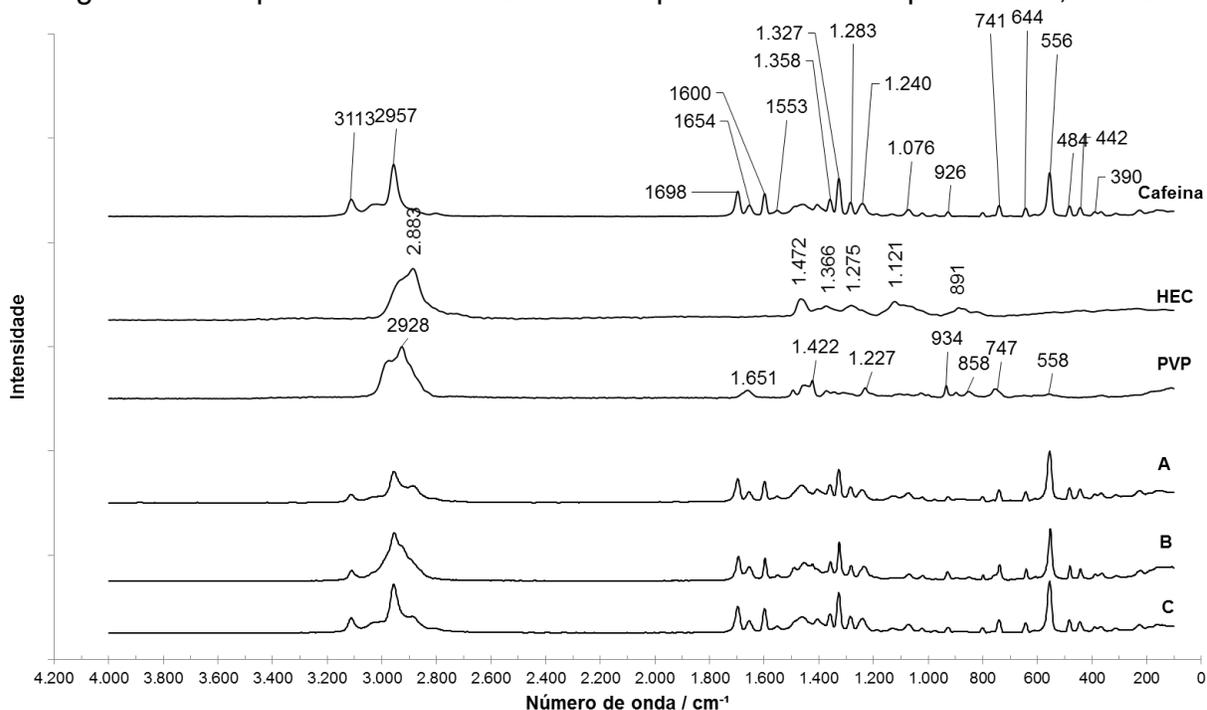
5.2.1.2. Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman foi realizada para caracterizar a estrutura cristalina e organização molecular da cafeína e dos polímeros no comprimido. Assim, os espectros foram obtidos tanto para as matérias-primas, quanto para os comprimidos de diferentes formulações (Figura 24).

No espectro obtido com a cafeína utilizada no preparo dos comprimidos bem como no espectro dos comprimidos, foram observadas as principais bandas vibracionais características da cafeína anidra [83.]. Foram evidentes os modos vibracionais em 3109cm^{-1} ($\nu(\text{C}=\text{C})$), 2954cm^{-1} ($\nu(\text{CH}_3)$) e 1651cm^{-1} ($\nu(\text{C}=\text{O})$) fora de fase + $\nu(\text{C}=\text{C})$). Como não houve desaparecimento de bandas da cafeína anidra nem surgimento de novos modos vibracionais nos espectros dos comprimidos (Figura 24) foi possível concluir que a cafeína estava principalmente presente nos comprimidos como cristais e não dispersa molecularmente, concordando com o que havia sido observado nas imagens de MEV.

Nos espectros obtidos com HEC e PVP, Figura 24, observaram-se as bandas caracterizadas anteriormente por Langkilde *et al.* e Sivaiah *et al.*, [85.] [86.][87.]. Foram observados os modos vibracionais do HEC em 840cm^{-1} ($\nu(\text{C}-\text{OH})$), 891cm^{-1} ($\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$), 1121cm^{-1} ($\nu(\text{C}-\text{C})+\nu(\text{C}-\text{O})$) e 1473cm^{-1} ($\nu(\text{C}-\text{H})$). A forte banda em 2883cm^{-1} é característica de vibração C-H quando esses grupos estão em empacotamento denso o que está de acordo com as conhecidas propriedades do HEC, ou seja cadeias envolvidas em fortes interações intra e intermolecular [88.]. No espectro do PVP foram observados os seguintes modos vibracionais: 758cm^{-1} ($\nu(\text{C}-\text{N})$), 934cm^{-1} ($\nu(\text{C}-\text{C})$), 1228cm^{-1} e 1421cm^{-1} ($\nu(\text{C}-\text{N}; \text{C}-\text{H})$), 1663cm^{-1} ($\nu(\text{C}=\text{O})$), 2928cm^{-1} ($\nu(\text{C}-\text{H})$). Os modos vibracionais característicos de HEC e PVP não foram observados nos espectros dos comprimidos provavelmente por terem sido ocultados pelas fortes bandas da cafeína que se sobrepuseram às bandas dos polímeros.

Figura 24 – Espectro Raman das matérias primas e dos comprimidos A, B e C



Fonte: Autor

5.2.1.3. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As análises de DSC foram realizadas nas matérias-primas e nos comprimidos das formulações A e C a fim de buscar possíveis alterações no formato e na largura dos picos que pudessem indicar a presença de algum tipo de interação entre os componentes das formulações. As análises foram feitas de acordo com a norma ASTM D 3418, a qual preconiza que deve ser realizado um primeiro aquecimento do polímero para eliminar os efeitos do processamento, bem como as tensões térmicas residuais e umidade. Em seguida, deve ser realizado um resfriamento para permitir a cristalização adequada do polímero e novamente realiza-se um segundo aquecimento, no qual as transições térmicas devem ser registradas. Porém, no presente estudo entendemos que seria também importante o conhecimento tanto do primeiro quanto do segundo aquecimento, uma vez que dessa forma seria possível verificar a presença de

solventes residuais e umidade. Além disso, seria possível investigar os efeitos do processamento (primeiro aquecimento), bem como identificar os eventos reversíveis (T_g , por exemplo) dos irreversíveis (perda de água, por exemplo) (segundo aquecimento).

As curvas dos principais componentes das formulações estão mostrados na Figura 25 e as temperaturas das transições observadas estão resumidas na Tabela 19. Para a cafeína anidra (Figura 25-a), foram encontrados dois eventos endotérmicos. O primeiro evento endotérmico, em aproximadamente 154°C , é característico de sua transição enantiotrópica da forma $\text{II}_\beta \rightarrow \text{I}_\alpha$, enquanto o segundo evento endotérmico mostra a fusão da forma polimórfica I_α que ocorre em torno de 236°C . Esses dados encontrados estão de acordo com os apresentados na literatura por Maia e Hubert *et al.*, que mostram que a forma II_β é estável até aproximadamente 145°C , após essa temperatura, se converte na forma I_α , que por sua vez funde em torno de 236°C [89.] [90.].

Para o estudo do HEC, foi realizado um ciclo térmico para se conhecer o comportamento do polímero, tanto no primeiro quanto no segundo aquecimento (Figura 25-b). Observou-se, no primeiro aquecimento, a presença de um pico endotérmico largo entre 60°C e 160°C e um desvio da linha base entre 180 e 205°C . O pico endotérmico entre 60 e 160°C está associado à sobreposição de eventos térmicos, ou seja, da temperatura de transição vítrea do HEC acompanhada da perda de umidade [3.]. Esse fato pode ser confirmado pela curva de DSC do segundo aquecimento, em que após a liberação da umidade verifica-se nessa região apenas um desvio endotérmico da linha base, sendo possível identificar a T_g do material em 88°C . O segundo desvio endotérmico da linha base entre 180 e 205°C , presente tanto no primeiro quanto no segundo aquecimento, não foi possível de ser caracterizado, uma vez que nenhuma informação disponível a respeito do mesmo foi encontrado na literatura consultada. Estudos realizados por Angadi *et al.*, a uma taxa de aquecimento de

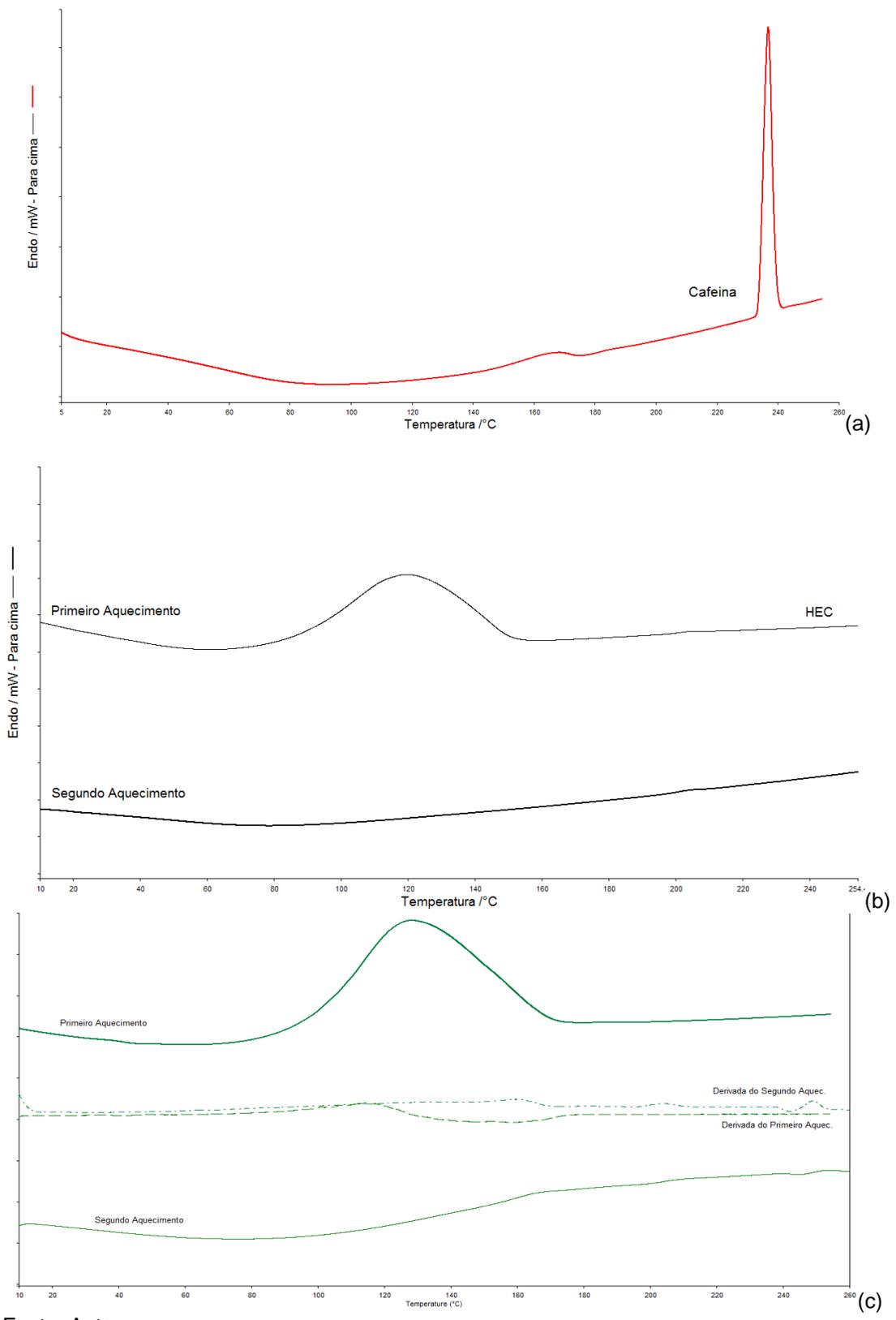
10°C/min, mostram que a temperatura de transição vítrea do HEC foi de 75°C. Ferrero *et al.*, também obtiveram o valor de 107°C para a temperatura de transição vítrea do HEC, utilizando taxas de aquecimento da ordem de 300°C/min (DSC de compensação de potência utilizado em altas taxas de aquecimento) [3.] [10.]. Já Kararli *et al.*, estimaram a temperatura de transição vítrea do HEC em aproximadamente 97°C [92.]. Deve-se lembrar que no presente trabalho a taxa de aquecimento utilizada foi de 50°C/min. Assim, os dados de T_g para o HEC encontrado no presente trabalho estão coerentes com os da literatura citada, uma vez que se sabe que quanto maior a taxa de aquecimento utilizada na caracterização do material mais deslocado estará o evento térmico para maiores temperaturas [93.] [94.].

No estudo do PVP, Figura 25-c, o primeiro aquecimento mostrou um pico endotérmico bem largo entre 80 e 180°C, característico da sobreposição do evento de perda de água adsorvida no PVP com sua temperatura de transição vítrea [95.]. Já o segundo aquecimento, após a liberação da umidade adsorvida, apresenta um desvio endotérmico da linha base também entre 80 e 180°C, característico da T_g do material. A T_g calculada foi de 155°C e foi atribuída à transição vítrea do PVP K25. Esse valor está de acordo com a informação fornecida pelo fabricante, segundo a qual a T_g do PVP K25 se encontra em aproximadamente 160°C [20.]. Já Tajber, Corrigan e Healy, mostraram em seus estudos que a T_g do PVP se localizaria em torno de 129°C [96.]. Giron *et al.*, mostram que a transição vítrea do PVP depende da sua massa molecular e do conteúdo de água adsorvido e encontra-se aproximadamente entre 90 e 189°C [97.].

Em materiais amorfos extremamente hidrofílicos, como é o caso do HEC e do PVP, a determinação da T_g pode ser extremamente influenciada pelo teor de água, pelo histórico térmico do material e pela taxa de aquecimento e ainda por variações da própria medição, como a capacidade calorífica, o volume específico

ou a viscoelasticidade [65.] [66.] [67.] [68.] [69.]. Ainda que possa ser afetada por diversos parâmetros e variações, a transição vítrea constitui uma prática útil na caracterização desses polímeros [57.] [67.] [97.]

Figura 25 - Curvas de DSC para cafeína (a), HEC (b) e PVP (c).



Fonte: Autor

Tabela 19 – Temperaturas dos eventos térmicos das matérias-primas.

	PVP	HEC		Cafeína	
	Tg (°C)	Tg(°C)	não atribuído	Transformação Polimórfica	
				PII _β	PI _α
				150,1-162	235,7-236,8
Primeiro Aquecimento	154,3 ±4	87,1 ± 1,5	203,7 ±0,8	159,8 ±1,6	232,5 ± 2,0
Segundo Aquecimento	155,7 ±2	88,7 ± 1,8	203,7 ±0,9		

Fonte: Autor

Curvas de DSC foram também obtidas para os comprimidos da formulação A e C (Figura 26 e Tabela 20). Nas curvas dos comprimidos da fórmula A (Figura 26-a), foram observados três eventos endotérmicos. O primeiro, entre 85 e 140°C; o segundo, entre 160-180°C; e o terceiro, entre 220 e 240°C. O primeiro evento endotérmico pode ser associado ao componente HEC, uma vez que o mesmo encontra-se na mesma faixa de temperatura do evento endotérmico do polímero puro. Ou seja, está associado à temperatura de transição vítrea do HEC acompanhado da perda de umidade como mostra a (Figura 25-b). Já o segundo e terceiro eventos endotérmicos podem ser atribuídos à presença da cafeína, apesar de se encontrarem bem distorcidos. Isso sugere uma interação entre o HEC e a cafeína. Porém, deve-se lembrar que essa interação ocorre em elevadas temperaturas, acima de 200°C, temperatura que, em geral, não é atingida em nenhum processo da produção da formulação e nem no armazenamento dos comprimidos.

A curva de DSC obtida para o comprimido da Fórmula C (Figura 26-b), também apresentou três eventos endotérmicos (Tabela 20), sendo eles nas faixas de: (1) 60-120°C; (2) 140-180°C; e (3) 220-240°C. O primeiro evento endotérmico foi caracterizado como uma sobreposição de perda de umidade com a temperatura de transição vítrea, sendo então atribuído à Tg do HEC (que anteriormente foi encontrada em 88°C). A presença do PVP pode estar

associada ao segundo evento endotérmico uma vez que o PVP puro apresentou também uma sobreposição do evento de perda de água adsorvida com sua temperatura de transição vítrea, identificada em 155°C. A transição vítrea do PVP não foi evidente na curva da formulação C porque nessa formulação sua concentração era baixa e segundo Buckton *et al.*, a detecção de eventos térmicos de materiais amorfos em pequenas quantidades num sistema multicomponentes é dificilmente observada pela técnica de DSC [98.]. Ainda, nessa mesma faixa de temperatura (140-180°C), também pode ser observada a transição enantiotrópica da cafeína da forma $II_{\beta} \rightarrow I_{\alpha}$ [89.] [90.]. Desta forma, o segundo evento pode ser associado à todas essas transformações. Já o terceiro evento endotérmico, entre 220 e 240°C, pode ser associado à fusão da forma I_{α} da cafeína. Apesar do perfil térmico da formulação C ser ligeiramente diferente de seus componentes individuais, HEC, PVP e cafeína, as alterações encontradas estão novamente em temperatura elevadas, o que não representa alteração que virão a ocorrer na produção ou armazenamento do comprimido.

A comparação das curvas de DSC das matérias-primas e dos comprimidos indicou que não há interação molecular entre os polímeros e a cafeína uma vez as mesmas transições observadas para a cafeína pura foram observadas para a cafeína no comprimido.

Figura 26 – Curvas de DSC das matérias-primas e comprimidos das fórmulas A e C da hora zero: (a) 1º Aquecimento com umidade e (b) 2º Aquecimento - sem umidade.

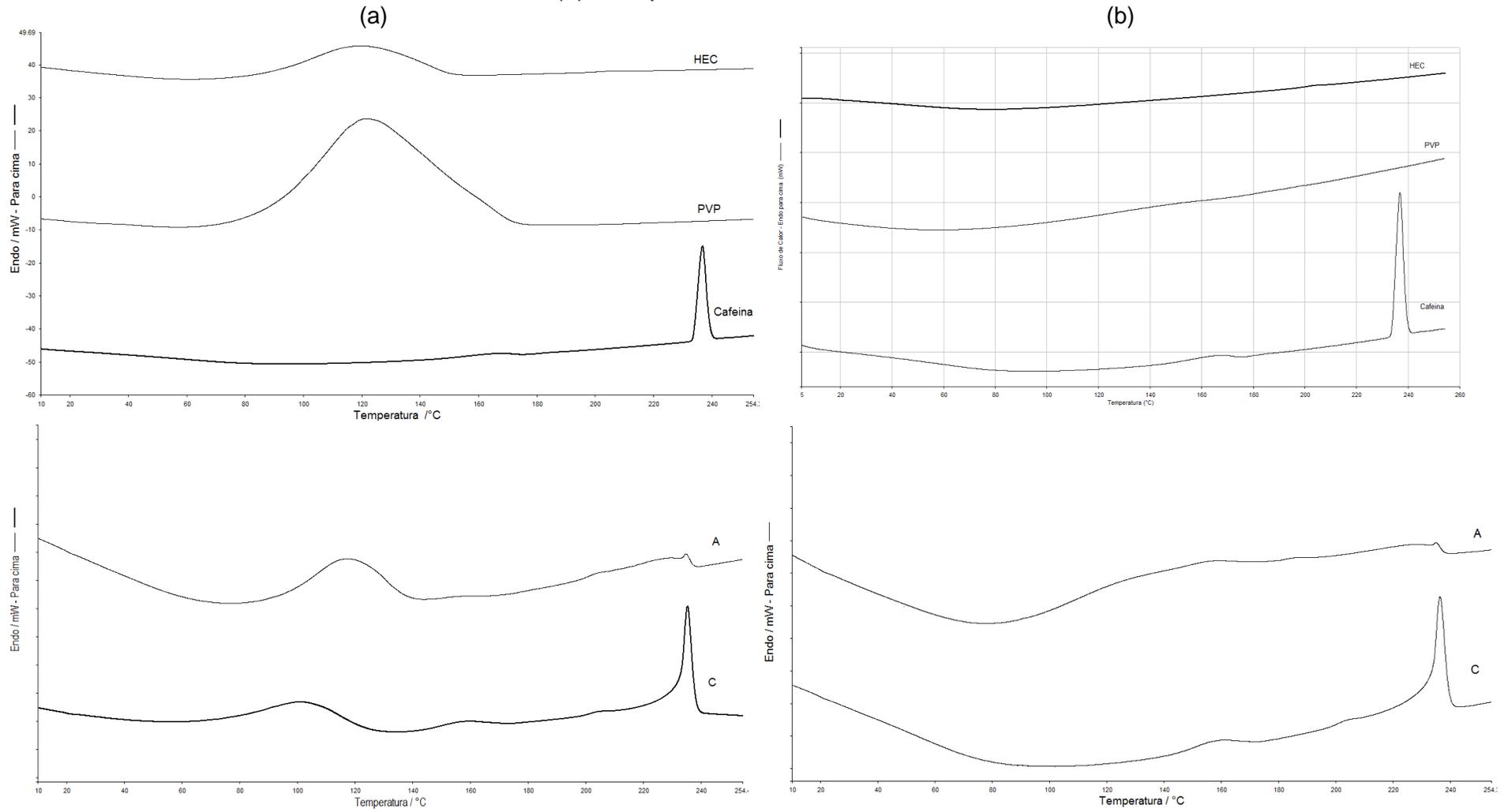


Tabela 20 - Temperaturas dos eventos térmicos das Fórmulas A e C

	atribuídos ao HEC		atribuídos à Cafeína	
	T _g (°C)	(°C)	P _{II_β}	P _{I_α}
			(150,1-162°C)	(235,7-236,8°C)
A	90,8 ± 0,3	203,1 ± 1,0	157,5 ± 1,1	233,1 ± 0,5
C	91,1 ± 6,0	204,6 ± 2,0	154,5 ± 0,4	235,6 ± 0,2

Fonte: Autor

5.2.2 Ensaio Mecânico

A resistência mecânica dos comprimidos foi determinada por ensaios de resistência à compressão. Esses ensaios são importantes, pois para que um comprimido possa ser considerado adequado ao uso, seja para a sua manipulação até o processo de embalagem ou para o consumo humano, é necessário que ele tenha estabilidade física. Na Tabela 21 encontram-se os valores médios de tensão dos comprimidos de cada uma das formulações. Os resultados mostraram que as formulações não se diferenciaram em relação à resistência mecânica. Todos os comprimidos apresentaram valores de tensão muito semelhantes e próximos de 2,0 MPa.

Tabela 21 – Tensão dos comprimidos da hora zero

	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C
Tensão (MPa)	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,4	2,0 ± 0,5

(*) = Limite de detecção >3N ou 0,01 MPa

Fonte: Autor

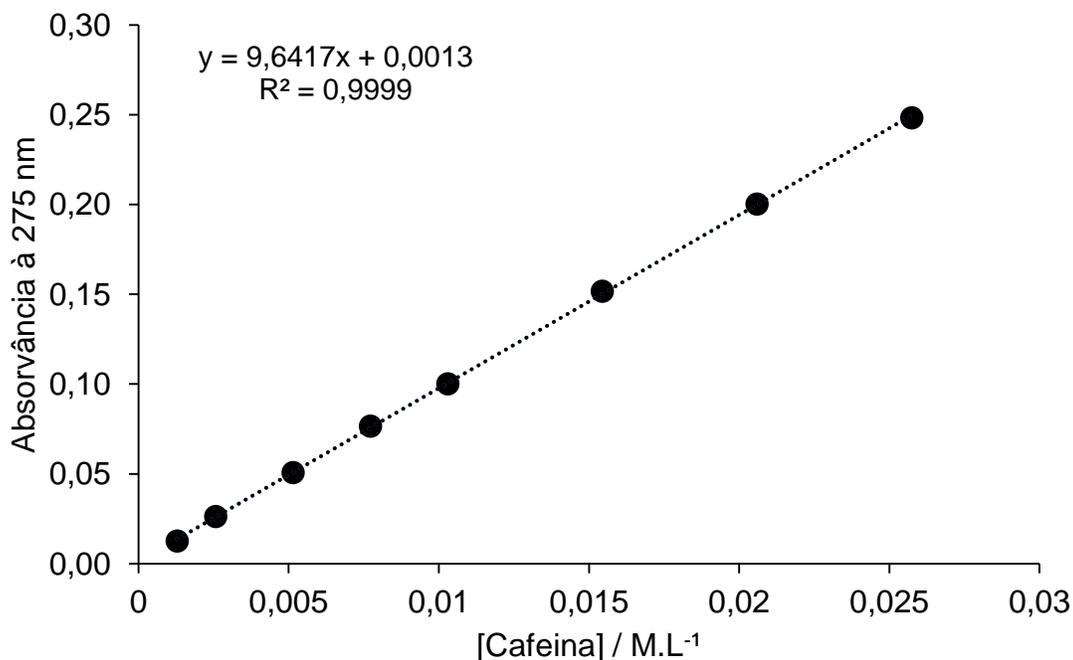
5.2.3 Liberação *in vitro* do fármaco

Ensaio *in vitro* de liberação de fármaco é uma importante ferramenta no desenvolvimento de formas farmacêuticas, pois permitem inferências sobre a liberação *in vivo* e a biodisponibilidade do fármaco. Para formulações de liberação prolongada, demonstram a velocidade, a extensão e o mecanismo de transporte do fármaco para o meio de dissolução.

5.2.3.a. Curva de calibração para quantificação do fármaco

Como o modelo de fármaco utilizado neste trabalho foi a cafeína anidra, a sua liberação a partir dos comprimidos foi monitorada por espectrometria de UV-Visível. Uma curva de calibração para avaliar a concentração da cafeína nas frações coletadas durante o ensaio de liberação foi inicialmente preparada. Os parâmetros da regressão linear dada pela equação da reta estão apresentados na Figura 27, na qual também foi possível observar que o coeficiente de absorvância molar encontrado para a molécula de cafeína foi de $9,6417 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ mostrando assim um desvio de apenas 2,7% em relação ao valor encontrado na literatura que foi de $9900 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ [99.][100.] [101.].

Figura 27 – Curva de absorvância da cafeína em função da concentração.



Fonte: Autor

5.2.3.b. Liberação do fármaco nos comprimidos

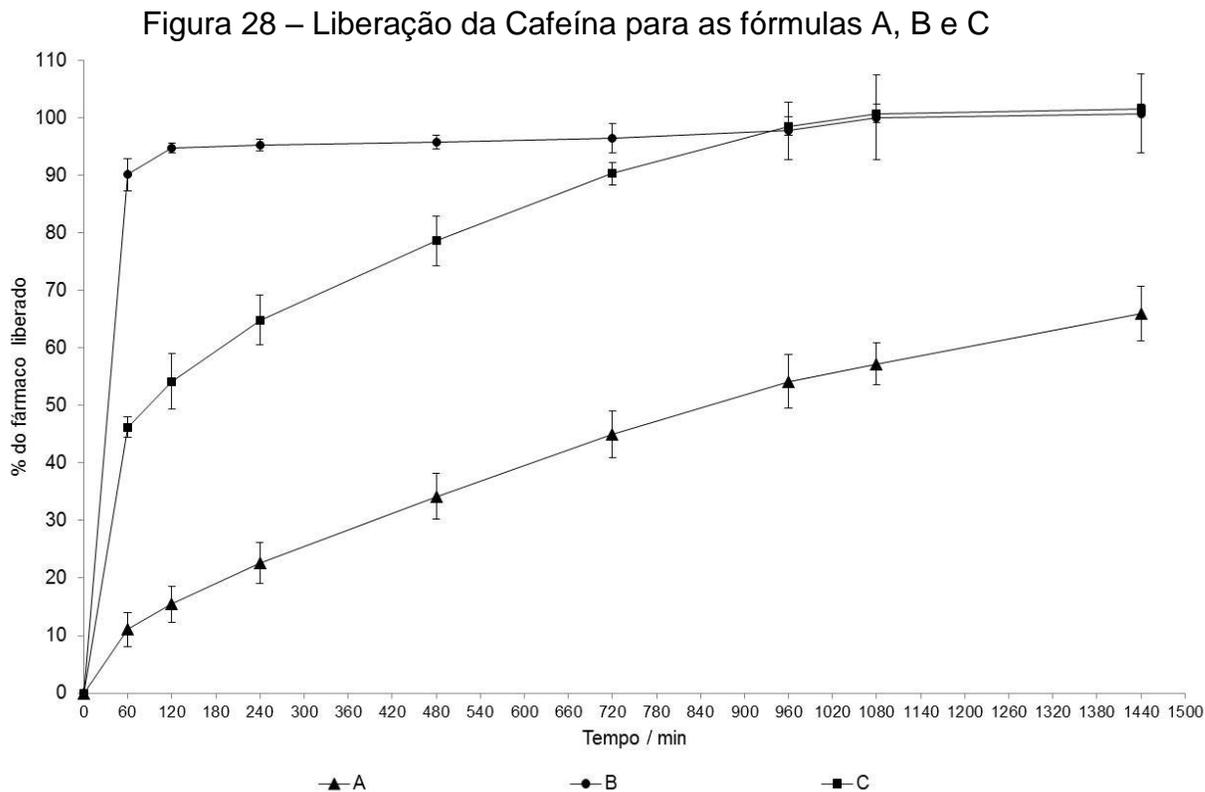
As curvas de liberação obtidas logo após o preparo dos comprimidos (hora zero) referentes às formulações A, B e C mostraram diferentes perfis de

liberações de cafeína, conforme pode ser visto na Figura 28. Para melhor comparar o comportamento das diferentes formulações, os dados de liberação de 60min foram analisados e apresentados na Tabela 22. A liberação de cafeína obtida em 60 minutos de ensaio de dissolução foi de 11%, 90% e 46% para os comprimidos das fórmulas A, B e C, respectivamente.

Conforme a definição da Anvisa, formas farmacêuticas de liberação imediata são assim chamadas quando a liberação de no mínimo 85% de um fármaco ocorrer em até 15 min, sendo então a liberação categorizada como “muito rápida”. São também classificadas como liberação imediata formas farmacêuticas de uso oral cuja liberação de no mínimo 85% do fármaco ocorrer em até 30 min, sendo nesse caso a liberação classificada como “rápida”. Portanto, a Fórmula B atendeu à classificação “rápida”, já que para essa formulação foi observada uma liberação de cerca de 90% de cafeína em menos de 60 min e de 80% da cafeína em cerca de 30 min. A liberação mais rápida da formulação B, em comparação com as fórmulas A e C, era esperada pois, a Fórmula B era composta apenas por PVP K25 e cafeína (1:1). Diferentemente do HEC, o PVP não forma uma camada de gel quando em contato com a água. O PVP é utilizado como aglutinante favorecendo o aumento da força de coesão entre as partículas no processamento por granulação seca ou úmida. Ainda, em decorrência de sua natureza hidrofílica, promove interações com as moléculas de água promovendo a hidratação do sistema matricial facilitando o processo de dissolução do comprimido, a solubilização e a liberação do fármaco.

Quando o polímero HEC foi inserido nas formulações, observou-se uma diminuição da velocidade de liberação do fármaco, o que já era esperado uma vez que o HEC hidratado forma uma camada em gel na qual a maioria dos fármacos tem difusão lenta. Na Fórmula A, contendo HEC e cafeína na proporção de (1:1), observou-se que em até 24 horas menos de 80% do fármaco foi liberado. Essa liberação foi a mais lenta das formulações estudadas devido à maior concentração de HEC.

A Fórmula C, contendo HEC:Cafeína:PVP (1:2,5:0,06), apresentou velocidade de liberação de fármaco intermediária em comparação com as formulações A e B. Para a Fórmula C, foi observada liberação de 80% do fármaco em cerca de 8 horas. O perfil de liberação encontrado para a formulação C foi o mais adequado para o desejado para sistemas de liberação modificada, já que uma liberação mais rápida pode levar a uma sobredose de fármaco e uma liberação mais lenta pode levar a uma dose de fármaco insuficiente para determinados tratamentos. Assim, a formulação C foi a escolhida para o preparo de novas amostras submetidas a estudos adicionais de efeito da força de compressão e armazenamento (item 4.2.1).



Fonte: Autor

Tabela 22 – Dados extraídos das curvas de liberação

Fórmula	Quantidade de cafeína liberada em até 60 min	Tempo no qual 80% da cafeína foi liberada
	(%)	Tempo (min)
A	11	> 1440
B	90	40
C	46	480

Fonte: Autor

5.2.4 Intumescimento ou Absorção de Água

O intumescimento é o processo cinético que acopla transporte de massa e deformação mecânica, a qual depende da interação entre a cadeia polimérica e o solvente. Conforme dito anteriormente, o intumescimento é uma das etapas do processo de liberação do fármaco a partir de uma matriz polimérica. Uma vez imerso no solvente, na maioria das vezes, água, as cadeias poliméricas se desentrelaçam e o fármaco solubiliza-se. Inicia-se então a difusão das moléculas do fármaco em direção ao meio de dissolução. Dessa forma, além dos estudos de liberação, é essencial realizar o ensaio de intumescimento para a total compreensão do processo de liberação do fármaco a partir do sistema em estudo. Para avaliar o transporte de água no interior do comprimido os ensaios foram realizados com comprimidos imersos em água. Para investigar a absorção de água proveniente da umidade, outros ensaios foram realizados com comprimidos submetidos à atmosfera saturada.

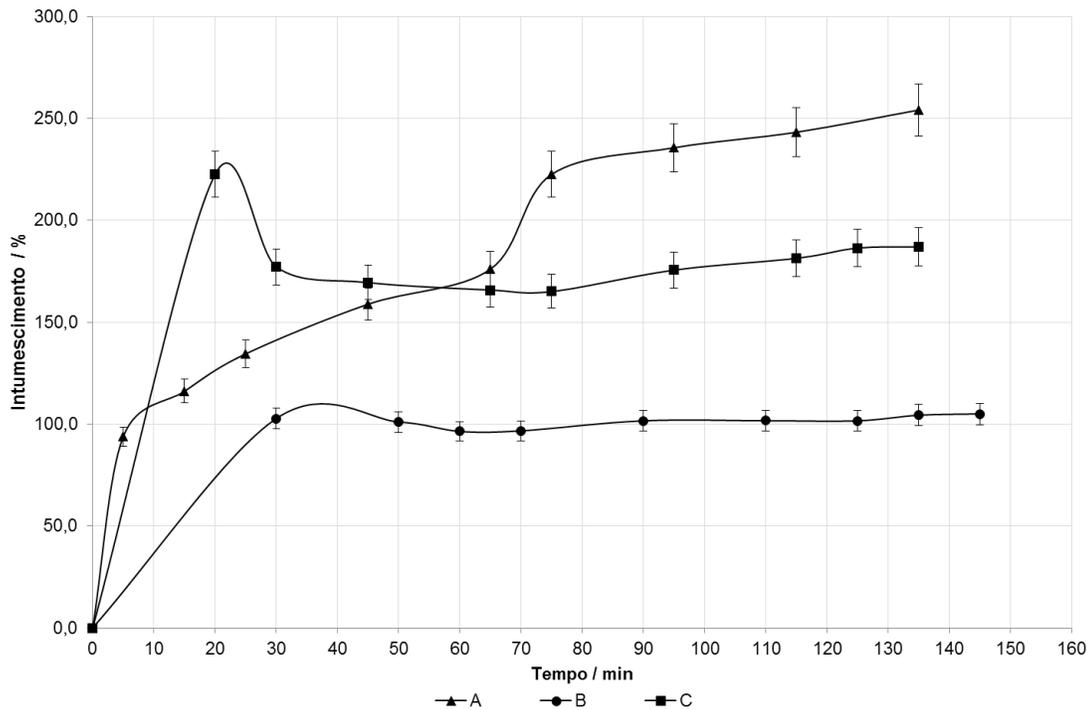
5.2.4.a. Intumescimento por imersão em água

As curvas de intumescimento dos comprimidos de hora zero imersos em água a 37°C encontram-se na Figura 29. Para comparação entre as diferentes formulações, alguns dados foram sumarizados na Tabela 23. Nessas curvas de intumescimento, foi observado o impacto da penetração da água na matriz

polimérica, uma vez que nos primeiros minutos de contato com a água, a matriz rapidamente absorveu água obtendo em média um ganho de massa de 116; 102,7 e 222,5% para as fórmulas A, B e C respectivamente.

Para os comprimidos das fórmulas B e C, a diminuição de intumescimento observada após cerca de 20 a 25 min de imersão em água pode ser na verdade analisada como perda de massa do comprimido. Após esse período, contrariamente ao que foi observado na formulação A, verificou-se que a variação de massa foi praticamente nula. Esse comportamento pode ser atribuído ao fato de que os comprimidos de formulação B e C passaram por dois eventos simultâneos, o do intumescimento e o da erosão. Assim, ao mesmo tempo em que a massa aumenta pela absorção de água, o comprimido sofre erosão perdendo parte da sua estrutura superficial para o meio de dissolução. O comportamento dos comprimidos da fórmula B, que continha apenas PVP e cafeína e do comprimido C, foi diferente do observado para comprimido da formulação A. Os eventos simultâneos de intumescimento e erosão nos comprimidos B e C parecem ter sido de mesma ordem de grandeza, ou seja, iguais taxas de degradação da matriz polimérica e penetração de água tornando a variação de massa mínima. Esse comportamento não foi observado nos comprimidos da formulação A, que demonstraram um intumescimento mais alto e taxa de erosão mais baixa, acarretando no aumento de massa do comprimido com o tempo de imersão. Como na formulação A não havia PVP, podemos concluir que o PVP favorece a erosão do comprimido, provavelmente devido à sua alta solubilidade em água.

Figura 29 – Curva de Intumescimento por imersão em água



Fonte: Autor

Tabela 23 – Dados do teste de Intumescimento em água

Comprimido	Intumescimento (%) em até:		
	20 min	60 min	120 min
A	116,1	176	243,2
B	102,7	96,4	101,6
C	222,5	165,8	186,4

Fonte: Autor

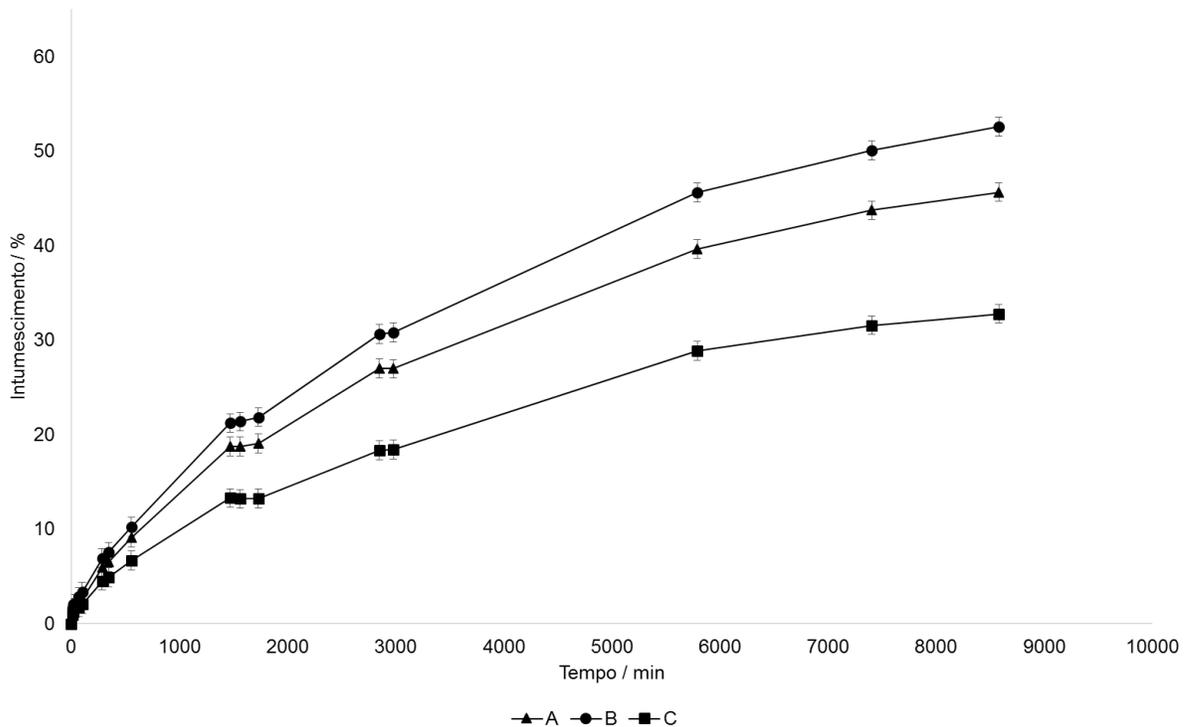
5.2.4.b. Intumescimento em atmosfera saturada de umidade

A grande quantidade de água disponível, a alta velocidade com que este líquido penetrou nos comprimidos (Figura 29) e a erosão das matrizes tornaram o estudo de intumescimento por imersão extremamente complexo. Assim, a

penetração de água nos comprimidos foi estudada também por intumescimento em atmosfera saturada de umidade.

As curvas de intumescimento referentes às formulações A, B e C (Figura 30) mostraram perfis de intumescimento semelhantes. Os principais dados foram resumidos na Tabela 24. O maior intumescimento foi observado em comprimidos da fórmula B e o menor intumescimento foi obtido para os comprimidos da fórmula C.

Figura 30 – Intumescimento de comprimidos das fórmulas A, B e C



Fonte: Autor

Tabela 24 – Dados de Intumescimento nos comprimidos

Comprimido	Intumescimento (%) no tempo de		
	60 min	120 min	1440 min
A	1,9	2,3	14,7
B	2,3	3,2	15,1
C	1,7	2,5	13,3

Fonte: Autor

O maior intumescimento em comprimidos da fórmula B era esperado, visto que a formula B é constituída de proporções iguais de PVP e cafeína e, conforme já discutido no item 5.2.3 (Liberação *in vitro*), o polímero PVP atua como um aglutinante na formulação e facilitador do processo de desintegração e dissolução do comprimido e consequente liberação do fármaco.

Os comprimidos de formulações contendo HEC (A e C) apresentaram menor intumescimento que o comprimido da fórmula B, ressaltando que a absorção de água foi principalmente devido à presença de PVP. O menor intumescimento do comprimido C, contendo tanto PVP quanto HEC demonstrou que a mistura desses dois polímeros na matriz a torna menos higroscópica e, portanto pode favorecer a estabilidade do comprimido.

5.3. EFEITO DA PRESSÃO NA ETAPA DE COMPRESSÃO

Com o intuito de avaliar se comprimidos preparados com mesma formulação, mas com maior pressão na etapa de compressão poderiam apresentar diferentes perfis de liberação e variação na estabilidade, comprimidos da formulação C foram preparados a 80MPa (comprimidos C) e a 100MPa (comprimidos C2). Os ensaios descritos a seguir permitiram comparar suas propriedades.

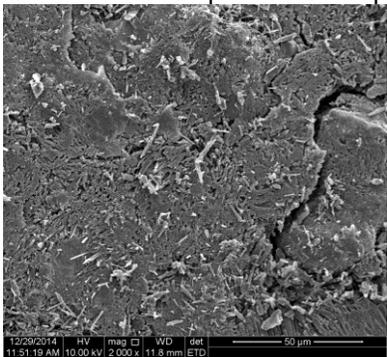
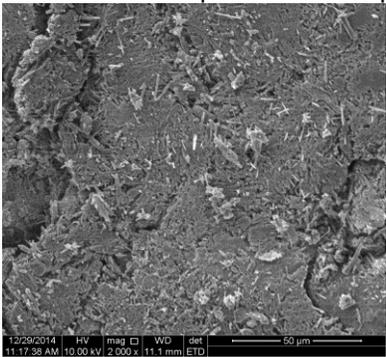
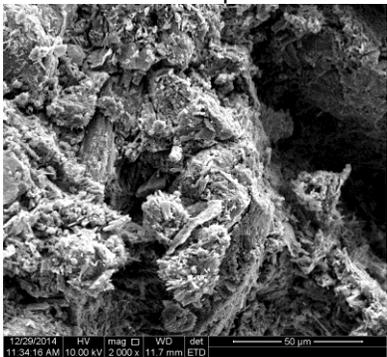
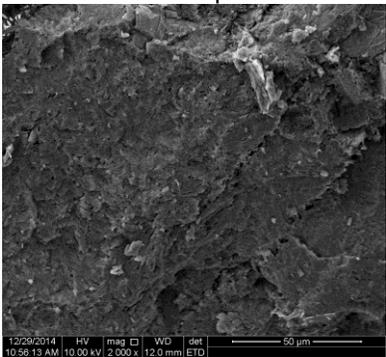
5.3.1 Morfologia e organização molecular

5.3.1.1. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Em relação à compactação e homogeneidade da matriz, os comprimidos C2 apresentaram uma superfície de maior qualidade, Figura 32, com menor incidência de fissuras e menor rugosidade. A região de fratura dos comprimidos C2, Figura 34, também apresentaram um empacotamento mais denso e estrutura menos rugosa do que a estrutura dos comprimidos da fórmula C (Figura 31 e Figura 33).

Foi possível observar que na superfície dos comprimidos da C2, Figura 32, os cristais de cafeína não estavam evidentes contrariamente do que foi observado para os comprimidos C, onde cristais de cafeína foram observados distribuídos na superfície. Isso mostrou que a maior compactação, devido o uso da maior força de compressão, aumentou a aderência dos cristais de cafeína à matriz polimérica. Uma menor quantidade de cristais de cafeína também foi observado na região de fratura dos comprimidos C2, estando esses incorporados na matriz e não expostos como nos comprimidos C.

Quadro 3: MEV de comprimidos C e C2

	C	C2
Superfície	<p>Figura 31: MEV do comprimido C - superfície</p> 	<p>Figura 32: MEV do comprimido C2 - superfície</p> 
Fratura	<p>Figura 33: MEV do comprimido C - Fratura</p> 	<p>Figura 34: MEV do comprimido C2 - Fratura</p> 

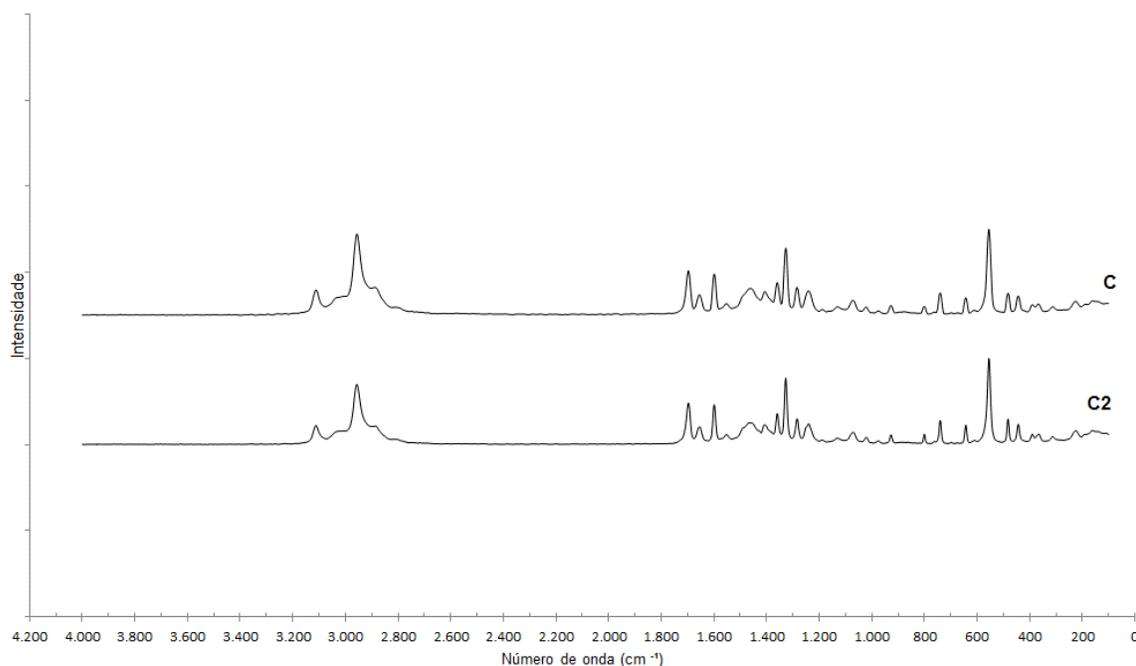
Fonte: Autor

5.3.1.2. Espectroscopia Raman

Conforme pode ser observado na Figura 35, as mesmas bandas da cafeína anidra observada para comprimidos de outras formulações e para os comprimidos C continuaram a ser observadas no espectro de Raman dos comprimidos C2 (Figura 35). Esse resultado demonstrou que mesmo sob maior força de compressão, a cafeína continua incorporada na matriz polimérica como um cristal e não misturada molecularmente. É evidente também que não ocorreu nenhum deslocamento, desaparecimento ou surgimento de novas bandas, demonstrando que no comprimido C2 não ocorre nenhuma interação intermolecular entre os componentes.

Concluiu-se também que a maior pressão de compressão não gerou transições polimórficas da cafeína já que as bandas características de outros polimorfos da cafeína não foram observadas. Maia [89.] estudou o comportamento da cafeína anidra variando a força de compressão (0,3 e 7,5 GPa) por espectroscopia no Raman e observou alargamento e deslocamento das bandas características da cafeína anidra para regiões de maiores números de onda, principalmente nas bandas associadas à deformação do tipo (H-C=N). Ainda no mesmo estudo de Maia e também nos estudos de outros pesquisadores, os quais associaram uma possível amorfização da cafeína anidra devido à alterações na pressão exercida em suas respectivas amostra [89.] [90.] [102.]. Esse fato não foi observado no presente estudo ao utilizar-se maior pressão de compressão em comprimidos da fórmula C2, visto que o espectro Raman desses comprimidos mostrou-se idênticos aos espectros da cafeína anidra e dos comprimidos preparados a menor pressão (fórmula C). Notadamente, as pressões utilizadas por Maia e outros pesquisadores, foram muito mais altas do que a pressão utilizada no presente estudo (100MPa) [89.] [90.].

Figura 35 – Espectros Raman das fórmulas C e C2 em comprimidos da hora zero



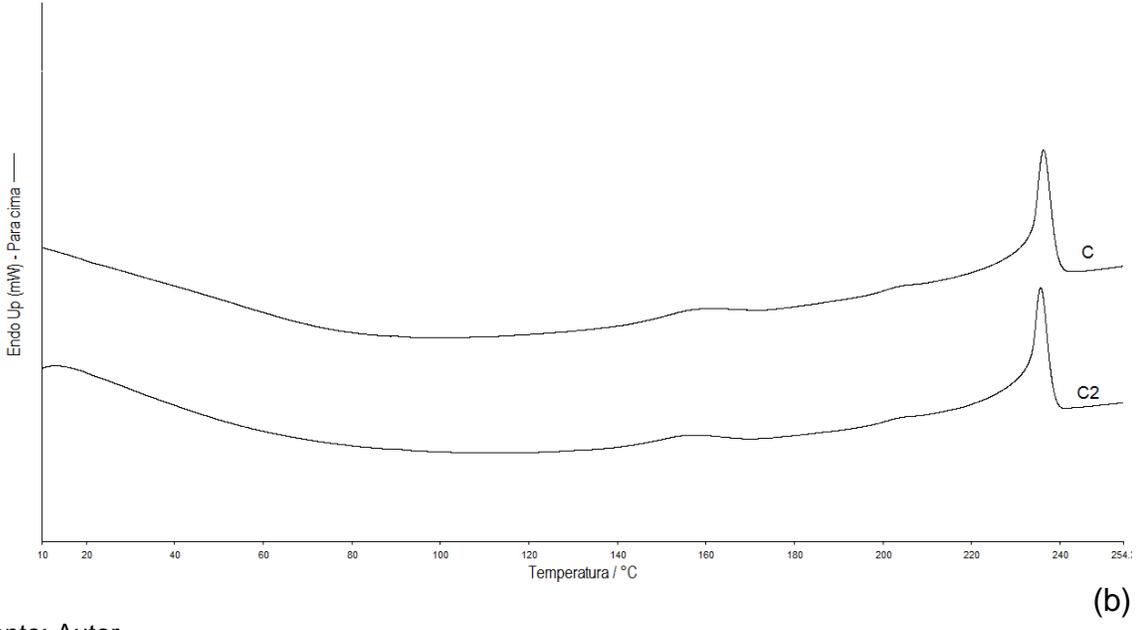
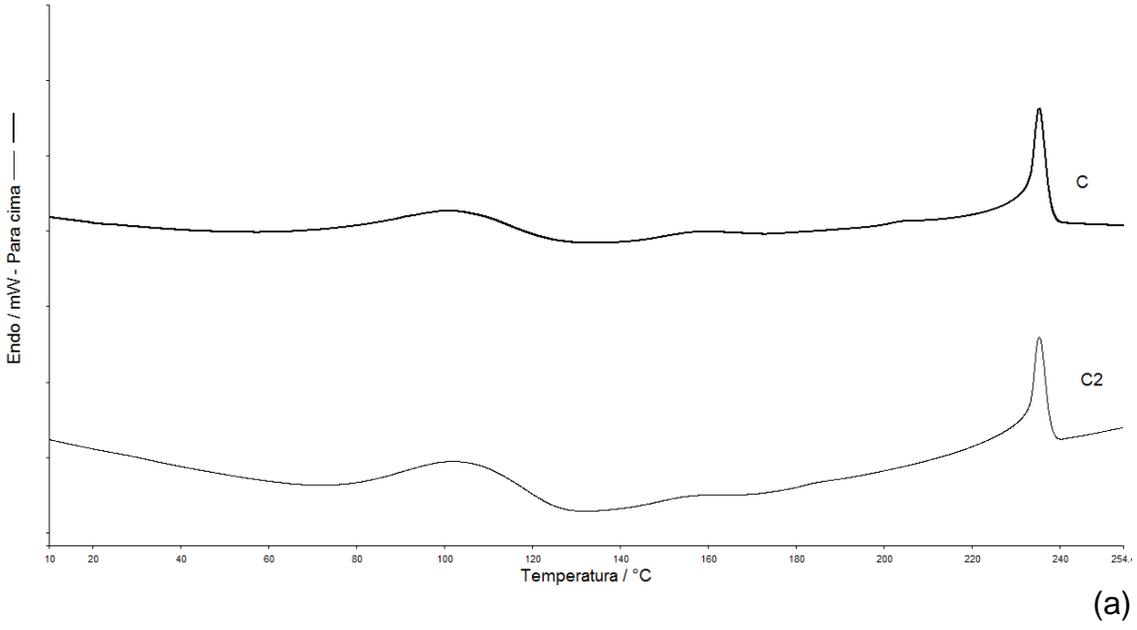
Fonte: Autor

5.3.1.3. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A Figura 36 apresenta as curvas de DSC dos comprimidos C e C2 referente ao primeiro aquecimento (a) e ao segundo aquecimento (b). Nas curvas de ambos os comprimidos foi possível observar a presença de quatro eventos endotérmicos característicos das matérias-primas. São eles: (1) 91°C, relacionado à T_g do HEC; (2) 155-157°C, relacionada tanto à transição polimórfica da cafeína como com a T_g do PVP; (3) 203-204°C, relacionado ao HEC; e (4) 236°C, a fusão da cafeína (Tabela 25).

Assim, pode-se afirmar que a maior força de compressão utilizada para a obtenção dos comprimidos C2 não promoveu interações entre os componentes da formulação, uma vez que os perfis térmicos dos comprimidos C e C2 são semelhantes entre si e entre as matérias-primas.

Figura 36 – DSC dos comprimidos C e C2: (a) Primeiro aquecimento e (b) segundo aquecimento



Fonte: Autor

Tabela 25 – Temperatura dos eventos térmicos de C e C2

	atribuído ao HEC		atribuído à cafeína	
	Tg(°C)	(°C)	PII _β	PI _α
C	91,1 ± 6,0	204,6 ± 2,0	154,5 ± 0,4	235,6 ± 0,2
C2	91,4 ± 3,0	204,3 ± 1,8	157,0 ± 1,7	235,5 ± 0,3

Fonte: Autor

Nesse sentido, foi possível concluir, através das curvas de DSC dos comprimidos das fórmulas C e C2, que os eventos térmicos característicos das respectivas matérias-primas puderam ser perfeitamente identificados e que, portanto não há interações que possam estar correlacionadas com a liberação do fármaco e ainda que se considerasse a Figura 36-(b) pode-se verificar que o segundo aquecimento das formulações C e C2 (ou seja, após a eliminação da umidade) permitiu visualizar melhor a presença dos eventos térmicos relacionados à cafeína, indicando que os excipientes poliméricos não apresentaram interação com a mesma, mesmo em condições estressantes de elevada temperatura, principalmente nas formulações C e C2.

5.3.2 Resistência Mecânica

Os ensaios de compressão mostraram que a estrutura mais compactada dos comprimidos C2 conferiu a eles maior resistência mecânica conforme mostrado na Tabela 26 e na Figura 37. A resistência à compressão dos comprimidos C2 foi de 3,5MPa, um valor 51% maior do que a resistência dos comprimidos C que foi de 1,7MPa. Apesar de maior resistência mecânica o valor de deformação máxima dos comprimidos C foi semelhante ao valor apresentado pelos comprimidos C2 (15,9% vs 17,7%, respectivamente). Esses resultados demonstraram que a aplicação de maior pressão na etapa de compressão da produção dos comprimidos gerou comprimidos mais compactados de maior

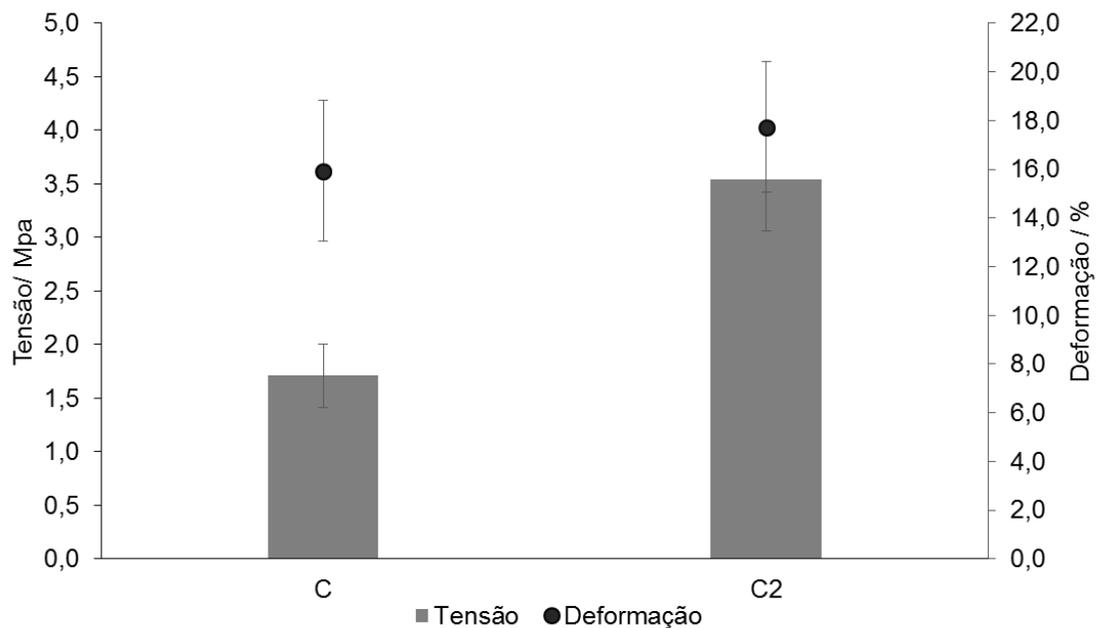
resistência mecânica do que os comprimidos produzidos sob menor pressão de compressão (C).

Tabela 26 – Resistência à ruptura e deformação máxima dos comprimidos C e C2

		C	C2
Ruptura	(MPa)	1,95 ±0,5	4,1 ±0,4
Tensão	(MPa)	1,7±0,3	3,5±0,5
Deformação máxima	(%)	15,9±2,9	17,7±2,7

Fonte: Autor

Figura 37 – Valores médios da resistência à ruptura e deformação máxima dos comprimidos C e C2



Fonte: Autor

5.3.3 Liberação “*in vitro*” do fármaco

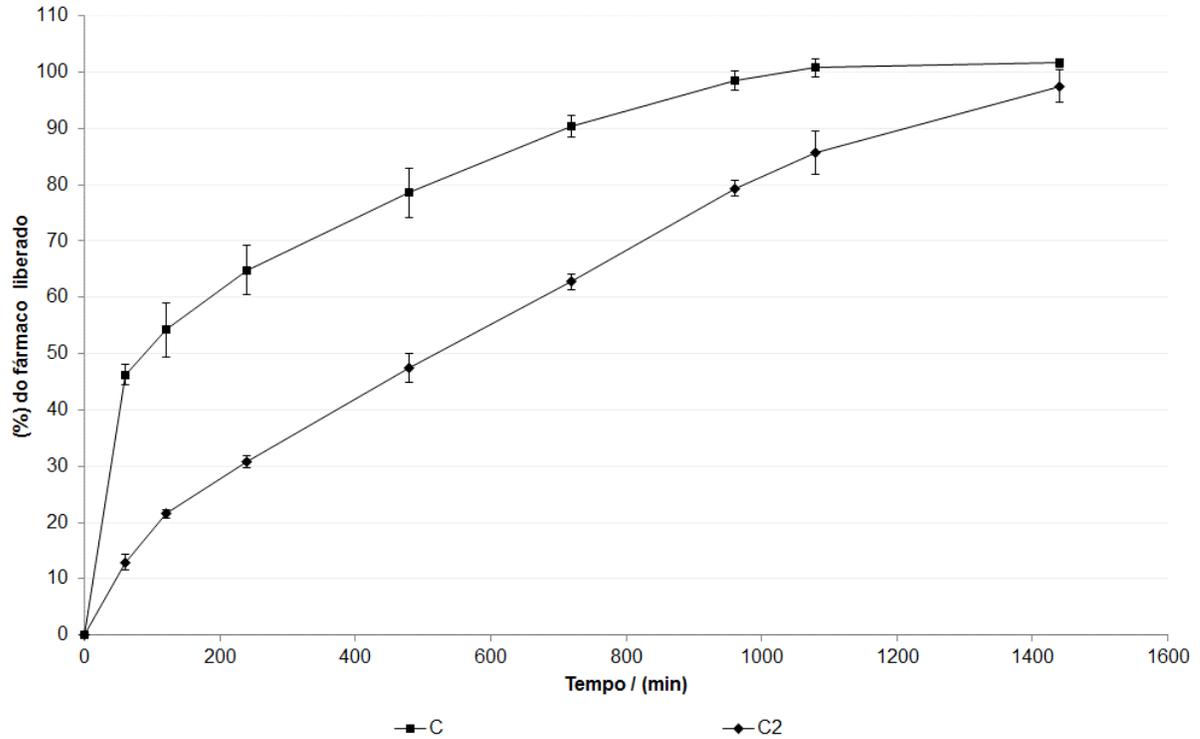
Para estudar o efeito da força de compressão no preparo do comprimido sobre o perfil de liberação do fármaco, os comprimidos C e C2 foram submetidos ao ensaio *in vitro* de liberação.

Em comparação com os comprimidos C, os comprimidos C2 apresentaram liberação de fármaco mais lenta, conforme pode ser observado na Tabela 27. Enquanto os comprimidos C apresentaram liberação de 46% da cafeína em 60 min e a liberação de 80% da cafeína foi atingida em 480 min, nos comprimidos C2 apenas 13% da cafeína foi liberada em 60min e a liberação de 80% da cafeína foi obtida em 960. Os principais dados de liberação são mostrados na Tabela 27.

Os dados aqui obtidos mostraram o relevante impacto da força de compressão sobre o sistema de liberação, evidenciando que a força de compressão usada no momento inicial do preparo do comprimido é um parâmetro que pode ser ajustado para obter a taxa de liberação do fármaco desejada. Com base em observações semelhantes às aqui apresentadas, outros pesquisadores também apontaram a pressão de compressão como um dos fatores mais críticos para o perfil de liberação de comprimidos [1.] [8.] [25.] [26.] [103.] [104.]. Shinzawa *et al.*, exploraram o efeito da compressão em comprimidos contendo derivados de celulose utilizando as técnicas de infravermelho próximo e espalhamento de raios-X e concluíram que a maior pressão de compressão desintegrou a estrutura cristalina da celulose [1.] [105.]. Conseqüentemente, os comprimidos adquiriram estrutura de compactação densa onde a penetração do solvente foi restrita, retardando a liberação do fármaco. Maderuelo *et al.*, destacou que a alta pressão de compressão reduziu a quantidade de ar encapsulado na matriz devido à redução do número de poros na estrutura [8.]. Uma vez que o fármaco acessa o meio mais facilmente pelos poros da matriz, a liberação do fármaco foi mais lenta em comprimidos preparados sob maior

pressão de compressão. No trabalho de Ebube *et al.*, foi observado baixo efeito da força de compressão sobre a liberação de fármaco nas matrizes de HPMC+PVP [26.] [25.]. No entanto, em matrizes preparadas com menor pressão de compressão apresentaram maior tendência de *burst release*.

Figura 38 – Liberação da cafeína nos comprimidos C e C2



Fonte: autor

Tabela 27 – Dados de liberação das fórmulas C e C2

Quantidade de cafeína liberada em até 60 min		Tempo no qual 80% da cafeína foi liberada	
C	C2	C	C2
46%	13%	480min	960min

Fonte: autor

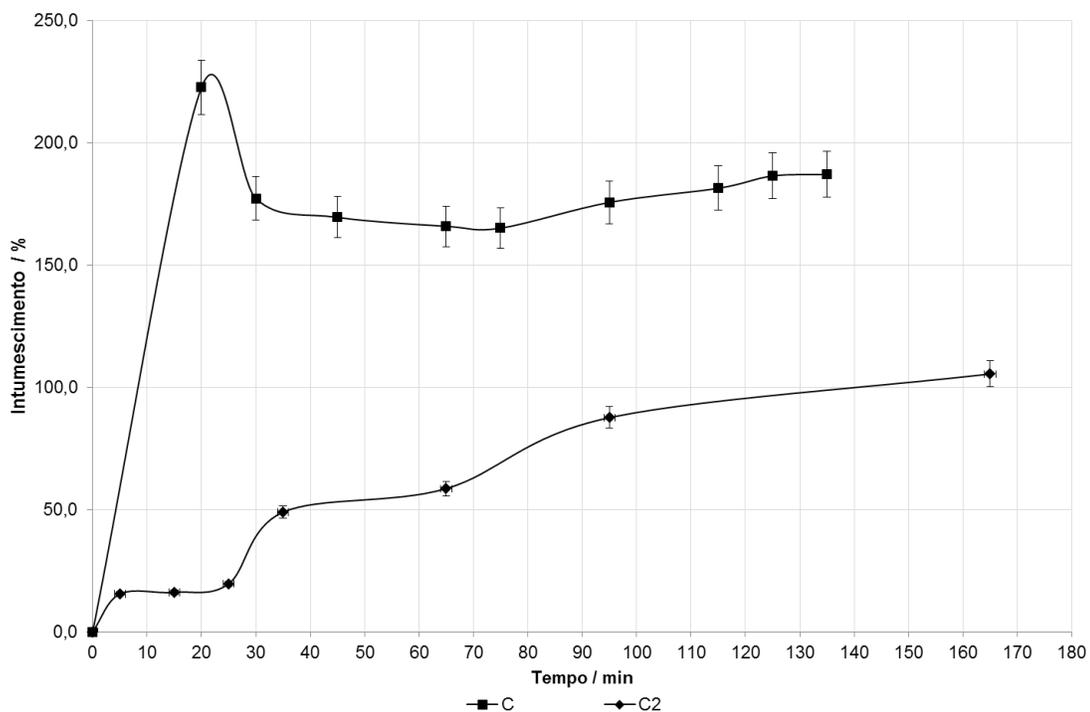
5.3.4 Intumescimento ou Absorção de Água

A observação de diferentes perfis de liberação para os comprimidos C e C2 sugeriu que a maior compactação pode ter dificultado a difusão do fármaco e do líquido penetrante. No entanto, para avaliar essa hipótese, ensaios de intumescimento foram realizados para os comprimidos C2 e os resultados foram comparados com os dos comprimidos C.

5.3.4.a. Intumescimento por imersão

Comparando-se os comportamentos de C e C2 quando imersos em água (Figura 39), foi possível observar que a maior força de compressão no preparo dos comprimidos levou ao intumescimento mais lento (Tabela 28). Após 20min de imersão os comprimidos C apresentaram 222,5% de intumescimento enquanto os comprimidos C2 intumesceram apenas 19,6%. Em 120min de imersão o comprimido C apresentou 186,4% de intumescimento e o comprimido C2 apenas 105,4%. A rápida absorção de água do comprimido C provavelmente causou a erosão do comprimido responsável pela queda de intumescimento aos 30min. Nos comprimidos C2, o intumescimento lento e gradual parece ter evitado ou minimizado a erosão da matriz já que não foi observada perda de massa do comprimido durante todo o período do ensaio.

Figura 39 – Curva do Intumescimento por imersão em água dos comprimidos C e C2



Fonte: Autor

A maior compactação obtida dos comprimidos C2 pode ter aumentado as interações entre as cadeias da matriz polimérica dificultando a interação com o solvente e tornando o processo de desentrelaçamento das cadeias muito lento.

Tabela 28 - Dados sobre o intumescimento por imersão em água dos comprimidos C e C2

comprimido	Intumescimento (%) no tempo de		
	20 min	60 min	120 min
C	222,5	165,8	186,4
C2	19,6	58,5	105,4

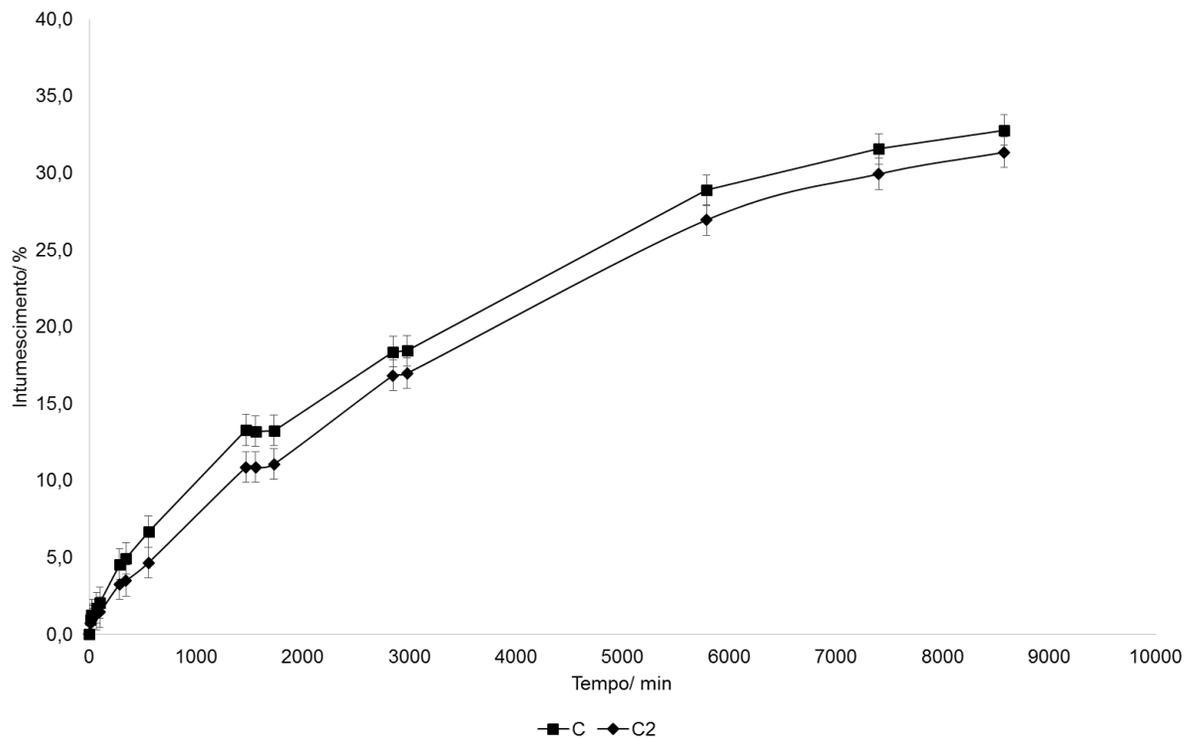
Fonte: Autor

5.3.4.b. Intumescimento em atmosfera úmida

Assim como ocorreu no ensaio por imersão em água, observou-se que os comprimidos C2 absorveram menor quantidade de água em relação aos comprimidos C (Tabela 29). No entanto, os perfis de intumescimento (Figura 40) foram mais semelhantes do que os perfis obtidos por imersão em água. Tanto o comprimido C quanto o comprimido C2 absorveram água lentamente quando expostos à atmosfera úmida, o que sugere que ambos comprimidos teriam estabilidade semelhante quando expostos ao ambiente e portanto o aumento da pressão de compressão não tem efeito significativo nessa propriedade.

Conforme já mencionado, a entrada do líquido na matriz polimérica é o primeiro passo do processo de liberação de fármaco uma vez que conduz à expansão e intumescimento do polímero e à solubilização do fármaco. Além disso, para os éteres de celulose, a taxa de entrada do líquido define a espessura da camada gel responsável pela dinâmica da modulação de liberação do fármaco [5.] [6.]. Assim, os resultados de liberação e de intumescimento dos comprimidos C e C2 sugeriram que o mecanismo de liberação era diferente nos dois casos, provavelmente na etapa de desemaranhamento de cadeias poliméricas.

Figura 40 - Curva de Intumescimento em atmosfera saturada de umidade dos comprimidos C e C2



Fonte: Autor

Tabela 29 - Dados sobre o intumescimento por em atmosfera saturada de umidade dos comprimidos C e C2

comprimido	Intumescimento (%) no tempo de		
	60 min	120 min	1440 min
C	1,7	2,5	13,3
C2	1,2	1,4	10,9

Fonte: Autor

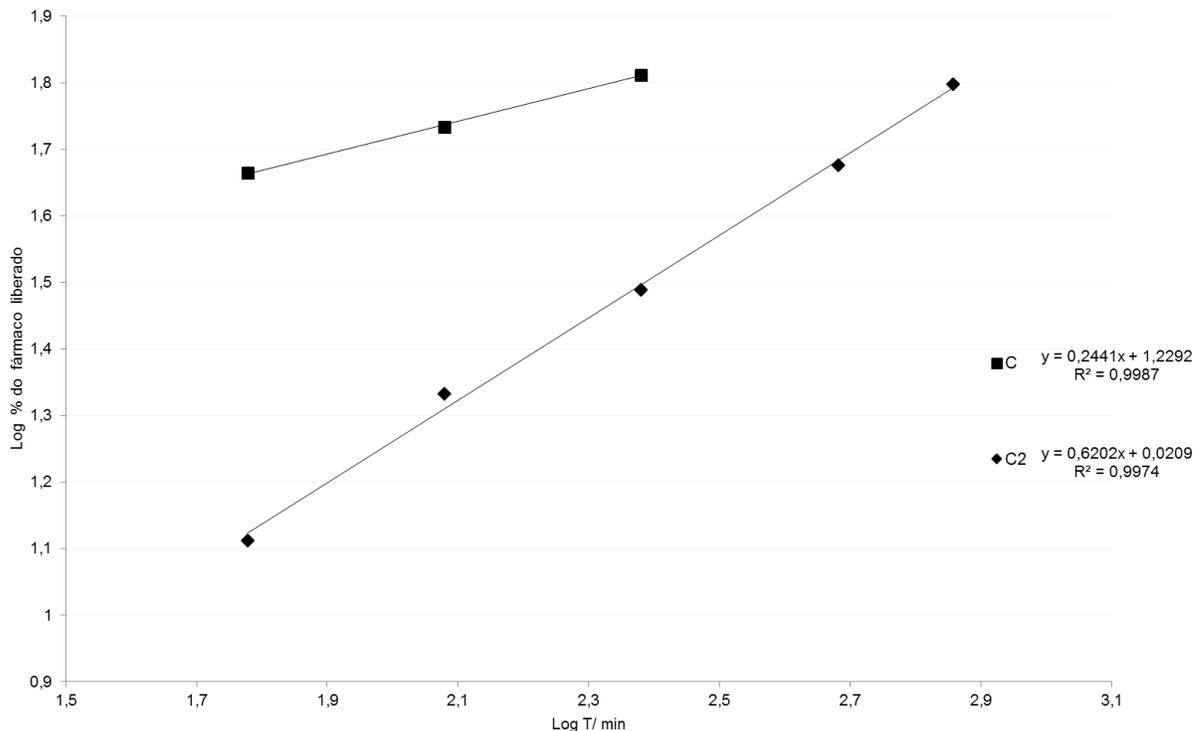
5.3.5 Mecanismos de Liberação e intumescimento

A caracterização dos mecanismos de liberação e intumescimento permitiu identificar quais os eventos (penetração do líquido, dissolução do polímero, difusão do fármaco) do processo de liberação possuem maior participação no processo total. O mecanismo pelo qual ocorre a liberação do fármaco nos comprimidos C e C2 e o mecanismo pelo qual o líquido penetra na matriz foi elucidado com o objetivo de identificar quais as razões da liberação e intumescimento do comprimido C2 terem sido mais lentas que no comprimido C.

5.3.5.1.a. Mecanismo de liberação do fármaco

Os dados de liberação dos comprimidos C e C2 foram ajustados à Equação 2, para a análise de acordo com o modelo de Korsmeyer (item 2.4). As curvas de *log* da fração liberada em função do *log* do tempo estão apresentadas na Figura 41. Os valores das constantes difusional (*n*) e cinética (*k*) bem como os coeficientes de regressão linear (R^2) encontram-se na Tabela 30.

Figura 41 - Curva do mecanismo de liberação do fármaco para os comprimidos C e C2

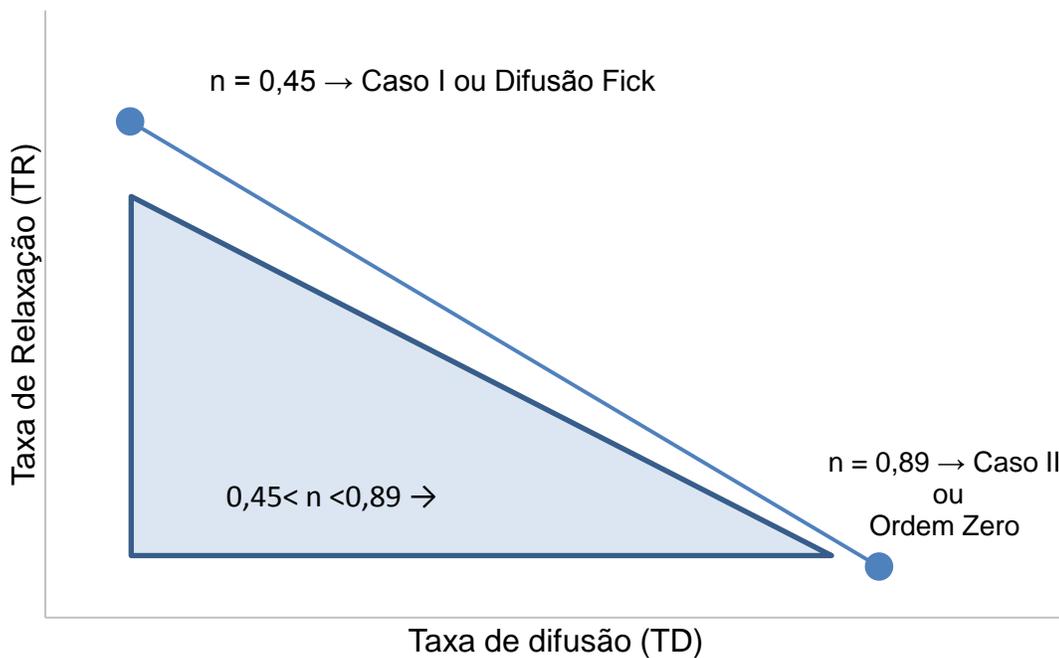


Fonte: Autor

Conforme já mencionado (item 2.4), para ajuste ao modelo de Korsmeyer apenas os dados de liberação até 60% devem ser considerados no tratamento de dados à Equação 2. Assim, para o comprimido C o tratamento foi feito apenas com 3 valores prejudicando a precisão da análise. Os valores de n obtidos para C e C2 foram de 0,24 e 0,62, respectivamente. Segundo Korsmeyer, considerando formas farmacêuticas cilíndricas, um valor de n na faixa de 0,45-0,89 indica que a liberação ocorreu pelo mecanismo anômalo ou não Fickiano (caso III), conforme ilustrado na figura 42. O valor de n igual à 0,24 não é previsto no modelo de Korsmeyer, no entanto, o valor foi utilizado a fim de caracterizar a tendência do comprimido C. Comparando-se os comprimidos C2 e C, a diminuição no valor de n reflete a alteração de mecanismo que pode ter passado de anômalo (C2) para Fickiano (C). O principal efeito da maior pressão de compressão no preparo do comprimido foi a redução da porosidade da matriz fazendo com que a difusão do

líquido na matriz fosse dificultada e portanto, a difusão do líquido e a relaxação de cadeias do polímero passaram a ter igual importância para o processo de liberação do fármaco. No comprimido C, o processo de liberação do fármaco é dependente apenas da difusão do fármaco por gradiente de concentração já que a difusão do líquido e relaxação de cadeia são etapas mais rápidas.

Figura 42: Variação do expoente difusional (n) para formas cilíndricas para os casos I, II e III.



Fonte: Autor

O maior valor da constante k para o comprimido C ($k=16,9\text{min}^{-n}$) representou a rápida liberação ocorrida na primeira hora (46%). De acordo com o que foi observado por Roy e Rohera [23.] ao comparar matrizes de HPC e HEC, altos valores k indicam matrizes susceptíveis ao *burst release*. O valor k para o comprimido C2 foi de $1,0\text{min}^{-n}$, o que está de acordo com o observado na curva de liberação (Figura 38) onde apenas 13% do fármaco foi liberado na primeira hora. Esses resultados estão em concordância com as observações de Ebube *et al.*, nos estudos com comprimidos de HPMC+PVP onde a menor pressão de compressão resultou em comprimidos que apresentaram *burst release* [25.] [26.].

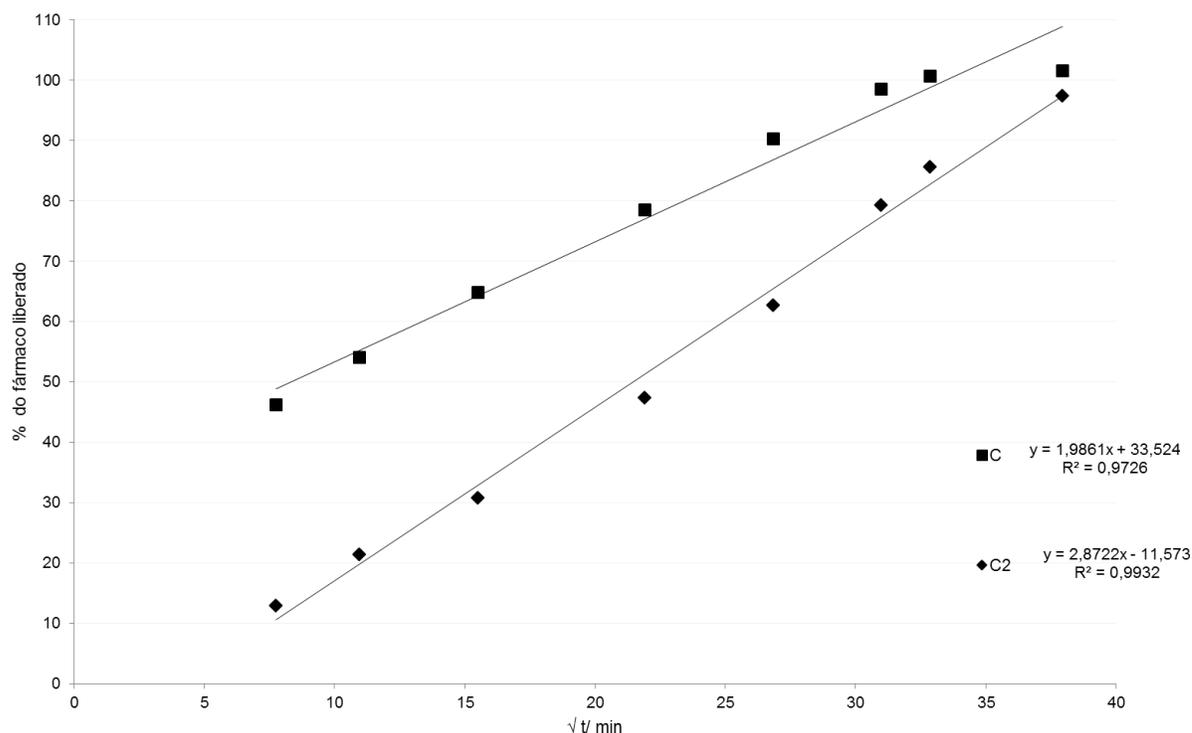
Tabela 30 – Parâmetros cinéticos baseados no modelo de Higuchi e de Korsmeyer

comprimido	Higuchi		Korsmeyer		
	K_H (min ^{-1/2})	R ²	k(min ⁻ⁿ)	n	R ²
C	2	0,97	16,9	0,24	0,99
C2	2,9	0,99	1,0	0,62	0,99

Fonte: Autor

Ainda que o modelo de Higuchi não admita sistemas intumescíveis e/ou erodíveis (item 2.4), os dados de liberação dos comprimidos C e C2 mostrados na Figura 43, foram também tratados pela Equação 1, com o intuito de avaliar a atuação da erosão no processo de liberação do fármaco (Figura 38). Como para os dados do comprimido C o ajuste à Equação 1 ficou mais distante da linearidade ($R^2=0,97$) do que o ajuste feito com os dados do comprimido C2 (Tabela 30), concluiu-se que a erosão é um passo importante na liberação do fármaco a partir do comprimido C, mas de menor atuação no comprimido C2. A importância da erosão no processo de liberação de fármaco em matriz preparada com HEC já havia sido constatada por Roy e Rohera e Ferrero *et al.*, mas em comprimidos com baixa concentração de fármacos [9.] [10.] [11.] [23.]. Roy e Rohera também aplicaram a Equação 1 para comparar o processo de erosão em matrizes de HPC e HEC, concluindo que em HPC a erosão é baixa mas em HEC é um dos principais fatores do processo de liberação de fármaco [23.] .

Figura 43 - Mecanismo de Liberação ajustado conforme modelo de Higuchi - comprimidos C e C2



Fonte: Autor

Os valores dos coeficientes calculados tanto pelo modelo de Higuchi quanto pelo modelo de Korsmeyer foram comparados com valores encontrados na literatura para matrizes baseadas em éteres de celulose. Os valores da literatura foram resumidos na Tabela 31. Algumas das referências consultadas citam o modelo de Peppas como base de seus cálculos. Como o modelo de Peppas é uma forma generalizada do modelo de Korsmeyer, foi possível realizar a comparação com os valores encontrados neste trabalho. No geral, os estudos indicaram mecanismo de liberação de fármaco anômalo. Nas matrizes contendo HEC o mecanismo aproximou-se ao mecanismo Fickiano, demonstrando que a presença desse éter de celulose aumenta a taxa de relaxação das cadeias e a etapa mais lenta da liberação do fármaco passa a ser a difusão do fármaco devido ao gradiente de concentração. Evidentemente, o perfil de liberação do fármaco depende não só do tipo de polímero presente na matriz, mas também das concentrações de polímero e fármaco, além da solubilidade do fármaco no

meio de dissolução e no polímero. Assim, para facilitar as comparações com os valores da literatura, essas características dos sistemas estudados também foram disponibilizadas na Tabela 31, para uma melhor comparação.

Tabela 31 – Parâmetros cinéticos obtidos por diversos pesquisadores utilizando o modelo de Higuchi e o modelo de Peppas

Autor	Matriz		Fármaco		Higuchi		Korsmeyer/Peppas		
	Polímero	Conc. (%)	Nome	Conc. (mg)	(%/min ²)	R ²	K min ⁻ⁿ	n	R ²
Ebube	(HPMC+PVP)	19,6%	Acetaminofeno	750	/	/	5,39	0,366	1
	(HPMC+PVP)	6,3%	Acetaminofeno + Pseudoefedrina	750 60	/	/	/	0,335-0,586	0,99-1
Coelho	HPMC K100M	30%	Ranitidina	300	/	/	/	0,58	0,999
Vueba	HPMC	20%	Cetoprofeno	200	/	0,9978	9,9	0,621	0,9978
			Cetoprofeno	200	/	0,9947	8,4	0,651	0,9989
			Ibuprofeno	200	/	0,9923	8,1	0,65	0,9982
			Ibuprofeno	200	/	0,9922	11,7	0,55	0,995
Bicheri	HPMC	12,5- 25%	Zidovudina	300	/	/	/	0,36 – 0,64	/
Ferrero	HEC	99%	Salicilato de Sódio	5	/	/	1,02	0,62	/
Roy e Rohera	HEC	40%	Maleato de Clorfeniramina	8	1,54	0,987	21,25	0,546	0,9948
Roy e Rohera	HPC	40%	Maleato de Clorfeniramina	8	4,86	0,999	21,73	0,45	0,9997
comprimido C	HEC	27%	Cafeína	400	1,99	0,9726	16,9	0,24	0,99
comprimido C2	HEC	27%	Cafeína	400	0,35	0,9932	1	0,62	0,99

5.3.5.2.b. Mecanismo de Intumescimento

Fenômenos como intumescimento, erosão e liberação podem ocorrer simultaneamente, tornando difícil encontrar modelos matemáticos que relacionem todos esses parâmetros [6.]. Portanto, no presente trabalho os estudos de elucidação do mecanismo de liberação foi realizado em conjunto com a elucidação do mecanismo de intumescimento. Para isso, foi utilizado o modelo de Vergnaud [25.] [55.] [56.]. Os dados cinéticos de intumescimento em atmosfera úmida foram ajustados à Equação 3 (item 2.5) e os valores encontrados para as constantes cinética (k) e difusional (n) foram apresentados na Tabela 32.

Tabela 32 – Parâmetros calculados pelo modelo de Vergnaud para comprimidos C e C2

Comprimido	k	n	R ²	Tipo de Mecanismo
C	0,1998	0,56	0,99	Anômalo
C2	0,1135	0,61	0,98	Anômalo

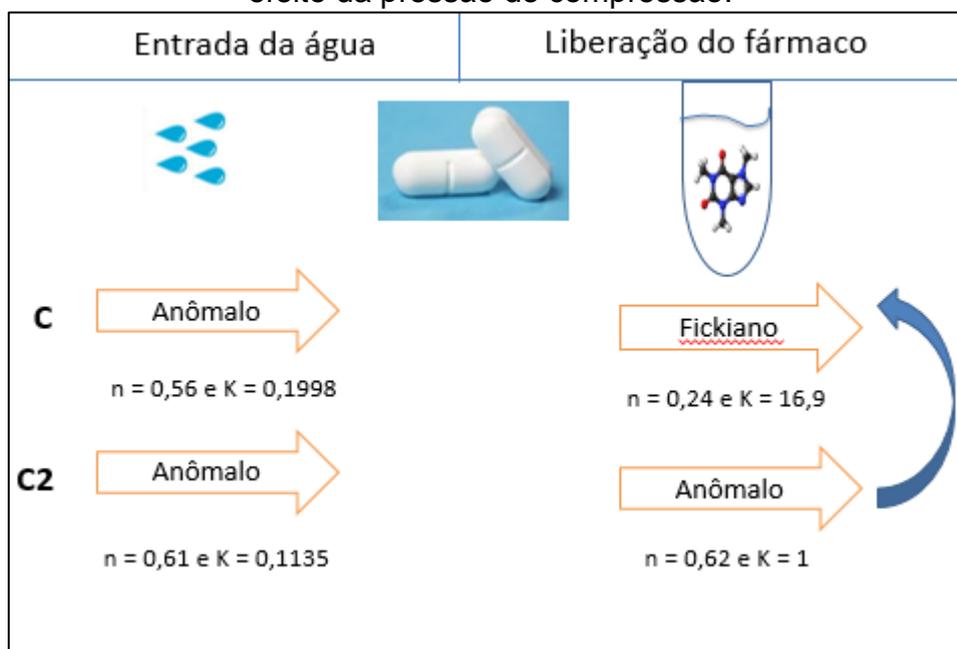
Fonte: Autor

Nos dois comprimidos o mecanismo de penetração de líquido pôde ser classificado como anômalo. Segundo o modelo de Vergnaud, esse mecanismo ocorre quando a velocidade de penetração do líquido e o tempo de relaxação das cadeias do polímero são de mesma ordem de magnitude. No entanto, o valor do coeficiente difusional do comprimido C foi menor que o calculado para o comprimido C2 e aproximou-se do valor de 0,5. Assim, a menor pressão de compressão gerou uma matriz em que a penetração do líquido ocorre principalmente por difusão Fickiana já que nesse caso as cadeias poliméricas tem maior fluidez e podem ajustar-se rapidamente à presença do líquido. No comprimido C2, onde a estrutura mais compactada fortalece as interações intermoleculares das cadeias do polímero a penetração do líquido depende também da relaxação das cadeias. A constante cinética k teve praticamente o mesmo valor quando calculada com os dados do comprimido C e C2. Essa semelhança já era esperada uma vez que a formulação dos comprimidos C e C2 é a mesma e k é uma constante associada com a quantidade total de líquido que penetrará na matriz em um

tempo infinito [55.] [56.]. Assim, a constante k depende da natureza química da matriz e da quantidade de líquido penetrante disponível no meio, fatores que foram idênticos nos ensaios com C e C2.

O Quadro 4, mostra o resumo da relação entre o mecanismo de entrada de água na matriz dos comprimidos C e C2, obtidos pelo testes de intumescimento e o mecanismo de liberação do fármaco.

Quadro 4: Resumo do Intumescimento *versus* Liberação do fármaco, devido efeito da pressão de compressão.



Fonte: Autor

O mecanismo de intumescimento Fickiano foi também identificado em comprimidos baseados em HEC por Roy e Rohera [23.]. Esse mecanismo foi diferente do observado para comprimidos de HPC onde a penetração do líquido foi classificada como um processo anômalo. Na comparação realizada pelos autores, a diferença de mecanismo foi justificada pela diferença de hidrofiliicidade dos polímeros. Por ser mais hidrofóbico, as interações intermoleculares entre as cadeias do polímero HPC foram mais fortes que a interação entre as cadeias e as moléculas de água. Conseqüentemente, o tempo de relaxação foi maior do que na matriz de HEC e o intumescimento foi igualmente dependente da difusão do líquido e da relaxação das cadeias

poliméricas. No trabalho de Ebube *et al.*, foram comparadas diversas matrizes com proporções diferentes de HPMC e PVP [26.] [25.]. Na matriz contendo menor proporção em massa de HPMC:PVP (2:1) o mecanismo de intumescimento foi Fickiano mas quando a proporção foi aumentada para 4:1 o mecanismo passou a ser anômalo, provavelmente pela menor solubilidade do HPMC em água em comparação com o PVP.

5.4 EFEITOS DO ARMAZENAMENTO

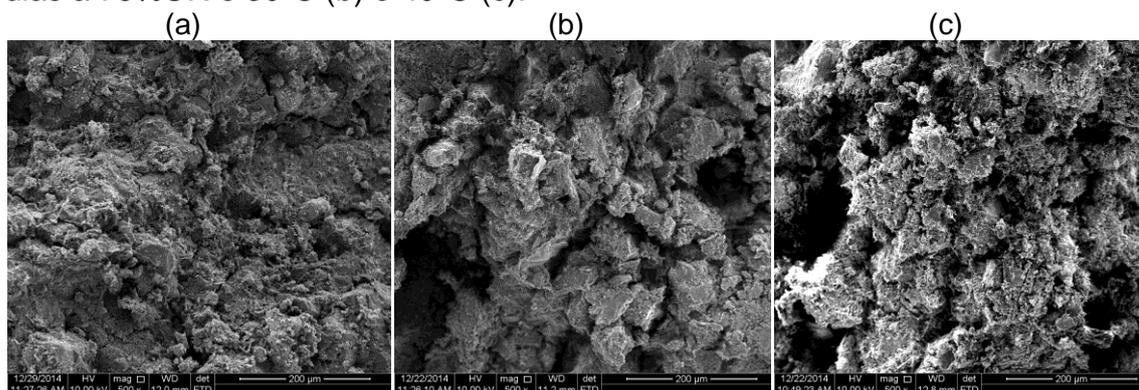
Uma vez definida uma formulação e produzido o comprimido para liberação controlada é de extrema importância que seu comportamento cinético de liberação seja assegurado ao longo de um determinado período. A estabilidade do comprimido é um fator crítico para que seja garantida a segurança do paciente e a eficiência do tratamento. Para avaliar a estabilidade dos comprimidos preparados neste trabalho, alguns ensaios foram realizados com comprimidos C e C2 mantidos a 30°C e a 40°C em 75% de umidade relativa por 30 dias. A seguir, são descritos os resultados que permitiram avaliar as alterações causadas pelo armazenamento e comparar a estabilidade de comprimidos de diferentes compactações.

5.4.1 Morfologia e organização molecular

5.4.1.1. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Imagens de MEV obtidas dos comprimidos C armazenados não indicaram muitas alterações na estrutura dos comprimidos. Nas imagens das fraturas (Figura 44) foi possível observar que a estrutura dos comprimidos armazenados tornou-se mais porosa e com fissuras, indicando que o armazenamento dos comprimidos pode ter causado uma descompactação da matriz. Não foi possível observar nenhuma diferença significativa entre os comprimidos armazenados a 30°C e 40°C. Possivelmente a maior temperatura e a maior pressão de vapor tenha intensificado a descompactação da matriz mas essa variação foi muito sutil para ser visualizada nas imagens de MEV.

Figura 44 - Imagens de MEV de comprimidos C da hora zero (a); após 30 dias a 75%UR e 30°C (b) e 40°C (c).

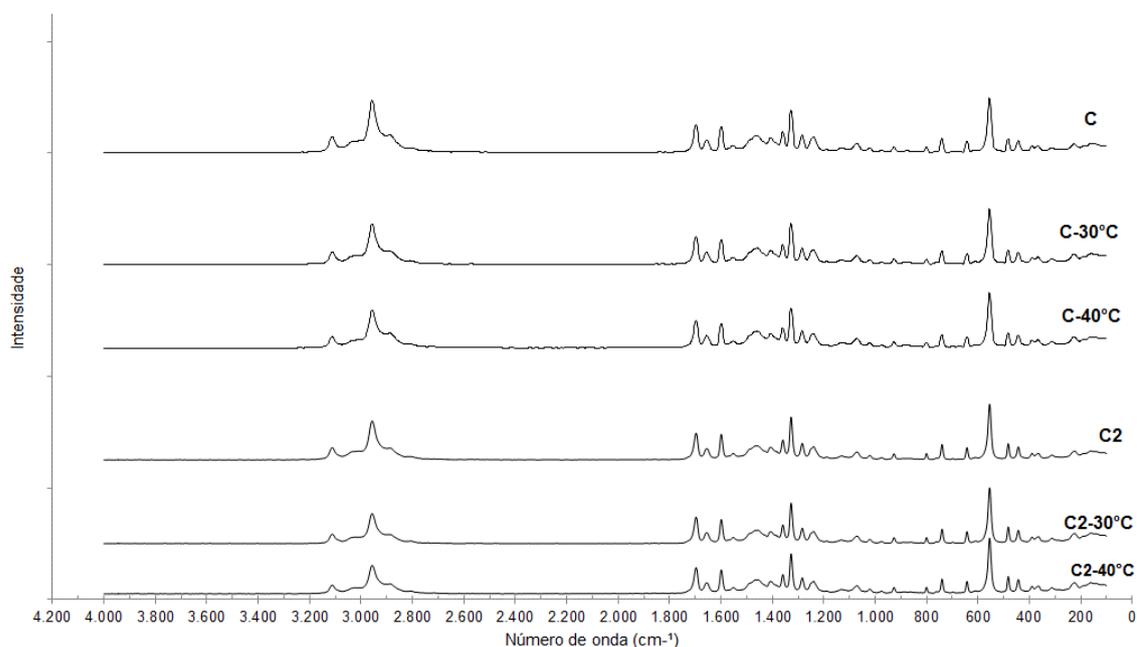


Fonte: Autor

5.4.1.2. Espectroscopia Raman

Os comprimidos C e C2 foram analisados por espectroscopia após o armazenamento e os espectros foram comparados com os espectros dos comprimidos de hora zero. Conforme pode ser observado na Figura 45, não houve deslocamento de bandas ou alteração de intensidades relativas após o armazenamento do comprimido C ou C2. Os modos vibracionais da cafeína anidra, por exemplo, representado pelo pico em 1654cm^{-1} continuou a ser observado para os dois comprimidos após o armazenamento e os picos característicos de cafeína hidratada, como o de 890cm^{-1} não foram identificados no espectro. Assim, concluiu-se que durante o armazenamento, a cafeína não passou por alterações de fase, permanecendo na sua estrutura cristalina e anidra inicial.

Figura 45: Espectro Raman de comprimidos C e C2

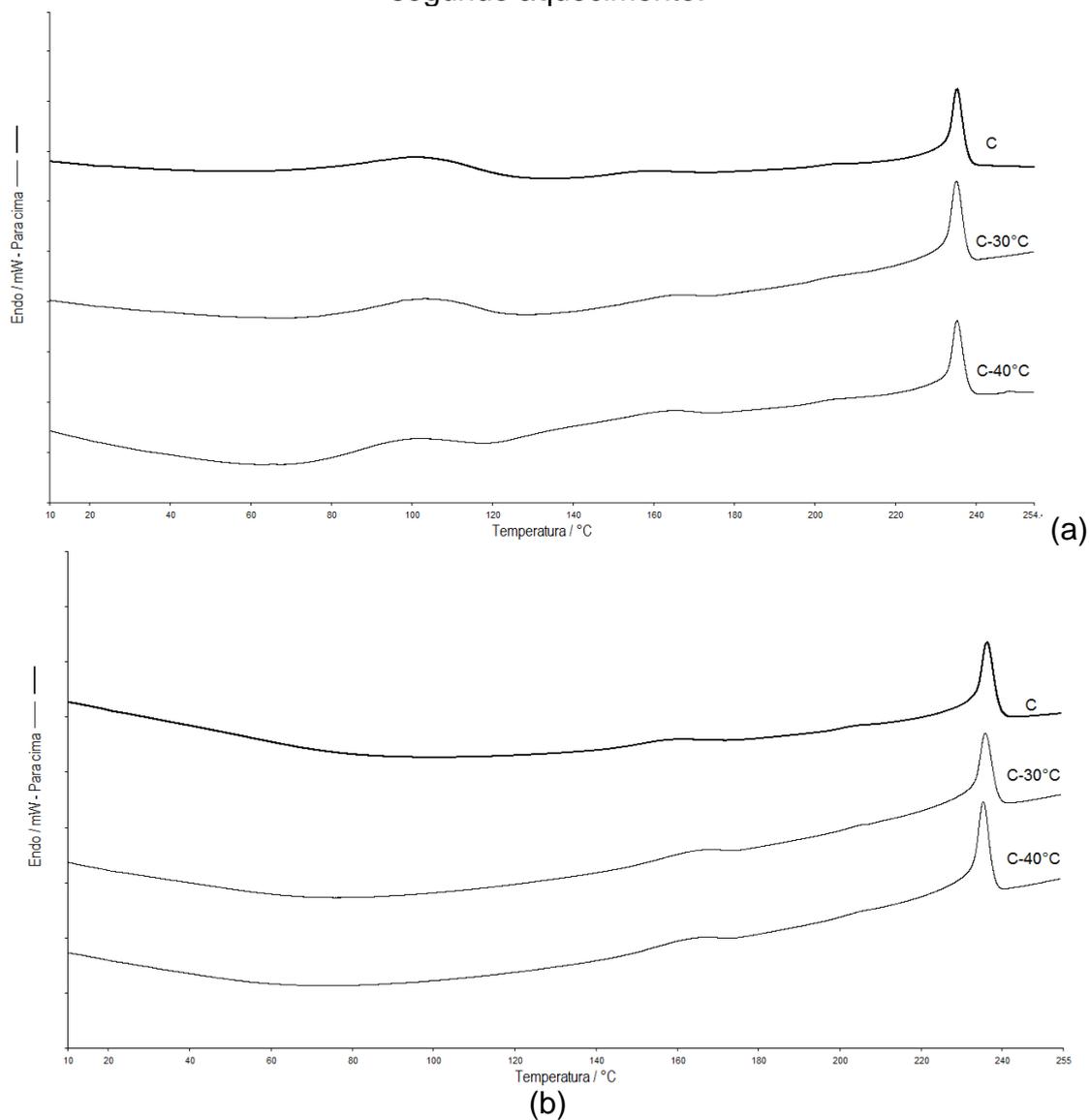


Fonte: Autor

5.4.1.3. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A Figura 46(a-b) apresenta as curvas de DSC do comprimido C submetido a armazenamento por 30 dias a 30°C e também por 30 dias a 40°C. Novamente, foram realizadas medidas de primeiro e segundo aquecimento e pôde-se observar grande semelhança entre os perfis termoanalíticos. Os eventos térmicos encontrados nas curvas de DSC estão listados na Tabela 33. A Tg do componente HEC (91°C) não sofreu alteração tanto para o armazenamento a 30°C quanto para a 40°C (89-91°C). Já a transição polimórfica da cafeína que ocorre em 154°C sofreu uma ligeira alteração para 164°C. Porém, sua fusão permaneceu inalterada em 235°C. Assim, concluiu-se que apesar de um ligeiro aumento da temperatura de transição polimórfica da cafeína, após o armazenamento a 30°C e 40°C por 30 dias, a estrutura do comprimido C não foi alterada.

Figura 46 – Curvas de DSC da formulação C: (a) primeiro aquecimento e (b) segundo aquecimento.



Fonte: autor

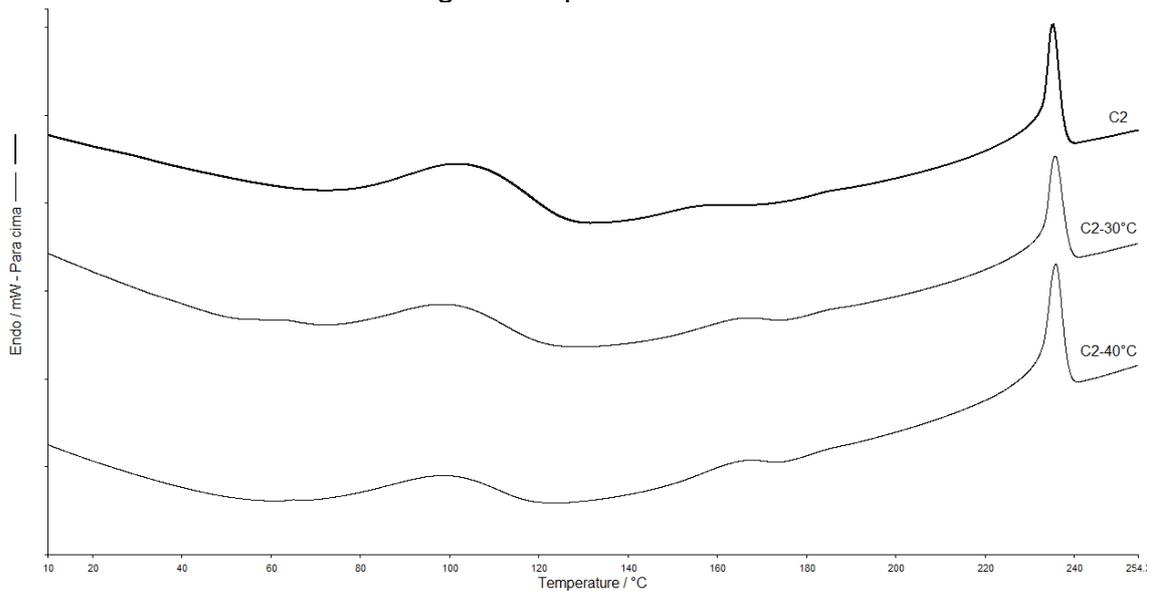
Tabela 33 – Eventos térmicos dos comprimidos C.

	HEC		Cafeína	
	T _g (°C)		PI _β (°C)	PI _α (°C)
C-H0	91,1 ± 6,0	204,6 ± 2,0	154,5 ± 0,4	235,6 ± 0,2
C -30°C 30D	90,5 ± 2,0	203,4 ± 3,0	164,4 ± 0,6	235,1 ± 0,3
C -40°C 30D	89,2 ± 3,0	203,7 ± 2,5	163,9 ± 0,6	235,2 ± 0,3

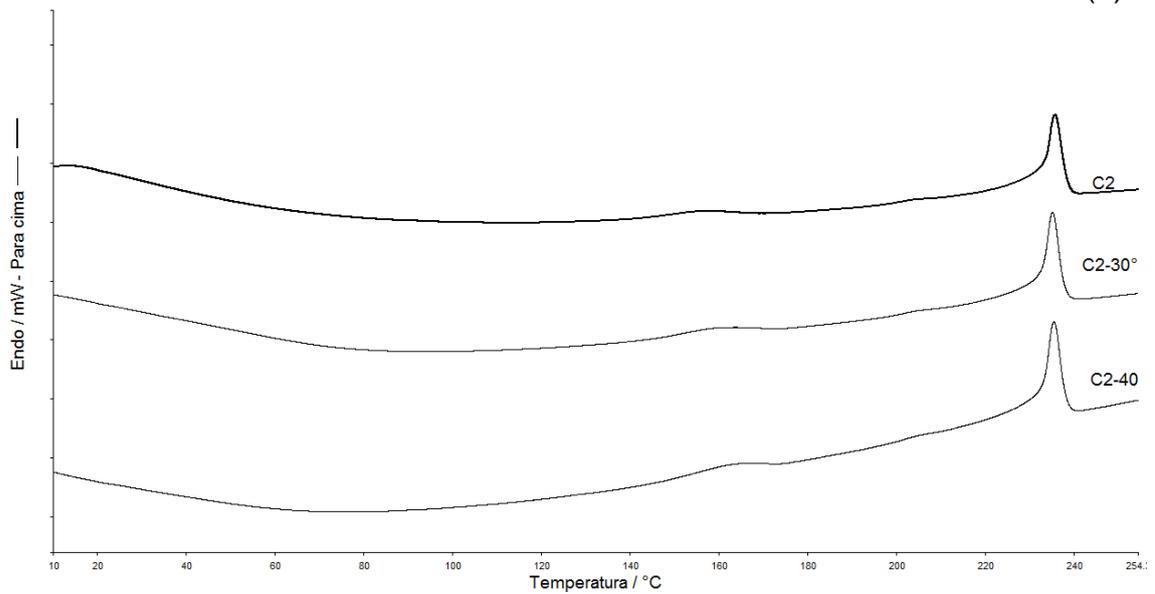
Fonte: Autor

A Figura 47, apresenta as curvas de DSC de segundo aquecimento dos comprimidos C2 armazenados por 30 dias a 30°C e também por 30 dias a 40°C. Assim como observado para os comprimidos C, as curvas dos comprimidos armazenados foram muito semelhantes às curvas dos comprimidos de hora zero (Tabela 34). Pequenas alterações foram observadas, como por exemplo, a Tg do componente HEC (91°C) sofreu uma alteração tanto para o armazenamento a 30°C (95°C) quanto para a 40°C (82°C). A transição polimórfica da cafeína que ocorre em 157°C no comprimido de hora zero sofreu uma ligeira alteração para 143°C com o armazenamento a 30°C e para 161°C com o acondicionamento à 40°C. Porém, sua fusão permaneceu inalterada em 235°C (PI₀). Assim, pode-se concluir que a formulação C2 é afetada pelo armazenamento a 30°C e 40°C, mostrando-se menos estável que a C.

Figura 47 – Curvas de DSC da formulação C2: (a) primeiro aquecimento e (b) segundo aquecimento.



(a)



(b)

Fonte: Autor

Tabela 34 – Eventos térmicos dos comprimidos C2.

	HEC		Cafeína	
	T _g		PII _β	PI _α
	(°C)	(°C)	(°C)	(°C)
C2-H0	91,4 ± 3,0	204,3 ± 1,8	157,0 ± 1,7	235,5 ± 0,3
C2-30°C 30D	95,4 ± 1,6	204,4 ± 2,1	143,6 ± 2,0	235,5 ± 0,3
C2-40°C 30D	82,3 ± 1,7	210,0 ± 6,0	161,5 ± 2,3	235,6 ± 0,4

Fonte: Autor

Dessa forma, as análises de DSC mostraram que não ocorreu alteração da transição vítrea do HEC em comprimidos da hora zero, em comprimidos submetidos ao armazenamento e em comprimidos fabricados com maior força de compressão, pois as temperaturas de transição determinadas no HEC puro e nos comprimidos não sofreram alteração significativa. Também pela técnica de DSC ficou constatado que não ocorreu alteração da cristalinidade da cafeína anidra (I_{α}), pois foi possível observar sua fusão em torno de 236°C.

5.4.2 Resistência Mecânica

A estabilidade física dos comprimidos é uma característica importante tanto para garantir a liberação controlada do fármaco quanto para garantir que o comprimido passe por todas as etapas logísticas e chegue íntegro ao consumidor. Por essa razão, a determinação da resistência mecânica é um processo industrial do controle de qualidade de comprimidos. Os limites de resistência à ruptura aceitável é de 1,3-2,3MPa. Com o objetivo de avaliar a influência do armazenamento na estabilidade física dos comprimidos, foi determinada a resistência mecânica dos comprimidos C e C2 após o armazenamento a 30, 60 e 90 dias a 30°C e 40°C e 75%UR (Tabela 35).

Nos comprimidos das fórmulas C e C2, a resistência à ruptura foi de 1,8MPa e de 3,8MPa respectivamente após o armazenamento a 30°C por 30 dias. Esses valores representaram uma redução de resistência de 9,1% e 8,4% quando comparados aos comprimidos de hora zero (Tabela 35). Essa variação passou a ser de 28,5% e 16,3% quando o tempo de armazenamento de C e C2 nas mesmas condições foi de 90dias. Aumentando-se a temperatura de armazenamento para 40°C, a redução de resistência após 30 dias para cada comprimido foi semelhante à observada após armazenamento a 30°C, sendo de 7,1% tanto para C quanto para C2. No entanto, para o armazenamento durante 90 dias a 40°C a redução de resistência à ruptura foi mais drástica do que a observada após armazenamento a 30°C. Para comprimidos C a redução foi de 48,5% e para os comprimidos C2 a redução foi de 42,6%. Assim, em curtos períodos (30dias), o efeito da temperatura

sobre a resistência à ruptura foi irrisório. No entanto, após períodos de 60 e 90 dias, quanto maior a temperatura, maior a perda de resistência à ruptura. Foi possível concluir também, ao compararmos o efeito de armazenamento nos comprimidos C e C2, que a maior pressão de compressão resultou em comprimidos menos susceptíveis aos efeitos do armazenamento. A queda máxima de resistência nos comprimidos C2 foi de 46,3% enquanto que para os comprimidos C foi de 63,2%. Desta forma, o comprimido C2 permaneceu com valores de resistência à ruptura aceitável após todos os tempos de armazenamento tanto a 30°C quanto a 40°C. Já os comprimidos C, ficaram fora da faixa aceitável após o armazenamento a 40°C por 60 e 90 dias.

Tabela 35 – Resistência à ruptura dos comprimidos C e C2

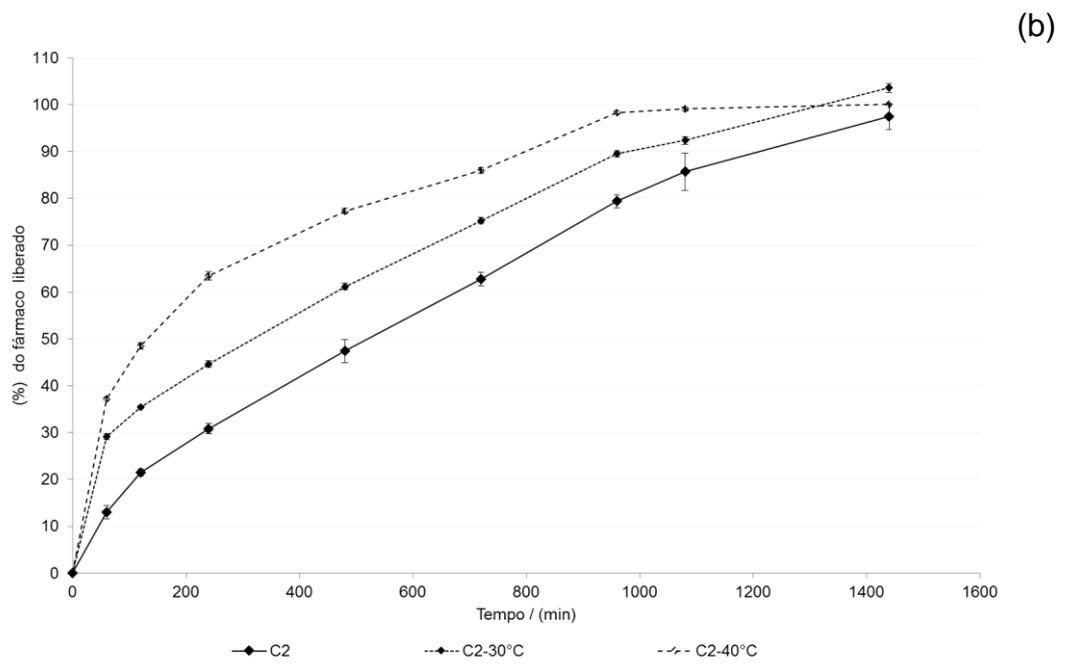
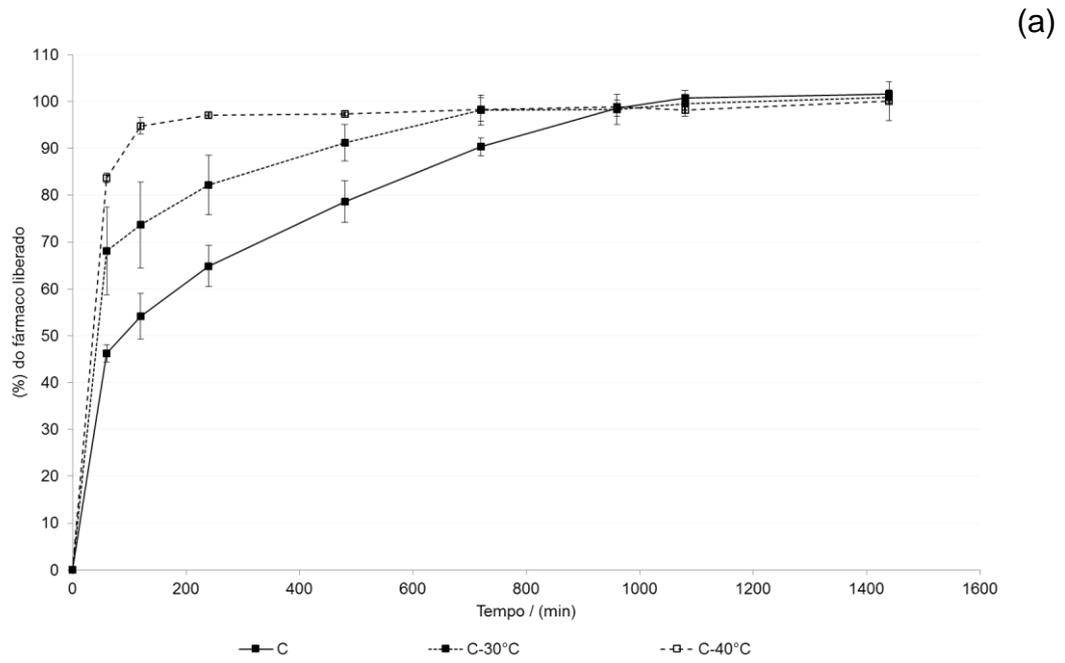
Fase	Resistência à ruptura (MPa)		Queda de resistência em relação à hora zero (%)	
	C	C2	C	C2
Hora Zero	2,0 ± 0,5	4,1 ± 0,4	-	-
30°C/30d	1,8 ± 1,0	3,8 ± 0,6	9,1	8,4
30°C/60d	1,5 ± 0,5	3,6 ± 0,5	22,7	12,2
30°C/90d	1,4 ± 0,1	3,4 ± 0,2	28,5	16,3
40°C/30d	1,8 ± 0,7	3,8 ± 0,9	7,1	7,1
40°C/60d	0,7 ± 0,2	2,2 ± 0,6	63,1	46,3
40°C/90d	1,0 ± 0,6	2,4 ± 0,7	48,5	42,6

Fonte: Autor

5.4.3 Liberação do Farmaco

O armazenamento a 30°C e a 40°C acelerou a liberação de cafeína do comprimido C e C2 (Figura 48). A liberação da cafeína em comprimidos C de hora zero havia sido de 46% em 60min de ensaio e 80% da cafeína foi liberada após 480min. Já após o armazenamento, a liberação da cafeína foi muito mais rápida, pois em comprimidos armazenados a 30°C, a liberação de 80% da cafeína foi alcançada em cerca de 240min, enquanto a 40°C a liberação de 80% ocorreu em cerca de 60min (Tabela 36).

Figura 48 - Liberação de Fármaco dos comprimido C (a) e C2 (b) de hora zero e armazenados



Fonte: Autor

Tabela 36 – Principais dados de liberação de C e C2

Condição	Quantidade de cafeína liberada em até 60 min		Tempo no qual 80% da cafeína foi liberada (min)	
	C	C2	C	C2
H0	46%	13%	480	960
30°C	68%	29%	240	840
40°C	84%	37%	60	480

Fonte: Autor

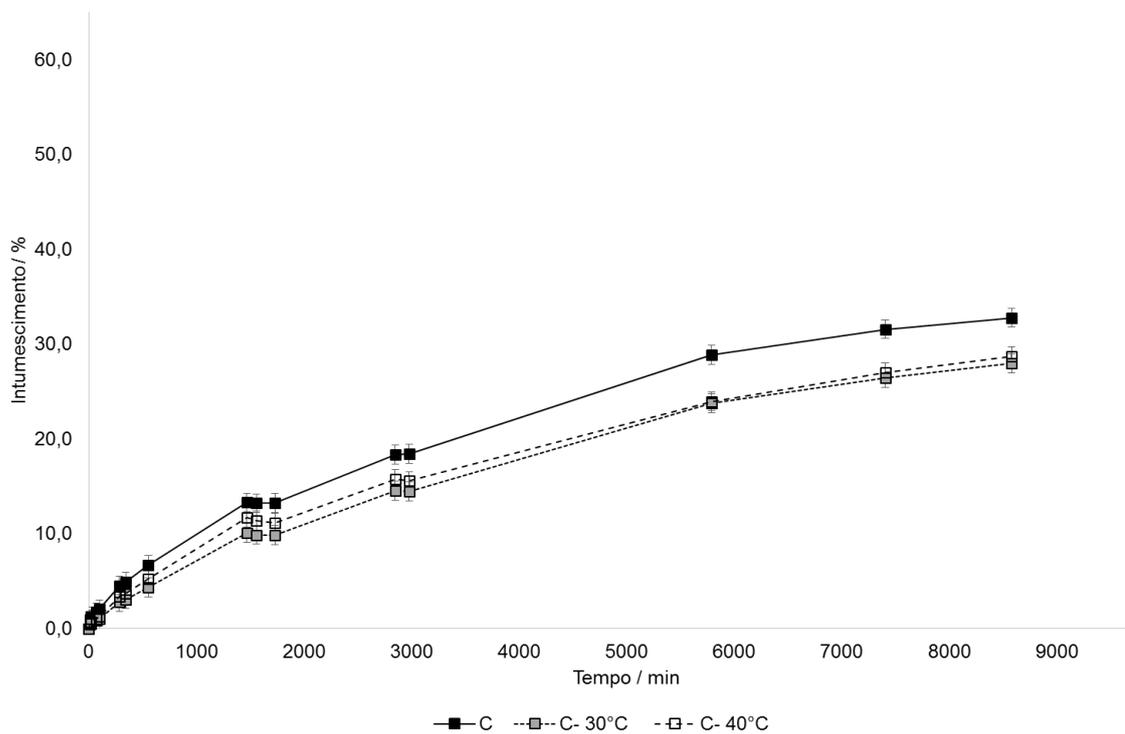
Após 30 dias de armazenamento a 30°C o comprimido C2 apresentou liberação de 80% da cafeína em 840 min. O armazenamento desses comprimidos por 30 dias a 40°C levou à liberação de 80% em apenas 480 min. Apesar da liberação do fármaco ter sido acelerada com o armazenamento dos comprimidos, os perfis de liberação observados ainda permitiu a classificação dos comprimidos como de liberação controlada (item 2.3.3), uma vez que a maior liberação observada em 60min foi de 84% (comprimido C, 40°C). No entanto, esse valor é de uma liberação mais rápida do que a esperada normalmente para um comprimido de liberação controlada. Concluiu-se então que o armazenamento altera o perfil de liberação do fármaco em direção a uma liberação imediata.

Ao compararmos o efeito que o armazenamento teve para os comprimidos C e C2, podemos ver que a maior força de compressão no preparo do comprimido não evitou a aceleração da liberação do fármaco. No entanto, ainda que a liberação tenha sido acelerada para o comprimido C2, o perfil de liberação após o armazenamento ainda permitiria que o comprimido pudesse ser usado para a liberação controlada de cafeína.

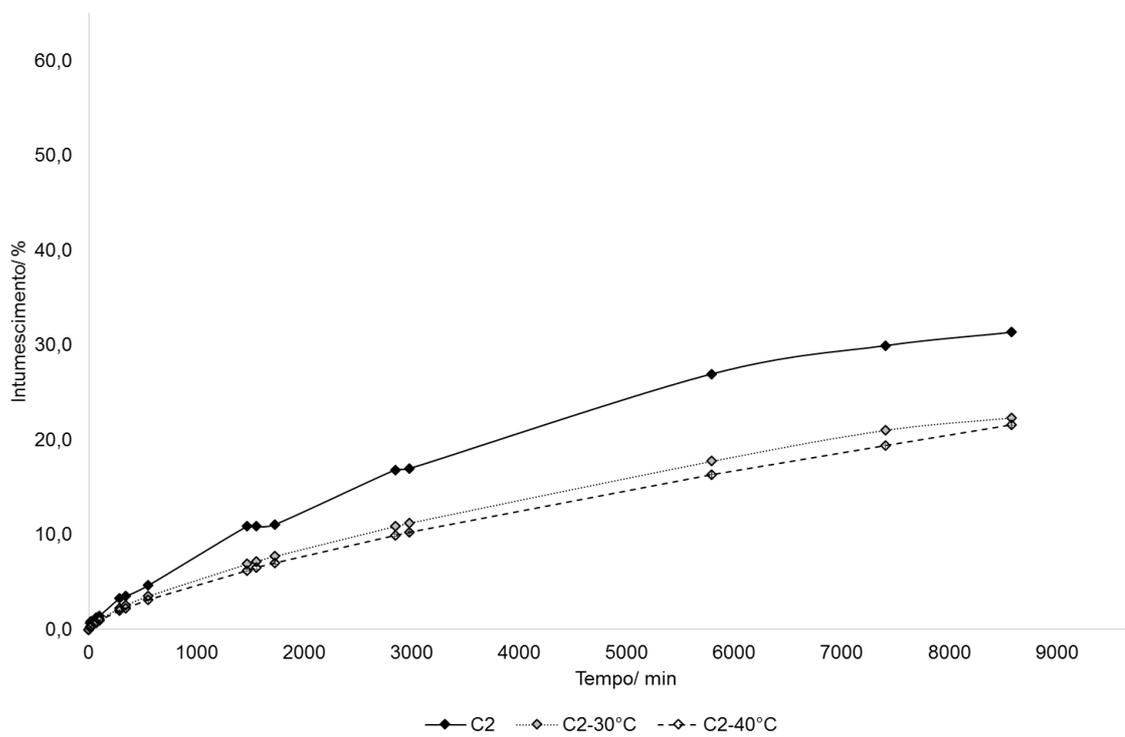
5.4.4 Intumescimento em atmosfera úmida

O intumescimento dos comprimidos C e C2 submetidos ao armazenamento foi comparado com o intumescimento dos comprimidos de hora zero (Figura 49). Os comprimidos armazenados apresentaram uma menor capacidade de intumescer em relação aos comprimidos da hora zero.

Figura 49 – Curva de Intumescimento para os comprimidos C (a) e C2 (b)



(a)



(b)

Fonte: Autor

O intumescimento observado (Figura 49-a e Tabela 37) dos comprimidos C de hora zero em atmosfera úmida, foi de 1,7%; 2,5%; e 13,3% nos tempos de 60, 120 e 1440 min. Os comprimidos armazenados a 30°C apresentaram intumescimento de 0,8%; 1,1%; e 10,1% nos tempos de 60, 120 e 1440 min. Um intumescimento ainda menor foi observado para comprimidos C armazenados a 40°C. Esses comprimidos tiveram intumescimento de 1,0%; 1,5%; e 11,7%, nos tempos de 60, 120 e 1440 min.

O intumescimento obtido para os comprimidos C2 (Tabela 37) da hora zero, após a exposição desses comprimidos por 60, 120 e 1440 min à atmosfera úmida, foi de 1,2%; 1,4% e 10,9%. Após o armazenamento a 30°C, o intumescimento dos comprimidos C2 foi de 0,8%; 1,1%; e 6,9% nos tempos de 60, 120 e 1440 min. O armazenamento a 40°C reduziu o intumescimento para 0,7%; 0,9%; e 6,2% nos mesmos tempos de ensaio.

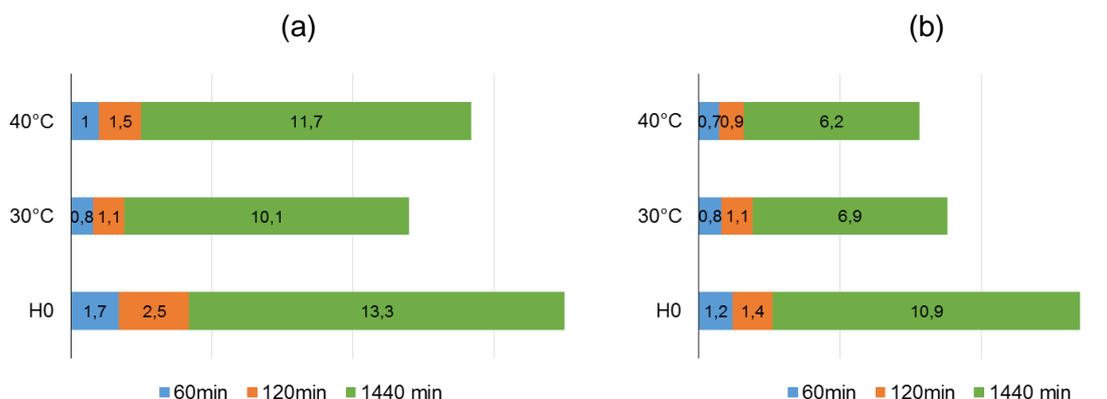
Tabela 37 – Dados do Intumescimento em atmosfera úmida de comprimidos C

Condição	Intumescimento (%) no tempo de					
	C			C2		
	60min	120min	1440 min	60min	120min	1440min
H0	1,7	2,5	13,3	1,2	1,4	10,9
30°C	0,8	1,1	10,1	0,8	1,1	6,9
40°C	1,0	1,5	11,7	0,7	0,9	6,2

Fonte: Autor

A variação da capacidade de intumescimento dos comprimidos após o armazenamento pode ser melhor visualizada na Figura 50.

Figura 50 – Gráfico comparativo do intumescimento em atmosfera úmida do comprimido C (a) e C2 (b)



Fonte: Autor

5.4.5 Mecanismos de liberação e intumescimento

Para melhor compreender os efeitos que o armazenamento teve sobre o perfil de liberação e intumescimento dos comprimidos, foram realizados os estudos de elucidação de mecanismo de liberação e intumescimento. Esses estudos permitem avaliar alterações moleculares por meio de análises macroscópicas.

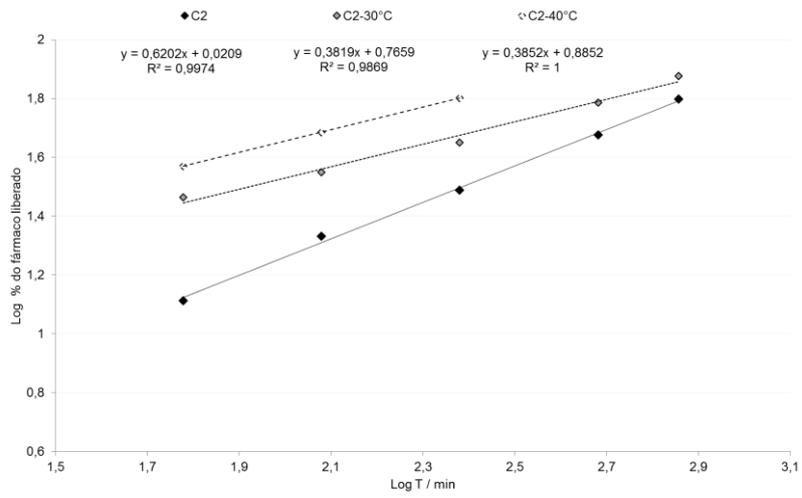
5.4.5.1.a. Mecanismo de liberação do fármaco

Conforme já mencionado, os dados cinéticos de liberação de fármaco devem ser analisados pelo modelo de Korsmeyer apenas até valores de liberação de 60%. Com a aceleração da liberação do fármaco dos comprimidos C após o armazenamento, a liberação de 60% do fármaco foi atingida em menos de 1h de ensaio inviabilizando o ajuste dos dados à equação 2. Desta forma, apenas os dados cinéticos do comprimido C2 de hora zero e armazenados foram analisados seguindo o modelo de Korsmeyer.

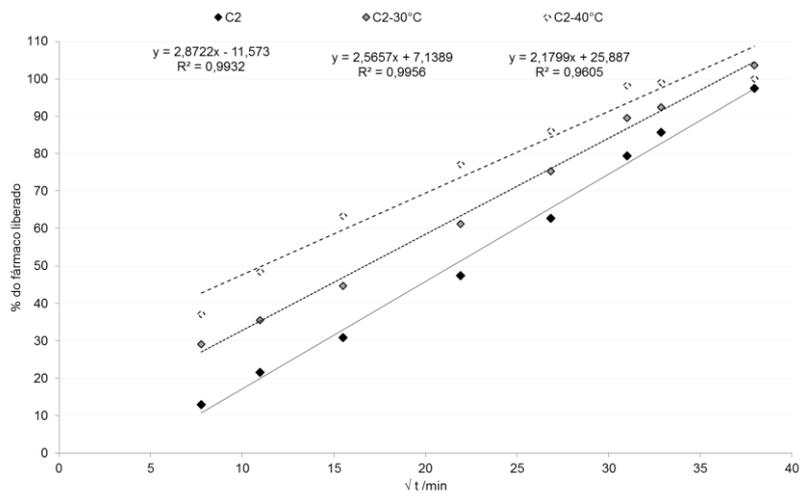
Os dados de liberação, comprimidos C2, apresentaram bom ajuste à equação 2 antes e após o armazenamento (Figura 51). O valor de n calculado para o comprimido C2 de hora zero foi de 0,62, classificando o sistema como de mecanismo anômalo. Após o armazenamento a 30°C e a 40°C o valor de n passou a ser de 0,38 (Tabela 38). Esse valor de coeficiente difusional não é previsto no modelo de Korsmeyer [49-52], mas o decréscimo no valor de n pode ser interpretado como alteração do mecanismo de liberação de fármaco em direção a um mecanismo controlado pela difusão do fármaco. Portanto, nos comprimidos armazenados, a taxa de relaxação das cadeias passou a ter menor contribuição para a cinética de liberação, provavelmente pelo fato da relaxação das cadeias já ter sido induzida pela umidade e temperatura do armazenamento. Assim, a cinética de liberação passou a ser controlada pela difusão do fármaco pela camada gel formada pelo intumescimento do polímero.

Os valores de k aumentaram em função do armazenamento (Tabela 38), demonstrando que os efeitos de umidade e temperatura podem ter deixado a matriz mais susceptível a apresentar *burst release*. Isso pode ser resultado de maior taxa de erosão do comprimido armazenado e/ou maior exposição do fármaco ao meio em decorrência da relaxação das cadeias.

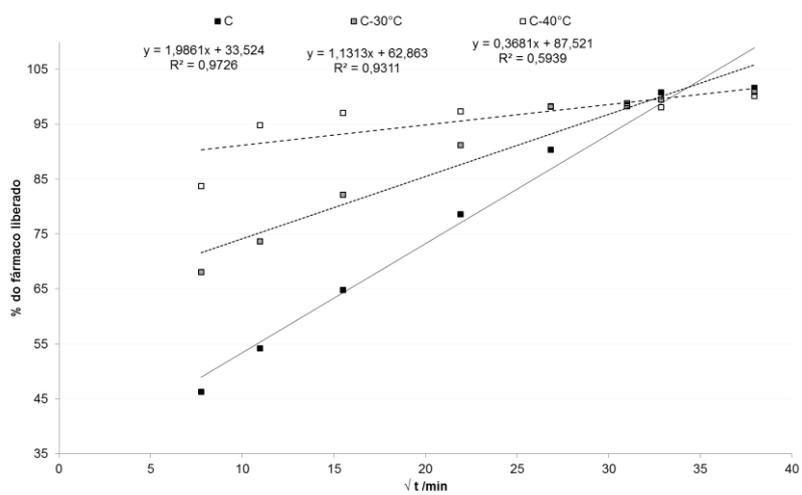
Figura 51 - Ajustes dos dados cinéticos de liberação ao modelo de Korsmeyer (a) e Higuchi (b) para comprimidos C e C2.



(a)



(b)



(c)

Fonte: Autor

Tabela 38 - Parâmetros cinéticos baseados no modelo de Higuchi e de Korsmeyer

	Fase	Higuchi		Korsmeyer		
		K_H (min ^{-1/2})	R ²	k(min ⁻ⁿ)	n	R ²
C	H0	2	0,97	16,9	0,24	0,99
	30°C/30d	1,1	0,93	-	-	-
	40°C/30d	0,37	0,59	-	-	-
C2	H0	2,9	0,99	1,0	0,62	0,99
	30°C/30d	2,6	0,99	5,8	0,38	0,99
	40°C/30d	2,2	0,96	7,7	0,38	1

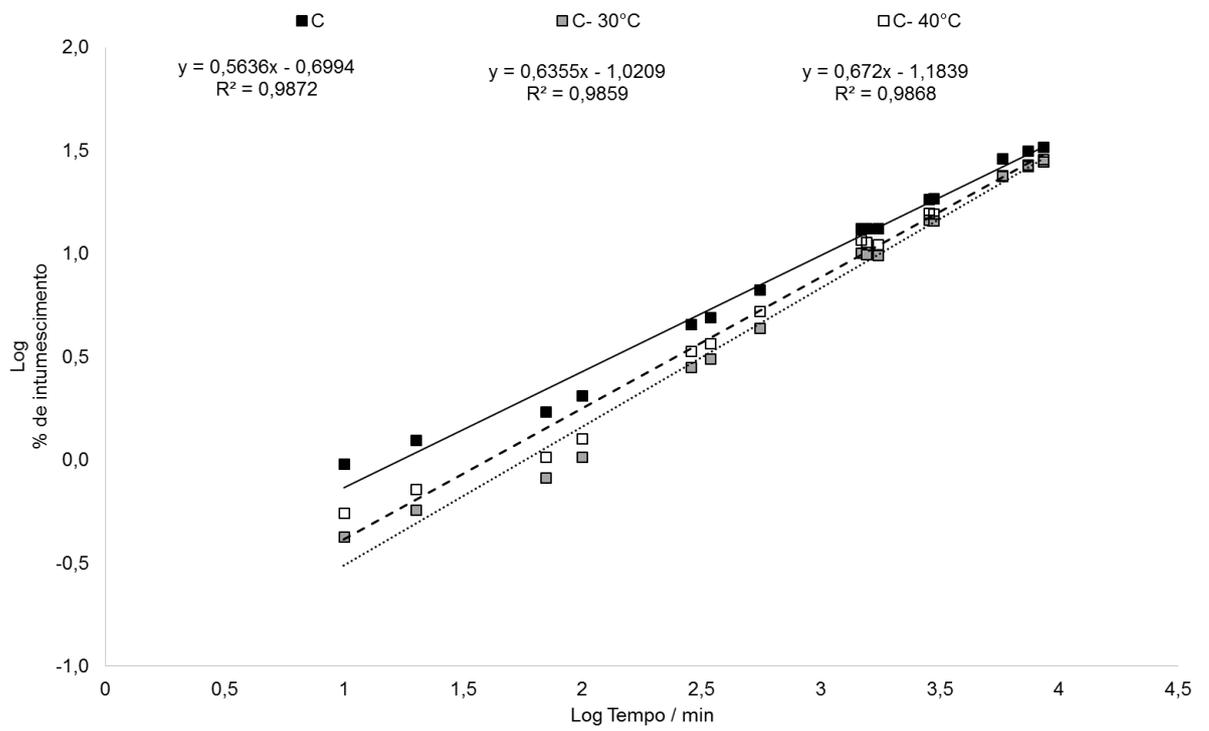
Fonte: Autor

Os dados de liberação foram também ajustados para a equação 1, ainda que o modelo de Higuchi não seja apropriado para tratar de matrizes intumescíveis e erodíveis como essas baseadas em HEC. Valores muito baixos de coeficiente de regressão linear foram encontrados nos tratamentos dos dados dos comprimidos armazenados, principalmente dos dados dos comprimidos C. Esse resultado representa que a maior atuação do processo de erosão na cinética de liberação de fármaco a partir dos comprimidos armazenados. Assim, a liberação acelerada do fármaco nos comprimidos armazenados pode ser também uma consequência da maior erosão da matriz, o que diminui a espessura da camada de difusão (item 2.6).

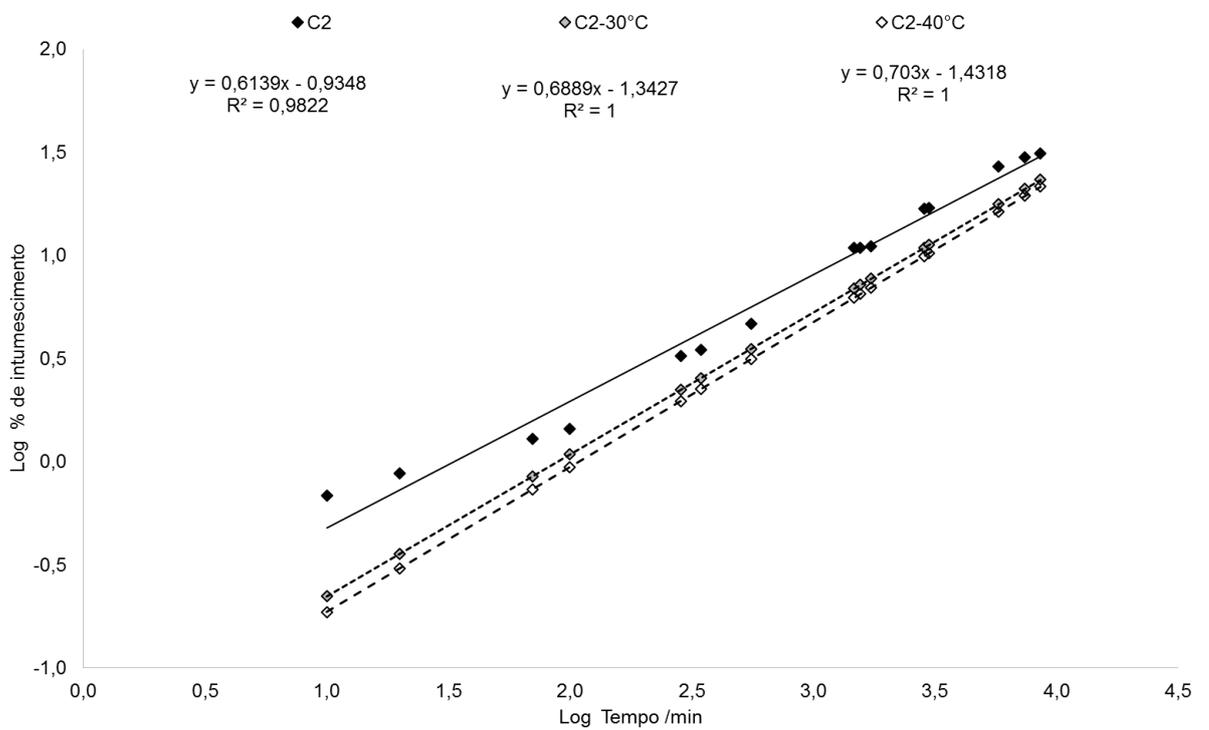
5.4.5.2.b. Mecanismo de intumescimento

Conforme descrito no item 5.3.5.2, os dados cinéticos de intumescimento dos comprimidos de hora zero e armazenados foram analisados pelo modelo de Vergnaud, (Figura 52), e os valores de coeficiente difusional do líquido (n) e constante de intumescimento (k) foram calculados pela Equação 3.

Figura 52 - Ajuste dos dados de intumescimento ao modelo de Verghnaud para comprimidos C (a) e C2 (b) no armazenamento



(a)



(b)

Fonte: Autor

Tanto para o comprimido C quanto para o comprimido C2, o valor do coeficiente difusional aumentou e da constante k diminuiu (Tabela 39). Para os comprimidos C, foi observado um aumento do coeficiente n de 19% após armazenamento de 30 dias a 40°C. Para o comprimido C2, o aumento foi de 14%. Assim, o mecanismo que para o comprimido C de hora zero havia sido classificado como anômalo, mas com maior participação do fator difusional passou a ser anômalo com igual importância dos fatores difusionais e de relaxação de cadeia. Desta forma, concluiu-se que o armazenamento dos comprimidos C e C2 aumentou a velocidade difusional do líquido pela matriz.

Em relação à constante k, foi possível observar a diminuição de seu valor em função do armazenamento. Como essa constante está associada com a quantidade total de líquido que penetrará na matriz no tempo infinito, esse resultado sugere que uma quantidade menor de líquido penetrará no comprimido armazenado. Provavelmente esse resultado pode ser consequência da absorção de líquido pelo comprimido durante o armazenamento e nesse caso uma menor quantidade de água penetraria na matriz durante o ensaio de intumescimento porque a matriz já estaria ocupada com moléculas de água previamente absorvidas.

Tabela 39 – Parâmetros cinéticos calculados pelo modelo de Vergnaud

Comprimido	Constante cinética k			Expoente (n)			Aumento* de n (%)	Diminuição* de k (%)
	H0	30°C	40°C	H0	30°C	40°C		
C	0,1998	0,0953	0,0655	0,56	0,64	0,67	19,2	67,2
C2	0,1135	0,0454	0,0370	0,62	0,69	0,70	14,0	67,4

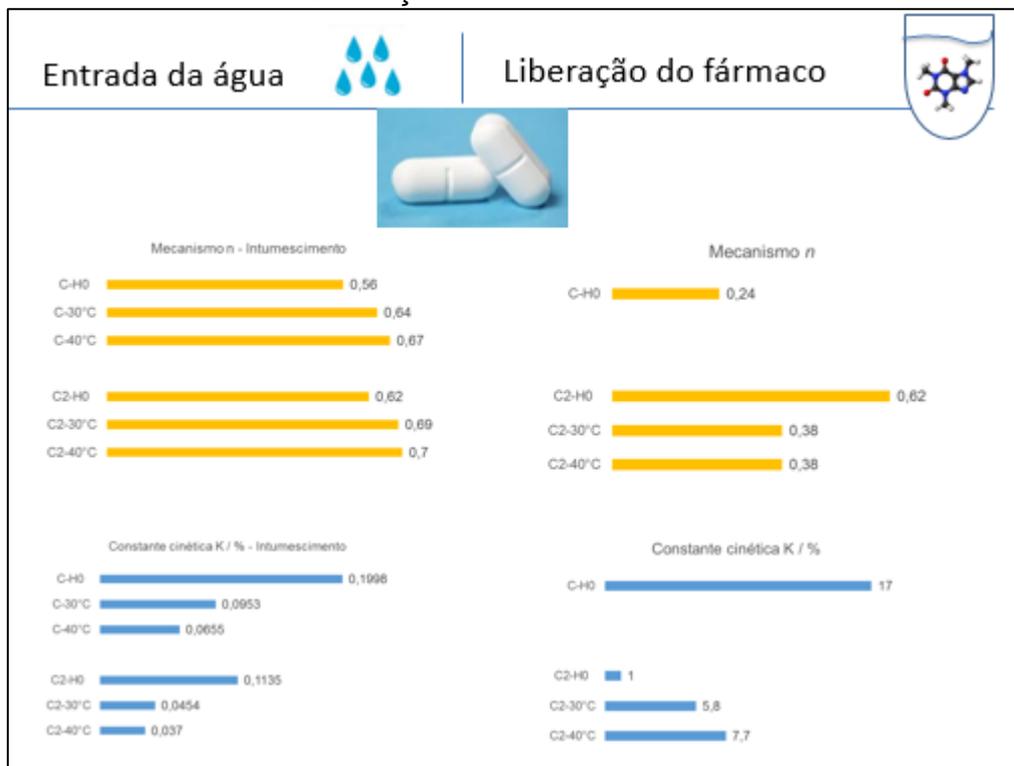
* em relação aos valores apresentados pelos comprimidos de hora zero.

Fonte: Autor

Os efeitos do armazenamento foram mais intensos para temperaturas mais altas, conforme pode ser visto no Quadro 5. Assim, o aumento no valor de n e redução do valor de k foram mais drásticos para comprimidos armazenados a 40°C do que para os armazenados a 30°C. Como explicação

para esse resultado, três hipóteses seriam viáveis. A primeira é de que em altas temperaturas a taxa de relaxação das cadeias aumenta e assim, ao serem submetidos ao ensaio de intumescimento, os comprimidos já estariam com as cadeias previamente relaxadas e a contribuição da relaxação e da difusão do líquido teriam igual participação na cinética de intumescimento. Outra possibilidade é de que sob maior temperatura e igual valor de umidade relativa (75%UR) a umidade absoluta é maior. Assim, comprimidos armazenados a 40°C e 75%UR estariam em um ambiente de maior concentração de líquido penetrante. Assim, ao final do armazenamento, comprimidos armazenados nessas condições estariam com as cadeias poliméricas mais relaxadas e maior conteúdo de água, justificando os menores valores k e os maiores valores de n. Há ainda uma terceira hipótese para o aumento do expoente difusional n no armazenamento, a qual se considera que o aumento dos poros da estrutura matricial aumente significativamente a difusividade do fármaco.

Quadro 5: Resumo da relação entre o mecanismo de Intumescimento versus Liberação do Fármaco



Fonte: Autor

5.4.6 Conteúdo de água

Com o intuito de confirmar que as alterações observadas no perfil de liberação do fármaco foi uma consequência da absorção de umidade durante o armazenamento, o conteúdo de água nos comprimidos de hora zero e armazenados foi determinado.

Os resultados (Tabela 40) mostraram que na hora zero, os comprimidos C e C2 possuíam quantidade semelhante de água (5,0 vs 5.4%). Portanto, as diferenças observadas entre os perfis de liberação do comprimido C e C2 não foram causadas pela presença de água nos comprimidos. No entanto, o conteúdo de água aumentou tanto no comprimido C quanto no C2 após o armazenamento a 30°C e a 40°C. O comprimido C armazenado a 40°C apresentou 9,7% em massa de água. O comprimido C2 armazenado a sob as mesmas condições apresentou 7,6% de água. Esses valores representaram um aumento de 94% e 41% em relação ao conteúdo de água dos comprimidos de hora zero C e C2, respectivamente.

As observações realizadas nesse ensaio concordaram com os resultados obtidos nos ensaios anteriores. O comprimido C armazenado a 40°C foi o de conteúdo de água maior e também o que apresentou o perfil de liberação e de intumescimento mais alterado em relação ao comprimido de hora zero.

Desta forma, esses estudos geraram evidências de que as alterações causadas pelo armazenamento dos comprimidos foram consequência principalmente da absorção de água devido à umidade do ambiente. Assim como já divulgado por outros pesquisadores, a absorção de umidade por matrizes poliméricas durante o armazenamento é um dos principais fatores que alteram a cinética de liberação de fármaco [59.] [108.] [109.]. Aqui, os resultados indicaram que durante o armazenamento os comprimidos absorveram água o que resultou na relaxação das cadeias e no aumento de conteúdo de água na matriz, acelerando a liberação do fármaco.

É importante ressaltar que apesar do aumento no conteúdo de água nos comprimidos armazenados, a cafeína não foi hidratada nessas condições conforme pôde ser observado nos resultados de espectroscopia Raman (item 5.4.1.2.b). Porém, seria esperado que em vez da cafeína, o HEC estivesse hidratado após o armazenamento. A comprovação desse fato foi dificultado pelo fato das bandas do HEC terem sido omitidas pelas bandas da cafeína [4.] [110.]. Ainda que nenhum trabalho sobre a estabilidade de comprimidos baseados em HEC sob o armazenamento seja de nosso conhecimento, a absorção de umidade por matrizes de HEC foi avaliada previamente por Baumgartner *et al.*, [5.] [6.]. Isotermas de adsorção de diversos derivados de celulose foram obtidos a 26°C e na faixa de 0-90% UR. Dentre os polímeros estudados, o HEC foi o polímero mais higroscópico e no armazenamento por 30h a 75%UR sua matriz absorveu 25% de água. Outro resultado importante divulgado por esses pesquisadores foi a correlação entre sorção de vapor e aumento de volume da matriz. Portanto, é muito provável que as alterações observadas no presente estudo em relação ao perfil de liberação do fármaco tenha sido não apenas consequência da absorção de umidade, mas principalmente devido à descompactação da matriz ocorrida durante o armazenamento.

Tabela 40 - Conteúdo de água dos comprimidos C e C2

Fase	Conteúdo de água (% massa)	
	C	C2
H0	5,0 ± 0,3	5,4 ± 0,3
30d/30°C	8,9 ± 0,9	6,6 ± 0,8
30d/40°C	9,7 ± 0,8	7,6 ± 0,8

Fonte: Autor

6 CONCLUSÕES

O desenvolvimento do presente trabalho demonstrou que a formulação contendo HEC e PVP foi a mais apropriada para obtenção de comprimidos de liberação controlada. Os polímeros foram importantes tanto para melhorar o processamento do comprimido quanto para obter a cinética de liberação mais adequada.

Análises de Espectroscopia Raman e Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) demonstraram que a cafeína não está molecularmente misturada com os polímeros na estrutura do comprimido. As análises mostraram também que a cafeína não sofreu transições polimórficas mesmo quando o comprimido foi preparado sob maior pressão de compressão.

Utilizando a formula C, comprimidos foram preparados sob maior e menor pressão de compressão. Esse estudo permitiu confirmar que a pressão de compressão é um fator crítico a ser ajustado a fim de controlar a cinética de liberação do fármaco. Os comprimidos preparados sob pressão de compressão mais baixa apresentaram maior velocidade inicial de liberação o que foi identificado como consequência da estrutura descompactada e maior quantidade de cristais de cafeína expostos ao meio, sugerindo uma estrutura com menor porosidade, conforme observado nas imagens de MEV. Apesar da diferença no perfil de liberação, a pressão de compressão não teve um efeito significativo sobre o mecanismo de penetração do líquido uma vez que ambos os comprimidos C e C2 tiveram o mecanismo caracterizado como anômalo segundo ajuste ao modelo de Vergnaud. Ainda assim, o valor discretamente maior do coeficiente exponencial (n) mostrou que nos comprimidos C2 a etapa de relaxação do polímero passou a ser a etapa mais lenta do intumescimento.

Embora os comprimidos preparados sob maior pressão de compressão tenham apresentado liberação de fármaco mais lenta, ambos comprimidos C e C2 apresentaram aceleração da liberação após o armazenamento a 75%UR e 30°C/40°C. A liberação mais rápida foi observada para comprimidos armazenados a 40°C. Para os dois tipos de comprimido (C e

C2), o mecanismo de liberação de fármaco e intumescimento foram alterados dos comprimidos de hora zero para os armazenados. O decréscimo do coeficiente difusional (n) calculado pela equação de Korsmeyer mostrou que o mecanismo de liberação foi alterado na direção de anômalo (Caso III) para difusional (caso I) após o armazenamento. Além disso, a constante cinética k assumiu valores mais altos, os quais refletiram o *burst release* observado para os comprimidos armazenados. Enquanto a liberação do fármaco tornou-se controlada por difusão do fármaco, o intumescimento continuou a seguir mecanismo anômalo, porém com valores de n mais altos e valores de k mais baixos. Esse resultado indicou que o mecanismo de intumescimento sofreu alterações no sentido de um processo controlado por relaxação conforme a difusão da água pela matriz polimérica tornou-se mais rápida.

A análise de conteúdo de água demonstrou que as alterações observadas após o armazenamento dos polímeros foram induzidas principalmente pela absorção de água durante o armazenamento. Quanto maior foi o conteúdo de água mais rápida foi a liberação de fármaco. Por exemplo, para os comprimidos C, após o armazenamento a 40°C, o conteúdo de água aumentou em 94% e a liberação do fármaco após 1h de ensaio foi 83% mais alta em comparação com os comprimidos de hora zero. Apesar da absorção de água durante o armazenamento, a cafeína não foi solubilizada e os modos vibracionais característicos da cafeína anidra continuaram a ser observados no espectro de Raman dos comprimidos enquanto nenhum modo vibracional característico de cafeína hidratada foi observado.

Assim, neste trabalho, foi demonstrado que as condições de armazenamento, 75%UR e 30°C/40°C, foram capazes de provocar alterações críticas no perfil de liberação dos comprimidos. O calor e a absorção de água durante o armazenamento provavelmente causaram a descompactação dos comprimidos, intensificando o *burst release*. Adicionalmente, a absorção de água durante o armazenamento pode ter levado à formação da camada gel do HEC antes da imersão dos comprimidos no meio de dissolução. Como consequência, uma vez que o gel dificulta a difusão do fármaco, o mecanismo de liberação tornou-se controlado pela difusão do fármaco após o

armazenamento. Uma vez que essas alterações podem alterar a eficiência de uma terapia por causar sobredosagens de um medicamento e/ou modificar a biodisponibilidade de um fármaco, foi demonstrada a importância do controle de temperatura e umidade durante o processamento, embalagem, distribuição e armazenamento de comprimidos de liberação controlada baseados em HEC e essas informações podem ser úteis para os fabricantes, organismos de inspeção sanitária e usuários desse tipo de medicamento como também para pesquisadores que estejam interessados em desenvolver medicamentos de liberação controlada de maior estabilidade.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1.] Shinzawa, H.; Awa, K.; Ozaki, Y. Compression effect on sustained-release and water absorption properties of cellulose tablets studied by heterospectral two-dimensional (2D) correlation analysis. *Journal the Royal Society of Chemistry - Anal. Methods*, 2012, 4, 1530.
- [2.] Al-Kahtani, A. A.; Sherigara, B.S. Controlled release of diclofenac sodium through acrylamide grafted hydroxyethyl cellulose and sodium alginate. *Carbohydrate Polymers* 104 (2014) 151–157.
- [3.] Angadi, S. C.; Manjeshwar, L. S.; Aminabhavi, T. M. Interpenetrating polymer network blend microspheres of chitosan and hydroxyethyl cellulose for controlled release of isoniazid. *International Journal of Biological Macromolecules* 47 (2010) 171–179.
- [4.] Arfin, N.; Bohidar, H.B. Concentration selective hydration and phase states of hydroxyethyl cellulose (HEC) in aqueous solutions. *Polymer and Biophysics, School of Physical Sciences, Indi. International Journal of Biological Macromolecules* 50 (2012) 759– 767.
- [5.] Baumgartner, S.; Odon, P. Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug release from their matrix tablets. University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy of the Ljubljana, Slovenia. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006 (27): 375–83.
- [6.] Baumgartner, S.; Kristl, J.; Peppas, N.A. Network Structure of Cellulose Ethers Used in Pharmaceutical Applications during and at Equilibrium. Ljubljana, Slovenia: University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy; 2002.
- [7.] Kuksal, A.; Tiwary, N.; Jain, S. Formulation and in vitro, in vivo evaluation of extended- release matrix tablet of zidovudine: Influence of combination of hydrophilic and hydrophobic matrix formers. *AAPS PharmSciTech* 7 (1) (2006).
- [8.] Maderuelo, C.; Zarzuelo, A.; Lanao, J. M. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release* 154 (1) (2011) 2 - 19.
- [9.] Ferrero, C.; Massuelle, D.; Jeannerat, D.; Doelker, E. Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. i. Pulsed-gradient spin-echo NMR study of sodium salicylate diffusivity in swollen hydrogels with respect to polymer matrix physical structure. *Journal of Controlled Release* 128 (1) (2008) 71.
- [10.] Ferrero, C.; Massuelle, D.; Doelker, E. Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. ii. Evaluation of a possible swelling-controlled drug release mechanism using dimensionless analysis, *Journal of Controlled Release* 141 (2) (2010) 223 – 233.
- [11.] Ferrero, C.; Massuelle, D.; Jeannerat, D.; Doelker, E. Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic

matrices made of cellulose ethers. iii. Critical use of thermodynamic parameters of activation for modeling the water penetration and drug release processes. *Journal of Controlled Release* 170 (2) (2013) 175.

[12.] Pinto, M.F.F.V.L. *Gelificação de Polímeros Derivados da Celulose*. Departamento de Química da Universidade de Aveiro em Porto, Portugal; 2007.

[13.] Machado, G.O. *Preparação e caracterização de CMC e CMC grafitada*. São Carlos, SP: Departamento de Ciências e Engenharia de Materiais da Universidade de São Paulo; 2000.

[14.] Machado, G.O. *Preparação e caracterização de eletrólitos sólidos a partir de derivados de celulose Hidroxietilcelulose e Hidroxipropilcelulose*. São Carlos, SP: Departamento de Ciências e Engenharia de Materiais da Universidade de São Paulo e Universidade de São Carlos; 2004.

[15.] Feller, R.L.; Wilt, M. *Evaluation of Cellulose Ethers for Conservation*. Edited by J. Paul Getty Trust. USA: The Getty Conservation Institute; 1990.

[16.] Ahrenstedt, N. L. "Surface modification of cellulose materials – From wood pulps to artificial blood vessels", Tese de Doutorado, School of Biotechnology of the Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden, 2007, 9-13.

[17.] Kamel, S.; Ali, N.; Jahangir, K.; Shah, S. M.; El-Gendy, A. A. Pharmaceutical significance of cellulose: A review. *Express Polymer Letters* Vol.2, No.11 (2008) 758–778.

[18.] Shientsu, SE Tylose GmbH & Co. KG. Tylose®. Wiesbaden, 2005. http://www.setylose.com/en/products/hydroxyethyl_cellulose/tylose_h/index.vist/modul,detail,8/index.vist

[19.] Kadajji, V.G.; Betageri, G.V. Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications. *Polymers*. 2011, 3, 1972-2009.

[20.] Ashland. *Indústria de especialidades em ingredientes e excipientes*. São Paulo, Brasil; 2010.

[21.] Site Mintel.com – acessado em janeiro, 2016 e disponível no endereço eletrônico: <http://portal.mintel.com/portal/>

[22.] Site RxList.com – acessado em janeiro, 2016 e disponível no endereço eletrônico: http://www.rxlist.com/script/main/srchcont_rxlist.asp?src=extended-release+tablet+hydroxyethyl+cellulose&x=20&y=17

[23.] Roy, S.D.; Rohera, B.D. Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. Jamaica: College of Pharmacy and Allied Health Professions, St. John's University; 2002.

[24.] Coelho, P.M. *Desenvolvimento de formulações de liberação modificada contendo ranitidina*. Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Portugal; 2007.

- [25.] Ebube, N.K.; Hikal, A.H.; Christy M. W; Beer, D. C.; Miller, L. G.; and Jones, A. B. Sustained release of acetaminophen from heterogeneous matrix tablets: influence of polymer ratio, polymer loading, and co- active on drug release. *Pharm. Dev. Technol.* 1997; 2(2): 161-70.
- [26.] Ebube, N. K.; Jones, A.B. Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers. *Int J Pharm.* 2004 Mar 19;272(1-2): 19-27.
- [27.] Bonamici, D. Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisenção. Ribeirão Preto, SP: Universidade de São Paulo; 2009.
- [28.] Kasim, N.A.; Whitehouse, M.; Ramachandran, C.; Bermejo, M.; Lennernäs, H.; Hussain, A. S.; Junginger, H.E.; Stavchansky, S.A.; Midha, K.K.; Shah, V. P.; e Amidon, G.L. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional biopharmaceutical Classification. *Articles Molecular Pharmaceutics.* 2003; 1(1): 85-96.
- [29.] Lindenberg, M.; Kopp, S.; Dressman, J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2004; volume 58, Issue 2, September 2004, Pages 265–278.
- [30.] Carey, F.A. Livro de Química Orgânica. 7^a ed. São Paulo-SP, Ed. McGraw Hill, 2008. pags. 1192 - 1193.
- [31.] Allinger, N.; Cava, M.; Jongh, D.; Lebel, N. e Stevens, C. Química Organica – 2^a edição, Rio de Janeiro-RJ, Editora: LCT, 1976, pags. 958.
- [32.] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word> Acesso em 14 nov. 2013.
- [33.] Pezzini, B.R.; Silva, M.A.S.; Ferraz, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 43, p.491-502, 2007.
- [34.] Fu, Y.; Kao, W. J. Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems, *Expert Opinion on Drug Delivery* 7 (4) (2010) 429 -444. (doi:10.1517/17425241003602259).
- [35.] Bicheri, M.T.L. Desenvolvimento e avaliação IN VITRO de comprimidos de liberação modificada para veiculação de Zidovudina. São Paulo: Universidade de Sorocaba; 2010.
- [36.] Lyra, M.A.M. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. *Lat. Am. J. Pharm*, 26, p. 784-793, 2007.
- [37.] Lopes, C.M; Lobo, J.M.S.; Costa, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, 41, p. 143-154, 2005.

- [38.] Mikac, U; Sepe, A.; Kristl, J.; Baumgartner, S. A new approach combining different MRI methods to provide detailed view on swelling dynamics of xanthan tablets influencing drug release at different pH and ionic strength". *Journal of Controlled Release*, 2010, volume 3; 145(3): 247-56. doi: 10.1016/j.jconrel.2010.04.018. Epub 2010 Apr 24
- [39.] Osullivan, A.C. Cellulose: the structure slowly unravels. *Cellulose*. 1997; volume 4, issue 3: 173-207.
- [40.] Peppas, N. A.; Khare, A. R. Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1993; 11(1-2): 1- 35.
- [41.] Ravi, P.R.; Ganga, S.; Saha, R.N. Design and study of lamivudine oral controlled release tablets. *AAPS Pharma Sci Tech* , 8(4) 101, p. E1-E9, 2007.
- [42.] Colombo, P.; Bettini R; Massimo G; Catellani PL; Santi P; Peppas N.A. Drug diffusion front movement is important in drug release control from. Swellable matrix tablets, *J. Pharm. Sci.* 1995; 84(8): 991–97.
- [43.] 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. *Journal of Controlled Release* 61 (1999): 83–91.
- [44.] Colombo, P.; Bettini, R.; Santi, P. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *PSTT*. (2000); 3 (6): 198-204.
- [45.] Colombo, P.; Catellani, P.L.; Peppas NA, Maggi, L., Conte, U. Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release new dimensionless number to describe the swelling and release behavior. *International Journal of Pharmaceutics*. Volume 88, Issues 1-3, (1992): 99-109.
- [46.] Oliveira, R.B, Lima, E.M. Polímeros na Obtenção de Sistemas de Liberação de Fármacos. *Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal de Goiás e Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás*; 2006.
- [47.] Vilanova, J.C.O.; Oréface, R.L.; Cunha, A.S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. *Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Universidade Federal de Minas Gerais*; 2010.
- [48.] Higuchi, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rates of release of solid drug dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* 1963; 52(12): 1145-9.
- [49.] Korsmeyer, R. W.; Gurny, R; Doelker, E.; Buri, P.; Peppas, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.*, 15, p. 15-35, 1983.

- [50.] Korsmeyer, R. W.; Peppas, N.A. Effect of the morphology of hydrophilic polymeric matrixes on the diffusion and release of water soluble drugs. *J. Membrane Sci.* 9, 221-227, 1981.
- [51.] 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. School of Chemical Engineering, Perdue University, West Lafayette USA. *Journal of Controlled Release*, 5 (1987a) 23-36
- [52.] Ritger, P.L.; Peppas, N.A. A Simple Equation for Description of Solute Release II. West Lafayette, USA: Fickian and Anomalous Release from Swellable Devices. School of Chemical Engineering, Perdue University. *Journal of Controlled Release*, 5 (1987b) 37-42
- [53.] Siepmann, J.; Peppas, N.A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001; 48 (2-3): 139-157.
- [54.] Tahara, K., Yamamoto, K.; Nishihata, T. Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropylmethylcellulose 2910. *J. Controlled Rel.*, 35: 59-66, 1995
- [55.] Vergnaud, J.M. Liquid transport controlled release processes in polymeric materials: Applications to oral dosage forms. Faculty of Sciences St Etienne. *Jornal Internacional de F armacia*. 1993; (89-94)
- [56.] Vergnaud, J.M. Drug delivery and pharmaceutical applications. In *Liquid Transport Processes in Polymeric Materials. Modelling and Industrial Applications*, Prentice Hall, New York, 1990, Cap. 10, pp. 211-290.
- [57.] Wypych, G. *Handbook of plasticizers*. Toronto: Chemtech publishing; 2005. p. 687.
- [58.] Unmadi, S.; Shravani B.; Raghavendra-Rao, N. G.; Srikanth Reddy M.; Sanjeev-Nayak, B. Overview on Controlled Release Dosage Form. *International Journal of Pharma Sciences* Vol. 3, N  4 (2013): 258-26
- [59.] Huang, X.; Brazel, C.S. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems, *J. Control. Release* 73 (2-3) (2001) 121-136.
- [60.] Campos-Aldrete, M.E.; Villafuerte-Robles, L. Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 43 (2) (1997) 173-178.
- [61.] Buri, P. D efinition et classification des syst emes matriciels. *S. T. P. Pharma* 3. 1987; 193-9.
- [62.] Buri, P.; Doelker, E. Formulation des comprim es   lib eration prolong ee II. Matrices hydrophiles. *Pharm. Acta Helv.* 1980; 55(7-8): 189-97.
- [63.] Crank, J. *The Mathematics of Diffusion*. 2nd ed. England, Clarendon Press, Oxford, (1975): Pags. 421

- [64.] Tiwari, S.B.; Rajabi-Siahboomi, A.R. Drug Delivery Systems. Chapter 11: Extended-Release Oral Drug Delivery Technologies: Monolithic Matrix Systems Humana Press: Basel, p.217-243, 2008. Edited by Kewal K. Jain, MD Jain PharmaBiotech, Basel, Switzerland.
- [65.] Roos, Y.; Karel, M. Plasticizing effect of water on the thermal behavior and crystallization of amorphous food models. J. Food Sci., 56, 38-43, 1991.
- [66.] Hancock, B.; Zografi, G. The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids. Madison, Wisconsin: School of Pharmacy, University of Wisconsin; 1994.
- [67.] Jouppila, K. Mono- and Disaccharides: Physicochemical and Functional Aspects. In: Ann-Charlotte Eliasson. Carbohydrates in food, 2nd ed. USA, Ed. Taylor and Francis group, (2006), pp. 53-54.
- [68.] Franks, F. Water Science Reviews volume 3 - edited by Felix Franks. 2010. <http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511552083>
- [69.] Slade, L.; Levine, H. Water as a plasticizer: Physico-chemical aspects of low-moisture polymeric systems. Edited by Felix Franks, Water as a plasticizer rev.3. USA. Editora: Cambridge Books on line (1988), pp. 79-185. DOI:<http://dx.doi.org/10.1017/CBO9780511552083.002>
- [70.] Slade, L.; Levine, H. "Collapse" phenomena-a unifying concept for interpreting the behavior of low moisture foods. In Food Structure – Its Creation and Evaluation. J.M.V. Blanshard and J.R. Mitchell, Eds. Butterworths: London, (1988) pp. 149-180.
- [71.] Zinchuk, A.V.; Mullarney, M.P.; Hancock, B.C. Simulation of roller compaction using a laboratory scale compaction simulator. International Journal of Pharmaceutics. 2004 (269): 403-15.
- [72.] Sheskey, P.; Sackett, G.; Maher, L.; Lentz K.; Tolle, S. and Polli, J. Roll Compaction Granulation of a Controlled-Release Matrix Tablet Formulation Containing HPMC. School of Pharmacy, University of Maryland (Baltimore, MD). 1999. [acessado em 2014, dezembro, 14]. Disponível em: <http://www.freund-vector.com/products/rollercompactor.asp>
- [73.] Couto, A.G.; González, O.G.; Petrovick, P.R. Granulação. Porto Alegre: Programa de Pós – Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia; 2000.
- [74.] Soares, L.A.L.; Petrovick, P.R. Física da Compressão. Porto Alegre, RS: Laboratório de Desenvolvimento Galênico, Faculdade de Farmácia da UFRGS; 1999.
- [75.] United States Pharmacopeia: USP. Rockville: United States Pharmacopeial Convention; 2014.
- [76.] Kadiri, M.S. Compressão de Pós e Granulados Farmacêuticos e Interação com Ferramentas Experimentais e Análises e Modelagem Matemática. Instituto Nacional Politécnico de Toulouse, Universidade de Toulouse, França, 2004.

- [77.] Procopio, A. T.; Zavaliangos, A.; Cunningham, J. C. Analysis of the diametrical compression test and the applicability to plastically deforming materials. *Journal of materials science* 38 (2003) 3629 – 3639.
- [78.] Moustafine, R.I, Aharov I.M., Kemenova V.A. Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit® E PO/Eudragit® L 100-55 interpolyelectrolyte complexes, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006; volume 63(1): 26-36.
- [79.] Cavalcanti, G.R.S. Estudo da cinética controlada de amilorida em montmorillonita. Paraíba: Universidade Federal da Paraíba; 2010.
- [80.] Cavalcanti, A.O.; Mooter G.V.; Caramico-Soares, I, Kinget, R. Polysaccharides as excipients for colon-specific coating. Permeability and swelling properties of casted films. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2002; 28(2): 157-64.
- [81.] Chirife, J.; Resnik, S.L. Unsaturated solutions of sodium chloride as reference sources of water activity at various temperatures. *Journal of Food Science*, v.49, p. 1486-1488, 1984
- [82.] Kurozawa, L.F.; El-Ouar, A.A.; Murr, F.E.X. Obtenção de Isotermas de dessorção de cogumelo in natura e desidratado osmoticamente. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas, 25 (4): 828-834, 2005.
- [83.] Edwards, H.; Munshi, T.; Anstis M. Raman spectroscopic characterisations and analytical discrimination between caffeine and demethylated analogues of pharmaceutical relevance, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 61 (7) (2005): 1453 - 1459.
- [84.] Descamps, M.; Correia, N.T.; Derollez, P., Danede, F.; Capet, F. Plastic and Glassy Crystal States of Caffeine. Universidade de Lille, Villeneuve d'Ascq Cedex. France: Laboratório de Dynamique et Structure des Materiaux Moléculaires. *J Phys Chem B.* (2005):109 (33):16092-8.
- [85.] Langkilde, F.W.; Svantesson, A. Identification of celluloses with Fourier – Transform (FT) mid – infrared, FT – Raman and near – infrared spectrometry. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis.* 1995; 13(4/5): 409-14.
- [86.] Bandas espectrais de Raman do Hidroxietilcelulose (HEC), conforme site Medicines Complete (acessado em janeiro/2015) e disponível em www.medicines.com.
- [87.] Sivaiah, K.; Rudramadevi, H. B.; Buddhudu, S. Structural, thermal and optical properties of Cu II and Co II: PVP polymers films. *Indian Journal of Pure & Applied Physics*, vol. 48, 2010: pp. 658-662
- [88.] Amorim da Costa, A.M. Carbon-hydrogen stretching raman modes and lateral interaction in n-dodecyl compounds. Dept. Chemistry — The University of the Coimbra — Portugal. *Rev. Port. Quím.*, 28, 71 (1986)

- [89.] Maia, J. R. Estudo de Cafeína Anidra sob Condições Extremas através de Espectroscopia Raman. Universidade Federal do Ceara, Centro de Ciências do Departamento de Física e Pós graduação em Física. 2010.
- [90.] Hubert S.; Briancon S.; Hedoux, A; Guinet, Y.; Paccou, L., Fessi, H; Puel, F. Process induced transformations during tablet manufacturing: Phase transition analysis of caffeine using DSC and low frequency micro-Raman spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; Nov 25; 420(1):76-83. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.08.028.
- [91.] Hedoux, A.; Decroix, A. A.; Guinet, Y.; Paccou, L.; Derollez, P.; Descamps, M. Low and high-frequency raman investigations on caffeine: Polymorphism, disorder and phase transformation, *The Journal of Physical Chemistry B* 115 (19) (2011) 5746-5753.
- [92.] Kararli, T.; Hurlbut, J.; Needham, T. Glass-Rubber Transitions of Cellulosic Polymers by Dynamic Mechanical Analysis. Searle Research and Development, and Monsanto Company, 1989.
- [93.] Canevarolo Jr, S.V. Ciências dos polímeros: um texto básico para tecnólogos e engenheiros. 2ª ed. São Paulo: Artliber Editora, 2006.
- [94.] Ionashiro, M.; Caires, F. J.; Gomes, D. J. C. Giolito: Fundamentos da Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial / Calorimetria Exploratória Diferencial. 2. ed. São Paulo: Giz, 2014. 192 p.
- [95.] Tantishaiyakula, V.; Kaewnopparatb, N.; Ingkatawornwongb, S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone K-30. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 143, Issue 1, 1996, Pages 59–66. doi:10.1016/S0378-5173(96)04687-X.
- [96.] Tajber, L.; Corrigan, O.I.; Healy, A.M. Physicochemical evaluation of PVP – thiazide diurectic interactions in co – spraydried composites – analysis of glass transition composition relationships. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 24: 553-63.
- [97.] Buhler, V. PVP para a indústria farmacêutica. 9ª edição – Alemanha, Basf V.Buhler – março 2008. http://www.kollidon.com/Documents/ENP/Brochure/EN/G-EMPMD256_Kollidon_Polyvinylpyrrolidone_excipients_for_the_pharmaceutical_industry.pdf. (acesso em maio, dezembro 2015).
- [98.] Buckton, G., Adeniyi, A. A., Saunders, M.; Ambarkhaneb, A. HyperDSC studies of amorphous polyvinylpyrrolidone in a model wet granulation system. *International Journal of Pharmaceutics* 312 (2006) 61–65.
- [99.] Cesaro, A.; Russo, E.; and Crescenzi, V. Thermodynamics of Caffeine Aqueous Solutions. *The Journal of Physical Chemistry*, Vol. 80, No. 3, 1976
- [100.] Ishler, N. H.; Finucane, T. P.; Borker, E. Rapid Spectrophotometric Determination of Caffeine. *Anal. Chem.*, 1948, 20 (12), pp 1162–1166. DOI: 10.1021/ac60024a010

- [101.] Pelillo, M.; Cuvelier, M.E.; Biguzzi, B.; Gallina Toschi, T.; Berset, C.; Lercker, G. Calculation of the molar absorptivity of polyphenols by using liquid chromatography with diode array detection: the case of carnosic acid. *Journal of Chromatography A*, 1023 (2004) 225–229.
- [102.] Matas, M.; Edwards, H.G.M.; Lawson, E.E.; Shields, L.; York, P. FT Raman spectroscopic investigation of the pseudopolymorphic transition caffeine hydrate. *Journal of Molecular Structure*, volume 440, Issues 1–3, 1 (1998), Pages 97–104
- [103.] Mitchell, K; Ford, J.L.; Armstrong, D.J.; Elliott, P.N.C.; Rostron, C.; Hogan, J.E. The influence of additives on the cloud point, disintegration and dissolution of hydroxypropylmethylcellulose gels and matrix tablets, *Int. J. Pharm.* 66 (1–3) (1990) 233–242.
- [104.] Mitchell, K., Ford J., Armstrong D., Elliott P., Hogan J., Rostron C. The influence of the particle size of hydroxypropylmethylcellulose K15M on its hydration and performance in matrix tablets, *International Journal of Pharmaceutics* 100 (1-3) (1993) 175 - 179.
- [105.] Shinzawa, H.; Awa, K.; Ozaki, Y.; Nodac, I. Pressure-induced variation of cellulose tablet studied by two-dimensional (2D) near-infrared (NIR) correlation spectroscopy in conjunction with projection pretreatment. Nagoya, Japan: Institute of Instrumentation Frontier, Advanced Industrial Science and Technology; 2011.
- [106.] Vueba, M.L.; Batista de Carvalho, L.A.E.; Veiga, F.; Sousa, J.J.; Pina, M.E. Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004m 58 (1), 51-59.
- [107.] Vueba, M.L.; Batista de Carvalho, L.A.E.; Veiga, F.; Sousa, J.J.; Pina, M.E. Role of cellulose ether polymers on ibuprofen release from matrix tablets. *Drug development and Industrial Pharmacy*, 2005, 31 (7), 653-665
- [108.] Esposito, F.; Nobile, M.A.D.; Mensitieri, C., Nicolais, L. Water Sorption in Cellulose-Based Hydrogels. 'Department of Materials and Production Engineering, University of Naples', "Federico 11," Piazzale Tecchio 80, 801 25. Naples, Italy: Institute of Composite Materials Technology, National Research Council; 1995.
- [109.] Yoshioka, S.; Stella, V. *Stability of Drugs and Dosage Forms*, Springer, 2000. URL <https://books.google.com.br/books?id=pX-bq5dzxrUC>.
- [110.] Wiley, J. H.; Atalla, R. H. Band assignments in the raman spectra of celluloses. *Carbohydrate Research* 160 (1987) 113 – 120