

HELTON MAX MASSARANDUBA SANTOS

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO  
BIOFARMACÊUTICA DE *PELLETS* MATRICIAIS  
DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA**

Dissertação de candidatura ao grau de doutor  
apresentada à Faculdade de Farmácia  
da Universidade de Coimbra

Faculdade de Farmácia  
Universidade de Coimbra  
2005



À MINHA FAMÍLIA



**O COELHO BRANCO COLOCOU OS SEUS ÓCULOS. “POR ONDE DEVO COMEÇAR, SE VOSSA MAJESTADE PERMITE?”, ELE PERGUNTOU.**

**“COMECE PELO COMEÇO”, DISSE O REI COM GRAVIDADE. “E SIGA ATÉ O FIM: DAÍ PARE.”**

**ALICE NO PAÍS DAS MARAVILHAS**

**LEWIS CARROLL**



<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>I</b>
<b>PUBLICAÇÕES</b> .....	<b>III</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>V</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>VII</b>
 <b>APRESENTAÇÃO</b>	
<b>PELETIZAÇÃO FARMACÊUTICA</b> .....	<b>3</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>5</b>
 <b>CAPÍTULO I</b>	
<b>INTRODUÇÃO GERAL</b>	
<b>1 PROCESSO DE EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO</b> .....	<b>9</b>
1.1 MISTURA DE PÓS E MALAXAGEM.....	9
1.2 EXTRUSÃO.....	10
1.3 ESFERONIZAÇÃO.....	15
1.4 SECAGEM.....	16
<b>2 FACTORES QUE INFLUENCIAM AS CARACTERÍSTICAS DOS PELLETS</b> .....	<b>17</b>
2.1 MATÉRIAS-PRIMAS.....	17
2.2 LÍQUIDO DE GRANULAÇÃO E HUMIDADE DA MASSA DE EXTRUSÃO.....	19
2.3 TIPO DE EXTRUSOR.....	20
2.4 VELOCIDADE, TEMPERATURA E REDE DE EXTRUSÃO.....	22
2.5 PLACA, VELOCIDADE, TEMPO E CARGA DE ESFERONIZAÇÃO.....	23
2.6 MÉTODO DE SECAGEM.....	26
<b>3 CARACTERIZAÇÃO DE PELLETS</b> .....	<b>28</b>
3.1 TAMANHO.....	28
3.2 DENSIDADE.....	30
3.3 POROSIDADE.....	31
3.4 ÁREA SUPERFICIAL.....	32
3.5 ESFERICIDADE.....	34
3.6 RUGOSIDADE DE SUPERFÍCIE.....	36
3.7 PROPRIEDADES MECÂNICAS.....	38

<b>4</b>	<b>LIBERTAÇÃO DO PRINCÍPIO ACTIVO</b> .....	<b>39</b>
4.1	FACTORES FÍSICO-QUÍMICOS E BIOLÓGICOS QUE INFLUENCIAM A LIBERTAÇÃO.....	41
4.2	<i>PELLETS</i> PARA LIBERTAÇÃO PROLONGADA .....	43
4.2.1	<i>PELLETS</i> REVESTIDOS POR FILME .....	43
4.2.2	<i>PELLETS</i> MATRICIAIS .....	44
<b>5</b>	<b>PROJECTO DE TRABALHO</b> .....	<b>45</b>
5.1	OBJECTIVO .....	45
5.2	FORMULAÇÃO .....	45
5.3	PRINCÍPIOS ACTIVOS.....	45
5.4	EXCIPIENTES.....	46
5.5	PRODUÇÃO .....	46
5.6	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA .....	46
5.7	CARACTERIZAÇÃO IN VITRO.....	46
5.8	CARACTERIZAÇÃO IN VIVO.....	47
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>48</b>

**CAPÍTULO II**  
**FORMULAÇÃO DE *PELLETS* MATRICIAIS**

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>67</b>
<b>2</b>	<b>EXCIPIENTES E PRINCÍPIOS ACTIVOS</b> .....	<b>70</b>
2.1	ADJUVANTES DE EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO.....	70
2.1.1	CELULOSE MICROCRISTALINA .....	70
2.1.2	POVIDONA (OU POLIVINILPIRROLIDONA) .....	71
2.2	EXCIPIENTES DE PREENCHIMENTO.....	72
2.2.1	LACTOSE MONO-HIDRATADA .....	72
2.2.2	FOSFATO TRICÁLCICO .....	72
2.2.3	$\beta$ -CICLODEXTRINA.....	73
2.3	POLÍMEROS HIDRÓFILOS FORMADORES DE MATRIZ .....	74
2.3.1	HIPROMELOSE (OU METIL-HIDROXIPROPILCELULOSE).....	74
2.3.2	QUITOSANO.....	75
2.3.3	GOMA XANTANA.....	78

2.4	PRINCÍPIOS ACTIVOS.....	79
2.4.1	DICLOFENAC SÓDICO .....	79
2.4.2	IBUPROFENO .....	82
<b>3</b>	<b>MATERIAIS SELECCIONADOS.....</b>	<b>84</b>
<b>4</b>	<b>FORMULAÇÃO .....</b>	<b>85</b>
<b>5</b>	<b>PLANO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>86</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>89</b>

### CAPÍTULO III

#### PRÉ-FORMULAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE PRINCÍPIOS ACTIVOS E EXCIPIENTES

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>103</b>
	OBJECTIVO .....	106
<b>2</b>	<b>MATERIAIS &amp; MÉTODOS.....</b>	<b>107</b>
2.1	CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARRIMENTO .....	107
2.2	DETERMINAÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULA .....	108
2.3	MICROSCOPIA ELECTRÓNICA.....	109
2.4	DENSIDADE DOS PÓS.....	109
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>110</b>
3.1	CALORIMETRIA .....	110
3.2	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUÇÃO (HPLC).....	117
3.3	DETERMINAÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULA, DENSIDADE PICNOMÉTRICA E MICROSCOPIA ELECTRÓNICA.....	120
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>122</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>123</b>

### CAPÍTULO IV

#### PROPRIEDADES FÍSICAS DE *PELLETS* CONTENDO HIPROMELOSE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>127</b>
	OBJECTIVO .....	128
<b>2</b>	<b>MATERIAIS &amp; MÉTODOS.....</b>	<b>129</b>
2.1	MATERIAIS .....	129
2.2	EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO .....	129
2.3	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE <i>PELLETS</i> .....	130

2.3.1	DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA .....	130
2.3.2	DENSIDADE PICNOMÉTRICA DAS PARTÍCULAS E POROSIDADE .....	130
2.3.3	RESISTÊNCIA À FRACTURA .....	132
2.3.4	ANÁLISE POR IMAGEM .....	133
2.3.5	RUGOSIDADE DE SUPERFÍCIE.....	135
2.3.6	ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....	135
2.3.7	DESENHO EXPERIMENTAL.....	135
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>137</b>
3.1	EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO.....	137
3.2	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA .....	139
3.2.1	DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA .....	143
3.2.2	DENSIDADE PICNOMÉTRICA .....	144
3.2.3	POROSIDADE.....	147
3.2.4	RESISTÊNCIA À FRACTURA .....	149
3.2.5	ESFERICIDADE.....	155
3.2.6	RUGOSIDADE.....	161
3.2.7	ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....	166
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>169</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>172</b>
<b>CAPÍTULO V</b>		
<b>PROPRIEDADES FÍSICAS DE <i>PELLETS</i> CONTENDO QUITOSANO</b>		
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>177</b>
	OBJECTIVO .....	178
<b>2</b>	<b>MATERIAIS &amp; MÉTODOS.....</b>	<b>179</b>
2.1	MATERIAIS .....	179
2.2	EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO .....	179
2.3	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE <i>PELLETS</i> .....	180
2.3.1	DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA .....	180
2.3.2	DENSIDADE PICNOMÉTRICA DAS PARTÍCULAS E POROSIDADE .....	180
2.3.3	RESISTÊNCIA À FRACTURA .....	180

2.3.4	ANÁLISE POR IMAGEM .....	180
2.3.5	RUGOSIDADE DE SUPERFÍCIE.....	181
2.3.6	MICROSCOPIA .....	181
2.3.7	ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO.....	181
2.3.8	DESENHO EXPERIMENTAL.....	181
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>183</b>
3.1	EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO.....	183
3.2	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA .....	183
3.2.1	DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA .....	186
3.2.2	DENSIDADE PICNOMÉTRICA .....	187
3.2.3	POROSIDADE.....	187
3.2.4	RESISTÊNCIA À FRACTURA .....	188
3.2.5	ESFERICIDADE.....	189
3.2.6	RUGOSIDADE E MORFOLOGIA DE SUPERFÍCIE .....	191
3.2.7	ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....	201
3.2.8	CARACTERIZAÇÃO DA LIBERTAÇÃO .....	206
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>209</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>211</b>

## CAPÍTULO VI

### PROPRIEDADES FÍSICAS DE *PELLETS* CONTENDO GOMA XANTANA. PARTE 1

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>217</b>
	OBJECTIVO .....	219
<b>2</b>	<b>MATERIAIS &amp; MÉTODOS.....</b>	<b>220</b>
2.1	MATERIAIS .....	220
2.2	EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO .....	220
2.3	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE <i>PELLETS</i> .....	220
2.3.1	DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA .....	220
2.3.2	DENSIDADE PICNOMÉTRICA DAS PARTÍCULAS E POROSIDADE .....	221
2.3.3	RESISTÊNCIA À FRACTURA .....	221
2.3.4	ANÁLISE POR IMAGEM .....	221

2.3.5	RUGOSIDADE DE SUPERFÍCIE.....	221
2.3.6	MICROSCOPIA .....	222
2.3.7	ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....	222
2.3.8	DESENHO EXPERIMENTAL.....	222
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>223</b>
3.1	EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO.....	223
3.2	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA .....	224
3.2.1	DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA .....	228
3.2.2	DENSIDADE PICNOMÉTRICA .....	229
3.2.3	POROSIDADE.....	231
3.2.4	RESISTÊNCIA À FRACTURA .....	234
3.2.5	ESFERICIDADE.....	238
3.2.6	RUGOSIDADE.....	245
3.2.7	ENSAIO DE DISSOLUÇÃO.....	250
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>254</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>256</b>
<b>CAPÍTULO VII</b>		
<b>PROPRIEDADES FÍSICAS DE PELLETS CONTENDO GOMA XANTANA. PARTE 2</b>		
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>261</b>
	OBJECTIVO .....	262
<b>2</b>	<b>MATERIAIS &amp; MÉTODOS.....</b>	<b>263</b>
2.1	MATERIAIS .....	263
2.2	EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO .....	263
2.3	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE PELLETS.....	263
2.3.1	TAMISAÇÃO .....	263
2.3.2	DENSIDADE PICNOMÉTRICA DAS PARTÍCULAS .....	264
2.3.3	ESTUDO DE POROSIMETRIA .....	264
2.3.4	POROSIDADE INTRAGRANULAR .....	264
2.3.5	RESISTÊNCIA À FRACTURA .....	264
2.3.6	ANÁLISE POR IMAGEM .....	265

2.3.7	RUGOSIDADE DE SUPERFÍCIE.....	265
2.3.8	ÁREA SUPERFICIAL ESPECÍFICA .....	265
2.3.9	ÍNDICE DE COMPRESSÃO .....	265
2.4	PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE <i>PELLETS</i> .....	266
2.5	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE COMPRIMIDOS DE <i>PELLETS</i> .....	266
2.5.1	RESISTÊNCIA À FRACTURA .....	266
2.5.2	POROSIDADE TOTAL.....	267
2.6	MICROSCOPIA .....	267
2.7	ENSAIO DE DISSOLUÇÃO .....	267
2.8	DESENHO EXPERIMENTAL .....	267
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>268</b>
3.1	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE <i>PELLETS</i> .....	268
3.1.1	DENSIDADE PICNOMÉTRICA .....	272
3.1.2	ESTUDO DE POROSIMETRIA .....	272
3.1.3	POROSIDADE INTRAGRANULAR .....	276
3.1.4	RESISTÊNCIA À FRACTURA .....	277
3.1.5	ESFERICIDADE.....	279
3.1.6	RUGOSIDADE.....	283
3.2	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE COMPRIMIDOS DE <i>PELLETS</i> .....	286
3.2.1	COMPRESSÃO DE <i>PELLETS</i> .....	286
3.2.2	COMPACTAÇÃO DE <i>PELLETS</i> .....	292
3.3	ENSAIO DE DISSOLUÇÃO .....	294
3.4	CARACTERIZAÇÃO DA LIBERTAÇÃO .....	297
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>305</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>306</b>
<b>CAPÍTULO VIII</b>		
<b>PROPRIEDADES FÍSICAS DE <i>PELLETS</i> CONTENDO GOMA XANTANA. PARTE 3</b>		
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>313</b>
	OBJECTIVO .....	313
<b>2</b>	<b>MATERIAIS &amp; MÉTODOS.....</b>	<b>315</b>

2.1	MATERIAIS .....	315
2.2	EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO .....	315
2.3	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE <i>PELLETS</i> .....	315
2.3.1	TAMISAÇÃO .....	315
2.3.2	DENSIDADE PICNOMÉTRICAS DAS PARTÍCULAS .....	315
2.3.3	ESTUDO DE POROSIMETRIA .....	316
2.3.4	POROSIDADE INTRAGRANULAR .....	316
2.3.5	RESISTÊNCIA À FRACTURA .....	316
2.3.6	ANÁLISE POR IMAGEM .....	316
2.3.7	RUGOSIDADE DE SUPERFÍCIE.....	316
2.3.8	ÁREA SUPERFICIAL ESPECÍFICA .....	317
2.3.9	ÍNDICE DE COMPRESSÃO .....	317
2.3.10	DESAGREGAÇÃO DE <i>PELLETS</i> A PARTIR DE COMPRIMIDOS DE <i>PELLETS</i> .....	317
2.4	PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE <i>PELLETS</i> .....	317
2.5	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE COMPRIMIDOS DE <i>PELLETS</i> .....	317
2.5.1	RESISTÊNCIA À FRACTURA .....	317
2.5.2	POROSIDADE TOTAL.....	317
2.5.3	MORFOLOGIA DE SUPERFÍCIE .....	318
2.6	MICROSCOPIA .....	318
2.7	ENSAIO DE DISSOLUÇÃO .....	318
2.8	ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE .....	318
2.8.1	PROTOCOLO ANIMAL .....	318
2.8.2	ADMINISTRAÇÃO ORAL E COLHEITA DE AMOSTRAS SANGUÍNEAS.....	319
2.8.3	EQUIPAMENTO E CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS .....	320
2.8.4	PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES PADRÃO E AMOSTRAS PLASMÁTICAS .....	320
2.8.5	VALIDAÇÃO DO MÉTODO.....	321
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>325</b>
3.1	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE <i>PELLETS</i> .....	325
3.1.1	ESFERICIDADE.....	325
3.1.2	RUGOSIDADE.....	325

3.1.3	RESISTÊNCIA À FRACTURA E ESTRUCTURA POROSA.....	328
3.2	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE COMPRIMIDOS DE <i>PELLETS</i> .....	329
3.2.1	COMPRESSÃO E COMPACTAÇÃO DE <i>PELLETS</i> .....	329
3.3	ENSAIO DE DISSOLUÇÃO .....	337
3.4	CARACTERIZAÇÃO DA LIBERTAÇÃO DO PRINCÍPIO ACTIVO.....	339
3.5	ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE .....	343
<b>4</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>346</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>348</b>
	<b>CONCLUSÃO GERAL .....</b>	<b>354</b>
	<b>PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>362</b>



## AGRADECIMENTOS

Os trabalhos apresentados nesta dissertação foram realizados no Laboratório de Galénica e Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra. Alguns estudos foram realizados no *Department of Pharmaceutics, The School of Pharmacy, University of London*, Reino Unido.

Agradeço gentilmente o financiamento concedido pela Fundação Para a Ciência e a Tecnologia, Ministério da Ciência, Inovação e do Ensino Superior, Portugal, sob a forma de bolsa de doutoramento, Programa Praxis XXI (BD/18171/98).

Os meus sinceros e estimados agradecimentos ao Professor Doutor João José Simões de Sousa pela oportunidade de trabalhar num projecto interessante e instigante e pela sua valiosa e dedicada orientação técnico-científica desde o início das actividades até à revisão da presente dissertação. O meu sincero reconhecimento pelo seu contributo, palavras e ensinamentos durante a minha permanência em Portugal. Em especial, estimo a sua sempre boa disposição e o entusiasmo durante toda a evolução das actividades e sobretudo pelas suas virtudes que me inspiraram com alento, motivação e determinação particularmente nos momentos de desânimo.

Ao Professor Doutor Adriano de Sousa, manifesto o meu reconhecimento pelo acolhimento no Laboratório de Galénica e Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

À Professora Doutora Maria Eugénia Pina e ao Professor Doutor Francisco Veiga, expresso a minha gratidão e sinceros agradecimentos pelo incentivo e pelas orientações científicas e pessoais sempre oportunas.

À Professora Lúcia Costa Noblat, o meu estimado apreço pelo seu apoio, incentivo e confiança que proporcionaram a minha vinda à Portugal e a oportunidade de realização deste projecto de doutoramento.

## AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Fridrum Podczeck pelo rigor de seu contributo, sua apreciação crítica e pelo acolhimento no *Department of Pharmaceutics, The School of Pharmacy, University of London*, Reino Unido. O meu sincero agradecimento pela facultação dos meios técnicos necessários à realização de estudos de caracterização de *pellets*.

À Sra. D. Maria de Lurdes Silva, expresse meus agradecimentos pela disponibilidade, pela boa disposição e pela importante e experiente ajuda técnica na manutenção e manipulação dos animais de laboratório para os estudos de biodisponibilidade.

Ao Professor Doutor Amílcar Falcão, agradeço reconhecidamente o seu valioso contributo na análise dos resultados dos estudos de farmacocinética.

À Labialfarma, Laboratório de Biologia Alimentar e Farmacêutica, Lda., meu estimado agradecimento pelo apoio, a confiança e a concessão de tempo para a conclusão da escrita da presente dissertação.

Ao amigo Giovanni Urbani, agradeço a sua disponibilidade e o contributo na concepção gráfica da presente dissertação.

A todos os funcionários da Biblioteca da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, o meu sincero agradecimento pela permanente disponibilidade e simpatia.

Aos meus colegas do Laboratório de Galénica e Tecnologia Farmacêutica, agradeço pelo acolhimento, a amizade, e o espírito de apoio mútuo compartilhados sempre num agradável ambiente de trabalho.

Aos meus amigos, rendo-lhes a mais terna das gratidões.

À minha família, especialmente os meus Pais e irmãos, devoto a minha eterna gratidão pelo apoio incondicional e constante. O meu profundo reconhecimento pelo incentivo e inestimável amparo, pela compreensão e tolerância e pelo carinho com que sempre me ofertaram mesmo separados pelo oceano.

**Alguns dos resultados apresentados nesta dissertação constam nas seguintes publicações:**

Santos, H., Veiga, F., Pina, M<sup>a</sup> E., Podczecck, F., Sousa, J., 2002. Physical properties of chitosan *pellets* produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables. *Int. J. of Pharm.*, 246, 153-169.

Santos, H., Veiga, F., Pina, M<sup>a</sup> E., Sousa, J.J., 2004. Compaction, compression and drug release characteristics of xanthan gum *pellets* of different compositions. *Eur. J. of Pharm. Sci.*, 21, 271-281.

Santos, H., Veiga, F., Pina, M<sup>a</sup> E., Sousa, J.J., 2005. Compaction, compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen *pellets* comprising xanthan gum as a sustained release agent. *Int. J. of Pharm.*, a aguardar publicação.

Santos, H., Veiga, F., Pina, M<sup>a</sup> E., Sousa, J.J., 2005. Evaluation of compaction and compression of xanthan gum *pellets* - Release characterisation of diclofenac sodium and ibuprofen from tablets made of *pellets*. Submetido ao *Int. J. of Pharm.*

Santos, H., Veiga, F., Pina, M<sup>a</sup> E., Sousa, J.J., 2005. *In vivo* availability of diclofenac sodium and ibuprofen from tablets made of *pellets* comprising xanthan gum as a sustained release agent. Submetido ao *Int. J. of Pharm.*

Santos, H., Veiga, F., Pina, M<sup>a</sup> E., Sousa, J.J., 2004. Obtenção de *pellets* por extrusão e esferonização farmacêutica, Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Rev. Bras. de Ciências Farmacêuticas*, 40(4), 455-470.

Santos, H., Veiga, F., Pina, M<sup>a</sup> E., Sousa, J.J., 2004. Obtenção de *pellets* por extrusão e esferonização farmacêutica, Parte II. Avaliação das características física de *pellets*. Submetido a *Rev. Bras. de Ciências Farmacêuticas*.



Foi investigada a influência da incorporação de diferentes polímeros hidrofílicos, nomeadamente hipromelose, quitosano e goma xantana, e de diferentes excipientes de preenchimento (lactose mono-hidratada, fosfato tricálcico e  $\beta$ -ciclodextrina) sobre a viabilidade de produção de *pellets* de formulações contendo um princípio activo modelo (diclofenac sódico ou ibuprofeno). Análises de variância foram aplicadas para a identificação e avaliação dos factores que determinam as características dos *pellets* produzidos. A preparação dos *pellets* foi realizada segundo um procedimento padrão de extrusão e esferonização. As análises estatísticas dos resultados indicaram que as variáveis de formulação dos tipos concentração do polímero hidrofílico, tipo de excipiente de preenchimento incorporado e a composição do líquido de granulação, influenciaram as diversas características físicas dos *pellets*, nomeadamente densidade, porosidade e estrutura porosa, tensão mecânica de esmagamento, área superficial específica, rugosidade e esfericidade. Não houve qualquer benefício na incorporação dos polímeros hidrofílicos em termos de libertação prolongada do princípio activo. Contudo, os *pellets* de goma xantana quando compactados sob diferentes pressões demonstraram eficiência na libertação prolongada do diclofenac sódico e do ibuprofeno. A deformação permanente e a densificação foram os mecanismos relevantes envolvidos no processo de compressão dos *pellets*. A libertação prolongada dos princípios activos só foi possível devido ao comportamento monolítico dos comprimidos. A libertação de diclofenac sódico a partir de comprimido de *pellets* de goma xantana foi anómala enquanto que a libertação de ibuprofeno foi do tipo *super caso II*. O mecanismo de difusão foi predominante na libertação de diclofenac sódico nas primeiras horas de dissolução sendo superado pela erosão até o fim da dissolução. Por outro lado, a erosão foi o mecanismo de libertação para o ibuprofeno que prevaleceu desde o início até ao fim da dissolução. O estudo de biodisponibilidade oral em modelo animal demonstrou uma coerente correlação com os estudos *in vitro*. A absorção de diclofenac sódico a partir de comprimidos de *pellets* de goma xantana foi prolongada e apresentou um discreto pico de concentração plasmática 6 h após a administração e um tempo de semi-vida plasmática de 8,28 h. A absorção de ibuprofeno ocorreu de forma distinta já que se verificou uma absorção lenta do princípio activo até aproximadamente 4 h após a administração, seguindo-se um pico agudo de concentração plasmática às 6 h enquanto o tempo de semi-vida plasmática foi prolongado até 8,77 h.



Investigations were undertaken into the influence of the incorporation of one of three hydrophilic polymers namely, hypromellose (Methocel E5 P or Methocel K15M P), chitosan and xanthan gum, and one of three different fillers (lactose monohydrated, tribasic calcium phosphate and  $\beta$ -cyclodextrin) on the ability of formulations containing a model drug (diclofenac sodium or ibuprofen) to produce spherical *pellets* by the process of extrusion and spheronisation. A series of statistically experimental design was employed to allow the identification of the factors which determined the characteristics of the *pellets*. A standardised procedure was employed to prepare the *pellets* with a screen extruder producing the extrudate for spheronisation. Statistical analysis of the results indicated that the formulation variables of the level of the polymer, the type of the model drug and the composition of the binding liquid, influenced several characteristics of the particles namely, *pellet* density, porosity and pore structure of the *pellets*, mechanical tensile strength, specific surface area, roughness and sphericity of the *pellets*. There was no marked advantage to be gained by incorporating the polymers in terms of sustaining drug release. Nevertheless, compaction of *pellets* comprising xanthan gum under different pressures resulted in the sustained release of the model drugs. Such release was the result of the monolithic behaviour of the multi-unit tablets. The drug release mechanism for the diclofenac sodium was anomalous whereas super case-II characterised the release of ibuprofen from the tablets made of *pellets*. The Fickian diffusion mechanism characterised the release of diclofenac sodium during the first hours of dissolution. On the other hand, the relaxational mechanism characterised the release of ibuprofen since the beginning of dissolution. The oral availability studies in rabbits of the tablets made of *pellets* showed good correlation to the in vitro tests. Absorption of diclofenac sodium was sustained and showed a discreet mean peak of plasma concentration at 6 h following administration and the elimination half-life was extended to 8.28 h. Absorption of ibuprofen was sustained but demonstrated a sharp peak of plasma concentration at 6 h while the elimination half-life was extended to 8.77 h.







**PELETIZAÇÃO FARMACÊUTICA**

A administração oral de uma forma farmacêutica é a via mais usual, confortável e conveniente para a libertação de um princípio activo no organismo.

De entre as diversas formas farmacêuticas para a via oral em que os sistemas de libertação de um princípio activo podem ser concebidos, os *pellets* têm despertado um crescente interesse devido às diversas vantagens tecnológicas e terapêuticas apresentadas (**Reynolds, 1970; Bechgaard & Hegermann Nielsen, 1978; Eskilson, 1985; Dietrich, 1989**). Salientam-se as suas óptimas propriedades de escoamento devido principalmente à forma esférica, estreita distribuição de tamanho de partículas, superfície susceptível ao revestimento por película com interesse na protecção entérica ou na libertação prolongada, incorporação de grande quantidade de princípio activo e de princípios activos incompatíveis numa só dosagem farmacêutica, grande dispersão no tracto gastrointestinal com consequente redução da irritação do tracto gastro-intestinal por fármacos irritantes e baixo risco de efeitos adversos por sobredosagem.

O processo de produção de *pellets*, denominado de *peletização*, consiste na aglomeração de pós finos de princípio activo e excipientes em pequenas unidades esféricas assim denominadas de *pellets*. Estas unidades esféricas diferenciam-se do produto obtido no processo de granulação clássica não apenas no que respeita ao processo pelo qual são produzidas, mas também pelas características físicas apresentadas.

O interesse pela utilização de *pellets* como forma farmacêutica remonta à segunda metade da década de 40 do século passado. Em 1952 a *Smith Kline & French* (SKF) lançou no mercado uma nova forma farmacêutica, o *Spansule*, que consistia em cápsulas com *pellets* revestidos que se dissolviam em tempos diferentes. Os *pellets* eram produzidos por um processo de revestimento em camadas a partir de núcleos de açúcar, uma técnica até então não empregada na indústria farmacêutica. Apenas em 1964 a SKF introduziu uma nova técnica para a produção de *pellets* de libertação prolongada baseada no congelamento de um pulverizado de uma solução líquida de lípidos e princípio activo (**Lantz et al., 1964**). Nesta

## APRESENTAÇÃO

mesma altura foi descrita no Japão uma nova técnica para a produção de *pellets* baseada na esferonização de um material cilíndrico obtido por um processo de extrusão de uma massa húmida de princípio activo e excipientes (**Nakahara, 1966**). Estas situações contribuíram assim para o início do desenvolvimento da técnica de extrusão e esferonização farmacêutica. Este processo teve as suas primeiras descrições com aplicação farmacêutica no ano de 1970 em duas publicações clássicas (**Reynolds, 1970; Conine & Hadley, 1970**).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bechgaard, H., Hegermann Nielsen, G., 1978. Controlled-release multiple-units and single-unit doses. A literature review. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 4, 53-67.

Conine, J.W., Hadley, H.R., 1970. Preparation of small solid pharmaceutical spheres. *Drug Cosmet. Ind.*, 106, 38-41.

Dietrich, R., 1989. Food technology transfers to *pellet* production. *Manuf. Chem.*, 60, 29-33.

Eskilson, C., 1985. Controlled release by microencapsulation. *Manuf. Chem.*, 56, 33-39.

Lantz, R.J., Manford, J., 1964. Method for preparing sustained release *pellets* and products thereof. US Patent 3,146,167.

Nakahara, N., 1966. Method and apparatus for making spherical granules. US Patent 3,277,520.

Reynolds, A.D., 1970. A new technique for the production of spherical particles. *Mfg. Chem. Aerosol News*, 41, 40-43.







### 1 PROCESSO DE EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO

A técnica de extrusão e esferonização, apesar de levar à produção de grânulos esféricos, difere da granulação clássica no que diz respeito ao tratamento dado à massa húmida de pós finos de princípio activo e excipientes bem como nos equipamentos usados. Esta técnica é constituída basicamente por cinco operações unitárias, nomeadamente a mistura a seco, malaxagem, extrusão, esferonização e secagem.

#### 1.1 MISTURA DE PÓS E MALAXAGEM

A mistura a seco dos pós e a malaxagem são as primeiras operações unitárias no processo de *peletização* por extrusão e esferonização e consistem na obtenção de uma mistura homogénea dos ingredientes da formulação e de uma massa húmida para a extrusão. A malaxagem é precedida pela mistura dos pós secos de princípio activo e excipientes. Uma vez obtida uma mistura homogénea dos pós, segue-se a adição do líquido de granulação e obtenção da massa humidificada. A malaxagem torna-se necessária para produzir uma massa para compactação por extrusão pelo aumento do tamanho das partículas, diminuição da quantidade de pós em suspensão e, assim, melhorar o fluxo durante o processo. A adição do líquido de granulação deve ser lenta e de forma a garantir uma distribuição uniforme do mesmo. O líquido de granulação deve ser compatível com todos os componentes da mistura de pós, e a sua quantidade deve ser aquela que garanta uma massa humidificada de consistência ideal para a extrusão e, por consequência, a obtenção de um produto intermediário, o produto de extrusão, de características físicas ideais para a esferonização.

Durante a mistura húmida dos pós deve ser assegurado o mínimo de perda de humidade por evaporação. Para isto, o tempo e a velocidade de mistura devem ser controlados a fim de evitar um significativo aumento da temperatura recorrendo-se por vezes à refrigeração do recipiente em que se realiza a operação (**Baert et al., 1991**).

O controlo do tempo e da velocidade de mistura da massa húmida deve também garantir a distribuição homogénea do líquido de granulação. A garantia de uma distribuição homogénea do líquido pode ser conseguida através do armazenamento da massa humidificada em bolsas

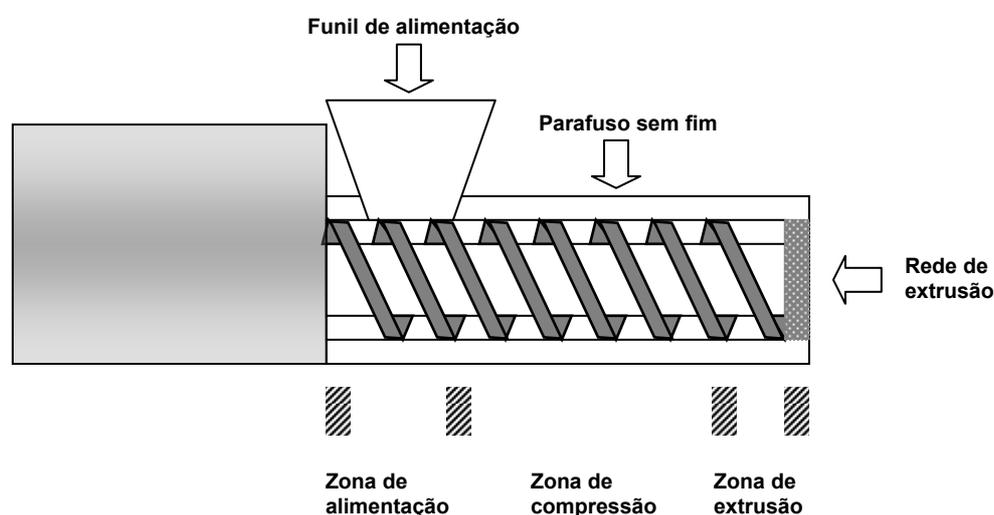
plásticas, devidamente seladas, mantidas em condições ideais para evitar perdas por evaporação, por um tempo igual ou superior a 12 horas (**Bains et al., 1991; Fielden et al., 1989; Fielden et al. 1992a; Fielden et al., 1992b; Fielden et al., 1993; Pinto et al., 1992; Sousa et al., 1996**).

### 1.2 EXTRUSÃO

A extrusão é a fase do ciclo de *peletização* onde a massa humidificada tem sua passagem forçada através de uma rede de orifícios, tendo em vista conceder-lhe uma forma alongada e filamentosa uniforme. A extrusão pode ser descrita através da aplicação de equações teóricas que caracterizam o fluxo de uma massa durante o processo. Esta descrição pode ser altamente valiosa para o entendimento da formulação de sistemas farmacêuticos e para este efeito deve-se utilizar um extrusor adequadamente instrumentalizado.

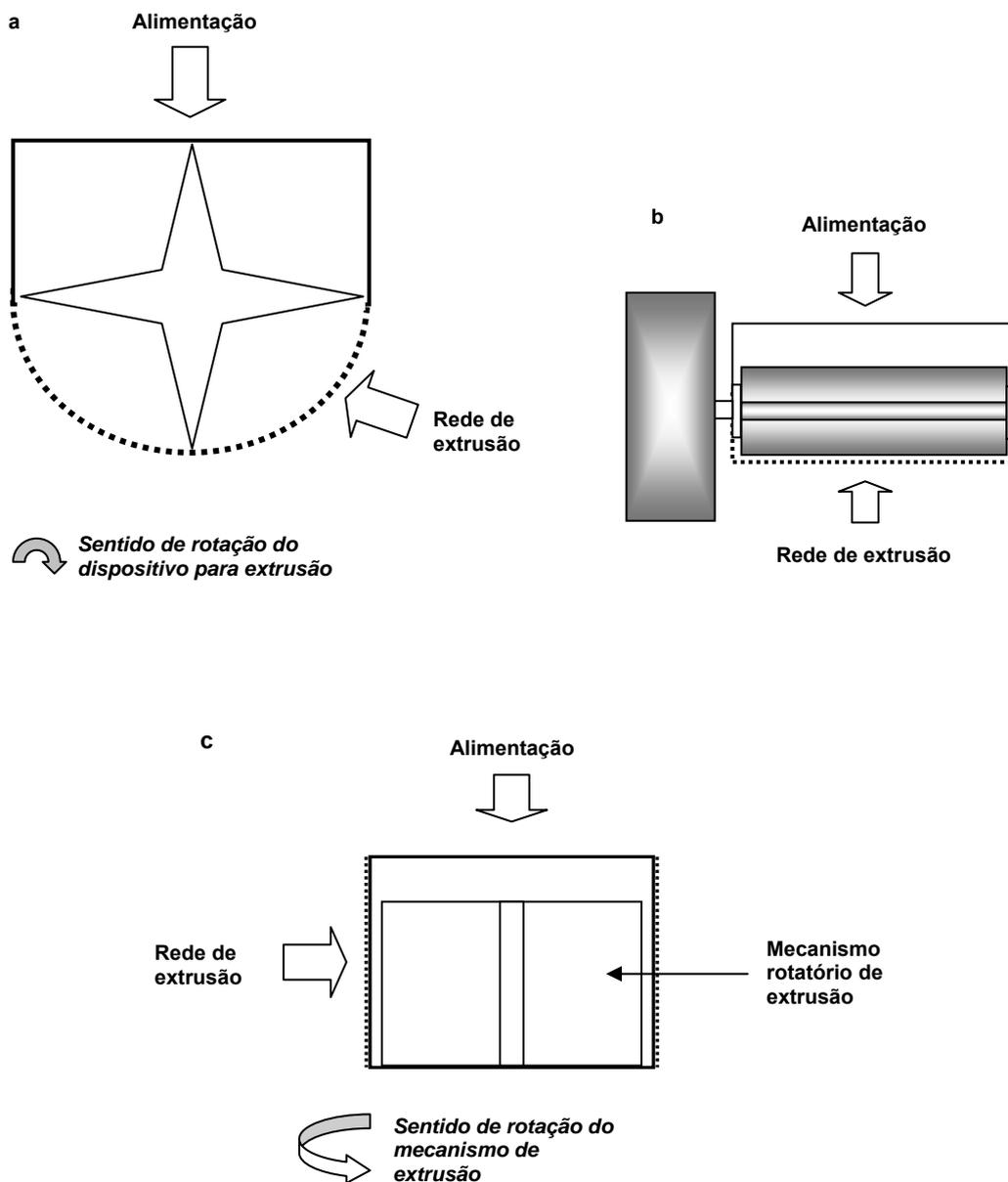
O processo tem início com a alimentação da massa humidificada para o interior do aparelho de extrusão. Por acção de um dispositivo apropriado, a massa é forçada a passar por uma rede ou placa de orifícios de raio (R) e comprimento (C) definidos. Devido à geometria dos orifícios da rede ou placa de extrusão, o comprimento do produto de extrusão irá variar consoante as características físicas da massa de extrusão e da finalidade a ser dada ao mesmo. Para esta finalidade a literatura disponível descreve diversos tipos de extrusores (**Hicks & Freese, 1989; Swarbrick & Boylan, 1992**). São eles:

- Extrusor de parafuso-sem-fim ou parafuso de Arquimedes (**Figura 1**): é composto por um parafuso-sem-fim cuja finalidade é conduzir a massa humidificada até à rede de extrusão exercendo uma pressão que força a passagem da massa através dos orifícios da rede. O dispositivo em forma de parafuso de Arquimedes permite o transporte da massa humidificada desde a zona de alimentação até à zona de extrusão e pode ser do tipo simples ou duplo (**Kleinebudde & Lindner, 1994a e b**). A geometria do parafuso também pode variar de acordo com a compressão pretendida. Um extrusor do tipo parafuso de Arquimedes pode trabalhar sob os mecanismos axial ou radial em relação ao posicionamento da placa de extrusão.



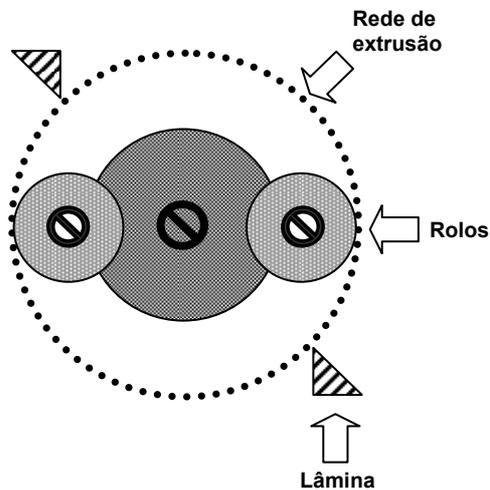
**Figura 1:** Representação de um extrusor de parafuso-sem-fim (vista lateral).

- Extrusor de cesto e extrusor de tamis (**Figura 2**): apesar de serem bastante semelhantes, estes dois tipos de extrusores diferenciam-se entre si tal como as versões axial e radial do extrusor de parafuso de Arquimedes. No extrusor de tamis um mecanismo rotatório ou oscilatório força a passagem da massa humidificada através da rede ou placa de extrusão localizada na base da câmara de extrusão. No extrusor de cesto, a rede de extrusão compõe parte da parede vertical cilíndrica da câmara de extrusão.

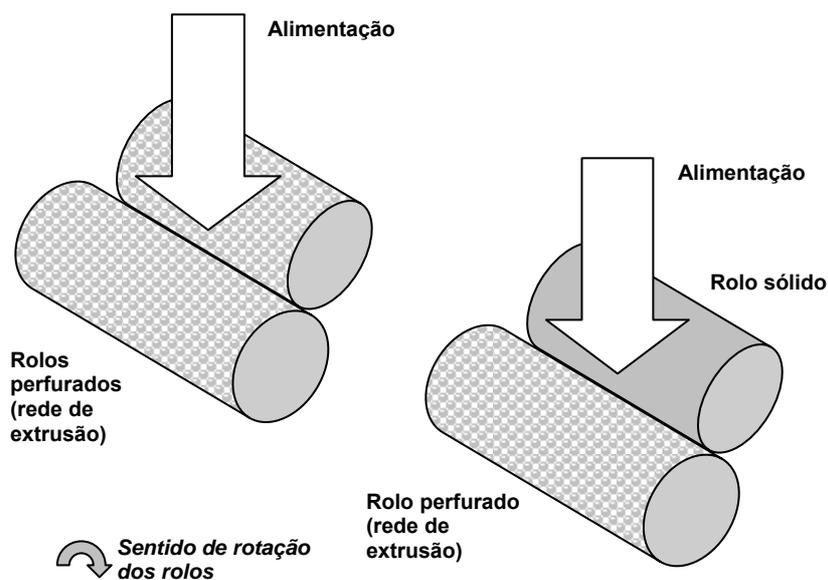


**Figura 2:** Representação do extrusor de tamis: (a) vista frontal (b) vista lateral; representação do extrusor de cesto: (c) vista frontal.

- Extrusor de rolos (**Figuras 3 e 4**): são descritas três versões para este tipo de extrusor. Uma primeira versão é constituída por uma rede circular perfurada que gira em torno dos rolos que, por sua vez, giram em torno dos próprios eixos (**Figura 3**). Numa variação deste tipo de extrusor, a rede circular de extrusão permanece fixa numa base e apenas os rolos realizam movimento: um de rotação sobre o próprio eixo e outro de translação sobre a superfície interna circular da rede de extrusão. Numa segunda versão deste tipo de extrusor, o rolo encontra-se em posição externa à rede de extrusão ou dois rolos são perfurados e denteados (semelhantes a engrenagens) (**Figura 4**). Uma terceira versão é constituída por rolos posicionados sobre uma placa perfurada de extrusão que permanece imóvel.

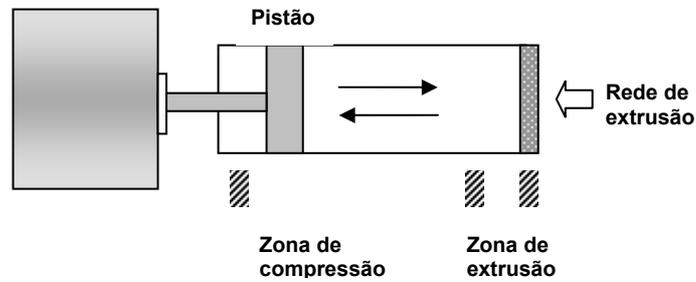


*Figura 3: Representação de um extrusor de rolos (vista superior).*



*Figura 4: Representação de extrusores de rolos.*

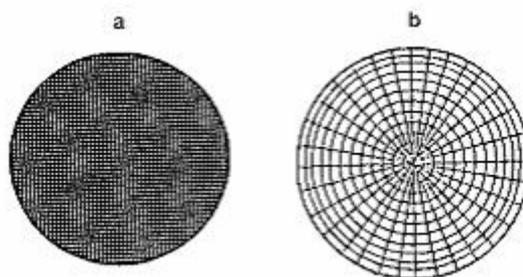
- Extrusor de pistão (**Figura 5**): consiste num sistema cilíndrico com um pistão no seu interior que comprime e consolida a massa humidificada forçando a sua passagem através dos orifícios da placa de extrusão.



*Figura 5: Representação de um extrusor de pistão (vista lateral).*

### 1.3 ESFERONIZAÇÃO

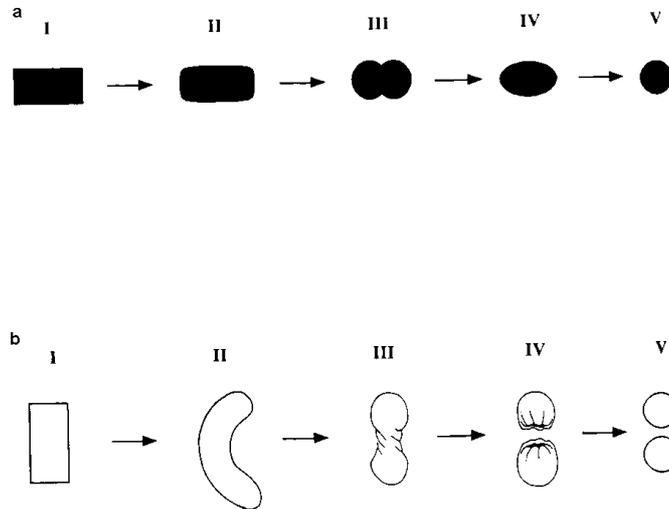
De entre os esferonizadores descritos na literatura, todos apresentam a similaridade de configuração, ou seja, uma placa rotatória como base no interior de uma câmara cilíndrica. O diâmetro da placa rotatória é variável e, conforme a escala de trabalho, pode variar dos 10 aos 1000 cm. Contudo, o trabalho com placas de esferonizações de grandes dimensões pode representar uma desvantagem uma vez que a sua limpeza e remoção podem ser trabalhosas. Todos os esferonizadores possuem a parede interior vertical do cilindro lisa e polida. A placa de esferonização pode ser amovível e variar na configuração, nomeadamente de ranhuras radiais ou de ranhuras perpendiculares (**Figura 6**).



**Figura 6:** Placas de esferonização: (a) de ranhuras perpendiculares e (b) de ranhuras radiais.

Um ciclo típico de esferonização consiste em processar uma quantidade pré-determinada de produto de extrusão até que seja alcançado o grau de esferonização desejado. O processo tem início quando, por acção da placa de esferonização, o produto de extrusão é quebrado em comprimentos uniformes que são gradualmente moldados na forma esférica por processo semelhante à deformação plástica. A esferonização pode ser dividida em diferentes estágios sequenciais: numa primeira fase o produto de extrusão cilíndrico é quebrado em dimensões menores e de igual comprimento ao seu diâmetro para ter então as suas extremidades arredondadas; segue-se a formação de uma estrutura em forma de haltere que é moldada até à forma elíptica e finalmente na forma esférica (**Rowe, 1985**) (**Figura 7**). Um outro mecanismo é sugerido para a formação de *pellets* (**Baert & Remon 1993**) e implica a formação de cilindros de produto de extrusão de extremidades arredondadas que sofrem uma torção central e quebra em duas porções semi-esféricas. Estas unidades são finalmente moldadas e polidas em

esferas por acção das forças de rotação e fricção proporcionadas durante o processo (**Figura 7**).



**Figura 7:** Mecanismos de formação de pellets por esferonização. (a) Esquema sugerido por Rowe (1985) – I, cilindro; II, cilindro de extremidades arredondadas; III, haltere; IV, elipse; V, esfera. (b) Esquema sugerido por Baert & Remon (1993) – I, cilindro; II, corda; III, haltere; IV, esfera com cavidade; V, esfera.

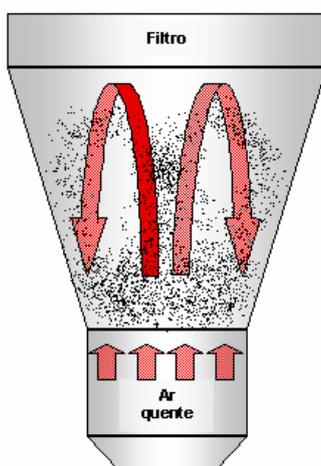
A acumulação de humidade ou de solventes orgânicos no interior da câmara do esferonizador pode conduzir à aglomeração dos *pellets* e conseqüente perda do produto. Para evitar esta situação, pode-se dispor de um sistema de aquecimento da parede do tambor de esferonização. A refrigeração da parede da câmara de esferonização pode ser feita quando se trabalha com produtos termossensíveis com o propósito de remover o calor gerado durante o processamento. Para remover alguma humidade superficial das partículas pode-se introduzir ar seco sob a placa de esferonização. Neste caso a placa deve ser perfurada ou possuir canais ou ranhuras para a passagem do ar seco ou ainda o ar seco pode circular no intervalo existente entre a parede interna da câmara cilíndrica e a periferia da placa de esferonização.

#### 1.4 SECAGEM

Os *pellets* produzidos na fase final de esferonização são seguidos prontamente para a fase final do processamento de extrusão e esferonização farmacêutica que é a secagem. A secagem dos *pellets* pode ser feita à temperatura ambiente ou elevada e em leito estático ou dinâmico. A escolha da temperatura e do leito em que será realizada a secagem irá determinar algumas

das características físicas finais dos *pellets*. Portanto, esta escolha deverá ser criteriosa devendo-se ter em consideração algumas propriedades físico-químicas dos componentes da formulação.

Para a secagem à temperatura ambiente basta apenas a utilização de uma câmara ou estufa que permita o controlo do ambiente. Quando a opção é a secagem à temperatura elevada em leito estático pode-se também utilizar uma estufa preferencialmente com circulação forçada de ar (principalmente quando se utilizam solventes orgânicos para o processamento) ou com um material higroscópico para a absorção da humidade do ambiente de secagem. A opção por uma secagem em leito dinâmico (fluidificado) requer a utilização de um sistema que permita a introdução de ar seco a uma temperatura determinada dentro de uma câmara e assim promover a secagem do material produzindo ao mesmo tempo o seu constante movimento (Figura 8).



*Figura 8: Representação da secagem em leito fluidificado.*

## 2 FACTORES QUE INFLUENCIAM AS CARACTERÍSTICAS DOS PELLETS

### 2.1 MATÉRIAS-PRIMAS

Os adjuvantes ou excipientes são usados em formulações farmacêuticas com o propósito de facilitarem a produção ou mesmo conferirem ou favorecerem determinadas características da forma farmacêutica e/ou promoverem a libertação do princípio activo num local específico após ou durante um determinado período de tempo. Portanto, para se ter um produto farmacêutico

de características físicas e biológicas adequadas devem-se incorporar na fórmula farmacêutica excipientes que exerçam funções específicas.

Os excipientes empregados na formulação de *pellets* são tipicamente aqueles empregados na formulação de comprimidos ou cápsulas. Considerações devem ser tomadas pelo formulador a respeito das propriedades físico-químicas dos excipientes e do princípio activo pretendidos para a formulação. O bom entendimento dessas propriedades é crucial para o desenvolvimento de produtos *peletizados*.

Vários factores devem ser considerados na determinação do tipo de processo de *peletização*, nomeadamente a dose pretendida e as propriedades físico-químicas do princípio activo (**Sousa et al., 2002a**). A selecção dos excipientes merece igual consideração visto que são normalmente os excipientes que levam à formação de *pellets* de forma, dureza e integridade adequadas.

Para a produção de *pellets* de boa qualidade é imperativo que a massa húmida inicial possua plasticidade suficiente para se produzir um bom produto de extrusão e que este seja fragmentado de maneira homogénea durante a esferonização. Normalmente, para se conferir uma plasticidade adequada à massa, incorpora-se celulose microcristalina à formulação farmacêutica (**Sonaglio et al., 1995; Jover, et al., 1996; Kleinebudde, 1997; Hasznos, 1998; Pinto, 1998; Basit et al., 1999; Kleinebudde et al., 1999; El-Saleh et al., 2000; Berggren & Alderborn, 2001a; Gomez-Carracedo et al., 2001; Heng & Koo, 2001; Koo & Heng, 2001 Alvarez et al., 2002; MacRitchie et al., 2002**). **Basit et al. (1999)** estudaram a possibilidade de produção de *pellets* de ranitidina com ou sem celulose microcristalina na formulação. A alta concentração deste componente permitiu a produção de *pellets* mais esféricos, mais resistentes e menos friáveis. Contudo, os *pellets* produzidos sem a celulose microcristalina tiveram uma distribuição de tamanho e forma superiores àqueles produzidos com a celulose.

A utilização da celulose microcristalina também pode ser acompanhada por um polímero hidrófilo visando, assim, a melhoria da extrusão e esferonização por tornar estes processos menos sensíveis a pequenas alterações das variáveis de processo. Para além disso, melhora o

rendimento e a esfericidade dos *pellets* resultantes especialmente quando se pretende incorporar uma grande quantidade de princípio activo (> 80%) à formulação (Funck *et al.*, 1991; Law & Deasy, 1998; Santos *et al.*, 2002).

A natureza do diluente utilizado é também um factor estudado na formulação de *pellets* (Fielden *et al.* 1989; Baert *et al.*, 1992a; Junnila *et al.*, 2000; Santos *et al.*, 2002; Sousa *et al.*, 2002a; Sousa *et al.*, 2002b). Para a selecção de um diluente é essencial que este seja compatível com os restantes componentes da formulação e estável para as condições de operação. Os diluentes podem ser de natureza solúvel ou insolúvel em água e são utilizados não apenas com a finalidade de completar o volume ou a massa da formulação mas também proporcionam um aumento ou diminuição da densidade e até mesmo facilitam o processo de formação do *pellet*. No entanto, existe a possibilidade do diluente exceder as suas funções e assim contribuir para um aumento da taxa ou duração da libertação do fármaco. A lactose e o amido são os diluentes usualmente empregados em formulações de *pellets*. No entanto, outros diluentes podem ser utilizados de acordo com as características que se deseja conferir aos *pellets* resultantes. Por exemplo, o *amido de milho ceroso* pode ser utilizado como diluente e assim resultar numa redução da quantidade de celulose microcristalina numa formulação de *pellets* para extrusão e esferonização, o que possibilita a redução dos custos de produção quando se utiliza uma baixa quantidade de princípio activo (Junnila *et al.*, 2000).

### 2.2 LÍQUIDO DE GRANULAÇÃO E HUMIDADE DA MASSA DE EXTRUSÃO

O líquido de granulação é necessário para conferir a humidade necessária à massa de pós de uma formulação tornando-a mais coesa e ao mesmo tempo de qualidades imprescindíveis para o processamento e produção de *pellets* de qualidades aceitáveis. Normalmente a água é utilizada como líquido de granulação (Iyer *et al.*, 1996; Sousa *et al.*, 1996; Varshosaz *et al.*, 1997b). No entanto, soluções hidroalcoólicas ou apenas álcool podem também ser utilizados como o mesmo propósito (Goodhart *et al.*, 1973; Briquet *et al.*, 1986; Millili & Schwartz, 1990; Elbers *et al.*, 1992; Santos *et al.*, 2002).

A humidade da massa e a humidade do produto de extrusão podem ser determinantes para o processamento sobretudo aquando da esferonização. A humidade da massa pode ser enquadrada entre limites mínimo e máximo para a produção de *pellets*. Quando esta humidade é inferior a um limite mínimo ocorrerá a formação de grande quantidade de pós durante a esferonização do produto de extrusão ou mesmo uma esferonização incompleta do produto de extrusão devido a uma insuficiência de plasticidade superficial das partículas. Ou seja, durante a esferonização o líquido de granulação que constitui o produto de extrusão não migra para a superfície da partícula em formação em quantidade suficiente para conferir a plasticidade superficial necessária para o sucesso da operação. Quando a humidade é excessiva, superior a um limite máximo, ocorrerá uma migração excessiva de líquido para a superfície do *pellet* em formação levando à aglomeração dos *pellets* uns aos outros e à parede do esferonizador ou, na pior das hipóteses, a aglomeração total da massa. Por este motivo, há necessidade de se obter uma massa húmida de plasticidade adequada para o processamento. Para avaliar a conformidade da massa humidificada, pode-se recorrer à caracterização das propriedades reológicas da massa uma vez que a plasticidade é uma das características que se relaciona intimamente com a humidade da massa (Harrison *et al.*, 1987).

### 2.3 TIPO DE EXTRUSOR

A escolha do tipo de extrusor baseia-se na qualidade e características desejadas para o produto de extrusão bem como no destino a ser dado ao produto intermédio. Tratando-se da técnica de extrusão e esferonização, é desejável obter um produto de extrusão de densidade apropriada à esferonização. Assim, a utilização do extrusor de rolos parece ser adequada a este propósito devido à combinação de uma extrusão com baixa pressão, desenvolvimento de baixa quantidade de calor e a mínima movimentação de água aliada à alta densificação do produto (Swarbrick & Boylan, 1992; Thoma & Ziegler, 1998b). A utilização de um extrusor instrumentalizado é bastante útil quando é necessário controlar alguns dos parâmetros do processo como a temperatura, o tamanho, a forma, o peso e a densidade do produto de extrusão.

Diversas publicações avaliam a utilização de diferentes tipos de extrusores (**Reynolds, 1970**; **Rowe, 1985**; **Baert et al., 1992b**; **Fielden et al., 1992b**; **Hellén et al., 1992**, **Baert et al., 1993b**; **Hellén et al., 1993c e d**; **Sonaglio et al., 1997**; **Thoma & Ziegler, 1998a**; **Thoma & Ziegler, 1998b**; **Nürnberg & Wunderlich, 1999a**; **Nürnberg & Wunderlich, 1999b**). Os estudos comparativos entre extrusores de parafuso axial ou radial apresentados por **Reynolds (1970)** e **Rowe (1985)** demonstraram a obtenção de um produto mais denso a partir do sistema axial. Para uma mesma comparação, **Sonaglio et al. (1997)** verificaram que o sistema axial produz uma maior variação de temperatura e um maior tempo de extrusão. Quando na análise da influência do tamanho das partículas e do conteúdo de princípio activo da mistura verificou-se que o tamanho das partículas é um factor importante para o processamento em ambos os sistemas de extrusão, o que sugere que a extrudabilidade de uma massa não depende apenas de sua plasticidade mas também do tipo de extrusor empregado. Assim, de acordo com **Sonaglio et al. (1997)**, a escolha do sistema de extrusão de parafuso simples será dependente da quantidade de princípio activo e da solubilidade aquosa deste. Os estudos sobre o processo de extrusão de **Thoma & Ziegler (1998a e b)**, onde foram avaliadas as características do produto de extrusão e a influência destas sobre a qualidade dos *pellets* produzidos a partir de diferentes tipos de extrusores nomeadamente, um extrusor de rolos, um extrusor de parafuso simples axial e outro radial, revelaram que o extrusor de rolos e o extrusor de parafuso de sistema radial produziram *pellets* de tamanho médio e granulometria similares. No entanto, observou-se que os *pellets* produzidos por intermédio do extrusor de rolos ou do extrusor de parafuso simples axial foram significativamente mais densos em comparação aos produzidos por intermédio de um extrusor de parafuso simples radial. Os produtos de extrusão produzidos num extrusor de rolos e num extrusor de pistão podem não ser equivalentes devido às diferenças de processamento das massas húmidas (**Fielden et al., 1992b**). A comparação entre as propriedades de esferonização dos produto de extrusão de uma mesma massa ternária (celulose microcristalina, lactose e água) obtidos a partir de um extrusor de pistão instrumentalizado e um extrusor de rolos realizada por **Fielden et al. (1992b)**, exemplifica a possibilidade de utilização do extrusor de pistão instrumentalizado para a avaliação das propriedades de escoamento e esferonização de uma massa. Verificou-se também que se uma determinada formulação pode ser processada em pequena escala num extrusor de pistão, a

transposição para uma escala industrial num extrusor de rolos nem sempre é viável. Ou seja, aquelas formulações que necessitam de condições de processo mais sensíveis poderão falhar aquando da transposição de escala.

### 2.4 VELOCIDADE, TEMPERATURA E REDE DE EXTRUSÃO

Não apenas o tipo de extrusor empregado para o processo de extrusão, como o exemplificado na secção anterior, mas também as variáveis de processo nomeadamente, a velocidade de extrusão, a configuração da rede de extrusão e a temperatura de extrusão podem influenciar de forma significativa as propriedades do produto de extrusão e, por consequência, as propriedades dos *pellets*, servindo assim de um útil meio de pesquisa.

**Malinowski & Smith (1975)** demonstraram que a velocidade de extrusão para uma determinada massa húmida influencia a temperatura na rede de extrusão durante a operação. Para este caso, o aumento da velocidade de extrusão provocou um aumento da temperatura de extrusão. Esta observação é de grande importância quando se trabalha com substâncias termosensíveis.

A pressão, necessária para a extrusão, e a consequente densificação do produto intermediário é igualmente influenciada pela velocidade de extrusão (**Pinto et al., 1992; Hileman et al., 1993a**). Contudo, **Hileman et al. (1993a)** verificaram que para a extrusão de uma dada massa húmida num extrusor de cesto, a densidade dos *pellets* se mostrou independente das condições de extrusão (velocidade de extrusão e razão *Comprimento/Raio* dos orifícios da rede de extrusão). A qualidade do produto de extrusão parece ser amplamente influenciada pela velocidade de extrusão. O aumento da velocidade de extrusão leva ao aumento pronunciado dos defeitos de superfície do produto de extrusão (rugosidade e a denominada “pele de tubarão”) que diminuem a qualidade do produto final por promoção da quebra irregular do produto de extrusão durante a operação de esferonização (**Harrison et al., 1985a; Harrison et al., 1985b**).

O efeito lubrificante da água é afectado pela velocidade de extrusão (**Pinto et al., 1992**). O aumento da velocidade de extrusão dificulta a migração da água através da massa em

extrusão impedindo, assim, o exercício do efeito lubrificante daquela durante a operação. A configuração da rede de extrusão parece não ter qualquer influência sobre a humidade do produto de extrusão (**Malinowski & Smith, 1975**). Ainda de acordo com **Malinowski & Smith (1975)** o aumento do diâmetro dos orifícios da rede de extrusão resulta em *pellets* de maior distribuição de tamanho quando conjugada a uma baixa velocidade de extrusão. No entanto, a diminuição do diâmetro destes orifícios não demonstra qualquer alteração na distribuição de tamanho das partículas. O aumento do diâmetro dos orifícios da rede de extrusão também pode acarretar um aumento do volume aparente dos *pellets* (**Sonaglio et al., 1995**) e demonstra grande influência na friabilidade e na razão de dissolução do princípio activo (**Nochè et al., 1994**).

**Pinto et al. (1992)** analisaram o efeito do comprimento dos orifícios da rede mantendo-se fixo o diâmetro. Assim, observou-se que para o aumento deste comprimento, com o aumento da velocidade de extrusão, ocorreu um aumento da força de extrusão. Neste mesmo estudo observou-se uma influência mínima do comprimento dos orifícios sobre a distribuição de tamanho dos *pellets*.

A variação da razão C/R dos orifícios de uma rede de extrusão terá isoladamente efeitos pronunciados sobre a qualidade do produto de extrusão. Uma matriz de baixa razão C/R promoverá uma densificação insuficiente e consequente obtenção de um produto de extrusão de baixa qualidade, com defeitos de superfície, muito sensível às condições de esferonização e variabilidade do tamanho dos *pellets*.

### 2.5 PLACA, VELOCIDADE, TEMPO E CARGA DE ESFERONIZAÇÃO

Diversos estudos dentro da literatura disponível salientam a aplicação de modelos estatísticos experimentais para a avaliação das variáveis do processo de esferonização, nomeadamente a velocidade de rotação da placa de esferonização, o tempo de esferonização e a carga de esferonização (**Miayke et al., 1973; Malinowski & Smith, 1975; Chariot et al., 1987; Bains et al., 1991; Hasznos et al., 1992; Baert et al., 1993b; Barrau et al. 1993; Hellén et al., 1993a e b; Hileman et al., 1993; Nochè et al., 1994; Sonaglio et al., 1995**). Muitos desses trabalhos

relacionam as variáveis de processo de esferonização de um material produto de extrusão com as características físicas do produto obtido. A correlação entre estas variáveis e a qualidade do produto só se torna relevante quando os aspectos críticos que envolvem o processo de extrusão e esferonização são devidamente identificados. Sendo a selecção do extrusor um dos factores críticos, visto que estes não são simplesmente intercambiáveis, o produto de extrusão obtido para uma determinada massa húmida pode apresentar-se mais ou menos sensível às condições de esferonização consoante o sistema e as condições do processo de extrusão.

A placa de esferonização é fundamental para o processo. No entanto, não existem estudos que identifiquem a melhor configuração da placa para a obtenção de *pellets* com qualidades aceitáveis.

Observa-se que, o aumento da velocidade de esferonização se relaciona com o aumento do diâmetro médio dos *pellets* produzidos ao mesmo tempo em que ocorre a diminuição da produção de pós finos durante a esferonização. A utilização de velocidades altas pode resultar na produção de *pellets* de pequeno tamanho (Malinowski & Smith, 1975; Wan *et al.*, 1993; Sonaglio *et al.*, 1995; Umprayn *et al.*, 1999).

Noutros estudos revela-se a influência da variação da velocidade de esferonização sobre a densidade, friabilidade, propriedades de escoamento, dureza, esfericidade, porosidade e morfologia superficial de *pellets*. A optimização da velocidade de esferonização, entre um valor insuficiente para a promoção da densificação adequada à obtenção de esferas e um valor excessivo que leva à aglomeração dos *pellets* individualizados, pode ser conseguida com o propósito de se atingir a condição ideal (Rowe, 1985; Hileman *et al.*, 1993a).

O tempo de esferonização revela-se um factor importante para a produção de *pellets* e os seus efeitos foram estudados para diversas formulações de misturas com celulose microcristalina. O aumento do diâmetro médio de *pellets* foi observado por O'Connor *et al.* (1984) e Wan *et al.* (1993) enquanto que Bianchini *et al.* (1992) observaram a produção de *pellets* mais homogéneos em termos de uma distribuição de tamanho mais estreita. No entanto, o tempo de esferonização pode influenciar a obtenção de uma fracção de tamanho específica (Malinowski

**& Smith, 1975; Chariot et al., 1987; Hasznos et al., 1992; Baert et al., 1993a; Ku et al., 1993; Umprayn et al., 1999).**

Da mesma forma que a velocidade, o tempo de esferonização pode ocasionar mudanças nas propriedades de empacotamento dos *pellets* (**Malinowski & Smith, 1975; Chapman et al., 1986; Hellén et al., 1993a**). Uma das características dos *pellets* usualmente avaliada é a esfericidade. Neste contexto, vários estudos apontam para a melhoria da esfericidade dos *pellets* em simultâneo com o aumento do tempo de residência do produto no esferonizador (**Lövgren & Lundberg, 1989; Baert et al., 1993a; Hellén & Yliruusi, 1993, Hileman et al., 1993a e b; Wan et al., 1993; Umprayn et al., 1999**). Outro aspecto notado para um aumento do tempo de esferonização de um produto de extrusão é a produção de *pellets* de melhor morfologia superficial, ou seja, a superfície do *pellet* torna-se mais polida (**Umprayn et al., 1999**).

A carga de esferonização, ou seja, a massa de produto de extrusão destinada ao processamento de esferonização, constitui um outro factor relevante para o processo. **Chariot et al. (1987)** demonstraram que uma baixa carga de esferonização juntamente com o aumento da velocidade proporcionou uma diminuição na obtenção de *pellets* de uma fracção de tamanho específica. Por outro lado, uma elevada carga de esferonização associada a um prolongamento do tempo de esferonização proporcionam um aumento daquela mesma fracção de tamanho de *pellets*. **Hasznos et al. (1992)** demonstraram um aumento do diâmetro médio de *pellets* para um aumento da carga de esferonização. **Barrau et al. (1993)** analisaram a influência da carga de esferonização na distribuição de tamanhos e qualidades dos *pellets*. Neste estudo, demonstrou-se que a distribuição de tamanho e o rendimento de uma fracção específica (1,25 – 1,60 mm) não foram influenciados pela variação da carga de esferonização. O processamento com uma carga correspondente a 80% da capacidade do esferonizador maximizou o rendimento da fracção de trabalho enquanto que uma carga mínima de 20% aumentou o rendimento da fracção 0,8 – 1,00 mm e diminuiu o da fracção de trabalho. No entanto, o aumento da carga de esferonização tornou os *pellets* mais rígidos enquanto que se notou uma significativa diminuição da esfericidade dos mesmos. A redução da esfericidade dos

*pellets* ficou a dever-se ao aumento da pressão intergranular pelo aumento da carga de esferonização com conseqüente redução do efeito de contacto do material em formação com a placa de esferonização. **Hellén et al. (1993a e b)** verificaram as influências das variáveis do processo de malaxagem e de esferonização na estabilidade da humidade do material e na morfologia, friabilidade, propriedades de empacotamento e de escoamento, e no tamanho e distribuição de tamanhos dos *pellets* produzidos. Assim, demonstrou-se que o aumento da carga de esferonização juntamente com o aumento da velocidade e o prolongamento do tempo de esferonização resultaram num aumento dos volumes aparentes antes e após compactação. Por outro lado, o mesmo aumento da carga associado ao prolongamento do tempo de esferonização induziu uma diminuição do tamanho dos *pellets* produzidos.

### 2.6 MÉTODO DE SECAGEM

Pouco relevo é dado à natureza e ao tempo do processo de secagem de *pellets*. De facto, apenas alguns trabalhos publicados realçam os efeitos do método de secagem e das condições de processo sobre as propriedades físicas dos *pellets* produzidos.

**Bataille et al. (1993)** compararam a estrutura porosa, a dureza e a morfologia superficial de *pellets* obtidos a partir de uma mistura binária de celulose microcristalina e lactose, utilizando água como líquido de granulação e secagem numa estufa de ventilação forçada ou num forno de microondas. Verificou-se que a secagem em estufa resultou em *pellets* de estrutura menos porosa, mais rígida com maior homogeneidade da superfície. Segundo estes autores, durante a secagem em estufa, a migração da água para a superfície dos *pellets* é conduzida mais lentamente causando uma menor agressão à estrutura granular. Na secagem por microondas, a profunda penetração destas conduz a uma abrupta descarga de calor no interior da estrutura que resulta numa quase imediata saída das moléculas de água e conseqüente enfraquecimento das ligações interparticulares, ou seja, uma diminuição da dureza dos *pellets*. **Dyer et al. (1994)** compararam a secagem de *pellets* em leito estático (estufa) e em leito dinâmico (câmara de leito fluidificado). A formulação de *pellets* incluiu celulose microcristalina, lactose, ibuprofeno e água como líquido de granulação. Verificou-se um efeito significativo do método de secagem sobre as propriedades dos *pellets* produzidos, sendo aqueles secos em

leito estático os que exibiram uma maior resistência mecânica e menor elasticidade. Além disto, verificou-se que o método de secagem e, conseqüentemente, a taxa de secagem em leito estático resultou em *pellets* de superfície mais lisa em comparação aos resultantes da secagem em leito dinâmico. Esta mesma conclusão foi adotada por **Sousa et al. (1996)** para a comparação de *pellets* secos em leito estático e leito dinâmico.

A influência do método de secagem empregado no processo de *peletização* pode ter conseqüências na adequabilidade dos *pellets* para um posterior processamento. **Kleinebudde (1994a e b)** investigou a relação entre a formulação e o método de secagem de *pellets* no que respeita ao tamanho das partículas, contracção da estrutura, intumescimento, porosidade, friabilidade, desagregação e dissolução. Os *pellets* preparados incluíam um de três princípios activos e a celulose microcristalina com ou sem baixa substituição por hidroxipropilcelulose. Os métodos de secagem de *pellets* investigados foram: secagem por congelamento, leito estático e leito fluidificado. Os *pellets* secos em leito fluidificado ou em leito estático demonstraram o fenómeno de contracção da estrutura enquanto que aqueles secos por via de congelamento mostraram-se de tamanho comparável ao que apresentavam antes da secagem embora tenham demonstrado elevada porosidade. O método de secagem não demonstrou qualquer influência na desagregação dos *pellets*. Quando submetidos ao ensaio de dissolução, os *pellets* secos via congelamento mostraram uma razão de dissolução maior em comparação àqueles secos em leito fluidificado sendo o intumescimento proporcional à contracção durante a secagem.

**Schmidt & Kleinebudde (1999)** concluíram que diferenças de humidade do produto de extrusão influenciam a extensão da contracção da estrutura do *pellet* formado durante a secagem, o que leva a diferentes características mecânicas das unidades. O efeito da secagem sobre a porosidade de *pellets* de celulose microcristalina usando-se água ou uma mistura água/etanol (25:75%) foi estudado por **Berggren & Alderborn (2001a)**. Verificou-se que os *pellets* preparados com diferentes tipos de líquido de granulação demonstraram o fenómeno de contracção da estrutura e densificação durante a secagem. No entanto, apesar de ambos os tipos de *pellets* terem apresentado porosidades similares antes da secagem, após

a secagem os *pellets* preparados com a solução hidroalcoólica apresentaram maiores dimensões que aqueles preparados apenas com água. Subsequentemente, **Berggren & Alderborn (2001b)** avaliaram os efeitos da razão de secagem em leite estático sobre a esfericidade, porosidade e o comportamento de compressão de *pellets*. Os *pellets* de celulose microcristalina foram preparados com soluções hidroalcoólicas de diferentes concentrações. Observou-se que a secagem dos *pellets* ocorreu numa razão decrescente e a redução do conteúdo de líquido em função do tempo obedeceu a uma relação de primeira ordem. A esfericidade e a morfologia superficial dos *pellets* não foram afectadas pela razão de secagem. No entanto, um aumento da razão de secagem resultou em *pellets* mais porosos. **Peréz & Rabišková (2002)** avaliaram a fase de secagem de *pellets* usando diferentes técnicas fazendo-se variar a temperatura. Tal como noutros estudos tratados anteriormente nesta secção, observou-se que o aumento da temperatura de secagem levou à contracção da estrutura dos *pellets*. A secagem em leite fluidificado resultou em *pellets* ligeiramente menores em comparação àqueles secos em estufa com ventilação forçada, provavelmente devido ao constante movimento das partículas no leite fluidificado.

### 3 CARACTERIZAÇÃO DE PELLETS

#### 3.1 TAMANHO

O tamanho dos *pellets* tem efeito directo sobre a área superficial. É portanto necessário o uso de partículas com distribuição estreita de tamanho para a obtenção de um produto final de desempenho uniforme.

Uma estreita distribuição de tamanho facilita a mistura de *pellets* sobretudo quando há a necessidade de se misturar *pellets* de diferentes lotes ou de diferentes composições para o enchimento de cápsulas ou para a produção de comprimidos com o propósito de evitar segregação e consequente variação do conteúdo de princípio activo. Este parâmetro torna-se de grande relevância quando se pretende considerar o revestimento de *pellets* por filme, seja com o intuito de protecção entérica, libertação controlada do princípio activo, mascarar sabor ou simplesmente por uma questão estética (**Mehta, 1989**). Assim, é fundamental assegurar o mínimo de variação da espessura da película de revestimento para um lote de *pellets* uma vez

que o tamanho da partícula tem relação directa com a área superficial que por sua vez influencia a quantidade de material de revestimento necessário para a cobertura completa e uniforme das partículas.

A determinação da distribuição de tamanho pode ser realizada por diferentes métodos, nomeadamente, a tamisação, a microscopia (óptica ou electrónica) e a análise por imagens.

A tamisação de *pellets* é o método mais vulgarmente utilizado. O uso corrente deste método deve-se ao seu baixo custo, simplicidade, rapidez e baixa variação na determinação por diferentes operadores (**Mehta, 1989**). Três tipos de padrões de tamises podem ser utilizados: o padrão americano, o padrão *Tyler* e o padrão britânico. É necessário que no processo de tamisação as variáveis críticas sejam padronizadas, designadamente a carga para tamisação, tipo de movimento (vibratório ou pancada), intensidade e duração da agitação com o propósito de evitar variações nas determinações de tamanho e distribuição de tamanho de *pellets*.

A microscopia e a análise por imagem são métodos directos de determinação. Na microscopia óptica o diâmetro dos *pellets* pode ser determinado por meio de um filete calibrado ou por meio de lâminas de grelhas circulares ou quadradas. Para a microscopia electrónica as amostras devem ser revestidas com uma película (e.g. ouro ou ouro-paládio). A desvantagem para ambas as técnicas é o facto de serem fastidiosas uma vez que consomem muito tempo para a observação individualizada de um grande número de *pellets* necessário para a criação dos gráficos de frequência da distribuição de tamanho e de percentagem acumulada.

Alguns trabalhos utilizaram um instrumento medidor com abertura em forma de anel (*ring gap sizer*) para a determinação do tamanho de *pellets* (**Nyström & Stanley-Woods, 1976; Nyström & Stanley-Woods, 1977, Nyström & Malmqvist, 1977**). Porém, este método tem sido muito pouco utilizado sem encontrar qualquer outra referência à sua utilização posterior aos trabalhos citados anteriormente.

Um outro método utilizado com o propósito da determinação do tamanho de *pellets* é a análise por imagens assistida por um programa de computador. Este método assemelha-se à

microscopia óptica, requerendo, no entanto, a utilização de um sistema óptico de captura de imagens dotado de uma câmara de vídeo e um microscópio ou sistema de lentes de aumento interligados a um sistema computadorizado (Fielden *et al.*, 1993; Hellén *et al.*, 1993b e c; Wan *et al.*, 1993; Lindner & Kleinebudde, 1994; Newton *et al.*, 2001, Santos *et al.*, 2002; Santos *et al.*, 2004). Este mesmo sistema também é utilizado com o propósito de determinação de parâmetros de esfericidade de *pellets* que serão descritos atempadamente. Este método requer a utilização de uma quantidade de amostras semelhante à empregada na microscopia tendo a vantagem de ser menos fastidioso.

### 3.2 DENSIDADE

A densidade de *pellets* é uma característica relevante na produção desta forma farmacêutica, uma vez que pode ser alterada por factores de formulação ou de processo. Desta forma, a densidade dos *pellets* poderá ter influência sobre parâmetros de processo e de biodisponibilidade.

Os *pellets* são habitualmente destinados ao enchimento de cápsulas ou à compressão com a finalidade de servirem como formas de dosagem de unidades múltiplas. Por este motivo torna-se imperativo que a densidade dessas unidades varie minimamente quando na utilização de lotes diferentes para os processos já citados. Uma variação inter-lote acarretará em variabilidade quer do enchimento de cápsulas quer na produção de comprimidos e, conseqüentemente, haverá grande variabilidade de conteúdo de princípio activo afectando, desta forma, a biodisponibilidade. Os mesmos cuidados devem ser tomados quando se pretende realizar uma mistura de *pellets* de diferentes composições para posterior enchimento de cápsulas ou compressão.

Um outro factor que deve ser considerado é o revestimento de *pellets*. Uma grande variação da densidade de *pellets* conduz a uma grande variação do tamanho de lote destinado ao processo de revestimento e, conseqüentemente, na quantidade de material a ser empregado naquele processo. Portanto, é fundamental que para um posterior processamento de *pellets*, o processo

seja realizado com unidades de densidades similares e que se observe reprodutibilidade entre lotes.

As massas volúmicas em bruto (antes de compactação) e reduzido (após compactação) de *pellets* podem ser determinadas pelo método clássico descrito em diferentes Farmacopeias (e.g., Farmacopeia Portuguesa VII) utilizando-se um aparelho de compactação que promove batimentos para determinação dos volumes em bruto e reduzido. A massa volúmica do produto em bruto, que consiste apenas no volume ocupado por uma massa de *pellets* sem qualquer batimento para acomodação da coluna de material, é uma característica indicativa de propriedades de empacotamento das unidades e por isso será extremamente influenciada pelo volume, tamanho e esfericidade das unidades individuais.

A densidade pode ser determinada por picnometria gasosa, utilizando ar ou hélio como gás de intrusão, ou pelo método de deslocamento de um líquido. A determinação da densidade utilizando-se um picnómetro com hélio como gás de intrusão é a mais utilizada visto que o hélio penetra nos mais pequenos poros e fracturas resultando num valor mais aproximado da densidade verdadeira do material. No entanto, os resultados desta determinação incluem o volume de poros oclusos no interior dos *pellets* e por isso devem ser denominadas de densidade próxima à verdadeira ou picnométrica. A densidade verdadeira pode ser determinada se o volume dos poros oclusos é excluído.

A densidade também pode ser determinada pelo método de deslocação do mercúrio. A densidade de *pellets* assim determinada exclui o volume de poros abertos mas inclui o volume de poros fechados e por este motivo é denominada de densidade granular.

### 3.3 POROSIDADE

A porosidade é a medida de espaços vazios existentes num material e pode ser determinada por diversas técnicas: adsorção gasosa, deslocamento de um líquido, porosimetria ou por cálculo matemático a partir das densidades picnométrica e efectiva. A determinação da porosidade de um material sólido pode dar informações relevantes sobre a desagregação, dissolução, adsorção e difusão de princípios activos.

No que se refere especificamente aos *pellets*, a determinação da porosidade é um importante factor a ser estudado visto que esta propriedade pode afectar a capilaridade do princípio activo dissolvido durante a dissolução e assim influenciar a razão de libertação deste princípio activo contido na estrutura do *pellet*. Outro factor relevante diz respeito ao processo de revestimento de *pellets* por película. Neste caso, os poros e fissuras superficiais podem influenciar a deposição do material de revestimento, ocasionar imperfeições e irregularidades da película e consequente variabilidade na biodisponibilidade.

A medida do tamanho de poros proporciona a obtenção de informações acerca da estrutura porosa do material onde se incluem o diâmetro e o volume dos poros. A determinação pelo método de adsorção gasosa limita-se a diâmetros de poros menores que 2000 Å. Por outro lado, o método de porosimetria com mercúrio proporciona a medida de poros maiores e dos espaços inter-partículas. Assim, esta técnica revela-se adequada à determinação de largos intervalos de tamanho de poros.

A porosimetria com mercúrio tem sido amplamente empregada na tecnologia farmacêutica para a determinação da porosidade de grânulos (Fujiwara *et al.*, 1966; Nicholson & Enever, 1974; Juppo & Yliruusi, 1994; Zuurman *et al.*, 1994, Juppo, 1996a e b), comprimidos (Carli *et al.*, 1981; Wikberg & Alderborn, 1990; Wikberg & Alderborn, 1992; Mattsson & Nyström, 2001) e pós (Palmer & Rowe, 1974; Carli & Motta, 1984; Mattsson & Nyström, 2001). Com esta técnica é possível também avaliar a distribuição de tamanho dos poros, a densidade do material em análise e a área superficial específica destes materiais.

### 3.4 ÁREA SUPERFICIAL

A área superficial específica por unidade de massa ou de volume de uma amostra é uma importante propriedade que deve ser considerada sobretudo quando se pretende realizar estudos de adsorção superficial ou de dissolução. Tratando-se de *pellets*, deve-se ter em consideração que esta propriedade é influenciada directa ou indirectamente pelo tamanho das unidades, pela forma ou esfericidade, pela porosidade e pela rugosidade ou rugosidade superficial.

O conhecimento da área superficial de *pellets* torna-se de sobremaneira importante quando se pretende realizar o revestimento dessas partículas. Assim, qualquer característica morfológica dessas unidades desempenhará uma importante influência sobre a área superficial disponível para o revestimento. Como consequência disto, poderá haver variação da libertação do fármaco em virtude de uma inconstância significativa da área superficial inter-lotes que proporciona diferenças igualmente significativas da espessura da película de revestimento dessas unidades.

São sugeridos na literatura diferentes métodos para a determinação da área superficial de partículas (**Mehta, 1989; Martin, 1993**). O método matemático permite o cálculo da área superficial de uma amostra a partir do conhecimento da distribuição do tamanho de partículas determinada por meio de qualquer um dos métodos descritos anteriormente. Neste caso, o cálculo da área superficial de *pellets* pode ser realizado por intermédio do diâmetro das partículas ou da densidade picnométrica. Dois outros métodos são usualmente utilizados para a determinação directa da área superficial de partículas. O primeiro método, adsorção gasosa ou líquida, baseia-se no princípio de que a quantidade de um soluto gasoso ou líquido fisicamente adsorvido sobre a superfície de uma amostra para formar um mono camada é uma função directa da sua área superficial. A quantidade de gás adsorvido (azoto ou cripton) pode ser determinado por gravimetria, volumetria ou por uma técnica de fluxo contínuo. Antes de qualquer determinação de área superficial é necessário remover os gases ou vapores adsorvidos na superfície do sólido durante o seu processamento e armazenamento. A remoção desses gases ou vapores tem por objectivo evitar a redução ou variação da área superficial decorrente de uma prévia ocupação da superfície por outras moléculas. As condições de temperatura, pressão e duração para a remoção de gás ou vapor adsorvido devem ser bem escolhidas a fim de que a determinação da área superficial da amostra seja reproduzida com a máxima fidelidade. A medida da adsorção do gás é realizada a baixa temperatura uma vez que a quantidade de gás adsorvido numa dada pressão tende a baixar ou aumentar a temperatura durante o ensaio. Os dados colhidos durante a determinação são tratados de acordo com a função de Brunauer, Emmett e Teller (*BET*).

O segundo método, permeabilidade gasosa ou líquida, baseia-se no facto de que a taxa com que um gás ou líquido atravessa o leito de um sólido está relacionada com a área superficial exposta àquele meio. Devido à sua simplicidade e rapidez, este método é aplicável no controlo de qualidade de um produto com o propósito de evitar variações inter-lotes. A área superficial de uma amostra é determinada a partir da resistência de um compacto do material em estudo ao fluxo de um fluido líquido ou gasoso. São encontradas diversas referências à aplicação deste método na determinação da área superficial de *pellets* (Johansson *et al.*, 1995; Johansson *et al.*, 1998; Nicklasson *et al.*, 1998; Nicklasson *et al.*, 1999; Johansson & Alderborn, 2001).

### 3.5 ESFERICIDADE

Os *pellets* destinam-se geralmente ao revestimento com filme embora estas unidades também possam ser formuladas sob a forma de sistemas matriciais. Em qualquer um dos casos torna-se importante a determinação da esfericidade e rugosidade superficial destes aglomerados. Para o revestimento com filme, a forma esférica dos *pellets* permite as condições ideais para a aplicação uniforme da película de revestimento desde que seja garantida uma superfície relativamente ausente de imperfeições. A forma esférica dos *pellets* desempenha um importante papel nas propriedades de empacotamento e de escoamento, propriedades que terão grande influência num posterior processo de enchimento de cápsulas ou de compressão. Assim, não apenas a esfericidade dos *pellets* mas também a morfologia superficial devem ser mantidas entre limites predeterminados para garantir uma reprodutibilidade no fabrico de uma forma farmacêutica. Por este motivo, um método adequado para a determinação e descrição da esfericidade e da rugosidade de superfície de *pellets* deve ser suficientemente sensível para distinguir pequenas variações destas características durante o processo de fabrico da forma farmacêutica.

Yliruusi *et al.* (1992) desenvolveram e compararam cerca de vinte factores de esfericidade sem no entanto, apresentarem resultados conclusivos e satisfatórios. O factor comumente usado para a descrição da esfericidade de *pellets* é o *aspect ratio* (Schneiderhöhn, 1954). Este factor é designado como a razão entre a maior distância de uma partícula (comprimento)

e sua dimensão perpendicular (profundidade). Contudo, este factor apresenta algumas limitações visto que não distingue entre círculo, quadrado ou qualquer outro polígono de forma simétrica que apresente comprimento e profundidade iguais.

Outro factor igualmente de grande utilização é o factor de alongamento (*elongation factor*) que é descrito como a razão entre o menor diâmetro de *Feret* e o diâmetro de *Feret* perpendicular a este (Tsubaki & Jimbo, 1979). A utilização destes factores de esfericidade encontra opiniões convergentes na literatura científica. Beddow (1983) concluiu que o *aspect ratio* e a razão de alongamento não reflectem com exactidão a esfericidade de um esferóide e por este motivo devem ser evitadas. Porém, Lindner & Kleinebudde (1993) concluíram que aqueles dois factores são matematicamente equivalentes tendo em consideração a determinação apenas para esferóides.

Um outro factor utilizado para descrever a esfericidade de partículas esferóides é a circularidade. Este factor foi primeiramente definido por Cox (1927) e depois redefinido por Hausner (1966). Contudo, e tal como para os factores anteriormente mencionados, a circularidade mostra-se limitada para a caracterização de esfericidade já que não permite diferenciar esferas de diferentes figuras poligonais simétricas. Chapman *et al.* (1988) propõem como factor de esfericidade a estabilidade planar crítica (*one-plane critical stability*) como sendo capaz de diferenciar pequenos desvios de esfericidade em partículas esferóides. Este factor tem encontrado grande aceitação. Porém, a sua utilização requer um sistema computadorizado adequado e licenciado tendo como factor negativo o facto de ser uma técnica fastidiosa por envolver a determinação individual do factor de esfericidade para cada partícula.

Diversos factores de esfericidade podem ser obtidos utilizando-se a técnica de análise de imagem (Podczec & Newton, 1994, 1995; Podczec *et al.*, 1999; Chopra *et al.*, 2001). Podczec & Newton (1994) propõem o factor de esfericidade  $e_R$  determinado a partir de análise de imagens bidimensionais. Este factor mostra-se de grande importância, distinguindo-se dos anteriormente mencionados por ser capaz de diferenciar partículas esferóides de outras poligonais simétricas com a vantagem de conjugar num único factor a forma da partícula com

as suas características morfológicas superficiais. Em sequência do estudo anterior, **Podczeczek & Newton (1995)** desenvolveram o factor de esfericidade  $e_{c3}$  para a caracterização da qualidade de *pellets* baseado em análise de imagens tridimensionais. O factor de esfericidade  $e_{c3}$  mostra-se capaz de diferenciar lotes de *pellets* não diferenciados por outras técnicas.

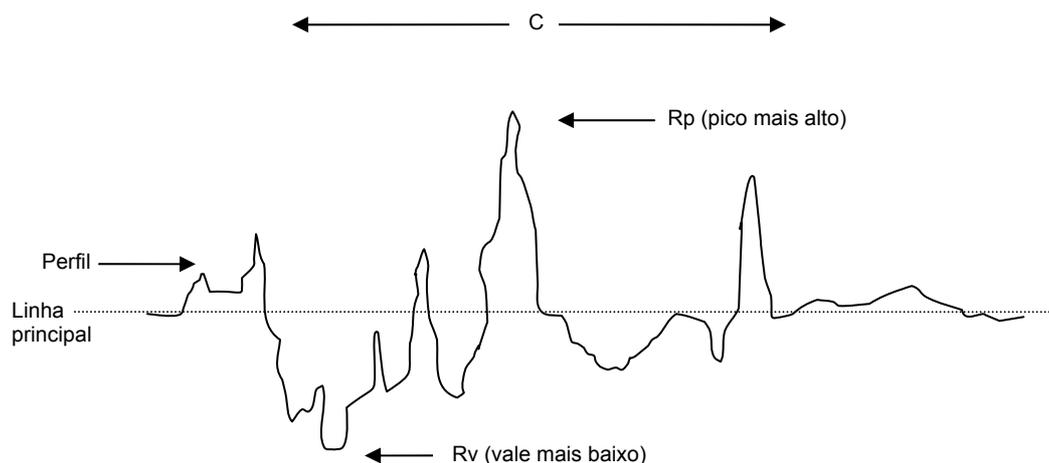
### 3.6 RUGOSIDADE DE SUPERFÍCIE

Tal como salientado no ponto anterior, a determinação das características superficiais de aglomerados é de grande importância no controlo de qualidade destas partículas para um posterior processamento. A morfologia superficial de *pellets* irá afectar outras propriedades nomeadamente as propriedades de empacotamento e de escoamento. Assim, a rugosidade de superfície representa um factor relevante no que respeita aos processos de enchimento de cápsulas e de compressão. Esta propriedade terá igual relevância no revestimento de *pellets* com filme onde é imperativo a obtenção de aglomerados de superfície regular que servirão de suporte para uma camada de revestimento regular imprescindível para uma protecção (no caso de uma protecção entérica) ou libertação uniforme de um princípio activo (no caso de uma libertação prolongada).

As microscopias óptica e electrónica são técnicas normalmente utilizadas na caracterização da morfologia superficial de *pellets* possibilitando a obtenção de imagens das unidades com boa resolução. Contudo, estas técnicas produzem apenas informações qualitativas sobre a rugosidade ou rugosidade da superfície. Por outro lado, a profilometria é uma técnica que permite a quantificação a partir da determinação de um factor de rugosidade de superfície. A profilometria de contacto efectua-se com um profilómetro dotado de uma extremidade pontiaguda para traçar a superfície do sólido produzindo, assim, movimentos verticais que são convertidos num sinal eléctrico que é então integrado como um factor de rugosidade de superfície. Contudo, a profilometria de contacto tem como inconvenientes a limitação da resolução da técnica pela dimensão da agulha que pode não ter acesso a determinadas zonas superficiais e assim levar à subvalorização do factor de rugosidade além de poder danificar a superfície em contacto. A profilometria a laser mostra-se superior à de contacto visto que permite uma maior resolução com resultados mais fiáveis não havendo o contacto directo de

qualquer objecto pontiagudo com a superfície do sólido o que evita a danificação desta superfície. Esta técnica tem sido aplicada na avaliação de *pellets* e comprimidos de *pellets* como meio de avaliação das diferenças na rugosidade (Podczeck, 1998; Riippi *et al.*, 1998; Newton *et al.*, 2001; Santos *et al.*, 2002, 2004).

Diversos parâmetros de rugosidade de superfície são apresentados (Figura 9):



**Figura 9:** Linha de perfil de varrimento de uma superfície.

*Ra* – *arithmetic mean roughness*, é a média aritmética de rugosidade também denominado por linha central média (*central line average*). Corresponde ao desvio médio de um traço de perfil da linha principal do varrimento de uma superfície. Quando a técnica permite a obtenção de um perfil tridimensional da área varrida, *Ra* será a média aritmética dos valores absolutos de todos os pontos do perfil obtido.

*Rq* ou *RMS* – *root mean square roughness*, é o desvio padrão da distribuição das alturas de um perfil de varrimento de uma superfície.

*Rt* – *largest measured value*, é o maior valor medido correspondente à soma do maior pico e do vale mais baixo de um perfil de varrimento de uma superfície.

*Rtm* – é a média aritmética da diferença das maiores alturas (*Rt*) em 25 rectângulos obtidos quando se divide a superfície de varrimento numa grelha do tipo 5 × 5. É considerado o parâmetro de rugosidade de superfície de maior importância.

*Rp* – é a diferença entre o valor da maior e da menor medida.

*Rz – ten-point height*, é a média da diferença de altura entre os cinco picos mais altos e os cinco vales mais profundos de um perfil de varrimento de uma superfície.

### 3.7 PROPRIEDADES MECÂNICAS

Tal como outras formas farmacêuticas, os *pellets* devem possuir características físicas que suportem um subsequente processamento, manipulação, transporte e armazenamento. Normalmente os *pellets* não são utilizados como uma forma final mas são acondicionados em cápsulas de gelatina ou, mais recentemente, são compactados sob a forma de comprimidos. Para os *pellets* que se destinam ao processo de revestimento com filme e/ou aos processos de enchimento de cápsulas ou compressão directa, é indispensável que possuam boas características mecânicas nomeadamente, a friabilidade e a dureza.

A friabilidade, definida como o fenómeno pelo qual a superfície de uma amostra é danificada ou apresenta sinais de abrasão ou de ruptura devido a choques mecânicos ou ao atrito (**Farmacopeia Portuguesa VII**) é, normalmente, determinada sob a forma de índice de friabilidade utilizando-se um friabilómetro e uma técnica, adaptada a *pellets*, tal como descrito em diversas Farmacopeias. Alguns autores citam que a determinação de um índice de friabilidade deve ser realizada em condições que melhor expressem as condições nas quais os *pellets* serão eventualmente submetidos. A friabilidade de *pellets* que serão submetidos a revestimento numa bacia de revestimento ou numa câmara de leito fluidificado, pode ser determinada nestes mesmos equipamentos tendo-se em consideração as variáveis tempo e massa do sólido ou qualquer outra variável. **Wan & Jeyabalan (1986)**, determinaram a friabilidade de *pellets* com um friabilómetro na presença de esferas de aço.

A dureza corresponde à resistência de compactos ou aglomerados em termos de força necessária para promover a fractura da amostra. No entanto, o termo que melhor se aplica a esta definição é a resistência mecânica uma vez que esta determinação não tem em consideração o modo com que a ruptura do compacto ou aglomerado se processa ou as dimensões da amostra. Especificamente para *pellets*, a determinação da resistência tênsil aplica-se à caracterização da resistência mecânica destes produtos. Com esta finalidade, os *pellets* são pressionados até ao registo do colapso tênsil da estrutura. **Shipway & Hutchings**

(1993) desenvolveram uma equação para a determinação da tensão tênsil superficial em volta do diâmetro de *pellets* que se baseia em fundamentos teóricos que se provam experimentalmente válidos (Salako *et al.*, 1998).

#### 4 LIBERTAÇÃO DO PRINCÍPIO ACTIVO

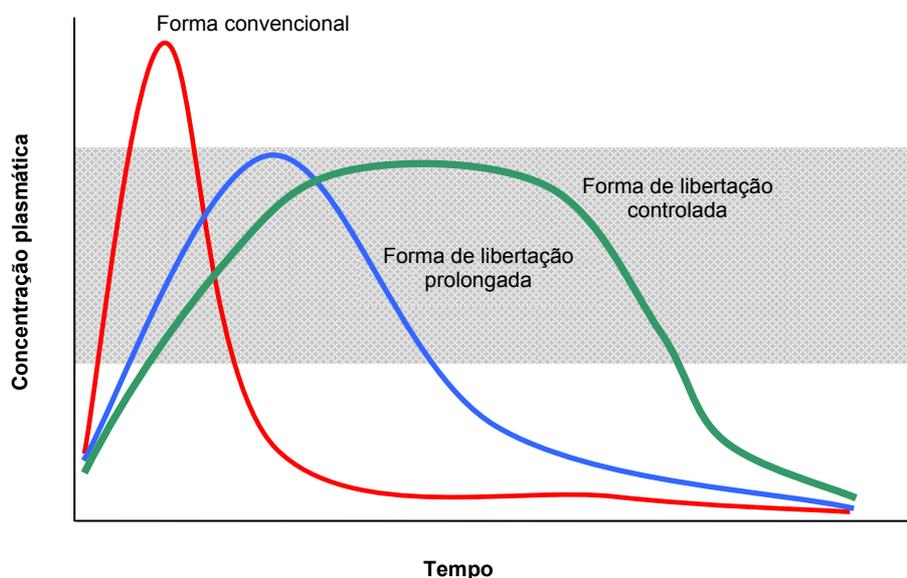
A maioria dos agentes terapêuticos é administrada numa forma farmacêutica oral e esta via de administração tem-se mantido em posição dominante principalmente devido à sua segurança e simplicidade. Um grupo muito importante de formas orais é o dos sistemas designados de libertação modificada, controlada ou prolongada. Embora os sistemas de libertação controlada de princípio activo actualmente disponíveis constituam um grupo extremamente diverso em termos de mecanismo empregado na libertação do princípio activo, complexidade de tecnologia e processamento, o propósito comum que une todos estes sistemas é a modulação da magnitude e a duração da acção do princípio activo e dissociar ou modificar estes aspectos das limitações e propriedades inerentes à molécula do princípio activo. Alguns exemplos da prática corrente incluem sistemas como comprimidos revestidos, multipartículas ou *pellets*, bombas osmóticas ou sistemas reservatórios, sistemas matriciais que utilizam materiais hidrófilos ou lipófilos e comprimidos matriciais baseados em ceras com excipientes que promovem a formação de poros entre outras tecnologias emergentes. O número de agentes terapêuticos disponíveis sob a forma de libertação controlada tem-se expandido rapidamente da mesma forma que o interesse, a pesquisa e os benefícios têm sido largamente evidenciados.

Antes de iniciar a discussão que será abordada durante todo este trabalho é imprescindível definir e determinar a terminologia que será utilizada para a caracterização de formas de dosagem para a libertação controlada e prolongada. Assim, por definição, uma forma de libertação controlada constitui aquela que sustenta a acção farmacológica de um princípio activo numa razão predefinida através da manutenção de um nível de princípio activo relativamente constante e efectivo no organismo associado à minimização de efeitos adversos e maximização da segurança. Além disso, é desejável a propriedade de tornar a acção do princípio activo localizada por proximidade ou mesmo directamente sobre o tecido ou órgão

alvo e tornar a acção do princípio activo precisa e exacta por meio de transportadores ou modificações químicas.

Por outro lado, os sistemas farmacêuticos de acção prolongada são aqueles que apenas prolongam os níveis terapêuticos do princípio activo no sangue ou tecidos por um período maior de tempo e por este motivo não devem ser confundidos como sistemas de libertação controlada.

Pode-se observar através da **Figura 10** o comportamento biológico das formas farmacêutica abordadas. Observa-se que uma forma farmacêutica dita convencional promove uma acção breve e rápida do princípio activo enquanto que a libertação promovida por um sistema de libertação prolongada é abrandada por meio de um processo contínuo. Diz-se que para um sistema de acção prolongada a razão de entrada de um princípio activo no sangue é aproximadamente igual à de eliminação, enquanto que para um sistema de acção controlada estas razões são iguais.



**Figura 10:** Libertação de um princípio activo a partir de formas farmacêuticas.

### 4.1 FACTORES FÍSICO-QUÍMICOS E BIOLÓGICOS QUE INFLUENCIAM A LIBERTAÇÃO

São vários os factores biológicos que apresentam influência sobre a libertação de um princípio activo a partir de uma forma farmacêutica, nomeadamente:

*Solubilidade e dosagem* – Os sistemas de libertação que dependem da difusão ou da dissolução do princípio activo serão, sobretudo, dependentes da solubilidade aquosa deste princípio activo. Por este motivo, torna-se de capital importância o conhecimento das características de solubilidade do princípio activo a veicular neste tipo de forma farmacêutica. Os princípios activos de muito baixa solubilidade apresentam acção prolongada de forma intrínseca, visto que a libertação destes compostos no tracto gastrointestinal ao longo do tempo será limitada pela dissolução. **Fincher (1968)** define que o limite mínimo de solubilidade de um princípio activo que lhe permita ser formulado sob uma forma prolongada é de 0,1 mg/mL. Além da atenção ser dada ao factor solubilidade do princípio activo, relevante valor deve ser dado à dose pretendida uma vez que, para formas farmacêuticas orais, existe um limite máximo permitido para a dose de administração sobretudo quando se trata de princípios activos de baixo índice terapêutico. A combinação de uma muito baixa solubilidade e uma elevada dose para administração de um princípio activo limita o desenvolvimento de um sistema de libertação prolongada ou controlada.

*Estabilidade* – durante o percurso de uma forma oral através do tracto gastrointestinal, o princípio activo é submetido a diferentes valores de pH e à acção enzimática. Assim, é imprescindível que um princípio activo quando administrado sob uma forma de libertação prolongada sofra o mínimo de degradação durante todo aquele percurso e não tenha, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade diminuída.

*Lipofilicidade e permeabilidade* – o coeficiente de partilha é um factor que determina a efectividade de penetração da molécula de princípio activo nas biomembranas. Por definição, princípios activos com alta permeabilidade são predominantemente lipossolúveis enquanto que aqueles com baixa permeabilidade e hidrossolúveis têm

permeação em membranas biológicas limitada e conseqüentemente baixa biodisponibilidade já que esta propriedade varia consoante a área superficial e a actividade enzimática ao longo do tracto gastrointestinal. Assim, uma variação na razão de libertação de princípios activos de baixa permeabilidade terá um efeito mínimo sobre o nível plasmático podendo ainda resultar numa diminuição da absorção.

*Tempo de semi-vida de eliminação* – a razão do desenvolvimento de sistemas de libertação prolongada ou controlada justifica-se pelos tempos de semi-vida de eliminação curtos. Princípios activos com tempos de semi-vida curtos são os melhores candidatos ao desenvolvimento de formas de libertação prolongada e controlada com o principal objectivo de se reduzir a frequência de doses diárias melhorando, desta forma, a adesão do paciente à terapêutica. Contudo, o tempo de semi-vida de eliminação não é o factor primordial que irá determinar a viabilidade do desenvolvimento desses sistemas de libertação. Factores como a concentração mínima efectiva, o volume de distribuição e a dose constituem características igualmente importantes para a determinação da viabilidade de uma forma de libertação prolongada. Por este motivo, princípios activos distintos mas com tempos de semi-vida de eliminação similares podem ser bons ou maus candidatos ao desenvolvimento de sistemas de libertação prolongada.

*Janela ou margem terapêutica* – uma das grandes vantagens de um sistema de libertação prolongada ou controlada é a manutenção dos níveis séricos do princípio dentro de uma janela terapêutica, evitando-se assim flutuações na concentração e conseqüentemente a diminuição de efeitos adversos. Princípios activos com tempo de semi-vida curto associado a uma concentração mínima efectiva baixa são os candidatos mais prováveis a atingirem uma exposição prolongada acima da concentração mínima efectiva através de um sistema de libertação prolongada ou controlada. Contudo, para princípios activos com um índice terapêutico estreito, a probabilidade de flutuações da concentração plasmática quando se atinge o estado

estacionário é maior se se utilizam sistemas de libertação prolongada ou controlada o que pode inviabilizar o seu desenvolvimento.

*Metabolismo* – princípios activos que sofrem um significativo metabolismo de primeira passagem, seja hepático ou intestinal, podem sofrer diminuição da sua biodisponibilidade quando formulados sob formas de libertação prolongada ou controlada.

### 4.2 PELLETS PARA LIBERTAÇÃO PROLONGADA

#### 4.2.1 PELLETS REVESTIDOS POR FILME

Quando se pretende obter *pellets* com a finalidade de libertação prolongada do princípio activo recorre-se usualmente ao revestimento dos núcleos activos (**Sousa et al., 1995a, 1995b**). A libertação prolongada é normalmente conseguida por meio do revestimento dos *pellets* por um filme polimérico. A película polimérica obtida promove a prolongação da libertação por representar uma barreira física que impede o contacto directo entre o princípio activo e os fluidos gastrointestinais acarretando assim, uma limitação da difusão da substância activa e consequente prolongação da libertação (**Friedman & Donbrow, 1978; Lu, 1994; Narisawa et al., 1994**).

A composição típica de uma formulação para o revestimento de *pellets* com uma película para libertação prolongada é constituída por um polímero dissolvido ou suspenso num veículo adequado. A água é o veículo preferencial para o processo. No entanto, uma vez tomadas as medidas ambientais e de segurança necessárias, podem ser utilizados sistemas orgânicos. A formulação para o revestimento requer usualmente a incorporação de agentes plastificantes que têm por finalidade o melhoramento das propriedades do filme por meio de alterações das propriedades térmicas, físicas e mecânicas do polímero incorporado (**Aulton, et al., 1981; Gutierrez-Roca & McGinity, 1993; Guo, 1994; Heinamaki et al., 1994**).

Diversos polímeros são utilizados no processo de revestimento de *pellets* com filme para libertação prolongada, entre eles: a hipromelose (**Frohoff-Hulsmann et al., 1999a, 1999b**;

Qadan & Suss, 2000; Sadeghi *et al.*, 2000; Lippold & Monells Pages, 2001; Sadeghi *et al.*, 2001; Guo *et al.*, 2002; Song *et al.*, 2002; Vervarcke *et al.*, 2002; Bruce *et al.*, 2003; Hamed & Sakr 2003), os derivados do acetofalato de celulose para promoção de uma resistência à acção do fluido gástrico (Cherreté & Plaizer-Vercammen, 1992; GUO *et al.*, 2002), a etilcelulose (Bodmeier & Paeratakul, 1990; Hutchings *et al.*, 1994; Lu, 1994; Narisawa *et al.*, 1995; Frohoff-Hulsmann *et al.*, 1999a, 1999b; Sadeghi *et al.*, 2000; Sadeghi *et al.*, 2001; Vervarcke *et al.*, 2002) e os derivados metacrílicos (Lebmann, 1984; Ghebre-Sellassie,, 1994; Lippold & Monells Pages, 2001; Song *et al.*, 2002; Bruce *et al.*, 2003; Hamed & Sakr, 2003).

### 4.2.2 PELLETS MATRICIAIS

O revestimento polimérico de *pellets* implica a adição de mais uma operação unitária ao processo que, conseqüentemente, acarreta implicações tecnológicas e económicas. A fim de contornar esta operação e ao mesmo tempo obter *pellets* de características de libertação controlada do princípio activo semelhantes, ou melhoradas, em comparação àquelas de *pellets* activos revestidos, tem-se tentado incorporar na formulação polímeros ou outras substâncias modeladoras da libertação do fármaco com a finalidade de actuarem como suporte matricial (Goskonda & Upadrashta, 1993; Goskonda *et al.*, 1994; Neau *et al.*, 1996, 2000; Varshosaz *et al.*, 1997a; Santos *et al.*, 2002; Sousa *et al.*, 2002b). Vários polímeros hidrófilos de natureza diversa (derivados celulósicos e não celulósicos, e os derivados metacrílicos) têm sido utilizados com o propósito de servirem como agente gelificante para a fabricação de *pellets* matriciais. Os trabalhos de Neau *et al.* (1996 e 2000) exemplificam a utilização do carbopol 974P, um polímero derivado do ácido acrílico, presente na formulação para o prolongamento da libertação do maleato de clorfeniramina em *pellets* produzidos por extrusão e esferonização. Polímeros de outra natureza também podem ser incorporados na matriz de *pellets* com a finalidade de protecção entérica. A utilização do Eudragit® L100-55 mostrou-se a mais adequada em comparação com acetofalato de celulose e o ftalato de metil-hidroxipropil celulose devido à formação de uma matriz homogénea e à produção de *pellets* de propriedades entéricas sem a necessidade de uma operação de revestimento (Varshosaz *et al.*, 1997a).

### 5 PROJECTO DE TRABALHO

#### 5.1 OBJECTIVO

O principal objectivo do presente trabalho foi o estudo dos factores de formulação, produção e avaliação das características físicas de *pellets* matriciais com propriedades intrínsecas de libertação prolongada dos princípios activos neles veiculados. Adicionalmente, pretendeu-se avaliar o comportamento de compactação e de compressão de *pellets* de características físicas aceitáveis com a propriedade de libertação prolongada do princípio activo. Os *pellets* produzidos e os comprimidos desses *pellets* foram caracterizados no que respeita aos possíveis mecanismos de libertação do princípio activo. Seguiu-se a análise da biodisponibilidade do princípio activo a partir de formulações seleccionadas de *pellets* e/ou comprimidos de *pellets* e a avaliação de uma possível correlação entre os resultados obtidos para as caracterizações *in vitro* e *in vivo*.

#### 5.2 FORMULAÇÃO

A possibilidade de incorporar um determinado princípio activo na forma de *pellets* depende largamente da formulação escolhida podendo-se dizer que em nenhuma outra forma existe uma tão grande interacção entre os factores de formulação e de processo.

De salientar, portanto, que as variáveis de formulação envolvidas na obtenção de *pellets* condicionam a eficácia do processo em termos de rendimento do lote e da qualidade das esferas produzidas dentro de uma faixa de tamanho estreita e uniforme, de características técnicas e biofarmacêuticas reprodutíveis e de elevado rendimento industrial.

#### 5.3 PRINCÍPIOS ACTIVOS

A importância dos princípios activos anti-inflamatórios não-esteróides no actual arsenal terapêutico e os benefícios que uma melhor adesão dos pacientes à terapêutica através de uma dose única diária, constituíram os argumentos que justificaram a formulação destes princípios activos sob a forma de dosagem farmacêutica de libertação prolongada.

### 5.4 EXCIPIENTES

A indústria farmacêutica recorre a um elevado número de excipientes. Apesar de, por definição, serem farmacologicamente inertes, importa estudar as suas características tecnológicas e os possíveis efeitos que apresentam sobre a modulação da cinética de libertação dos princípios activos. As suas características físicas, nomeadamente a densidade, solubilidade, área específica, porosidade e tamanho de partículas são factores importantes considerados pela influência que representam ao nível da libertação dos princípios activos.

Neste trabalho foram utilizados, numa primeira fase, materiais poliméricos derivados da celulose pelas características conhecidas na modulação da libertação de princípios activos. O recurso a misturas binárias ou ternárias permitiram avaliar a compatibilidade princípio activo/excipiente e analisar as suas mútuas interferências.

### 5.5 PRODUÇÃO

O método de preparação de *pellets* correspondeu ao processo de extrusão e esferonização. As limitações do processo, resultantes da necessidade de uma perfeita coordenação entre as diversas fases de produção e o parcial desconhecimento dos mecanismos físicos envolvidos na formação dos aglomerados, responsáveis por um fraco número de princípios activos veiculados sob esta forma de dosagem farmacêutica, obrigaram ao estudo dos factores tecnológicos influentes.

### 5.6 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA

As características físicas a estabelecer sobre os *pellets* recaíram sobre o tamanho de partículas, densidade, porosidade, área específica, resistência mecânica, análise de superfície, entre outras.

### 5.7 CARACTERIZAÇÃO IN VITRO

O estudo do perfil de libertação dos princípios activos será realizado por recurso a ensaios de dissolução seguindo o preceituado em diversas farmacopeias e propostos mecanismos que definam o perfil de dissolução. Aplicar-se-ão modelos matemáticos definidores das cinéticas. Por ausência ou limitação de aplicabilidade dos modelos sugeridos serão propostos

mecanismos que identifiquem a cedência do princípio activo para cada um dos casos e possibilitem, por cálculo da constante de libertação, a previsão de libertação em casos idênticos. Neste sentido serão aplicados parâmetros de dissolução tal como o tempo médio de dissolução.

### 5.8 CARACTERIZAÇÃO IN VIVO

Os ensaios *in vivo* foram conduzidos em coelhos. A forma farmacêutica adequada (*pellets* e/ou comprimido de *pellets*) foi administrada por via oral e amostras sanguíneas foram colhidas em diferentes tempos durante um período de 24 horas e avaliadas para a concentração plasmática do princípio activo. A partir dos dados de concentração plasmática obtidos, foram realizados estudos de farmacocinética e traçadas possíveis correlações entre a biodisponibilidade do princípio activo e o comportamento de dissolução.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alvarez, L., Concheiro, A., Gomez-Amoza, J.L., Souto, C., Martinez-Pacheco, R., 2002. Effect of micro crystalline cellulose grade and process variables on *pellets* prepared by extrusion-spheronization. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 28, 451-456.

Alvarez, L., Concheiro, A., Gómes-Amoza, J.L., Souto, C., Martínez-Pacheco, R., 2003. Powdered cellulose as excipient for extrusion-spheronization *pellets* of a cohesive hydrophobic drug. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 55, 291-295.

Aulton, M.E., Abdul-Razzak, M.H., Hogan, J.E., 1981. Mechanical properties of hydroxypropylmethylcellulose films derived from aqueous systems. Part 1. Influence of plasticizers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 7, 649-668.

Baert, L., Fanara, D., De Baets; Remon, J.P., 1991. Instrumentation of a gravity feed extruder and the influence of the composition of binary and ternary mixtures on the extrusion forces. *J. Pharm. Pharmacol.*, 43, 745-749.

Baert, L., Fanara, D., Remon, J.P., Massart, D., 1992a. Correlation of extrusion forces, raw materials and sphere characteristics. *J. Pharm. Pharmacol.*, 44, 676-678.

Baert, L., Remon, J.P., 1993. Influence of amount of granulation liquid on the drug release rate from *pellets* made by extrusion-spheronisation. *Int. J. Pharm.*, 95, 135-141.

Baert, L., Remon, J.P., Knight, P., Newton, J.M., 1992b. A comparison between the extrusion forces and sphere quality of a gravity feed extruder and a ram extruder. *Int. J. Pharm.*, 86, 187-192.

Baert, L., Vermeersch, H., Remon, J.P., Smeyers-Verbeke, J., Massart, D.L., 1993a. Study of parameters important in the spheronisation process. *Int. J. Pharm.*, 96, 225-229.

Baert, L., Remon, J.P., Elbers, J.A.C., Van Bommel, E.M.G., 1993b. Comparison between a gravity feed extruder and a twin screw extruder. *Int. J. Pharm.*, 99, 7-12.

Bains, D., Boutell, S.L., Newton, J.M., 1991. The influence of moisture content on the preparation of spherical granules of barium sulphate and microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.*, 69, 233-237.

Barrau, J.P., Bataille, B., Jacob, M., 1993. The influence of spheronizer load in extrusion-spheronization. *Pharm. Tech. Int. Biophys.*, 5, 66-70.

Bataille, B., Ligarski, K., Jacob, M., Thomas, C., Duru, C., 1993. Study of the influence of spheronisation and drying conditions on the physical-mechanical properties of neutral spheroids containing Avicel PH 101 and lactose. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 653-671.

Basit, A.W., Newton, J.M., Lacey, L.F., 1999. formulation of ranitidine *pellets* by extrusion spheronisation with little or no microcrystalline cellulose. *Pharm. Dev. Technol.*, 4, 499-505.

Beddow, J.K., 1983. Morphological analysis, ten years of progress. *Particle Sci. Technol.*, 1, 101-123.

Berggren, J., Alderborn, G., 2001a. Drying behaviour of two sets of microcrystalline cellulose *pellets*. *Int. J. Pharm.*, 219, 113-126.

Berggren, J., Alderborn, G., 2001b. Effect of drying rate on porosity and tableting behaviour of cellulose *pellets*. *Int. J. Pharm.*, 227, 81-96.

Bianchini, R., Bruni, G., Gazzaniga, A., Vecchio, C., 1992. Influence of extrusion-spheronisation processing on the physical properties of d-indobufen *pellets* containing pH adjusters. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18, 1485-1503.

Bodmeier, R., Paeratakul, O., 1990. Propranolol HCl release from acrylic films prepared from aqueous latexes. *Int J. Pharm.*, 59, 197- 204.

Briquet, F., Brossard, C., Ser, J., Duchene, D., 1986. Optimisation de la formulation par extrusion-sphéronisation de microgranules matriciels à libération prolongée. STP Pharm., 2, 986-994.

Bruce, L.D., Petereit, H.U., Beckert, T., McGinity, J.W., 2003. Properties of enteric coated sodium valproate *pellets*. Int. J. Pharm., 264, 85-96.

Carli, F., Colombo, I., Simioni, L., Bianchine, L., Bianchine, R., 1981. The effect of compression on the capillary microstructure of tablets. J. Pharm. Pharmacol., 33, 129-135.

Carli, F., Motta, A., 1984. Particle size and surface area distributions of pharmaceutical powders by microcomputerized mercury porosimetry. J. Pharm. Sci. 73, 197-203.

Chapman, S.R., Rowe, R.C., Newton, J.M., 1988. Characterisation of the sphericity of particles by the one plane critical stability. J. Pharm. Pharmacol., 40, 503-505.

Chariot, M., Francès, J., Lewis, G.A., Mathieu, D., Phan Tan Luu, R., Stevens, H.N.E., 1987. A factorial approach to process variables of extrusion-sphéronisation of wet powder masses. Drug Dev. Ind. Pharm., 13, 1639-1649.

Cherretté, L., Plaizer-Vercammen, J.A., 1992. Evaluation of a water dispersion of Aquateric for its enteric coating properties of head gelatine capsules manufactured with a fluidized bed technique. Pharm. Acta Helv., 67, 227-230.

Chopra, R., Newton, J.M., Alderborn, G., Podczec, F., 2001. Preparation of *pellets* of different shape and their characterization. Pharm. Dev. Technol., 6, 495-503.

Cox, E.P., 1927. A method of assigning numerical and percentage values to the degree of roundness. J. Paleont., 1, 179-183.

Dyer, A.M., Khan, K.A., Aulton, M.E., 1994. Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of *pellets* prepared by extrusion-spheronisation. Drug Dev. Ind. Pharm., 20, 3045-3068.

El-Saleh, F., Jumaa, M., Hassan, I., Kleinebudde, P., 2000. Influence of cellulose type on the properties of extruded *pellets*. Part 2. Production and properties of *pellets*. STP Pharma Sci., 10, 379-385.

Elbers, J.A.C., Bakkenes, H.W., Fokkens, J.G., 1992. Effect of amount and composition of granulation liquid on mixing, extrusion and spheronization, Drug Dev. Ind. Pharm., 18, 501-517.

Fincher, J.H., 1968. Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity. J. Pharma. Sci., 57, 1825-1835.

Fielden, K.E., Newton, J.M., Rowe, R.C., 1989. The effect of lactose particle size on the extrusion properties of microcrystalline cellulose-lactose mixture. J. Pharm. Pharmacol., 41, 217-221.

Fielden, K.E., Newton, J.M., Rowe, R.C., 1992a. The effect of lactose particle size on spheronisation of extrudate processed by a ram extruder. Int. J. Pharm., 81, 205-224.

Fielden, K.E., Newton, J.M., Rowe, R.C., 1992b. A comparison of the extrusion and spheronisation behaviour of wet powder masses processed by a ram extruder and a cylinder extruder. Int J. Pharm., 81, 225-233.

Fielden, K.E., Newton, J.M., Rowe, R.C., 1993. The influence of moisture content on spheronisation of extrudate processed by a ram extruder. Int. J. Pharm., 97, 79-92.

Friedman, M., Donbrow, M., 1978. Fluidized bed coating technique for production of sustained release granules. Drug Dev. Ind. Pharm., 4, 319-331.

Frohoff-Hulsmann, M.A., Lippold, B.C., McGinity, J.W., 1999a. Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methyl-cellulose as coating material for diffusion *pellets* II: properties of sprayed films. Eur. J. Pharm. Biopharm., 48, 67-75.

Frohoff-Hulsmann, M.A., Schmitz, A., Lippold, B.C., 1999b. Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methyl-cellulose as coating material for diffusion *pellets* I: drug release rates from coated *pellets*. Int. J. Pharm., 177, 69-82.

Fujiwara, H., Toda, J., Kato, M., 1966. Studies on pore structure of granules by mercury porosimetry. Chem. Pharm. Bulletin, 14, 601-607.

Funck, J.A.B., Schwartz, J.B., Reilly, W.J., Ghali, E.S., 1991. Binder effectiveness for beads with high drug levels. Drug Dev. Ind. Pharm., 17, 1143-1156.

Ghebre-Sellassie, I., 1994. Multiparticulate oral drug delivery, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 65. Applied Analytical Industries, Inc., Wilmington, North Carolina.

Gomez-Carracedo, A., Alvarez-Lorenzo, C.; Gomez-Amoza, J.L., Martinez-Pacheco, R., Concheiro, A., 2001. Extrusion spheronization of blends of carbopol 934 and microcrystalline cellulose. Drug Dev. Ind. Pharm., 27, 381-391.

Goodhart, F.W., Draper, J.R., Ninger, F.C., 1973. Design and use of a laboratory extruder for pharmaceutical granulations. J. Pharm. Sci., 62, 133-136.

Goskonda, S.R., Upadrashta, S.M., 1993. Avicel RC-591/Chitosan beads by extrusion-spheronisation technology. Drug Dev. Ind. Pharm., 19, 915-927.

Goskonda, S.R., Hileman, G.A., Upadrashta, S.M., 1994. Controlled release *pellets* by extrusion-spheronisation. Int. J. Pharm., 111, 89-97.

Guo, J.H., 1994. Investigation into the formation of plasticizer channels in plasticized polymer films. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20, 1883-1893.

Guo, H.X., Heinamaki, J., Yliruusi, J., 2002. Amylopectin as a subsocating material improves the acidic resistance of enteric-coated *pellets* containing a freely soluble drug. *Int. J. Pharm.*, 235, 79-86.

Gutierrez-Roca, J., McGinity, W., 1993. Influence of aging on the physical-mechanical properties of acrylic resin films cast from aqueous dispersions and organic solutions. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 315-332.

Hamed, E., Sakr, A., 2003. Effect of curing conditions and plasticizers level on the release of highly lipophilic drug from coated multiparticulate drug delivery system. *Pharm. Dev. Technol.*, 8, 397-407.

Harrison, P.J., Newton, J.M., Rowe, R.C., 1985a. Flow defects in wet powder mass extrusion. *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 81-83.

Harrison, P.J., Newton, J.M., Rowe, R.C., 1985b. The characterization of wet powder masses suitable for extrusion-spheronisation. *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 686-691.

Harrison, P.J., Newton, J.M., Rowe, R.C., 1987. The application of capillary rheometer to the extrusion of wet powder masses. *Int J. Pharm.*, 35, 237-242.

Hasznos, L., 1998. Effect of drug load, type of microcrystalline cellulose and lactose particle size on selected *pellet* characteristics. *Pharmazie*, 53, 423

Hasznos, L., Langer, I., Gyarmathy, M., 1992. Some factors influencing *pellet* characteristics made by extrusion-spheronisation process Part I: Effects on size characteristics and moisture content decrease of *pellets*. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18, 409-437.

Hausner, H.H., 1966. Characterisation of the powder particle shape. *Planseeber. Pulvermet.*, 14, 75-84.

Heinamaki, J.T., Lehtola, V.M. Nikupaavo, P., Yliruusi, J.K., 1994. The mechanical and moisture permeability properties of aqueous-based hydroxypropyl methylcellulose coating systems plasticized with polyethylene glycol *Int. J. Pharm.*, 112, 191-196.

Hellén, L., Ritala, M., Yliruusi, J., Palmroos, P., Kristoffersson, E., 1992. Process variable of the radial screen extruder: I. Production capacity of the extruder and properties of the extruder. *Pharm. Tech. Int.*, 4, 50-60.

Hellén, L., Yliruusi, J., 1993. Process variables of instant granulator and spheroniser: III. Shape and shape distribution of *pellets*. *Int J. Pharm.*, 96, 217-223.

Hellén, L., Yliruusi, J., Merkkü, P., Kristoffersson, E., 1993a. Process variable of instant granulator and spheroniser: I. Physical properties of granules, extrudate and *pellets*. *Int J. Pharm.*, 96, 197-204.

Hellén, L., Yliruusi, J., Kristoffersson, E., 1993b. Process variable of instant granulator and spheroniser: II. Size and size distributions of *pellets*. *Int J. Pharm.*, 96, 205-216.

Hellén, L., Yliruusi, J., Muttonen, E., Kristoffersson, E., 1993c. Process variable of the radial screen extruder: II. Size and size distributions of *pellets*. *Pharm. Tech. Int.*, 5, 44-53.

Hellén, L., Yliruusi, J., Merkkü, P., Kristoffersson, E., 1993d. Process variable of the radial screen extruder: III. Shape, surface, and flow properties of *pellets*. *Pharm. Tech. Int.*, 5, 38-48.

Heng, P.W., Koo, O.M., 2001. A study of the effects of the physical characteristics of microcrystalline cellulose on performance in extrusion spheronization. *Pharm. Res.*, 18, 480-487.

Hicks, D.C., Freese, H.L., 1989. Extrusion and spheronizing equipment. In: Ghebre-Sellassie, I. (Ed.), *Parmaceutical pelletization technology*, Marcel Dekker Inc., New York and Basel, pp. 71-100.

Hilerman, G.A., Goskonda, S.R., Spalitto, A.J., Upadrashta, S.M., 1993a. A factorial approach to high dose product development by an extrusion-spheronisation process. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 483-491.

Hilerman, G.A., Goskonda, S.R., Spalitto, A.J., Upadrashta, S.M., 1993b. Response surface optimization of high dose *pellets* by extrusion and spheronization. *Int. J. Pharm.*, 100, 71-79.

Hutchings, D., Clarson, S., Sakr, A., 1994. Studies of the mechanical properties of free films prepared using an ethylcellulose pseudolatex coating system. *Int. J. Pharm.*, 104, 203-213.

Iyer, R.M., Augsburger, L.L., Pope, D.G., Shah, R.D., 1996. Extrusion/spheronization-effect of moisture content and spheronisation time on *pellet* characteristics. *Pharm. Dev. Technol.*, 1, 325-331.

Johansson, B., Alderborn, G., 2001. The effect of shape and porosity on the compression behaviour and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 52, 347-357.

Johansson, B., Nicklarsson, F., Alderborn, G., 1998. Effect of *pellet* size on degree of deformation and densification during compression and on compactability of microcrystalline cellulose *pellets*. *Int. J. Pharm.*, 163, 35-48.

Johansson, B., Wikberg, M., Ek, R., Alderborn, G., 1995. Compression behaviour and compactability of microcrystalline cellulose *pellets* in relation to their pore structure and mechanical properties. *Int. J. Pharm.*, 117, 57-73.

Jover, I., Podczeczek, F., Newton, J.M., 1996. Evaluation, by statistical designed experiment, of an experimental grade of microcrystalline cellulose, Avicel 955, as a technology to aid production of *pellets* with high drug loading. J. Pharm. Sci., 85, 700-705.

Junnila, R., Palviainen, P., Heinämäki, J., Myllärinen, P., Forssell, P., Yliruusi, J., 2000. Waxy corn starch: a potent cofiller in *pellets* produced by extrusion-spheronisation. Pharm. Dev. Tech., 5, 67-76.

Juppo, A.M., 1996a. Porosity parameters of lactose, glucose and mannitol granules obtained by mercury porosimetry. Int. J. Pharm., 129, 1-12.

Juppo, A.M., 1996b. Change in porosity parameters of lactose, glucose and mannitol granules caused by low compression force. Int. J. Pharm., 130, 149-157.

Juppo, A.M., Yliruusi, J., 1994. Effect of amount of granulation liquid on total pore volume and pore size distribution of lactose, glucose and mannitol granules. Eur. J. Pharm. Biopharm., 40, 299-309.

Kleinebudde, P., 1994a. Shrinking and swelling properties of *pellets* containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: I. Shrinking properties. Int. J. Pharm., 109, 209-219.

Kleinebudde, P., 1994b. Shrinking and swelling properties of *pellets* containing microcrystalline cellulose and low substituted hydroxypropylcellulose: II. Swelling properties. Int. J. Pharm., 109, 221-227.

Kleinebudde, P., 1997. Crystallite-gel-model for microcrystalline cellulose in wet-granulation, extrusion, and spheronization Pharm. Res., 14, 804-809.

Kleinebudde, P.; Solvberg, A.J., Lindner, H., 1994. The power-consumption-controlled extruder: A tool for *pellets* production. J. Pharm. Pharmacol., 46, 542-546.

Kleinebudde, P., Schroder, M., Schultz, P., Muller, B.W., Nymo, L., 1999. Importance of the fraction of microcrystalline cellulose and spheronization speed on the properties of extruded *pellets* made from binary mixtures. *Pharm. Dev. Technol.*, 4, 397-404.

Koo, O.M., Heng, P.W., 2001. The influence of microcrystalline cellulose grade on shape and shape distributions of *pellets* produced by extrusion-spheronization. *Chem. Pharm. Bull.*, 49, 1383-1387.

Ku, C.C., Joshi, Y.M., Bergum, J.S., Jain, N.B., 1993. Bead manufacture by extrusion-spheronisation – A statistical design for process optimization. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 1505-1519.

Law, M.F.L., Deasy, P.B., 1998. Use of hydrophilic polymers with microcrystalline cellulose to improve extrusion-spheronisation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 45, 57-65.

Lindner, H., Kleinebudde, P., 1993. Anwendung der automatischen bildanalyse zur charakterisierung von *pellets*. *Pharm. Ind.*, 55, 694-701.

Lindner, H., Kleinebudde, P., 1994. Use of powdered cellulose for production of *pellets* by extrusion/spheronisation. *J. Pharm. Pharmacol.* 46, 2-7.

Lippold, B.C., Monells Pages, R., 2001. Control and stability of drug release from diffusion *pellets* coated with the aqueous quaternary polymethacrylate dispersion Eudragit RS 30 D. *Pharmazie*, 56, 477-483.

Lövgren, K, Lundberg, P.J., 1989. Determination of sphericity of *pellets* prepared by extrusion-spheronisation and the impact of some process parameters. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, 2375-2392.

Lu, S.M., 1994. Dimensionless presentation for drug release from a coated pure drug bead. Part 1. Analysis. *Int. J. Pharm.*, 11, 105-116.

MacRitchie, K.A., Newton, J.M., 2002. Rowe, R.C., The evaluation of the rheological properties of lactose/ microcrystalline cellulose and water mixtures by controlled stress rheometry and the relationship to the production of spherical *pellets* by extrusion/spheronization. Eur. J. Pharm. Sci., 17, 43-50.

Mattsson, S., Nyström, C., 2001. The use of mercury porosimetry in assessing the effect of different binders on the pore structure and bonding properties of *pellets*. Eur. J. Pharm. Biopharm., 52, 237-247.

Malinowski, H.J., Smith, W.E., 1975. Use of factorial design to evaluate granulations prepared by spheronisation. J. Pharm. Sci., 64, 1688-1692.

Martin, A.N., 1993. Physical Pharmacy, 4th Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, London.

Mehta, A.M., 1989. Evaluation and characterization of *pellets*. In: Ghebre-Sellassie, I. (Ed.), Pharmaceutical *Pelletization* Technology. Marcel Dekker, Inc., New York, Basel. pp. 241-266.

Millili, G.P., Schwartz, J.B., 1990. The strength of microcrystalline cellulose *pellets*: the effect of granulating with water/ethanol mixtures. Drug Dev. Ind. Pharm., 16, 1411-1426.

Miyake, Y., Shinoda, A., Furukawa, M., Uesugi, K., Nasu, T., 1973. Spheronizing mechanism and properties of spherical granules. Yakuzaigaku, 33, 161-166.

Narisawa, S., 1994. Porosity-controlled ethylcellulose film coating. II. Spontaneous porous film formation in the spraying process and its solute permeability. Int. J. Pharm., 104, 95-106.

Narisawa, S.; Nagata, M.; Ito, T.; Yoshino, H.; Hirakawa, Y.; Noda, K., Drug release behavior in gastrointestinal tract of beagle dogs from multiple unit type rate-controlled or time-controlled release preparations coated with insoluble polymer-based film. J. Control Rel., 33, 253-260.

Neau, S.H., Chow, M.Y., Durrani, M.J., 1996. Fabrication and characterization of extruded and spheronized beads containing carbopol® 974P NF resin. Int. J. Pharm., 131, 47-55.

Neau, S.H., Chow, M.Y., Hileman, G.A., Durrani, M.J., Gheyas, F., Evans, B.A., 2000. Formulation and process considerations for beads containing carbopol® 974P, NF resin made by extrusion-spheronisation. *Int. J. Pharm.*, 199, 129-140.

Newton, J.M., Chow, A.K., Jeewa, K.B., 1992. The effect of excipient source on spherical granules made by extrusion-spheronisation. *Pharm. Tech. Int. Biophys.*, 4, 52-58.

Newton, J.M., Petersson, J., Podczek, F., Clarke, A., Booth, S., 2001. The influence of formulation variables on the properties of *pellets* containing a self-emulsifying mixture. *J. Pharm. Sci.*, 90, 987-995.

Nicklasson, F., Johansson, B., Alderborn, G., 1999a. Occurrence of fragmentation during compression of *pellets* prepared from a 4 to 1 mixture of dicalcium phosphate dehydrate and microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7, 221-229.

Nicklasson, F., Johansson, B., Alderborn, G., 1999b. Tabetting behaviour of *pellets* of a series of porosities – a comparison between *pellets* of two different compositions. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 8, 11-17.

Noché, C., Huet de Barochez, B., Brossard, C., Horvath, S., Cuiiné, A., 1994. Optimizing the manufacturing process for controlled release *pellets*. *Pharm. Tech. Eur.*, 6, 39-46.

Nürnberg, E., Wunderlich, J., 1999a. Manufacturing *pellets* by extrusion and spheronisation (Part I). *Pharm. Tech.*, 11, 41-47.

Nürnberg, E., Wunderlich, J., 1999b. Manufacturing *pellets* by extrusion and spheronisation (Part II). *Pharm. Tech.*, 11, 32-34.

Nyström, C., Stanley-Wood, N., 1976. Measurement of particle size of free-flowing material with a ring gap sizer. *Acta Pharm. Suec.*, 13, 277-284.

Nyström, C., Stanley-Wood, N., 1977. Measurement of the minimum dimension of particles by a ring gap sizer. *Acta Pharm. Suec.*, 14, 181-190.

Nyström, C., Malmqvist, K., 1977. Comparison between the ring gap sizer and dry sieving. *Acta Pharm. Suec.*, 14, 309-316.

O'Connor, R.E., Holinej, J., Schwartz, J.B., 1984. Spheronisation: I. Processing and evaluation of spheres prepared from commercially available excipient. *Am. J. Pharm.*, 156, 80-87.

Palmer, H.K., Rowe, R.C., 1974. The application of mercury porosimetry to porous polymer powder. *Powder Technol.*, 9, 1981-1986.

Peréz, J.P., Rabišková, M., 2002. Influence of the drying technique on theophylline *pellets* prepared by extrusion-spheronisation. *Int. J. Pharm.*, 242, 349-351.

Pinto, J.F., Buckton, G., Newton, J.M., 1992. The influence of four selected processing and formulation factors on the production of spheres by extrusion and spheronisation. *Int. J. Pharm.*, 83, 187-196.

Pinto, J.F., 1998. Avaliação de duas celuloses microcristalinas na produção de grânulos por extrusão e esferonização. *Rev. Port. Farm.*, 48, 113-118.

Podczeczek, F., Newton, J.M., 1994 A shape factor to characterise the quality of spheroids . *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, 82-85.

Podczeczek, F., Newton, J.M., 1995. The evaluation of a three-dimensional shape factor for the quantitative assessment of the sphericity and surface roughness of *pellets*. *Int. J. Pharm.*, 124, 253-259.

Podczeczek, F., 1998. Measurement of surface roughness of tablets made from polyethylene glycol powders of various molecular weights. *Pharm. Pharmacol Commun.*, 4, 179-182.

Podczek, F., Rahman, S.R., Newton, J.M., 1999. Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of *pellets* using image analysis. *Int. J. Pharm.*, 192, 123-138.

Qadan, A., Suss, W., 2000. Controlled release of carbamazepine from *pellets* and tablets manufactured with hydroxypropyl methylcellulose. *Pharmazie*, 55, 688.

Reynolds, A.D., 1970. A new technique for the production of spherical particles. *Mfg. Chem. Aerosol News*, 41, 40-43.

Riippi, M., Antikainen, O., Niskanen, T., Yliruusi, J., 1998. The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability, and disintegration time of erythromycin acistrate tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 46, 339-345.

Rowe, R.C., 1985. Spheronisation: a novel pill-making process? *Pharm. Int.*, 6, 119-123.

Sadeghi, F., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Rajabi-Siahboomi, A.R., 2000. Comparative study of drug release from *pellets* coated with HPMC or Surelease. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26, 651-660.

Sadeghi, F., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Rajabi-Siahboomi, A.R., 2001. Study of drug release from *pellets* coated with surelease containing hydroxypropylmethylcellulose. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 27, 419-430.

Salako, M., Podczek, F., Newton, J.M., 1998. Investigation into the deformability and tensile strength of *pellets*. *Int. J. Pharm.*, 168, 49-57.

Santos, H., Veiga, F., Pina, M., Podczek, F., Sousa, J., 2002. Physical properties of chitosan *pellets* produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables. *Int. J. Pharm.*, 246, 153-169.

Santos, H., Veiga, F., Pina, M., Sousa, J., 2004. Compaction, compression and drug release characteristics of xanthan gum *pellets* of different compositions. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 21, 271-281.

Schmidt, C., Kleinebudde, P., 1999. Influence of the granulation step on *pellets* prepared by extrusion/spheronisation. Chem. Pharm. Bull., 47, 405-412.

Schneiderhöhn, P., 1954. Eine vergleichende studie über methoden zur quantitativen bestimmung von abrundung und form an sandkörnern. Heidelb. Beitr. Miner. Petrogr., 4, 172-191.

Schröder, M., Kleinebudde, P., 1995. Structure of disintegrating *pellets* with regard to fractal geometry. Pharm. Res., 12, 1694-1700.

Shipway, P.H., Hutchings, I.M., 1993. Fracture of brittle spheres under compression and impact loading: I – Elastic stress distribution. Phil. Mag., A67, 1389-1404.

Sonaglio, D., Bataille, B., Ortigosa, C. Jacob, M., 1995. Factorial design in the feasibility of production microcel MC 101 *pellets* by extrusion/spheronization. Int. J. Pharm., 115, 53-60.

Sonaglio, D., Bataille, B., Jacob, M., 1997. Effects of extrusion and formulation parameters on the production of paracetamol-microcrystalline cellulose extrudate. Pharm. Acta Helv., 72, 69-74.

Song, H., Guo, T., Zhang, R., Zheng, C., Ma, Y., Li, X., Bi, K., Tang, X., 2002. Preparation of a traditional chinese medicine compound recipe heart-protecting musk pH-dependent gradient-release *pellets*. Drug Dev. Ind. Pharm., 28, 1261-1273.

Sousa, J.J., Sousa, A., Newton, J.M., 1995a. Produção e controlo de *pellets* de propranolol, HCl I. Obtenção de *pellets* activos por extrusão/esferonização. Rev. Port. Farm., 45(2) (1995a) 60-69.

Sousa, J.J., Sousa, A., Newton, J.M., 1995b. Produção e controlo de *pellets* de propranolol, HCl II. Revestimento por filme. Rev. Port. Farm., 45, 60-69.

Sousa, J.J., Sousa, A., Podczeczek, F., Newton, J.M., 1996. Influence of process conditions on drug release from *pellets*. Int. J. Pharm., 144, 159-169.

Sousa, J.J., Sousa, A., Podczeczek, F., Newton, J.M., 2002a. Factors influence the physical characteristics of *pellets* obtained by extrusion-spheronization. Int. J. Pharm., 232, 91-106.

Sousa, J.J., Sousa, A., Podczeczek, F., Newton, J.M., 2002b. The influence of core materials and film coating on the drug release from coated *pellets*. Int. J. Pharm., 233, 111-122.

Swarbrick, J., Boylan, J.C., 1992. Extrusion and extruders. In: Economic characteristics of the R&D-intensive pharmaceutical industry to fermentation processes. Marcel Dekker, New York, pp. 395-442.

Thoma, K., Ziegler, I., 1998a. Investigation on the influence of the type of extruder for *pelletization* by extrusion-spheronisation. I. Extrusion behavior of formulations. Drug Dev. Ind. Pharm., 24, 401-411.

Thoma, K., Ziegler, I., 1998b. Investigation on the influence of the type of extruder for *pelletization* by extrusion-spheronisation. II. Sphere characteristics. Drug Dev. Ind. Pharm., 24, 413-422.

Tsubaki, J., Jimbo, G., 1979. A proposed new characterization of particle shape and its application. Powder Technol., 22, 161-169.

Umprayn, K., Chitropas, P., Amarekajorn, S., 1999. Influence of process variables on physical properties of *pellets* using extruder and spheronizer. Drug Dev. Ind. Pharm., 25, 45-61.

Varshosaz, J., Kennedy, R.A., Gipps, E.M., 1997a. Use of enteric polymers for production of microspheres by extrusion-spheronisation. Pharm. Acta Helv., 72, 145-152.

Varshosaz, J., Kennedy, R.A., Gipps, E.M., 1997b. Effect of binder and granulating liquid on phenylbutazone *pellets* prepared by extrusion-spheronisation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 23, 611-618.

Vertommen, J., Rombaut, R., Kinget, R. 1998. Internal and external structure of *pellets* made in rotary processor. *Int. J. Phar.*, 161, 225-236.

Vervarcke, S., Ollevier, F., Kinget, R., Michoel, A., 2002. Development of a lag time coating for drug-layered fish feed *pellets*. *Pharm. Dev. Technol.*, 7, 471-480.

Wan, D.S., Jeyabalan, T., 1986. A simple apparatus for measuring the crushing strength of *pellets*. *Acta. Pharm. Technol.*, 32, 197-199.

Wan, L.S.C., Heng, P.W.S., Liew, C.V., 1993. Spheronization conditions on spheroids shape and size. *Int. J. Pharm.*, 96, 59-65.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1990. Compression characteristics of granulated materials. II. Evaluation of granule fragmentation during compression by tablet permeability and porosity measurements. *Int. J. Pharm.*, 62, 229-241.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1992. Compression characteristics of granulated materials. VI. Pore size distributions, assessed by mercury penetration, of compacts of two lactose granulations with different fragmentation propensities. *Int. J. Pharm.*, 84, 191-195.

Yliruusi, J., Hellén, L., Muttonen, E., Merkkü, P., Kristofferson, E., 1992. Mathematical modelling of image analysis data of *pellets*. *Proceedings of the 11<sup>th</sup> Pharmaceutical Technology Conference*, Vol. 3, Manchester, pp. 53-62.

Zuurman, K., Riepma, K.A., Bolhuis, G.K., Vromans, H., Lerk, C.F., 1994. The relationship between bulk density and compactibility of lactose granulations. *Int. J. Pharm.*, 102, 1-9.





## 1 INTRODUÇÃO

Existem diversos métodos que podem ser empregados a fim de prolongar a libertação de um princípio activo a partir de uma forma farmacêutica. Destaca-se para o presente trabalho a dispersão de um princípio activo numa matriz polimérica hidrófila cujo controlo se baseia no entumescimento do polímero quando em contacto com um meio aquoso, levando à formação de uma barreira gelificada e subsequente difusão do princípio activo através desta (**Duncan & Seumour, 1989; Veiga, 1989**).

Entre as múltiplas formas farmacêuticas em que este sistema de libertação pode ser concebido, os *pellets* revelam-se como um forma de dosagem que tem levantado crescente interesse devido às grandes vantagens tecnológicas e farmacocinéticas que possuem (**Ghebre-Sellassie, 1989**).

Utilizando-se o processo de extrusão e esferonização como técnica de *peletização*, pretendeu-se produzir *pellets* capazes de promover a libertação prolongada de um princípio activo incorporando-se materiais poliméricos formadores de matriz na formulação. Por via deste processo, pode-se eliminar o tratamento posterior dos *pellets* com um revestimento polimérico para a libertação prolongada.

A literatura farmacêutica apresenta poucas referências à produção e estudos das características físicas de *pellets* matriciais e da capacidade de prolongação da libertação de um princípio activo. No entanto, são de destacar os trabalhos de **Muller & Laicher (1983)**, **Herman et al. (1988)**, **Tapia et al. (1993)**, **Thomsen et al. (1993)**, **Bothmann et al. (1994)**, **Thomsen, (1994)**, **Thomsen et al. (1994)**, **Blanke et al. (1995)**, **Schmidt et al. (1995)**, **Torrado-Santiago et al. (1995)**, **Schmidt et al. (1996)**, **Zhou et al. (1996)**, **Zhou et al. (1997)**, **Zhou et al. (1998a e b)**, **Marvola et al. (1999)**, **Krogars et al. (2000)**, **Hamdani et al. (2002)**, **Kojima & Nakagami (2002)**, **Mehta et al. (2002)**, **Pisek et al. (2002)**, **Vergote et al. (2002)**, **Hamdani et al. (2003)**. A *peletização* por fusão é um dos processos utilizados para a produção de *pellets* condicionadores de uma libertação prolongada. Utilizando esta técnica, **Thomsen et al. (1993 e 1994)** e **Thomsen (1994)** avaliaram a produção e o desempenho de *pellets* matriciais

produzidos. Assim, verificou-se uma boa aplicabilidade da técnica sobretudo na produção de *pellets* matriciais de bom desempenho na prolongação da libertação *in vitro* do paracetamol bem como a utilização do monoestearato de glicerol como excipiente de fusão e agente de prolongação de libertação. O mesmo processo de *peletização* foi utilizado por **Zhou et al. (1996 e 1998b)** para o desenvolvimento de uma formulação de *pellets* matriciais contendo uma combinação de um excipiente hidrofóbo e um derivado amiláceo verificando-se a prolongação da libertação do princípio activo por difusão através de poros da matriz. Num outro trabalho (**Zhou et al., 1997**) foi utilizada a mesma combinação de excipientes modeladores da libertação na produção de *pellets* de ibuprofeno e teofilina em diferentes tipos de granuladores. **Bothmann et al. (1994)** descreveram a produção de *pellets* matriciais num granulador laboratorial pela pulverização de uma solução de polímero e adição do princípio activo em forma de pó sobre núcleos de açúcar como suporte.

O processo de extrusão e esferonização tem sido usado para a produção de *pellets* matriciais para a prolongação da libertação de princípios activos (**Tapia et al., 1993; Blanque et al., 1995; Krogars et al., 2000; Kojima & Nakagami, 2002**). **Tapia et al. (1993)** descreveram a libertação do diclofenac sódio em *pellets* contendo quitosano como agente modelador da libertação indicando, assim, a possibilidade do prolongamento da libertação a partir de *pellets* obtidos por extrusão e esferonização sem a necessidade de um revestimento por película. **Blanque et al. (1995)** estudaram os efeitos de alguns factores de formulação, nomeadamente a quantidade e a solubilidade do princípio activo incorporado, a quantidade e o tipo de agente modelador de libertação (polietilenoglicóis e monoestearato de glicerol) e do excipiente de preenchimento na produção e na libertação do princípio activo a partir de *pellets* produzidos por extrusão e esferonização. A aplicação de uma análise estatística distinta indicou que a solubilidade do princípio activo e o tipo de excipiente de preenchimento foram os factores mais importantes que determinaram a formação de *pellets* aceitáveis enquanto que o peso molecular do polietilenoglicol utilizado ditou a distribuição de tamanho dos *pellets* produzidos. A *peletização* por extrusão e esferonização para a produção de *pellets* matriciais destinados à libertação no cólon foi investigada por **Krogars et al. (2000)** fazendo-se variar as quantidades de um derivado do ácido acrílico (Eudragit S) e do ácido cítrico, e o tempo de esferonização.

Os *pellets* produzidos foram subsequentemente revestidos com um película de protecção entérica. Concluiu-se que os *pellets* não revestidos não se adequaram à libertação prolongada do princípio activo. No entanto, a combinação do ácido cítrico e do revestimento para protecção entérica prolongaram a libertação por um tempo de 15 minutos em meio de dissolução tampão fosfato pH 7,4. **Kojima & Nakagami (2002)** investigaram a utilização de derivados do ácido acrílico, nomeadamente o Eudragit L 100-55 e o Eudragit S 100 como agentes modeladores de libertação da nifedipina e de uma dispersão sólida de nifedipina:*pluronic F-68* a partir de *pellets* matriciais produzidos por extrusão e esferonização.

### 2 EXCIPIENTES E PRINCÍPIOS ACTIVOS

Os adjuvantes de formulação, denominados por excipientes, são extremamente variados e amplamente utilizados pela indústria farmacêutica. Por definição, estes devem ser farmacologicamente inertes. Contudo, exercem grande influência ao nível tecnológico. A utilização de excipientes no processo de *peletização* por extrusão – esferonização torna a imensa lista desses produtos limitada devido às características desejadas à massa húmida, importante para o processo, bem como à compatibilidade com o princípio activo. As características físicas dos pós excipientes tais como densidade, solubilidade no líquido de granulação, superfície específica, porosidade e tamanho das partículas desempenham um papel crítico na obtenção de *pellets* de boa qualidade. Para fins de compreensão, foi adoptada a seguinte classificação para os excipientes:

- Adjuvantes de extrusão/esferonização
- Excipientes de preenchimento
- Polímeros hidrófilos formadores de matriz

#### 2.1 ADJUVANTES DE EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO

##### 2.1.1 CELULOSE MICROCRISTALINA

A celulose microcristalina é uma celulose parcialmente despolimerizada e purificada. É obtida por um processo de hidrólise da  $\alpha$ -celulose extraída de matérias fibrosas de plantas. É largamente utilizada em formulações farmacêuticas orais sendo aplicada como diluente em formulações de comprimidos e cápsulas. Possui propriedades desagregantes e lubrificantes o que a torna de grande utilidade sobretudo para a produção de comprimidos. É possível encontrar no mercado diferentes marcas de celulose microcristalina que se diferenciam pelo modo de produção com implicações nas propriedades físicas do material.

A celulose microcristalina é usualmente designada como excipiente de suporte correspondendo tipicamente a 40-60% da massa de pós secos de uma formulação para extrusão e

esferonização. A qualidade desta celulose microcristalina parece ser um factor igualmente determinante para o processo. Alguns trabalhos comparam a utilização de diferentes tipos ou marcas comerciais de celulose microcristalina para a extrusão (**O'Connor et al., 1984; Millili & Schwartz, 1990; Jover et al., 1996; Pinto, 1998**). A mistura de diferentes tipos de celulose com excipientes e princípios activos e a avaliação da formação e das características físicas dos *pellets* foram os factores investigados nos trabalhos de **Elbers et al. (1992)** e **Newton et al. (1992)**. Desses estudos conclui-se que não é possível o intercâmbio de diferentes marcas comerciais de celulose microcristalina. Para este efeito, deve-se ter em consideração as diferentes quantidades de água necessárias para garantir um produto final satisfatório para cada marca comercial de celulose microcristalina. No entanto, **El Saleh et al. (2000)** demonstraram que massas húmidas de diferentes tipos de uma mesma marca de celulose microcristalina (Avicel™) apresentaram o mesmo comportamento durante a extrusão, e a absorção de água foi similar sob as condições experimentais empregadas. As características dos *pellets* também foram similares mesmo tendo em consideração as diferenças de tamanho de partículas dos diferentes tipos de celulose.

A celulose microcristalina apresenta-se normalmente como um pó cristalino poroso, de coloração branca, insípido e inodoro, atóxico e não-irritante. É praticamente insolúvel em água, ácidos diluídos e em grande parte dos solventes orgânicos. A celulose microcristalina é estável, revelando no entanto higroscopicidade. O seu comportamento térmico apresenta combustão incompleta aos 260-270° C (**Wade & Weller, 1994**).

### 2.1.2 POVIDONA (OU POLIVINILPIRROLIDONA)

A povidona, ou polivinilpirrolidona, é um polímero sintético constituído por agrupamentos lineares de 1-vinil-2-pirrolidona. A pirrolidona, obtida por reacção da butiracetona com a amónia, sofre uma reacção de vinilação sob pressão em presença de acetileno resultando na vinilpirrolidona que, por um processo de polimerização catalisada, resulta na polivinilpirrolidona. O grau de polimerização leva à obtenção de polímeros de diferentes pesos moleculares. A povidona é caracterizada pela sua viscosidade em soluções aquosas expressa pelo valor *K*. O valor *K* varia entre 10 e 120 e relaciona-se com o peso molecular aproximado do polímero.

A povidona é um excipiente farmacêutico utilizado sobretudo em formulações sólidas como ligante ou diluente. Por não ser absorvido pelo tracto gastro-intestinal, a povidona é considerada como não-tóxica. Ocorre como um pó fino, de coloração branca ou branco leitosa, inodoro ou quase inodoro e higroscópico. É bastante solúvel em ácidos, clorofórmio, etanol, cetonas, metanol e água, sendo praticamente insolúvel em éter, hidrocarbonetos e óleo mineral (**Wade & Weller, 1994**).

### 2.2 EXCIPIENTES DE PREENCHIMENTO

#### 2.2.1 LACTOSE MONO-HIDRATADA

A lactose é um dissacárido natural formado por galactose e glucose e é normalmente encontrada no leite de mamíferos. Existe sob as formas anoméricas  $\alpha$  e  $\beta$ , normalmente denominadas por lactose mono-hidratada e lactose anidra, respectivamente.

A lactose é amplamente utilizada em formulações farmacêuticas como excipiente de preenchimento e diluente para cápsulas e comprimidos. Existem diversos tipos de lactose disponíveis no mercado que se diferenciam pelas propriedades físico-químicas nomeadamente, tamanho de partícula e propriedades de escoamento. A selecção do tipo a usar está relacionada com a forma farmacêutica a ser produzida (**Bolhuis & Lerk, 1973; Lerk et al., 1974; Vromans et al., 1987; Çelik & Okutgen, 1993**).

A lactose apresenta-se como um pó cristalino branco ou quase branco, inodoro e levemente adocicado. É solúvel em água mas praticamente insolúvel em solventes orgânicos como etanol, éter e clorofórmio. A lactose mono-hidratada contém aproximadamente 5% de água de cristalização, é estável e pouco afectada pela humidade quando à temperatura ambiente, O seu comportamento térmico apresenta perda de água aos 120° C e um ponto de fusão entre os 201 e 202° C (**Wade & Weller, 1994**).

#### 2.2.2 FOSFATO TRICÁLCICO

O fosfato tricálcico é um excipiente farmacêutico amplamente utilizado como diluente em comprimidos e cápsulas. Ocorre naturalmente como mineral e a sua composição química não é

bem definida sendo descrito como uma mistura de fosfatos de cálcio (**European Pharmacopoeia 2002**). Ocorre como um pó branco, amorfo, inodoro e insípido, estável e pouco higroscópico. É solúvel em ácidos minerais diluídos, muito pouco solúvel em água e praticamente insolúvel em ácido acético e álcoois. O seu comportamento térmico mostra um ponto de fusão aproximadamente a 1670° C (**Wade & Weller, 1994**).

### 2.2.3 $\beta$ -CICLODEXTRINA

É uma das formas comuns de ciclodextrina, um oligosacárido cíclico derivado do amido. A  $\beta$ -ciclodextrina é produzida a partir da degradação enzimática do amido pela enzima ciclodextrina glicosiltransferase. A sua molécula é de estrutura rígida com uma cavidade central composta de sete unidades de D-(+)-glucopiranosose unidas através de ligações  $\alpha(1\rightarrow4)$  glucosídicas. A fase interna da cavidade da molécula é hidrófoba enquanto que a fase externa é hidrófila em consequência da disposição dos grupos hidroxilo dentro da molécula que permite a acomodação de uma molécula hóspede formando um complexo de inclusão.

A  $\beta$ -ciclodextrina é um excipiente comercialmente disponível e de propriedades físicas variáveis conforme a sua origem. Pode ser utilizada em formulações farmacêuticas orais para processos de compressão directa ou granulação por via húmida. A utilização da  $\beta$ -ciclodextrina como excipiente para o processo de *peletização* tem sido investigada (**Gazzaniga et al., 1998, Villar-Lopez et al., 1999; Santos et al., 2002, 2004**). Quando administrada por via oral, forma metabólitos não-tóxicos ao contrário de quando é administrada por via parenteral.

A  $\beta$ -ciclodextrina ocorre como um pó fino cristalino, branco, quase inodoro e de leve sabor adocicado. É estável sob a forma sólida se protegida de humidade elevada. É bastante solúvel em propilenoglicol. A sua solubilidade em água dependem da temperatura (1 parte para 50 de água a 20° C). É praticamente insolúvel em acetona, etanol e cloreto de metileno. O seu comportamento térmico exhibe um ponto de fusão entre 255-265° C (**Wade & Weller, 1994**).

2.3 POLÍMEROS HIDRÓFILOS FORMADORES DE MATRIZ

2.3.1 HIPROMELOSE (OU METIL-HIDROXIPROPILCELOSE)

A hipromelose é descrita como uma celulose parcialmente O-metilada e O-(2-hidroxiopropilada) (Figura 11). É sintetizada a partir da celulose tratada com uma solução de hidróxido de sódio levando a formação de uma celulose alcalina que é em seguida tratada com clorometano e óxido de propileno produzindo o metil-hidroxiopropil éter de celulose. A sua massa molecular está compreendida entre  $10^4 - 15 \times 10^5$ .

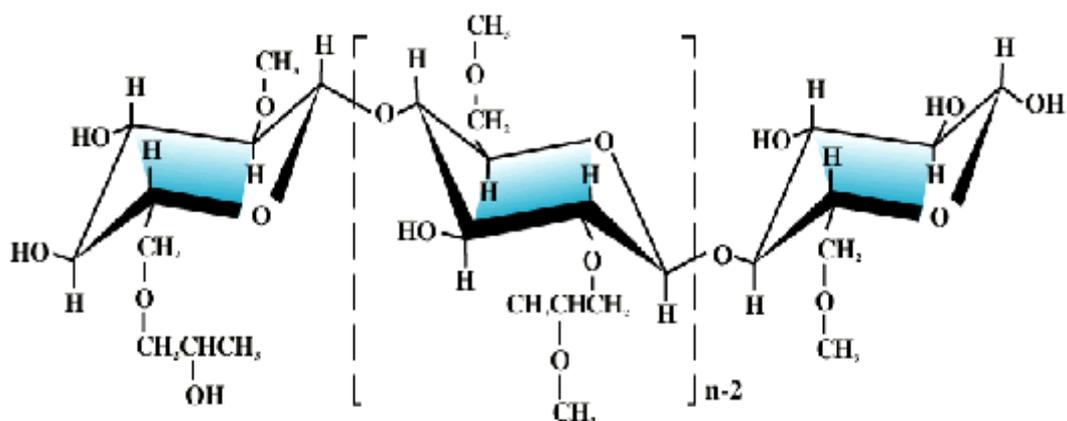


Figura 11: Estrutura molecular monomérica da hipromelose.

A hipromelose é um excipiente de grande aplicação em formulações farmacêuticas de uso oral e tópico. Em formulações de uso oral é utilizada como ligante para comprimidos (Chowhan, 1980) e excipiente formador de matriz para libertação prolongada (Hardy *et al.*, 1982; Hoogan, 1989; Shah *et al.*, 1989; Wilson & Guff, 1989; Dahl *et al.*, 1990; Qadan & Suss, 2000). É vastamente utilizada como polímero de revestimento em comprimidos e *pellets* (Rowe, 1977, 1980; Banker *et al.*, 1981; Okhamafe & York, 1982, Alderman & Schulz, 1989; Patell, 1990; Frohoff-Hulsmann *et al.*, 1999a e b; Sadeghi *et al.*, 2000; Lippold & Monells Pages, 2001; Sadeghi *et al.*, 2001; Guo *et al.*, 2002; Song *et al.*, 2002; Bruce *et al.*, 2003; Hamed & Sakr, 2003).

A hipromelose apresenta-se como um pó granular ou fibroso, branco, inodoro e insípido, estável mas higroscópico após secagem. É solúvel em água fria formando uma solução viscosa, praticamente insolúvel em clorofórmio, etanol e éter mas solúvel em misturas de etanol

ou metanol e diclorometano, e misturas de água e etanol. O seu comportamento térmico exhibe transição vítrea entre 170-265° C, escurece entre 190-200° C e incinera-se entre 225-230° C (Wade & Weller, 1994). Pode-se encontrar no mercado uma grande variedade de hipromelose de diferentes graus de viscosidade. A hipromelose de alta viscosidade é utilizada no retardamento da libertação de princípios activos a partir de uma matriz em comprimidos e cápsulas. É importante notar que a estrutura química da hipromelose é um factor igualmente significativo para um retardamento de libertação de um princípio activo a partir de uma matriz. Salienta-se que a razão de formação da barreira gelificada de hipromelose numa matriz, como resultado da hidratação, é afectada pela cadeia polimérica da substância. No esqueleto celulósico da hipromelose existem grupos substituintes (hidroxipropoxilo e metoxilo) que afectam a razão de hidratação do polímero, sendo o componente hidroxipropoxilo de natureza hidrófila enquanto que o componente metoxilo é de natureza hidrófoba.

### 2.3.2 QUITOSANO

O quitosano é uma poliamina catiónica, biodegradável, toxicologicamente inerte e de baixo custo. É sintetizado a partir da deacetilação da quitina, um polisacárido encontrado em abundância no exoesqueleto de camarões, lagostas e caranguejos. É constituído por copolímeros de glucosamina e *N*-acetilglucosamina (Figura 12). A sua composição química não é de fácil definição uma vez que a denominação quitosano se aplica a quitina com vários graus de deacetilação e despolimerização. Por este motivo, o quitosano é considerado de composição variada dependente do processo de obtenção. Basicamente, o quitosano pode ser definido como uma quitina suficientemente deacetilada para formar sais de amina solúveis. Este grau de deacetilação é normalmente caracterizado como sendo maior que 80%. O seu peso molecular varia entre  $10^4$  e  $10^6$  dependendo do grau de deacetilação e da viscosidade.

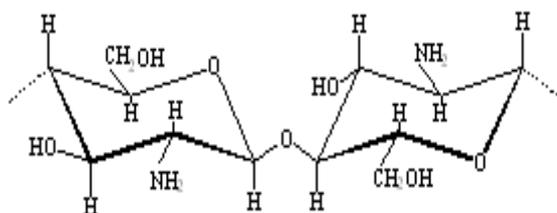


Figura 12: Estrutura molecular monomérica do quitosano.

Por se caracterizar como um polielectrólito linear com grupos amínicos e hidroxilo, o quitosano reage com sistemas aniónicos através do grupo amina resultando assim, em combinações de características físico-químicas alteradas. **Felt et al. (1998)** demonstraram que a maioria das propriedades funcionais exibidas pelo quitosano depende do tamanho da cadeia polimérica, da carga e da sua distribuição. As aplicações farmacêuticas para o quitosano parecem ser influenciadas pela forma salina, o peso molecular, o grau de deacetilação e o pH do meio (**Singla & Chawla, 2001**).

São atribuídas ao quitosano actividades antiácidas e antiulcerosas que previnem ou diminuem a acção gastro-irritante de alguns princípios activos. Vulgarmente pode ser encontrado em formulações para o controlo de peso corpóreo devido à sua grande capacidade na absorção de gordura ao nível do estômago, prevenindo a sua digestão e absorção. São todas estas propriedades que fazem do quitosano um excipiente de crescente interesse de aplicação em formulações farmacêuticas. No que respeita à libertação de princípios activos, o quitosano tem encontrado alguma aplicação em formas farmacêuticas sólidas de libertação prolongada. **Nigalaye et al., (1990)** observaram características de libertação prolongada para o quitosano quando em concentração superior a 50% ou numa concentração de 10% em presença de ácido cítrico ou carbómero 934P. Por outro lado, **Sawayangi et al. (1982)** e **Ritthidej et al. (1994)** relatam uma acção desagregante do quitosano em comprimidos quando em concentração inferior a 70%.

O uso do quitosano como excipiente farmacêutico para libertação prolongada tem sido investigado desde as duas últimas décadas (**Machida et al., 1986; Inouye et al., 1987; Inouye et al., 1988; Miyazaky et al., 1988; Bodmeier & Paeratakul, 1989; Goskonda & Upadrashta, 1993; Tapia et al., 1993; Miyazaki et al., 1994; Mitrevej et al., 2001; Santos et al., 2002; Shimono et al., 2003; Yoshino et al., 2003; Steckel & Mindermann-Nogly, 2004**). A dissolução de comprimidos preparados por compressão directa contendo quitosano ou misturas de quitosano e carboximetil celulose sódica como veículo para libertação prolongada da prednisolona foi avaliada por **Inouye et al. (1987)**. Naquele estudo foi observado uma modelação da prolongação da libertação do princípio activo mediante variações na razão de

concentração quitosano/ carboximetil celulose sódica. Num estudo posterior, empregando grânulos flutuantes de quitosano e prednisolona, **Inouye et al. (1988)** observaram uma boa prolongação da absorção do princípio activo associada a uma boa biodisponibilidade em comparação a formulações não-flutuantes para libertação prolongada quando administradas a cães da raça *beagle* em jejum. Comprimidos bioadesivos contendo quitosano e alginato de sódio demonstraram prolongação da libertação do cetoprofeno em coelhos (**Miyazaki et al., 1994**). **Inouye et al. (1989)** observaram que grânulos intra-gástricos flutuantes que combinavam quitosanos de alto e baixo graus de deacetilação administrados por via oral a cães da raça *beagle* exibiram uma concentração plasmática prolongada da prednisolona. Um comportamento semelhante foi anteriormente observado por **Miyazaki et al. (1988)** para grânulos de quitosano contendo indometacina. Estes mesmos grânulos demonstraram um longo tempo de residência gástrica sem apresentarem um pico agudo de concentração plasmática de princípio activo.

Grânulos produzidos por extrusão e esferonização compostos por uma combinação de celulose microcristalina (Avicel RC 591) e quitosano de diferentes viscosidades demonstraram propriedades de libertação modificada dependentes do método de dissolução e do meio de dissolução (**Goskonda & Upadrashta, 1993**). **Tapia et al. (1993)** demonstraram a possibilidade de produção de *pellets* de quitosano condicionadores de libertação prolongada de um princípio activo pelo processo de extrusão e esferonização. A prolongação da libertação foi conseguida sem o intermédio de um revestimento polimérico. **Steckel & Mindermann-Nogly (2004)** demonstraram a possibilidade de produção por extrusão e esferonização de *pellets* contendo até 100% de quitosano utilizando uma solução de ácido acético diluído como líquido de granulação durante a malaxagem.

O quitosano ocorre como um pó ou flocos brancos ou amarelados. É praticamente insolúvel em água, etanol e noutros solventes orgânicos, mas é solúvel em ácidos orgânicos e minerais devido à formação de radicais  $\text{NH}^{3+}$ . O quitosano para uso farmacêutico é normalmente de grau de deacetilação entre 90 e 95% (**Wade & Weller, 1994**).

### 2.3.3 GOMA XANTANA

A goma xantana é um heteropolissacárido extracelular de alto peso molecular produzido pela fermentação de um hidrato de carbono por uma cultura de *Xantomonas campestris*. O produto desta fermentação é então purificado por recuperação com álcool isopropílico, seco e por fim pulverizado.

Cada molécula da goma xantana consiste em cerca de 7000 pentâmeros. O esqueleto polimérico é composto por quatro unidades  $\beta$ -D-glucose ligadas nas posições 1 e 4 assemelhando-se à estrutura da celulose mas distinguindo-se desta pela existência de cadeias laterais de trissacáridos nas unidades de anidrogucose (**Figura 13**). Cada uma dessas cadeias laterais possui um resíduo de ácido glucurônico em unidades alternadas de manose. Na porção terminal das unidades de manose existe uma porção de piruvato. A manose mais próxima à cadeia principal apresenta um grupo simples de seis carbonos. O seu estado natural é proposto como sendo uma dupla hélice bimolecular anti-paralela podendo existir em solução como uma hélice simples, dupla ou tripla que interage com outras moléculas levando a formação de uma rede complexa tênue. Uma solução a 1% de goma xantana é altamente viscosa e de aparência gelificada devido sobretudo ao comportamento em solução descrito acima. A goma xantana é um polieletrólito aniônico de peso molecular de aproximadamente  $2 \times 10^6$ .

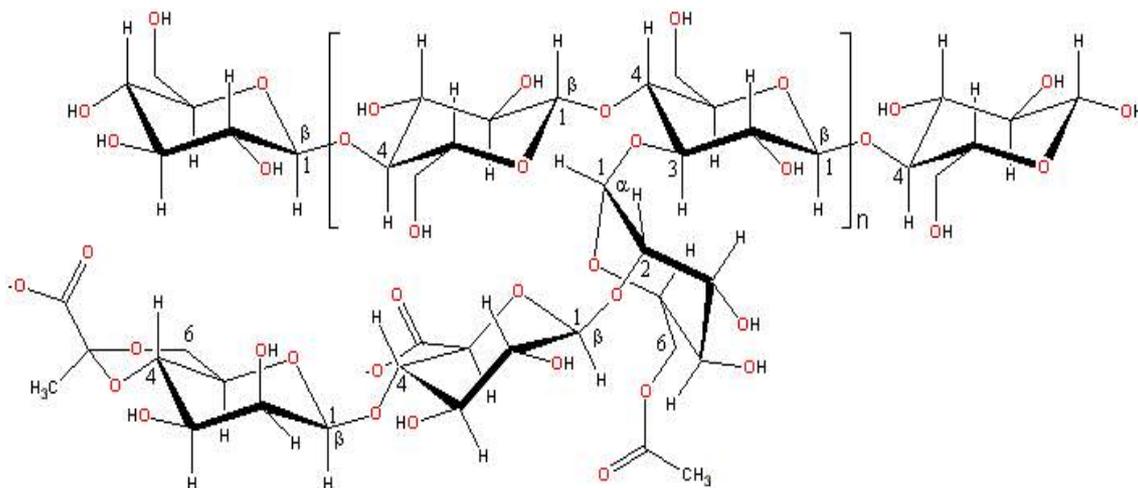


Figura 13: Estrutura molecular monomérica da goma xantana.

As características de alta viscosidade e as propriedades gelificantes fazem da goma xantana um excipiente útil como agente ligante no processo de granulação a húmido e como agente gelificante em formulações de comprimidos matriciais para libertação prolongada de um princípio activo (Ingani & Moës, 1988; Fu Lu *et al.*, 1991; Dhopeswarkar & Zatz, 1993; Ntawukulilyayo *et al.*, 1996; Talukdar & Plaizier-Vercammen, 1993; Talukdar *et al.*, 1996; Talukdar & Kinget, 1997; Talukdar *et al.*, 1998).

A goma xantana ocorre como um pó fino de livre escoamento, branco ou amarelado e inodoro. É praticamente insolúvel em etanol e éter e solúvel em água quente e fria. Escurece a 270° C. É considerada atóxica e não-irritante quando empregada como excipiente farmacêutico. A ingestão diária aceitável estimada é estabelecida pela OMS (Organização Mundial de Saúde) como sendo de 10 mg/kg de peso corpóreo (Wade & Weller, 1994).

### 2.4 PRINCÍPIOS ACTIVOS

#### 2.4.1 DICLOFENAC SÓDICO

##### 2.4.1.1 DEFINIÇÃO

O diclofenac sódico é um fármaco anti-inflamatório não-esteróide sintético derivado do ácido fenilacético sendo assim, um potente inibidor da síntese das prostaglandinas (Figura 14).

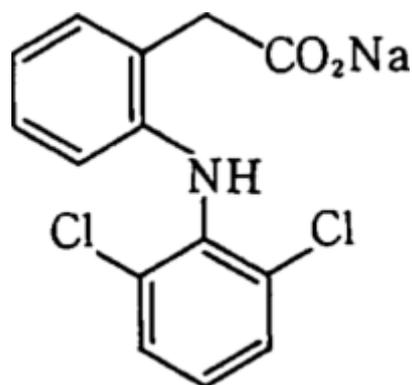


Figura 14: Estrutura molecular do diclofenac sódico.

##### 2.4.1.2 INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Por exibir um potente efeito analgésico, o diclofenac é clinicamente utilizado para o alívio a curto prazo da dor pós-operatória, na dismenorréia e em diversas patologias oftálmicas. Mostra

eficácia terapêutica em casos de artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite anquilosa e na artrite gotosa aguda (**Brogden *et al.*, 1980; Todd & Sorkin, 1988; Goa & Chrisp, 1992; Davis & Anderson, 1997**).

### 2.4.1.3 ADMINISTRAÇÃO E DOSAGEM

A via de administração oral é a mais usual para o diclofenac sódico podendo também ser administrado pelas vias tópica, intramuscular, intravenosa, intracolônica e retal. A sua dose inicial recomendada é de 75 a 150 mg diárias ou 50 mg três vezes ao dia. Observa-se uma linearidade farmacocinética para um intervalo de dosagem de 25 – 125 mg diários.

### 2.4.1.4 FARMACOLOGIA

A biodisponibilidade do diclofenac sódico após administração oral é relatada como sendo de  $90 \pm 11,6\%$  (**Reiss *et al.*, 1978; Stierlin & Faigle, 1979**). É completamente absorvido quando administrado numa forma farmacêutica convencional (suspensão, cápsula ou comprimido) atingindo uma concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) entre 10 e 40 minutos após administração (**John, 1979; Henrikson *et al.*, 1982; Degen *et al.*, 1988**). Comprimidos com revestimento entérico são igualmente bem absorvidos atingindo uma  $C_{max}$  em 1,5 – 2 horas enquanto que formulações de libertação prolongada ou controlada apresentam uma  $C_{max}$  comparativamente menor e atraso no tempo para atingirem um pico de concentração plasmática ( $t_{max}$ ) (**El-Sayed *et al.*, 1988; Hasan *et al.*, 1993; Liu *et al.*, 1995**). A semi-vida plasmática do diclofenac sódio é de 1 a 2 horas.

O volume aparente de distribuição ( $Vd/F$ ) para o diclofenac sódico é de 5 – 10 L em humanos (0,1 – 0,2 L/kg) o que sugere menor ligação aos tecidos do que a proteínas plasmáticas (superior a 99%). Os estudos de **John (1979)** e **Willis *et al.* (1979)** sugerem que o diclofenac sódio sofre um metabolismo de primeira passagem com aproximadamente 60% do fármaco intacto atingindo a circulação sistêmica. O diclofenac é eliminado principalmente por metabolismo onde 60 – 70% da dose é excretada na urina. A eliminação é rápida e cerca de 90% do depuramento ou *clearance* ocorre entre 3 e 4 horas.

## 2.4.1.5 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

O diclofenac sódico é encontrado como um pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro e levemente higroscópico. A solubilidade para o diclofenac sódico em diversos solventes é indicada na **Tabela 1**.

**Tabela 1:** Solubilidade do diclofenac sódico em diferentes solventes (Adeyeye & Li, 1990).

Solvente	Solubilidade (mg/mL)
Água desionizada	> 9
Metanol	> 24
Acetona	6
Acetonitrilo	< 1
Ciclohexano	< 1
pH 1,1 (HCl)	< 1
pH 7,2 (tampão fosfato)	6

A solubilidade do diclofenac sódico é dependente do pH do meio, apresentando valores mínimos a baixos valores de pH, mas com o aumento do pH acima do  $pK_a$  ocorre um aumento da solubilidade. A presença de cátions (e.g. íões sódio ou potássio) tem grande efeito sobre a sua solubilidade (Maitani *et al.*, 1991).

O seu comportamento térmico exhibe um pico de fusão em 283 – 285° C seguido imediatamente de decomposição (Adeyeye & LI, 1990).

A constante de dissociação ( $pK_a$ ) estimada para o diclofenac sódico é de 4,2 a 30° C (Tomida *et al.*, 1987).

## 2.4.2 IBUPROFENO

### 2.4.2.1 DEFINIÇÃO

O ibuprofeno é um fármaco anti-inflamatório não-esteróide derivado do ácido propiônico (Figura 15).

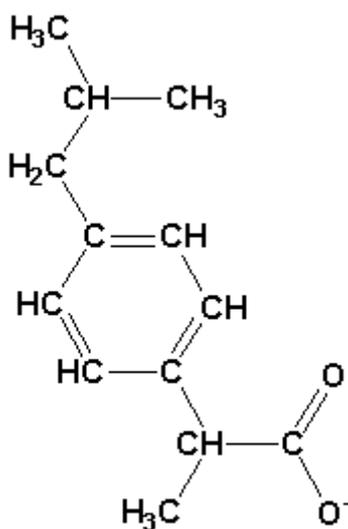


Figura 15: Estrutura molecular do ibuprofeno.

### 2.4.2.2 INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

As propriedades anti-inflamatórias do ibuprofeno parecem ser menos acentuadas em comparação a outros fármacos da sua classe terapêutica. É um fármaco utilizado na terapêutica da dor branda e moderada e em condições inflamatórias tais como dor de cabeça e enxaqueca, dor pós-operatória, dor de dentes, dismenorréia, desordens musculoesqueléticas e articulares, espondilite anquilosa, osteoartrite e artrite reumatóide.

### 2.4.2.3 ADMISTRAÇÃO E DOSAGEM

A dose usual para a administração oral do ibuprofeno em indivíduos adultos e para o tratamento da dor é de 1,2 – 1,8 g diárias divididas em diferentes tomas.

Apesar de existirem diferentes sais, ésteres e complexos, o ibuprofeno é normalmente administrado como uma mistura racêmica de R(-)-enantiômero e S(+)-enantiômero.

### 2.4.2.4 FARMACOLOGIA

O ibuprofeno é prontamente e completamente absorvido após administração oral pelo tracto gastrointestinal, sendo o seu pico de concentração plasmática atingido 2 horas após a administração. Liga-se em 90 – 99% às proteínas plasmáticas e a concentração terapêutica plasmática é de 20 a 30 µg/mL. O seu tempo de semi-vida plasmática de cerca é de 2 horas e o volume de distribuição ( $V_d/F$ ) é de aproximadamente 0,1 L/kg. É rapidamente excretado na urina principalmente como metabolitos e seus conjugados (10% sob a forma não-modificada e 14% sob a forma de conjugados). A sua excreção é completa dentro de 24 horas.

### 2.4.2.5 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

O ibuprofeno é encontrado como um pó cristalino branco ou cristais descolorados. O seu comportamento térmico apresenta um pico de fusão num intervalo de 75 – 78° C. A constante de dissociação ( $pK_a$ ) é de 5,3. É praticamente insolúvel em água, solúvel em grande parte dos solventes orgânicos e em soluções aquosas de hidróxidos e carbonatos. Solúvel 1 em 1,5 partes de etanol, 1 em 1 parte de clorofórmio e 1 em 2 partes de éter. A solubilidade é aumentada rapidamente com o aumento de pH acima do seu  $pK_a$ . De acordo com **Dondoni et al. (1986)**, o ibuprofeno mantém-se estável a altas temperaturas (105 – 110° C) em períodos de até quatro dias.

**Gordon et al. (1984)** investigaram a interacção do ibuprofeno com o ácido esteárico, álcool estearílico, estearato de cálcio e o estearato de magnésio por calorimetria diferencial de varrimento (DSC). Foi identificada a formação de uma mistura eutética simples que indicou a incompatibilidade do ibuprofeno com os estearatos.

### 3 MATERIAIS SELECIONADOS

Os materiais apresentados nas **Tabelas 2, 3 e 4** foram utilizados para a produção de *pellets* por extrusão e esferonização:

**Tabela 2:** Princípios activos modelo propostos para a produção de *pellets* por extrusão e esferonização.

Princípios activos	Designação comercial	Origem
Diclofenac sódico	Diclofenaco sodico BP	Capsifar, LDA – Comércio de Produtos Químico-Farmacêuticos
Ibuprofeno	Ibuprofen BP88/USP23	Farmachem, S.A. Lugano, Switzerland.

**Tabela 3:** Exipientes propostos para a produção de *pellets* por extrusão e esferonização.

Coadjuvantes de extrusão/esferonização.	Designação comercial	Origem
Celulose microcristalina	Microcel 101	Sagran Mian, Italy.
Povidona	Kolidon K30	Basf Ludwigshafen, Germany
Lactose mono-hidratada	Granulac 200	Meggle Wasserburg, Germany.
Fosfato tricálcico	Fosfato Tricalcico	Lusifar Lisboa, Portugal.
$\beta$ -ciclodextrina	Kleptose	Roquette Lestrem, France.

**Tabela 4:** Polímeros propostos para a produção de *pellets* por extrusão e esferonização.

Polímeros hidrófilos formadores de matriz	Designação comercial	Origem
Hipromelose	Methocel E5P	Colorcon West Point, USA
Hipromelose	Methocel K15MP	Colorcon West Point, USA
Goma xantana	Goma Xantan Ph.Eur.	Capsifar, LDA – Comércio de Produtos Químico-Farmacêuticos.
Quitosano	Chitosan	Exquim, S.A. Barcelona, Spain.

#### 4 FORMULAÇÃO

Para a produção de *pellets* matriciais pelo processo de extrusão e esferonização foram propostas as fórmulas qualitativa e quantitativa apresentada na **Tabela 5**.

**Tabela 5:** Fórmula qualitativa e quantitativa para a produção de *pellets* por extrusão e esferonização.

	Ingrediente	Função	Concentrações (% p/p)
<b>Componente (1)</b>	Diclofenac sódico <i>ou</i> Ibuprofeno	Princípio activo modelo	10
<b>Componente (2)</b>	Celulose microcristalina	Suporte de <i>peletização</i>	50
<b>Componente (3)</b>	Lactose mono-hidratada <i>ou</i> Fosfato tricálcico <i>ou</i> $\beta$ – ciclodextrina	Excipiente de preenchimento	16 (para um nível alto de polímero hidrófilo formador de matriz) 34 (para um nível baixo de polímero hidrófilo formador de matriz)
<b>Componente (4)</b>	MHPC E5P <i>ou</i> MHPC K15MP <i>ou</i> Goma xantana <i>ou</i> Quitosano	Polímero hidrófilo formador de matriz	0 (nível zero) 4 (nível baixo) 16 (nível alto)
<b>Componente (5)*</b>	Povidona	Ligante secundário	2 (para um nível baixo de polímero hidrófilo formador de matriz) 8 (para um nível alto de polímero hidrófilo formador de matriz) <i>*numa razão 2:1 de polímero hidrófilo formador de matriz e Povidona</i>

As diferenças físico-químicas dos componentes (1) e (3) propostos, destacando-se a solubilidade, foram um factor relevante para a avaliação da produção de *pellets* e da libertação de princípio activo a partir das multi-unidades unidade matricial. De igual relevância para a investigação foram as diferenças físico-químicas, nomeadamente a velocidade de hidratação e formação da barreira gelificada, condicionadora da libertação do princípio activo, e a concentração dos polímeros formadores de matriz.

### 5 PLANO EXPERIMENTAL

O plano experimental adoptado para o presente trabalho foi a análise factorial completa. A análise factorial é uma das técnicas estatísticas mais usuais do que se convencionou chamar de análise multivariada. Quando se emprega este tipo de análise tem-se o interesse em observar o comportamento de uma variável ou grupo de variáveis em covariação com outras.

As técnicas de análises multivariadas mostram-se úteis quando se pretende avaliar regularidades no comportamento de variáveis e para testar modelos alternativos de associação entre as variáveis e a determinação de quando e como dois ou mais grupos diferem em perfis multivariados. Assim, uma análise da associação dos dados pretende explicar as variações com os seguintes pontos:

- Determinação da natureza do grau de associação num conjunto de variáveis dependentes e num conjunto de variáveis independentes.
- Determinar uma função ou fórmula que possibilite a estimativa de variáveis dependentes a partir das variáveis independentes.
- Estabelecer a significância estatística associada aos pontos anteriores.

Os planos experimentais principais para formulações com inclusão de diclofenac sódico são apresentados nas **Tabela 6, 7 e 8**. O diclofenac sódico é utilizado como fármaco modelo principal enquanto o ibuprofeno é utilizado em alguns estudos comparativos. Planos experimentais laterais, ou seja, aqueles que são derivados do plano experimental principal a fim de explorar aspectos diversos são apresentados durante a exposição. De acordo como o apresentado em tabelas, são variáveis dependentes a concentração do polímero hidrófilo formador de matriz, o tipo de polímero hidrófilo formador de matriz, o tipo de excipiente de preenchimento e o tipo de líquido de granulação:

- A concentração do polímero formador de matriz varia em três níveis (**zero – 0%** em peso, **baixo – 4%** em peso e **alto – 16%** em peso).

## CAPÍTULO II : FORMULAÇÃO DE PELLETS MATRICIAIS

- O tipo de polímero formador de matriz varia em cinco níveis (**controle – sem adição de polímero, hipromelose Methocel E5 P, hipromelose Methocel K15M P, goma xantana e quitosano**).
- O excipiente de preenchimento varia em três níveis (**lactose monohidratada,  $\beta$  – ciclodextrina e fosfato tricálcico**).
- O tipo de líquido de granulação varia em em diferentes níveis.

Para as formulações designadas controle, será adicionada à formulação uma quantidade de excipiente de preenchimento em substituição à quantidade de excipiente formador de matriz. A qualidade do tipo de líquido de granulação foi definida de acordo com os ensaios de extrusão e esferonização.

*Tabela 6: Plano experimental para o diclofenac sódico e a hipromelose.*

Concentração de polímero hidrófilo formador de matriz	Polímero hidrófilo formador de matriz	Líquido de granulação		
		Excipientes de preenchimento		
		<i>Lactose</i>	<i>Fosfato tricálcico</i>	<i><math>\beta</math> - ciclodextrina</i>
Zero (0%)	<i>Controle (sem adição de polímero)</i>	C# 001	C# 002	C# 003
Baixo (4%)	<i>Hipromelose (Methocel E5 P)</i>	F# 001	F# 002	F# 003
	<i>Hipromelose (Methocel K15M P)</i>	F# 007	F# 008	F# 009
Alto (16%)	<i>Hipromelose (Methocel E5 P)</i>	F# 004	F# 005	F# 006
	<i>Hipromelose (Methocel K15M P)</i>	F# 010	F# 011	F# 012

## CAPÍTULO II : FORMULAÇÃO DE PELLETS MATRICIAIS

**Tabela 7:** Plano experimental para o diclofenac sódico e o quitosano.

Concentração de polímero hidrófilo formador de matriz	Polímero hidrófilo formador de matriz	Líquido de granulação		
		Excipientes de preenchimento		
		Lactose	Fosfato tricálcico	$\beta$ - ciclodextrina
Zero (0%)	Controlo (sem adição de polímero)	C# 001	C# 002	C# 003
Baixo (4%)	Quitosano	F# 013	F# 014	F# 015
Alto (16%)	Quitosano	F# 016	F# 017	F# 018

**Tabela 8:** Plano experimental para o diclofenac sódico e a goma xantana.

Concentração de polímero hidrófilo formador de matriz	Polímero hidrófilo formador de matriz	Líquido de granulação		
		Excipientes de preenchimento		
		Lactose	Fosfato tricálcico	$\beta$ - ciclodextrina
Zero (0%)	Controlo (sem adição de polímero)	C# 001	C# 002	C# 003
Baixo (4%)	Goma xantana	F# 019	F# 020	F# 021
Alto (16%)	Goma xantana	F# 022	F# 023	F# 024

### Referências bibliográficas

Adeyeye, C.M., Li, P.K., 1990. Diclofenac sodium, The Analytical Profiles of Drug Substances, Academic Press, pp. 123-144.

Alderman, D.A., Schulz, G.J., 1990. Method of making a granular, cold water dispersible coating composition for tablets. U.S. Pat. No. 4,816,298.

Banker, G., Peck, G., Jan, S., Pirakitikulr, P., 1981. Evaluation of hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose as aqueous based film coating. Drug Dev. Ind. Pharm., 7, 693-716.

Blanke, D., Sternagel, H., Podcizek, F., Newton, J.M., 1995. Some factors influencing the formation and in vitro drug release from matrix *pellets* prepared by extrusion/spheronization. Int. J. Pharm., 119, 203-211.

Bodmeier, R., Paeratakul, O., 1989. Spherical agglomerates of water-insoluble drugs. J. Pharm. Sci., 78, 964-967.

Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., 1973. Comparative evolution of excipient for direct compression, I. Pharm. Weekbl., 108, 469-481.

Bothmann, V.V., Schmidt, W., Mehnert, W., Fromming, K.H. 1994. Preparation of *pellets* in a laboratory rotor granulator. Pharm. Ind., 56, 570-573.

Brogden, R.N., Heel, R.C., Pakes, G.E., 1980. Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. Drugs, 20, 24-48.

Bruce, L.D., Petereit, H.U., Beckert, T., McGinity, J.W., 2003. Properties of enteric coated sodium valproate *pellets*. Int. J.Pharm., 264, 85-96.

Çelik, M., Okutgen, E., 1993. A feasibility study for the development of a prospective compaction functionality test and the establishment of a compaction data base. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 2309-2334.

Chowhan, Z.T., 1980. Role of binders in moisture-induced hardness increase in compressed tablets and its effect on in vitro disintegration and dissolution. *J. Pharm. Sci.*, 69, 1-4.

Dahl, T.C., Calderwood, T., Bormeth, A., 1990. Influence of physicochemical properties of hydroxypropyl methylcellulose on naproxen release from matrix tablets. *J. Control Rel.*, 14, 1-10.

Davies, N.M., Anderson, K.E., 1997. Clinical pharmacokinetics of diclofenac – therapeutic insights and pitfalls. *Clin. Pharmacokinet.*, 33, 184-213.

Degen, P.H., Dieterle, W., Schneider, W., 1988. Pharmacokinetics of diclofenac and five metabolites after single doses in healthy volunteers and after repeated doses in patients. *Xenobiotica*, 18, 1449-1455.

Dhopeswarkar, V., Zatz, J.L., 1993. Evaluation of xanthan gum in the preparation of sustained release matrix tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 999-1017.

Dondoni, A., Dall'Occo, T., Fantin, G., Medici, A., Pedrini, P., 1986. Studies on the actual and potential impurities in ibuprofen. *Il Farmaco*, 41, 237-244.

Duncan, R., Seymour, L.W., 1989. Controlled release technologies – A survey of research and commercial application, Chapter 1, Elsevier Advanced Technology, Oxford, Reino Unido.

El Saleh, F., Jumaa, M., Hassan, I., Kleinebudde, P., 2000. Influence of cellulose type on the properties of extruded *pellets* II. Production and properties of *pellets*. *S.T.P. Pharma Sci.*, 10, 379-385.

El-Sayed, Y., Suleiman, M.S., Hasan, M., 1988. Comparative bioavailability and in vitro characterization of two brands of diclofenac sodium enteric-coated tablets. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 26, 487-491.

Elbers, J.A.C., Bakkenes, H.W., Fokkens, J.G., 1992. Effect of amount and composition of granulation liquid on mixing, extrusion and spheronization, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18, 501-517.

Felt, O., Buri, P., Gurny, R., 1998. Chitosan: a unique polysaccharide for drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24, 979-993.

Frohoff-Hulsmann, M.A., Lippold, B.C., McGinity, J.W., 1999a. Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methyl-cellulose as coating material for diffusion *pellets* II: properties of sprayed films. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 48, 67-75.

Frohoff-Hulsmann, M.A., Schmitz, A., Lippold, B.C., 1999b. Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methyl-cellulose as coating material for diffusion *pellets* I: drug release rates from coated *pellets*. *Int. J. Pharm.*, 177, 69-82.

Fu Lu, M., Woodward, L., Borodkin, S., 1991. Xanthan gum and alginate based controlled release theophylline formulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17, 1987-2004.

Gazzaniga, A., Sangalli, M.E., Bruni, G., Zema, L., Vecchio, C., Giordano, F., 1998. The use of  $\beta$ -cyclodextrin as a *pelletization* agent in the extrusion/spheronization process. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24, 869-873.

Ghebre-Sellassie, I., 1989. *Pharmaceutical Pelletization Technology, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol. 37. Marcel Dekker, Inc., New York and Basel.

Goa, K.L., Chrisp, P., 1992. Ocular diclofenac: a review of its pharmacology and clinical use in cataract surgery, and its potential in other inflammatory ocular conditions. *Drugs Aging*, 2, 473-486.

Gordon, R.E., VanKoeving, C.L., Reits, D.J., 1984. Utilization of differential scanning calorimetry in the compatibility screening of ibuprofen with the stearate lubricants and construction of phase diagrams. *Int. J. Pharm.*, 21, 99-105.

Goskonda, S.R., Upadrashta, S.M., 1993. Avicel RC-591/Chitosan beads by extrusion-spheronisation technology. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 915-927.

Guo, H.X., Heinamaki, J., Yliruusi, J., 2002. Amylopectin as a subsocating material improves the acidic resistance of enteric-coated *pellets* containing a freely soluble drug. *Int. J. Pharm.*, 235, 79-86.

Hamdani, J., Moes, A.J., Amighi, K., 2002. Development and evaluation of prolonged release *pellets* obtained by the melt *pelletization* process. *Int. J. Pharm.*, 245, 167-177.

Hamdani, J., Moes A.J., Amighi, K., 2003. Physical and thermal characterisation of Precirol(R) and Compritol(R) as lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix *pellets*. *Int. J. Pharm.*, 260, 47-57.

Hamed, E., Sakr, A., 2003. Effect of curing conditions and plasticizer level on the release of highly lipophylic drug from coated multiparticulate drug delivery system. *Pharm. Dev. Technol.*, 8, 397-407.

Hardy, J.G., Kennerley, J.W., Taylor, M.J., 1982. Release rates from sustained-release buccal tablets in man. *J. Pharm. Pharmacol.*, 34, 91P.

Hasan, M.M., Najib, N.M., Muti, H., 1993. A comparative bioavailability study of two sustained-release formulations of diclofenac sodium following a single dose administration. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 31, 389-391.

Henrikson, P-Å, Thilander, H., Wåhlander, L. Å., 1982. Absorption and effect of diclofenac sodium after surgical removal of a lower wisdom tooth. *Curr. Ther. Res.*, 31, 20-26.

Herman, J., Remon, J.P., Lefebvre, R., Bogaert, M., Schwartz, J.B., 1988. Dissolution rate and bioavailability of hydrochlorothiazide in *pellet* formulations. *J. Pharm. Pharmacol.*, 40, 157-160.

Hoogan, J.E., 1989. Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, 975-999.

Ingani, H.M., Moës, A.J., 1988. Utilisation de la gomme xanthane dans la formulation des matrices hydrophiles. *S.T.P. Pharma*, 4, 188-195.

Inouye, K., Machida, Y., Nagai, T., 1987. Sustained release tablets based on chitosan and carboxymethylcellulose sodium. *Drug Design & Delivery*, 1, 297-305.

Inouye, K., Machida, Y., Sannan, T., Nagai, T., 1988. Bouyant sustained release tablets based on chitosan. *Drug Design & Delivery*, 2, 165-175.

Inouye, K., Machida, Y., Sannan, T., Nagai, T., 1989. Bouyant sustained release granules based on chitosan. *Drug Design & Delivery*, 4, 55-67.

John, V.A., 1979. Pharmacokinetics and metabolism of diclofenac sodium (Voltarol) in animals and man. *Rheumatol Rehabil.*, Suppl. 2, 22-37.

Jover, I., Podczek, F., Newton, J.M., 1996. Evaluation, by statistical designed experiment, of an experimental grade of microcrystalline cellulose, Avicel 955, as a technology to aid production of *pellets* with high drug loading. *J. Pharm. Sci.*, 85 (7) 700-705.

Kojima, M., Nakagami, H., 2002. Development of controlled release matrix *pellets* by annealing with micronized water-insoluble or enteric polymers. *J. Control. Rel.*, 82, 335-343.

Krogars, K., Heinamaki, J., Vesalahti, J., Marvola, M., Yliruusi, K., 2000. Extrusion-spheronization of pH sensitive polymeric matrix *pellets* for possible colonic drug delivery. *Int. J. Pharm.*, 199, 187-194.

Law, M.F.L., Deasy, P.B., Use of hydrophilic polymers with microcrystalline cellulose to improve extrusion-spheronisation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 45 (1998) 57-65.

Lerk, C.F., Bolhuis, G.K., de Boer, A.H., 1974. Comparative evolution of excipients for direct compression, II. *Pharm. Weekbl.*, 109, 945-955.

Lippold, B.C., Monells Pages, R., 2001. Control and stability of drug release from diffusion *pellets* coated with the aqueous quaternary polymethacrylate dispersion Eudragit RS 30 D. *Pharmazie*, 56, 477-483.

Liu, C.H., Kao, V.H., Chen, S.C., 1995. In-vitro and In-vivo studies of the diclofenac sodium controlled-release matrix tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, 47, 360-364.

Machida, Y., Nagai, T., Abe, M., Sannan, T., 1986. Use of chitosan and hydroxypropylchitosan in drug formulations to effect sustained release. *Drug Design & Delivery*, 1, 119-130.

Maitani, Y., Nakagaki, M., Nagai, T., 1991. Determination of the acid dissociation constants in ethanol-water mixture and partition coefficients for diclofenac. *Int. J. Pharma.*, 74, 105-114.

Marvola, M., Nykanen, P., Rautio, S., Isonen, N., Autere, A.M., 1999. Enteric polymers as binders and coating materials in multiple-unit site-specific drug delivery systems. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7, 259-267.

Mehta, K.A., Kislalioglu, M.S., Phuapradit, W., Malick, A.W., Shah, N.H., 2002. Multi-unit controlled release systems of nifedipine and nifedipine:Pluronic(R) f-68 solid dispersions: Characterization of release mechanisms. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 28, 275-285.

Millili, G.P., Schwartz, J.B., 1990. The strength of microcrystalline cellulose *pellets*: the effect of granulating with water/ethanol mixtures. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, 1411-1426.

Mitrevej, A., Sinchaipanid, N., Rungvejhavuttivittaya, Y., Kositchaiyong, V., 2001. Multiunit controlled-release diclofenac sodium capsules using complex of chitosan with sodium alginate or pectin. *Pharm. Dev. Technol.*, 6, 385-392.

Miyazaki, S., Yamaguchi, H., Yokouchi, C., 1988. Sustained release and intragastric floating granules of indomethacin using chitosan in rabbits. *Chem. Pharm. Bull.*, 36, 4033-4038.

Miyazaki, S., Nakayama, A., Oda, M., Takada, M., Attwood, D., 1994. Chitosan and sodium alginate based bioadhesive tablets for intraoral drug delivery. *Biol. Pharm. Bull.*, 17, 745-747.

Muller, F., Laicher, A., 1983. Studies of drug release kinetics from matrix *pellets*. *Pharm. Ind.*, 45, 189-192.

Newton, J.M., Chow, A.K., Jeewa, K.B., 1992. The effect of excipient source on spherical granules made by extrusion-spheronisation. *Pharm. Tech. Int. Biophys.*, 4, 52-58.

Nigalaye, A.G., Adusumilli, P., Bolton, S., 1990. Investigation of prolonged drug release from matrix formulation of chitosan. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, 449-467.

Ntawukulilyayo, J.D., Vervaet, C., Remon, J.P., Görtz, J.P., Berlo, J.A., 1996. In vitro and in vivo evaluation of a xanthan gum-n-octenylsuccinate starch matrix tablet containing ibuprofen as a model drug. *Int. J. Pharm.*, 139, 79-85.

O'Connor, R.E., Holinej, J., Schwartz, J.B., 1984. Spheronisation: I. Processing and evaluation of spheres prepared from commercially available excipient. *Am. J. Pharm.*, 156, 80-87.

Okhamafe, A.O., York, P., 1982. Moisture permeation mechanism of some aqueous-based film coats. *J. Pharm. Pharmacol.*, 34, 53P.

Patell, M.K., 1990. Taste masking pharmaceutical agents. U.S. Patent No. 4,916,161.

Pinto, J.F., 1998. Avaliação de duas celulosas microcristalinas na produção de grânulos por extrusão e esferonização. Revista Portuguesa de Farmácia, 48, 113-118.

Pisek, R., Sirca, J., Svanjak, G, Srcic, S, 2002. Comparison of rotor direct *pelletization* (fluid bed) and extrusion/ spheronization method for *pellet* production. Drugs Made Ger., 45, 91-97.

Riess, W., Stierlin, H., Degen, P., 1978. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent voltaren. Scand. J. Rheumatol., Suppl. 22, 17-29.

Ritthidej, G.C., Chomto, P., Pummangura, S., Menasvete, P., 1994. Chitin and chitosan as disintegrants in paracetamol tablets. Drug. Dev. Ind. Pharm., 20, 2109-2134.

Rowe, R.C., 1977. The adhesion of film coating to tablet surfaces – the effect of some direct compression excipients and lubricants. J. Pharm. Pharmacol., 29, 723-726.

Rowe, R.C., 1980. The molecular weight and molecular weight distribution of hydroxypropyl methylcellulose used in film coating of tablets. J. Pharm. Pharmacol., 32, 116-119.

Sadeghi, F., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Rajabi-Siahboomi, A.R., 2000. Comparative study of drug release from *pellets* coated with HPMC or Surelease. Drug Dev. Ind. Pharm. Dev. Ind. Pharm., 26, 651-660.

Sadeghi, F., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Rajabi-Siahboomi, A.R., 2001. Study of drug release from *pellets* coated with surelease containing hydroxypropylmethylcellulose. Drug Dev. Ind. Pharm. Dev. Ind. Pharm., 27, 419-430.

Santos, H. , Veiga, F., Pina, M., Podczek, F., Sousa, J., 2002. Physical properties of chitosan *pellets* produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables. Int. J. Pharm., 246, 153-169.

Santos, H., Veiga, F., Pina, M., Sousa, J., 2004. Compaction, compression and drug release characteristics of xanthan gum *pellets* of different compositions. Eur. J. Pharm. Sci., 21, 271-281.

Sawayangi, Y., Nambu, N., Nagai, T., 1982. Use of chitosan for sustained release preparations of water soluble drugs. Chem. Pharm. Bull., 30, 4213-4215.

Schmidt, W.G., Mehnert, W., Fromming, K.H., 1995. Controlled release of theophylline from spherical matrices prepared in a laboratory scale rotor-granulator-variation of release rate and initial release. Eur. J. Pharm. Biopharm., 41, 132-135.

Schmidt, W.G., Mehnert, W., Fromming, K.H., 1996. Controlled release from spherical matrices prepared in a laboratory scale rotor granulator-release mechanism interpretation using individual *pellet* data. Eur. J. Pharm. Biopharm., 42, 348-350.

Shah, A.C., Britten, N.J., Olanoff, L.S., Badalamenti, J.N., 1989. Gel-matrix systems exhibiting bimodal controlled release for oral delivery. J.Control Rel., 9, 169-175.

Shimono, N., Takatori, T., Ueda, M., Mori, M., Nakamura, Y., 2003 Multiparticulate chitosan-dispersed system for drug selivery. Chem. Pharm. Bull., 51, 620-624.

Singla, A.K., Chawla, M., 2001. Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects – an update. J. Pharm. Pharmacol., 53, 1047-1067.

Song, H., Guo, T., Zhang, R., Zheng, C., Ma, Y., Li, X., Bi, K., Tang, X., 2002. Preparation of a traditional chinese medicine compound recipe heart-protecting musk pH-dependent gradient-release *pellets*. Drug Dev. Ind. Pharm., 28, 1261-1273.

Steckel, H., Mindermann-Nogly, F., 2004. Production of chitosan *pellets* by extrusion/spheronisation. Eur. J. Pharm. Biopharm., 57, 107-114.

Stierlin, H., Faigle, J.W., 1979. Biotransformation of diclofenac sodium (Voltaren) in animals and in man: II. Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites, in urine and biles. *Xenobiotica*, 9, 611-621.

Talukdar, M.M., Plaizeir-Vercammen, J., 1993. Evaluation of xanthan gum as a hydrophilic matrix for controlled-release dosage form preparations. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 1037-1046.

Talukdar, M.M., Vinckier, I., Moldenaers, P., Kinget, R., 1996. Rheological characterization of xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose with respect to controlled-release drug delivery. *J. Pharm. Sci.*, 85, 537-540.

Talukdar, M.M., Kinget, R., 1997. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery. II. Drug diffusion in hydrated matrices. *Int. J. Pharm.*, 151, 99-107.

Talukdar, M.M., Van der Mooter, G., Augustijus, P., 1998. In vivo evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation. *Int. J. Pharm.*, 169, 105-113.

Tapia, C., Buckton, G., Newton, J.M., 1993. Factors influencing the mechanism of release from sustained release matrix *pellets*, produced by extrusion/spheronisation. *Int. J. Pharm.*, 92, 211-218.

Todd, P.A., Sorkin, E.M., 1988. Diclofenac sodium: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, 35, 244-285.

Tomida, H., Shinohara, M., Kuwada, N., Kiryu, S., 1987. In vitro release characteristics of diclofenac and hydrocortisone from Pluronic F-127 gels. *Acta Pharm. Suec.*, 24, 263-272.

Torrado-Santiago, Torrado, J.J., Cadorniga, R., 1995. Effect of different excipients on release characteristics of acetylsalicylic acid from compressed *pellets*. *Pharmazie*, 50, 476-478.

Thomsen, L.J., 1994. Prolonged release matrix *pellets* prepared by melt *pelletization*. Part 4. Drug content, drug particle size, and binder composition. *Pharm. Technol. Eur.*, 6, 19-24.

Thomsen, L.J., Schaefer, T., Kristensen, H.G. 1994. Prolonged release matrix *pellets* prepared by melt *pelletization*. Part 2. Hydrophobic substances as meltable binders. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20, 1179-1197.

Thomsen, L.J., Schaefer, T., Sonnergaard, J.M., Kristensen, H.G., 1993. Prolonged release matrix *pellets* prepared by melt *pelletization*. Part 1. Process variables. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 1867-1887.

Veiga, F.J.B., 1989. Estudo da Cinética de Dissolução "In Vitro" de Matrizes Hidrófilas: Influência de Alguns Parâmetros Tecnológicos. Universidade de Coimbra, Coimbra.

Vergote, G.J., Vervaet, C., Van Driessche, I., Hoste, S, Remon, J.P., et-al, 2002. In vivo evaluation of matrix *pellets* containing nanocrystalline ketoprofen. *Int. J. Pharm.*, 240, 79-84.

Villar Lopez, M.E., Nieto Reyes, L., Anguiano Igea, S., Otero Espinar, F.J., Blanco Mendez, J., 1999. Formulation of triamcinolone acetonide *pellets* suitable for coating and colon targeting. *Int. J. Pharm.*, 179, 229-235.

Vromans, H., de Boer, A.H., Bolhuis, G.K., 1987. Studies on the tableting properties of lactose: the effect of initial particle size on binding properties and dehydration characteristics of  $\alpha$ -lactose monohydrate. In: Rubinstein, M.H., ed. *Pharmaceutical Technology: Tableting Technology*, Vol. 1. Ellis Horwood, Chichester, pp. 31-42.

Yoshino, T., Machida, Y., Onishi, H., Nagai, T., 2003. Preparations and characterisation of chitosan microspheres containing doxifluridine. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 29, 417-427.

Wade, A., Weller, P.J., 1994. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2<sup>nd</sup> Ed., The American Pharmaceutical Association (USA), The Pharmaceutical Press (England).

Willis, J.V., Kendall, M.J., Flinn, R.M., 1979. The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 16, 405-410.

Wilson, H.C., Cuff, G.W., 1989. Sustained release of isomazole from matrix tablets administered to dogs. *J. Pharm. Sci.*, 78, 582-584.

Zhou, F., Vervaet, C., Remon, J.P., 1996. Matrix *pellets* based on the combination of waxes, starches and maltodextrins. *Int. J. Pharm.*, 133, 155-160.

Zhou, F., Vervaet, C., Remon, J.P., 1997. Influence of processing on the characteristics of matrix *pellets* based on microcrystalline waxes and starch derivatives. *Int. J. Pharm.*, 147, 23-30.

Zhou, F., Vervaet, C., Schelkens, M., Lefebvre, R., Remon, J.P., 1998a. Bioavailability of ibuprofen from matrix *pellets* based on the combination of waxes and starch derivatives. *Int. J. Pharm.*, 168, 79-84.

Zhou, F., Vervaet, C., Massart, D.L., Massart, B., Remon, J.P., 1998b. Optimization of the processing of matrix *pellets* based on the combination of waxes and starch using experimental design. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 24, 353-358.





## 1 INTRODUÇÃO

O sucesso na formulação de uma forma farmacêutica estável e eficaz depende da selecção criteriosa dos excipientes a serem utilizados para facilitar o processo de fabrico, a administração, a promoção de uma libertação consistente, a biodisponibilidade do princípio activo e a protecção deste da degradação. Com este propósito, a análise térmica pode ser utilizada como uma primeira ferramenta para a investigação e previsão de qualquer interacção físico-química entre os componentes propostos para uma formulação.

A análise térmica inclui um grupo de técnicas pelo qual as propriedades físicas específicas de uma amostra de um material são medidas em função da temperatura quando este é submetido à variação controlada deste parâmetro. Assim, a análise térmica é de grande utilidade na análise qualitativa e quantitativa de um componente farmacêutico. Uma amostra de uma determinada substância pode ser identificada e caracterizada pela avaliação qualitativa do seu comportamento térmico, enquanto que dados quantitativos podem ser obtidos pela variação no peso e na entalpia quando a substância é submetida ao aquecimento. Para a determinação da pureza de uma substância, são avaliadas a temperatura de mudança de fase e eventuais reacções, incluindo-se o calor de reacção.

Uma vez obtidas as informações da análise térmica de uma substância, estas tornam-se de grande importância quando avaliadas simultaneamente com as obtidas por outras técnicas analíticas, nomeadamente a espectroscopia, cromatografia, perda por secagem e pureza, entre outras. Verifica-se assim que a análise térmica encontra grande aplicabilidade na pré-formulação, no processamento e no controlo de qualidade de formas farmacêuticas (**Wells, 1988**).

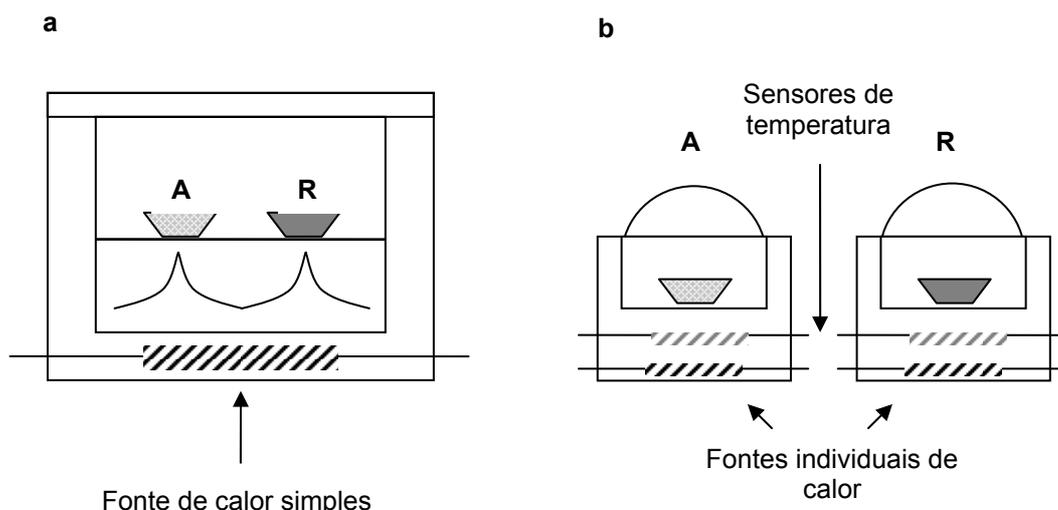
Quando uma substância é aquecida ou arrefecida, ocorre uma mudança na sua estrutura ou composição, transformações estas que se relacionam com uma troca de calor. A calorimetria diferencial de varrimento (*DSC* – do inglês, *differential scanning calorimetry*) é utilizada para a medida do fluxo de calor emitido ou absorvido por uma amostra e a determinação da temperatura de uma transição térmica durante uma variação controlada de temperatura.

A calorimetria diferencial de varrimento tornou-se a técnica de análise térmica de maior utilização. Nesta técnica, estabelece-se a medida da energia necessária para uma diferença de temperatura aproximadamente zero entre uma amostra e uma substância inerte usada como referência quando estas são submetidas a regimes idênticos de temperatura num ambiente de arrefecimento ou de aquecimento numa taxa controlada.

Existem dois tipos de sistemas de *DSC* (**Figura 16**). No *DSC* de fluxo de calor, a amostra e a referência são ligadas por um disco metálico de fluxo de calor de baixa resistência, sendo este sistema encerrado num forno único. As mudanças de entalpia ou da capacidade de calor na amostra causam uma diferença de temperatura relativamente à referência. A diferença de temperatura é integrada e relacionada a uma variação de entalpia da amostra por calibração.

No sistema calorimétrico de compensação, a temperatura da amostra e da referência são controladas independentemente usando-se fornos separados e idênticos. A temperatura da amostra e da referência são mantidas iguais pela variação da quantidade de energia nos dois fornos. A energia necessária para este propósito é a medida das mudanças de entalpia ou da capacidade de calor na amostra em relação à referência. Quando uma diferença é detectada, os aquecimentos individuais são corrigidos fazendo com que a temperatura seja mantida em ambas as cápsulas.

No primeiro sistema há uma medida da temperatura enquanto que no segundo há a medida da energia envolvida. Instrumentos que empreguem qualquer um dos métodos produzem informações idênticas: fluxo de calor em função do tempo ou da temperatura (curva térmica). No entanto, curvas térmicas obtidas em instrumentos diferentes não devem ser comparadas directamente, para este fim são necessários cálculos correctivos para cada instrumento.



**Figura 16:** Representação de sistemas de calorimetria de varrimento diferencial. (a) Sistema de fluxo de calor contínuo, (b) Sistema de compensação. A – amostra para análise, R – referência.

Alguma atenção deve ser dada à interpretação de dados de uma curva térmica. A temperatura apresentada na abcissa de uma curva térmica é a temperatura programada e não a temperatura real da amostra, o chamado *atraso térmico*. A temperatura apresentada depende da resistência térmica no suporte da amostra e da taxa de aquecimento. Quando se deseja a determinação precisa da temperatura é necessário calibrar a temperatura com um padrão de alta pureza e de temperatura de fusão conhecida e definida. Diversos padrões são propostos e de entre todos eles o *Indium* de alta pureza é o mais utilizado para a calibração da temperatura num *DSC*.

A avaliação de possíveis incompatibilidades entre um princípio activo e diferentes excipientes ou entre excipientes é um tópico importante no desenvolvimento de uma forma farmacêutica. Deve-se salientar que os resultados de testes de compatibilidade podem ou não ter conexão com os resultados observados em condições reais. O contacto entre duas substâncias numa mistura seca pode ser bastante diferente do contacto numa granulação húmida. Nos sólidos, podem ocorrer diversos padrões de degradação, nomeadamente:

1. Degradação por fase gasosa por meio de nucleação;

2. Degradação de acordo com mecanismos de contracção cúbica ou esférica, onde a nucleação ocorre rapidamente, fazendo com que toda a superfície da partícula seja recoberta por uma camada do produto de degradação;
3. Degradação por meio de uma película superficial (e.g., fundido eutético entre duas substâncias);
4. Degradação por meio de uma fase aquosa;
5. Degradação por meio de gases (e.g., oxigénio);
6. Fotólise.

Sendo o estudo limitado a reacções entre apenas duas substâncias, considerar-se-ão apenas os padrões 3 e 4 uma vez que a nucleação é muito improvável e a oxidação e a fotólise podem ser excluídas por estudos em condições aceleradas. Isto significa que não há necessidade de uma mistura perfeitamente homogénea já que a reacção pode apenas ocorrer via fase líquida.

#### OBJECTIVO

O propósito do presente capítulo inseriu-se na caracterização dos princípios activos modelo e excipientes propostos e na determinação de interacções definidoras de potenciais incompatibilidades entre o diclofenac sódico ou ibuprofeno e os excipientes propostos para a formulação de *pellets*. Eventuais incompatibilidades entre os princípios activos e os excipientes foram confirmadas por cromatografia líquida de alta resolução. Adicionalmente, foi propósito deste capítulo caracterizar os princípios activos e os excipientes no que respeita ao tamanho médio de partículas, à densidade e ao aspecto morfológico através de microscopia electrónica de varrimento. Os dados obtidos para a caracterização dos componentes farmacêuticos propostos serviram para a avaliação de aspectos físico-químicos de *pellets* e comprimidos de *pellets*.

## 2 MATERIAIS & MÉTODOS

Os seguintes princípios activos e excipientes, apresentados no capítulo anterior, foram caracterizados:

Diclofenac sódico (Capsifar, LDA, Comércio de produtos químico-farmacêutico, Oeiras, Portugal), Ibuprofeno (Farmachem, S.A., Lugano, Switzerland), celulose microcristalina (Microcel 101, Sagram, Milan, Italy), Povidona (Kollidon K30, Basf, Ludwigshafen, Germany), Lactose mono-hidratada (Granulac 200, Meggle, Wasserburg, Germany), fosfato tricálcico (Lusifar, Lisboa, Portugal),  $\beta$  – ciclodextrina (kleptose, Roquette, Lestrem, France), Hipromelose (Methocel E5P, Methocel K15MP, Colorcon, West Point, USA), goma xantana (Capsifar, LDA, Comércio de produtos químico-farmacêutico, Oeiras, Portugal), quitosano (Exquim, S.A., Barcelona, Spain).

### 2.1 CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARRIMENTO

Para a preparação das misturas binárias para a análise por calorimetria de varimento diferencial, massas iguais de diclofenac sódico ou ibuprofeno e cada um dos excipientes foram pesadas em separado e misturadas num almofariz de ágata. As misturas binárias foram preparadas no momento da análise.

Aproximadamente 2 – 6 mg de cada um dos componentes foram analisados isoladamente para a caracterização do perfil térmico. A mesma quantidade de amostra de mistura binária de um princípio activo e um excipiente foi analisada por *DSC*. As amostras para análise foram pesadas em cápsulas de alumínio para *DSC* e hermeticamente fechadas num selador de cápsulas SSC-30 (Shimadzu Co., Kioto, Japan).

A análise térmica foi realizada num calorímetro de varimento diferencial de fluxo de calor (*DSC-50*, Shimadzu Co., Kioto, Japan) associado a um sistema de análise térmica (TA-50 I, Shimadzu Co., Kioto, Japan). O sistema foi calibrado para a temperatura usando *Indium* padrão de grau de pureza 99,998% (Aldrich Chemical Company, Inc., USA). A análise foi realizada num intervalo de temperatura entre a ambiente e os 400° C para o diclofenac sódico e misturas binárias de diclofenac sódico e excipiente (1:1 p/p), e entre a ambiente e os 350° C para o

ibuprofeno e misturas binárias de ibuprofeno e excipiente (1:1 p/p). A taxa de aquecimento foi de 10° C/min numa atmosfera de azoto no interior do forno com um fluxo de 20 mL/min. Como referência foi utilizada um cápsula de alumínio vazia e selada.

Para a avaliação das curvas térmicas, os seguintes critérios foram considerados (**Van Dooren, 1983**):

- Em *DSC*, trabalha-se com uma região de fusão de substâncias. Reacções de degradação ou transformações que ocorrem nessas temperaturas podem não acontecer a temperatura ambiente, ou, por outras palavras, as equações de Arrhenius podem não ser válidas.
- Se a curva da mistura é uma simples sobreposição das dos componentes isolados, uma incompatibilidade entres essas substâncias é altamente improvável.
- Em alguns casos a sobreposição acima citada não é claramente visível quando transições térmicas do princípio activo e do excipiente são coincidentes.
- Uma nova transição térmica antes do pico de fusão mais baixo pode indicar incompatibilidade. O mesmo pode-se dizer quando um dos picos de um dos componentes desaparece por completo.
- Se um dos componentes da mistura se degrada antes da fusão do outro componente, é possível que este último reaja com produtos da decomposição. Assim, torna-se impossível a previsão de uma incompatibilidade.
- Se um eutético é formado, obtêm-se uma curva térmica dessa nova entidade. Torna-se difícil afirmar se esta nova entidade afectaria negativamente a estabilidade.

## **2.2 DETERMINAÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULA**

Para a determinação do tamanho de partículas dos materiais propostos foi aplicado o método de difracção laser utilizando um Malvern Laser Sizer 2600C (Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK). Cada um dos materiais para análise foi disperso em solvente adequado, ou seja, um líquido em que o material é insolúvel formando-se sempre uma suspensão. O instrumento

utilizado mede a difracção do laser pelas partículas e converte esta difracção numa distribuição de tamanho por volume. As análises para determinação de tamanho de partículas foram realizadas em triplicado.

### **2.3 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA**

Foram efectuadas microfotografias dos pós de princípios activos modelo e dos excipientes utilizando-se um microscópio de varrimento electrónico (*SEM*) (JSM-5310, Peabody, MA, USA) acoplado a um sistema fotográfico Pentax®. As amostras dos pós foram montadas num porta-amostra seguindo-se o revestimento do conjunto a ouro.

### **2.4 DENSIDADE DOS PÓS**

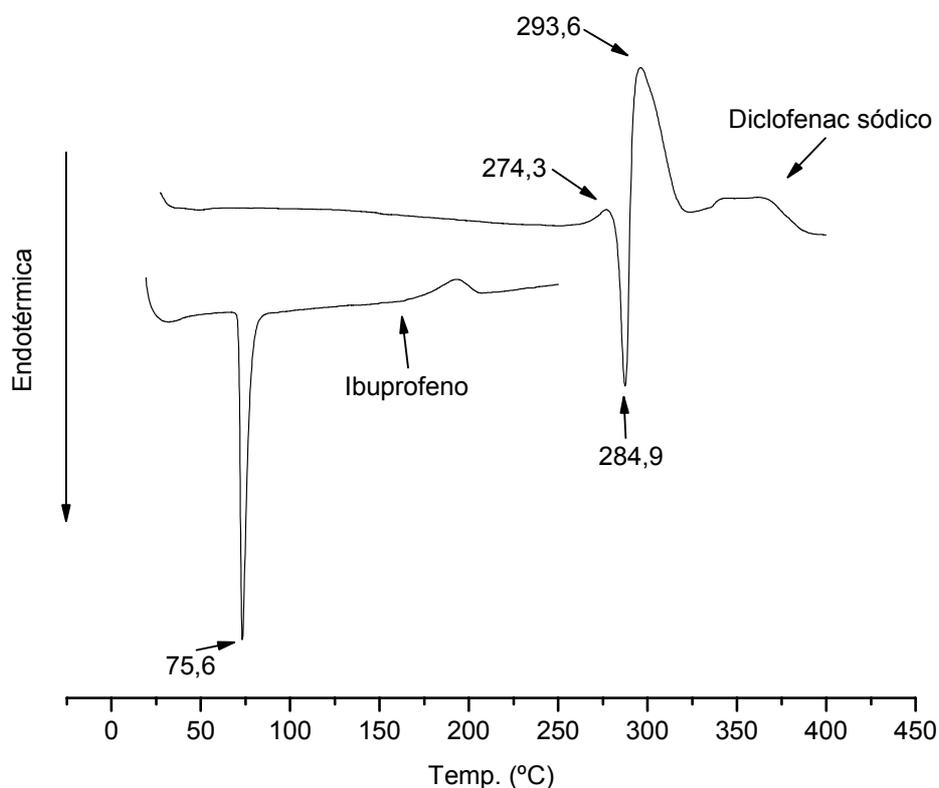
A densidade picnométrica de pós de princípios activos modelo e excipientes foi determinada utilizando-se um picnómetro a gás (Multipycnometer, Quantachome Co., UK). O *hélio* foi usado como gás de teste. As amostras foram analisadas em triplicado

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 CALORIMETRIA

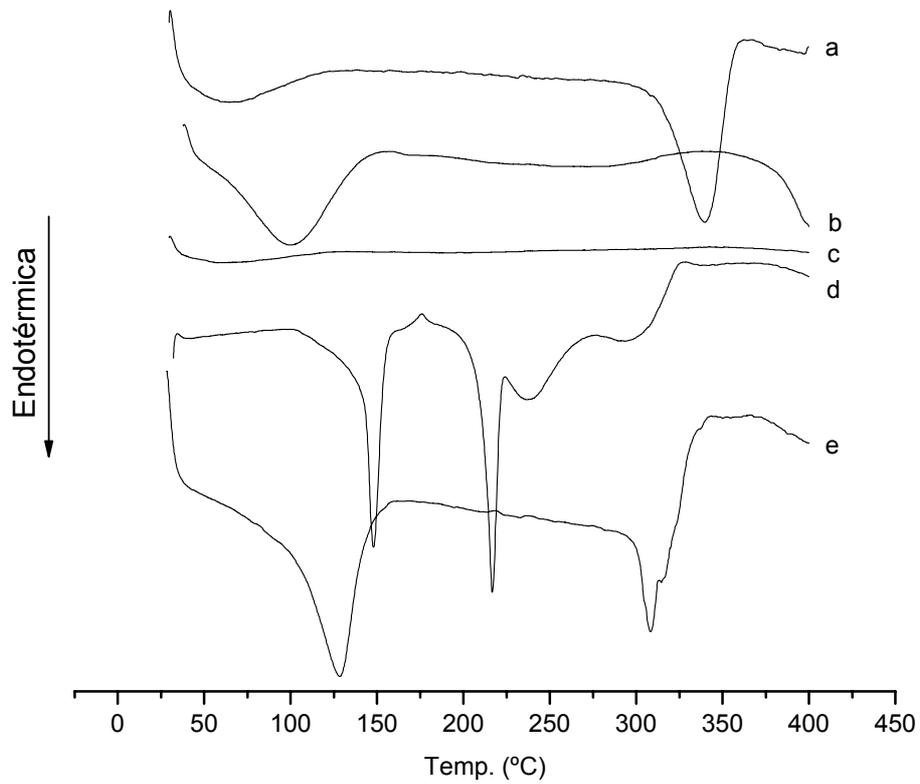
A análise térmica isolada do diclofenac sódico demonstrou uma discreta transição exotérmica (274,3 °C) seguida imediatamente de um pico endotérmico a 284,9 °C. A curva térmica para o diclofenac sódico (**Figura 17**) indicou uma fusão seguida imediatamente da decomposição do composto tal como descrito na literatura (**Adeyeye & Li, 1990**). O pico de fusão (284,9 °C) encontra-se dentro do limite indicado na literatura (283 – 285 °C).

A curva térmica para o ibuprofeno (**Figura 17**) apresentou uma transição endotérmica de fusão aguda típica de compostos cristalinos com um máximo a 75,6 °C. O comportamento térmico do ibuprofeno e o seu pico de fusão, experimentalmente determinados, estão de acordo com o descrito na literatura (fusão: 75 – 77 °C) (**Higgins et al., 2001**).

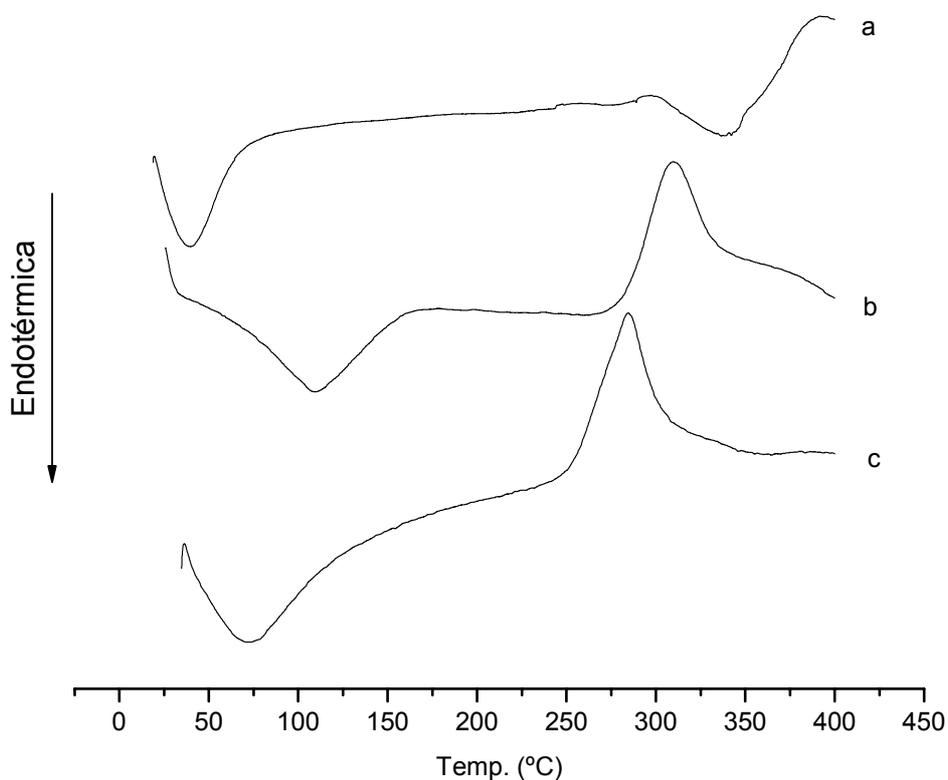


**Figura 17:** Curvas térmicas para o diclofenac sódico e o ibuprofeno.

As curvas térmicas características para os excipientes e os polímeros hidrófilos propostos para a formulação de *pellets* são apresentadas nas **Figura 18 e 19**.



**Figura 18:** Curvas térmicas para os excipientes propostos: (a) celulose microcristalina; (b) povidona; (c) fosfato tricálcico; (d) lactose mono-hidratada ; (e)  $\beta$ - ciclodextrina.



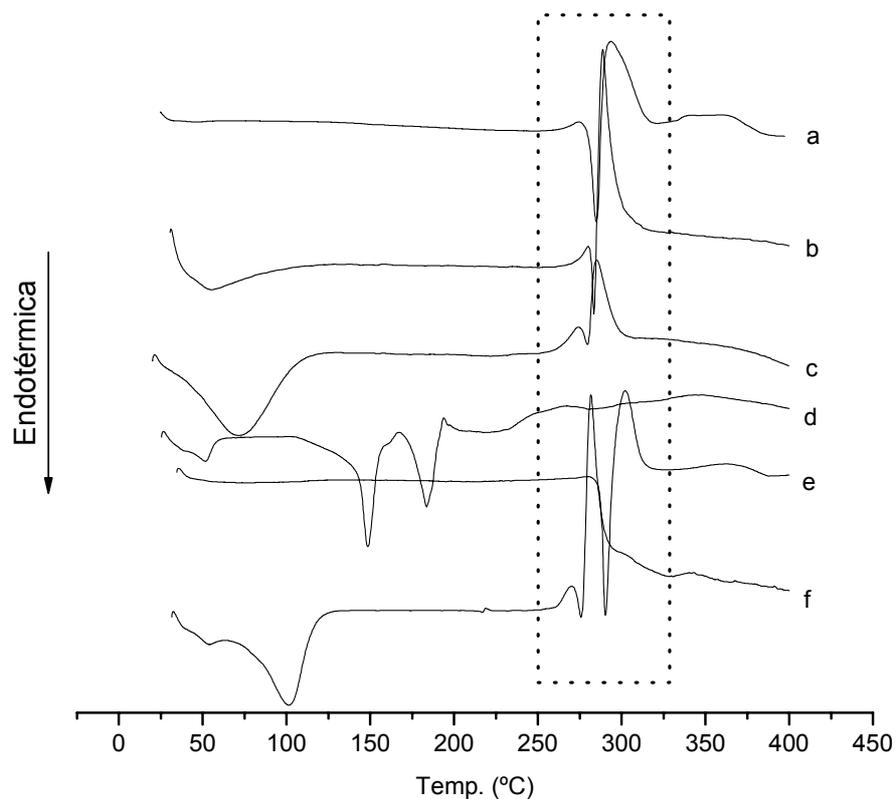
**Figura 19:** Curvas térmicas para os polímeros hidrófilos: (a) hipromelose (Methocel E5 P ou K15M P); (b) quitosano; (c) goma xantana.

As curvas térmicas obtidas para as misturas físicas de diclofenac sódico e cada um dos excipientes ou polímeros hidrófilos numa proporção 1:1 p/p são apresentadas nas **Figura 20** e **21**. As curvas para as misturas de diclofenac sódico com celulose microcristalina, fosfato tricálcico, quitosano ou goma xantana demonstraram grande similaridade com a curva térmica do diclofenac sódico isolado podendo-se, assim, prever a ausência de interacção entre estes componentes e o princípio activo. Por outro lado, a análise das curvas térmicas das misturas deste princípio activo com  $\beta$ -ciclodextrina, povidona e hipromelose demonstraram alguma diminuição do pico endotérmico de fusão do diclofenac sódico. Estas mudanças observadas foram indicativas de uma possível interacção entre o diclofenac sódico e o excipiente. No entanto, não indicam necessariamente a incompatibilidade entre os componentes uma vez que estas diferenças podem ter sido resultantes de possíveis diferenças na geometria da amostra. A curva térmica da mistura de diclofenac sódico com lactose mono-hidratada revelou grande

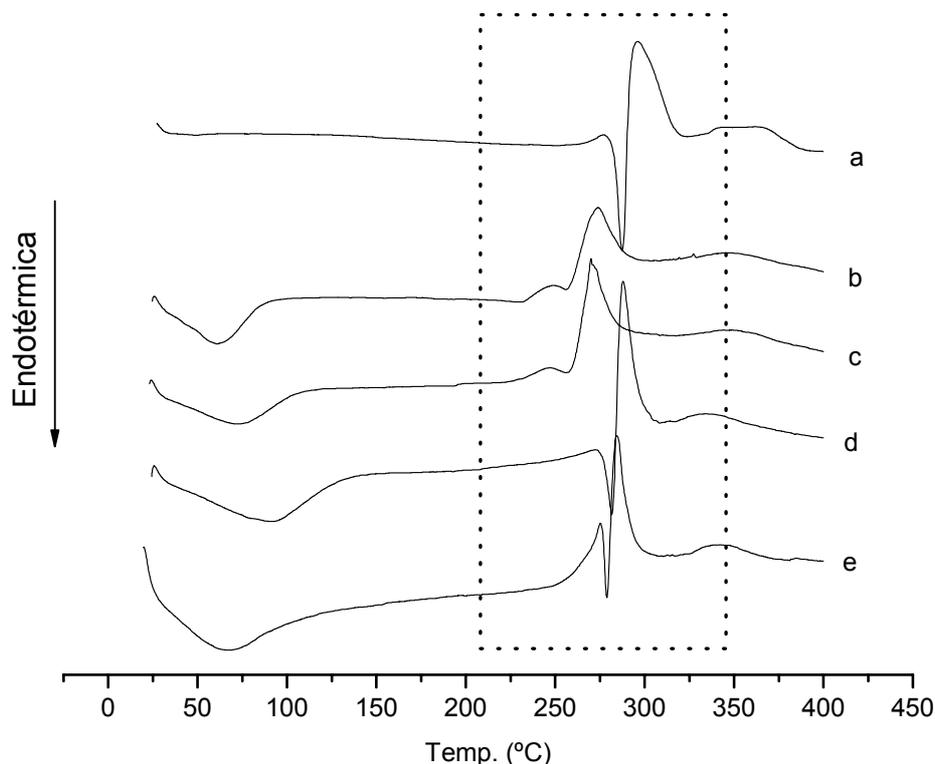
interacção entre estes componentes através do total desaparecimento do comportamento térmico característico do diclofenac sódico e da alteração do comportamento térmico da lactose.

Claramente não se observou qualquer tipo de interacção entre o diclofenac sódico e a fosfato tricálcico. Todas as características térmicas deste princípio activo foram mantidas, observando-se a sobreposição das curvas térmicas do diclofenac sódico e a mistura deste com o fosfato tricálcico.

O comportamento mais interessante foi observado para a mistura de diclofenac sódico e a lactose mono-hidratada. A curva térmica para esta mistura demonstrou o completo desaparecimento das transições endo- e exotérmicas do diclofenac sódico. Pelo exposto, admite-se que ocorreu a miscibilidade do diclofenac sódico na lactose em fase líquida o que indica uma grande interacção entre estes composto quando em temperaturas elevadas. No entanto, não se observou qualquer outro endo- ou exoterma indicador de uma substância resultante da interacção entre os compostos. Com base neste resultado recomenda-se o trabalho com o diclofenac sódico e a lactose mono-hidratada em temperatura inferior àquela de fusão da lactose e uma confirmação de uma possível interacção indicadora de incompatibilidade por uma outra técnica analítica, nomeadamente a cromatografia líquida de alta resolução.



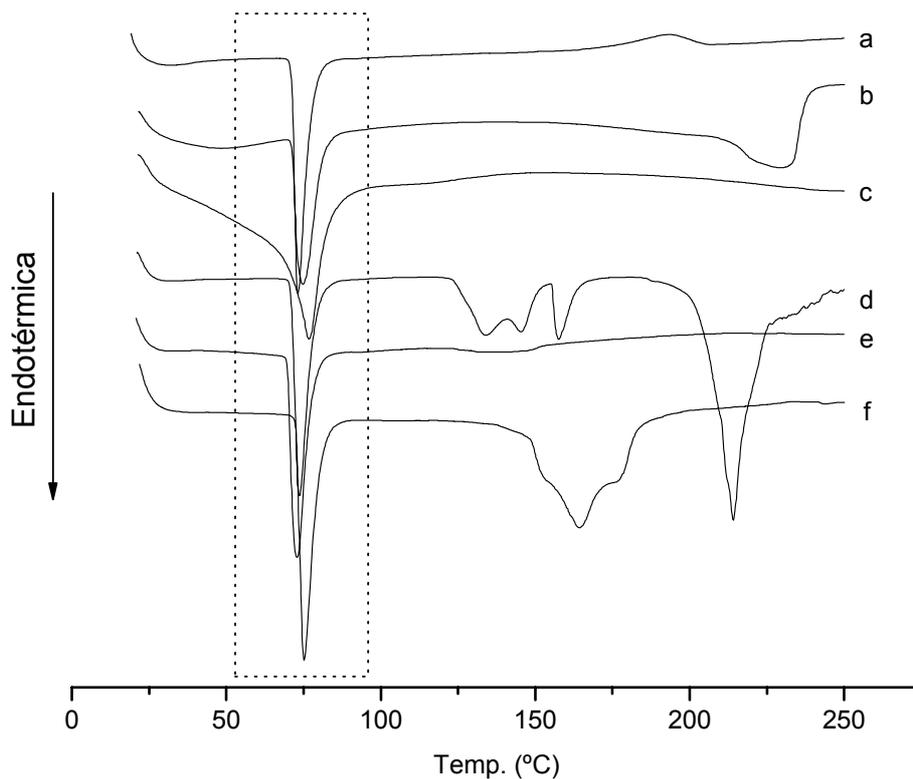
**Figura 20:** Curvas térmicas para o diclofenac sódico e misturas físicas (1:1 p/p) com excipientes. (a) diclofenac sódico; (b) mistura física com celulose microcristalina; (c) mistura física com povidona; (d) mistura física com lactose monohidratada; (e) mistura física com fosfato tricálcico; (f) mistura física com  $\beta$ -ciclodextrina.



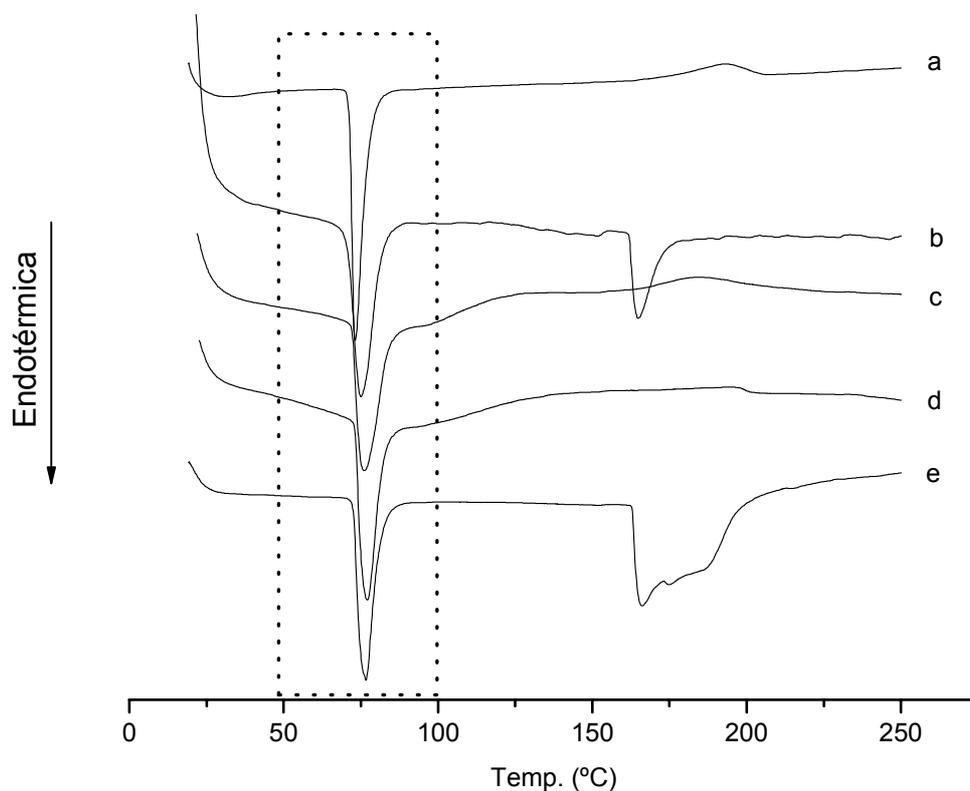
**Figura 21:** Curvas térmicas para o diclofenac sódico e misturas físicas (1:1 p/p) com polímeros hidrófilos. (a) diclofenac sódico; (b) mistura física com hipromelose (Methocel E5 P); (c) mistura física com hipromelose (Methocel K15M P); (d) mistura física com quitosano; (e) mistura física com gama xantana.

Os comportamentos térmicos observados para o diclofenac sódico em misturas binárias com polímeros hidrófilos propostos para a formulação de *pellets* são apresentados na **Figura 21**. Os comportamentos assemelharam-se àqueles observados para misturas binárias do princípio activo e excipientes. Quando em mistura com a hipromelose (methocel E5 P ou Methocel K15M P) ocorreu a depressão do pico endotérmico de fusão. O diclofenac sódico quando em mistura com o quitosano ou a gama xantana demonstrou uma visível manutenção do seu comportamento térmico mas com alguma depressão do pico endotérmico de fusão, porém não tão acentuada em comparação àquela que ocorre em presença da hipromelose. A depressão do pico de fusão do diclofenac sódico pode ser explicada pela presença do polímero que se comporta como impureza de acordo com o diagrama de fases. Deve-se ter em consideração o facto de que, observando-se as curvas térmicas do diclofenac sódico e de cada um dos polímeros hidrófilos isoladamente, existiram coincidências de transições térmicas dos

componentes, ou seja, a ocorrência de transições em faixas coincidentes de temperatura. Perante esta observação admitiu-se que esta coincidência ou proximidade de transições térmicas criaram dificuldade na interpretação da curva térmica resultante da mistura dos componentes por sobreposição de transições e interferência mútua.



**Figura 22:** Curvas térmicas para o ibuprofeno e misturas físicas (1:1 p/p) com excipientes. (a) ibuprofeno; (b) mistura física com celulose microcristalina; (c) mistura física com povidona; (d) mistura física com lactose mono-hidratada; (e) mistura física com fosfato tricálcico; (f) mistura física com  $\beta$ -ciclodextrina.



**Figura 23:** Curvas térmicas para o ibuprofeno e misturas físicas (1:1 p/p) com polímeros hidrófilos. (a) ibuprofeno; (b) mistura física com hipromelose (Methocel E5 P); (c) mistura física com hipromelose (Methocel K15M P); (d) mistura física com quitosano; (e) mistura física com gama xantana.

A interpretação das curvas térmicas resultantes para as misturas binárias de ibuprofeno e excipiente ou polímero hidrófilo foi bastante mais simples (**Figuras 22 e 23**). Quer para o caso de misturas com excipientes (**Figura 22**) quer para mistura com polímeros hidrófilos, houve uma quase perfeita sobreposição das curvas térmicas do ibuprofeno e de misturas, facto este que indicou uma grande improbabilidade de interacções e consequentes incompatibilidades entre os componentes.

### 3.2 CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUÇÃO (HPLC)

A fim de investigar as possíveis interacções observadas para o diclofenac sódico pela técnica de calorimetria de varrimento diferencial, empregou-se a técnica de cromatografia líquida de alta resolução (**HPLC**) para uma avaliação simultânea que corrobore ou negue a possibilidade de uma interacção daquele princípio activo com os excipientes e polímeros propostos para a

formulação de *pellets*. O mesmo procedimento não foi utilizado para o ibuprofeno visto que a avaliação das curvas térmicas obtidas por *DSC* não indicaram a possibilidade de interacção entre este princípio activo e os excipientes ou polímeros propostos.

A análise por *HPLC* empregada consistiu na determinação da potência de diclofenac sódico em misturas binárias com um excipiente ou polímero hidrófilo numa razão 1:1 p/p, preparadas à semelhança das usadas para a análise por *DSC*. Uma perda de potência da mistura física em comparação ao teor do diclofenac isolado tratado de modo igual à mistura binária é indicadora de incompatibilidade.

O sistema analítico foi composto de um cromatógrafo HP 1050 e um integrador HP 3396A (Hewlett Packard, Waldburg, Germany). Utilizou-se uma coluna cromatográfica de octadecilsilano (Ultrasphere ODS, Beckman Instruments Inc., California, USA) de dimensões 150 mm de comprimento × 4,6 mm de diâmetro interno × 5 µm de tamanho de partículas. O comprimento de onda do detector UV (ultravioleta) para o diclofenac sódico foi de 287 nm.

A fase móvel empregada foi uma mistura acetonitrilo/metanol/solução tampão fosfato pH 7,0 (25:25:50 v/v). A solução tampão fosfato foi preparada segundo a **Farmacopeia Americana (USP 24)** empregando água desionizada filtrada num sistema Milli-Q50 (Millipore, Bedford, USA). O acetonitrilo e o metanol utilizados foram de qualidade para *HPLC* (LiChrosolv, Merck KGaA, Darmstadt, Germany). O fluxo da fase móvel foi de 2,0 mL/min inicialmente e de 3,0 mL/min após 28 min de análise. O solvente utilizado na preparação das soluções de trabalho foi uma mistura de acetonitrilo/metanol (1:1 v/v). Utilizou-se uma solução de padrão interno *diflorosane diacetato* (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steiheim, Germany) de 0,6 mg/ml em solvente de trabalho. O sistema isocrático foi trabalhado numa temperatura de 25 °C. O método foi validado e os dados de calibração são apresentados na **Tabela 9**.

Para a preparação da solução padrão de diclofenac sódico, foram pesados com precisão 200 mg do princípio activo e dissolvidos em solução de trabalho para o volume de 250 mL. Cinco soluções de concentrações de 0,032, 0,064, 0,096, 0,128 e 0,160 mg/mL foram preparadas a partir de diluições da solução padrão de diclofenac sódico em solvente de trabalho juntamente

com 10 mL de solução de padrão interno (0,6 mg/mL) para um volume final de 25 mL. Uma alíquota de 20 µL de cada uma das soluções filhas foi injectada no cromatógrafo. A linearidade do método foi determinada a partir da razão das áreas de diclofenac sódico e padrão interno versus concentração.

**Tabela 9:** Dados de calibração para análise de diclofenac sódico por HPLC.

Intervalo de concentração (mg/mL)	Coefficiente de regressão	Inclinação da recta	Erro padrão da inclinação da recta	Intersecção no eixo dos Y	Erro padrão da Intersecção no eixo dos Y
0,032 - 0,160	0.9999	58,889	1,031	0,075	0,046

As médias dos resultados de teor de diclofenac sódico obtidas por HPLC foram comparadas por Análise de Variância (ANOVA) e teste *t* de comparação múltipla de *Dunnet* (SPSS version 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Um nível de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ) foi considerado satisfatório para indicar diferenças significativas.

A análise quantitativa por HPLC revelou que não houve qualquer diminuição significativa do teor de diclofenac sódico quando em mistura com os excipientes ou polímeros hidrófilos propostos para a formulação de *pellets*. A **Tabela 10** apresenta os resultados da análise de variância das médias de potência de diclofenac sódico.

**Tabela 10:** Análise por HPLC de diclofenac sódico em misturas binárias com excipientes ou polímeros hidrófilos.

Excipiente / Polímero hidrófilo	Potência (% média ± DP*)	<i>p</i> **
Celulose microcristalina	101,1 ± 0,624	0,227
Povidona	100,5 ± 0,153	0,919
Lactose mono-hidratada	101,4 ± 0,265	0,052
Fosfato tricálcico	98,8 ± 0,359	1,000
β – ciclodextrina	98,8 ± 0,379	1,000
Hipromelose (Methocel E5 P)	100,2 ± 0,500	0,989
Hipromelose (Methocel K15M P)	99,6 ± 0,208	1,000
Quitosano	99,6 ± 0,624	1,000
Goma xantana	95,0 ± 0,346	1,000

\* Desvio padrão.

\*\*  $p < 0,05$  para diferenças significativas.

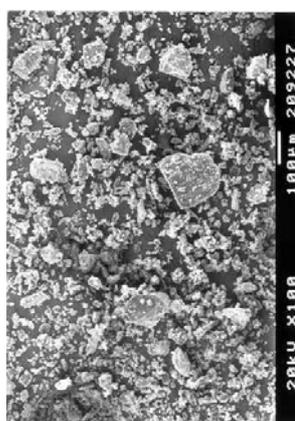
### 3.3 DETERMINAÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULA, DENSIDADE PICNOMÉTRICA E MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Os valores de diâmetro médio obtidos na determinação do tamanho de partículas por difracção laser bem como os valores de densidade obtidos por picnometria são apresentados na **Tabela 11**.

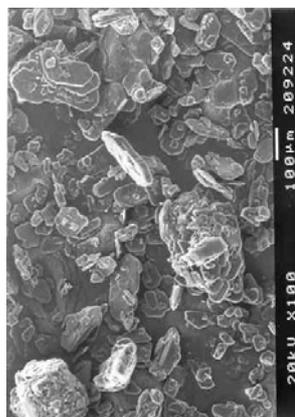
**Tabela 11:** Valores de diâmetros médios e densidades de princípios activos modelo e excipientes propostos para o estudo.

	Diâmetro médio (µm)			Densidade (g/cm <sup>3</sup> )
	D[4,3]	D[v, 0,1]	D[v, 0,9]	
Diclofenac sódico	20,96	3,88	42,86	1,547
Ibuprofeno	75,69	27,31	133,16	1,092
Celulose microcristalina	48,97	10,95	101,39	1,561
Povidona	Não determinado	Não determinado	Não determinado	1,149
Lactose mono-hidratada	30,64	7,84	60,02	1,570
Fosfato tricálcico	15,88	1,65	41,85	3,500
β - ciclodextrina	63,55	16,34	125,51	1,490
Hipromelose (Methocel E5 P)	134,77	37,76	257,00	1,271
Hipromelose (Methocel K15M P)	116,94	31,06	238,58	1,312
Quitosano	136,83	41,50	247,75	1,561
Goma xantana	97,16	48,16	153,11	1,544

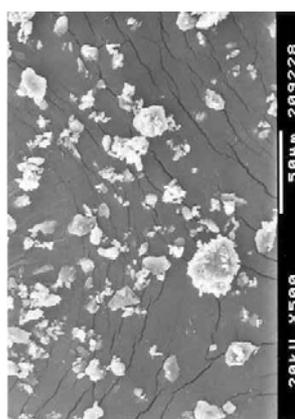
Os pós de princípios activos e excipientes foram observados por microscopia electrónica. As microfotografias são apresentadas na **Figura 24**.



Lactose mono-hidratada



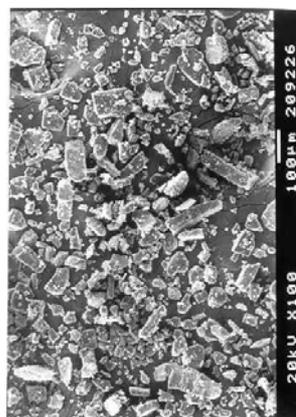
Ibuprofeno



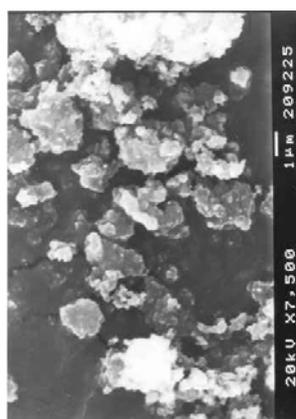
Diclofenac sódico



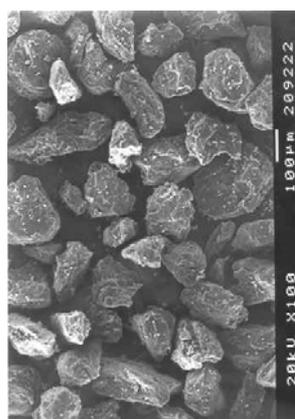
Quitosano



β- ciclodextrina



Fosfato tricálcico



Goma xantana

Figura 24: Microfotografias dos princípios activos e excipientes propostos observados sob diferentes ampliações.

#### 4 CONCLUSÃO

A técnica de *DSC* mostrou-se bastante útil na avaliação de compatibilidade entre componentes. A complementação dos resultados observados por *DSC* com a análise por *HPLC* mostrou-se igualmente valiosa na confirmação ou negação de uma possível incompatibilidade.

Os resultados obtidos por *HPLC* corroboram a hipótese de que as mínimas e máximas interações observadas pela técnica de calorimetria diferencial de varrimento não afectam a estabilidade do diclofenac sódico. No entanto, deve-se ressaltar que a utilização simultânea numa fórmula farmacêutica deste princípio activo, nomeadamente com a lactose monohidratada, deve ser realizada com precaução onde a aplicação ou desenvolvimento de calor seja limitado a uma temperatura inferior à de fusão da lactose.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Adeyeye, C.M., Li, P., 1990. Diclofenac sodium. Analytical Profile of drug substances, vol. 19. Ed. by Klaus Florey. Academic Press, Inc., San Diego, California. 123 – 144.

Higgins, J.D., Gilmor, T.P., Martellucci, S.A., Bruce, R.D., Brittain, H.G., 2001. Ibuprofen. Analytical Profile of drug substances, vol. 27. Ed. By Klaus Florey. Academic Press, Inc., San Diego, California. 265 – 300.

Martidale, W., Martindale: the complete drug reference. Ed. by Katherine Parfitt. 32<sup>nd</sup> ed. The Pharmaceutical Press, London, 1999.

The Pharmaceutical Codex: Principles and practice of pharmaceutics. Ed. by Walter Lund. 12<sup>th</sup> cal Press, London, 1994.

Van Dooren, A.A., 1983. Design for drug-exciipient interaction studies. Drug Dev. Ind. Pharm., 9, 43-55.

Wells, J.L., Pharmaceutical preformulation – The physicochemical properties of drug substances. In: Series in Pharmaceutical Technology, Ellis Horwood , Chichester, 1988.







## 1 INTRODUÇÃO

A administração oral de formas farmacêuticas é a via mais usual, conveniente e confortável para a libertação de um princípio activo no organismo. Assim, para o desenvolvimento de formas farmacêuticas, esta via tem recebido muito mais atenção que, por exemplo, a via parenteral, principalmente devido à sua grande flexibilidade no desenvolvimento.

Muitas tentativas têm sido feitas com o propósito de conceber e otimizar sistemas farmacêuticos que possam promover o controlo ou a prolongação da libertação de um princípio activo. De entre muitas formas farmacêuticas orais que podem ser concebidas como um sistemas de libertação de um princípio activo, os *pellets* têm conquistado grande interesse devido principalmente às suas vantagens tecnológicas e terapêuticas. Salientam-se a razão tamanho/volume, a forma esférica, ideal para o revestimento, e a dispersão através do tracto gastrointestinal que diminui o risco de irritação da mucosa gástrica e sobredosagem (**Reynolds, 1970; Bechgaard & Hegermann Nielsen, 1978**).

O processo de *peletização* consiste na aglomeração de pós finos de princípio activo e excipientes na forma de pequenas unidades esféricas. A extrusão e esferonização consistem na compactação de uma massa húmida de pós sob a forma de um produto intermediário, denominado produto de extrusão, que é prontamente esferonizado levando à formação do produto esferóide denominado *pellets* (**Conine & Hadley, 1970; Reynolds, 1970; Ghrebre-Sellassie, 1989**). As propriedades físicas de *pellets* influenciam em grande escala os processos posteriores aos quais estas unidades podem ser submetidas nomeadamente, revestimento, enchimento de cápsulas e compactação que são *per se* afectados por propriedades de processo e de formulação (**Fekete, 1998**) e, conseqüentemente, as propriedades da forma farmacêutica final e seu comportamento biológico. O processo de *peletização* por extrusão e esferonização foi descrito com detalhe no capítulo I.

A hipromelose, inicialmente descrita no Capítulo II, é uma celulose parcialmente O-metilada e O-(2-hidroxipropilada). A sua aplicação como excipiente farmacêutico é vasta para formulações de uso oral e tópico. Em formulações de uso oral é utilizada como ligante para comprimidos

(Chowhan, 1980) e excipiente formador de matriz para libertação prolongada (Hardy *et al.*, 1982; Hoogan, 1989; Shah *et al.*, 1989; Wilson & Guff, 1989; Dahl *et al.*, 1990; Qadan & Suss, 2000).

### OBJECTIVO

O propósito deste capítulo foi investigar a aplicação da hipromelose como um ligante na formulação de *pellets* produzidos por extrusão e esferonização, como agente de libertação prolongada de um princípio activo modelo e a avaliação de sua inclusão na formulação sobre as características físicas de *pellets*. Para este propósito os factores de formulação nomeadamente, o tipo de hipromelose, a sua concentração, o tipo de excipiente de preenchimento e o tipo de liquido de granulação foram avaliados no que respeita à influência sobre a densidade, porosidade, resistência à fractura, tamanho, forma e rugosidade de superfície de *pellets*. Adicionalmente, pretende-se verificar a propriedade de prolongamento da libertação do diclofenac sódico pela hipromelose incluída na formulação de *pellets* submetendo as multiunidades a ensaios de dissolução em meio de tampão fosfato pH 7,4.

## 2 MATERIAIS & MÉTODOS

### 2.1 MATERIAIS

Diclofenac sódico (Capsifar, LDA, Comércio de produtos químico-farmacêutico, Oeiras, Portugal), celulose microcristalina (Microcel 101, Sagram, Milan, Italy), Povidona (Kolidon K30, Basf, Lisboa, Portugal), lactose mono-hidratada (Granulac 200, Meggle, Wasserburg, Germany), fosfato tricálcico (Lusifar, Lisboa, Portugal),  $\beta$ -ciclodextrina (kleptose, Roquette, Lestrem, France), hipromelose (Methocel E5P, Methocel K15MP, Colorcon, USA). Todos os materiais foram utilizados sem qualquer tratamento posterior. Água desionizada, etanol comercial (95%) e Soluções hidroalcoólicas (etanol comercial 95%/água desionizada) de diferentes concentrações foram utilizadas como líquido de granulação para a extrusão e esferonização.

### 2.2 EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO

O processo de extrusão e esferonização foi utilizado para a produção de *pellets*. As formulações são apresentadas na **Tabela 12**. Água desionizada, etanol comercial (95%) e soluções hidroalcoólicas 20% e 50% v/v foram utilizadas como líquido de granulação. Uma quantidade de 200 g de mistura de pós secos foi misturada num misturador planetário por um período de 20 min. A povidona foi incluída na formulação na forma de solução em líquido de granulação. As quantidades apropriadas de cada um dos líquidos de granulação que resultaram em massas húmidas ideais para a extrusão e esferonização e com as quais se obtiveram *pellets* de boa esfericidade (análise visual) foram determinadas por tentativa e erro. As massas húmidas foram processadas num extrusor de rede (Caleva model 10, Dorset, England) equipado com uma rede de extrusão de orifícios de 1 mm de diâmetro e rolos de extrusão numa rotação de 60 rpm. Uma quantidade de 200 g de produto de extrusão foi processada num esferonizador (Caleva model 250) equipado com uma placa de esferonização de ranhuras perpendiculares de 250 mm de diâmetro numa razão de 1000 rpm. Os *pellets* resultantes foram secos numa câmara de leito fluidificado (Uni-Glatt, Glatt GmbH, Bizen, Germany) a uma temperatura de 50 °C durante 20 min.

Tabela 12: Formulações de pellets contolo e pellets contendo hipromelose em diferentes concentrações.

Formulação	Diclofenac sódico	Celulose microcristalina	Povidona	Lactose mono- hidratada	Fosfato tricálcico	β - ciclodextrina	Hipromelose (Methocel E5)	Hipromelose (Methocel K15M)
C#001	10	50	2	38	-	-	0	0
C#002	10	50	2	-	38	-	0	0
C#003	10	50	2	-	-	38	0	0
F#001	10	50	2	34	-	-	4	-
F#002	10	50	2	-	34	-	4	-
F#003	10	50	2	-	-	34	4	-
F#004	10	50	8	16	-	-	16	-
F#005	10	50	8	-	16	-	16	-
F#006	10	50	8	-	-	16	16	-
F#007	10	50	2	34	-	-	-	4
F#008	10	50	2	-	34	-	-	4
F#009	10	50	2	-	-	34	-	4
F#010	10	50	8	16	-	-	-	16
F#011	10	50	8	-	16	-	-	16
F#012	10	50	8	-	-	16	-	16

## 2.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE PELLETS

### 2.3.1 DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA

A caracterização física dos *pellets* foi realizada para as frações de tamanho 1000 – 1400 μm obtidas por tamisação utilizando-se um conjunto de tamises padrão (DIN/ISSO 3310-1, Retsch, F. Kurt Restch GmbH & Co., Haan, Germany) de malhas de orifícios compreendidos entre 500 – 2000 μm de acordo com a regra da progressão da  $\sqrt{2}$ . Para este propósito foi utilizado uma base agitadora de tamises (AS 200 Control “g”, Retsch, F. Kurt Restch GmbH & Co., Haan, Germany). A separação foi realizada durante um período de 15 min com uma altura de oscilação da base agitadora de tamises de 1,5 mm.

### 2.3.2 DENSIDADE PICNOMÉTRICA DAS PARTÍCULAS E POROSIDADE

As densidades das misturas de pós e dos *pellets* de cada formulação foram determinadas por picnometria a gás (Multipycnometer, Quantachome Co., UK) com *hélio* como gás de trabalho. O picnómetro é um instrumento especificamente concebido para medir o volume de várias quantidades de amostras sólidas. A técnica de determinação do volume emprega o princípio do

deslocamento de fluidos de Arquimedes. O fluido deslocado é um gás que pode penetrar os poros mais pequenos a fim de assegurar uma maior precisão dos resultados. É por esta razão que se utiliza o hélio, visto que as suas dimensões atómicas asseguram a sua penetração em fissuras e poros de aproximadamente 1 Å. Esta técnica determina a densidade de sólidos medindo-se o diferencial de pressão quando uma quantidade de gás sob pressão flui de uma célula de volume de referência conhecido ( $V_R$ ) para uma célula contendo a amostra. Previamente a qualquer análise realiza-se uma purga do sistema com hélio com o propósito de eliminar ao máximo qualquer gás contaminante adsorvido na superfície da amostra. Após a purga, o sistema encontra-se numa pressão ambiente  $P_a$  e o estado da célula de amostra é definido pela **Equação 1**.

$$P_a(V_c - V_p) = n_a RT_a \quad \text{Equação 1}$$

Onde,  $n_a$  é o número de moles de gás que ocupa o volume da célula ( $V_c$ ) incluindo o volume da amostra ( $V_p$ ),  $R$  é a constante do gás e  $T_a$  é a temperatura ambiente. Quando a célula de referência é pressurizada, o estado do volume de referência ( $V_R$ ) pode ser expresso pela **Equação 2**.

$$P_1 V_R = n_1 RT_a \quad \text{Equação 2}$$

Onde  $P_1$  representa a pressão superior à ambiente e  $n_1$  é o número total de moles do gás de teste no volume de referência ( $V_R$ ). Quando é feita a conexão das células referência e amostra, a pressão cai ( $P_2$ ), descrita pela **Equação 3 e 4**.

$$P_2(V_c - V_p + V_R) = n_a RT_a + n_1 RT_a \quad \text{Equação 3}$$

∴

$$P_2(V_c - V_p + V_R) = P_a(V_c - V_p) + P_1 V_R \quad \text{Equação 4}$$

Substituindo-se na **Equação 4**  $P_a(V_c - V_p)$  e  $P_1 V_R$  por  $n_a RT_a$  e  $n_1 RT_a$ , respectivamente, obtém-se a **Equação 5** e a **Equação 6**.

$$(P_2 - P_a)(V_c - V_p) = (P_1 - P_2)V_R \quad \text{Equação 5}$$

ou

$$V_c - V_p = \frac{P_1 - P_2}{P_2 - P_a} V_R \quad \text{Equação 6}$$

Assim, uma vez que  $P_a$  é zero, ou seja, todas as medidas de pressão são relativas à  $P_a$ , tem-se a **Equação 7** que é a equação de trabalho do picnómetro.

$$V_c - V_p = \frac{P_1 - P_2}{P_2} V_R \quad \text{Equação 7}$$

As misturas de pós e os *pellets* foram analisados em triplicado.

A porosidade dos *pellets* foi calculada de acordo com a **Equação 8**.

$$\varepsilon = 1 - \left( \frac{d_{\text{pellets}}}{d_{\text{pós}}} \right) \quad \text{Equação 8}$$

Onde,  $d_{\text{pellets}}$  é a densidade picnométrica dos *pellets* e  $d_{\text{pós}}$  é a densidade picnométrica da mistura de pós da formulação dos respectivos *pellets*.

### 2.3.3 RESISTÊNCIA À FRACTURA

A resistência à fractura dos *pellets* das diferentes formulações foi determinada utilizando um instrumento de teste universal equipado com uma célula de carga de 5 Kg (CT-5, Engineering Systems, Nottingham, UK). Os *pellets* foram pressionados até a detecção da primeira fractura. No que respeita a utilização de *pellets*, é necessário que exista a diferenciação entre o desenvolvimento de um *stress* tênsil interno e um *stress* tênsil superficial. Estes dois tipos de *stress* são desenvolvidos simultaneamente e resultam no colapso tênsil da unidade de *pellet* quando esta é pressionada. O *stress* tênsil interno é normalmente uma aproximação de uma relação empiricamente estabelecida (Hiramatsu & Oka, 1966; Darvell, 1990, Sikong *et al.*, 1990) e definida pela **Equação 9**.

$$\sigma_f(i) \approx \frac{0,7F}{\pi R^2} \quad \text{Equação 9}$$

Onde  $\sigma_i(i)$  é o *stress* interno,  $F$  é a força de colapso, e  $R$  é o raio do *pellet*.

No entanto, a **Equação 9** torna-se inválida se as superfícies do instrumento de teste são demasiado duras e não são deformadas pela unidade de *pellet* que é a única entidade que deforma durante a compressão. Neste caso, o *stress* tênsil interno é subestimado (**Hutchings, 1996**). Por outro lado, o *stress* tênsil superficial na linha média da unidade esférica é independente da deformação da superfície do instrumento. Assim, pode-se aplicar a equação (**Equação 10**) definida por **Shipway & Hutchings (1993)**.

$$\sigma_f(s) = \frac{0,4F}{\pi R^2} \quad \text{Equação 10}$$

Onde,  $\sigma_f(s)$  é o *stress* tênsil superficial,  $F$  é a força de fractura e  $R$  é o raio médio dos *pellets*. O raio médio foi aquele determinado por análise por imagem (diâmetro de *Feret*).

A carga de fractura foi registada e o *stress* tênsil (ou resistência mecânica à fractura) foi calculado de acordo com a **Equação 10 (Shipway & Hutchings, 1993; Salako et al., 1998)**. A análise foi realizada em 50 (cinquenta) *pellets* de cada uma das formulações.

#### 2.3.4 ANÁLISE POR IMAGEM

O tamanho e a esfericidade dos *pellets* foram determinados em simultâneo utilizando-se um sistema de análise por imagem (Seescan Solitaire 512, Seescan, Cambridge, UK) conectado a uma câmara preto & branco (CCD-4 miniature vídeo camera module, Rengo Co., Ltd, Toyohashi, Japan) e lentes de aumento (18-108/2.5, Olympus Co., Hamburg, Germany). Uma fonte de iluminação de luz fria (FLQ 85E, Olympus Co.) foi utilizada em posição superior para a iluminação dos *pellets* contra a superfície escura, enquanto que uma mesa iluminada (LV 28, P.W. Allen & Co., London, UK) foi utilizada para iluminação inferior.

O diâmetro de *Feret* de um *pellet* é definido como a distância média de 36 medidas por volta da partícula empregando-se um ângulo de rotação de 5°. O *aspect ratio* para cada partícula é definido como a razão entre a maior distância e a distância perpendicular àquela

(Schneiderhöhn, 1954). A circularidade ( $C$ ) foi calculada segundo a **Equação 11** definida por Cox (1927).

$$C = \frac{4\pi A}{P^2} \quad \text{Equação 11}$$

Onde  $A$  é a área projectada da linha de perfil bidimensional da partícula e  $P$  é o perímetro da linha de perfil. A esfericidade projectada ( $PS$ ) foi inicialmente definida por Pentland (1927) pela **Equação 12**.

$$PS = \frac{4A}{\pi d_L^2} \quad \text{Equação 12}$$

Onde  $d_L$  é a maior distância observada aquando da análise da partícula.

O factor de esfericidade  $e_R$  foi introduzido por Podczek & Newton (1994, 1995) e é definido pela **Equação 13**.

$$e_R = \frac{2\pi r_e}{Pf} - \sqrt{1 - \left(\frac{b}{l}\right)^2} \quad \text{Equação 13}$$

Onde  $r_e$  é o raio médio derivado pela medida de 72 distâncias entre o centro de gravidade da linha de perfil bidimensional da partícula e o perímetro, utilizando-se um ângulo de rotação de  $5^\circ$  entre cada linha. Os parâmetros  $b$  e  $l$  são, respectivamente, o comprimento e a largura da linha de perfil bidimensional da partícula. O factor de correcção  $f$ , introduzido por Podczek & Newton (1995), é definido pela **Equação 14**.

$$f = 1,008 - 0,231 \left(1 - \frac{b}{l}\right) \quad \text{Equação 14}$$

Para o factor de esfericidade, o valor de uma unidade é considerado para uma esfera perfeita embora um valor próximo ou superior a 0,6 descreva uma partícula de esfericidade aceitável. A análise foi realizada em 100 (cem) *pellets* de cada uma das formulações.

### 2.3.5 RUGOSIDADE DE SUPERFÍCIE

Os *pellets* foram analisados por profilometria laser de não-contacto (UBM Microfocus Measurement System, UBM Messtechnik GmbH, Ettlingen, Germany). Os parâmetros de rugosidade foram determinados utilizando-se o programa UBSOFT que proporcionou a obtenção de um perfil tridimensional da superfície da partícula analisada. O diâmetro do *laser* foi de 1  $\mu\text{m}$  e o ângulo de abertura foi de 53°. A área medida foi um quadrante de dimensões 0,25  $\times$  0,25 mm com uma resolução de 500 pontos por minuto nas direcções dos eixos X e Y. A razão de varrimento foi de 100 pontos por segundo.

De entre todos os parâmetros derivados das análises por profilometria, a razão média pico/vale ( $R_{tm}$ ) (**Capítulo I**) foi utilizada para a análise estatística. A análise foi realizada em 6 (seis) *pellets* de cada uma das formulações.

### 2.3.6 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

Os ensaios de dissolução foram realizados num aparelho de dissolução (VK 7000, Dissolution Testing Station, Vankel, Essex, England) de acordo com a Farmacopeia Americana (USP24/NF19). Os testes foram realizados empregando-se o método dos cestos giratórios e 1000 mL de meio de dissolução tampão fosfato pH 7,4 a 37 °C ( $\pm$  0,5 °C). As amostras foram colhidas continuamente a cada 15 minutos para um tempo total de 720 minutos e analisadas por espectrofotometria UV (UV/VIS 1603 Shimadzu, Shimadzu Co., Kyoto, Japan) ao comprimento de onda de 275 nm. Os ensaios foram realizados em triplicado para cada uma das formulações.

### 2.3.7 DESENHO EXPERIMENTAL

Foram realizadas análises de variância com os factores independentes apresentados na **Tabela 13**. O tipo de hipromelose variou em dois níveis. A concentração de hipromelose e o tipo de diluente variaram em três níveis. As análises de variância (ANOVA) foram realizadas utilizando-se o programa estatístico *SPSS version 12.0* (SPSS Inc., Chicago, USA) e um erro de probabilidade (ou nível de significância) de 0,05 ( $\alpha = 0,05$ ).

**Tabela 13:** Factores para análise de variância.

<b>Hipromelose</b>	<b>Tipo</b>	<b>Viscosidade nominal (mPa × S)</b> <i>Concentração de 2% em água a 20 °C</i>	
	Methocel E5 P	5	
	Methocel K15M P	15 000	
<b>Concentração de hipromelose</b>	<b>Nível</b>	<b>Concentração (% p/p)</b>	
	Zero (controlo)	0	
	Baixo	4	
	Alto	16	
<b>Excipiente de preenchimento</b>	<b>Tipo</b>	<b>Densidade (g/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Solubilidade em água (g/L)</b>
	Lactose mono-hidratada	1,57	200,0
	Fosfato tricálcico	3,5	< 1,0
	β-ciclodextrina	1,49	18,5
<b>Líquido de granulação</b>	<b>Tipo</b>	<b>Concentração (% v/v)</b>	
	Água desionizada	-	
	Solução hidroalcoólica A	20	
	Solução hidroalcoólica B	50	
	Etanol	96	

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO

Os ensaios preliminares para o processamento de massas húmidas das diversas formulações apresentadas, obtidas a partir de diferentes tipos de líquidos de granulação, nomeadamente água desionizada, solução hidroalcoólica 20% v/v, solução hidroalcoólica 50% v/v e etanol comercial (96%), revelaram-se imprescindíveis para a escolha do(s) líquido(s) de granulação que permitissem obter massas de plasticidade adequada à extrusão e à esferonização.

A utilização de água desionizada mostrou-se inadequada visto que todas as massas de formulações que continham um nível baixo ou alto de hipromelose não foram passíveis de extrusão. Estas massas húmidas impediram o funcionamento adequado do extrusor por não permitirem que os rolos realizassem o movimento de rotação sobre o próprio eixo. Desta forma, não foi possível a obtenção de um produto de extrusão para o seguimento do processo. Este comportamento foi atribuído à solubilidade da hipromelose em água. Este derivado celulósico, quando em contacto com água, dissolve-se por intumescimento e subsequente hidratação. Assim, as massas húmidas contendo hipromelose tornaram-se viscosas impedindo o processamento por extrusão. Aquando da tentativa de uma adição mínima de água desionizada para a obtenção das massas húmidas, foi possível a extrusão. No entanto, os produtos de extrusão mostraram-se com grandes defeitos de superfície (*esfoliação*) e inadequados para a esferonização uma vez que, para o tempo padronizado para o processo, não foram obtidos esferóides mas apenas um produto intermediário em forma de haltere de tamanho variado que demonstrou a falta de plasticidade do produto de extrusão.

Quando da utilização de etanol comercial como líquido de granulação, as massas húmidas revelaram um comportamento distinto daquele apresentado anteriormente com a utilização de água. Apesar da hipromelose se mostrar praticamente insolúvel em etanol, as massas húmidas obtidas com etanol mostraram-se processáveis por extrusão. No entanto, os produtos de extrusão obtidos mostraram-se novamente com grandes defeitos de superfície e pouco adequados para a esferonização. Durante a esferonização, os diferentes produtos de extrusão falharam no processo de esferonização por terem sido reduzidos a pó. Verificou-se que não foi

conseguida uma compactação suficiente durante a extrusão, necessária para manter a coesão do produto durante a esferonização. No entanto, e apesar da hipromelose apresentar solubilidade melhorada para misturas binárias do tipo água/solvente orgânico, melhores resultados para a extrusão e a esferonização foram obtidos para estes tipos de líquidos de granulação. Massas húmidas de formulações contendo um nível baixo de hipromelose do tipo Methocel E5 P e preparadas a partir de solução hidroalcoólica 20% v/v proporcionou a obtenção de esferóides sem ter acarretado grandes dificuldades durante a extrusão ou esferonização. Contudo, a inclusão de hipromelose do tipo Methocel E5 P numa concentração de 16% em peso (nível alto) na formulação, impossibilitou o processamento de massas húmidas preparadas com solução hidroalcoólica 20% v/v. Tal como com a utilização da água desionizada como líquido de granulação, as massas húmidas contendo um nível alto de hipromelose do tipo Methocel E5 P preparadas com solução hidroalcoólica 20% v/v mostraram-se muito viscosas impedindo o adequado funcionamento do extrusor e conseqüente obtenção de um produto de extrusão. A utilização de solução hidroalcoólica 50% v/v proporcionou a obtenção de *pellets* de qualidade visual aceitável apenas para massas húmidas de formulações contendo hipromelose do tipo Methocel E5 P numa concentração de 4% em peso enquanto que massas contendo uma concentração de 16% em peso se mostraram altamente viscosas impedindo a extrusão. Salienta-se que, apesar de terem sido obtidos produtos de extrusão para massas húmidas de formulações contendo fosfato tricálcico, não foi possível obter *pellets* a partir daquelas massas mesmo quando se tentou a malaxagem a partir de diferentes quantidades de solução hidroalcoólica 50% v/v. Os produtos de extrusão falharam na esferonização tendo sido apenas obtido um produto em forma de haltere.

A malaxagem de mistura de pós de formulações que incluíam a hipromelose do tipo Methocel K15M P em qualquer uma das concentrações de trabalho com solução hidroalcoólica 20 ou 50% v/v, proporcionou a obtenção de massas altamente viscosas que impossibilitaram o processamento no extrusor. Este comportamento explica-se pela alta viscosidade nominal do Methocel K15M P (**Tabela 13**) que confere um aspecto viscoso à massa impedindo o processamento adequado.

Diante dos resultados obtidos para a utilização dos diferentes líquidos de granulação, foram selecionadas as soluções hidroalcoólicas a 20 e 50% v/v para a malaxagem e obtenção de massas húmidas para extrusão. Assim, foram produzidos *pellets* para as formulações contendo diclofenac sódico como fármaco modelo.

### 3.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA

A **Tabela 14** apresenta valores médios obtidos para as características físicas de *pellets* controlo, *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P e *pellets* contendo hipromelose Methocel K15M P. As **Tabelas 15** e **16** apresentam os resultados obtidos para a Análise de Variância para os *pellets* produzidos.

Tabela 14: Características físicas de pellets controle e pellets contendo hipromelose

Concentração de hipromelose	Excipiente de preenchimento	Líquido de granulação	Densidade picnométrica (g/cm <sup>3</sup> )	Porosidade	Tensão mecânica de esmagamento (MPa)	Fator de esfericidade Aspect ratio	Fator de esfericidade e <sub>R</sub>	Fator de rugosidade R <sub>tm</sub> (µm)
Zero (Controle)	Lactose mono-hidratada	A	1,306	0,160	1,619	1,145	0,50	9,715
		B	1,407	0,095	1,182	1,076	0,61	11,842
	Fosfato tricálcico	A	1,765	0,228	1,619	1,214	0,40	5,390
		B	1,700	0,256	1,445	1,077	0,62	7,380
	β-ciclodextrina	A	1,305	0,144	1,376	1,114	0,60	13,022
		B	1,257	0,175	1,213	1,077	0,60	13,750
Baixo (Methocel E5 P)	Lactose mono-hidratada	A	1,421	0,078	1,555	1,147	0,55	15,212
		B	1,465	0,049	1,433	1,192	0,46	9,555
	Fosfato tricálcico	A	1,715	0,219	1,759	1,171	0,51	9,672
		B	1,721	0,217	1,571	1,103	0,58	7,475
	β-ciclodextrina	A	1,405	0,072	1,272	1,147	0,50	13,680
		B	1,432	0,053	1,134	1,147	0,51	10,788
Baixo (Methocel K15M P)	Lactose mono-hidratada	A	-	-	-	-	-	-
		B	1,438	0,014	1,705	1,128	0,54	11,909
	Fosfato tricálcico	A	-	-	-	-	-	-
		B	-	-	-	-	-	-
	β-ciclodextrina	A	-	-	-	-	-	-
		B	1,427	0,027	1,591	1,223	0,43	13,685

**Tabela 15:** Resultados da Análise de Variância para as características físicas de pellets controlo e pellets contendo hipromelose Methocel E5 P.  
\*Concentração de hipromelose Methocel E5 P: níveis zero (controlo) e baixo (4% p/p).

Factores e interações	Densidade picnométrica		Porosidade		Tensão mecânica de esmagamento		Aspect ratio		Factor de esfericidade e <sub>R</sub>		Factor de rugosidade	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
*Concentração de Methocel E5 P	139,519	< 0,001	399,500	< 0,001	4,210	0,041	60,510	< 0,001	30,134	< 0,001	1,415	0,239
Excipiente de preenchimento	1593,354	< 0,001	753,786	< 0,001	85,601	< 0,001	14,046	< 0,001	6,560	0,001	10,117	< 0,001
Líquido de granulação	3,681	0,067	9,113	0,006	86,693	< 0,001	51,754	< 0,001	67,156	< 0,001	1,590	0,212
Concentração de Methocel E5 P × Excipiente de preenchimento	58,348	< 0,001	46,080	< 0,001	9,968	< 0,001	47,206	< 0,001	33,626	< 0,001	1,340	0,270
Concentração de Methocel E5 P × Líquido de granulação	5,979	0,022	5,412	0,029	6,209	0,013	103,30	< 0,001	79,427	< 0,001	5,600	0,021
Excipiente de preenchimento × Líquido de granulação	27,883	< 0,001	37,178	< 0,001	3,162	0,043	61,985	< 0,001	48,580	< 0,001	0,542	0,585
Concentração de Methocel E5P × Excipiente de preenchimento × Líquido de granulação	13,432	< 0,001	17,918	< 0,001	5,625	0,004	29,992	< 0,001	24,546	< 0,001	0,140	0,870

**Tabela 16:** Resultados da Análise de Variância para as características físicas de pellets controlo , pellets contendo hipromelose Methocel E5 P, e pellets contendo hipromelose Methocel K15M P.

\*Tipo de polímero: Controlo (ausência de polímero), Methocel E5 P, Methocel K15M P.

\*\*Excipiente de preenchimento: fosfato tricálcico, β-ciclodextrina

Factores e interações	Densidade picnométrica		Porosidade		Tensão mecânica de esmagamento		Factor de esfericidade Aspect ratio		Factor de esfericidade e <sub>R</sub>		Factor de rugosidade	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
*Tipo de polímero	169,151	< 0,001	198,005	< 0,001	116,026	< 0,001	86,015	< 0,001	65,596	< 0,001	1,428	0,256
**Excipiente de preenchimento	103,674	< 0,001	44,309	< 0,001	24,555	< 0,001	5,863	0,016	7,014	0,008	2,868	0,101
Tipo de polímero × Excipiente de preenchimento	24,334	< 0,001	24,221	< 0,001	13,809	< 0,001	35,028	< 0,001	24,776	< 0,001	0,298	0,744

3.2.1 DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA

As Figuras 25 e 26 apresentam os rendimentos obtidos para a produção de *pellets* das diferentes formulações. Salienta-se que a fracção alvo, para a qual se pretendeu obter um alto rendimento, é aquela compreendida entre 1000 – 1400  $\mu\text{m}$ , a fracção de trabalho.

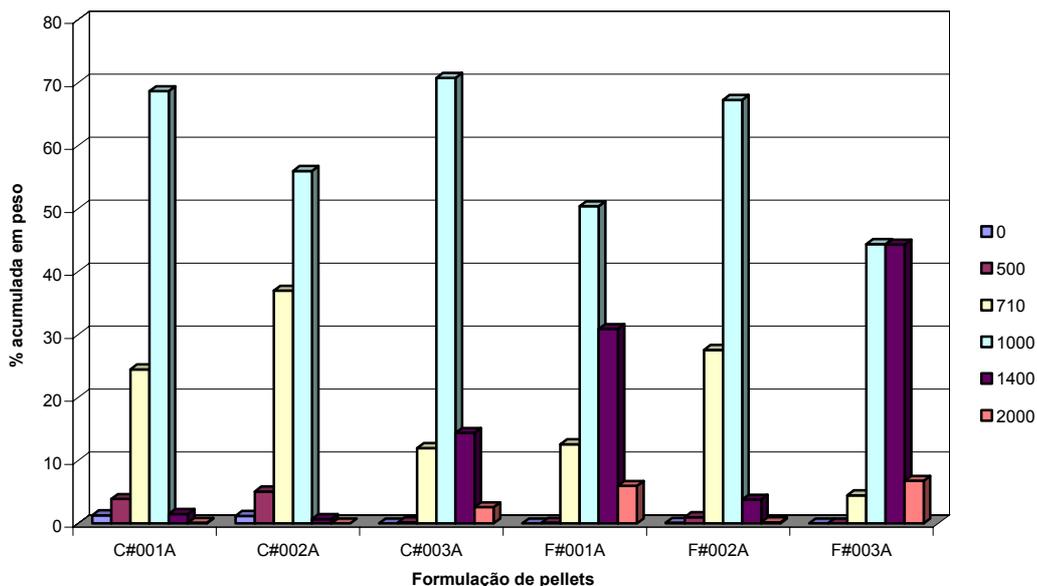


Figura 25: Distribuição granulométrica de pellets controlo (sem adição de polímero) e pellets contendo hipromelose Methocel E5 P produzidos com solução hidroalcoólica 20% v/v.

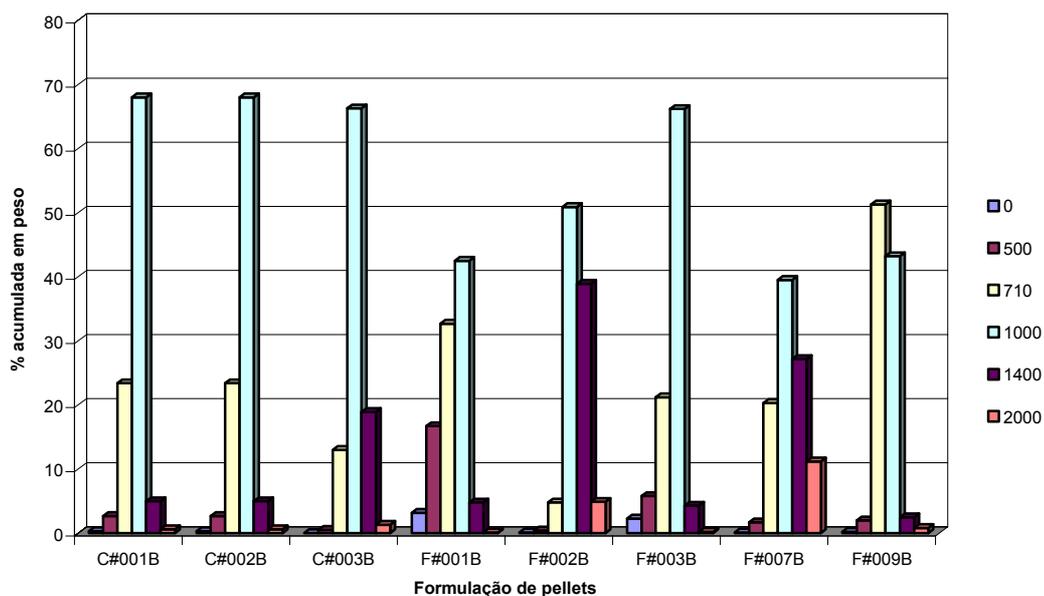


Figura 26: Distribuição granulométrica de pellets controlo (sem adição de polímero), pellets contendo hipromelose Methocel E5 P e pellets contendo hipromelose Methocel K15M P produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v.

### 3.2.2 DENSIDADE PICNOMÉTRICA

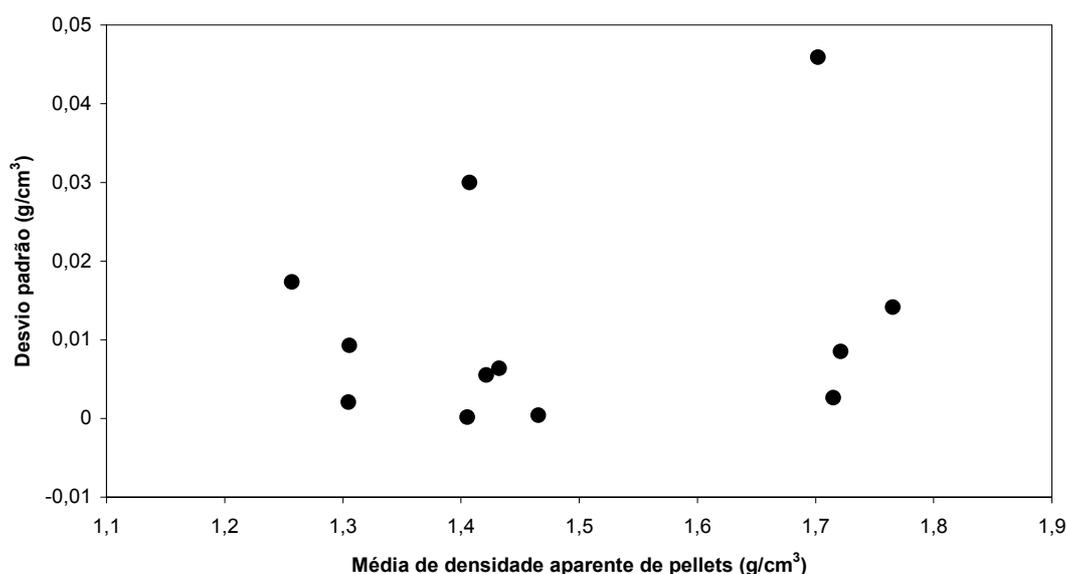
A densidade dos *pellets* controlo e que incluíam hipromelose do tipo Methocel E5 P foi marcadamente influenciada pela presença ou ausência do polímero na formulação e pelo tipo de excipiente de preenchimento incorporado. No entanto, a análise de variância não demonstrou qualquer significância para o tipo de líquido de granulação empregado na preparação das massas húmidas (**Tabela 15**). A significância prática (valor parcial do quadrado de  $\eta^1$ ,  $\eta_p^2$ ) para o tipo de líquido de granulação utilizado, demonstra uma baixa variação dos valores de densidade devido a este factor, ou seja, um baixo efeito do tipo de líquido de granulação sobre a determinação das diferenças de densidade dos pellets ( $\eta_p^2 = 0,133$ ). A presença ou ausência de hipromelose Methocel E5 P e o tipo de excipiente de preenchimento foram os factores de maior relevância estatística na determinação de variações das densidades de *pellets*. Ambos estes factores tiveram grande contribuição na determinação dessas diferenças ( $\eta_p^2 = 0,853$  para o presença ou ausência de polímero,  $\eta_p^2 = 0,993$  para o tipo de excipiente de preenchimento).

A interacção entre os factores polímero e líquido de granulação mostrou-se estatisticamente relevante ( $p = 0,022$ ), porém de menor significância prática ( $\eta_p^2 = 0,199$ ) em comparação às interacções observadas entre o polímero e o excipiente de preenchimento ( $p < 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,829$ ), e o líquido de granulação e o tipo de excipiente de preenchimento ( $p < 0,001$ ;  $\eta_p^2 = 0,699$ ).

O teste de Levene<sup>2</sup> revelou haver heterogeneidade dos desvios padrão observados para as médias das densidades de *pellets* controlo e *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P ( $p = 0,002$ ). No entanto, não houve uma óbvia relação tal como se pode observar na **Figura 27**.

<sup>1</sup> **Valor parcial do quadrado de Eta:** é uma medida de tamanho de efeito na ANOVA e corresponde ao somatório do efeito e o erro de variância atribuível ao efeito. Descreve a quantidade de variância estimada sendo assim uma estimativa do grau de associação para a amostra. A soma de valores parciais do quadrado de Eta não é aditiva assim, é possível que este somatório seja maior que 1,00 (100%).

<sup>2</sup> **Teste de Levene:** é usado para testar se  $k$  amostras possuem iguais variâncias. Uma igualdade de variância numa amostra é denominada de homogeneidade de variância. A ANOVA assume que as variâncias são iguais numa amostra. O teste de Levene é usado para verificar esta hipótese.



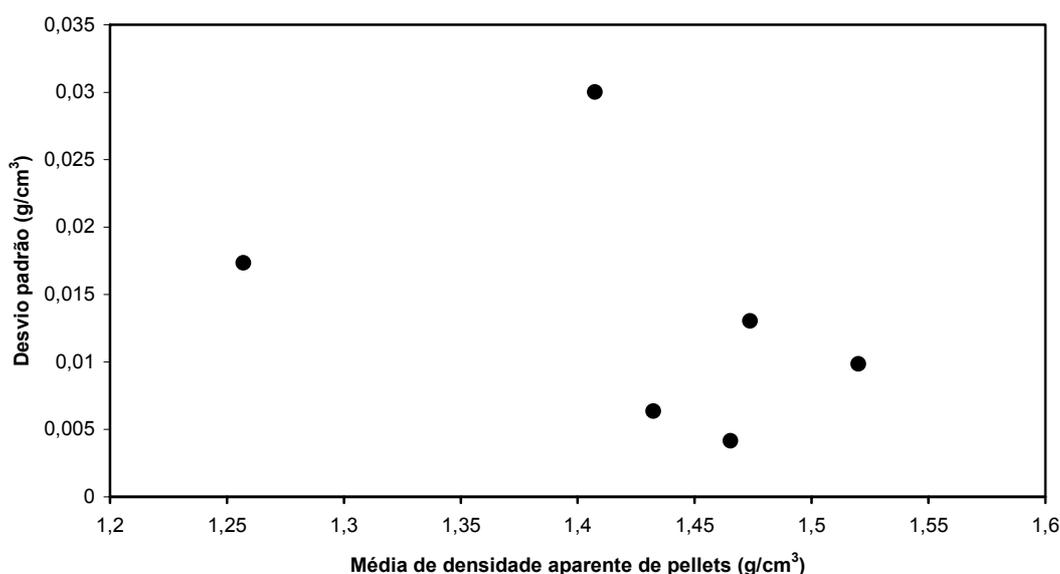
**Figura 27:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de densidade de pellets controle e pellets contendo hipromelose Methocel E5 P em função das respectivas médias.

De maneira generalista, o teste de Tamhane<sup>3</sup> indica haver diferenças significativas entre as densidades de *pellets* que incluíam o fosfato tricálcico e aqueles que incluíam a lactose monohidratada ou a  $\beta$ -ciclodextrina ( $p < 0,001$ , para ambas as comparações). Esta diferença de densidade era prevista uma vez que o fosfato tricálcico é de densidade picnométrica aproximadamente duas vezes maior que a da lactose ou da  $\beta$ -ciclodextrina, esperando-se assim uma alta densidade para os *pellets* resultantes.

Numa comparação entre *pellets* controle, *pellets* com inclusão de hipromelose Methocel E5 P e *pellets* com inclusão de hipromelose Methocel K15M P (hipromeloses em concentrações de 4% p/p) todos com inclusão de lactose monohidratada ou  $\beta$ -ciclodextrina e produzidos utilizando-se solução hidroalcoólica 50% v/v, verificou-se que o tipo de polímero e o tipo de excipiente de enchimento estabeleceram diferenças estatisticamente significativas para a densidade picnométrica dos *pellets*. Ambos os factores de formulação apresentaram, segundo a análise de variância, valores de  $\eta_p^2$  altos (0,966, para o tipo de polímero e 0,896, para o tipo de excipiente de enchimento) revelando a grande influência na determinação da variação dos resultados. O teste de Levene para igualdade dos erros de variância, revelou a igualdade da

<sup>3</sup> Teste de Tamhane: teste de comparação múltipla apropriado quando não se assumem iguais variâncias.

variância através dos valores de densidade picnométrica pela combinação dos níveis dos factores de estudo ( $p = 0,084$ ). Novamente, observa-se através da dispersão dos desvios padrão em função das médias das densidades picnométricas dos diferentes *pellets* (Figura 28) que as baixas diferenças dos desvios padrão para os grupos observados na estatística descritiva (Tabela 15) foram resultantes de uma variação aleatória.

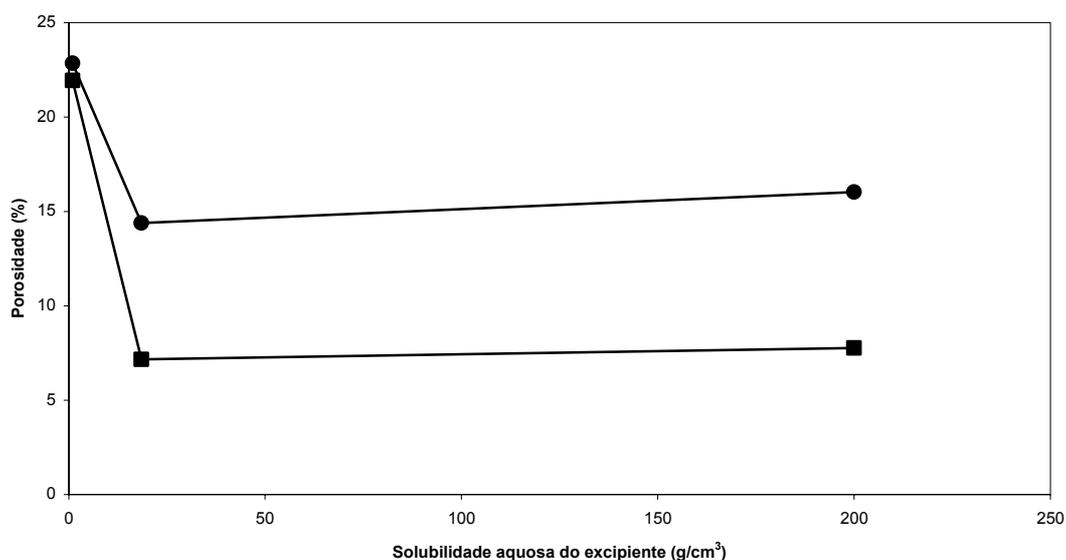


**Figura 28:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de densidade de pellets controlo, pellets contendo hipromelose Methocel E5 P e pellets contendo hipromelose Methocel K15M P em função das respectivas médias.

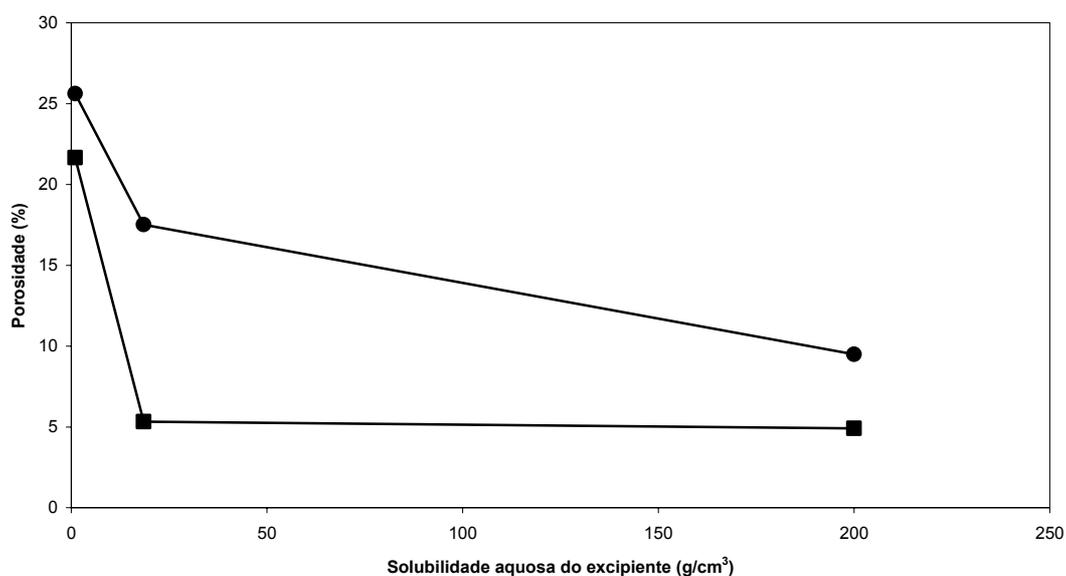
Os *pellets* de formulação controlo (sem adição de hipromelose) foram os de menor densidade picnométrica para ambas as presenças de excipientes de preenchimento. A adição de hipromelose acarretou um aumento da densidade dos *pellets*. Contudo, e apesar de ambos os tipos de hipromelose apresentarem densidades picnométricas dos pós similares, os *pellets* de formulações que incluíam hipromelose Methocel K15M P apresentaram-se de densidade picnométrica maior que aqueles que incluíam o Methocel E5 P.

### 3.2.3 POROSIDADE

No que respeita à porosidade dos *pellets* controlo e aqueles que incluíam hipromelose Methocel E5 P, a análise de variância mostra que todos os factores exerceram efeitos sobre esta característica dos *pellets*. A solubilidade do excipiente de preenchimento empregado pareceu exercer um maior efeito. Salienda-se que os três excipientes de preenchimento empregados são praticamente insolúveis em etanol, líquido componente do líquido de granulação; o fosfato tricálcico é praticamente insolúvel em água, a lactose mono-hidratada é o excipiente de maior solubilidade em água e a  $\beta$ -ciclodextrina é de baixa solubilidade em água. Os *pellets* que incluem o fosfato tricálcico na sua constituição foram os de maior porosidade (Tabela 14) para ambas as preparações com solução hidroalcoólica 20 e 50% v/v (Figuras 29 e 30). Esta observação pode ser consequência da baixa solubilidade do excipiente no líquido de granulação.



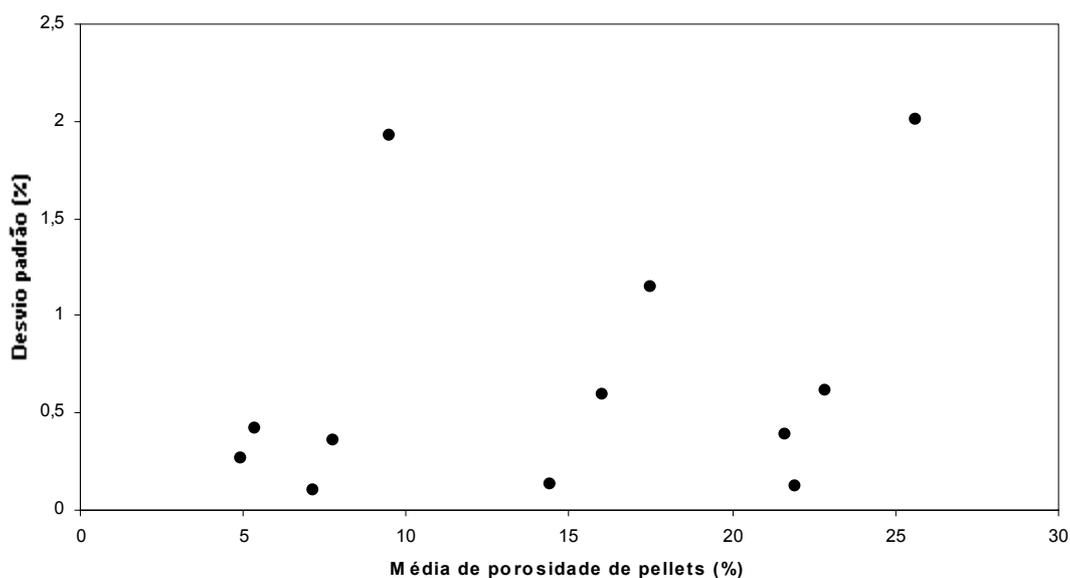
**Figura 29:** Porosidade de *pellets* controlo (●) e *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P (■) produzidos utilizando-se solução hidroalcoólica 20% v/v em função da solubilidade aquosa do excipiente de preenchimento.



**Figura 30:** Porosidade de pellets controle (●) e pellets contendo hipromelose Methocel E5 P (■) produzidos utilizando-se solução hidroalcoólica 50% v/v em função da solubilidade aquosa do excipiente de preenchimento.

A análise de variância não apenas revelou que a porosidade dos *pellets* controle e *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P diferem significativamente consoante a presença do polímero, o tipo de excipiente de preenchimento e o tipo de líquido de granulação mas também que houve interações significativas entre estes factores na determinação destas diferenças de porosidade. Contudo, a interação entre a concentração do polímero e o tipo de líquido de granulação pode ser considerada irrelevante para um  $\alpha < 0,01$ . Utilizando-se o valor de  $\eta_p^2$  como indicador de medida de efeito, a interação entre a concentração de polímero e o tipo de líquido de granulação contribuiu em apenas 18,4% da variabilidade de porosidade dos *pellets* controle e *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P. O teste de Levene revelou que o erro de variância para a porosidade desses *pellets* não é igual entre os diferentes grupos violando assim a homocedasticidade<sup>4</sup> sem no entanto impedir o uso da Análise de Variância, visto para este caso os  $n$  serem iguais. Depreende-se também que, as diferenças de desvios padrão para os grupos de *pellets* observados são devidas a uma variação aleatória (**Figura 31**).

<sup>4</sup> Homocedasticidade: igualdade de erros de variância.

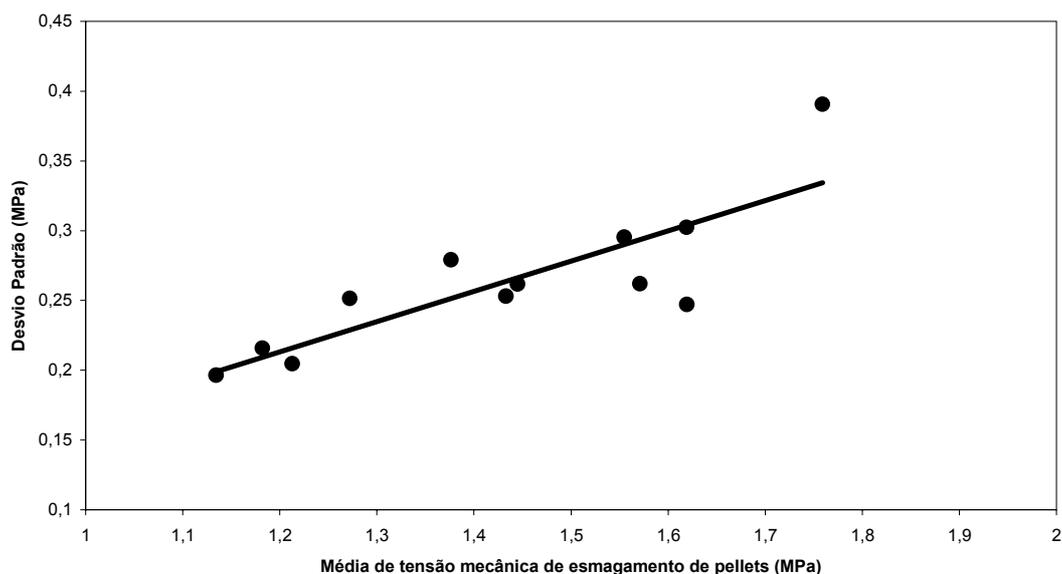


**Figura 31:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de porosidade de pellets controle e pellets contendo hipromelose Methocel E5 P em função das respectivas médias.

### 3.2.4 RESISTÊNCIA À FRACTURA

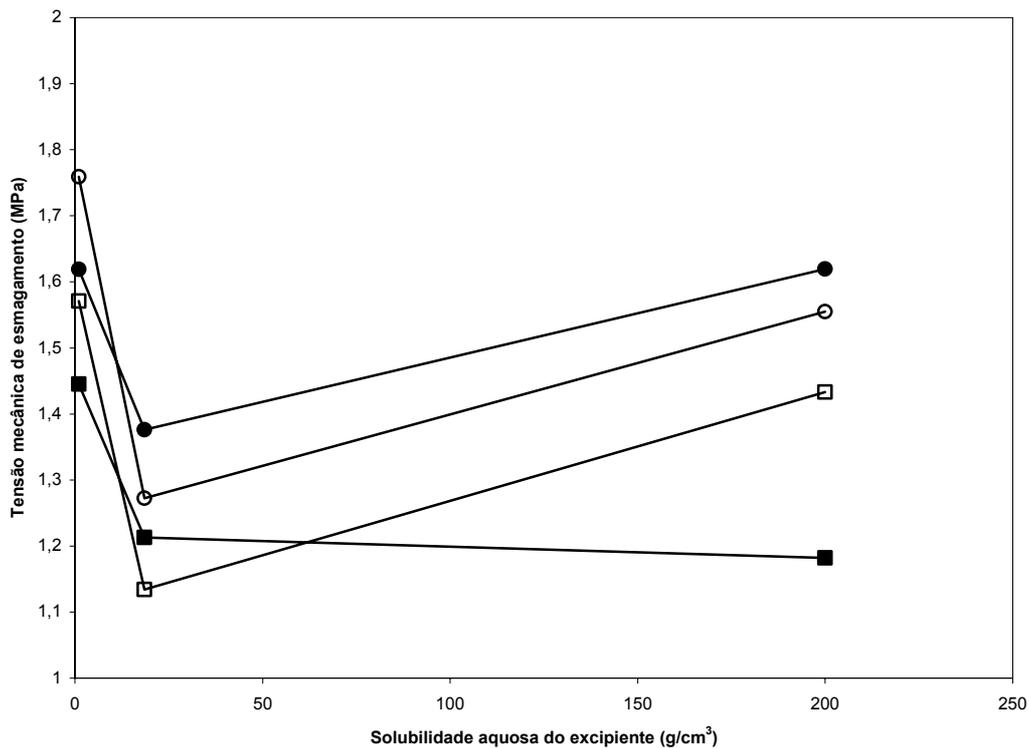
Para a análise da tensão mecânica de esmagamento dos *pellets* controle e *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P, o teste de Levene revelou novamente a violação da hipótese de igualdade de erro de variância entre os grupos observados ( $F = 3,871$ ;  $p < 0,001$ ). A observação da dispersão dos desvios padrão das médias de tensão mecânica de esmagamento dos *pellets* em função das respectivas médias, revelou que as diferenças de erro de variância parecem seguir um padrão não aleatório (**Figura 32**). O padrão seguido ajusta-se a uma regressão linear de coeficiente de determinação ( $R^2$ ) igual a 0,696. Apesar da violação da homocedasticidade, o uso da Análise de Variância não foi impedida visto os  $n$  serem iguais. Assim, a ANOVA revelou que o factor concentração de polímero (zero - controle ou 4% p/p - hipromelose Methocel E5 P) foi, isoladamente, significativo (**Tabela 15**) na determinação das diferenças de tensão mecânica de esmagamentos dos aglomerados, porém de “significância prática” ( $\eta_p^2$ ) pouco expressiva (0,7%). O tipo de excipiente de preenchimento e o tipo de líquido de granulação foram, isoladamente, os factores mais expressivos na determinação das diferenças de tensão de esmagamento dos *pellets*, embora tenham demonstrado valores de “significância prática” baixos (22,6% e 12,8%, respectivamente). As interações entre estes factores mostraram-se igualmente relevantes. Porém, as duplas

interacções concentração de polímero e tipo de líquido de granulação, e tipo de excipiente de preenchimento e tipo de líquido de granulação, mostraram-se pouco relevantes se considerado um nível de significância ( $\alpha$ ) de 0,01. Os respectivos valores  $\eta_p^2$  (1,0% e 1,1%) revelam baixas contribuições destes efeitos sobre o erro de variância desta propriedade de *pellets*.



**Figura 32:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de porosidade de pellets controlo e pellets contendo hipromelose Methocel E5 P em função das respectivas médias.

O aumento da fracção da componente água no líquido de granulação acarretou um aumento da tensão mecânica de esmagamento dos *pellets*. Esta observação é sustentada pelos estudos relatados por **Millili & Schwartz (1990)**, **Elbers et al. (1992)** e **Santos et al. (2002)**. A **Figura 33** mostra a relação entre a tensão mecânica de esmagamento e a solubilidade dos excipientes.

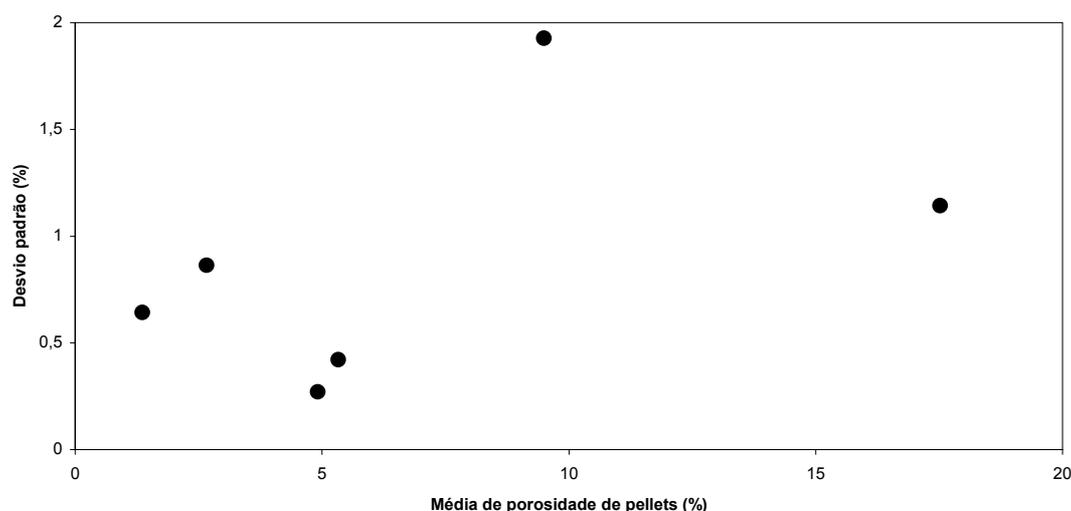


**Figura 33:** Tensão mecânica de esmagamento de pellets em função da solubilidade aquosa dos excipientes de preenchimento: pellets controle produzidos com solução hidroalcoólica 20% v/v (●), pellets controle produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v (■), pellets contendo hipromelose Methocel E5 P produzidos com solução hidroalcoólica 20% v/v (○), e pellets contendo hipromelose Methocel E5 P produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v (□).

Depreende-se da **Figura 33** que os *pellets* que incluíam o fosfato tricálcico foram mecanicamente mais resistentes à fractura seguidos dos *pellets* que incluíam a lactose monohidratada. Estas observações parecem inconsistentes se relacionadas com a solubilidade dos excipientes de preenchimento. Seria de esperar que os *pellets* que incluíam o fosfato tricálcico, o excipiente de menor solubilidade aquosa, fossem os mais susceptíveis à fractura. No entanto, observações semelhantes foram feitas por outros autores (**Santos et al., 2002; Sousa et al., 2002**). Considera-se que a solubilidade do constituinte afecta o grau de migração do soluto durante a operação unitária de secagem dos *pellets*. No caso da lactose monohidratada, a cristalização das partículas parcialmente dissolvidas no líquido de granulação durante a secagem dos *pellets* conduziu a um maior grau de contactos interpartículas e, como consequência, a aglomerados mecanicamente mais resistentes e menos elásticos que os *pellets* que incluíam a  $\beta$ -ciclodextrina na formulação (**Dyer et al., 1994**). O oposto aconteceu para os *pellets* que incluíam o fosfato tricálcico nas suas formulações, ou seja, foram obtidos

*pellets* mecanicamente mais resistentes apesar de terem apresentado altas porosidades em comparação aos *pellets* que incluíam lactose mono-hidratada ou  $\beta$ -ciclodextrina. Supostamente, a elevada porosidade destes aglomerados disponibilizou um volume livre suficiente para a migração e o rearranjo das partículas primárias constituintes quando os aglomerados foram sujeitos à acção de uma força externa durante o teste de esmagamento conferindo, assim, uma maior elasticidade aos *pellets*. Há ainda a sugestão de que os *pellets* que incluíam o fosfato tricálcico possuam uma grande quantidade de pequenos poros internos que são menos prováveis de induzirem a propagação da fractura (Rumpf, 1973; Bemrose & Bridgwater, 1987).

Quando os *pellets* que incluíam a hipromelose Methocel K15M P foram comparados com os *pellets* controlo e os *pellets* que incluíam hipromelose Methocel E5 P, a análise de variância revelou que os dois factores de estudo, o tipo de polímero (controlo – sem adição de polímero, hipromelose Methocel E5 P e hipromelose Methocel K15M P) e o tipo de excipiente de preenchimento (lactose mono-hidratada e  $\beta$ -ciclodextrina), foram, isoladamente, de relevância estatística para a determinação de diferenças de porosidade. Ambos os factores demonstraram uma alta “significância prática” para o tipo de polímero ( $\eta_p^2 = 0,971$ ) e para o tipo de excipiente de preenchimento ( $\eta_p^2 = 0,787$ ). A interacção entre estes dois factores foi de igual relevância estatística ( $p < 0,001$ ) e alta “significância prática” ( $\eta_p^2 = 0,801$ ). O teste de Levene para igualdade de erro de variância demonstrou que o erro de variância foi constante através dos valores de porosidade dos *pellets* pela combinação dos níveis dos factores não havendo portando razão para crer existir violação da homocedasticidade ( $F = 2,489$ ;  $p = 0,091$ ). As baixas diferenças dos desvios padrão observados foram devidas a uma variação aleatória (Figura 34).



**Figura 34:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de porosidade de pellets controle, pellets contendo hipromelose Methocel E5 P e pellets contendo hipromelose Methocel K15M P em função das respectivas médias.

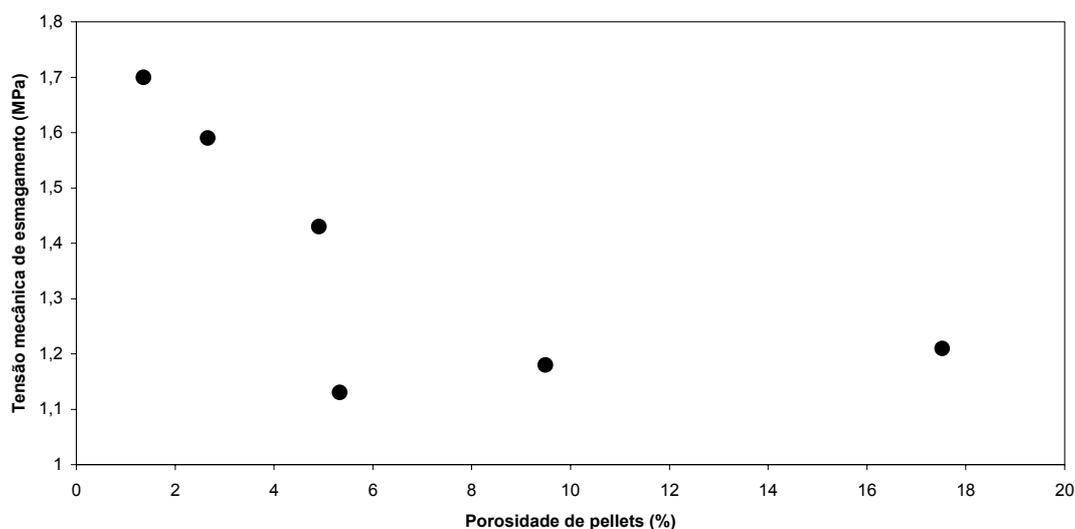
De um modo geral, a adição de hipromelose à formulação de *pellets* proporcionou a diminuição da porosidade dos aglomerados de maneira significativa. Salienta-se ainda que foram os *pellets* com adição de hipromelose Methocel K15M P os de menor porosidade e que simultaneamente apresentaram maior resistência mecânica. Distingue-se que o tipo de polímero incluído na formulação de *pellets* foi o factor de maior relevância estatística para a porosidade e a tensão mecânica de esmagamento dos *pellets*. O teste de comparação múltipla de Tukey<sup>5</sup> para o tipo de polímero empregado na caracterização da porosidade dos *pellets* revelou que, de maneira geral, os três grupos de *pellets* (controle, contendo hipromelose Methocel E5 P e contendo hipromelose Methocel K15M P) diferem entre eles de maneira significativa.

Tal como observado para a porosidade, o tipo de polímero e o tipo de excipiente foram factores isolados de relevância estatística na determinação das diferenças de tensão mecânica de esmagamento para os *pellets* controle, contendo hipromelose Methocel E5 P ou hipromelose Methocel K15M P (**Tabela 16**). Contudo, e apesar dos factores serem isoladamente significativos para um  $\alpha = 0,05$ , as “significâncias práticas” foram de média a baixa

<sup>5</sup> Teste de Tukey: teste de comparação múltipla adequado quando são assumidos iguais erros de variâncias.

expressividade tendo sido de 44,1% para o tipo de polímero empregado, de 7,7% para o tipo de excipiente, e de 8,6% para a interação entre estes dois factores. O teste de Levene para igualdade de erros de variância mostrou não ter havido comprometimento da homocedasticidade ( $F = 1,152$ ;  $p = 0,333$ ). A comparação múltipla entre os grupos de *pellets* para o tipo de polímero empregado na formulação através do teste de Tukey revelou haver diferenças significativas entre os três grupos de *pellets*. No entanto, a diferença de tensão mecânica de esmagamento entre os *pellets* controlo e *pellets* que incluíam a hipromelose Methocel E5 P torna-se apenas irrelevante para um nível de significância de 0,01 ( $p = 0,018$ ). Assim, a tensão mecânica de esmagamento de *pellets* contendo hipromelose Methocel K15M P foi maior que a de *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P que por sua vez foi maior que a de *pellets* controlo, o que leva a supor que a força adesiva da formulações contendo polímero e a força coesiva do próprio polímero foi maior que as forças adesiva e coesiva das formulações sem adição de polímero (formulações controlo).

A **Figura 35** mostra a relação entre a tensão mecânica de esmagamento de *pellets* controlo, *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P e *pellets* contendo hipromelose Methocel K15M P, e suas respectivas porosidades. Assim, observa-se uma relação inversa entre estas duas propriedades dos *pellets* ocorrendo um desvio da relação devido a *pellets* controlo contendo  $\beta$ -ciclodextrina e *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P e  $\beta$ -ciclodextrina.

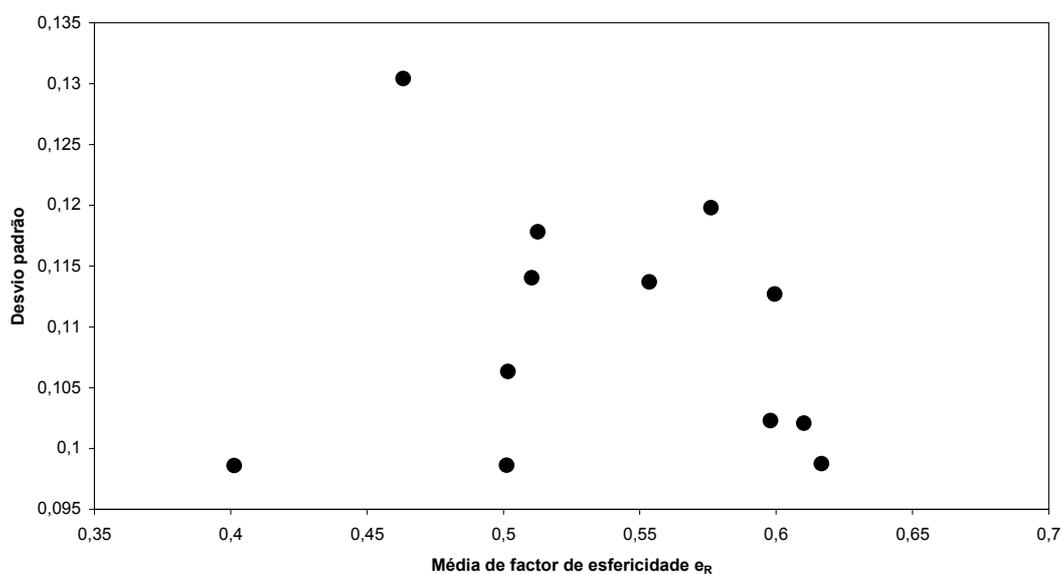


**Figura 35:** Representação da dispersão da tensão mecânica de esmagamento de *pellets* controlo, *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P e *pellets* contendo hipromelose Methocel K15M P em função da porosidade.

O aumento da tensão mecânica de esmagamento para *pellets* contendo lactose com a inclusão da hipromelose Methocel E5 P em relação aos *pellets* controlo congéneres, sugere que a adição deste polímero reforçou a matriz da formulação por meio de uma forte adesão das pontes sólidas de Methocel E5 P entre os grupos hidrofílicos de hidroxipropoxilo e as partículas hidrofílicas de lactose, celulose microcristalina e outros componentes hidrofílicos da formulação. Assim, houve uma salvaguarda da estrutura dos aglomerados pelo impedimento da propagação da fractura durante a compressão. Da mesma forma, os *pellets* de lactose que incluíam a hipromelose Methocel K15M P revelaram-se mais resistentes que aqueles que incluíam a hipromelose Methocel E5 P pela mesma razão sugerida anteriormente. Contudo, o reforço da matriz da formulação foi maior pelo facto deste tipo de hipromelose possuir uma menor percentagem de substituições metoxilo (hidrofóbicas) e maior percentagem de substituição hidroxipropoxilo na sua molécula.

### 3.2.5 ESFERICIDADE

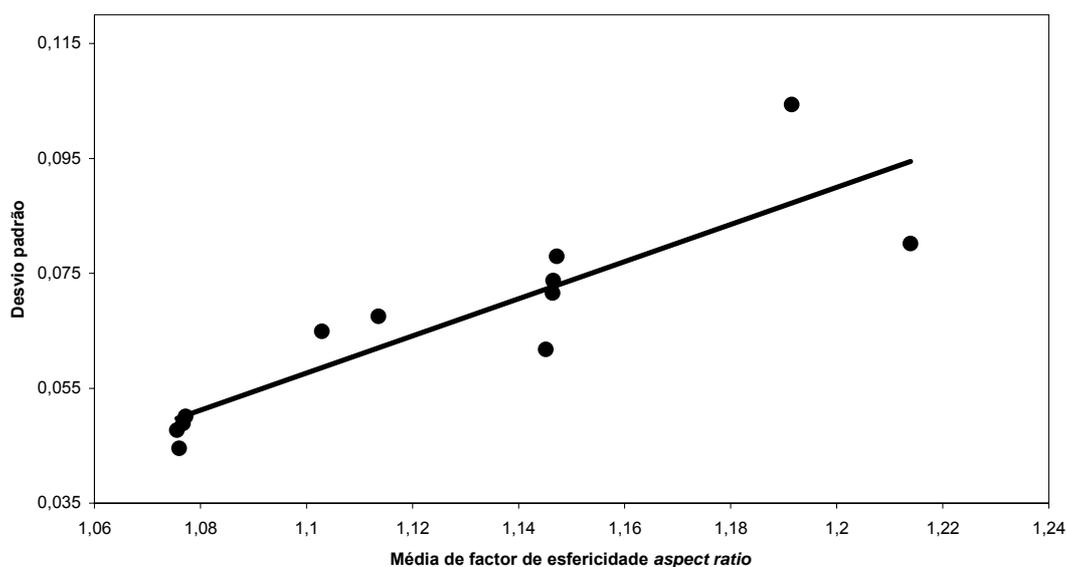
A esfericidade dos *pellets*, expressa pelo factor de esfericidade  $e_R$ , foi influenciada pelos factores de formulação: concentração de polímero, tipo de excipiente de preenchimento e tipo de líquido de granulação para a comparação entre os *pellets* de formulação controlo e aqueles que incluíam a hipromelose Methocel E5 P produzidos com solução hidroalcoólica 20 ou 50%. Todos os factores considerados mostraram-se, isoladamente, relevantes na determinação das diferenças de esfericidade ( $e_R$ ) dos *pellets*. Incluem-se nesta observação as duplas interacções entre cada um dos factores e a tripla interacção entre todos os factores (**Tabela 15**). Salienta-se que apesar dos factores isolados e suas interacções terem sido significativas, as respectivas “significâncias práticas” ( $\eta_p^2$ ) revelaram-se baixas (2,5%, tipo de polímero; 1,1%, tipo de excipiente de preenchimento; 5,4%, tipo de líquido de granulação). Considerando-se um nível de significância de 0,05, pode-se inferir que as diferentes dispersões observadas para o factor de esfericidade  $e_R$  dos diferentes grupos de *pellets* foram estatisticamente significativas ( $F = 2,245$ ;  $p = 0,011$ ), sendo o tipo de líquido de granulação o factor que provocou maior dispersão, seguido da presença ou ausência de hipromelose Methocel E5 P (**Tabela 15**). Assim, presumiu-se que as baixas diferenças dos desvios padrão para os grupos de *pellets* observados foram devidas a uma variação aleatória (**Figura 36**).



**Figura 36:** Representação da dispersão do desvio padrão das médias de factor de esfericidade  $e_R$  de pellets controlo e pellets contendo hipromelose Methocel E5 em função das respectivas médias.

A produção de *pellets* controlo ou com a inclusão de hipromelose Methocel E5 P utilizando-se uma solução hidroalcoólica 50% v/v, proporcionou a obtenção de *pellets* mais esféricos em comparação ao processamento com uma solução hidroalcoólica 20% v/v. Os *pellets* que incluíam a hipromelose Methocel E5 P e produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v, independentes do tipo de excipiente de preenchimento incluído na formulação, foram menos esféricos que seus congêneres sem a inclusão do polímero e revelaram factores de esfericidade  $e_R$  inferiores ao limite mínimo (0,6) indicativo de boa esfericidade. Os *pellets* controlo produzidos com uma solução hidroalcoólica 50% v/v apresentaram factores de esfericidade ligeiramente superiores ou próximos ao limite mínimo de 0,6 valores e muito próximos entre eles. Com a incorporação de hipromelose Methocel E5 P à formulação, houve uma diminuição da esfericidade dos *pellets* sobretudo para a produção que utilizou solução hidroalcoólica 20% v/v como líquido de granulação. Esta diminuição de esfericidade deveu-se à presença do polímero nas formulações que, para os líquidos de granulações utilizados, levaram à obtenção de massas húmidas que apresentaram algumas dificuldades para a extrusão e resultaram em produtos de extrusão com defeitos de superfície. Esta situação acarretou, possivelmente, uma baixa esfericidade dos *pellets* resultantes da esferonização.

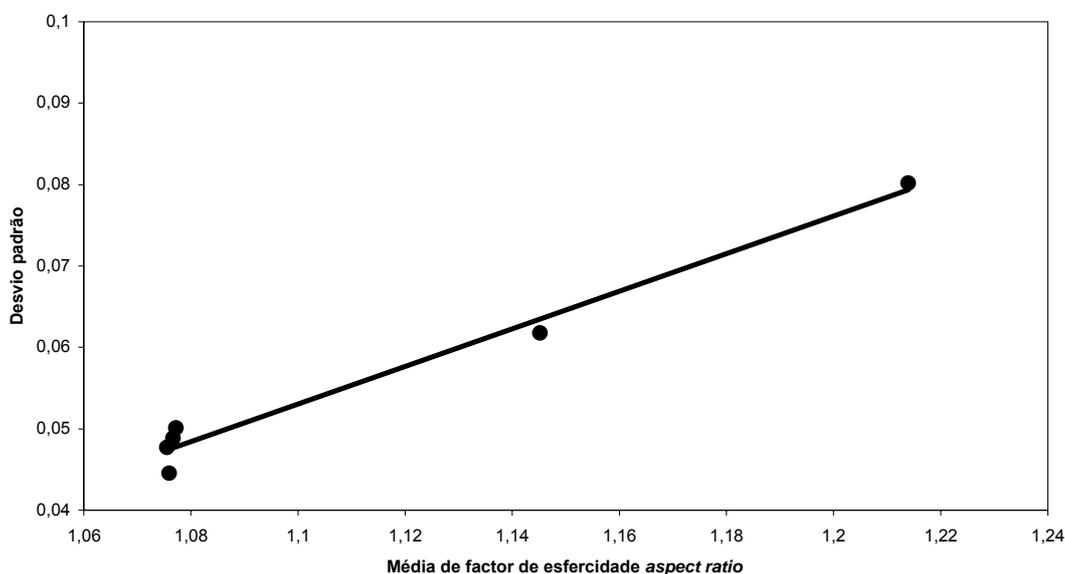
A utilização de um segundo factor de esfericidade, o *aspect ratio*, serviu para traçar uma comparação com o principal factor de esfericidade, o factor  $e_R$ . Estatisticamente, os três factores de comparação entre *pellets* controlo e *pellets* que incluíam hipromelose E5 P revelaram-se relevantes na determinação das diferenças (Tabela 15). Da mesma forma, a dupla interacção entre os factores e a interacção entre todos os factores revelaram-se estatisticamente importantes. Tal como na análise de variância para o factor de esfericidade  $e_R$ , os valores parciais do quadrado de eta ( $\eta_P^2$ ) foram baixos, ou seja, de baixas significâncias práticas para os factores e suas interacções sobre a esfericidade dos *pellets* expressa pelo *aspect ratio* (4,8%, concentração de polímero; 2,3%, tipo de excipiente de preenchimento; 4,2%, tipo de líquido de granulação; 7,4%, interacção concentração de polímero e tipo de excipiente de preenchimento; 8,0%, interacção concentração de polímero e tipo de líquido de granulação; 9,4%, interacção concentração de polímero e tipo de excipiente e tipo de líquido de granulação; 4,8% para a interacção entre os três factores). Um facto relevante diz respeito à violação da homocedasticidade revelada pelo teste de Levene. Logo, as diferenças de desvios padrão observadas não são atribuíveis a uma variação aleatória. De facto, foi possível observar uma relação linear de coeficiente de determinação de 0,774 para os desvios padrão das médias de *aspect ratio* em função de suas respectivas médias (Figura 37).



**Figura 37:** Representação da dispersão do desvio padrão das médias de factor de esfericidade *aspect ratio* de *pellets* controlo e *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 em função das respectivas médias.

Saliente-se que apesar de ter sido observada esta relação para os desvios padrão e as médias do factor de esfericidade *aspect ratio* para os *pellets* controlo e *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P, semelhante relação não foi observada para o factor de esfericidade  $e_R$ .

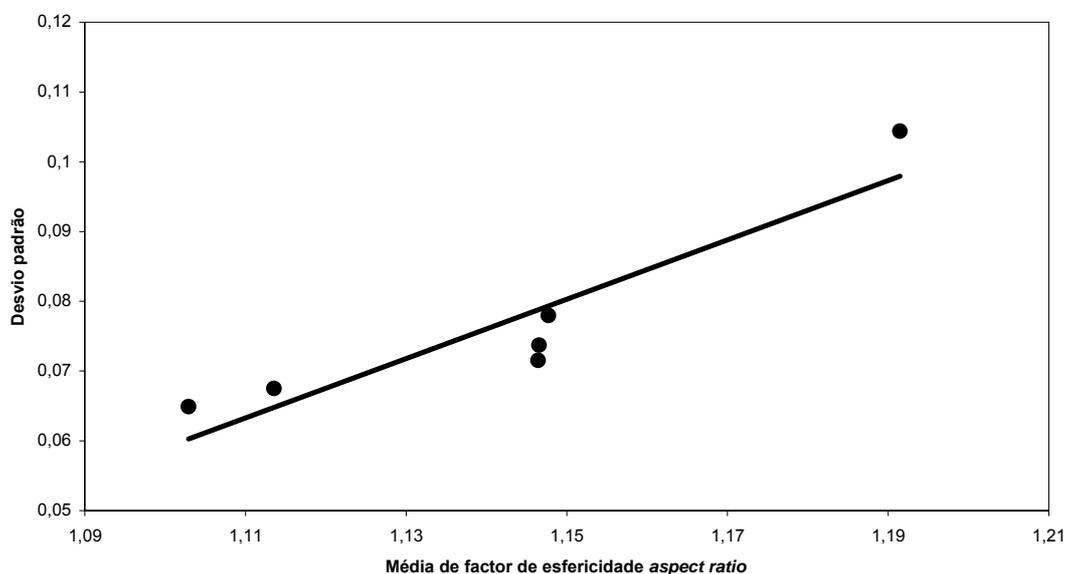
Analisando-se isoladamente os *pellets* controlo, os factores tipo de excipiente de preenchimento e tipo de líquido de granulação mostraram-se isoladamente de relevância estatística na determinação das diferenças do factor de esfericidade *aspect ratio*. Neste caso, a “significância prática” destes factores foram baixas mas superiores em relação aos valores obtidos para a análise completa quando foram comparados com os *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P ( $\eta_p^2 = 20,1\%$ , tipo de excipiente de preenchimento e  $\eta_p^2 = 26,7\%$ , tipo de líquido de granulação). O teste de Levene para homogeneidade do erro de variância revelou-se significativo ( $F = 13,728$ ;  $p < 0,001$ ). A dispersão dos desvios padrão das médias do factor de esfericidade *aspect ratio* parece seguir uma relação do tipo linear com coeficiente de determinação de 0,979 (**Figura 38**).



**Figura 38:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de factor de esfericidade *aspect ratio* de *pellets* controlo e *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 em função das respectivas médias.

Foi evidente que, para os *pellets* controlo, a produção com uma solução hidroalcoólica 50% v/v para obtenção das massas húmidas proporcionou levou à produção de aglomerados com

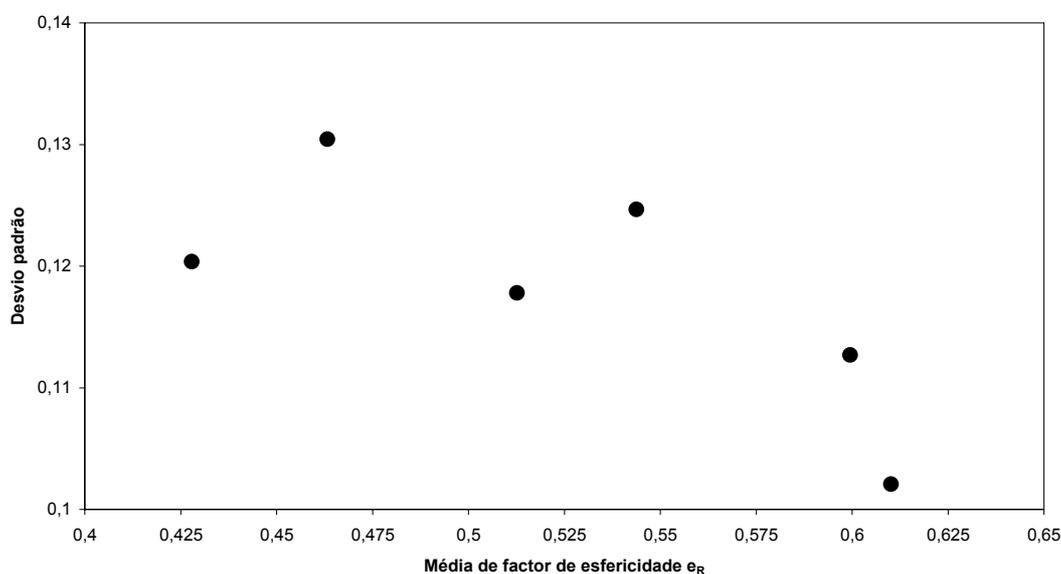
factor de esfericidade *aspect ratio* mais próximo ao limite indicador de boa esfericidade (1,1) para qualquer dos excipientes de preenchimento incluídos na formulação. Os factores de esfericidade *aspect ratio* para estes *pellets* mostraram-se mais próximos entre si comparativamente aos *pellets* congéneres produzidos com solução hidroalcoólica 20% v/v que apresentaram valores mais dispersos. Por outro lado, numa mesma análise isolada para *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P, verificou-se que a utilização de solução hidroalcoólica 20 ou 50% v/v como líquidos de granulação proporcionou factores de esfericidade *aspect ratio* mais afastados do valor indicador de “boa esfericidade”. Contudo, o factor tipo de líquido de granulação não se mostrou significativo na determinação das diferenças dos diferentes *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P ( $F = 3,384$ ;  $p = 0,066$ ). Tal como para os *pellets* controlo, evidenciou-se uma relação linear ( $R^2 = 0,854$ ) para a dispersão dos valores de desvio padrão das médias do factor de esfericidade *aspect ratio* em função de suas respectivas médias (Figura 39), revelando que as diferenças observadas não foram devidas a uma variação aleatória.



**Figura 39:** Representação da dispersão do desvio padrão das médias de factor de esfericidade *aspect ratio* de *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 em função das respectivas médias.

Aquando da comparação entre os *pellets* controlo contendo lactose mono-hidratada ou  $\beta$ -ciclodextrina, e *pellets* congéneres que incluíam hipromelose Methocel E5 P ou Methocel K15M

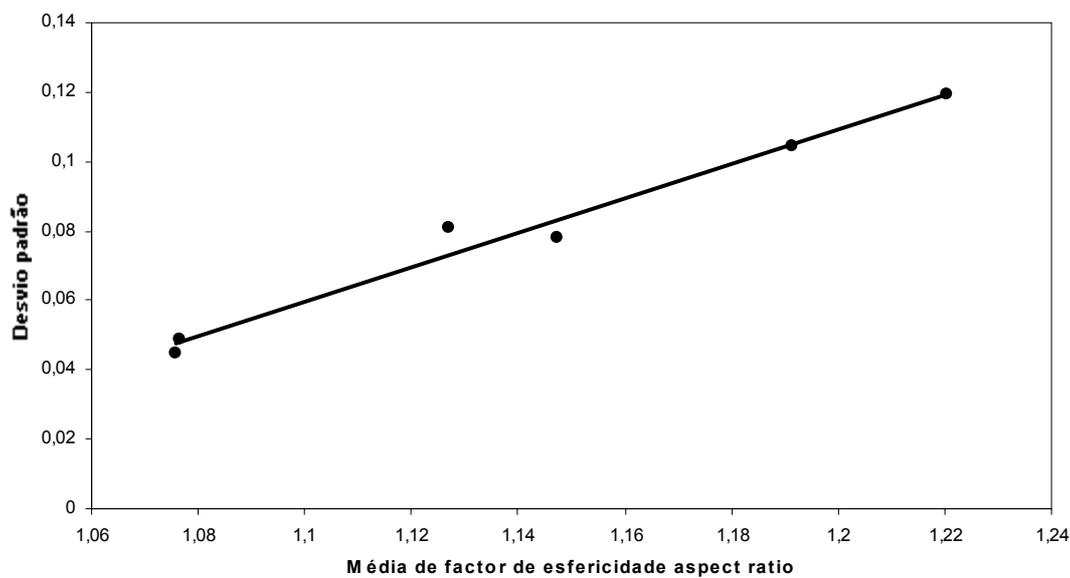
P verificou-se, mais uma vez, que a inclusão do polímero na formulação acarretou um abaixamento da esfericidade dos *pellets*, representada através do factor de esfericidade  $e_R$ , para valores inferiores ao limite mínimo. O mesmo se verificou para o factor de esfericidade *aspect ratio* que apresentaram valores superiores a 1,1 unidades indicando, assim, um desvio da esfericidade em direcção a um alongamento. Esta análise também demonstrou que, de maneira geral, a inclusão de lactose mono-hidratada na formulação de *pellets* proporcionou aglomerados mais esféricos em termos de factor de esfericidade  $e_R$  e de *aspect ratio* em comparação aos *pellets* de formulações que incluíam a  $\beta$ -ciclodextrina. O teste de Levene para a igualdade dos erros de variância demonstrou que as pequenas diferenças entre os valores de desvio padrão para o factor de esfericidade  $e_R$  foram provavelmente devidas a uma variação aleatória ( $F = 1,711$ ;  $p = 0,13$ ). No entanto, observando-se a dispersão dos desvios padrão das médias de factor de esfericidade em função das respectivas média, notou-se uma tendência que pode explicar esta variação (**Figura 40**).



**Figura 40:** Representação da dispersão do desvio padrão das médias de factor de esfericidade  $e_R$  de *pellets* controlo, *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 e *pellets* contendo hipromelose Methocel K15M P em função das respectivas médias.

Uma situação semelhante foi observada para o factor de esfericidade *aspect ratio* onde o teste de Levene mostrou existir diferenças significativas ( $F = 27,151$ ;  $p < 0,001$ ). Observando-se a

**Figura 41**, verificou-se haver uma tendência para os desvios padrão das médias de factor de esfericidade *aspect ratio* em função de suas respectivas médias, o que indica que as diferenças observadas para aqueles valores seguiram um modelo de regressão linear ( $R^2 = 0,977$ ).



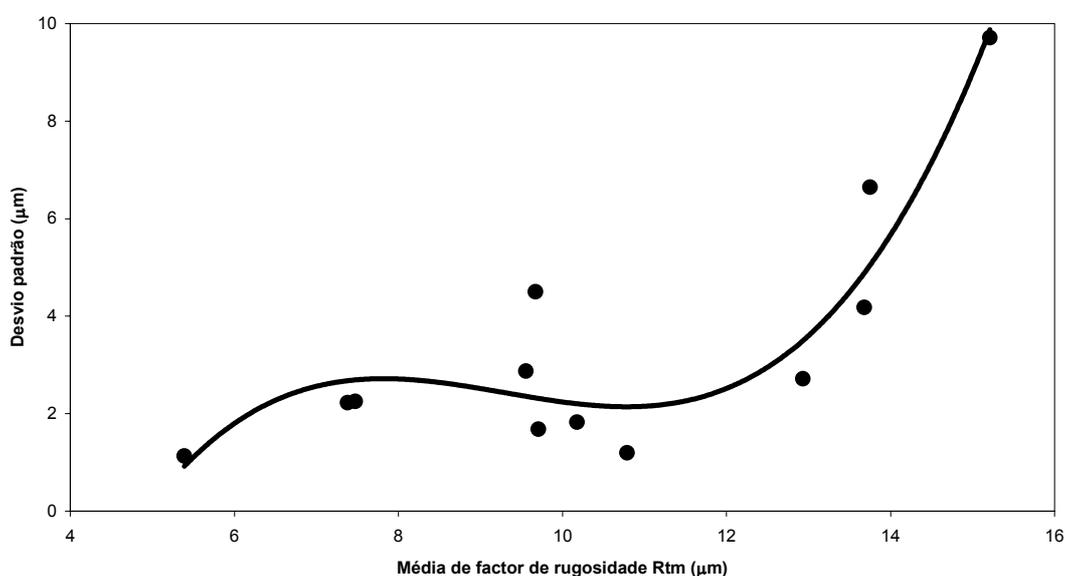
**Figura 41:** Representação da dispersão do desvio padrão das médias de factor de esfericidade *aspect ratio* de pellets controlo, pellets contendo hipromelose Methocel E5 e pellets contendo hipromelose Methocel K15M P em função das respectivas médias.

### 3.2.6 RUGOSIDADE

No que se refere à rugosidade de superfície dos *pellets* produzidos, numa comparação entre *pellets* controlo e *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P, a análise de variância evidenciou que apenas o tipo de excipiente foi o factor que isoladamente determinou as diferenças de rugosidade de superfície entre os *pellets* (**Tabela 15**). Estes valores são possivelmente devidos às diferenças de tamanho de partículas entre os três tipos de excipientes de preenchimento utilizados no estudo (**Tabela 11, Capítulo III**). De maneira geral, os *pellets* contendo fosfato tricálcico foram os de menor rugosidade de superfície enquanto que os *pellets* que incluíam lactose mono-hidratada ou  $\beta$ -ciclodextrina revelaram rugosidades de superfície indiferenciadas mas ao mesmo tempo maiores que as dos *pellets* com fosfato tricálcico.

A inclusão de hipromelose Methocel E5 P na formulação de *pellets* não acarretou qualquer diferença de rugosidade de superfície. Mesmo atendendo ao facto de que este excipiente apresenta tamanho médio de partículas bastante maior que o qualquer um dos outros componentes da formulação, é provável que a sua baixa concentração na formulação tenha sido um factor irrelevante para esta observação. No entanto, a interacção entre os factores concentração de polímero e tipo de líquido de granulação foi a única de relevância estatística, mas podendo ser ignorada para um nível de significância de 0,01 (**Tabela 15**).

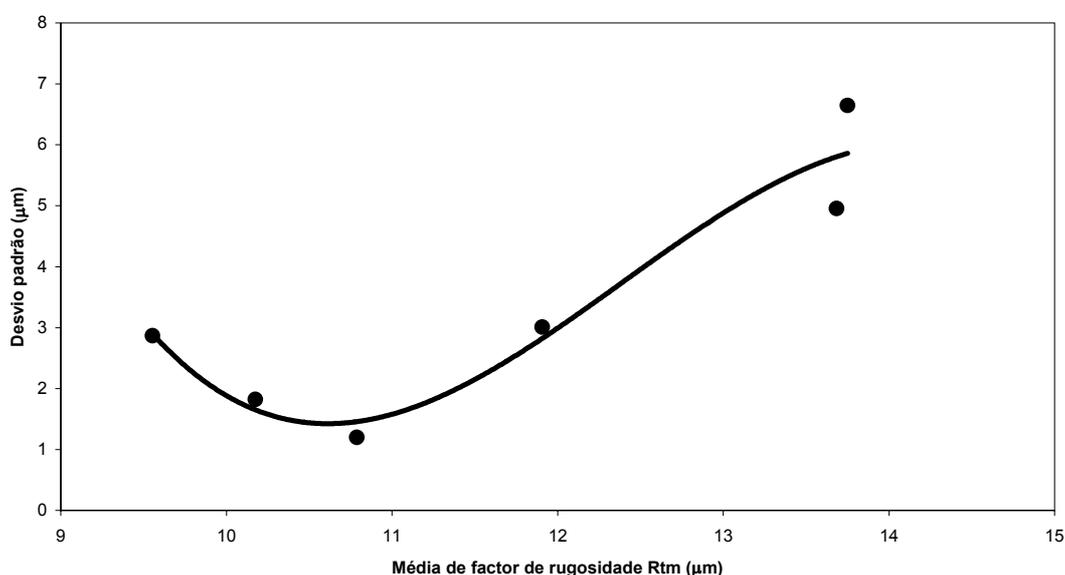
As diferenças para os desvios padrão das médias não pareceram ser devidas a uma variação aleatória. O teste de Levene para igualdade de erros de variância mostrou-se significativo ( $F = 3,525$ ;  $p = 0,001$ ). Observou-se também uma relação de terceira ordem com coeficiente de determinação de 0,851 para a dispersão dos desvios padrão das médias do factor de rugosidade  $R_{tm}$  em função de suas respectivas médias (**Figura 42**).



**Figura 42:** Representação da dispersão do desvio padrão das médias de factor de rugosidade de superfície de *pellets* controlo, e *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P em função das respectivas médias.

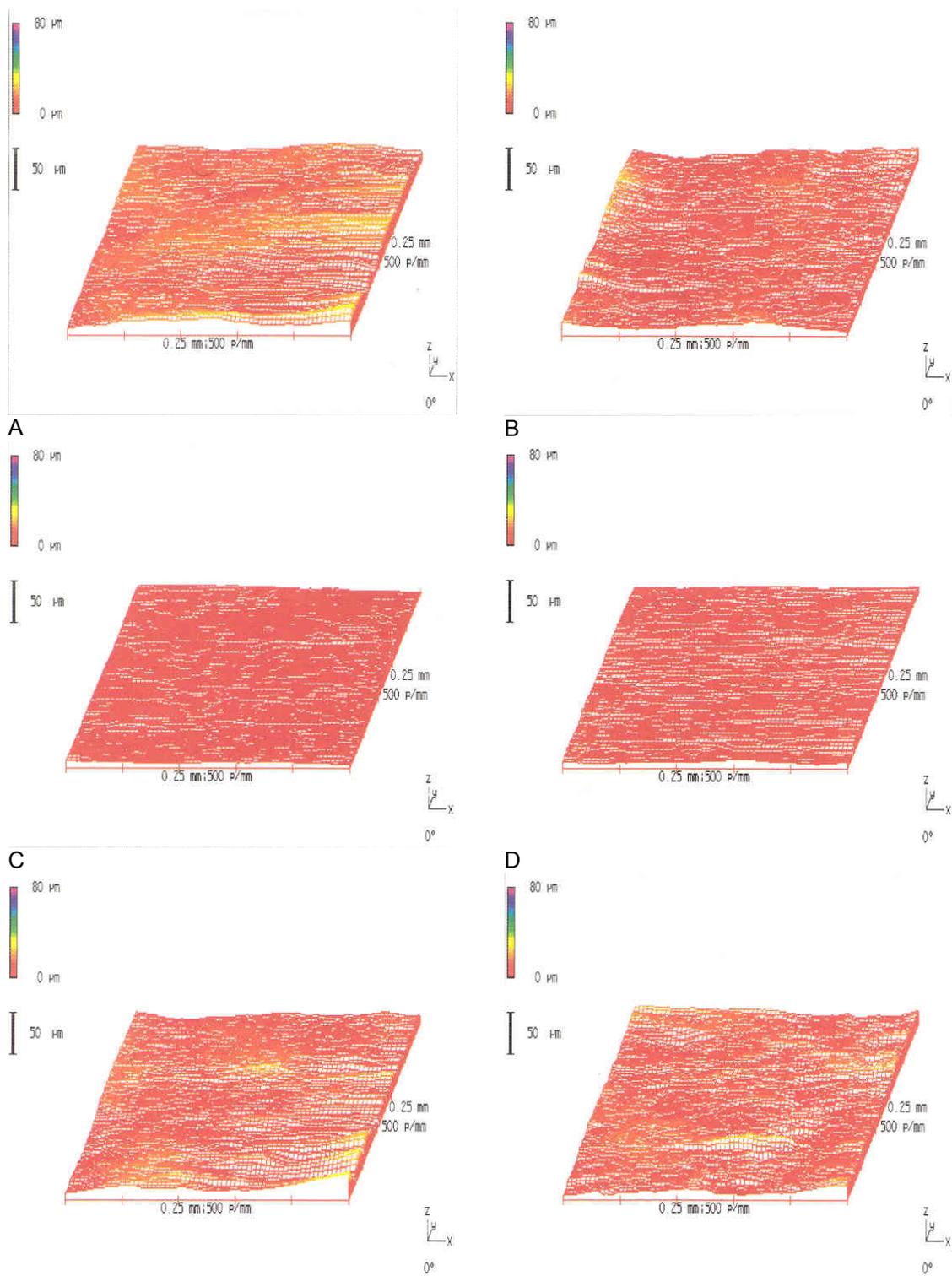
A inclusão de hipromelose Methocel K15M P na formulação de *pellets* resultou em aglomerados de rugosidade de superfície estatisticamente semelhantes aos *pellets* controlo, aos *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P com lactose mono-hidratada ou  $\beta$ -

ciclodextrina e produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v (Tabela 15). Tal como observado anteriormente, os *pellets* contendo lactose mono-hidratada ou  $\beta$ -ciclodextrina não puderam ser considerados estatisticamente diferentes mesmo havendo uma grande diferença de tamanho médio de partículas entre estes dois excipientes (Tabela 11, Capítulo III). As diferenças de desvio padrão das médias de factor de rugosidade  $R_{tm}$  para esses *pellets* mostraram seguir uma relação de terceira ordem de alto coeficiente de determinação ( $R^2 = 0,929$ ) (Figura 43).

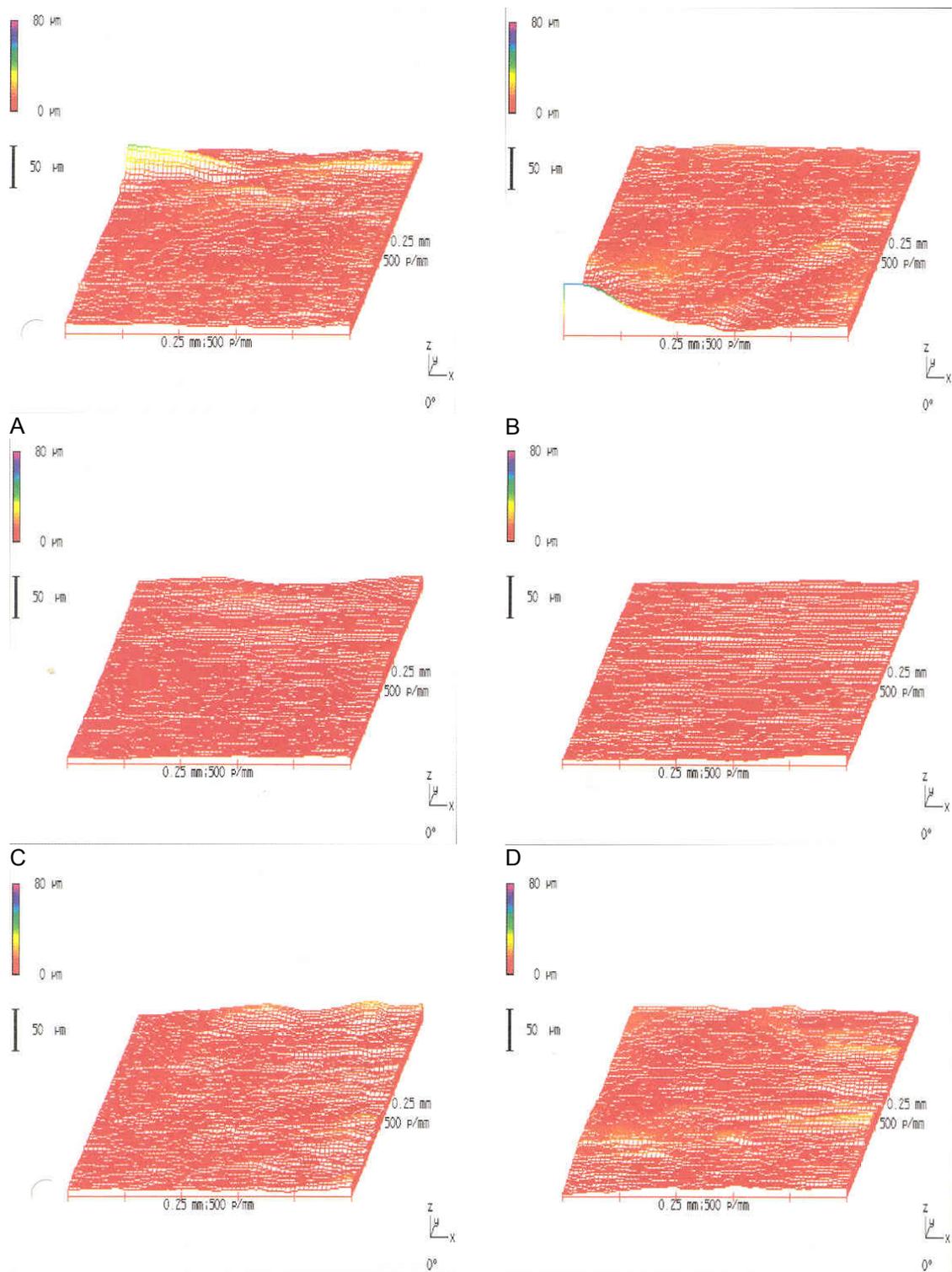


**Figura 43:** Representação da dispersão do desvio padrão das médias de factor de rugosidade de superfície de *pellets* controlo, *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P e *pellets* contendo hipromelose Methocel K15M P em função das respectivas médias.

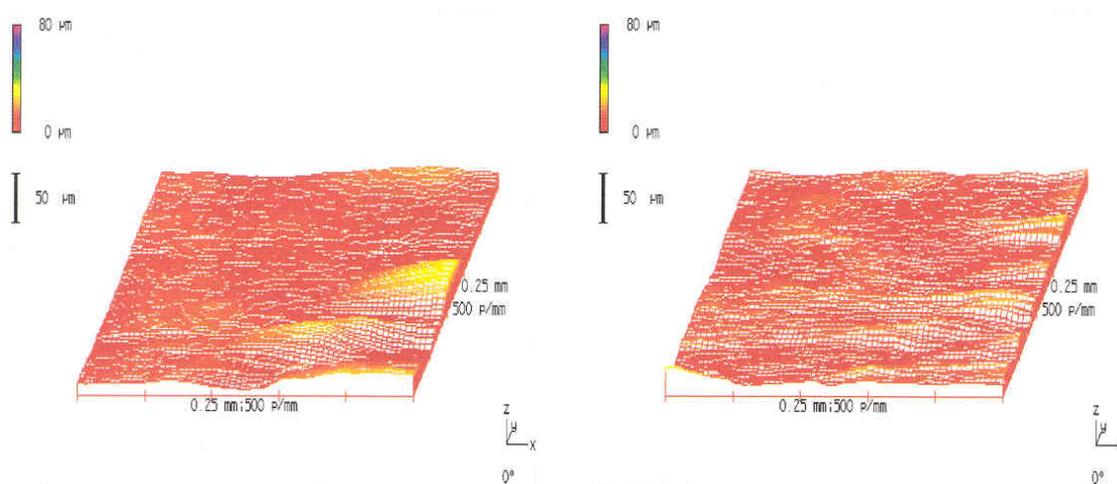
A conjugação dos resultados de factor de rugosidade com as representações em três dimensões das superfícies dos *pellets* (Figura 44 – 46), ambos obtidos através de análise profilométrica, permitiu o reforço da avaliação das informações obtidas.



**Figura 44:** Representações em três dimensões da superfície de pellets obtidas por profilometria laser. A, C, E – C#001, C#002 e C#003 produzidos com solução hidroalcoólica 20%. B, D, F – C#001, C#002 e C#003 produzidos com solução hidroalcoólica 50%.



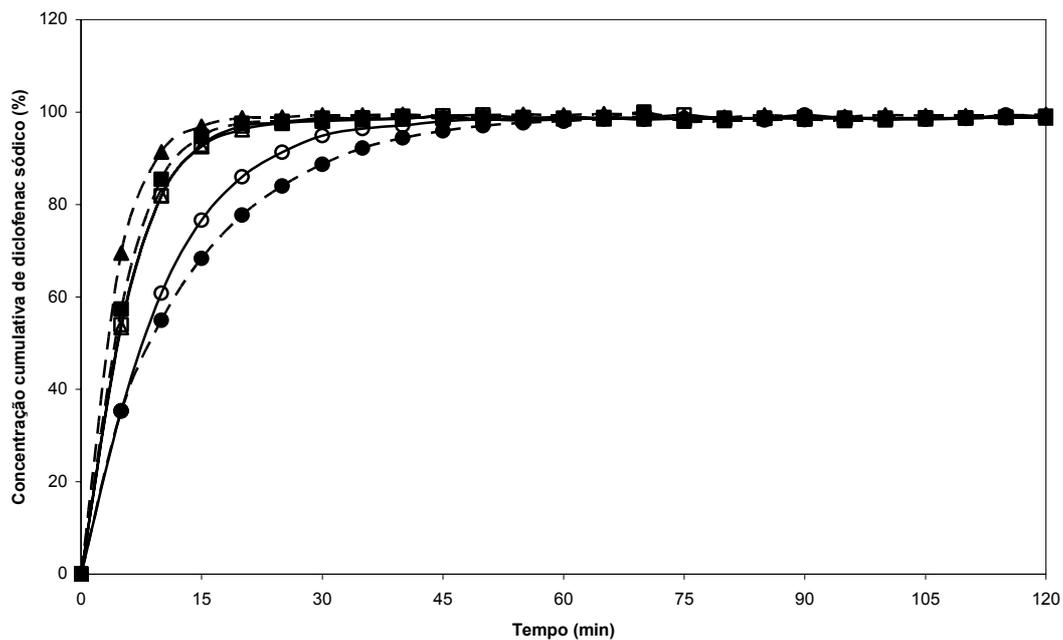
**E** **F**  
**Figura 45:** Representações em três dimensões da superfície de pellets obtidas por profilometria laser. A, C, E – F#001, F#002 e F#003 produzidos com solução hidroalcoólica 20%. B, D, F – F#001, F#002 e F#003 produzidos com solução hidroalcoólica 50%.



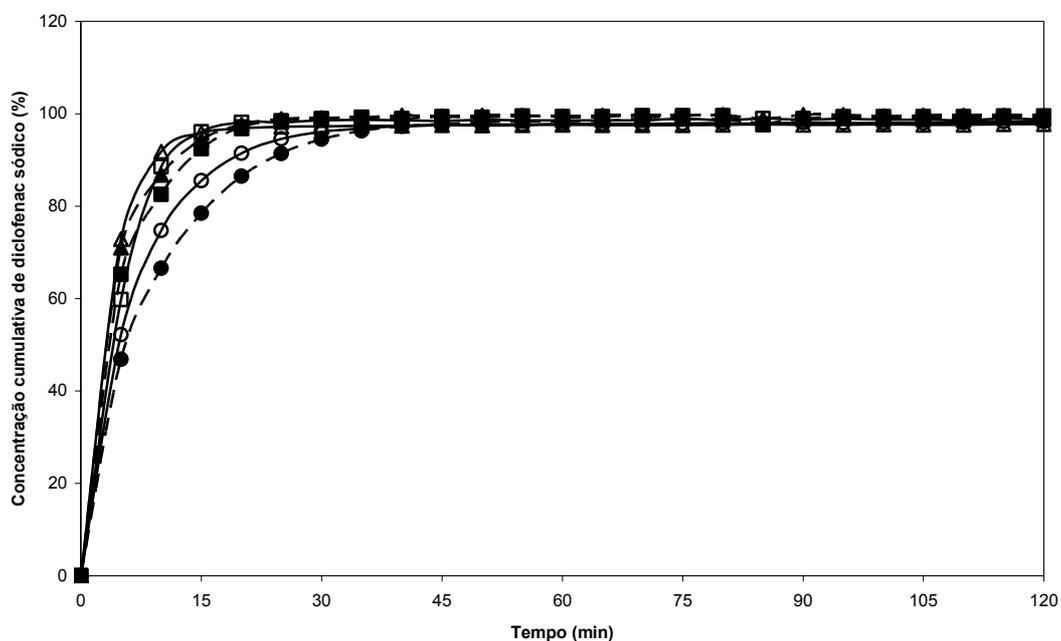
**A** **B**  
**Figura 46:** Representações em três dimensões da superfície de pellets obtidas por profilometria laser. A – F#007 Produzidos com solução hidroalcoólica 50%. B – F#009 produzidos com solução hidroalcoólica 50%.

### 3.2.7 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

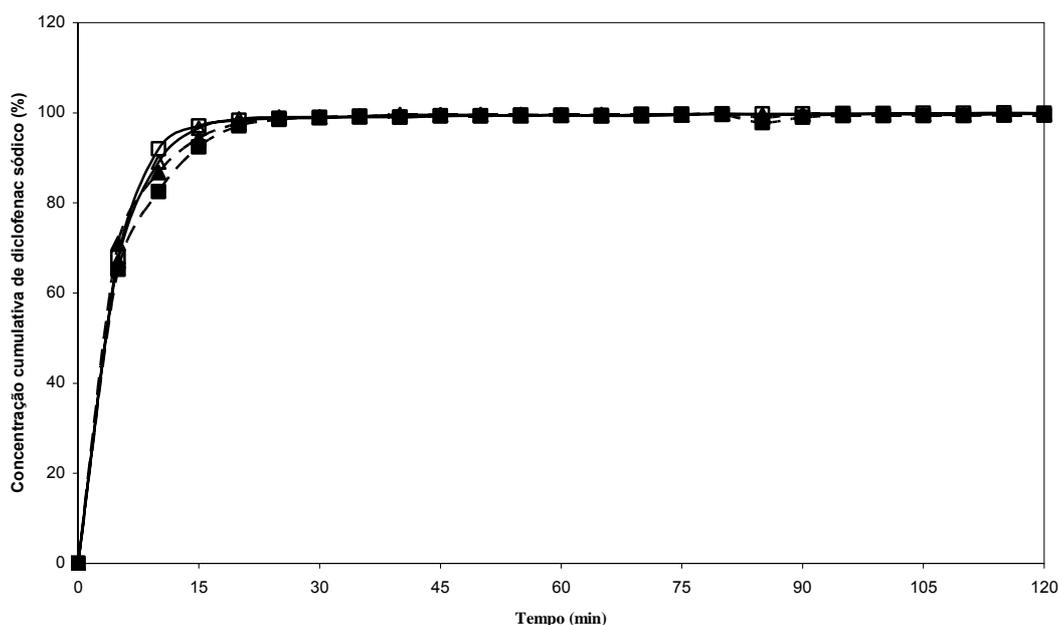
Os *pellets* produzidos foram submetidos a ensaios de dissolução em meio de solução tampão fosfato pH 7,4. Observou-se que a libertação do diclofenac sódico a partir dos *pellets* foi imediata, não tendo sido observadas diferenças relevantes na libertação a partir de *pellets* controlo (sem adição de hipromelose), *pellets* contendo hipromelose Methocel E5 P e *pellets* contendo hipromelose Methocel K15M P (**Figura 47 – 49**).



**Figura 47:** Perfil de dissolução cumulativa de pellets controle e pellets contendo hipromelose Methocel E5 P produzidos com solução hidroalcoólica 20%. C#001B (■), C#002B (●), C#003B (▲), F#001B (□), F#002B (○), F#003B (△).



**Figura 48:** Perfil de dissolução cumulativa de pellets controle e pellets contendo hipromelose Methocel E5 P produzidos com solução hidroalcoólica 50%. C#001C (■), C#002C (●), C#003C (▲), F#001C (□), F#002C (○), F#003C (△).



**Figura 49:** Perfil de dissolução cumulativa de pellets controle e pellets contendo hipromelose Methocel K15M P produzidos com solução hidroalcoólica 50%. C#001C (■), C#003C (▲), F#007C (□), F#009C (△).

Durante os ensaios de dissolução não foi observado qualquer intumescimento ou aumento do tamanho dos *pellets*. A observação mais interessante foi a não desagregação das multi-unidades durante todo o tempo de dissolução. No final do ensaio de dissolução, a integridade das estruturas das unidades foram visualmente mantidas.

#### 4 CONCLUSÃO

O processo de extrusão e esferonização para massas húmidas de formulações contendo o polímero hidrofílico hipromelose não revelou a necessidade da adição de um excipiente aglutinante adicional com o propósito de melhoramento da consistência da massa húmida. Contudo, os ensaios preliminares de processamento de massas húmidas para todos revelaram essa necessidade para as formulações contendo outros polímeros que não a hipromelose. Afim de não introduzir outro factor de formulação no estudo, decidiu-se incluir um aglutinante em todas as formulações sem o detrimento do processo. Por este motivo, a povidona foi incluída como um aglutinante secundário na formulação de *pellets*.

A produção de *pellets* de características aceitáveis foi possível utilizando soluções hidroalcoólicas a 20 ou 50% v/v como líquido de granulação. As utilizações de água desionizada e etanol comercial 96% mostraram-se inadequadas para a preparação de massas húmidas de formulações de *pellets* que incluíam hipromelose. Para o caso da utilização de água desionizada desenvolveu-se uma viscosidade excessiva das massas que impediu o processamento. Para a utilização do etanol verificou-se inconsistência e falta de coesão das massas húmidas para formação de *pellets* aceitáveis. Contudo, mesmo com a utilização de soluções hidroalcoólicas 20 ou 50% v/v, só foram obtidos *pellets* de qualidade visual adequada com as formulações que incluíam uma baixa concentração de hipromelose na formulação. A presença de hipromelose numa concentração alta na formulação levou à obtenção de massas húmidas com as mesmas propriedades e comportamento das preparadas com água desionizada.

As características físicas dos *pellets* produzidos foram influenciadas isoladamente pelo tipo de polímero, tipo de excipiente de preenchimento e tipo de líquido de granulação utilizado na preparação. Verificou-se também interacções entre os factores. A análise de variância mostrou-se uma útil ferramenta de determinação e descrição das relevâncias das influências dos factores investigados sobre as diversas propriedades dos aglomerados.

A densidade dos *pellets* produzidos mostrou-se influenciada pela presença de hipromelose e pela natureza do excipiente de preenchimento mas não pelo tipo de líquido de granulação empregado no estudo. Assim, a inclusão de hipromelose conduziu a um aumento da densidade dos *pellets* contudo sem haver distinção apreciável para o tipo de hipromelose incluída.

Todos os factores isoladamente, incluindo as duplas interacções, exerceram marcado efeito sobre a porosidade dos *pellets*. A natureza do excipiente de preenchimento, sobretudo no que respeita às solubilidades aquosas, foi determinante na diferenciação de porosidade entre as formulações propostas. A natureza do excipiente de preenchimento e o tipo de líquido de granulação foram isoladamente os factores mais expressivos na determinação das diferenças de tensão mecânica de esmagamento dos *pellets*. Novamente, a solubilidade aquosa do excipiente exerceu grande influência sobre a estrutura dos *pellets* e conseqüentemente sobre a resistência à fractura desses aglomerados. A grande variação observada para a inclusão de lactose mono-hidratada ou fostato tricálcico pareceu dever-se à grande diferença de solubilidade entre os excipientes. A adição de hipromelose parece permitir uma diminuição da porosidade de *pellets* com conseqüente aumento da resistência mecânica dessas multi-unidades. O aumento da fracção do componente água no líquido de granulação levou a um aumento da tensão mecânica de esmagamento dos *pellets*.

A avaliação da esfericidade de *pellets* através dos factores  $e_R$  ou *aspect ratio* foi indiferente visto que, para o presente estudo, ambos os factores se mostraram de semelhante sensibilidade na determinação desta característica. Os factores de formulação aqui estabelecidos mostraram-se relevantes na determinação de diferenças de esfericidade entre os *pellets* produzidos, quer para a avaliação através do factor  $e_R$ , quer através do factor *aspect ratio*. O aumento da fracção do componente água no líquido de granulação acarretou um aumento da esfericidade dos *pellets*. Por outro lado, a adição de hipromelose promoveu o abaixamento da esfericidade destes *pellets*.

Tal como previsto, foi o tipo de excipiente de preenchimento o único factor que promoveu diferenças de rugosidade de superfície entre os *pellets*. Porém, a adição de hipromelose à

formulação não levou a igual resultado. É provável que, apesar da grande dimensão das partículas deste polímero em comparação a qualquer outro componente da formulação, a sua baixa concentração tenha sido o factor preponderante para a não determinação de diferenças significativas de rugosidade de superfície.

A baixa concentração de hipromelose na formulação de *pellets* poderá justificar a não ocorrência de uma libertação modificada do diclofenac sódico. Esta baixa concentração não foi capaz de promover uma matriz uniforme, adequada para a formação de uma barreira gelificada promotora de uma libertação modificada do princípio activo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bechgaard, H., Hegermann Nielsen, G., 1978. Controlled-release multiple-units and single-unit doses. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 4, 53-67.

Bemrose, C.R., Bridgwater, J., 1987. A review of attrition and attrition test methods. *Powder Technol.*, 49, 97-126.

Conine, J.W., Hadley, H.R., 1970. Preparation of small solid spheres. *Drug Cosmet. Ind.*, 106, 38-41.

Cox, E.P., 1927. A method of assigning numerical and percentage values to the degree of roundness. *J. Paleontol.*, 1, 179-183.

Dahl, T.C., Calderwood, T., Bormeth, A., 1990. Influence of physicochemical properties of hydroxypropyl methylcellulose on naproxen release from matrix tablets. *J. Control Rel.*, 14, 1-10.

Darvell, B.W., 1990. Uniaxial compression tests and the validity of indirect tensile strength. *J. Mat. Sci.*, 25, 757-780.

Dyer, A.M. Khan, K.A., Aulton, M.E., 1994. Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of *pellets* prepared by extrusion-spheronisation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20(20), 3045-3068.

Elbers, J.A.C., Bakkenes, H.W., Fokkens, J.G., 1992. Effect of amount and composition of granulation liquid of mixing, extrusion and spheronisation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18(5), 501-517.

Fekete R., 1988. Effect of the formulation parameters on the characteristics of *pellets*, *Drug Dev. Ind. Pharmacy*, 24(11), 1073-1076.

Ghebre-Sellassie, I., 1989. *Pharmaceutical pelletisation technology*. Dekker, New York.

Hardy, J.G., Kennerley, J.W., Taylor, M.J., 1982. Release rates from sustained-release buccal tablets in man. *J. Pharm. Pharmacol.*, 34, 91P.

Hiramatsu, Y., Oka, Y., 1966. Determination of the tensile strength of rock by a compression test of an irregular test piece. *Int. J. Rock Mech. Min. Sci.*, 3, 89-99.

Hogan, J.E., 1989. Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 15, 975-999.

Hutchings, I.M., 1996. Deformation and fracture of brittle particles. In: Adams, M.J., Biswas, S.K., Briscoe, B.J. (Eds.), *Solid-Solid Interactions*. Imperial College Press, London, pp. 211-224.

Millili, G.P., Schwartz, J.B., 1990. The strength of microcrystalline cellulose *pellets*: the effect of granulating with water / ethanol mixtures. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, 1411-1426.

Pentland, A., 1927. A method of measuring the angularity of sands. *Proceedings and transcription of the Royal Society of Canada*. Vol. 21.

Podczek, F., Newton, J.M., 1994 A shape factor to characterise the quality of spheroids . *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, 82-85.

Podczek, F., Newton, J.M., 1995. The evaluation of a three-dimensional shape factor for the quantitative assessment of the sphericity and surface roughness of *pellets*. *Int. J. Pharm.*, 124, 253-259.

Reynolds, A.D., 1970. A new technique for the production of spherical particles. *Mfg Chem. Aerosol News*, 41, 40-43.

Rumpf, H., 1973. Physical aspects of comminution and new formulation of a law of comminution. *Powder Technol.*, 7, 145-159.

Santos, H., Veiga, F., Pina, M., Podczek, F., Sousa, J., 2002. Physical properties of chitosan *pellets* produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables. *Int. J. Pharm.*, 246, 153-169.

Salako, M., Podczek, F., Newton, J.M., 1998. Investigation into the deformability and tensile strength of *pellets*. *Int. J. Pharm.*, 168, 49-57.

Schneiderhöhn, P., 1954. Eine vergleichende studie über methoden zur quantitativen bestimmung von abrundung und form an sandkörnern. Heidelb. Beitr. Miner. Petrogr., 4, 172-191.

Shah, A.C., Britten, N.J., Olanoff, L.S., Badalamenti, J.N., 1989. Gel-matrix systems exhibiting bimodal controlled release for oral delivery. J.Control Rel., 9, 169-175.

Shipway, P.H., Hutchings, I.M., 1993. Fracture of brittle spheres under compression and impact loading. II. Results for lead-glass and sapphire spheres. Phil. Mag., A67, 1405-1421.

Sikong, L., Hashimoto, H., Yashima, S., 1990. Breakage behaviour of fine particles of brittle material and coals. Powder Technol., 61, 51-57.

Sousa, J.J., Sousa, A., Podczek, F., Newton, J.M, 2002, Factors influencing the physical characteristics of *pellets* obtained by extrusion-spheronisation. Int. J. Pharm., 232, 91-106.

USP 24-NF 19, US Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2000.

Wade, A., Weller, P.J., 1994. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2<sup>nd</sup> Ed., The American Pharmaceutical Association (USA), The Pharmaceutical Press (England).

Wilson, H.C., Cuff, G.W., 1989. Sustained release of isomazole from matrix tablets administered to dogs. J. Pharm. Sci., 78, 582-584.





## 1 INTRODUÇÃO

O quitosano, um polímero catiónico de unidades monoméricas combinadas por ligações glicosídicas do tipo  $\beta$ 1-4, é o principal produto da deacetilação alcalina da quitina, um polissacárido encontrado em crustáceos e plantas inferiores (Felt *et al.*, 1998; Paul & Sharma, 2000). É estruturalmente semelhante à celulose e tem sido utilizado principalmente como excipiente farmacêutico (Upadrashta *et al.*, 1992; Kristmundsdóttir *et al.*, 1995; Illum, 1998). A investigação deste polímero tem-se centrado na potencialidade de desenvolvimento de sistemas de libertação prolongada e na propensão ao direccionamento de princípios activos para locais específicos (Felt *et al.* 1998; Paul & Sharma, 2000).

Os estudos de Miyazaki *et al.* (1981) e Sawayanagi *et al.* (1982) evidenciaram a utilidade do quitosano como veículo para a libertação prolongada de princípios activos a partir de comprimidos submetidos a ensaios de dissolução em meio ácido. Goskonda & Upadrashta (1993) obtiveram grânulos pela combinação de Avicel RC-591 e quitosano de diferentes viscosidades, levantando a possibilidade de obtenção de unidades esféricas de propriedades de libertação modificada.

A potencialidade de utilização do quitosano em sistemas de libertação prolongada é devida ao seu carácter polimérico que inclui as propriedades de gelificação e de formação de película. É importante notar que o quitosano possui propriedades redutoras de libertação quando em meio ácido devido à sua natureza de intumescimento. Por outro lado, actua como desagregante quando em meio de pH igual ou superior a 6,8. Por este motivo, alguns estudos pretenderam diminuir a actividade desagregante dependente do meio de dissolução. Nigalaye *et al.* (1990) evidenciaram com sucesso o uso do Carbopol 934P<sup>®</sup> em associação ao quitosano para a redução da desagregação de comprimidos provocada pelo quitosano. Relativamente à inclusão de quitosano em *pellets*, Tapia *et al.* (1993) descreveram a potencialidade deste polímero em retardar a libertação do princípio activo.

Todas as possibilidades de aplicação do quitosano são explicadas pelas suas características de biodegradabilidade, biocompatibilidade e atoxicidade incluindo-se ainda a sua insolubilidade

em pH neutro e alcalino que é influenciada pelo grau de deacetilação (GDAC), estrutura molecular, estado físico e a força iónica do meio. Uma forma de quitosano com GDAC superior a 85% é solúvel em meios de pH até 6,5. Para além disso, a viscosidade de uma solução de quitosano é igualmente influenciada pelo GDAC (**Knapczyk *et al.*, 1989; Felt *et al.*, 1998; Paul & Sharma, 2000**).

### OBJECTIVO

O propósito deste capítulo foi investigar a aplicação de quitosano como agente promotor de libertação prolongada de um princípio activo modelo e a avaliação de sua inclusão na formulação sobre as características físicas de *pellets*. Para este propósito, os factores de formulação, nomeadamente a concentração de quitosano, o tipo de excipiente de preenchimento e o tipo de líquido de granulação, foram avaliados no que respeita à influência sobre a densidade, porosidade, resistência à fractura, tamanho, forma, rugosidade e morfologia de superfície de *pellets*. Adicionalmente, pretendeu-se verificar a propriedade desagregante do quitosano quando incluído na formulação de *pellets* nas concentrações de trabalho ou submetendo-se as multi-unidades à acção de meio de dissolução de pH 7,4.

## 2 MATERIAIS & MÉTODOS

### 2.1 MATERIAIS

Os materiais utilizados para a preparação de *pellets* foram os mesmos descritos na secção 2.1 do **Capítulo VI** com excepção do polímero hidrófilo. O polímero utilizado foi o quitosano (Exquim, S.A., Barcelona, Spain). Soluções hidroalcoólicas (etanol comercial 95%/água desionizada) de diferentes concentrações foram utilizadas como líquido de granulação para a extrusão e esferonização.

### 2.2 EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO

O processo de extrusão e esferonização foi empregado para a produção de *pellets*. As formulações são apresentadas na **Tabela 17**. O processo de extrusão e esferonização utilizado foi o mesmo descrito na secção 2.2 do **Capítulo IV**. Foram utilizadas como líquidos de granulação soluções hidroalcoólicas a 20 e 50% v/v.

**Tabela 17:** Formulações de *pellets* contendo e contendo quitosano em diferentes concentrações.

Formulação	Diclofenac sódico	Celulose microcristalina	Povidona	Lactose mono- hidratada	Fosfato tricálcico	β- ciclodextrina	Quitosano
C#001	10	50	2	38	-	-	0
C#002	10	50	2	-	38	-	0
C#003	10	50	2	-	-	38	0
F#013	10	50	2	34	-	-	4
F#014	10	50	2	-	34	-	4
F#015	10	50	2	-	-	34	4
F#016	10	50	8	16	-	-	16
F#017	10	50	8	-	16	-	16
F#018	10	50	8	-	-	16	16

### 2.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE PELLETS

#### 2.3.1 DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA

A caracterização dos *pellets* foi realizada para as fracções de tamanho 1000 – 1400  $\mu\text{m}$  obtidas por tamisação. O processo de tamisação para a separação das diferentes fracções de *pellets* foi o mesmo descrito na secção 2.3.1 do **Capítulo IV**.

#### 2.3.2 DENSIDADE PICNOMÉTRICA DAS PARTÍCULAS E POROSIDADE

As densidades das misturas de pós e dos *pellets* de cada formulação foram determinadas por picnometria a gás (Multipycnometer, Quantachome Co., UK) usando *hélio* como gás de trabalho. Os cálculos de densidade picnométrica foram realizados segundo a equação de trabalho (**Equação 7**) apresentada na secção 2.3.2 do **Capítulo IV**. A análise foi realizada em triplicado para cada uma das formulações. A porosidade dos *pellets* foi calculada de acordo com a **Equação 8** apresentada na secção 2.3.2 do **Capítulo IV**.

#### 2.3.3 RESISTÊNCIA À FRACTURA

A resistência dos *pellets* à fractura foi determinada utilizando-se um instrumento de teste universal equipado com uma célula de carga de 5 Kg (CT-5, Engineering Systems, Nottinham, UK). Os *pellets* foram pressionados até a detecção da primeira fractura. A carga de fractura foi registada e a força tênsil (ou resistência à fractura) foi calculada de acordo com a **Equação 10** apresentada na secção 2.3.3 do **Capítulo IV**. A análise foi realizada em 50 (cinquenta) *pellets* de cada uma das formulações.

#### 2.3.4 ANÁLISE POR IMAGEM

O tamanho e a esfericidade dos *pellets* foram determinados concomitantemente utilizando-se o sistema de análise por imagens e a técnica descritos na secção 2.3.4 do **Capítulo IV**. A análise foi realizada em 100 (cem) *pellets* de cada uma das formulações.

### 2.3.5 RUGOSIDADE DE SUPERFÍCIE

Os *pellets* foram analisados por profilometria laser de não-contacto utilizando-se o sistema de análise e a técnica descritos na secção **2.3.5** do **Capítulo IV**. O parâmetro razão média pico/vale (R<sub>tm</sub>) foi utilizado para a análise estatística. A análise foi realizada em 6 (seis) *pellets* de cada uma das formulações.

### 2.3.6 MICROSCOPIA

Amostras de *pellets* de cada uma das formulações foram montadas em porta-amostras, revestidos com uma película de ouro e observados num microscópio de varrimento electrónico (Philips XL20, Philips, Eindhoven, The Netherlands).

### 2.3.7 ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO

Os ensaios de dissolução foram realizados num aparelho de dissolução (VK 7000, Dissolution Testing Station, Vankel, Essex, England) de acordo com a técnica descrita na secção **2.3.6** do **Capítulo IV**. Os ensaios foram realizados em triplicado para cada uma das formulações.

### 2.3.8 DESENHO EXPERIMENTAL

Análises de variância foram realizadas com o propósito de comparar as propriedades dos *pellets* produzidos. Os factores independentes de formulação foram estabelecidos e são apresentados na **Tabela 18**. A concentração de quitosano e o tipo de diluente variaram em três níveis e o tipo de líquido de granulação variou em dois níveis. Foram realizadas análises de variância (ANOVA) utilizando-se o programa estatístico *SPSS version 12.0* (SPSS Inc., Chicago, USA) e um erro de probabilidade (ou nível de significância) de 0,05 ( $\alpha = 0,05$ ).

**Tabela 18:** Factores para análise de variância.

<b>Concentração de quitosano</b>	<b>Nível</b>	<b>Concentração (% p/p)</b>	
	Zero	0	
	Baixo	4	
	Alto	16	
<b>Excipiente de preenchimento</b>	<b>Tipo</b>	<b>Densidade (g/cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Solubilidade em água (g/L)</b>
	Lactose mono-hidratada	1,54	200,0
	Fosfato tricálcico	3,14	< 1,0
	β-ciclodextrina	1,49	18,5
<b>Líquido de granulação</b>	<b>Tipo</b>	<b>Concentração (% v/v)</b>	
	Solução hidroalcoólica A	20	
	Solução hidroalcoólica B	50	

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO

Os ensaios preliminares de processamento das formulações sem adição de povidona, revelaram uma baixa consistência das massas húmidas com conseqüente baixo rendimento de produção de aglomerados esféricos pela esferonização. Os produtos de extrusão produziram uma grande quantidade de pó durante o processo de esferonização mesmo quando o processo foi realizado a baixas velocidades da placa de esferonização. A inclusão da povidona na formulação permitiu uma maior e melhor consistência da massa húmida sem acarretar dificuldades durante a extrusão. Assim, o produto de extrusão permitiu a obtenção de *pellets* de boa qualidade visual com diminuição ou mesmo sem a produção de pós durante a esferonização. Uma situação idêntica foi observada por **Goskonda & Upadrashta (1993)** quando grânulos de qualidade aceitável não puderam ser produzidos a partir de uma mistura ternária de quitosano, celulose microcristalina (Avicel PH 101) e teofilina. Somente com a substituição da celulose microcristalina Avicel PH 101 por Avicel RC 591, uma mistura de celulose microcristalina e carboximetilcelulose sódica, foi possível a obtenção de massas húmidas adequadas à extrusão e esferonização. No caso aqui apresentado, o sucesso da extrusão e esferonização de massas húmidas contendo o quitosano foi atribuído à inclusão da povidona. Este componente, devido às suas características como ligante, permitiu um alto rendimento de *pellets* da fracção nominal de trabalho em simultâneo com uma baixa produção de pós durante a esferonização.

#### 3.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA

Os resultados para as características físicas dos *pellets* produzidos e a análise de variância (ANOVA) são apresentados respectivamente nas **Tabelas 19 e 20**.

Tabela 19: Características físicas de pellets controlado e pellets contendo quitosano

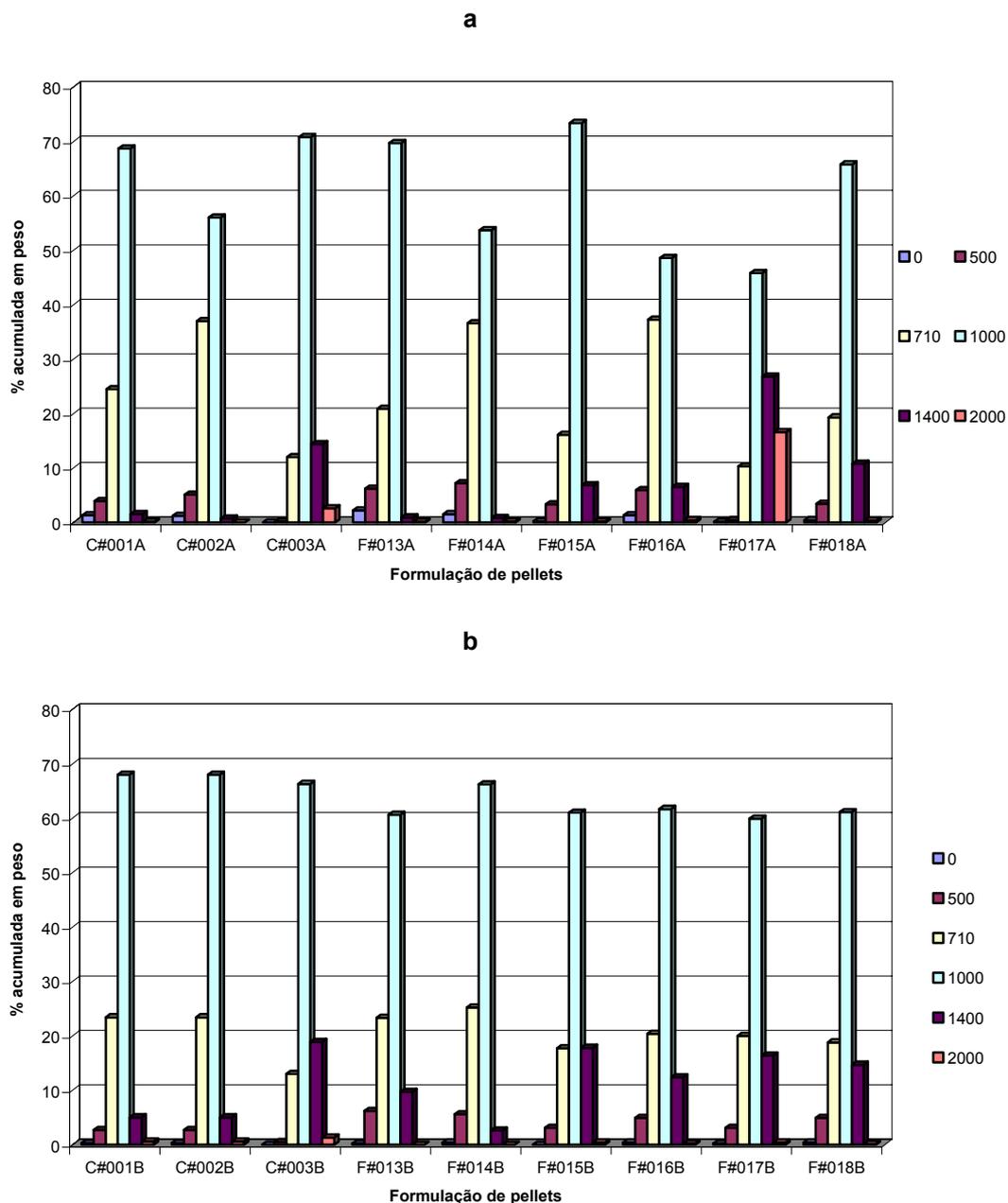
Concentração de quitosano	Excipiente de preenchimento	Líquido de granulação	Densidade picnométrica (g/cm <sup>3</sup> )	Porosidade	Tensão mecânica esmagamento (MPa)	Aspect ratio	Factor de esfericidade e <sub>R</sub>	Factor de rugosidade R <sub>tm</sub> (µm)
Zero	Lactose mono-hidratada	A	1,306	0,342	1,617	1,145	0,50	9,715
		B	1,407	0,290	1,188	1,076	0,61	11,842
	Fosfato tricálcico	A	1,765	0,319	1,614	1,214	0,40	5,390
		B	1,700	0,344	1,445	1,077	0,62	7,380
	β-ciclodextrina	A	1,305	0,336	1,374	1,076	0,60	13,022
		B	1,257	0,360	1,208	1,077	0,60	13,750
Baixo	Lactose mono-hidratada	A	1,473	0,257	1,622	1,254	0,40	13,135
		B	1,447	0,270	2,319	1,074	0,63	11,318
	Fosfato tricálcico	A	1,750	0,307	2,179	1,171	0,48	7,527
		B	1,695	0,329	1,007	1,083	0,61	6,930
	β-ciclodextrina	A	1,412	0,281	1,991	1,094	0,58	14,870
		B	1,427	0,273	1,709	1,073	0,63	9,997
Alto	Lactose mono-hidratada	A	1,438	0,262	1,761	1,168	0,49	17,918
		B	1,466	0,248	1,392	1,095	0,59	10,242
	Fosfato tricálcico	A	1,531	0,306	1,991	1,121	0,54	11,918
		B	1,552	0,296	1,377	1,094	0,59	10,795
	β-ciclodextrina	A	1,427	0,265	1,490	1,139	0,52	15,628
		B	1,431	0,263	1,271	1,100	0,58	11,483

Tabela 20: Resultados da Análise de Variância para as características físicas de pellets controlado e pellets contendo quitosano.

Factores e interações	Densidade picnométrica		Porosidade		Tensão mecânica de esmagamento		Aspect ratio		Factor de esfericidade eR		Factor de rugosidade	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
Concentração de quitosano	122,298	< 0,001	378,967	< 0,001	151,110	0,255	0,208	0,813	0,005	0,995	5,687	0,005
Excipiente de preenchimento	1802,430	< 0,001	149,021	< 0,001	19,611	0,043	0,418	0,661	0,568	0,568	16,574	< 0,001
Líquido de granulação	0,355	0,555	0,006	0,937	256,182	0,225	0,528	0,472	6,326	0,013	5,448	0,022
Concentração de quitosano × Excipiente de preenchimento	209,664	< 0,001	35,852	< 0,001	36,896	0,143	0,325	0,860	0,290	0,884	1,375	0,249
Concentração de quitosano × Líquido de granulação	7,444	0,002	7,958	0,001	6,759	0,015	0,305	0,739	0,211	0,810	5,703	0,005
Excipiente de preenchimento × Líquido de granulação	21,907	< 0,001	24,086	< 0,001	93,515	0,175	0,140	0,870	0,685	0,506	1,524	0,223
Concentração de quitosano × Excipiente de preenchimento × Líquido de granulação	19,580	< 0,001	24,478	< 0,001	98,671	0,309	0,106	0,980	0,331	0,857	0,916	0,458

3.2.1 DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA

Os resultados obtidos para a distribuição de tamanho de partículas para os *pellets* contendo quitosano produzidos por extrusão e esferonização são apresentados na **Figura 50**.



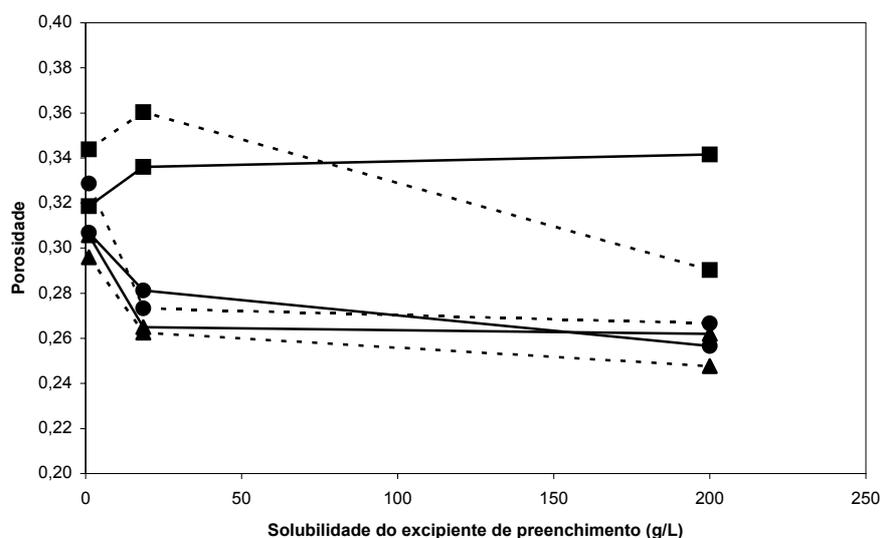
**Figura 50:** Distribuição granulométrica para pellets controle e pellets contendo quitosano produzidos com solução hidroalcoólica 20% (a) ou com solução hidroalcoólica 50% (b).

### 3.2.2 DENSIDADE PICNOMÉTRICA

A análise dos resultados de densidade dos *pellets* revelou que a concentração de quitosano na formulação, bem como o tipo de excipiente de preenchimento, foram factores decisivos na determinação das diferenças de densidade dos *pellets*. A análise de variância também revelou que a interacção entre todos os factores foi relevante. A maior interacção na determinação da diferença de densidade entre os diferentes *pellets* registou-se entre a concentração de quitosano e o tipo de excipiente de preenchimento. Esta interacção parece explicar o facto da densidade de *pellets* contendo alta concentração de quitosano (16%) ter sido mais baixa em comparação àquela de *pellets* com baixa concentração do polímero (4%) e, ao mesmo tempo, maior que a densidade de *pellets* sem a adição de quitosano. A explicação parece residir no facto de que a substituição parcial do excipiente de preenchimento na formulação por uma igual quantidade de quitosano levou a um aumento da densidade dos aglomerados. Simultaneamente, com o aumento da concentração de quitosano, a densidade dos aglomerados diminuiu apesar de permanecer mais alta que para aglomerados sem a adição de quitosano. Um comportamento semelhante para a densidade de grânulos foi observado por **Goskonda & Upadrashta (1993)**. A densidade dos grânulos diminuiu com o aumento do conteúdo de quitosano na formulação.

### 3.2.3 POROSIDADE

A análise de variância mostra que o tipo de líquido de granulação não pareceu exercer qualquer efeito sobre a porosidade dos *pellets* produzidos. No entanto, a solubilidade do excipiente de preenchimento incorporado exerceu um grande efeito sobre esta característica. Deve-se ter em consideração que todos os três excipientes de preenchimento são praticamente insolúveis em etanol e a solubilidade em água é variável (a lactose monohidratada é o de maior solubilidade em água, seguido pela  $\beta$ -ciclodextrina e o fosfato tricálcico) (**Tabela 18**). Os *pellets* que incluíam o fosfato tricálcico mostraram-se de maior porosidade. Esta observação pode ser o resultado da baixa solubilidade do excipiente no líquido de granulação, embora alguma discrepância possa ser observada para *pellets* sem a adição de quitosano à formulação (**Figura 51**).



**Figura 51:** Porosidade média de pellets produzidos com diferentes líquidos de granulação (solução hidroalcoólica 20% — e solução hidroalcoólica 50% --) contendo diferentes concentrações de quitosano (zero ■, baixa ●, alta ▲) em função da solubilidade do excipiente de preenchimento.

### 3.2.4 RESISTÊNCIA À FRACTURA

Analisando-se a relação entre a solubilidade do excipiente de preenchimento e a porosidade ou a resistência à fractura dos *pellets* produzidos com a solução hidroalcoólica 50%, observou-se que, contrariamente aos resultados obtidos para densidade e a porosidade, o tipo de líquido de granulação se mostrou um factor relevante para a resistência à fractura dos *pellets*. As multi-unidades resultantes do processo que utilizou a solução hidroalcoólica 20% demonstraram valores de resistência à fractura estatisticamente maiores que aqueles produzidos com solução hidroalcoólica 50%, ou seja, uma maior fracção de água no líquido de granulação resultou em *pellets* mais resistentes à fractura. Observou-se uma relação entre a fracção de água no líquido de granulação e a resistência à fractura dos *pellets*, facto que está de acordo com a relação observada por **Millini & Schwartz (1990)** e **Elbers et al. (1992)**.

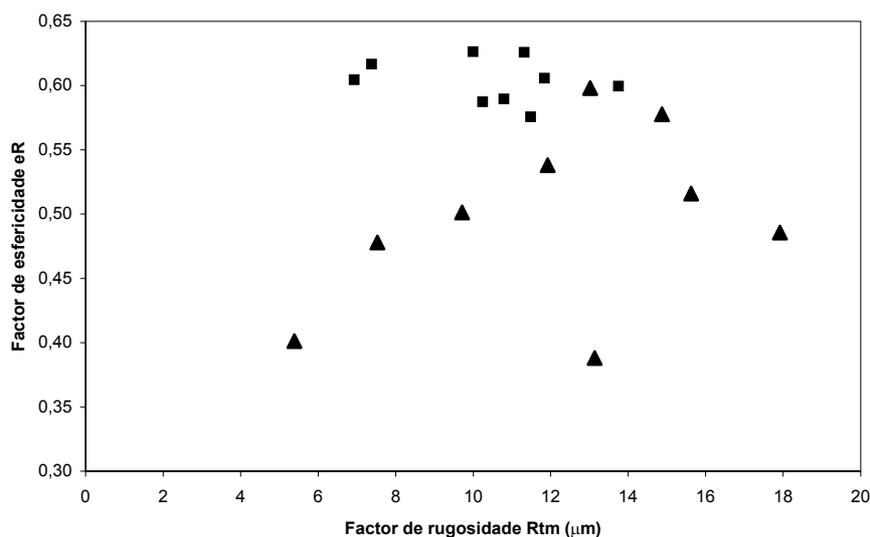
Os *pellets* que incluíam uma alta concentração de quitosano na sua formulação mostraram-se mecanicamente mais resistentes que aqueles que não incluíam o polímero e, ao mesmo tempo, menos resistente que *pellets* com uma baixa concentração do polímero. Mais uma vez, tal como observado para a densidade dos *pellets*, a explicação é dada através do balanço entre os conteúdos de quitosano e excipiente de preenchimento que foram os factores que

mais afectaram esta característica. Quando a lactose ou o fosfato tricálcico foram incluídos na formulação, os *pellets* mostraram-se mecanicamente mais resistentes que aqueles que incluíam a  $\beta$ -ciclodextrina. Este resultado parece ser inconsistente quando relacionado à solubilidade destes excipientes. Seria de esperar que os *pellets* fossem menos resistentes quando incluíssem fosfato tricálcico na formulação, visto este ser o menos solúvel dos excipientes em qualquer dos componentes do líquido de granulação. No entanto, outros estudos relatam o mesmo acontecimento (**Sousa et al., 2002**). Explica-se que a solubilidade do excipiente de preenchimento afecta o seu grau de migração durante o processo de secagem dos *pellets*. Para um excipiente solúvel em água, como a lactose mono-hidratada, a cristalização das partículas dissolvidas levou a um maior grau de proximidade dos contactos interpartículas e, assim, a aglomerados menos elásticos e mais resistentes (**Dyer et al., 1994; Sousa et al., 2002**).

### 3.2.5 ESFERICIDADE

A concentração de quitosano e o tipo de excipiente de preenchimento não foram identificados como factores influentes na esfericidade  $e_R$  (ANOVA). Por outro lado, o tipo de líquido de granulação utilizado para a produção de *pellets* foi o único factor que revelou diferenças estatisticamente relevantes para o factor de esfericidade  $e_R$  dos *pellets* ( $p = 0.0013$ ). Quando a preparação foi realizada com solução hidroalcoólica 20%, os *pellets* mostraram-se menos esféricos em comparação ao produto resultante quando se usou uma solução hidroalcoólica 50%. Deve-se ter em consideração o facto de que, para massas húmidas preparadas com solução hidroalcoólica 20%, o processo de extrusão foi comparativamente mais difícil devido às propriedades das massas que se mostraram viscosas e difíceis de processar. Nestes casos, as quantidades totais e ideais de líquido de granulação necessárias para a obtenção de massas húmidas de consistência ideal para o processamento foram difíceis de ser alcançadas, influenciando desta maneira a qualidade dos esferóides. Considerando-se um limite inferior de 0,6 valores para o factor de esfericidade  $e_R$ , os *pellets* preparados com solução hidroalcoólica 50% puderam ser aceites como aproximadamente esféricos. No entanto, os *pellets* produzidos com solução hidroalcoólica 20% foram claramente considerados pouco esféricos (**Figura 52**). A **Figura 52** mostra também que os factores de esfericidade  $e_R$  e de rugosidade de superfície dos

*pellets* não estão inequivocamente correlacionados. No entanto, para *pellets* preparados com solução hidroalcoólica 50%, os resultados para o factor de esfericidade  $e_R$  foram acompanhados por valores de rugosidade de superfície não tão dispersos quanto aqueles preparados utilizando-se solução hidroalcoólica 20%.



**Figura 52:** Distribuição do factor de esfericidade  $e_R$  de pellets produzidos com diferentes líquidos de granulação (solução hidroalcoólica 20% ▲, solução hidroalcoólica 50% ■) em função da rugosidade de superfície.

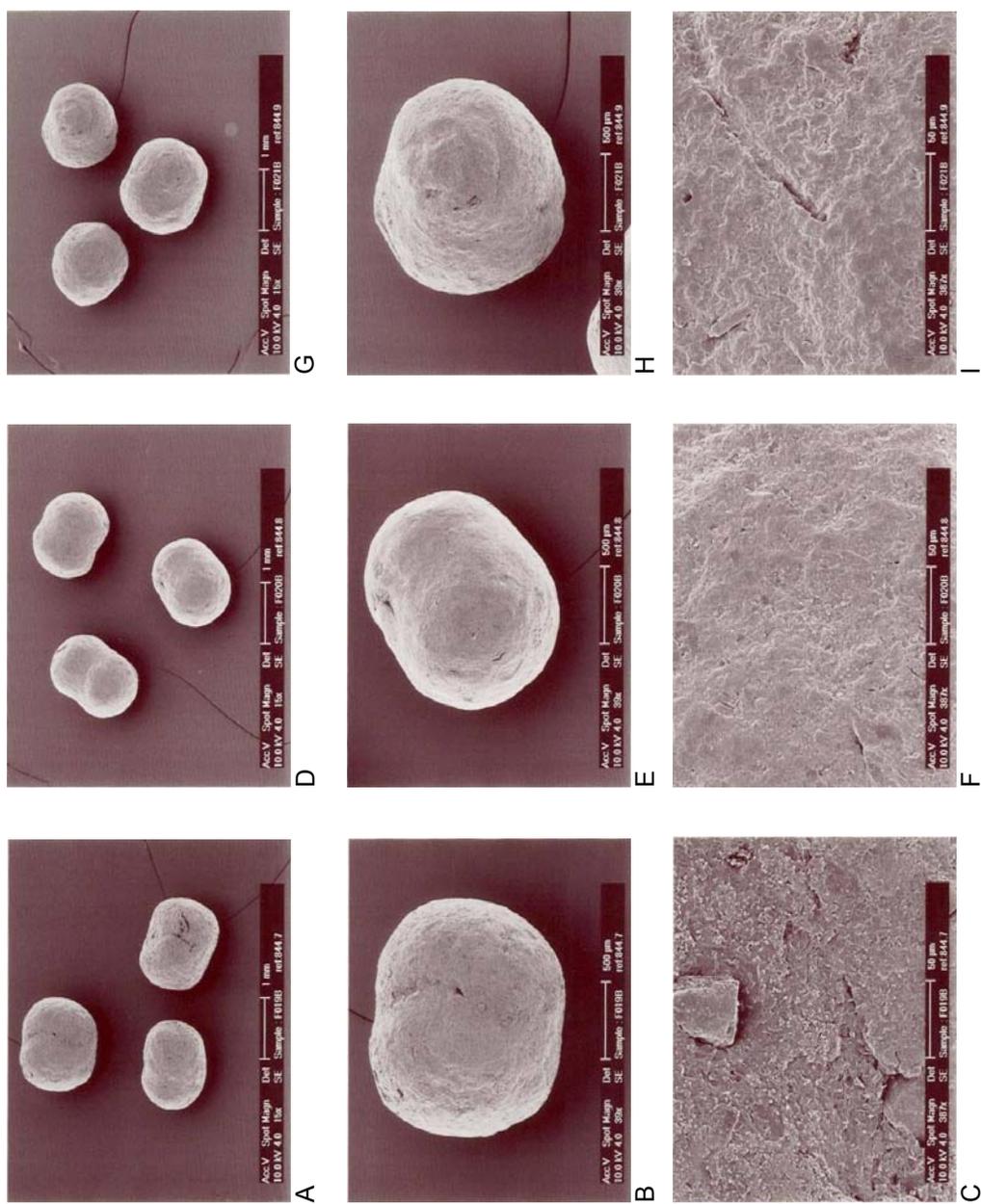
Embora a concentração de quitosano e o tipo de excipiente de preenchimento empregados na formulação não tenham resultado em diferenças relevantes sob o aspecto estatístico para a factor de esfericidade  $e_R$ , deve-se mencionar que, considerando-se apenas o produto resultante para o uso da solução hidroalcoólica 50%, os valores de esfericidade de *pellets* sem a adição de quitosano ou com uma baixa concentração do polímero foram iguais ou maiores que o limite inferior aceitável. Contudo, os *pellets* contendo uma alta concentração de quitosano mostraram valores de esfericidade próximos mas abaixo do limite inferior aceitável. Pode-se deduzir que, quanto maior a facção de água na composição do líquido de granulação e maior o conteúdo de quitosano na formulação, menos esféricas são as unidades resultantes do processo. Esta dedução mostra-se razoável se se ter em atenção o facto de que hidrofiliidade do quitosano que tornou difícil a obtenção de massas húmidas de qualidade ideal para a extrusão e, conseqüentemente, de produtos de extrusão de plasticidade razoável para a esferonização.

A análise de variância não identificou qualquer diferença significativa entre os resultados de *aspect ratio* dos diferentes *pellets* produzidos. Assumindo-se um valor de 1,1 como limite aceitável e indicador de esfericidade (Podczeck *et al.*, 1999), apenas os *pellets* preparados com solução hidroalcoólica 20% mostraram valores de *aspect ratio* superiores ao valor aceitável. Os resultados obtidos confirmam a utilidade do factor de esfericidade  $e_R$  em descrever esta característica. O factor  $e_R$  revela-se mais sensível que o *aspect ratio* na detecção de pequenas diferenças e desvios.

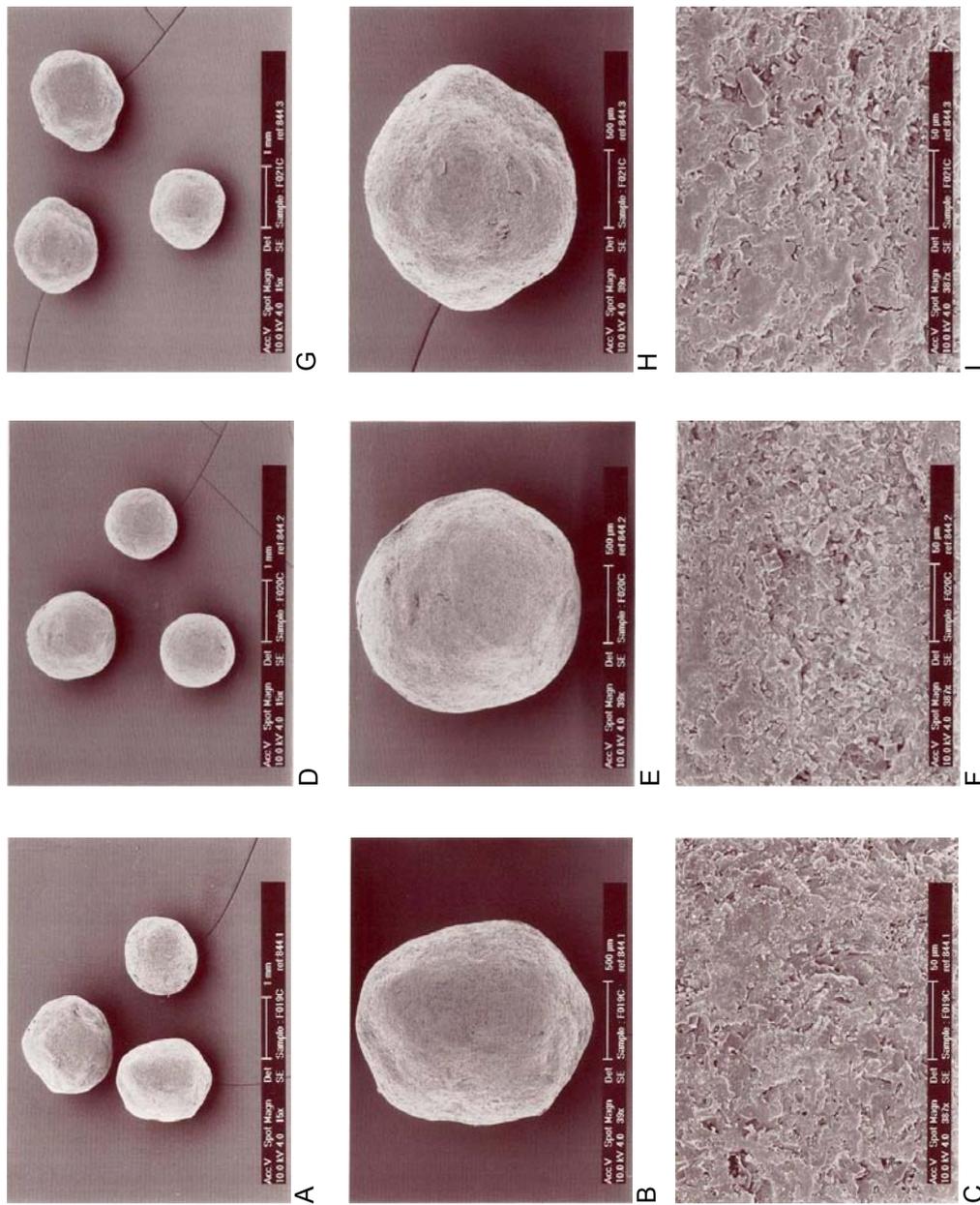
### 3.2.6 RUGOSIDADE E MORFOLOGIA DE SUPERFÍCIE

Para a rugosidade de superfície, todos os factores individuais foram identificados como relevantes na determinação de diferenças significativas entre os resultados. Contudo, o tipo de líquido de granulação mostra-se negligenciável ( $F = 5,448$ ;  $p = 0,022$ ). Uma diferença significativamente estatística entre factores para a rugosidade de superfície foi apenas observada entre a concentração de quitosano e o tipo de líquido de granulação. Como esperado, a natureza do excipiente de preenchimento mostrou-se de grande importância na determinação de diferenças de morfologia de superfície dos *pellets* de quitosano produzidos. As multi-unidades que incluíam a lactose mono-hidratada ou a  $\beta$ -ciclodextrina resultaram em valores de factor de rugosidade  $R_{tm}$  estatisticamente não significativos. Por outro lado, estes valores mostraram-se estatisticamente diferentes e maiores que aqueles resultantes para *pellets* que incluíam o fosfato tricálcico. O factor concentração de quitosano demonstrou um comportamento semelhante, ou seja, as multi-unidades que incluíam um nível zero ou baixo de quitosano demonstraram um factor de rugosidade de superfície mais baixo em comparação àquelas com um nível alto do polímero. Assim, pode-se deduzir que quanto maior a concentração de quitosano na formulação maior a rugosidade de superfície dos *pellets* resultantes.

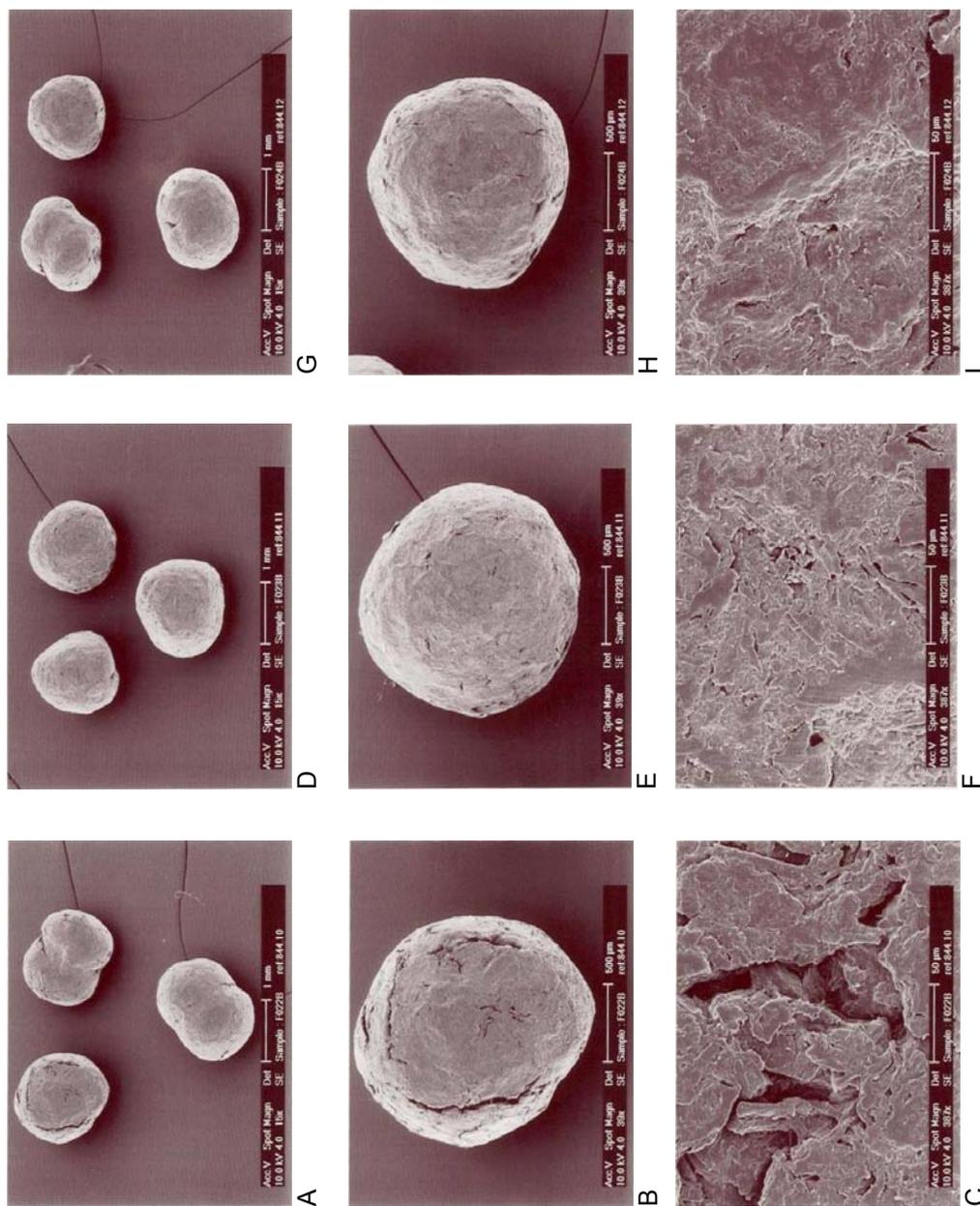
A esfericidade e a morfologia superficial dos diferentes *pellets* produzidos foram observadas por microscopia electrónica de varrimento (Figuras 53 – 56). Representações em três dimensões das superfícies de *pellets* obtidas por profilometria a laser mostraram-se importantes na análise da morfologia superficial das multi-unidades (Figuras 57 – 59).



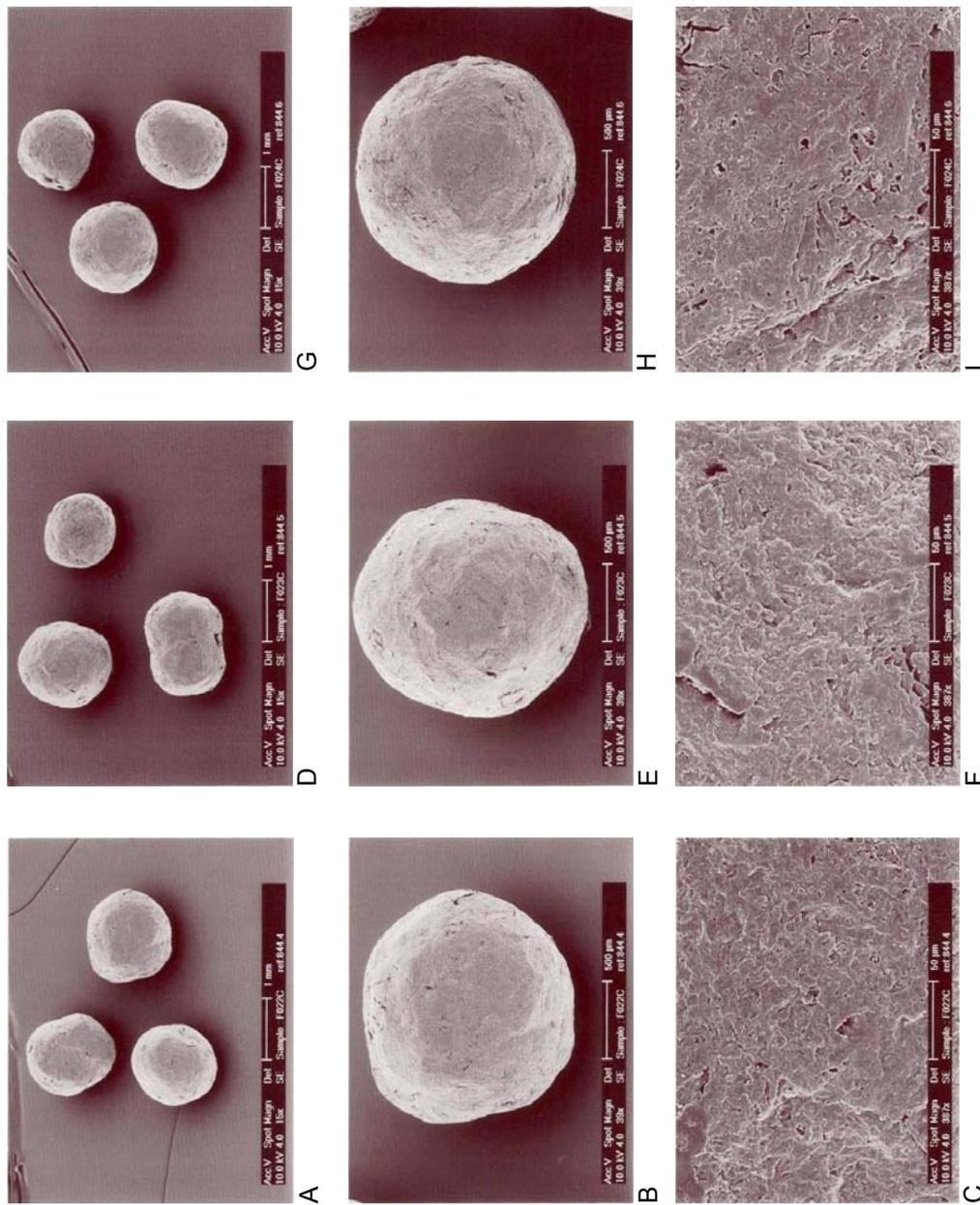
**Figura 53:** Microfotografias de pellets contendo uma baixa concentração de quitosano (4%) preparados com solução hidroalcoólica 20%. A, B, C – contendo lactose mono-hidratada; D, E, F – contendo fosfato tricálcico; G, H, I – contendo b-ciclodextrina. Observados em diferentes ampliações (15x – A, D, G; 39x – B, E, H; 387x – C, F, I).



**Figura 54:** Microfotografias de pellets contendo uma baixa concentração de quitosano (4%) preparados com solução hidroalcoólica 50%. A, B, C – contendo lactose mono-hidratada; D, E, F – contendo fosfato tricálcico; G, H, I – contendo b-ciclodextrina. Observados em diferentes ampliações (15x – A, D, G; 39x – B, E, H; 387x – C, F, I).



**Figura 55:** Microfotografias de pellets contendo uma alta concentração de quitosano (16%) preparados com solução hidroalcoólica 20%. A, B, C – contendo lactose mono-hidratada; D, E, F – contendo fosfato tricálcico; G, H, I – contendo b-ciclodextrina. Observados em diferentes ampliações (15x – A, D, G; 39x – B, E, H; 387x – C, F, I).



**Figura 56:** Microfotografias de pellets contendo uma alta concentração de quitosano (16%) preparados com solução hidroalcoólica 50%. A, B, C – contendo lactose mono-hidratada; D, E, F – contendo fosfato tricálcico; G, H, I – contendo b-ciclodextrina. Observados em diferentes ampliações (15x – A, D, G; 39x – B, E, H; 387x – C, F, I).

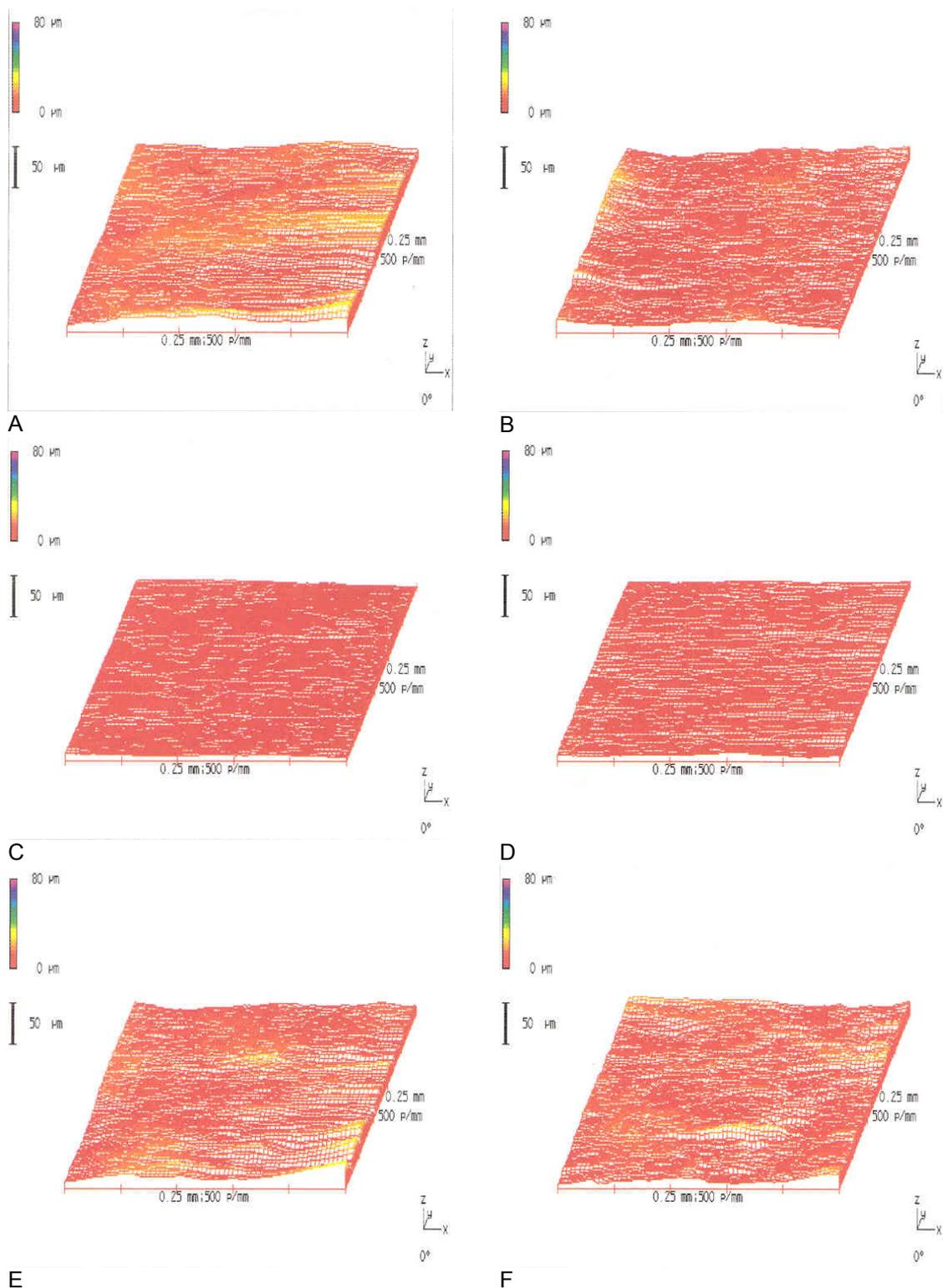
Os *pellets* com baixa concentração de quitosano e preparados com solução hidroalcoólica 20% apresentaram-se como bastonetes com exceção dos *pellets* congêneres com  $\beta$ -ciclodextrina. Estes *pellets* com  $\beta$ -ciclodextrina mostraram um melhoramento da esfericidade apesar de serem elipsóides, provavelmente devido à resistência do respectivo produto de extrusão em ser esferonizado (**Figura 53**). As superfícies dos *pellets* com baixa concentração de quitosano e lactose mono-hidratada ou  $\beta$ -ciclodextrina, preparados com solução hidroalcoólica 20%, mostraram-se visualmente ásperas com macroporos e fissuras que contribuíram para altos valores do factor de rugosidade de superfície  $R_{tm}$  (13,135 e 14,870  $\mu\text{m}$ , respectivamente). As microfotografias de *pellets* com lactose mono-hidratada revelaram sinais de coalescência de pequenas partículas na superfície. Este aspecto pode ter resultado não apenas em altos valores do factor de rugosidade superficial  $R_{tm}$  mas também em algum desvio do factor de esfericidade  $e_R$  relativamente ao seu valor ideal. Os *pellets* com fosfato tricálcico mostraram a diminuição da rugosidade de superfície e revelaram possuir pequenas partículas em sua superfície (**Figura 53**).

As microfotografias de *pellets* contendo uma baixa concentração de quitosano e preparados com solução hidroalcoólica 50% revelaram uma grande melhoria na esfericidade e rugosidade de superfície desses aglomerados (**Figura 54**). Os *pellets* com fosfato tricálcico mostraram-se visualmente mais esféricos embora tenham resultado em valores de factor de esfericidade mais baixos em comparação ao *pellets* com lactose mono-hidratada ou  $\beta$ -ciclodextrina. As estruturas superficiais desses *pellets* assemelharam-se mutuamente embora a superfície de *pellets* com fosfato tricálcico tenha se mostrado mais uniforme, o que suporta os valores do factor de rugosidade de superfície  $R_{tm}$ .

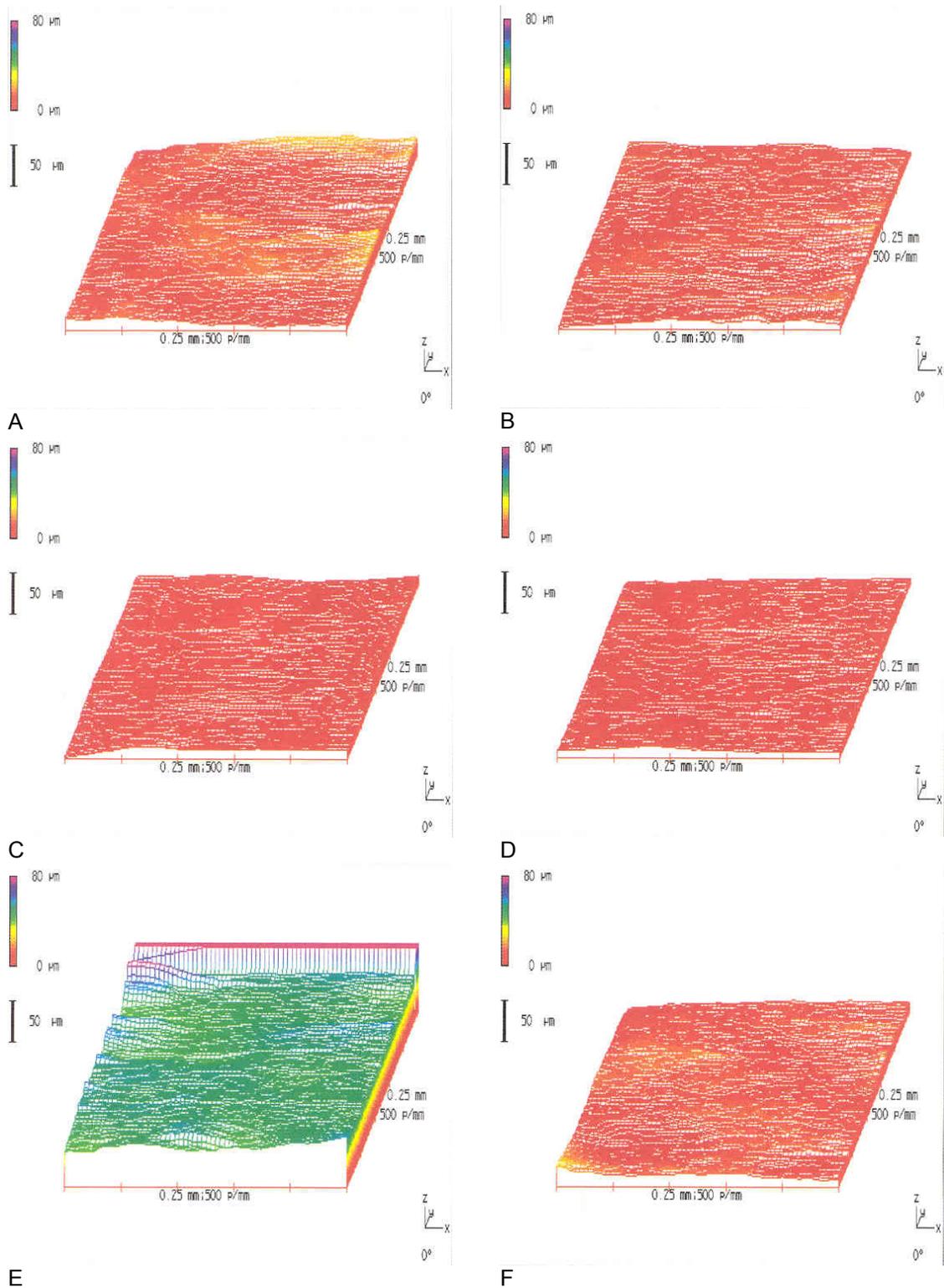
A **Figura 55** mostra *pellets* contendo uma alta concentração de quitosano e preparados com solução hidroalcoólica 20%. Estes *pellets* mostraram-se de boa esfericidade embora apresentassem irregularidades de superfície que provavelmente levaram a desvios dos valores de esfericidade. Ainda assim, os *pellets* com fosfato tricálcico mostraram-se visualmente esféricos embora os *pellets*  $\beta$ -ciclodextrina tenham apresentado valores de factor de esfericidade  $e_R$  mais altos. As superfícies destes *pellets* revelaram-se bastante defeituosas e

com fissuras. Estas características explicam os altos valores do factor de rugosidade de superfície  $R_{tm}$  para aqueles *pellets*. Numa ampliação da superfície, podem-se visualizar grandes partículas à superfície, possivelmente de lactose mono-hidratada. A superfície desses *pellets* mostrou-se visualmente mais áspera e irregular em comparação aos aglomerados produzidos com uma baixa concentração de quitosano. Este facto pode ser explicado pela maior concentração do polímero na formulação.

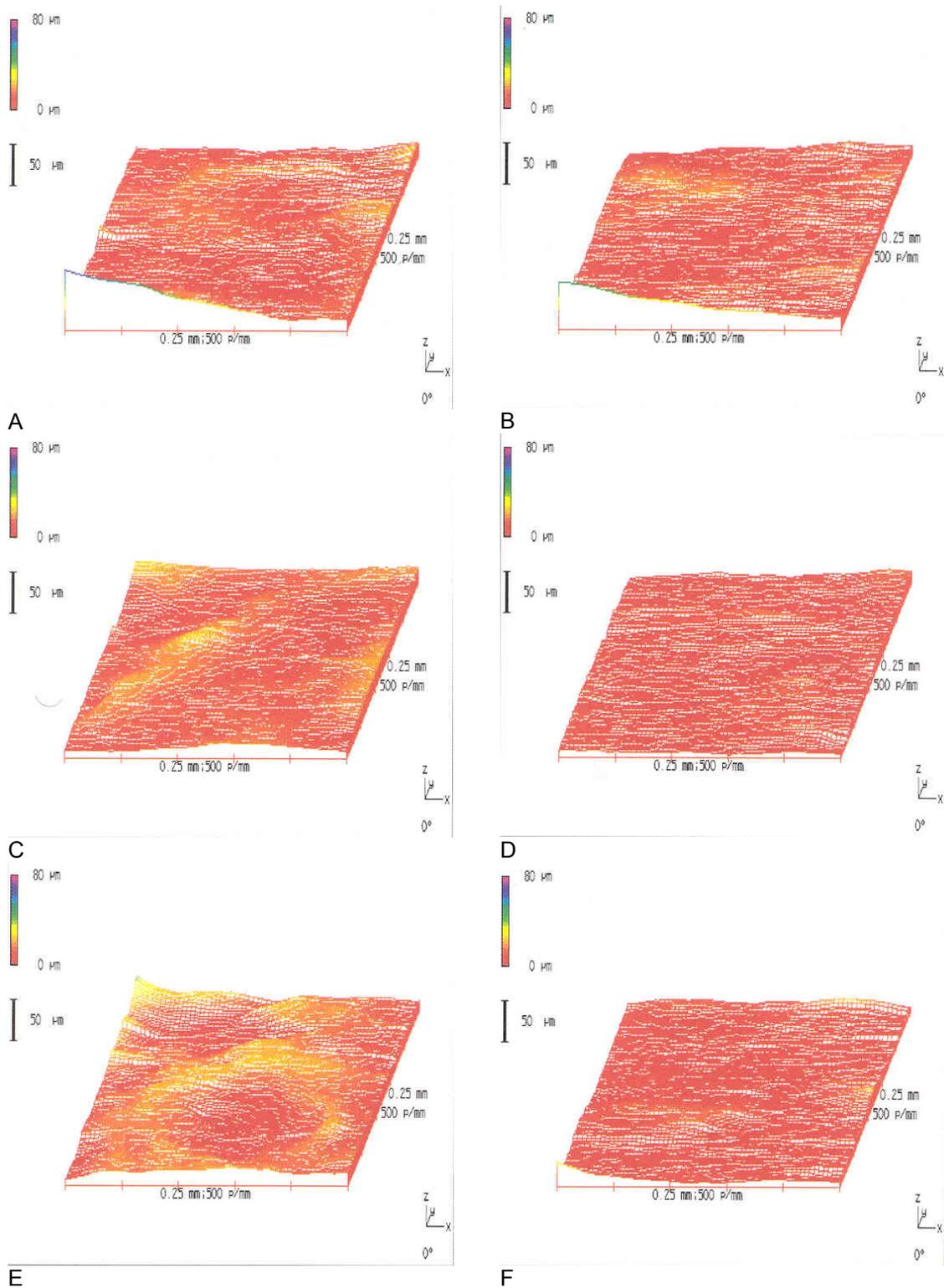
*Pellets* com alta concentração de quitosano e preparados com solução hidroalcoólica 50% mostraram-se ligeiramente mais esféricos (**Figura 56**). As superfícies desses *pellets* assemelharam-se estruturalmente. As microfotografias revelam que houve uma melhoria das características da superfície desses aglomerados com diminuição da ocorrência de imperfeições. No entanto, as observações ampliadas das superfícies desses *pellets* revelam uma grande quantidade de poros muito pequenos por toda a superfície das unidades. Estas irregularidades foram mais aparentes comparativamente aos *pellets* com uma baixa concentração de quitosano e preparados com solução hidroalcoólica 20%. Tal como salientado anteriormente, as irregularidades de superfície parecem estar relacionadas à concentração de quitosano e ao tipo de líquido de granulação, facto que suporta a diferença estatisticamente relevante para o factor de rugosidade de superfície  $R_{tm}$  observado entre estes dois factores.



**Figura 57:** Representações em três dimensões da superfície de pellets obtidas por profilometria laser. A, C, E – C#001, C#002 e C#003 produzidos com solução hidroalcoólica 20%. B, D, F – C#001, C#002 e C#003 produzidos com solução hidroalcoólica 50%.



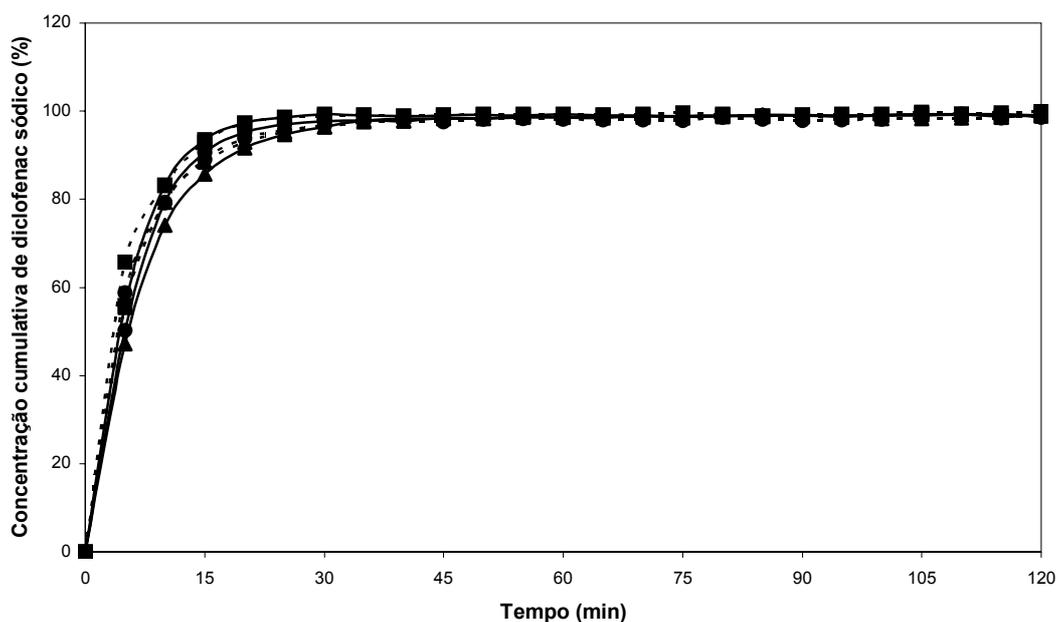
**E** **F**  
**Figura 58:** Representações em três dimensões da superfície de pellets obtidas por profilometria laser. A, C, E – F#013, F#014 e F#015 produzidos com solução hidroalcoólica 20%. B, D, F – F#013, F#014 e F#015 produzidos com solução hidroalcoólica 50%.



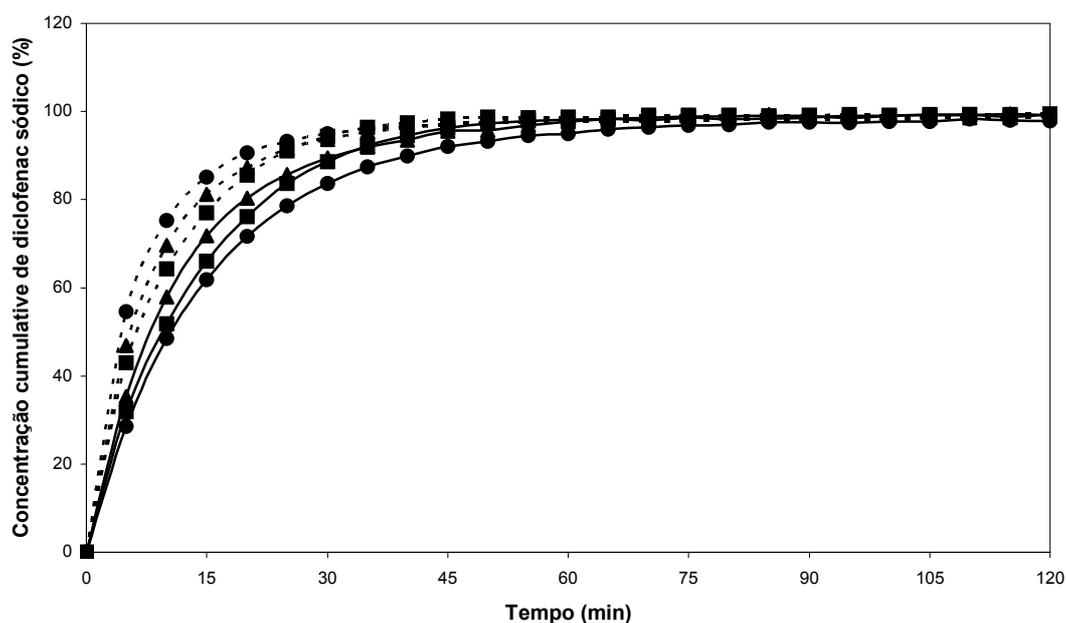
**Figura 59:** Representações em três dimensões da superfície de pellets obtidas por profilometria laser. A, C, E – F#013, F#014 e F#015 produzidos com solução hidroalcoólica 20%. B, D, F – F#013, F#014 e F#015 produzidos com solução hidroalcoólica 50%.

### 3.2.7 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

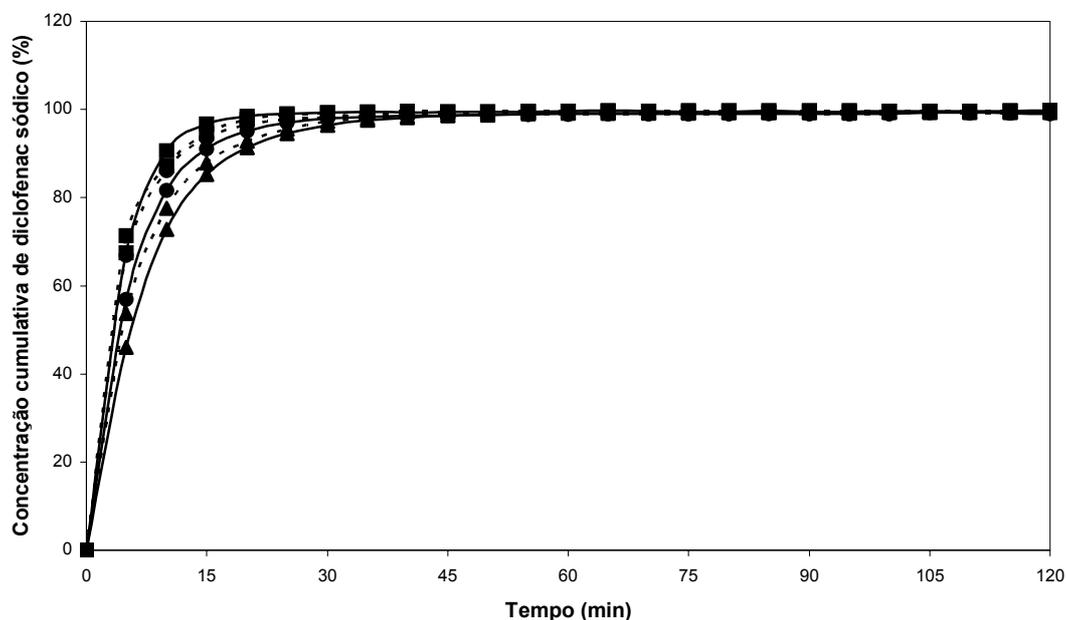
Os *pellets* produzidos foram submetidos a ensaios de dissolução em meio de solução tampão fosfato pH 7,4. Observou-se que a libertação do diclofenac sódico a partir dos *pellets* foi imediata, não se registou diferenças significativas entre as formulações controlo (sem adição de quitosano) e teste (com adição de quitosano) (Figura 60 – 62).



**Figura 60:** Perfil de dissolução cumulativa de diclofenac sódico a partir de pellets contendo lactose mono-hidratada e diferentes concentrações de quitosano (zero ■, baixa ● e alta ▲), produzidos com diferentes líquidos de granulação (solução hidroalcoólica 20% —, solução hidroalcoólica 50% ---).



**Figura 61:** Perfil de dissolução cumulativa de diclofenac sódico a partir de pellets contendo fosfato tricálcico e diferentes concentrações de quitosano (zero ■, baixa ● e alta ▲), produzidos com diferentes líquidos de granulação (solução hidroalcoólica 20% —, solução hidroalcoólica 50% ---).



**Figura 62:** Perfil de dissolução cumulativa de diclofenac sódico a partir de pellets contendo  $\beta$ -ciclodextrina e diferentes concentrações de quitosano (zero ■, baixa ● e alta ▲), produzidos com diferentes líquidos de granulação (solução hidroalcoólica 20% —, solução hidroalcoólica 50% ---).

Durante os ensaios de dissolução não foi observado qualquer intumescimento ou aumento do tamanho dos *pellets*. A observação mais interessante foi a não desagregação das multi-unidades durante todo o tempo de dissolução. Verificou-se que os *pellets* se mantiveram íntegros ao fim do ensaio de dissolução (720 horas), ou seja, a integridade das estruturas foi visualmente mantida. Num estudo anterior (**Tapia et al., 1993**), foi investigado a propriedade de libertação prolongada de *pellets* de quitosano. O quitosano foi incluído na formulação na forma de solução durante a preparação das massas húmidas para extrusão. Naquele estudo foi utilizado um quitosano de marca Sea Cure<sup>®</sup> 242 (Protan Ind.) de viscosidade entre 20 – 200 mPa·s e de massa molecular mediana. Observou-se um efeito retardante na libertação do princípio activo modelo (diclofenac sódico) que foi imputado ao comportamento do polímero em meio de dissolução pH 7,4. Semelhantemente ao observado no presente trabalho, **Tapia et al. (1993)** verificaram não existir aumento do tamanho das unidades ou o intumescimento durante o ensaio de dissolução (a desagregação não foi mencionada). Este comportamento foi atribuído à pequena concentração do polímero na formulação.

De acordo com estudos citados anteriormente neste capítulo, seria provável o colapso da estrutura do aglomerado devido ao efeito desagregante atribuído ao quitosano. No entanto, foi mantida a integridade estrutural das multi-unidades. **Nigalaye et al. (1990)** reportou a utilização de *carbomer 934P* em associação com o quitosano com o propósito de reduzir o efeito desagregante da forma farmacêutica. No presente estudo, a povidona foi inicialmente incluída na formulação como um ligante secundário a fim de melhorar a consistência de massas húmidas e permitir o processo de extrusão e esferonização. No entanto, de acordo com o comportamento dos *pellets* durante os teste de dissolução, pode-se supor que a povidona tenha excedido a sua função e actuado como opositor à actividade desagregante do quitosano.

Numa tentativa de sustentar a libertação do diclofenac sódico a partir de *pellets* contendo quitosano, foi incluído um agente acidificante (2% p/p) na formulação de *pellets* contendo nível zero (0%) e alto (16%) do polímero. Esta opção baseou-se no facto de que, em meio acidificado, o quitosano absorve água formando uma estrutura pseudo-gelificada capaz de promover a prolongação de um princípio activo. O agente acidificante escolhido foi o ácido

cítrico. É sabido que o ácido cítrico e o quitosano são capazes de formar um complexo solúvel em água que resulta numa estrutura gelificada (Nigalaye *et al.*, 1990). Usando esta técnica, Nigalaye *et al.* (1990) compararam a libertação da teofilina a partir de comprimidos matriciais contendo quitosano numa concentração de 10% em peso e outros contendo quitosano na mesma concentração, incluindo-se ácido cítrico em concentrações de 5, 8 e 10% em peso. O princípio utilizado por Nigalaye *et al.* (1990) e neste trabalho se baseou na criação de um microambiente acidificado por acção do ácido cítrico, promovendo a formação da barreira gelificada de quitosano além de potencializar o efeito de prolongação do fármaco pela formação de complexo ácido cítrico/quitosano.

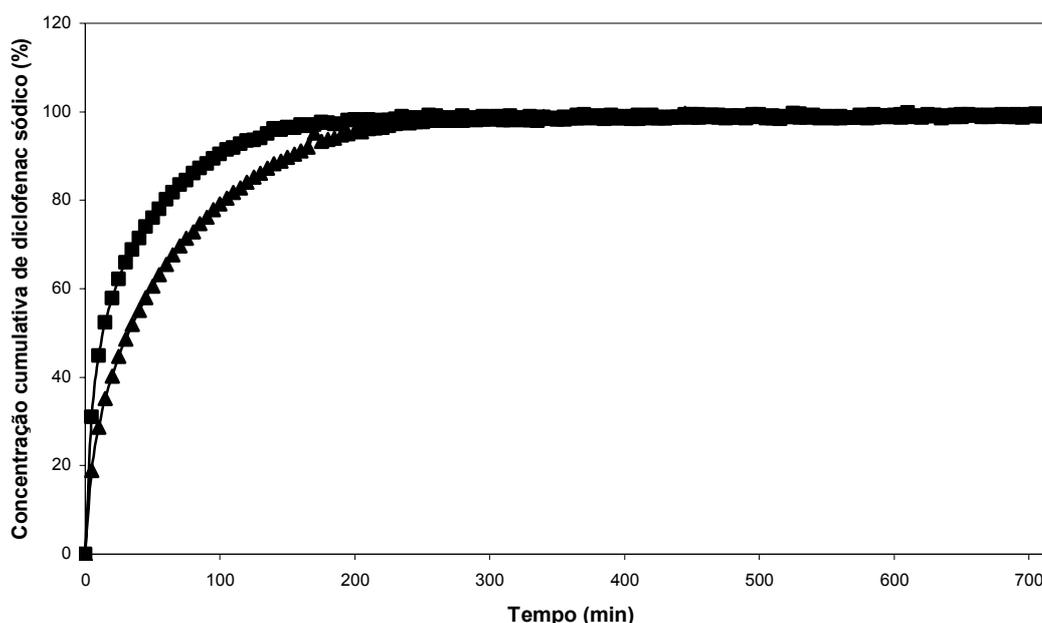
Os *Pellets* contendo ácido cítrico foram produzidos por extrusão e esferonização de acordo com os mesmos parâmetros e considerações utilizados para a produção de *pellets* descrita anteriormente na secção 2.2 deste capítulo. Utilizou-se como líquido de granulação uma solução hidroalcoólica 50% v/v. As formulações de *pellets* contendo ácido cítrico e quitosano são apresentadas na Tabela 21. Os *pellets* da fracção 1000 – 1400  $\mu\text{m}$  foram submetidos ao ensaio de dissolução tal como descrito anteriormente. Os resultados de dissolução foram comparados aos obtidos para os *pellets* congéneres sem a inclusão de ácido cítrico (Figura 63).

Tabela 21: Formulações de *pellets* contendo ácido cítrico.

Formulação	Diclofenac sódico	Celulose microcristalina	Povidona	Lactose mono-hidratada	Quitosano	Ácido cítrico
C#001a	10	50	2	36	0	2
F#016a	10	50	2	20	16	2

Comparativamente, houve um melhoramento da prolongação da libertação do diclofenac sódico a partir de *pellets* de quitosano contendo ácido cítrico. Os *pellets* controlo que incluem o agente acidificante mostraram-se menos eficientes em sustentar a libertação do princípio activo. A avaliação da dissolução permitiu concluir que o ácido cítrico proporciona a diminuição do pH do microambiente no interior do *pellet* levando a uma libertação mais lenta do diclofenac sódico, cuja solubilidade é dependente do pH do meio. Para os *pellets* que incluíam o quitosano e o ácido cítrico, a libertação foi melhorada comparativamente ao resultado obtido

para *pellets* controlo com adição do agente acidificante e para *pellets* com apenas quitosano. Esta observação permite supor a ocorrência da acção sinérgica entre o ácido cítrico e o quitosano. Os resultados obtidos por **Nigalaye et al. (1990)** para comprimidos matriciais mostraram que a inclusão de quitosano em concentração inferior a 10% não levou à libertação prolongada da teofilina. Apenas concentrações de quitosano superiores a 50% permitiram a não desagregação do sistema matricial. Num outro trabalho, **Swayanagi et al. (1982)** observaram que o prolongamento da libertação do fármaco modelo foi apenas possível para concentrações de quitosano superiores a 80% do peso do comprimido. Tal como explicitado anteriormente nesta secção, apesar de uma concentração de quitosano (16% p/p), os *pellets* produzidos com qualquer um dos líquidos de granulação mostraram-se íntegros no final do teste de dissolução de 12 horas num meio de solução tampão fosfato de pH 7,4. Os *pellets* que incluíam ácido cítrico demonstraram o mesmo comportamento após o término da dissolução. A concentração de quitosano de 16% não se mostrou suficiente para promover qualquer alteração do perfil de dissolução de diclofenac sódico. No entanto, a associação com um agente acidificante como o ácido cítrico demonstrou uma acção sinérgica entre os dois componentes, resultando num prolongamento comedido do princípio activo.



**Figura 63:** Perfil de dissolução cumulativa de diclofenac sódico a partir de pellets contendo lactose mono-hidratada, diferentes concentrações de quitosano (zero ■ e alta ▲), ácido cítrico, produzidos com solução hidroalcoólica 50% como líquidos de granulação.

### 3.2.8 CARACTERIZAÇÃO DA LIBERTAÇÃO

A fim de caracterizar a liberação do diclofenac sódico a partir de *pellets* que incluíam quitosano e ácido cítrico, foi inicialmente aplicado o modelo de Higuchi (**Higuchi, 1963**) (**Equação 15**).

$$%Q = kt^{0,5}$$

**Equação 15**

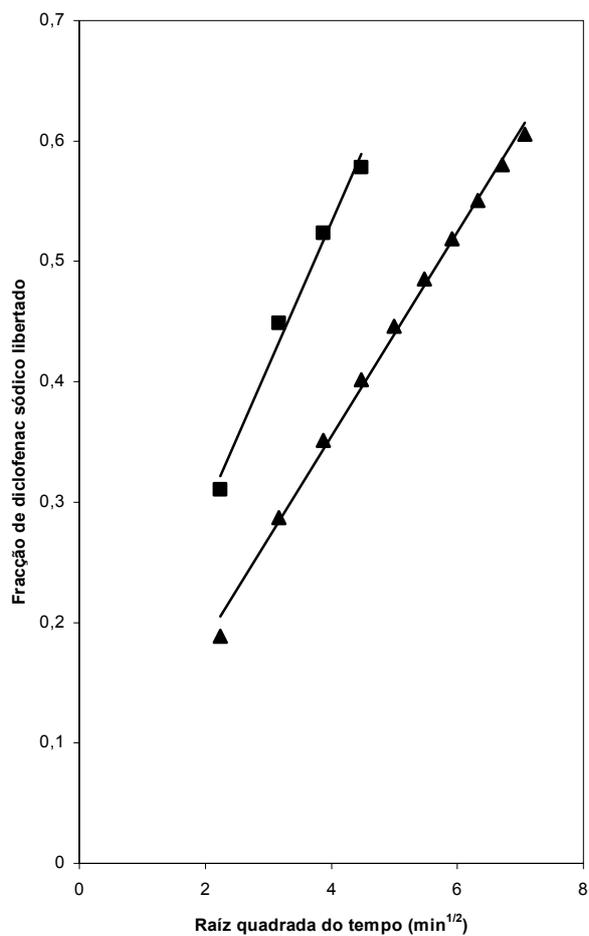
Onde %Q é a proporção de princípio activo libertado no tempo  $t$ ,  $k$  é a constante cinética de liberação. Segundo este modelo, uma relação linear entre a fracção de princípio activo libertado e a raiz quadrada do tempo demonstra a ocorrência de um processo de difusão do princípio activo. Para melhor caracterizar a liberação, foram utilizados os primeiros 60% de fármaco libertado. As representações gráficas do modelo de Higuchi para a liberação do fármaco a partir de *pellets* controlo (C#001a) e activos (F#016a) são apresentadas na **Figura 64**. As regressões lineares obtidas mostram coeficientes de determinação de 0,987 e 0,997 para *pellets* controlo e *pellets* activos, respectivamente.

Um outro modelo sugerido por **Korsmeyer & Peppas (1981)** aplica a **Equação 16** para a fracção de princípio activo libertado em função do tempo.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad \text{Equação 16}$$

Onde  $M_t$  é a quantidade de princípio activo libertado no tempo  $t$ ,  $M_\infty$  é a quantidade nominal total de princípio activos,  $M_t/M_\infty$  é a fracção de princípio activo libertado dentro do limite de 0,1 – 0,6 no tempo  $t$ ,  $k$  é a constante cinética que incorpora as propriedades do sistema polimérico e do princípio activo, e  $n$  é o coeficiente de libertação do fármaco que é usado para caracterizar o mecanismo de transporte.

A aplicação do referido modelo para a fracção de diclofenac libertado entre 0,1 e 0,6 a partir de *pellets* controlo e activo mostrou valores de  $n$  de 0,452 e 0,497, respectivamente. Diante destes valores para o coeficiente de difusão, é razoável assumir que a libertação de diclofenac sódico se processou por difusão Fickiana visto estes coeficientes terem sido próximos de 0,5. No entanto, **Ritger & Peppas (1987a, b)** demonstraram que este modelo é apenas aceitável para filmes poliméricos e que para o caso de partículas esféricas como os *pellets* a correcta interpretação seria a adopção de um coeficiente de 0,43 para representar um transporte de difusão Fickiana. Assim, considera-se que os *pellets* controlo e os *pellets* activos que incluem o agente acidificante demonstram uma libertação caracterizada por um mecanismo de transporte anómalo ou não-Fickiano.



**Figura 64:** Representação gráfica de Higuchi mostrando a fração de diclofenac sódico libertado em função da raiz quadrada do tempo, a partir de pellets contendo lactose mono-hidratada, diferentes concentrações de quitosano (0% - ■ e 16% - ▲), ácido cítrico, e produzidos com solução hidroalcoólica 50% como líquido de granulação.

#### 4 CONCLUSÃO

O processo de extrusão e esferonização para massas húmidas de formulações contendo o quitosano, revelou a necessidade da adição de um excipiente aglutinante adicional com o propósito de melhorar a consistência das massas e assim tornar o processo viável. Para este propósito, a povidona foi incluída como um aglutinante secundário que permitiu a produção de *pellets* com soluções hidroalcoólicas como líquidos de granulação.

A composição do líquido de granulação não afectou directamente a porosidade dos *pellets* embora a solubilidade aquosa dos excipientes de preenchimento tenha influenciado esta característica. O fosfato tricálcico, o excipiente de preenchimento de menor solubilidade nos líquidos de granulação, resultou em *pellets* mais porosos. Em termos de esfericidade das multi-unidades, apenas a composição do líquido de granulação revelou alguma influência sobre esta característica.

O estudo revelou que o aumento da fracção de água no líquido de granulação aumentou a resistência mecânica das multi-unidades. A inclusão de quitosano na formulação conduziu a *pellets* de maior dureza, embora o aumento da concentração tenha afectado negativamente a densidade e a resistência mecânica dos aglomerados.

A inclusão da povidona na formulação de *pellets* de quitosano demonstrou-se importante não apenas para a produção dos *pellets* mas também porque permitiu a preservação da estrutura dos aglomerados contrariando as propriedades de desagregação do quitosano.

Não foram obtidos perfis de dissolução aceitáveis que indicassem uma libertação prolongada do princípio activo. Mesmo para uma concentração de 16% p/p de quitosano na formulação, a libertação do diclofenac sódico foi imediata e igual à libertação deste a partir dos *pellets* sem a adição do polímero. Assim, deduz-se que o quitosano não absorva água e intumescça em tempo suficiente para garantir a formação da estrutura pseudo-gelificada que prolongaria a libertação do princípio activo. Uma consideração válida é a possibilidade de que a concentração de quitosano na formulação não seja suficiente para garantir a formação da

barreira gelificada. Este facto poderá estar relacionado com as características físico-químicas do quitosano utilizado nomeadamente, o baixo peso molecular e a viscosidade.

A inclusão na formulação de um acidificante pode ser usado como agente formador da barreira gelificada com o quitosano. Foi possível obter alguma prolongação da libertação do diclofenac sódico com a inclusão de 2% p/p de ácido cítrico à formulação de *pellets* contendo 16% de quitosano. Deduz-se que a hidratação e formação do gel de quitosano seja dependente da concentração do agente acidificante. A libertação do princípio activo pode, assim, ser prolongada ajustando-se a concentração destes dois componentes da formulação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bechgaard, H., Hegermann Nielsen, G., 1978. Controlled-release multiple-units and single-unit doses. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 4, 53-67.

Conine, J.W., Hadley, H.R., 1970. Preparation of small solid spheres. *Drug Cosmet. Ind.*, 106, 38-41.

Dyer, A.M. Khan, K.A., Aulton, M.E., 1994. Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of *pellets* prepared by extrusion-spheronisation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20(20), 3045-3068.

Elbers, J.A.C., Bakkenes, H.W., Fokkens, J.G., 1992. Effect of amount and composition of granulation liquid of mixing, extrusion and spheronisation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18(5), 501-517.

Fekete R., Effect of the formulation parameters on the characteristics of *pellets*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24(11), 1073-1076 (1998).

Felt, O., Buri, P., Gurny, R., 1998. Chitosan: A unique polysaccharide for drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24(11), 979-993.

Ghebre-Sellassie, I., 1989. *Pharmaceutical pelletisation technology*. Dekker, New York.

Goskonda, S.R., Upadrashta, S.M., 1993. Avicel RC-591/chitosan beads by extrusion-spheronisation technology. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19 (8), 915-927.

Higuchi, T., 1963. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145-1149.

Illum, L., 1998. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm. Res.*, 15, 1326-1331.

Knapczyk, J., Krówczyński, L., Krzek, J., Brzeski, M., Nürnberg, E., Schenk, D., Struszczyk, H., 1989. Requirements of chitosan for pharmaceutical and biomedical application. In: *Chitin and Chitosan - Sources, Chemistry, Biochemistry, Physical Properties and Applications*, Elsevier Applied Science, London, pp 657-663.

Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A., 1981. Effect of morphology of hydrophilic polymer matrices on the diffusion and release of water soluble drugs. *J. Membrane Sci.*, 9, 211-227.

Kristmundsdóttir, T., Ingvarsdóttir, K., Saemundsdóttir, G., 1995. Chitosan matrix tablets: The influence of excipients on drug release. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21(13), 1591-1598.

Millili, G.P., Schwartz, J.B., 1990. The strength of microcrystalline cellulose *pellets*: the effect of granulating with water / ethanol mixtures. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16, 1411-1426.

Miyazaki, S., Ishii, K., Nadai, T., 1981. The use of chitin and chitosan as drug carriers. *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 3067-3069.

Nigalaye, A.G., Adusumilli, P., Bolton, S., 1990. Investigation of prolonged drug release from matrix formulations of chitosan. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16 (3), 449-467.

Paul, W., Sharma, C.P., 2000. Chitosan, a drug carrier for the 21<sup>st</sup> century: a review. *S.T.P. Pharma Sci.*, 10(1), 5-22.

Podczec, F., Newton, J.M., 1994. A shape factor to characterise the quality of spheroids. *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, 82-85.

Podczec, F., Rahman, S.R., Newton, J.M., 1999. Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of *pellets* using image analysis. *Int. J. Pharm.*, 192, 123-138.

Reynolds, A.D., 1970. A new technique for the production of spherical particles. *Mfg Chem. Aerosol News*, 41, 40-43.

Ritger, P.L., Peppas, N.A., 1987a. A simple equation for description of solute release. I: Fickian and non-Fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J. Controlled Release*, 5, 23-36.

Ritger, P.L., Peppas, N.A., 1987b. A simple equation for description of solute release. II: Fickian and anomalous release from non-swelling devices. *J. Controlled Release*, 5, 37-42.

Salako, M., Podczec, F., Newton, J.M., 1998. Investigation into the deformability and tensile strength of *pellets*. *Int. J. Pharm.*, 168, 49-57.

Sawayanagi, Y., Nambu, N., Nagai, T., 1982. Use of chitosan for sustained release preparations of water-soluble drugs. *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 4213-4215.

Shipway, P.H., Hutchings, I.M., 1993. Fracture of brittle spheres under compression and impact loading. II. Results for lead-glass and sapphire spheres. *Phil. Mag.*, A67, 1405-1421.

Sousa, J.J., Sousa, A., Podczeck, F., Newton, J.M., 2002, Factors influencing the physical characteristics of *pellets* obtained by extrusion-spheronisation. *Int. J. Pharm.*, 232, 91-106.

Tapia, C., Buckton, G., Newton, J.M., 1993. Factors influencing the mechanism of release from sustained release matrix *pellets*, produced by extrusion/spheronisation. *Int. J. Pharm.*, 92, 211-218.

Upadrashta, S.M., Katikaneni, P.R., Nuessle, N.O., 1992. Chitosan as a tablet binder. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18(15), 1701-1708.

USP 24-NF 19, US Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD, 2000.







## 1 INTRODUÇÃO

A goma xantana é um heteropolissacárido de alto peso molecular produzido por um processo de fermentação de um hidrato de carbono pela *Xanthomonas campestris*. Possui um caráter aniônico e contem unidades D-glucose e D-manose como unidades hexose dominantes associadas a unidades de ácido D-glucurónico. A cadeia polimérica da goma xantana é rígida e pode existir em solução como moléculas de simples, dupla ou tripla hélice que interagem entre si formando uma rede complexa de arranjo frouxo. A elevada viscosidade e as propriedades gelificantes de soluções pseudo-plásticas de goma xantana tornam este polímero de grande utilidade como agente aglutinante em processo de granulação por via húmida e como agente gelificante em formulações matriciais hidrofílicas para libertação prolongada de um princípio activo.

Este polímero tem tido importante papel em sistemas de libertação matriciais de uso oral para libertação controlada do princípio activo. Para além disto, a goma xantana tem-se revelado uma boa candidata à formulações matriciais hidrófilas de elevado interesse aos níveis farmacêutico e económico, comparativamente a outros polímeros, nomeadamente a hipromelose.

A capacidade de prolongamento da libertação de um princípio activo pela goma xantana é elevada sobretudo quando em comparação com outros polímeros. No entanto, dentro do intervalo de força iónica do tracto gastrointestinal (0,01 – 0,12), a concentração salina afecta a libertação do princípio activo a partir de uma matriz de goma xantana. A taxa de libertação de um princípio activo, que ocorre predominantemente por um processo de erosão, é maior num meio de mais baixa força iónica e menor num meio de mais alta força iónica (Ingani & Moës, 1988; Lu *et al.*, 1991; Dhopeswarkar & Zatz, 1993; Talukdar & Plaizier-Vercammen, 1993; Sujja-areevath *et al.*, 1996; Talukdar *et al.*, 1996; Talukdar & Kinget, 1997; Talukdar *et al.*, 1998).

Apesar da pouca atenção que tem sido dada à utilização da goma xantana na libertação de princípios activos, este polímero é frequentemente utilizado em formulações de suspensões

aquosas (**Kovacs, 1973; Bumphrey, 1986**) e empregado na indústria alimentar como hidrocolóide ou como agente espessante na indústria cosmética (**Howe & Flowers, 2000**).

Tal como exposto anteriormente, a goma xantana tem sido avaliada como agente para libertação prolongada de princípios activos a partir de comprimidos matriciais sem, no entanto, apresentar qualquer aplicação em formas multi-unidades, nomeadamente *pellets*. **Ingani & Moës (1988)** apresentaram dados relativos a vários factores capazes de influenciar a libertação *in vitro* de teofilina ou cloreto de potássio a partir de comprimidos matriciais contendo a goma xantana como agente condicionador de libertação. Estes autores apontam a concentração de goma xantana nos comprimidos, o pH do meio de dissolução e a força de compressão aplicada para produção dos comprimidos como factores que não resultaram em efeitos significativos sobre a taxa libertação (de ordem zero) da teofilina. O principal factor de efeito relevante foi a área superficial inicial dos comprimidos matriciais. Foi ainda concluído que a força iónica do meio de dissolução não apresentou qualquer influência na libertação do princípio activo.

Num estudo similar, **Lu et al. (1991)** concluíram que a libertação da teofilina a partir de comprimidos matriciais contendo 50% de goma xantana e 50% do princípio activo se processou segundo uma constante de ordem zero independentemente do pH do meio. O mesmo foi observado numa série de trabalhos de avaliação da goma xantana como agente de controlo de libertação de um princípio activo a partir de comprimidos matriciais (**Talukdar & Plaizier-Vercammen, 1993; Talukdar et al., 1996; Talukdar & Kinget, 1997; Talukdar et al., 1998**). Nestes estudos concluiu-se que a libertação de um princípio activo foi independente do pH meio de dissolução, da presença de surfactantes, da força de compressão e da técnica de compactação utilizada. No entanto, a força iónica e a velocidade de rotação do meio de dissolução foram factores de grande influência na libertação de um princípio activo solúvel como a cafeína (**Talukdar & Plaizier-Vercammen, 1993**). Comparativamente à hipromelose, a goma xantana mostra-se mais eficiente na libertação prolongada do princípio activo sem que haja uma libertação imediata inicial, somando-se as vantagens de se obterem libertações mais reprodutíveis e a possibilidade de uma cinética de libertação de ordem zero (**Talukdar et al., 1996 e 1997**). Numa outra comparação entre a utilização da goma xantana e uma hipromelose

em comprimidos matriciais (**Dhopeshwarkar & Zatz, 1993**), observaram-se libertações similares dos princípios activos modelo a partir de matrizes de hipromelose ou de goma xantana para uma menor concentração de goma xantana na formulação.

#### **OBJECTIVO**

O propósito deste capítulo foi investigar a aplicação da goma xantana como um aglutinante na formulação de *pellets* produzidos por extrusão e esferonização, como agente de libertação prolongada de um princípio activo modelo e a avaliação de sua inclusão na formulação sobre as características físicas de *pellets*. Para este propósito, os factores de formulação, nomeadamente a concentração de goma xantana, o tipo de excipiente de preenchimento e o tipo de liquido de granulação foram avaliados no que respeita a influência sobre a densidade, porosidade, tensão mecânica de esmagamento, tamanho, forma, rugosidade de superfície e morfologia de superfície de *pellets*. Adicionalmente, pretendeu-se verificar as propriedades gelificantes da goma xantana quando incluída na formulação de *pellets* submetendo-se as multi-unidades à acção de um meio de dissolução.

## 2 MATERIAIS & MÉTODOS

### 2.1 MATERIAIS

Os materiais utilizados para a preparação de *pellets* foram os mesmos descritos na secção 2.1 do **Capítulo IV** com excepção do polímero hidrófilo. O polímero utilizado foi a goma xantana (Capsifar, LDA). Foram utilizadas soluções hidroalcoólicas (etanol comercial 95%/água desionizada) de diferentes concentrações a 20% e 50% (v/v) como líquidos de granulação para a extrusão e esferonização.

### 2.2 EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO

O processo de extrusão e esferonização foi empregado para a produção de *pellets*. As formulações são apresentadas na **Tabela 22**. Soluções hidroalcoólicas 20 ou 50% v/v foram utilizadas como líquidos de granulação. O processo de extrusão e esferonização utilizado foi o mesmo descrito na secção 2.2 do **Capítulo IV**.

**Tabela 22:** Formulações de *pellets* contendo e contendo goma xantana em diferentes concentrações.

Formulação	Diclofenac sódico	Celulose microcristalina	Povidona	Lactose mono-hidratada	Fosfato tricálcico	β-ciclodextrina	Goma xantana
C#001	10	50	2	38	-	-	0
C#002	10	50	2	-	38	-	0
C#003	10	50	2	-	-	38	0
F#019	10	50	2	34	-	-	4
F#020	10	50	2	-	34	-	4
F#021	10	50	2	-	-	34	4
F#022	10	50	8	16	-	-	16
F#023	10	50	8	-	16	-	16
F#024	10	50	8	-	-	16	16

### 2.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE PELLETS

#### 2.3.1 DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA

A caracterização dos *pellets* foi realizada para as fracções de tamanho 1000 – 1400 µm obtidas por tamisação. O processo de tamisação para a separação das diferentes fracções de *pellets* foi o mesmo descrito em detalhes na secção 2.3.1 do **Capítulo IV**.

### 2.3.2 DENSIDADE PICNOMÉTRICA DAS PARTÍCULAS E POROSIDADE

As densidades das misturas de pós e dos *pellets* de cada formulação foram determinadas por picnometria a gás (Multipycnometer, Quantachome Co., UK) usando *hélio* como gás de trabalho. Os cálculos de densidade picnométrica foram realizados segundo a equação de trabalho (**Equação 7**) apresentada na secção **2.3.2** do **Capítulo IV**. A análise foi realizada em triplicado para cada uma das formulações. A porosidade dos *pellets* foi calculada de acordo com a **Equação 8** apresentada na secção **2.3.2** do **Capítulo IV**.

### 2.3.3 RESISTÊNCIA À FRACTURA

A resistência dos *pellets* à fractura foi determinada utilizando-se um instrumento de teste universal equipado com uma célula de carga de 5 Kg (CT-5, Engineering Systems, Nottingham, UK). Os *pellets* foram pressionados até a detecção da primeira fractura. A carga de fractura foi registada e a força tênsil (ou resistência à fractura) foi calculada de acordo com a **Equação 10** apresentada na secção **2.3.3** do **Capítulo IV**. A análise foi realizada em 50 (cinquenta) *pellets* de cada uma das formulações.

### 2.3.4 ANÁLISE POR IMAGEM

O tamanho e a esfericidade dos *pellets* foram determinados concomitantemente utilizando-se o sistema de análise por imagens e a técnica descritos em detalhes na secção **2.3.4** do **Capítulo IV**. A análise foi realizada em 100 (cem) *pellets* de cada uma das formulações.

### 2.3.5 RUGOSIDADE DE SUPERFÍCIE

Os *pellets* foram analisados por profilometria laser de não-contacto utilizando-se o sistema de análise e a técnica descritos em detalhe na secção **2.3.5** do **Capítulo IV**. O parâmetro razão média pico/vale ( $R_{tm}$ ) foi utilizado para a análise estatística. A análise foi realizada em 6 (seis) *pellets* de cada uma das formulações.

### 2.3.6 MICROSCOPIA

Amostras de *pellets* de cada uma das formulações foram montadas em porta-amostras, revestidos com uma película de ouro e observados num microscópio de varrimento electrónico (Philips XL20, Philips, Eindhoven, The Netherlands).

### 2.3.7 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

Os ensaios de dissolução foram realizados num aparelho de dissolução (VK 7000, Dissolution Testing Station, Vankel, Essex, England) de acordo com a técnica descrita na secção **2.3.6** do **Capítulo IV**. Os ensaios foram realizados em triplicado para cada uma das formulações.

### 2.3.8 DESENHO EXPERIMENTAL

Foram realizadas análises de variância com o propósito de comparar as diversas formulações de *pellets* contendo goma xantana. Foram estabelecidos factores independentes de formulação conforme consta da **Tabela 23**. A concentração de goma xantana e o tipo de diluente variaram em três níveis e o tipo de líquido de granulação variou em dois níveis. As análises de variância (ANOVA) foram realizadas utilizando-se o programa estatístico *SPSS version 12.0* (SPSS Inc., Chicago, USA) com um erro de probabilidade (ou nível de significância) de 0,05 ( $\alpha = 0,05$ ).

**Tabela 23:** Factores para análise de variância.

Concentração de goma xantana	Nível	Concentração (% p/p)	
	Zero	0	
	Baixo	4	
	Alto	16	
Excipiente de preenchimento	Tipo	Densidade (g/cm <sup>3</sup> )	Solubilidade em água (g/L)
	Lactose mono-hidratada	1,54	200,0
	Fosfato tricálcico	3,14	< 1,0
	$\beta$ -ciclodextrina	1,49	18,5
Líquido de granulação	Tipo	Concentração (% v/v)	
	Solução hidroalcoólica A	20	
	Solução hidroalcoólica B	50	

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO

O processamento das massas húmidas das formulações apresentadas contendo uma baixa concentração de goma xantana e preparadas com líquido de granulação solução hidroalcoólica 20% v/v foi bastante difícil devido aos sucessivos bloqueios dos rolos de extrusão. As interrupções do processo de extrusão levaram à obtenção de produtos de extrusão de baixa qualidade (defeitos de superfícies) comprometendo o rendimento da produção.

O processamento de massas húmidas de formulações contendo uma alta concentração do polímero e usando o mesmo líquido de granulação não levou à produção de aglomerados. Esta impossibilidade foi atribuída à alta viscosidade das massas que impediram a rotação dos rolos de extrusão. Esta viscosidade excessiva das massas húmidas contendo 16% em peso de goma xantana pode ser atribuída a dois factores, nomeadamente a concentração do polímero e a presença de povidona na formulação. A inclusão da povidona na formulação de *pellets* contendo quitosano, apresentado no capítulo anterior, permitiu uma maior e melhor consistência da massa húmida sem provocar dificuldades durante a extrusão. No entanto, a inclusão deste aglutinante na formulação de *pellets* contendo goma xantana pode ter exercido efeito aditivo à viscosidade das massas resultando assim, na impossibilidade de continuar o processo. Outro factor ao qual se pode atribuir este comportamento é o tipo de líquido de granulação uma vez que a solução hidroalcoólica 20% possui uma alta fracção de água na qual as componentes goma xantana e povidona são altamente solúveis.

Aquando do processamento de massas húmidas idênticas com solução hidroalcoólica 50% v/v, a extrusão e esferonização decorreram normalmente sem comprometer os produtos intermediários. Assim, contrariamente aos produtos obtidos para as massas contendo goma xantana numa baixa concentração, foram produzidos aglomerados para as massas húmidas de formulações contendo 16% em peso de goma xantana apesar de visualmente se mostrarem de menor qualidade.

### 3.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA

Os resultados para as características físicas dos *pellets* produzidos e as análises de variância (ANOVA) são apresentados nas **Tabelas 24 – 26**.

Tabella 24: Características físicas de pellets controle e pellets contendo goma xantana

Concentração de goma xantana	Excipiente de preenchimento	Líquido de granulação	Densidade picnométrica (g/cm <sup>3</sup> )	Porosidade	Tensão mecânica de esmagamento (MPa)	Fator de esfericidade Aspect ratio	Fator de esfericidade e <sub>R</sub>	Fator de rugosidade R <sub>m</sub> (µm)
Zero	Lactose mono-hidratada	A	1,306	0,160	1,617	1,145	0,50	9,715
		B	1,407	0,095	1,180	1,076	0,61	11,842
	Fosfato tricálcico	A	1,765	0,228	1,619	1,214	0,40	5,390
		B	1,700	0,256	1,445	1,077	0,62	7,380
	β-ciclodextrina	A	1,305	0,144	1,376	1,076	0,60	13,022
		B	1,257	0,175	1,213	1,077	0,60	13,750
Baixo	Lactose mono-hidratada	A	1,450	0,066	1,940	1,088	0,59	12,033
		B	1,466	0,057	2,050	1,094	0,58	13,142
	Fosfato tricálcico	A	1,714	0,224	1,835	1,104	0,57	9,375
		B	1,779	0,195	1,282	1,116	0,55	6,613
	β-ciclodextrina	A	1,427	0,065	1,550	1,098	0,58	10,778
		B	1,466	0,040	2,506	1,103	0,57	11,542
Alto	Lactose mono-hidratada	A	-	-	-	-	-	-
		B	1,481	0,029	1,548	1,111	0,56	10,847
	Fosfato tricálcico	A	-	-	-	-	-	-
		B	1,584	0,136	1,317	1,140	0,51	8,663
	β-ciclodextrina	A	-	-	-	-	-	-
		B	1,455	0,038	1,763	1,126	0,53	11,585

**Tabela 25:** Resultados da Análise de Variância para as características físicas de pellets controle e pellets contendo goma xantana  
 \*Concentração de goma xantana: zero (controle – ausência de polímero), baixo (4% p/p).

Factores e interações	Densidade picnométrica		Porosidade		Tensão mecânica de esmagamento		Factor de esfericidade aspect ratio		Factor de esfericidade e <sub>R</sub>		Factor de rugosidade	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
*Concentração de goma xantana	179,036	< 0,001	314,256	< 0,001	337,191	< 0,001	9,303	0,002	10,475	0,001	0,974	0,328
Excipiente de preenchimento	1157,698	< 0,001	472,047	< 0,001	13,890	< 0,001	48,888	< 0,001	25,692	< 0,001	19,557	< 0,001
Líquido de granulação	6,892	0,015	9,391	0,005	3,088	0,079	83,475	< 0,001	61,233	< 0,001	0,322	0,573
Concentração de goma xantana × Excipiente de preenchimento	40,446	< 0,001	31,110	< 0,001	76,593	< 0,001	28,641	< 0,001	12,740	< 0,001	4,385	0,017
Concentração de goma xantana × Líquido de granulação	9,429	0,005	6,304	0,019	75,439	< 0,001	128,189	< 0,001	96,785	< 0,001	0,982	0,326
Excipiente de preenchimento × Líquido de granulação	8,322	0,002	11,161	< 0,001	84,742	< 0,001	32,024	< 0,001	23,088	< 0,001	0,313	0,733
Concentração de goma xantana × Excipiente de preenchimento × Líquido de granulação	22,164	< 0,001	23,432	< 0,001	78,068	< 0,001	39,331	< 0,001	27,380	< 0,001	1,461	0,240

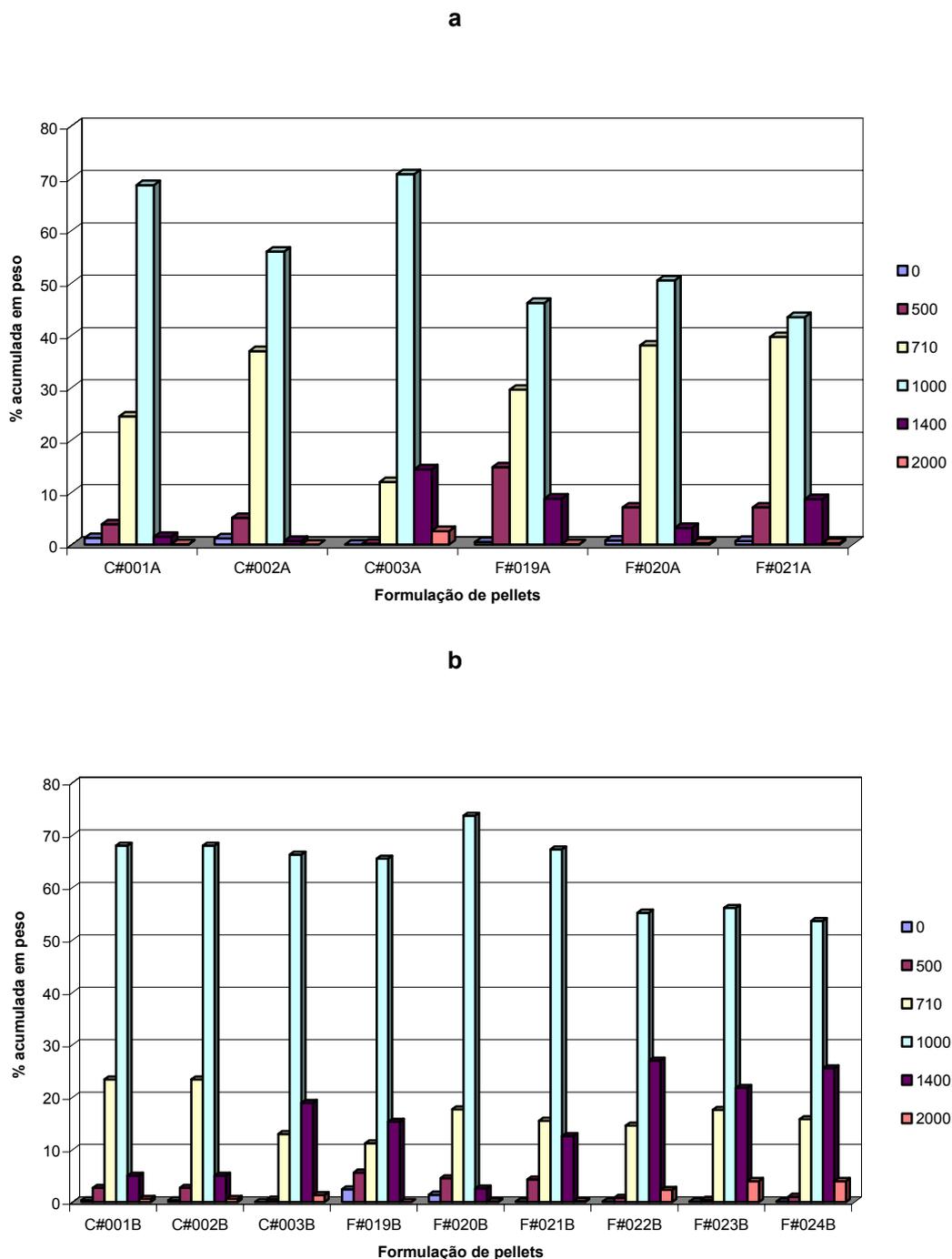
**Tabela 26:** Resultados da Análise de Variância para as características físicas de pellets controlado e pellets contendo goma xantana produzidos com solução hidroalcoólica 50% V/V.

\*Concentração de polímero: Zero (controle - ausência de polímero), baixo (4% p/p), alto (16% p/p). \*\*Excipiente de preenchimento: lactose mono-hidratada, fosfato tricálcico, β-ciclodextrina

Factores e interações	Densidade picnométrica		Porosidade		Tensão mecânica de esmagamento		Factor de esfericidade aspect ratio		Factor de esfericidade e <sub>R</sub>		Factor de rugosidade	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
*Concentração de polímero	57,227	< 0,001	171,665	< 0,001	150,555	< 0,001	51,293	< 0,001	33,343	< 0,001	0,002	0,998
**Excipiente de preenchimento	423,998	< 0,001	289,426	< 0,001	76,405	< 0,001	6,302	0,002	4,092	0,017	9,413	< 0,001
Concentração de polímero × Excipiente de preenchimento	43,173	< 0,001	14,725	< 0,001	62,207	< 0,001	1,463	0,212	2,000	0,093	1,259	0,300

### 3.2.1 DISTRIBUIÇÃO GRANULOMÉTRICA

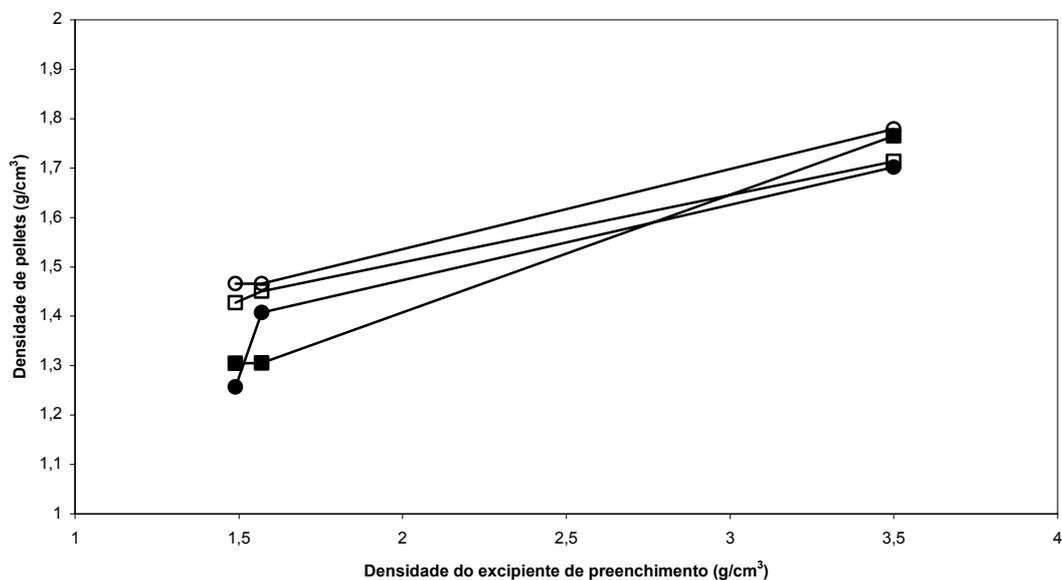
Os resultados obtidos para a distribuição de tamanho de partículas para os *pellets* contendo goma xantana produzidos por extrusão e esferonização são apresentados na **Figura 65**.



**Figura 65:** Distribuição granulométrica para pellets controle e pellets contendo goma xantana.

### 3.2.2 DENSIDADE PICNOMÉTRICA

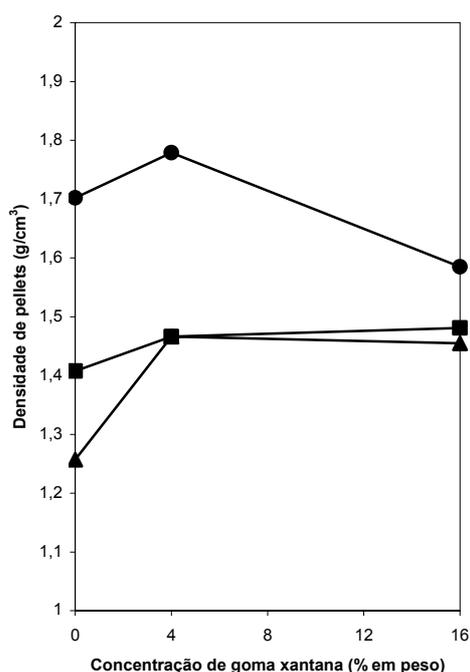
Pela observação da densidade de *pellets* contendo goma xantana e um dos três excipientes de preenchimento, produzidos com líquido de granulação solução hidroalcoólica 20% ou 50% v/v, notou-se que a inclusão de goma xantana numa concentração de 4% em peso resultou num aumento significativo das densidades dos aglomerados para qualquer utilização dos líquidos de granulação (**Figura 66**). No entanto, as diferenças observadas entre os *pellets* produzidos com solução hidroalcoólica 20% e 50% não foram suficientemente esclarecidas visto que a análise de variância revelou uma significância isolada negligenciável para um erro de probabilidade de 0,01 (**Tabela 25**). Verificou-se ainda um baixo valor de “significância prática” (valor parcial do quadrado de *Eta*) ( $\eta_p^2 = 22,3\%$ ) para o tipo de líquido de granulação. O teste de igualdade de erros de variância (teste de Levene) revelou uma significância negligenciável para  $\alpha = 0,01$ , logo as diferenças observadas entre os valores de densidade picnométrica para os *pellets* de diferentes formulações foram devidas a um factor aleatório.



**Figura 66:** Representação da densidade de pellets em função da densidade do excipiente incluído na formulação (■ pellets contendo 0% de goma xantana produzidos com solução hidroalcoólica 20% v/v; ● pellets contendo 0% de goma xantana produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v; □ pellets contendo 4% de goma xantana produzidos com solução hidroalcoólica 20% v/v; ○ pellets contendo 4% de goma xantana produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v).

A análise de variância revelou que o tipo de excipiente de preenchimento foi o factor de maior significância na determinação de diferenças de densidade picnométricas para aqueles aglomerados seguido da concentração de goma xantana. Estes factores de formulação apresentaram respectivamente valores altos de “significância prática” ( $\eta_p^2 = 99,0\%$  para a tipo de excipiente de preenchimento e  $\eta_p^2 = 88,2\%$  para a concentração de goma xantana na formulação). As duplas interações entre factores mostraram-se significativas (**Tabela 25**) sendo a interação concentração de goma xantana e tipo de excipiente de preenchimento, como se poderia prever, a de maior significância e valor parcial do quadrado de *Eta* (77,1%). De maneira geral, os *pellets* que incluíam o fosfato tricálcico foram os de maior densidade picnométrica uma vez que este excipiente é de alta densidade sendo normalmente incluído em formulações com o propósito de aumentar a densidade do produto.

Comparando-se apenas os *pellets* produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v, contendo níveis zero, baixo e alto de goma xantana, e um dos três excipientes de preenchimento, observou-se mais uma vez que a inclusão de fosfato tricálcico aumenta a densidade picnométrica de *pellets* e que a inclusão de goma xantana numa concentração de 16% em peso leva a um ligeiro aumento da densidade dos *pellets* com lactose mono-hidratada ou  $\beta$ -ciclodextrina. Contudo, para os *pellets* que incluíam o fosfato tricálcico ocorreu uma redução da densidade devido, sobretudo, à inclusão deste excipiente numa menor quantidade na formulação mas que permitiu a obtenção de *pellets* de densidade ainda superior aos *pellets* com inclusão de lactose mono-hidratada ou  $\beta$ -ciclodextrina. (**Figura 67**).



**Figura 67:** Representação da densidade picnométrica de pellets em função da concentração de goma xantana (■ pellets contendo lactose mono-hidratada, ● pellets contendo fosfato tricálcico, ▲ pellets contendo β-ciclodextrina).

O teste de Levene para a igualdade de erros de variância revelou-se negligenciável para um erro de probabilidade igual a 0,01 ( $F = 2,905$ ,  $p = 0,029$ ). Assim, as diferenças de desvio padrão observadas para as densidades picnométricas daqueles pellets foram devidas a um factor aleatório. A análise de variância para esta comparação demonstrou que o tipo de excipiente de preenchimento foi o factor de maior significância na determinação de diferenças de densidade picnométrica dos pellets seguido da concentração de goma xantana na formulação (**Tabela 26**). Ambos os factores se revelaram de altas “significâncias práticas” ( $\eta_p^2 = 97,9\%$  para o tipo de excipiente de preenchimento e  $\eta_p^2 = 86,4\%$  para a concentração de goma xantana). A dupla interacção entre estes dois factores de formulação mostrou-se de grande significância na determinação das diferenças ( $\eta_p^2 = 90,6\%$ ).

### 3.2.3 POROSIDADE

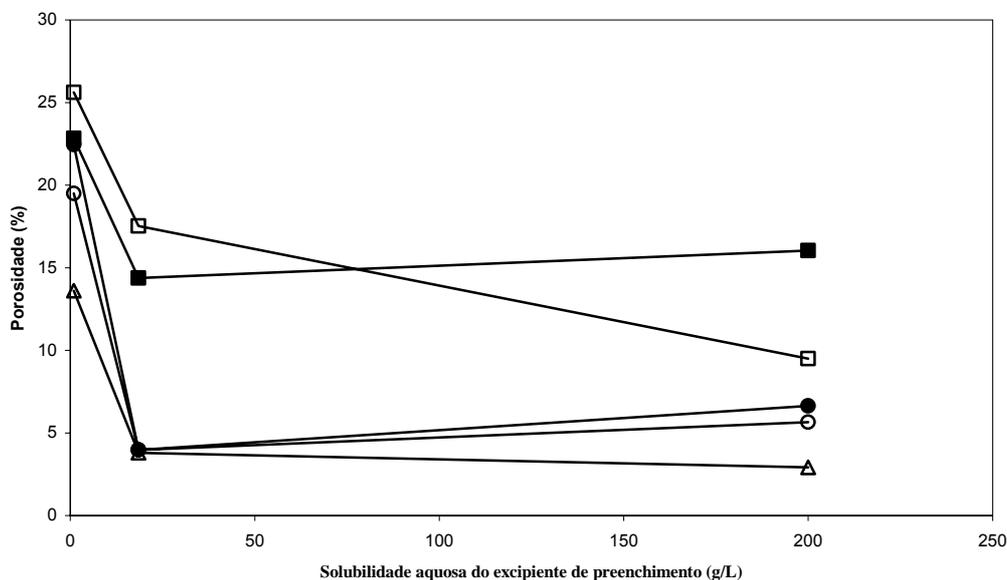
Segundo a análise de variância, todos os factores de formulação exerceram influências significativas sobre a porosidade de pellets contendo goma xantana em níveis zero e baixo, um dos três excipientes de preenchimento e produzidos com solução hidroalcoólica 20 ou 50% v/v.

O tipo de excipiente de preenchimento e a concentração de goma xantana foram os factores de maior preponderância estatística. Os valores de  $F$  (**Tabela 25**) e as respectivas “significâncias práticas” ( $\eta_p^2 = 92,9\%$ ;  $\eta_p^2 = 97,5\%$ ) justificam as relevâncias. O tipo de líquido de granulação foi um factor de significância estatística na determinação de diferenças de porosidade. No entanto, revelou uma baixa “significância prática” ( $\eta_p^2 = 28,1$ ), ou seja, em apenas aproximadamente 28% dos casos o tipo de líquido de granulação consegue explicar diferenças de porosidade. As duplas interações entre factores foram igualmente significativas podendo a interação entre a concentração de polímero e o tipo de líquido de granulação ser negligenciada para um nível de significância de 0,01. A interação entre os dois factores de maior significância estatística, concentração de polímero e o tipo de excipiente de preenchimento, foi a única que revelou um alto valor parcial do quadrado de  $Eta$  ( $\eta_p^2 = 72,2\%$ ) enquanto que as restantes interações demonstraram valores baixo e médio ( $\eta_p^2 = 20,8\%$  para concentração de polímero  $\times$  tipo de líquido de granulação;  $\eta_p^2 = 48,2\%$  para tipo de excipiente de preenchimento  $\times$  tipo de líquido de granulação). A tripla interação entre os factores revelou uma “significância prática” de 68,1%.

O teste de Levene para igualdade de erros de variância mostrou-se estatisticamente não significativo para  $\alpha = 0,01$  ( $F = 2,299$ ;  $p = 0,043$ ), ou seja, não houve violação da hipótese de homocedasticidade, o que leva a acreditar que as diferentes dispersões observadas foram devidas à variações aleatórias.

A inclusão de goma xantana mesmo numa baixa concentração (4% em peso) diminuiu a porosidade dos *pellets* para ambas as utilizações de líquidos de granulação. A goma xantana parece ter permitido uma maior e melhor coesão das massas com consequente diminuição das porosidades dos aglomerados resultantes depois do processo de secagem. Esta hipótese poderá ser confirmada com os resultados obtidos para a inclusão de goma xantana em concentração alta (16% em peso) como se verá mais adiante. Tendo em consideração as solubilidades dos excipientes de preenchimento sobre esta característica dos *pellets* (**Figura 68**), os aglomerados de formulações que incluíam o fosfato tricálcico foram aqueles que se

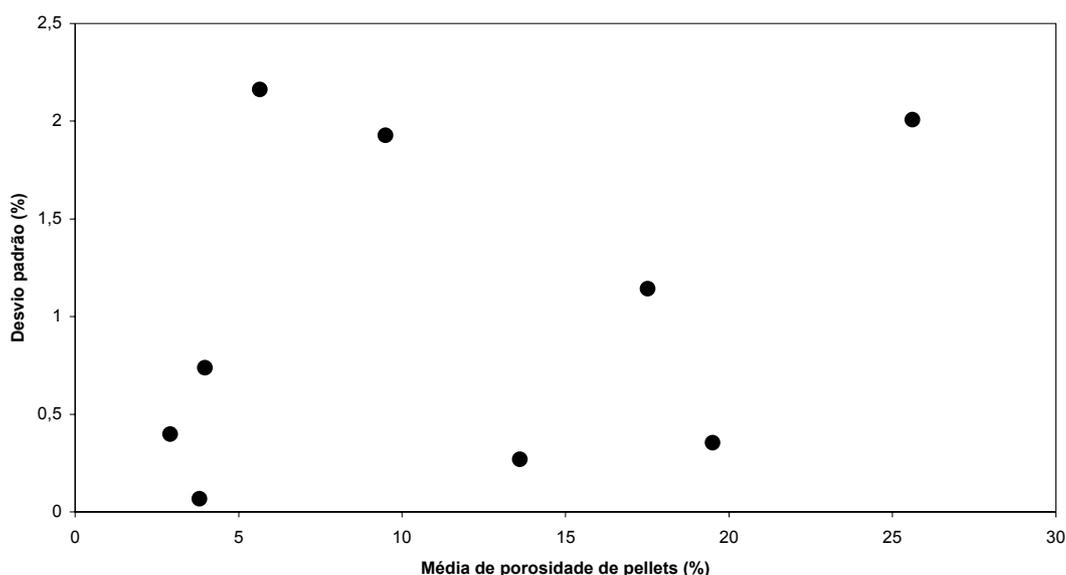
apresentaram mais porosos em consequência da baixa solubilidade deste excipiente nos líquidos de granulação.



**Figura 68:** Representação da porosidade de pellets em função da solubilidade dos excipientes de preenchimento (■ pellets contendo 0% de goma xantana e produzidos com solução hidroalcoólica 20%; ● pellets contendo 4% de goma xantana e produzidos com solução hidroalcoólica 20%; □ pellets contendo 0% de goma xantana e produzidos com solução hidroalcoólica 50%; ○ pellets contendo 4% de goma xantana e produzidos com solução hidroalcoólica 50%; △ pellets contendo 16% de goma xantana e produzidos com solução hidroalcoólica 50%).

Para uma comparação isolada entre os *pellets* produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v contendo goma xantana em níveis zero, baixo e alto de concentração, e um de três excipientes de preenchimento, verificaram-se influências significativas dos factores de formulação sobre a porosidade das multi-unidades (**Tabela 26**). As “significâncias práticas” para os factores revelaram as grandes influências destes na determinação de diferenças de porosidade ( $\eta_p^2 = 95\%$  para a concentração de goma xantana,  $\eta_p^2 = 97\%$  para o tipo de excipiente de preenchimento). De maneira geral, os *pellets* que não incluíam o polímero na formulação foram os de maior porosidade e aqueles que incluíam a goma xantana numa concentração de 16% em peso foram os de menor porosidade. Por outro lado, os *pellets* que incluíam o fosfato tricálcico ou a lactose mono-hidratada foram respectivamente os de maior porosidade e os de menor porosidade.

O teste de Levene para a análise anterior revelou-se não significativo para um  $\alpha = 0,01$  ( $F = 2,672$ ;  $p = 0,040$ ). Assim, a hipótese de homocedasticidade foi aceite sugerindo que as diferenças de desvio padrão para os grupos observados foram devidas a uma variação aleatória quando não se observou qualquer relação provável para os desvios padrões das médias de porosidade dos *pellets* em função das respectivas médias (**Figura 69**).



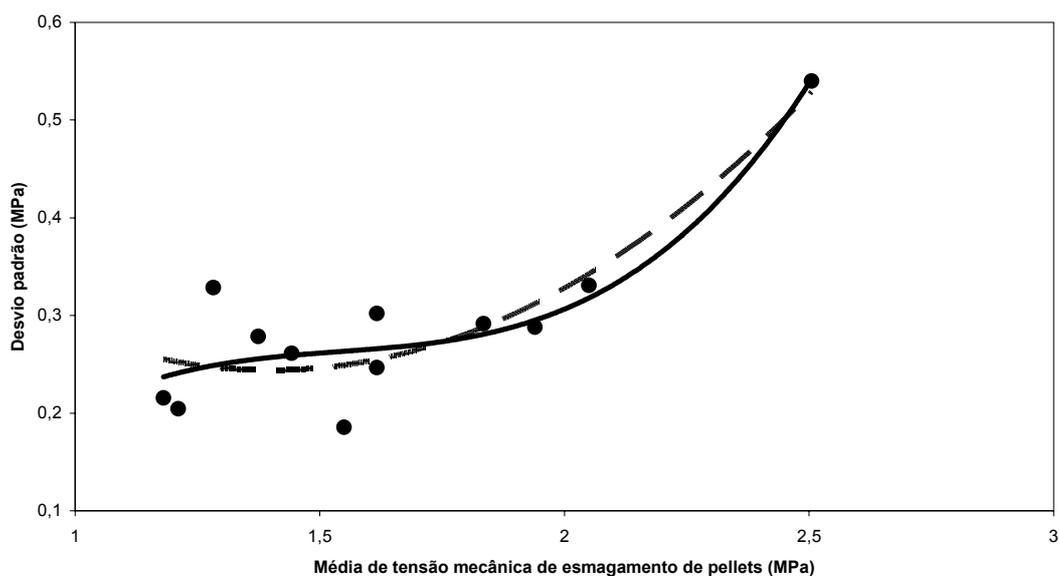
**Figura 69:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de porosidade de *pellets* controlo, *pellets* contendo goma xantana 4% p/p e *pellets* contendo goma xantana 16% p/p em função das respectivas médias.

### 3.2.4 RESISTÊNCIA À FRACTURA

A análise da tensão mecânica de esmagamento de *pellets* controlo e *pellets* contendo goma xantana 4% p/p, produzidos com solução etánolica 20 ou 50%, contendo um dos três excipientes de preenchimento, revelou factos distintos. Para os *pellets* controlo (sem adição do polímero), a preparação com a utilização de solução hidroalcoólica 20% proporcionou, para todos os casos, a obtenção de *pellets* mais resistentes à fractura para os diferentes excipientes de preenchimento. Por outro lado, para os *pellets* que incluíam a goma xantana numa concentração de 4% em peso na formulação foi observado o contrário. Ressalta-se que, os *pellets* que incluíam a goma xantana naquela concentração foram, globalmente, mais resistentes à fractura qualquer que fosse o tipo de líquido de granulação utilizado na produção.

Seria de se esperar que os *pellets* que incluíam a goma xantana fossem mais resistentes à fractura visto que foram os *pellets* de menor porosidade comparativamente aos *pellets* controlo.

Para a análise de *pellets* apresentados no parágrafo anterior, o teste de Levene para igualdade de erros de variância mostrou-se significativo ( $F = 9,255$ ;  $p < 0,001$ ) violando assim a hipótese de homocedasticidade. A hipótese de que as diferenças de desvio padrão para as médias de tensão mecânica de esmagamento de *pellets* dos grupos observados foram devidas a uma variação não aleatória são confirmadas pela relação observada na dispersão dos valores de desvio padrão em função das médias (**Figura 70**). Numa análise simples, verifica-se que a regressão cúbica se ajusta melhor aos pontos e apresenta um coeficiente de determinação ( $R^2$ ) de 0,818 enquanto que uma regressão quadrática apresenta um  $R^2 = 0,793$ .

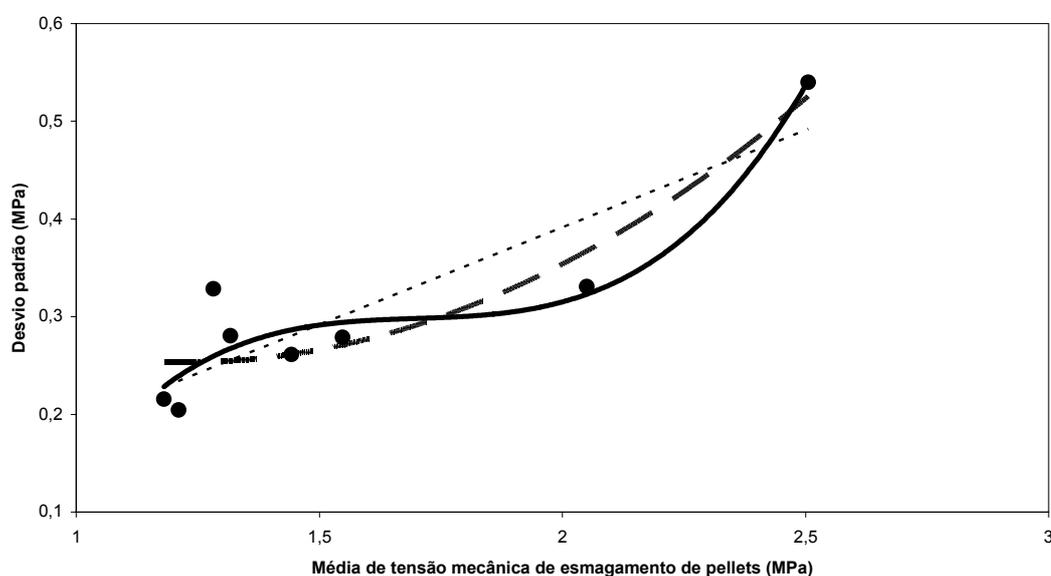


**Figura 70:** Representação da dispersão dos desvios padrões das médias de tensão mecânica de esmagamento de *pellets* controlo e *pellets* contendo goma xantana 4% p/p em função das respectivas médias (linha tracejada: regressão quadrática; linha cheia: regressão cúbica).

A violação de homocedasticidade não impede a análise de variância visto os  $n$  serem iguais. A ANOVA (**Tabela 25**) revelou que o tipo de líquido de granulação foi um factor não significativo na determinação das diferenças de tensão mecânica de esmagamento dos *pellets* observados. No entanto, a presença da goma xantana e o tipo de excipiente de preenchimento foram isoladamente decisivos na determinação das diferenças de resistência dos *pellets*. A

concentração do polímero foi o factor de maior preponderância, como prova o alto valor de  $F$  (337,191), apesar de apresentar uma média “significância prática” ( $\eta_P^2 = 36,4\%$ ). As duplas e a tripla interações entre os factores mostraram-se estatisticamente significativas mas de baixas “significâncias práticas” ( $\eta_P^2 = 20,7\%$  para a dupla interação concentração de polímero e tipo de excipiente de preenchimento,  $\eta_P^2 = 11,4\%$  para a dupla interação concentração de polímero e tipo de líquido de granulação,  $\eta_P^2 = 22,4\%$  para a dupla interação tipo de excipiente de preenchimento e tipo de líquido de granulação e  $\eta_P^2 = 21,0\%$  para a tripla interação entre os factores).

Comparando-se os *pellets* produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v que incluíam a goma xantana em diferentes níveis de concentração (zero, baixo e alto) e um de três excipientes de preenchimento, verificou-se a violação da hipótese de igualdade de variância entre os diferentes grupos de multi-unidades observados ( $F = 8,523$ ,  $p < 0,001$ ).

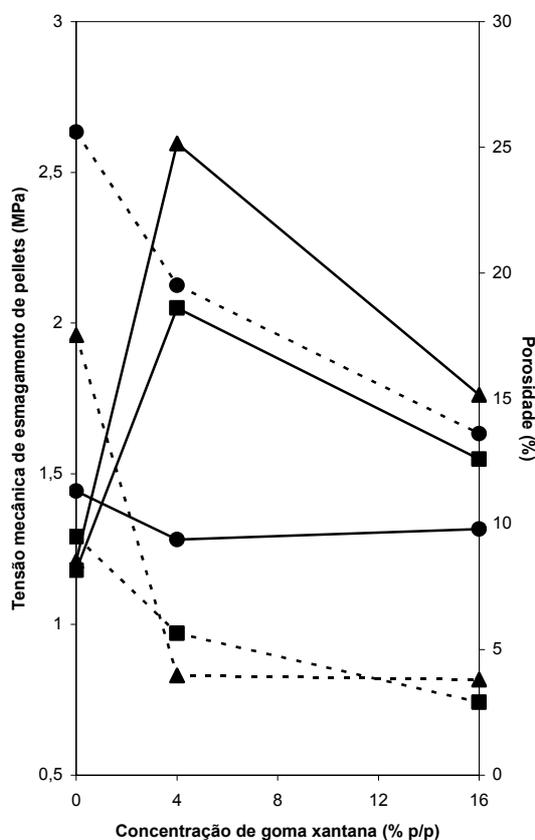


**Figura 71:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de tensão mecânica de esmagamento de *pellets* controlo, *pellets* contendo goma xantana 4% p/p e *pellets* contendo goma xantana 16% p/p em função das respectivas médias (linha pontuada: regressão linear; linha tracejada: regressão quadrática; linha cheia: regressão cúbica).

A **Figura 71** apresenta a dispersão dos desvios padrão das médias de tensão mecânica de esmagamento de *pellets* em função das respectivas médias e revela que, associada ao

observado no teste de Levene, as diferenças de desvio padrão foram provavelmente devidas a uma variação não aleatória sendo a regressão cúbica de  $R^2 = 0,9066$  a que melhor se ajusta aos pontos seguida da regressão quadrática ( $R^2 = 0,8505$ ) e, por fim, da regressão linear ( $R^2 = 0,7912$ ).

A inclusão de goma xantana na formulação de *pellets* resultou em aglomerados mais resistentes à fractura. No entanto, o aumento da concentração do polímero na formulação não foi acompanhado por um aumento concomitante da tensão mecânica de esmagamento. Resultado idêntico foi observado para os *pellets* produzidos com a inclusão de quitosano na formulação (**Capítulo V**). Apenas para os *pellets* controlo, a inclusão de fosfato tricálcico resultou em aglomerados mecanicamente mais resistentes que seus congêneres. Quando se procedeu a inclusão de goma xantana para substituição parcial do excipiente de preenchimento, os *pellets* mais resistentes foram aqueles que incluíam a  $\beta$ -ciclodextrina e os menos resistentes aqueles que incluíam o fosfato tricálcico para qualquer das concentrações de goma xantana incluída na formulação (**Figura 72**). Apenas para estes casos houve consistência relacionada com as porosidades dos aglomerados e as solubilidades aquosas dos excipientes de preenchimento. Como previsto, os *pellets* menos resistentes foram aqueles que incluíam fosfato tricálcico na formulação por serem mais porosos e este excipiente ser o menos solúvel em qualquer dos componentes do líquido de granulação. A explicação de que a solubilidade do excipiente de preenchimento afecta o seu grau de migração durante o processo de secagem dos *pellets* assenta-se nesta observação. Para um excipiente solúvel em água como a lactose mono-hidratada, a cristalização das partículas dissolvidas durante a secagem levou a um maior grau de proximidade dos pontos de contacto inter-partículas levando à formação de aglomerados menos elásticos e mais resistentes (**Dyer et al., 1994; Sousa et al., 2002**).

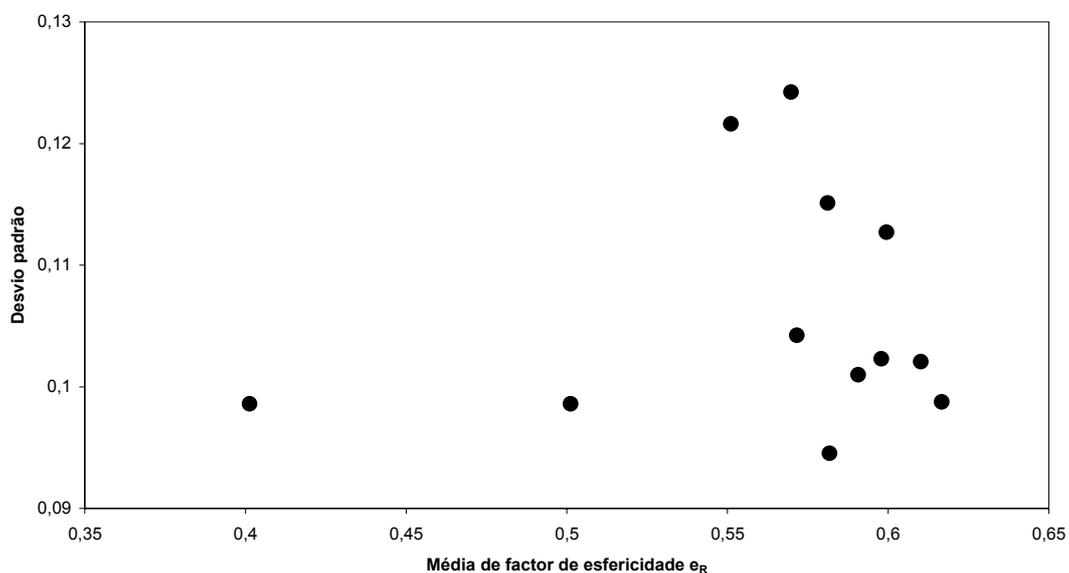


**Figura 72:** Representação da tensão mecânica de esmagamento e da porosidade de pellets produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v em função da concentração de goma xantana incluída na formulação (linhas cheias: tensão mecânica de esmagamento; linhas ponteadas: porosidade; ■ pellets contendo lactose mono-hidratada; ● pellets contendo fosfato tricálcico; ▲ pellets contendo β-ciclodextrina).

### 3.2.5 ESFERICIDADE

A esfericidade dos *pellets* produzidos (*pellets* controlo e *pellets* que incluíam goma xantana 4% p/p, ambos contendo um de três excipientes de preenchimento e produzidos utilizando-se solução hidroalcoólica 20 ou 50% v/v), expressa pelo factor de esfericidade  $e_R$ , revelou-se influenciada pela concentração do polímero, pelo tipo de excipiente incluído na formulação, e pelo tipo de líquido utilizado na malaxagem (**Tabela 25**). O tipo de líquido de granulação foi o factor de maior efeito sobre a expressão da esfericidade dos aglomerados por revelar um alto valor de  $F$  (61,233), seguido pelo tipo de excipiente de preenchimento ( $F = 25, 692$ ). No entanto, os três factores revelaram baixa “significância prática” ( $\eta_p^2 = 4,9\%$  para o tipo de

líquido de granulação,  $\eta_P^2 = 4,1\%$  para o tipo de excipiente de preenchimento e  $\eta_P^2 = 0,9\%$  para a concentração de goma xantana). As duplas interações entre os factores foram estatisticamente significativas sendo a interação concentração de polímero e tipo de líquido de granulação a de maior relevância ( $F = 96,785$ ;  $\eta_P^2 = 7,5\%$ ). A não significância do teste de Levene para igualdade de erros de variância para um  $\alpha$  de 0,001 ( $F = 1,814$ ;  $p = 0,047$ ) permitiu a análise de variância e revelou que as diferenças de desvio padrão das médias de factor de esfericidade  $e_R$  foram devidas a uma variação aleatória (**Figura 73**).

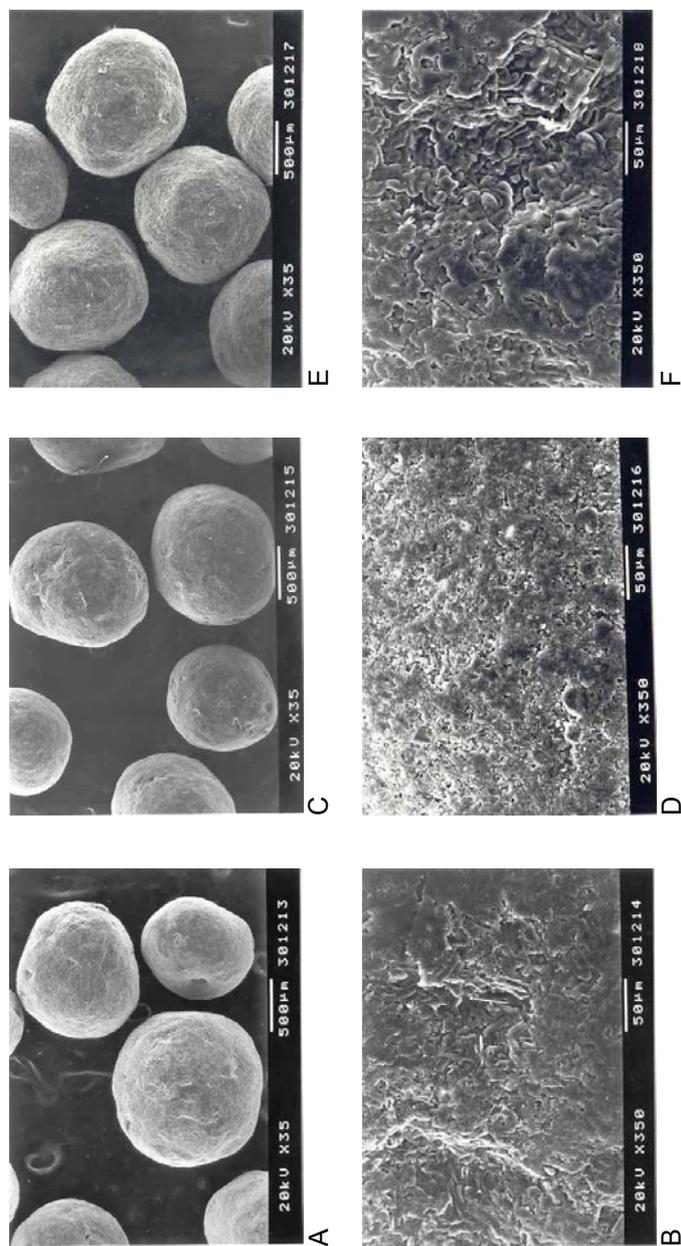


**Figura 73:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de factor de esfericidade  $e_R$  de pellets controlo e pellets contendo goma xantana 4% p/p em função das respectivas médias.

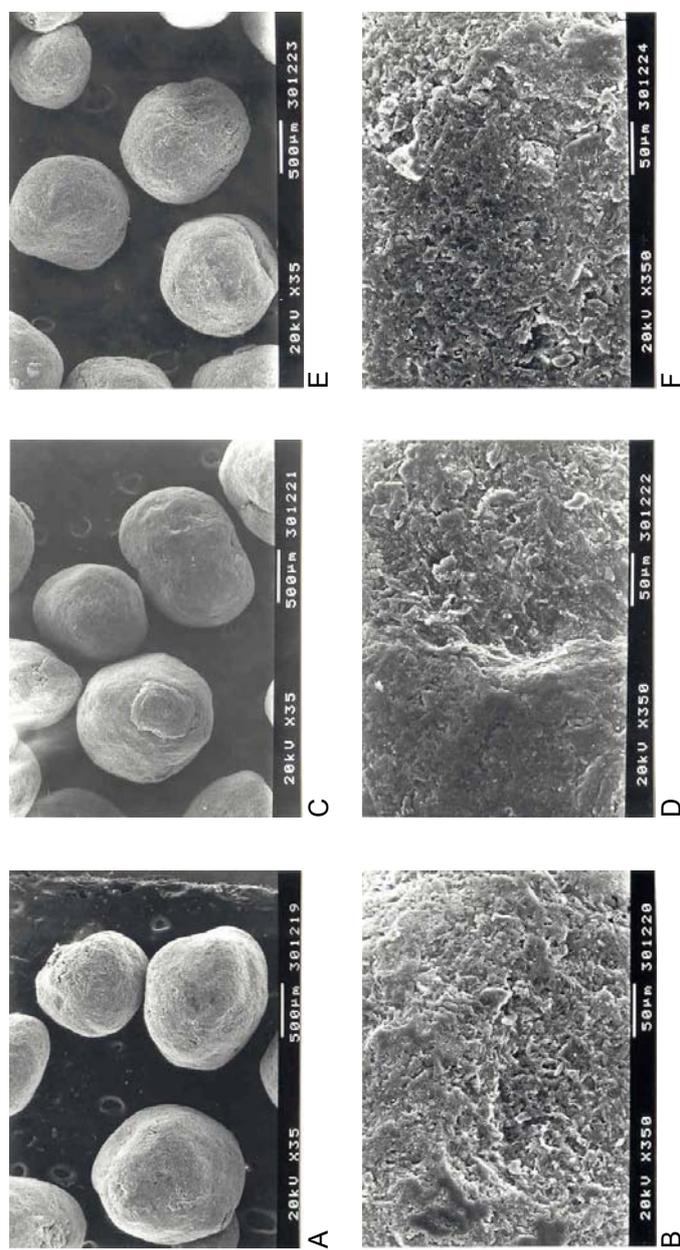
Numa análise isolada de cada um dos grupos de *pellets* (*pellets* controlo e *pellets* contendo goma xantana 4% p/p), pode-se verificar que ambos os factores (tipo de excipiente de preenchimento e tipo de líquido de granulação) foram isoladamente relevantes na determinação das diferenças de valores de factor de esfericidade  $e_R$  para os *pellets* controlo ( $F = 169,285$ ;  $p < 0,001$  para o tipo de líquido de granulação e  $F = 38,470$ ;  $p < 0,001$  para o tipo de excipiente de preenchimento). Apesar da significância estatística desses factores, as suas “significâncias práticas” foram pouco expressivas para a medida dos respectivos efeitos ( $\eta_P^2 = 22,2\%$  para o tipo de líquido de granulação e  $\eta_P^2 = 11,5\%$  para o tipo de excipiente de preenchimento).

Observou-se um comportamento distinto aquando da análise isolada do factor de esfericidade  $e_R$  de *pellets* contendo baixa concentração de goma xantana. Para esta análise observou-se que qualquer um dos factores não representou significância estatística na determinação de diferenças dos valores do factor de esfericidade  $e_R$  ( $F = 1,878$ ;  $p = 0,171$  para o tipo de líquido de granulação e  $F = 2,765$ ;  $p = 0,064$  para o tipo de excipiente de preenchimento). Curiosamente, foram notadas diferenças de valor do factor de esfericidade para a comparação simultânea (ANOVA) entre esses dois grupos de *pellets*. Pode-se afirmar que a produção de *pellets* sem qualquer inclusão de polímero na formulação, utilizando-se uma solução hidroalcoólica 50% v/v, proporcionou a obtenção de multi-unidades de boa esfericidade, indiferentemente do tipo de excipiente de preenchimento incluído. Por outro lado, a utilização de solução hidroalcoólica 20% v/v para essas mesmas formulações levou a obtenção de *pellets* de baixa esfericidade. A utilização de qualquer das alternativas de líquido de granulação levou à produção de *pellets* igualmente de boa esfericidade (embora ligeiramente inferiores ao limite mínimo de 0,6 valores) independentemente do tipo de excipiente de preenchimento. Este facto pode ser explicado pela avaliação das quantidades de líquido de granulação aplicadas durante a mistura húmida dos pós. Aquelas quantidades foram determinadas empiricamente pela avaliação do comportamento das massas húmidas durante os processos de extrusão e esferonização e pela pré-avaliação da esfericidade dos *pellets* resultantes do processo (inspecção visual) o que determinou o resultado da operação dependente da sensibilidade do operador.

A **Figura 74** apresenta microfotografias de *pellets* contendo uma baixa concentração de goma xantana (4% p/p) e produzidas utilizando-se uma solução hidroalcoólica 50% v/v. Observam-se aglomerados de elavada esfericidade porém com defeitos de superfície que ocasionaram possivelmente a diminuição dos valores de factor de esfericidade  $e_R$ , sendo possível notar diferenças de tamanho entre *pellets* de uma mesma formulação. A presença de esferóides de tamanho marcadamente inferior ao da fracção de trabalho desejada (1000 – 1400  $\mu\text{m}$ ) foi devida à presença de cargas electrostáticas nos *pellets* que impediram uma melhor separação das fracções pelo processo de tamisação.

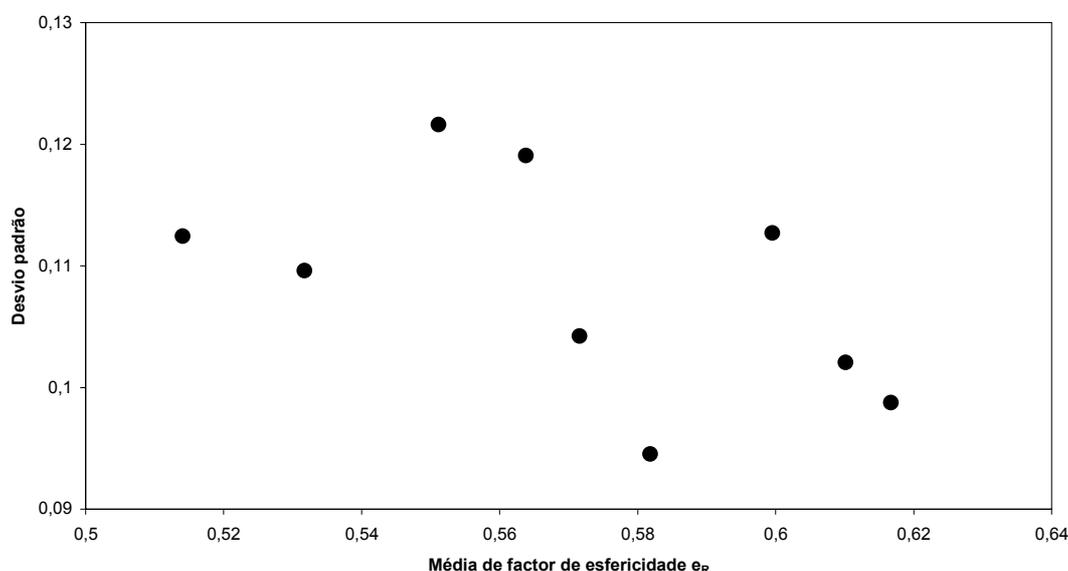


**Figura 74:** Microfotografias de pellets contendo uma baixa concentração de goma xantana (4%) preparados com solução hidroalcoólica 50%. A, B – contendo lactose mono-hidratada; C, D – contendo fosfato tricálcico; E, F – contendo  $\beta$ -ciclodextrina. Observados em diferentes ampliações (35x – A, C, E; 350x – B, D, F).



**Figura 75:** Microfotografias de pellets contendo uma alta concentração de goma xantana (16%) preparados com solução hidroalcoólica 50%. A, B – contendo lactose mono-hidratada; C, D – contendo fosfato tricálcico; E, F – contendo  $\beta$ -ciclodextrina. Observados em diferentes ampliações (35x – A, C, E; 350x – B, D, F).

Numa análise entre *pellets* controlo, *pellets* contendo goma xantana 4% p/p e *pellets* contendo goma xantana 16% p/p, produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v e incluindo um de três excipientes de preenchimento, verificou-se que o teste de Levene para igualdade de erros de variância se mostrou pouco significativo para um  $\alpha$  de 0,01 ( $F = 2,178$ ;  $p = 0,027$ ) Por este motivo, as diferenças de desvio padrão das médias de factor de esfericidade  $e_R$  foram devidas a um factor aleatório (**Figura 76**).



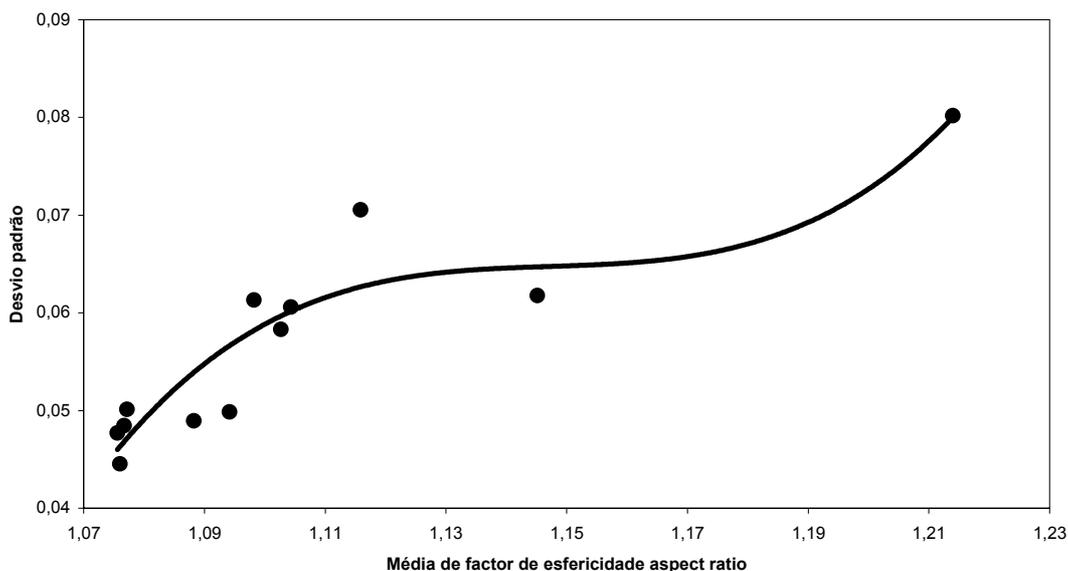
**Figura 76:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de factor de esfericidade  $e_R$  de *pellets* controlo, *pellets* contendo goma xantana 4% p/p e *pellets* contendo goma xantana 16% p/p em função das respectivas médias.

Para aquela análise, o tipo de excipiente de preenchimento incluído na formulação mostrou-se negligenciável se considerado um  $\alpha$  de 0,01 (**Tabela 26**). A concentração de goma xantana foi estatisticamente significativa na determinação das diferenças de factor de esfericidade  $e_R$  apesar da muito baixa “significância prática” ( $\eta_P^2 = 7,0\%$ ). A dupla interacção entre esses factores não se mostrou relevante na determinação de diferenças. Se considerada a concentração de goma xantana na formulação, houve um abaixamento da esfericidade dos *pellets* após a inclusão do polímero. Este facto deve-se provavelmente a dificuldade encontrada no processamento das massas húmidas. A produção de *pellets* contendo lactose mono-hidratada para qualquer das concentrações de goma xantana na formulação foi a que

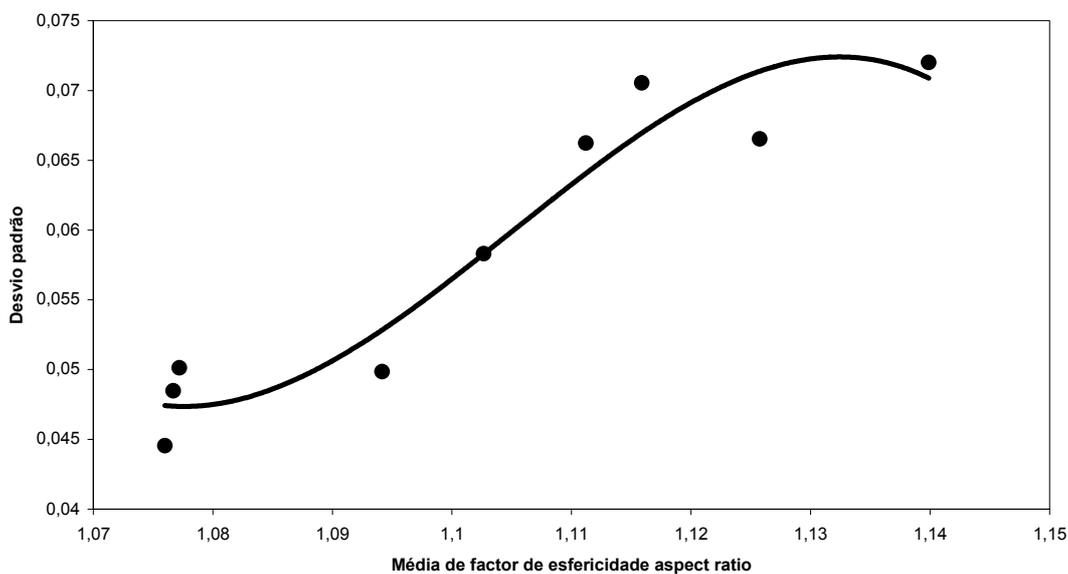
resultou em aglomerados de melhor esfericidade, enquanto que a inclusão de fosfato tricálcico resultou em aglomerados de menor esfericidade.

A observação das microfotografias dos *pellets* contendo alta concentração de goma xantana (16% p/p) apresentadas na **Figura 75** revela aglomerados visualmente menos esféricos e com mais defeitos de superfície em comparação com *pellets* contendo goma xantana 4% p/p. Estas observações validam as diferenças destacadas pela análise de variância para o factor de esfericidade  $e_R$ .

Se analisada a esfericidade de *pellets* considerando-se como factor de esfericidade o *aspect ratio*, os resultados obtidos para a ANOVA não se mostraram distintos daqueles obtidos anteriormente para o factor  $e_R$  (**Tabelas 25 e 26**). Contudo, o que se pode aperceber foram relações não aleatórias para os desvios padrão das médias de factor de esfericidade *aspect ratio* em função das respectivas médias (**Figuras 77 e 78**). Os padrões não aleatórios apresentados reflectem o facto de que as diferenças de desvio padrão observadas na estatística descritiva seguem um padrão definido. Para a análise comparativa entre *pellets* controlo e *pellets* contendo goma xantana numa concentração de 4% em peso, ambos produzidos utilizando-se solução hidroalcoólica 20 ou 50% v/v e contendo um dos três excipientes de preenchimento, verificou-se uma relação cúbica com coeficiente de determinação de 0,8640 (**Figura 77**). A comparação entre *pellets* controlo, *pellets* contendo goma xantana 4% p/p e *pellets* contendo goma xantana 16% p/p, produzidos utilizando-se solução hidroalcoólica 50% v/v, contendo um dos três excipientes de preenchimento, mostra uma relação cúbica de  $R^2 = 0,9233$  (**Figura 78**).



**Figura 77:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de factor de esfericidade aspect ratio de pellets controlo e pellets contendo goma xantana 4% p/p em função das respectivas médias (linha contínua: relação cúbica).



**Figura 78:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de factor de esfericidade aspect ratio de pellets controlo, pellets contendo goma xantana 4% p/p e pellets contendo goma xantana 16% p/p em função das respectivas médias (linha contínua: relação cúbica).

### 3.2.6 RUGOSIDADE

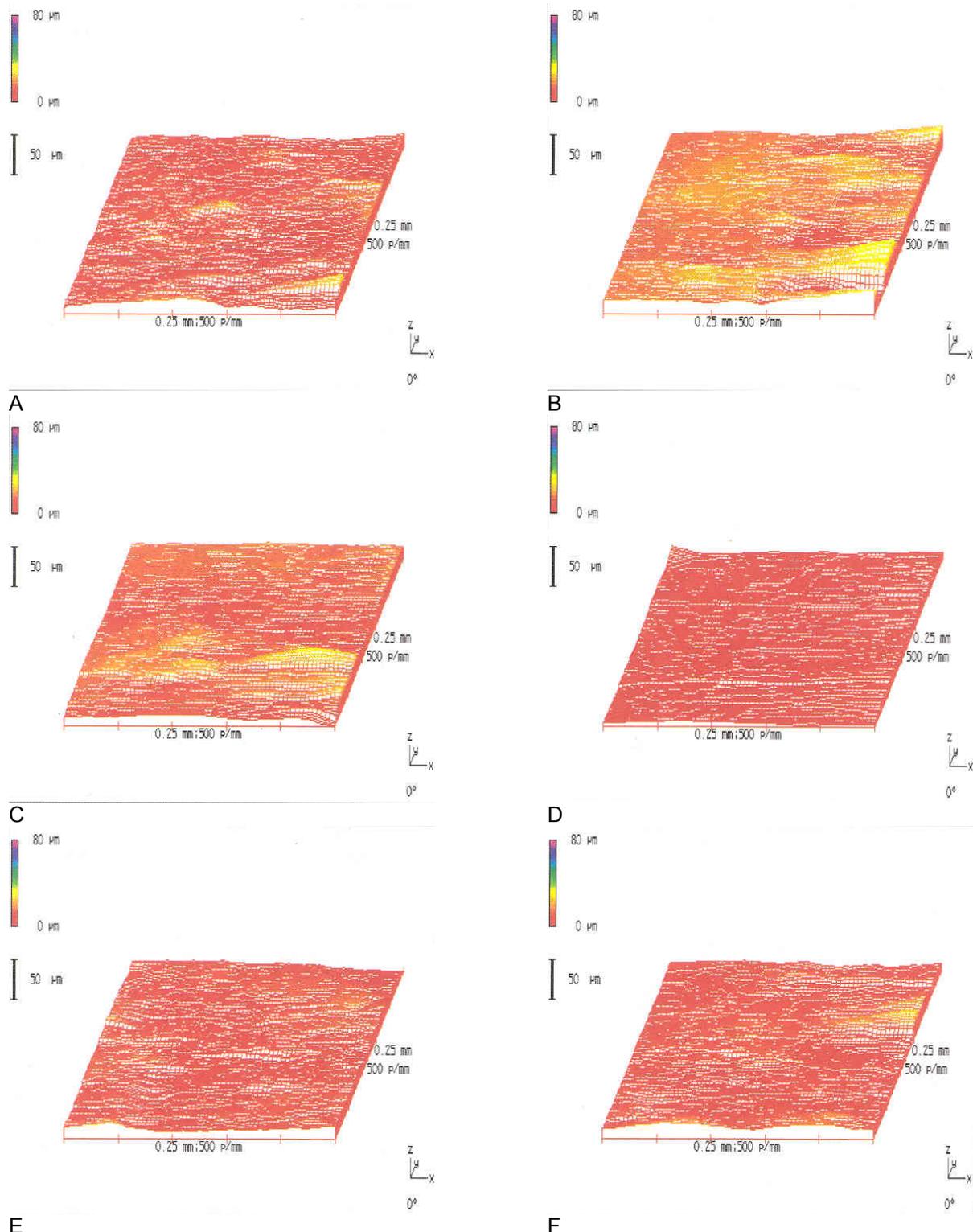
A análise de rugosidade de superfície de pellets controlo e pellets contendo goma xantana 4% p/p evidenciou uma dependência desta propriedade em função do tipo de excipiente de

preenchimento (**Tabela 25**). Esta dependência era prevista uma vez que os diferentes excipientes de preenchimento além de apresentarem diferentes solubilidades aquosas também apresentam distintos tamanhos médios de partículas. Para ambos os grupos de *pellets* analisados, os valores do factor de rugosidade  $R_{tm}$  apresentaram-se menores (menor rugosidade superficial) para os *pellets* de formulações que incluíam o fosfato tricálcico, excipiente de menor solubilidade em qualquer dos componentes do líquido de granulação e de menor tamanho médio de partículas (**Tabela 11, Capítulo III**). *Pellets* idênticos contendo lactose mono-hidratada ou  $\beta$ -ciclodextrina apresentaram valores de factor de rugosidade  $R_{tm}$  mais próximos uma vez que estes excipientes são mais solúveis nos componentes do líquido de granulação e são de tamanho médio de partículas maiores. Apesar da  $\beta$ -ciclodextrina apresentar um tamanho médio de partículas aproximadamente duas vezes superior ao da lactose mono-hidratada, a similaridade entre os factores de rugosidade  $R_{tm}$  dos respectivos *pellets* pode ter sido compensada pela solubilidade do excipiente no líquido de granulação que influencia a cristalização desses componentes durante a secagem dos aglomerados.

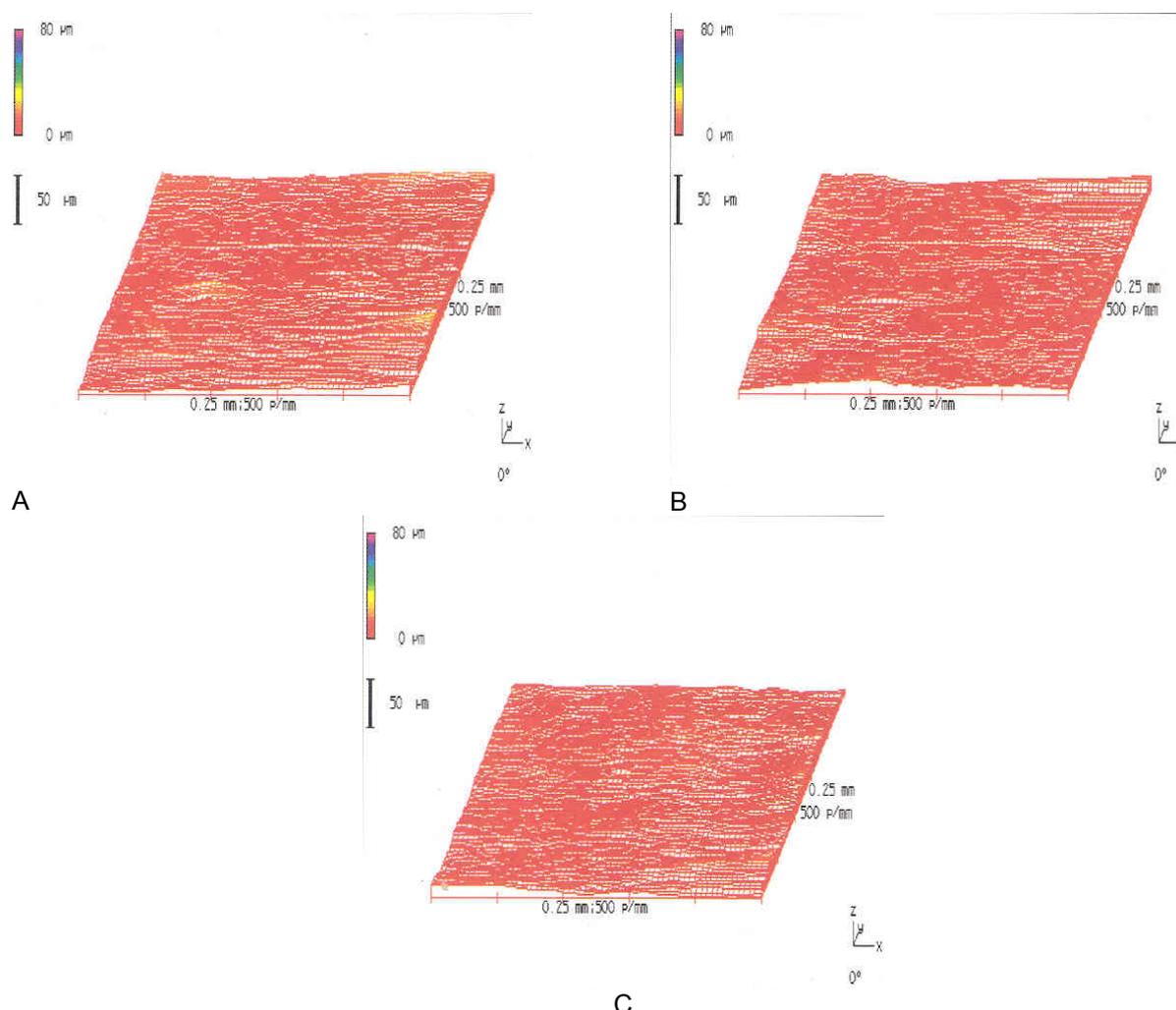
As diferenças de rugosidade de superfície puderam ser notadas pela observação das microfotografias das superfícies de *pellets* obtidas por microscopia electrónica de varrimento (**Figuras 74 e 75**). Foi evidente que os *pellets* que incluíam a  $\beta$ -ciclodextrina apresentaram superfície mais áspera. Para os *pellets* contendo baixa concentração de goma xantana e fosfato tricálcico, produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v observaram-se grandes quantidades de pequenos poros superficiais que provavelmente contribuíram para as altas porosidades dessas multi-unidades.

As representações em três dimensões das superfícies de *pellets* obtidas por profilometria laser proporcionaram uma percepção da rugosidade das superfícies (**Figuras 79 e 80**). Não foi possível verificar grandes diferenças visuais entre os *pellets* contendo goma xantana 4% p/p produzidos com solução hidroalcoólica 20 ou 50% v/v. Contudo, são evidentes grandes quantidades de defeitos de superfície para os *pellets* com fosfato tricálcico produzidos com solução hidroalcoólica 50% v/v. Comparativamente, os *pellets* que incluíam uma alta

concentração de goma xantana mostraram-se mais uniformes que os congêneres contendo baixa concentração do polímero.

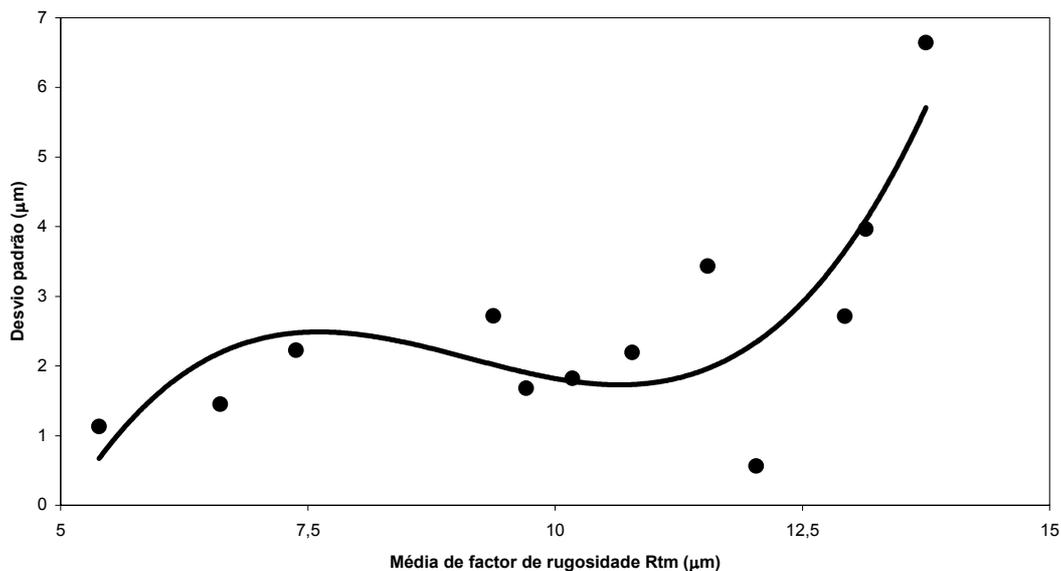


**Figura 79:** Representações em três dimensões da superfície de pellets obtidas por profilometria laser. A, C, E – F#019, F#020 e F#021 produzidos com solução hidroalcoólica 20%. B, D, F – F#019, F#020 e F#021 produzidos com solução hidroalcoólica 50%.



**Figura 80:** Representações em três dimensões da superfície de pellets obtidas por profilometria laser. A, B, C – F#022, F#023 e F#024 produzidos com solução hidroalcoólica 50%.

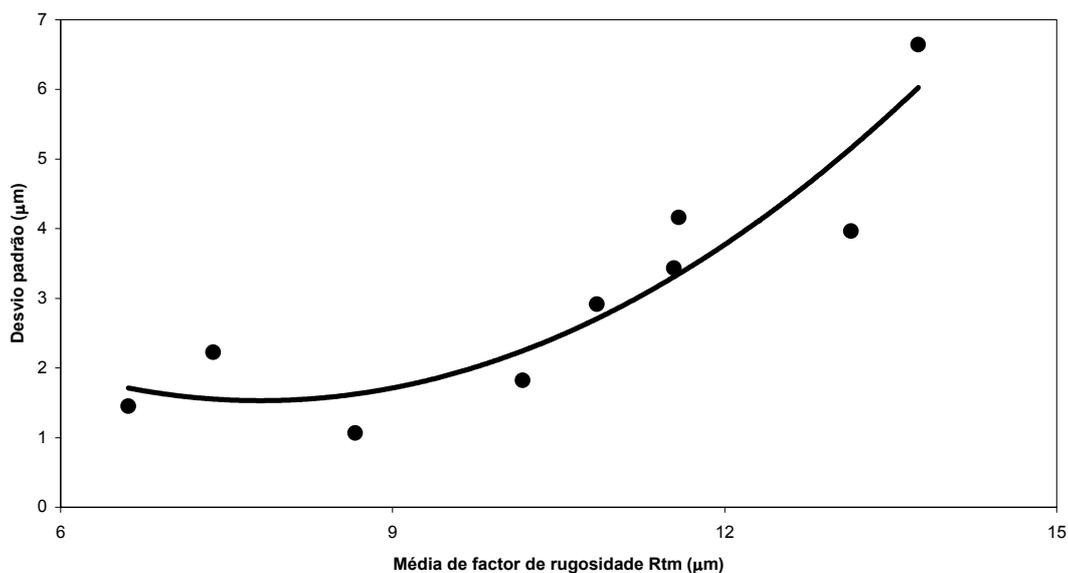
Sendo o excipiente de preenchimento a única variável independente que isoladamente revelou relevância estatística na determinação de diferenças de rugosidade entre os *pellets*, a medida de tamanho de efeito atribuível à variável, representada pelo valor parcial de *Eta* quadrado é de apenas 39,5%. O teste de Levene para homogeneidade de erros de variância mostrou-se significativo ( $F = 4,549$ ;  $p < 0,001$ ). Este facto associado ao observado para a dispersão dos desvios padrão das médias de factor de rugosidade  $R_{tm}$  em função das respectivas médias, permite deduzir uma relação não aleatória (do tipo cúbica,  $R^2 = 0,6930$ ) para a variação dos desvios padrão (**Figura 81**).



**Figura 81:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de factor de rugosidade Rtm de pellets controlo e pellets contendo goma xantana 4% p/p em função das respectivas médias (linha contínua: relação cúbica,  $R^2 = 0,6930$ ).

Para a análise de variância de uma via<sup>6</sup> para *pellets* controlo, *pellets* contendo goma xantana 4% p/p e *pellets* contendo goma xantana 16% p/p, produzidos com uma solução hidroalcoólica 50% v/v e contendo um dos três excipientes de preenchimento, verificou-se que apenas o tipo de excipiente de preenchimento implicou diferenças estatisticamente significativas. A hipótese de homocedasticidade foi violada ( $F = 3,414$ ;  $p = 0,004$ ) e as diferenças de desvio padrão das médias do factor de rugosidade Rtm pareceu seguir um padrão não aleatório (do tipo quadrática,  $R^2 = 0,8520$ ) (**Figura 82**). A medida de tamanho de efeito atribuível à variável, representada pelo valor parcial de *Eta* quadrado, foi de apenas 29,5%.

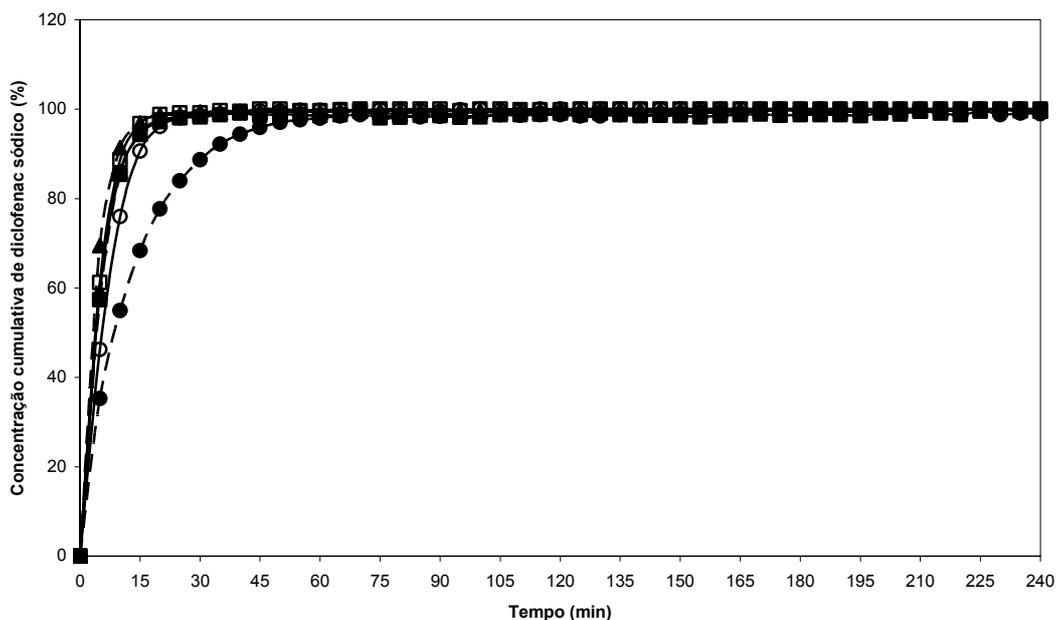
<sup>6</sup> Análise de variância de uma via: método utilizado para testar a igualdade de três ou mais médias de uma só vez através das variâncias com o propósito de evitar o erro inerente na realização de teste-t múltiplos.



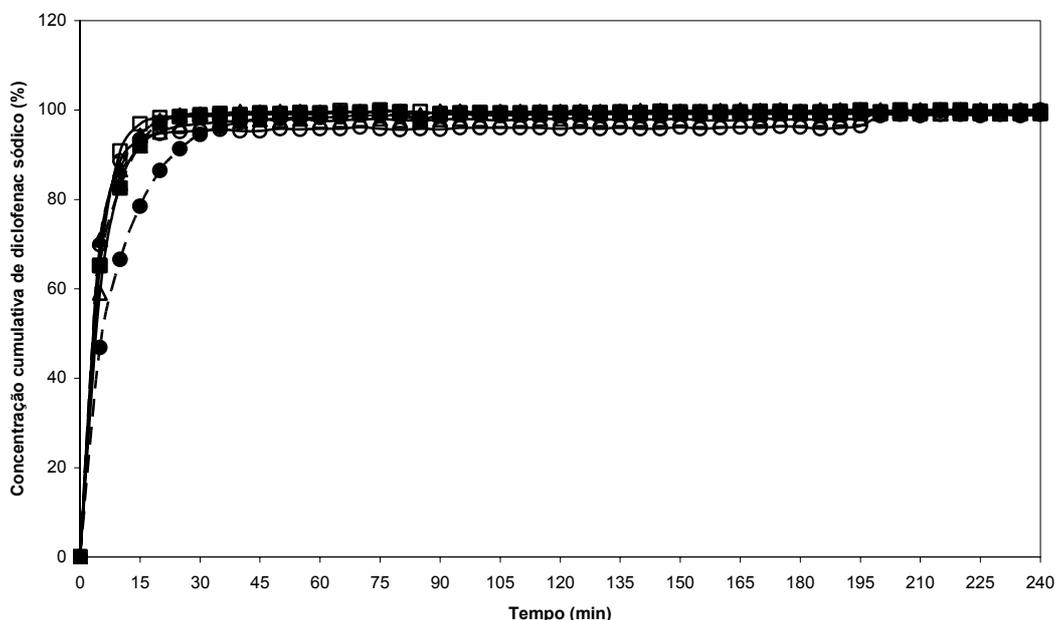
**Figura 82:** Representação da dispersão dos desvios padrão das médias de factor de rugosidade  $R_{tm}$  de pellets controlo, pellets contendo goma xantana 4% p/p e pellets contendo goma xantana 16% p/p em função das respectivas médias (linha contínua: relação quadrática,  $R^2 = 0,852$ ).

### 3.2.7 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

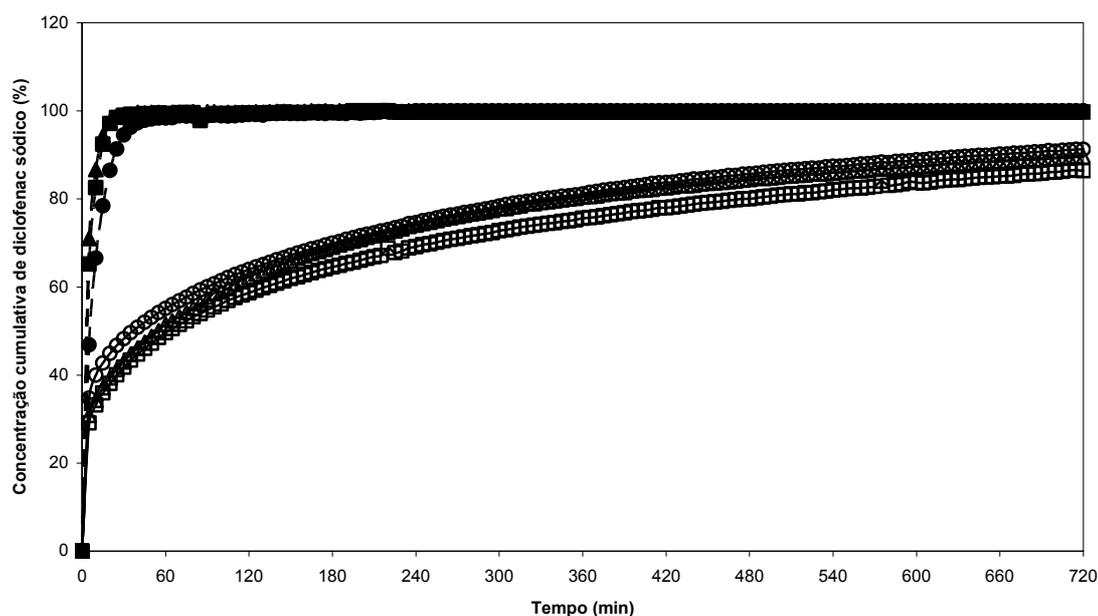
Os *pellets* produzidos foram submetidos a ensaios de dissolução em meio de solução tampão fosfato pH 7,4. Observou-se que a libertação do diclofenac sódico a partir dos *pellets* foi imediata, não se registando diferenças significativas entre as formulações controlo (sem adição de goma xantana) e formulações teste (com inclusão de goma xantana numa concentração de 4% em peso) (**Figura 83 – 84**). A concentração máxima de diclofenac sódico foi atingida em cerca de 15 min de dissolução.



**Figura 83:** Perfil de dissolução cumulativa de diclofenac sódico a partir de pellets control (lactose mono-hidratada ■, β-ciclodextrina ● e fosfato tricálcico ▲) e pellets contendo goma xantana numa concentração de 4% em peso (lactose mono-hidratada □, β-ciclodextrina ○ e fosfato tricálcico △) produzidos com líquidos de granulação solução hidroalcoólica 20%.



**Figura 84:** Perfil de dissolução cumulativa de diclofenac sódico a partir de pellets control (lactose mono-hidratada ■, β-ciclodextrina ● e fosfato tricálcico ▲) e pellets contendo goma xantana numa concentração de 4% em peso (lactose mono-hidratada □, β-ciclodextrina ○ e fosfato tricálcico △) produzidos com líquidos de granulação solução hidroalcoólica 50%.



**Figura 85:** Perfil de dissolução cumulativa de diclofenac sódico a partir de pellets controlo (lactose mono-hidratada ■, β-ciclodextrina ● e fosfato tricálcico ▲) e pellets contendo goma xantana numa concentração de 16% em peso (lactose mono-hidratada □, β-ciclodextrina ○ e fosfato tricálcico Δ) produzidos com líquidos de granulação solução hidroalcolólica 50%.

Um comportamento diferente foi observado para *pellets* contendo goma xantana numa concentração de 16% em peso. Para todas as formulações, os *pellets* apresentaram um aparente prolongamento da libertação do princípio activo, registando contudo uma libertação abrupta que atingiu cerca de 30% nos primeiros minutos de dissolução (**Figura 85**). No entanto, ressalta-se que os ensaios foram realizados em cestos giratórios (dispositivos preconizados para o teste de dissolução de formas multi-unidades). Por este motivo, a libertação prolongada do diclofenac sódico foi o resultado do intumescimento dos *pellets* devido à goma xantana com a formação de uma massa única e gelificada que ocupava grande parte do interior do cesto de dissolução. Um comportamento semelhante foi observado por **Sujjaareevath et al. (1996)** para mini-matrizes contendo goma xantana e diclofenac sódico numa proporção 1:1. O ensaio realizado em cestos giratórios com seis mini-matrizes (4,5 cm de diâmetro, ~30 mg de peso) em cápsulas, em meio de tampão fosfato pH 7,0, revelou uma libertação de 66% do princípio activo após 12 horas. Esta libertação foi atribuída ao facto das

mini-matrizes permanecerem confinadas na área da base do cesto formando agregados e uma massa gelificada de grande volume.

O comportamento durante a dissolução observado para os *pellets* contendo goma xantana 16% p/p pode ser de modo lato comparado ao de comprimidos matriciais contendo o mesmo polímero. O estudo de **Dhopeswarkar & Zatz (1993)** observou que comprimidos matriciais contendo 5% de goma xantana e acetaminofeno como princípio activo modelo, apresentaram perfis de dissolução similares aos de comprimidos contendo 15% de hipromelose. Assim, pode supor-se que, pelo comportamento dos *pellets* contendo goma xantana, é possível que uma massa de *pellets* compactada sob a forma de comprimido possa sustentar a libertação do princípio activo ao longo do tempo comportando-se como uma forma monolítica e não multi-unidades.

Durante os ensaios de dissolução observou-se o intumescimento dos *pellets* que levou à desagregação das multi-unidades. Esta ocorrência foi evidente para os *pellets* que incluíam a goma xantana numa concentração de 4% em peso. Com o elevado intumescimento dos aglomerados e consequente desagregação verificou-se a imediata libertação do princípio activo. Situação idêntica se verificou para os *pellets* que incluíam a goma xantana numa concentração de 16% em peso. No entanto, tal como explicitado anteriormente, a libertação prolongada do princípio activo só foi possível graças à retenção da massa gelificada no interior do cesto de dissolução. De modo oposto, tal como observado nos capítulos anteriores, os *pellets* controlo mantiveram-se íntegros durante todo o ensaio de dissolução, libertando todo o conteúdo de princípio activo nos primeiros minutos de dissolução.

#### 4 CONCLUSÃO

A utilização de soluções hidroalcoólicas na preparação de massas húmidas de formulações contendo goma xantana exerceu grande influência no processamento das massas por extrusão e esferonização e, conseqüentemente, na qualidade das multi-unidades produzidas. A solução hidroalcoólica 50% v/v possibilitou a obtenção de massas húmidas processáveis para formulações contendo concentrações de 4 ou 16% em peso de goma xantana. A utilização de uma solução hidroalcoólica a 20% v/v dificultou o processo de extrusão e esferonização e impediu o processamento de massas de formulações contendo goma xantana a 16% p/p.

A densidade dos *pellets* mostrou-se influenciada pela inclusão de goma xantana independentemente do tipo de líquido de granulação utilizado na malaxagem. O tipo de excipiente de preenchimento determinou diferenças marcantes de densidade picnométrica para os *pellets* produzidos, sendo o fosfato tricálcico aquele que proporcionou a obtenção de aglomerados de densidades mais elevada e ao mesmo tempo de maior porosidade.

A inclusão de goma xantana na formulação de *pellets* levou a uma redução da porosidade dos aglomerados. Isto deveu-se possivelmente ao efeito da solubilidade do polímero no líquido de granulação que permitiu uma melhor coesão das massas húmidas. A solubilidade dos excipientes de preenchimento foi igualmente um factor importante na determinação da porosidade dos *pellets*. Assim, a inclusão de goma xantana numa alta concentração (16% p/p), associada à inclusão de um excipiente de preenchimento solúvel em água (lactose monohidratada) possibilitou a obtenção de *pellets* de baixa porosidade.

Apesar da inclusão de goma xantana ter proporcionado *pellets* mais resistentes à fractura, uma alta concentração deste polímero levou à diminuição da resistência. Contudo, a resistência à fractura de *pellets* com alta concentração do polímero foi superior à de *pellets* sem a sua inclusão.

Mais uma vez, a inclusão de goma xantana e o aumento de sua concentração na formulação de *pellets* foi um factor de influência na qualidade dos esferóides em termos de esfericidade. Contudo, estes factores não exerceram qualquer influência sobre a rugosidade de superfície

dos aglomerados. A concentração de polímero, o tipo de excipiente de preenchimento e o tipo de líquido de granulação revelaram um papel importante na esfericidade dos *pellets* produzidos. O líquido de granulação revelou-se o factor de maior importância provavelmente devido à solubilidade dos componentes de formulação e as quantidades de líquido utilizadas na malaxagem.

Como se podia prever, apenas o tipo de excipiente de preenchimento foi relevante na determinação de diferenças de rugosidade de superfície dos aglomerados. As diferenças de tamanho de partículas e a solubilidade aquosa dos excipientes foram as características físico-químicas dos excipientes de preenchimento determinantes para a morfologia da superfície de *pellets*.

Não foram obtidos perfis de dissolução aceitáveis para uma libertação prolongada do princípio activo. A excepção foi para os *pellets* contendo alta concentração de goma xantana (16% p/p) que demonstraram uma libertação prolongada do diclofenac sódico, apesar da rápida libertação inicial. Contudo, este comportamento foi devido ao extenso intumescimento, gelificação e desagregação das multi-unidades que formaram uma massa única que permaneceu retida no cesto de dissolução.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bumphrey, G., 1986. 'Extremely useful' new suspending agent. *Pharm. J.*, 237, 665.

Dhopeswarkar, V., Zatz, J.L., 1993. Evaluation of xanthan gum in the preparation of sustained release matrix tables. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 999-1017.

Duru, C., Gaudy, D., Neye, H., Rizk, S., Jacob, M., Peuch, A., 1995. A new tablet disintegrating agent, xanthan SM: Formulation and drug release studies. *Pharmazie*, 50, H. 4, 272-274.

Dyer, A.M., Khan, K.A., Aulton, M.E., 1994. Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of *pellets* prepared by extrusion-spheronization. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20(20), 3045-3068.

Fu Lu, M., Woodward, L., Borodkin, S., 1991. Xanthan gum and alginate based controlled release theophylline formulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17, 1987-2004.

Howe, A.M., Flowers, A.E., 2000. Introduction to shampoo thickening. *Cosmet. Toilet*, 115, 63-69.

Ingani, H.M., Moës, A.J., 1988. Utilisation de la gomme xanthane dans la formulation des matrices hydrophiles. *S.T.P. Pharma*, 4, 188-195.

Kovacs, P., 1973. Useful incompatibility of xanthan gum with galactomannans. *Food Technol.*, 27(3), 26-30.

Lu, M.F., Woodward, L., Borodkin, S., 1991. Xanthan gum and alginate based controlled release theophylline formulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17, 1987-2004.

Ntawukuliyayo, J.D., Vervaet, C., Remon, J.P., Görtz, J.P., Berlo, J.A., 1996. In vitro and in vivo evaluation of a xanthan gum-n-octenylsuccinate starch matrix tablet containing ibuprofen as a model drug. *Int. J. Pharm.*, 139, 79-85.

Santos, H., Veiga, F., Pina, M., Sousa, J., 2004. Compaction, compression and drug release characteristics of xanthan gum *pellets* of different compositions. Eur. J. Pharm. Sci., 21, 271-281.

Sousa, J.J., Sousa, A., Podczeczek, F., Newton, J.M., 2002. Factors influencing the physical characteristics of *pellets* obtained by extrusion-spheronization. Int. J. Pharm., 232, 91-106.

Talukdar, M.M., Michoel, A., Rombaut, P., Kinget, R., 1996. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery. I. Compaction and in vitro drug release behaviour. Int. J. Pharm., 129, 233-241.

Talukdar, M.M., Plaizeir-Vercammen, J., 1993. Evaluation of xanthan gum as a hydrophilic matrix for controlled-release dosage form preparations. Drug Dev. Ind. Pharm., 19, 1037-1046.

Talukdar, M.M., Vinckier, I., Moldenaers, P., Kinget, R., 1996. Rheological characterization of xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose with respect to controlled-release drug delivery. J. Pharm. Sci., 85, 537-540.

Talukdar, M.M., Kinget, R., 1997. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery. II. Drug diffusion in hydrated matrices. Int. J. Pharm., 151, 99-107.

Talukdar, M.M., Van der Mooter, G., Augustijus, P., 1998. In vivo evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation. Int. J. Pharm., 169, 105-113.

Sujja-areevath, J., Munday, D.L., Cox, P.J., Khan, K.A., 1996. Release characteristics of diclofenac sodium from encapsulated natural mini-matrix formulations. Int. J. Pharm., 139, 53-62.







## 1 INTRODUÇÃO

Os comprimidos são as formas farmacêuticas mais comuns e populares. Estas unidades sólidas são constituídas normalmente por uma mistura de pós finos compactada numa matriz sob aplicação de uma força com o propósito de obter uma forma simples e rígida de tensão mecânica definida (**Marshall & Rudnick, 1990**). Recentemente, tem havido um crescente interesse no desenvolvimento de formas farmacêuticas multi-unidades sob a forma de comprimidos numa tentativa de contornar os altos custos da produção sob a forma de cápsulas duras de gelatina (**Marshall & Rudnick, 1990; Çelik, 1994**).

Com este propósito, o objectivo de muitas investigações tem sido a procura de conhecimentos sobre os mecanismos envolvidos na compactação das unidades (**Johansson et al., 1995; Johansson & Alderborn, 1996; Johansson et al., 1998; Johansson & Alderborn, 2001**). Normalmente, os estudos desses mecanismos são realizados utilizando-se grânulos como sistema modelo (**Wikberg & Alderborn, 1990a, Wikberg & Alderborn, 1990b, Wikberg & Alderborn, 1991, Wikberg & Alderborn, 1992a, Wikberg & Alderborn, 1990b, Wikberg & Alderborn, 1993**). É sugerido que quatro mecanismos estão envolvidos no processo de compressão de formas irregulares como os grânulos. São eles: fragmentação, deformação, densificação e atrito (**Çelik, 1994; Johanson et al., 1995**). Estes mecanismos estão relacionados com mudanças estruturais do sistema modelo e não com as partículas primárias que o compõem.

Apesar do conhecimento que se tem adquirido pela utilização de grânulos em estudos de compactação, o estabelecimento de um melhor conhecimento sobre a extensão da compressão envolve alguma complexidade devido à ocorrência de fragmentação e atrito como resultado da forma irregular e rugosidade da superfície dos grânulos. De uma forma prática, a utilização de unidades de forma bem definida (*pellets*) permite a melhoria dos conhecimentos relativos aos mecanismos envolvidos no processo de compressão de unidades porosas e justifica o uso dessas unidades como um modelo alternativo (**Johansson et al., 1995**). Para além disso, o desenvolvimento de *pellets*, bem como a escolha dos componentes da

formulação adequados à produção, é bem sucedido quando se tem uma melhor compreensão do comportamento de redução de volume dessas unidades.

#### OBJECTIVO

O propósito do estudo descrito no presente capítulo foi investigar o efeito das propriedades físicas de *pellets*, nomeadamente a forma, rugosidade de superfície, área superficial específica, tensão mecânica de esmagamento, porosidade e estrutura porosa, sobre o comportamento de compressão e a capacidade de formação de comprimidos. Para este propósito foram preparados *pellets* contendo goma xantana como polímero hidrófilo formador de matriz, um de dois princípios activos (diclofenac sódico e ibuprofeno), e um de três excipientes de preenchimento (lactose mono-hidratada,  $\beta$ -ciclodextrina e fosfato tricálcico). Os *pellets* preparados foram avaliados em termos de índice de compressão e os comprimidos resultantes foram avaliados quanto à tensão mecânica de fractura, porosidade total, morfologia das superfícies superior e de fractura de comprimidos formados de unidades esferóides (Johansson *et al.*, 1995; Johansson *et al.*, 1998; Johansson & Alderborn, 1996; Johansson & Alderborn, 2001; Nicklasson *et al.*, 1999a; Nicklasson *et al.*, 1999b).

Basicamente, tentou-se responder à questão se os *pellets* preparados por uma mesma técnica mas e compostos de componentes de formulação diversos difeririam no modo de compactação. Adicionalmente, investigou-se o comportamento de dissolução e a libertação do princípio activo a partir de *pellets* e comprimidos de *pellets* com o propósito de gerar informações para a escolha de formulações de *pellets* adequadas à compactação e que apresentem uma libertação prolongada do princípio activo modelo.

A goma xantana foi o polímero hidrófilo formador de matriz incluído na formulação de *pellets*. Sua descrição e utilização em formulações de *pellets* foram já descritas em capítulos anteriores.

## **2 MATERIAIS & MÉTODOS**

### **2.1 MATERIAIS**

Os materiais utilizados para a preparação de *pellets* foram os mesmos descritos na secção **2.1** do **Capítulo VI**. Foi também utilizado o ibuprofeno (Farmachem, S.A., Lugano, Switzerland) como segundo princípio activo modelo. Uma solução hidroalcoólica a 50% v/v foi utilizada como líquido de granulação.

### **2.2 EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO**

O processo de extrusão e esferonização foi empregado para a produção de *pellets*. As formulações são apresentadas na **Tabela 27**. Uma solução hidroalcoólica a 50% v/v foi utilizada como líquido de granulação. O processo de extrusão e esferonização utilizado foi o mesmo descrito na secção **2.2** do **Capítulo IV**.

*Tabela 27: Formulações de pellets contendo goma xantana.*

Formulação	Diclofenac sódico	Ibuprofeno	Celulose microcristalina	Povidona	Lactose mono- hidratada	Fosfato tricálcico	β- ciclodextrina	Goma xantana
F#022	10	-	50	8	16	-	-	16
F#023	10	-	50	8	-	16	-	16
F#024	10	-	50	8	-	-	16	16
F#028	-	10	50	8	16	-	-	16
F#029	-	10	50	8	-	16	-	16
F#030	-	10	50	8	-	-	16	16

### **2.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE PELLETS**

#### **2.3.1 TAMISAÇÃO**

A caracterização dos *pellets* foi realizada para as fracções de tamanho 1000 – 1400 µm obtidas por tamisação. O processo de tamisação para a separação das diferentes fracções de *pellets* foi o mesmo descrito na secção **2.3.1** do **Capítulo IV**.

### 2.3.2 DENSIDADE PICNOMÉTRICA DAS PARTÍCULAS

As densidades das misturas de pós e dos *pellets* de cada formulação foram determinadas por picnometria a gás (Multipycnometer, Quantachome Co., UK) usando *hélio* como gás de trabalho. Os cálculos de densidade ( $d_{He}$ ) foram realizados segundo a equação de trabalho (**Equação 7**) apresentada na secção 2.3.2 do **Capítulo IV**. A análise foi realizada em triplicado para cada uma das formulações.

### 2.3.3 ESTUDO DE POROSIMETRIA

Os parâmetros de porosidade, nomeadamente isotérmicas de intrusão/extrusão de mercúrio (Hg), distribuição de tamanho de poros, área superficial porosa, diâmetro médio de poros e densidade das partículas ( $d_{Hg}$ ), foram avaliadas utilizando-se um porosímetro de Hg (PoreSizer 9320, Micromeritics, Norcross, GA, EUA). As relações entre o volume de intrusão de Hg e a pressão de intrusão foram analisadas. As pressões de intrusão variaram entre 0,01 e 208 MPa. Os tamanhos de poros correspondentes às pressões de intrusão foram calculados assumindo-se poros cilíndricos e uma tensão superficial do Hg de 485 mN/m. Os ângulos de contacto de avanço e de retrocesso Hg/material de análise foram de 130°. Cada uma das formulação de *pellets* foi analisada em triplicado.

### 2.3.4 POROSIDADE INTRAGRANULAR

A densidade de *pellets* determinada por picnometria (secção 2.3.1) e a densidade de *pellets* determinada por intrusão de mercúrio (secção 2.3.2) foram usadas para o cálculo da porosidade intragranular ( $\varepsilon$ ) de acordo com a **Equação 17**. A porosidade intragranular de *pellets* foi determinada em triplicado para cada uma das formulações.

$$\varepsilon = 1 - \frac{d_{Hg}}{d_{He}} \quad \text{Equação 17}$$

### 2.3.5 RESISTÊNCIA À FRACTURA

A resistência dos *pellets* à fractura foi determinada utilizando-se um instrumento de teste universal equipado com uma célula de carga de 5 Kg (CT-5, Engineering Systems, Nottinham,

UK). Os *pellets* foram pressionados até a detecção da primeira fractura. A carga de fractura foi registada e a força tênsil (ou resistência à fractura) foi calculada de acordo com a **Equação 10** apresentada na secção **2.3.3** do **Capítulo IV**. A análise foi realizada em 50 (cinquenta) *pellets* de cada uma das formulações.

#### 2.3.6 ANÁLISE POR IMAGEM

O tamanho e a esfericidade dos *pellets* foram determinados concomitantemente utilizando-se o sistema de análise por imagem e a técnica descritos na secção **2.3.4** do **Capítulo IV**. A análise foi realizada em 100 (cem) *pellets* de cada uma das formulações.

#### 2.3.7 RUGOSIDADE DE SUPERFÍCIE

Os *pellets* foram analisados por profilometria laser de não-contacto utilizando-se o sistema de análise e a técnica descritos na secção **2.3.5** do **Capítulo IV**. O parâmetro razão média pico/vale ( $R_{tm}$ ) foi utilizado para a análise estatística. A análise foi realizada em 6 (seis) *pellets* de cada uma das formulações.

#### 2.3.8 ÁREA SUPERFICIAL ESPECÍFICA

As amostras de *pellets* foram analisadas aplicando-se a técnica de BET para a área superficial específica. Utilizou-se como gás de adsorção o azoto e um equipamento apropriado à determinação (ASAP 2000, Micromeritics, Norcross, GA, USA). A área superficial foi determinada aplicando-se o modelo BET à isotérmica de equilíbrio entre as pressões de 345 e 2070 Pa. As amostras foram degaseificadas sob vácuo, à temperatura ambiente, por um período de 24 horas antes de qualquer análise. As análises foram realizadas em triplicado para cada uma das formulações de *pellets*.

#### 2.3.9 ÍNDICE DE COMPRESSÃO

Os *pellets* não lubrificadas foram compactados (secção **2.4**) e o índice de compressão dos *pellets* foi calculado aplicando-se a **Equação 18** (Johansson & Alderborn, 1996).

$$C_{\%} = \frac{H_o - H_p}{H_o} \times 100$$

Equação 18

Onde,  $H_o$  é a altura estimada da coluna de *pellets* na matriz antes da compressão calculada a partir da densidade em bruto, da massa de *pellets* e do diâmetro da matriz de compactação;  $H_p$  é a altura do compacto (comprimido). A densidade em bruto dos *pellets* foi determinada num cilindro de vidro graduado de 250 mL e 3,5 cm de diâmetro interno.

#### 2.4 PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE PELLETS

Os *pellets* não lubrificados foram compactados utilizando-se uma prensa hidráulica (Single Press - Automatic Press, Speca Ltd., Kent, England) sob uma pressão máxima de 125 MPa. A prensa foi equipada com uma matriz de 1,00 cm de diâmetro interno e punções de faces lisas de igual diâmetro. Os punções e a matriz foram lubrificados com uma solução saturada de estearato de magnésio (1% p/p em etanol) e secos com um secador para formação de uma película do lubrificante antes de cada compactação. A matriz foi manualmente preenchida com 500 mg ( $\pm 0,5$  mg) de *pellets* da fracção de trabalho. Com o propósito de remoção de humidade residual, os comprimidos preparados foram armazenados numa caixa de Petri dentro de um exsiccador à temperatura ambiente por um período de 48 h antes de serem submetidos a qualquer caracterização.

#### 2.5 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE COMPRIMIDOS DE PELLETS

##### 2.5.1 RESISTÊNCIA À FRACTURA

Os comprimidos de *pellets* foram submetidos à compressão diametral em equipamento apropriado (Erweka TBH28, Erweka Apparatebau GmbH, Bizem, Germany). A taxa de compressão foi de 5 mm/min. A carga de fractura foi registada e a tensão mecânica foi calculada de acordo com a **Equação 19 (Fell & Newton, 1970)**.

$$\sigma = \frac{2P}{\pi DT}$$

Equação 19

Onde,  $P$  é a força necessária para a fractura do compacto,  $D$  é o diâmetro do compacto e  $T$  é a espessura do compacto. As determinações foram realizadas para dez (10) comprimidos de *pellets* de cada formulação.

### 2.5.2 POROSIDADE TOTAL

A porosidade total dos comprimidos ( $\epsilon_{total}$ ) foi calculada utilizando-se a densidade em bruto do compacto e a densidade picnométrica das misturas de pós. A densidade em bruto foi derivada a partir das dimensões e massa dos comprimidos e da densidade picnométrica dos *pellets* respectivos. As determinações foram realizadas para dez (10) comprimidos de *pellets* de cada formulação.

### 2.6 MICROSCOPIA

Os *pellets* e as superfícies superior e de fractura dos comprimidos de *pellets* foram microfotografados utilizando-se um microscópio de varrimento electrónico (Philips XL20, Philips, Eindhoven, The Netherlands). As amostras de cada uma das formulações foram montadas em porta-amostras, revestidas com uma película de ouro e observadas sob diferentes ampliações.

### 2.7 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

Os ensaios de dissolução foram realizados num aparelho de dissolução (VK 7000, Dissolution Testing Station, Vankel, Essex, England) de acordo com a Farmacopeia Americana (USP24/NF19) usando o método das pás giratórias e 1000 mL de meio de dissolução tampão fosfato pH 7,4 a 37° C ( $\pm 0,5^\circ$  C). As amostras foram colhidas continuamente a cada 15 min. e analisadas por espectrofotometria UV (UV/IV 1603 Shimadzu, Shimadzu Co., Kyoto, Japan) num comprimento de onda de 277,5 nm para o diclofenac sódico e a 265 nm para o ibuprofeno. Cada uma das formulações foi analisada em triplicado.

### 2.8 DESENHO EXPERIMENTAL

Análises de variância (ANOVA) foram realizadas com o propósito de avaliar as propriedades dos *pellets* produzidos. Os factores independentes de formulação foram estabelecidos e são apresentados na **Tabela 28**. O tipo de princípio activo modelo incluído na formulação variou em

dois níveis enquanto que o tipo de diluente variou em três níveis. As análises de variância foram realizadas utilizando-se o programa estatístico *SPSS version 12.0* (SPSS Inc., Chicago, USA) e um erro de probabilidade (ou nível de significância) de 0,05 ( $\alpha = 0,05$ ).

**Tabela 28:** Factores para análise de variância.

Princípio activo modelo	Tipo		Solubilidade em tampão fosfato pH 7,4 (g/L)	
	Diclofenac sódico		24,0	
	Ibuprofeno		4,0	
Excipiente de preenchimento	Tipo		Densidade (g/cm <sup>3</sup> )	Solubilidade em água (g/L)
	Lactose mono-hidratada		1,57	200,0
	Fosfato tricálcico		3,50	< 1,0
	$\beta$ -ciclodextrina		1,49	18,5

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os *pellets* contendo goma xantana em concentração de 16% em peso e diclofenac sódico como princípio activo modelo foram idênticos aos produzidos, analisados e apresentados no capítulo anterior. Adicionalmente, para o estudo apresentado neste capítulo, foram produzidos *pellets* congêneres incorporando-se o ibuprofeno como princípio activo modelo com o propósito de avaliar a influência deste componente sobre as características físicas dos *pellets*.

Pela observação do comportamento durante a dissolução de *pellets* contendo goma xantana em concentração de 16% em peso, apresentada no Capítulo VI, verificou-se que a libertação do diclofenac sódico foi prolongada devido à formação de uma massa gelificada e intumescida no interior do cesto de dissolução. Perante esta observação, pretendeu-se verificar o comportamento desses *pellets* quando compactados sob a forma de comprimidos e submetidos ao ensaio de dissolução utilizando-se o método das pás giratórias.

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE PELLETS

Os *pellets* produzidos a partir das formulações apresentadas na **Tabela 27** utilizando solução hidroalcoólica a 50% v/v como líquido de granulação foram analisados para as suas características físicas. Os resultados obtidos para as diferentes características são

apresentados na **Tabela 29**. Concomitantemente, os resultados obtidos para as diferentes características físicas dos *pellets* foram submetidos a Análise de Variância (ANOVA) cujos resultados são apresentados na **Tabela 30**.

Tabela 29: Características físicas de pellets contendo goma xantana (16% p/p).

Princípio activo	Excipiente de preenchimento	Densidade picnométrica (g/cm <sup>3</sup> )	Densidade por intrusão de Hg (g/cm <sup>3</sup> )	Área superficial específica (m <sup>2</sup> /g)	Porosidade intragranular (%)	Tensão mecânica de esmagamento (MPa)	Factor de esfericidade e Aspect ratio	Factor de esfericidade e e <sub>R</sub>	Factor de rugosidade R <sub>m</sub> (µm)
Diclofenac sódico	Lactose mono-hidratada	1,481	1,091	1,217	26,3	1,765	1,111	0,56	10,847
	Fosfato tricálcico	1,585	1,116	4,861	29,6	1,319	1,116	0,55	8,663
	β-ciclodextrina	1,455	1,096	1,144	24,7	1,550	1,126	0,53	11,585
Ibuprofeno	Lactose mono-hidratada	1,425	1,042	2,115	20,5	1,266	1,010	0,57	10,288
	Fosfato tricálcico	1,526	1,133	5,472	31,7	0,989	1,115	0,55	8,067
	β-ciclodextrina	1,379	1,162	1,831	15,7	1,079	1,148	0,50	12,790

**Tabela 30: Resultados de Análise de Variância para as características físicas de pellets contendo goma xantano (16% p/p).**

\*Princípio activo: diclofenac sódico ou ibuprofeno.

\*\*Excipientes de preenchimento: lactose mono-hidratada, fosfato tricálcico e  $\beta$ -ciclodextrina.

Factores e interações	Densidade picnométrica		Porosidade		Tensão mecânica de esmagamento		Factor de esfericidade aspect ratio		Factor de esfericidade $e_R$		Factor de rugosidade	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
*Princípio activo	257,130	< 0,001	415,121	< 0,001	155,023	< 0,001	0,377	0,539	0,577	0,448	0,000	0,986
**Excipiente de preenchimento	438,390	< 0,001	893,326	< 0,001	2,111	0,123	10,529	< 0,001	9,118	< 0,001	5,195	0,012
Princípio activo × Excipiente de preenchimento	2,565	0,118	255,029	< 0,001	36,323	< 0,001	3,051	0,048	1,178	0,309	0,374	0,691

### 3.1.1 DENSIDADE PICNOMÉTRICA

A substituição do diclofenac sódico pelo ibuprofeno nas diferentes formulações de *pellets* proporcionou a obtenção de multi-unidades de densidades estatisticamente mais baixas. Este facto é apoiado pela diferença de densidade entre estes dois princípios activos (diclofenac sódico, 1,547 g/cm<sup>3</sup>; ibuprofeno, 1,092 g/cm<sup>3</sup>). Como era de se esperar, os *pellets* que incluíam o fosfato tricálcico foram os de densidade picnométrica mais alta enquanto que a inclusão de  $\beta$ -ciclodextrina resultou em *pellets* de menor densidade picnométrica para qualquer dos princípios activos incluídos na formulação.

O teste de Levene para igualdade de erros de variância não se mostrou significativo para um  $\alpha$  de 0,05 ( $F = 1,468$ ;  $p = 0,271$ ) logo, as diferenças de variância observadas para as densidades picnométricas dos *pellets* foram devidas a uma variação aleatória. A ANOVA revelou que o tipo de princípio activo e o tipo de excipiente incluídos na formulação foram factores estatisticamente significativos. O tipo de excipiente incluído foi o factor de maior preponderância estatística revelando um alto valor de  $F$  (438,39) conjugado a um alto valor de  $\eta_p^2$  (98,6%). O tipo de princípio activo, apesar de ter revelado um valor de  $F$  igual a 257,13, inferior ao apresentado para o tipo de excipiente, mostrou uma “significância pratica” de 95,5%. A interacção entre estes dois factores não se revelou estatisticamente relevante na determinação de diferenças de densidade picnométrica. A “significância pratica” foi baixa demonstrando que em apenas 30% dos casos esta diferença pode ser explicada pela interacção entre os factores.

### 3.1.2 ESTUDO DE POROSIMETRIA

A análise dos *pellets* por intrusão de mercúrio proporcionou a compreensão da estrutura porosa dos aglomerados. Os resultados do estudo de porosimetria são apresentados na

**Tabela 31.**

Tabela 31: Parâmetros de porosidade de pellets

Pellets	Volume total de intrusão (mL/g)	Área porosa total (m <sup>2</sup> /g)	Médiana do diâmetro de poros (μm)
F#022	0,2758	6,306	1,100
F#023	0,2877	11,875	0,7425
F#024	0,2736	7,387	1,238
F#028	0,2954	1,182	0,3526
F#029	0,2670	13,410	0,3921
F#030	0,1993	9,495	0,6273

Observando-se os parâmetros de porosidade obtidos por intrusão de mercúrio (Tabela 31), pode-se concluir que as estruturas porosas de pellets contendo diclofenac sódico e lactose mono-hidratada ou β-ciclodextrina foram bastante similares. Por outro lado, os pellets que incluíam o fosfato tricálcico apresentaram um volume de intrusão de Hg ligeiramente maior e uma elevada área total de poros associada a uma baixa média do diâmetro de poros. Assim, os pellets contendo diclofenac sódico e fosfato tricálcico apresentaram uma estrutura porosa composta de uma grande quantidade de poros de pequenos diâmetros, enquanto que as estruturas dos pellets similares com inclusão de lactose mono-hidratada ou β-ciclodextrina eram compostas de poros de maior diâmetro e em menor quantidade.

As Figuras 86 e 87 apresentam a distribuição de poros dos pellets produzidos. As distribuições de poros para os pellets contendo diclofenac sódico foram similares e as diferentes formulações apresentaram um pico de distribuição de poros no intervalo de macroporos (Allen, 1997). Os pellets contendo ibuprofeno também apresentaram distribuições de poros no intervalo de macroporos. Contudo, apenas os pellets que incluíam a lactose mono-hidratada apresentaram um pico de distribuição porosa enquanto que os pellets que incluíam fosfato tricálcico ou β-ciclodextrina não apresentaram qualquer pico de distribuição mas uma larga distribuição de diâmetros de poros.

Os *pellets* contendo ibuprofeno mostraram estruturas porosas distintas entre as diferentes formulações e em comparação com os *pellets* de formulações contendo o diclofenac sódico. A inclusão de lactose mono-hidratada levou à obtenção de *pellets* de estrutura porosa composta de uma quantidade de poros de pequenos diâmetros ligeiramente maior comparativamente aos *pellets* contendo diclofenac sódico e aos congêneres contendo diferentes excipientes de preenchimento. A inclusão de fosfato tricálcico na formulação de *pellets* contendo ibuprofeno originou *pellets* de estrutura composta de poros numa quantidade mais próxima à dos *pellets* contendo diclofenac sódico, mas diferenciando-se daqueles por apresentarem poros de diâmetros menores. Com a inclusão de  $\beta$ -ciclodextrina como excipiente de preenchimento, os *pellets* contendo ibuprofeno foram compostos de poros em menor quantidade e de diâmetro mediano comparativamente aos restantes.

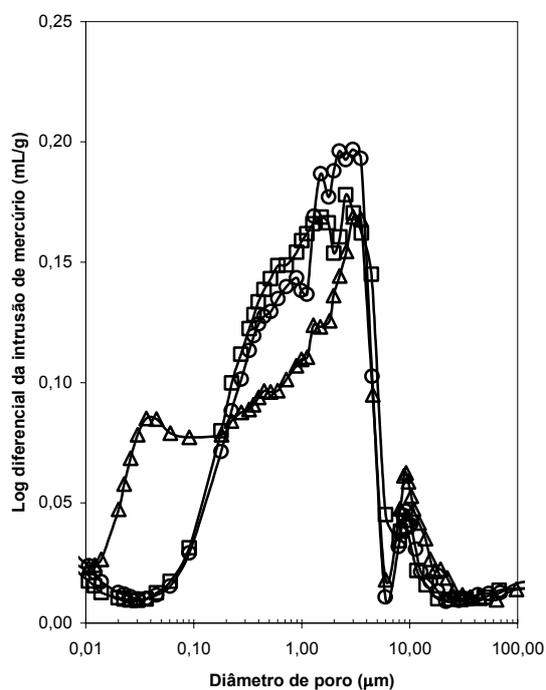


Figura 86: Distribuição de diâmetro de poros de pellets F#022C (□), F#023C (Δ) e F#024C (○) em função da intrusão diferencial de mercúrio.

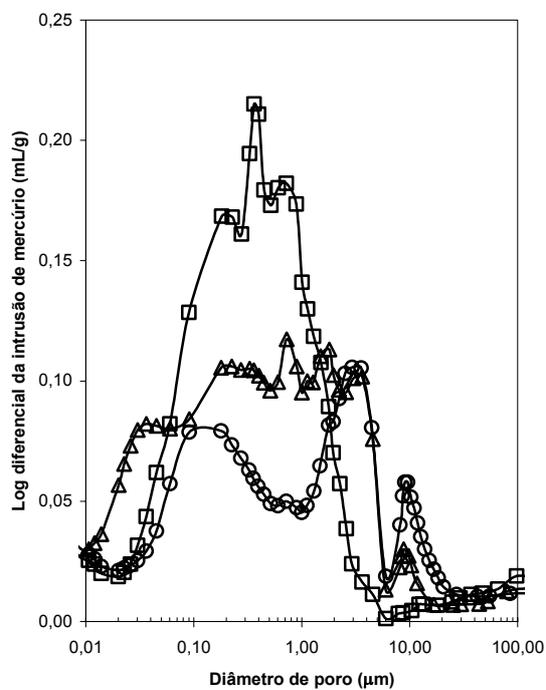
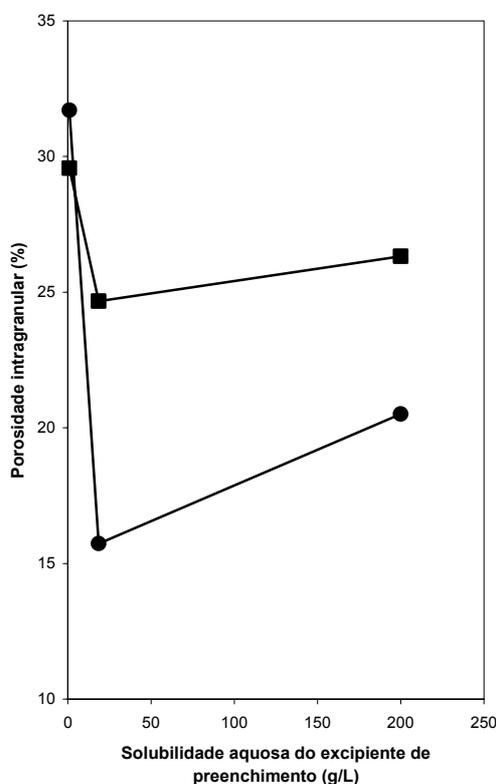


Figura 87: Distribuição de diâmetro de poros de pellets F#028C (□), F#029C (Δ) e F#030C (○) em função da intrusão diferencial de mercúrio.

### 3.1.3 POROSIDADE INTRAGRANULAR

A análise dos resultados de porosidade intragranular dos aglomerados, aqui definida a partir das densidades picnométrica e a obtida por intrusão de mercúrio, mostrou que a inclusão de diclofenac sódico levou à obtenção de *pellets* de maior porosidade, com exceção daqueles que incluíam o fosfato tricálcico como excipiente de preenchimento. Indiferentemente do tipo de princípio activo incluído na formulação, os *pellets* com inclusão de fosfato tricálcico foram os de maior porosidade intragranular enquanto que a inclusão de  $\beta$ -ciclodextrina proporcionou a produção de *pellets* de menor porosidade.



**Figura 88:** Representação da porosidade intragranular de *pellets* em função da solubilidade do excipiente de preenchimento (● *pellets* contendo diclofenac sódico; ■ *pellets* contendo ibuprofeno).

Através da **Figura 88** observa-se que ocorreu uma redução da porosidade intragranular dos *pellets* com o aumento da solubilidade aquosa do excipiente de preenchimento, ao mesmo tempo que as porosidades de *pellets* que incluíam um princípio activo mais solúvel em água, como o diclofenac sódico, foram mais baixas em comparação àqueles com inclusão de

ibuprofeno (de baixa solubilidade aquosa). Apesar da diminuição da porosidade dos *pellets* ocorrida aquando da substituição do fosfato tricálcico pela  $\beta$ -ciclodextrina, a porosidade intragranular voltou a aumentar com a inclusão de um excipiente mais solúvel em água (lactose mono-hidratada). No entanto, a porosidade de *pellets* com inclusão de lactose mono-hidratada permaneceu significativamente inferior à porosidade de *pellets* com a inclusão do excipiente de muito baixa solubilidade aquosa.

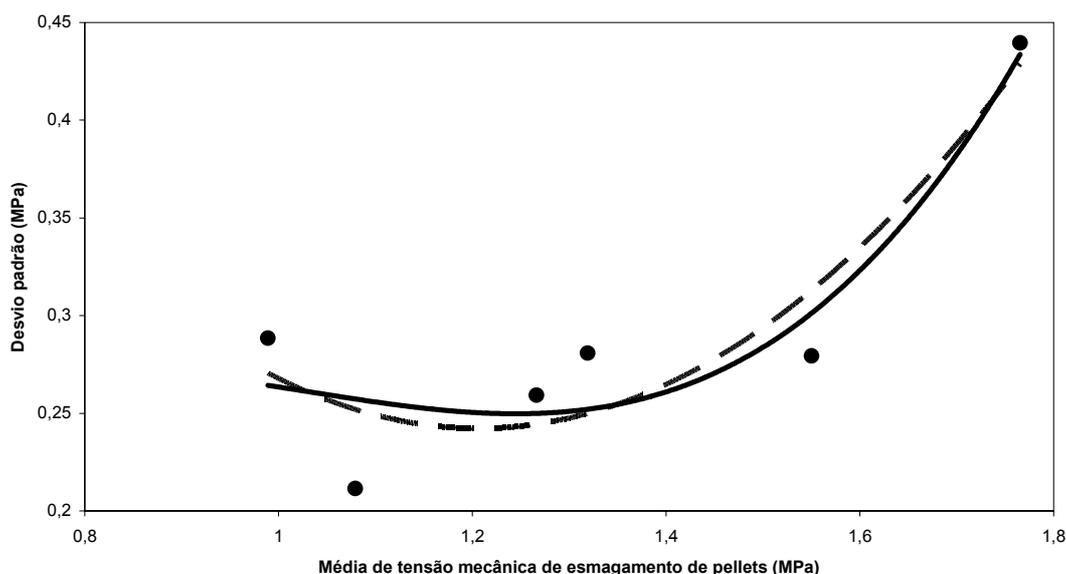
O teste de Levene para igualdade de erros de variância não se revelou significativo para a análise comparativa da porosidade intragranular de *pellets*, mostrando valores de  $F = 1,603$  e  $p = 0,233$ . Assim, as diferenças de variância para as porosidades intragranulares dos *pellets* observados foram devidas a um factor aleatório.

A análise de variância revelou em mais uma ocasião que ambos os factores de estudo foram significativos na expressão de diferenças de porosidade intragranular dos *pellets* produzidos (**Tabela 29**). O tipo de excipiente de preenchimento foi aqui o factor isoladamente de maior preponderância, exibindo um valor de  $F$  superior ao dobro do apresentado pelo factor tipo de princípio activo. Ambos os factores se revelaram de alta “significância prática” (97,2% para o tipo de princípio activo e 99,3% para o tipo de excipiente de preenchimento). O mesmo foi observado para a interacção entre estes dois factores ( $\eta_p^2 = 97,7\%$ ) que também se revelou estatisticamente significativa.

#### 3.1.4 RESISTÊNCIA À FRACTURA

A resistência mecânica dos *pellets* à fractura mostrou-se estatisticamente influenciada pelo tipo de princípio activo e pelo tipo de excipiente de preenchimento (**Tabela 29**). Apesar da relevância estatística do tipo de princípio activo, este factor mostrou um valor do quadrado de  $\eta_p^2$  de apenas 34,5% enquanto que o tipo de excipiente mostrou um baixo valor de  $\eta_p^2$  (19,8%). A interacção entre os dois factores revelou-se não significativa na determinação de diferenças de tensão mecânica de esmagamento dos *pellets* associada a uma muito baixa “significância prática” (1,5%). O teste de Levene para igualdade de erros de variância mostrou-se não significativo para um erro de probabilidade de 0,01 ( $F = 2,762$ ;  $p = 0,019$ ). Contudo, a

observação da dispersão dos valores de desvio padrão das médias de tensão mecânica de esmagamento dos *pellets* em função das respectivas médias, revela que as diferenças de desvio padrão seguem um modelo não aleatório alinhando-se a uma relação quadrática com coeficiente de determinação de 0,852 ou a uma relação cúbica com coeficiente de determinação de 0,861 (**Figura 89**).



**Figura 89:** Representação da dispersão de desvios padrão das médias de tensão mecânica de esmagamento de pellets contendo goma xantana (16% p/p), um de dois princípios activos e um de três excipientes de preenchimento. A linha cheia representa uma relação quadrática e a linha tracejada representa uma relação cúbica.

É interessante notar que os *pellets* que incluíam o diclofenac sódico foram os de maior resistência mecânica à fractura ao mesmo tempo que se mostraram de maior porosidade intragranular. Este comportamento parece ter sido o resultado da estrutura porosa desses *pellets* conjugada à natureza do princípio activo. A maior porosidade dos *pellets* contendo diclofenac sódico associada a uma estrutura porosa composta basicamente de poros de diâmetros grandes, disponibilizou espaço suficiente para um rearranjo das partículas primárias aquando do desenvolvimento de uma pressão. A pressão desenvolvida foi assim distribuída por toda a estrutura do *pellet*. Por outro lado, os *pellets* contendo ibuprofeno, que apresentaram menor porosidade intragranular mas com estruturas porosas compostas de uma grande quantidade de pequenos poros, mostraram-se menos resistentes à fractura e mais elásticos

devido à pouca disponibilidade de espaços intragranulares que permitissem a propagação da pressão desenvolvida durante o teste de esmagamento e sobretudo a natureza maleável do princípio activo incluído na formulação.

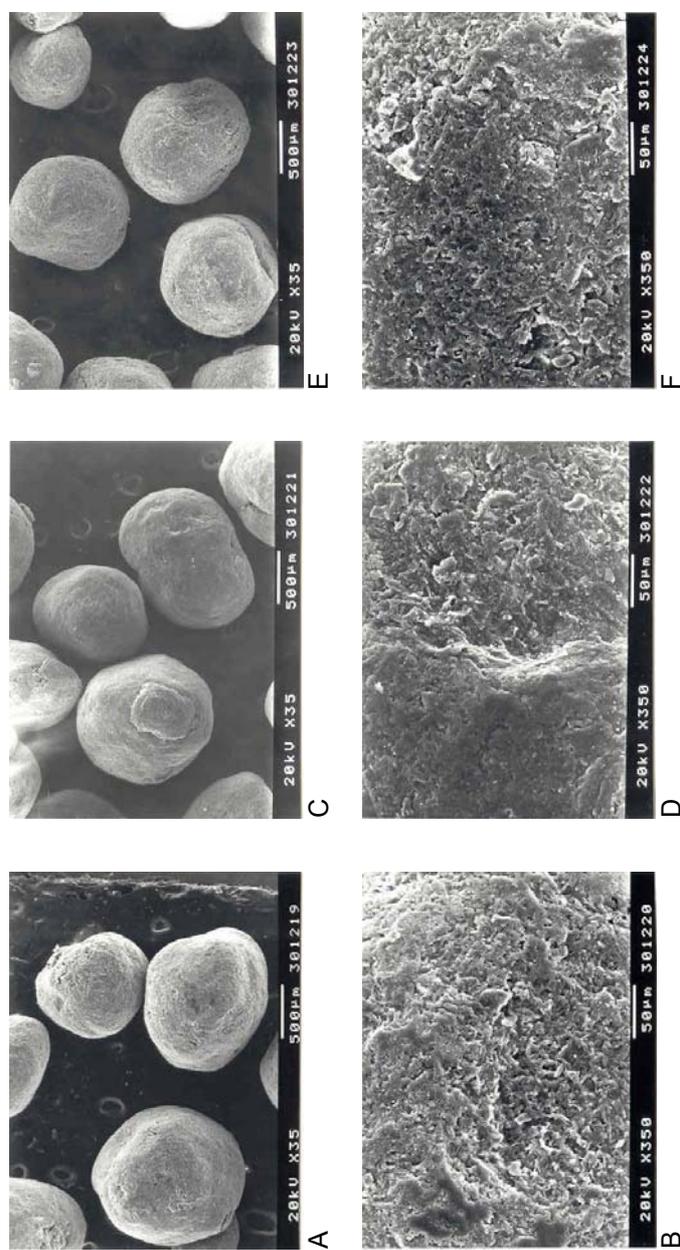
No entanto, comparando-se a tensão mecânica de esmagamento de *pellets* em função do tipo de excipiente incluído na formulação, verificou-se que os *pellets* com inclusão de fosfato tricálcico, indiferente ao tipo de princípio activo incluído, foram os menos resistentes à fractura e de maior porosidade intragranular. A explicação para este acontecimento é dada pela solubilidade aquosa do excipiente. Supõe-se que um excipiente menos solúvel no líquido de granulação afecte o seu grau de migração durante a secagem dos *pellets* formados na esferonização (Dyer *et al.*, 1994). A menor solubilidade do fosfato tricálcico implicou menor número de partículas de excipiente dissolvidas no líquido de granulação no interior dos *pellets* húmidos e, conseqüentemente, numa menor proximidade dos pontos de contactos interpartículas levando à obtenção de aglomerados mais elásticos e menos resistentes.

### 3.1.5 ESFERICIDADE

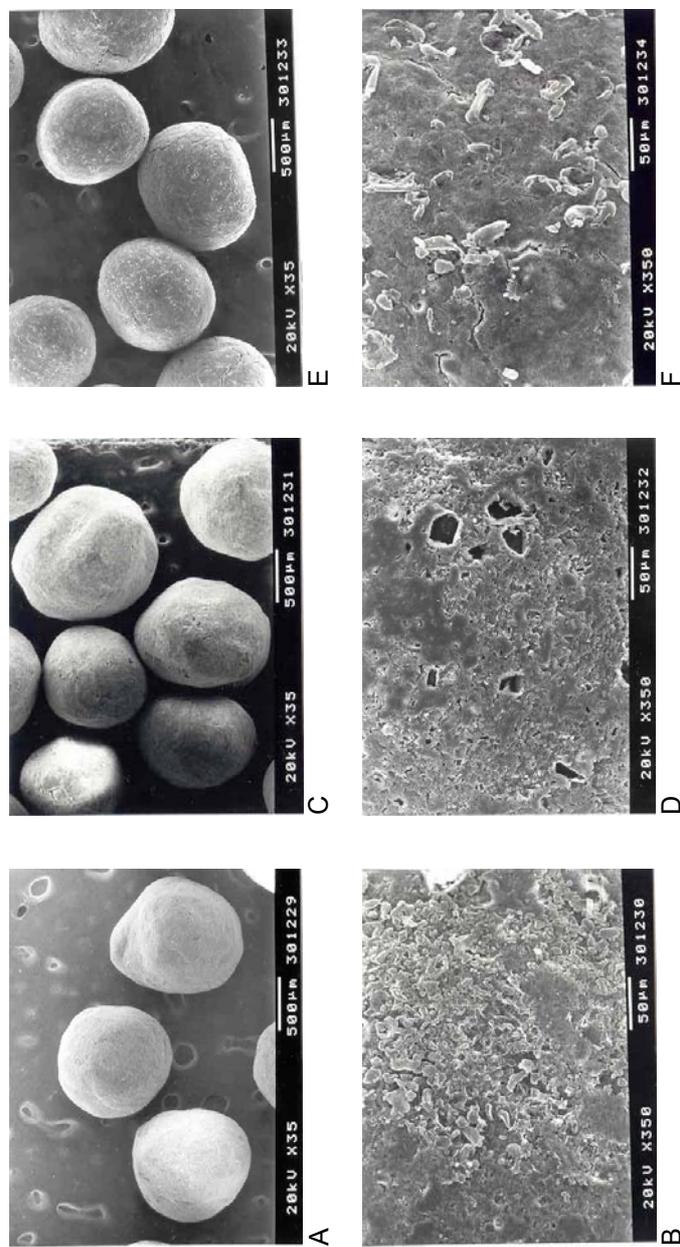
A avaliação da esfericidade dos *pellets* produzidos utilizando-se os dois factores de esfericidade definidos anteriormente, o factor de esfericidade  $e_R$  e o factor de esfericidade *aspect ratio*, revelou que, indiferentemente ao tipo de princípio activo, os aglomerados se aproximaram dos limites mínimos definidos de esfericidade. A análise de variância revelou que apenas o tipo de excipiente de preenchimento incluído na formulação foi um factor de significância estatística (Tabela 30). No entanto, as interacções entre os dois factores de formulação puderam ser negligenciados para um erro de probabilidade de 0,05. Apesar da significância estatística do tipo de excipiente de preenchimento na determinação de diferenças de esfericidade entre os *pellets*, este factor revelou-se de muito baixa “significância prática” para ambos os factores de esfericidade ( $\eta_P^2 = 3\%$  para o factor  $e_R$  e  $\eta_P^2 = 3,4\%$  para o factor *aspect ratio*).

A observação das microfotografias dos *pellets* produzidos sustenta os resultados expostos anteriormente (Figuras 90 – 91). A esfericidade de *pellets* contendo diclofenac sódico e um de

três excipientes de preenchimentos, avaliada através das microfotografias obtidas por SEM, foi descrita no capítulo anterior. Estes *pellets* mostraram-se com defeitos de superfície que ocasionaram o desvio de esfericidade. Os *pellets* contendo ibuprofeno mostram-se ligeiramente mais esféricos mas com menos defeitos de superfície.



**Figura 90:** Microfotografias de pellets contendo uma alta concentração de goma xantano (16%), diclofenac sódico como princípio ativo modelo e preparados com solução hidroalcoólica a 50%. A, B – contendo lactose mono-hidratada; C, D – contendo fosfato tricálcico; E, F – contendo  $\beta$ -ciclodextrina. Observações com diferentes ampliações (35 $\times$  – A, C, E; 350 $\times$  – B, D, F).

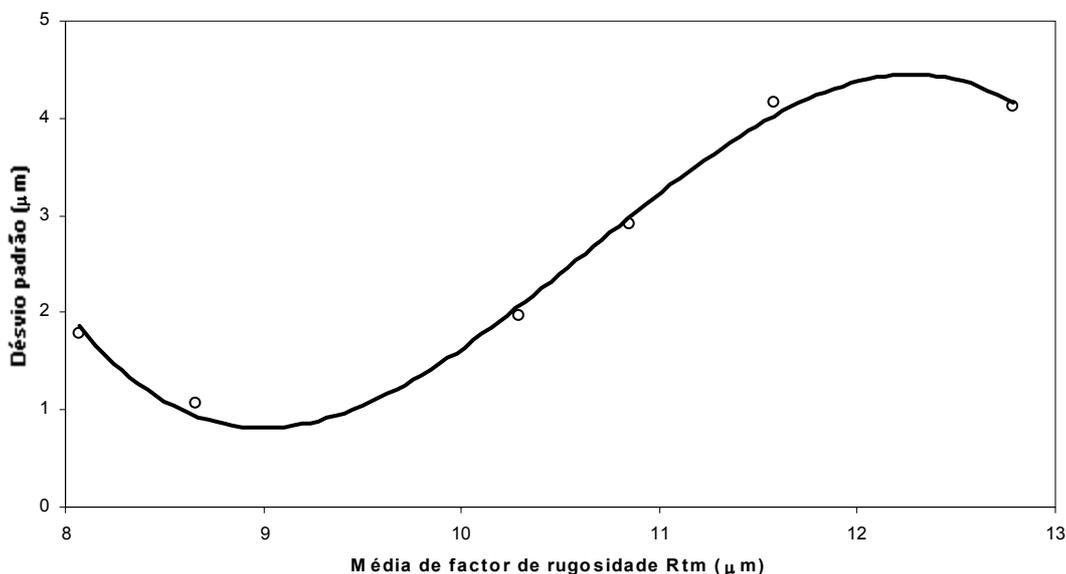


**Figura 91:** Microfotografias de pellets contendo uma alta concentração de goma xantano (16%), ibuprofeno como princípio ativo modelo e preparados com solução hidroalcolica a 50%. A, B – contendo lactose mono-hidratada; C, D – contendo fosfato tricálcico; E, F – contendo  $\beta$ -ciclodextrina. Observações com diferentes ampliações (35x – A, C, E; 350x – B, D, F).

### 3.1.6 RUGOSIDADE

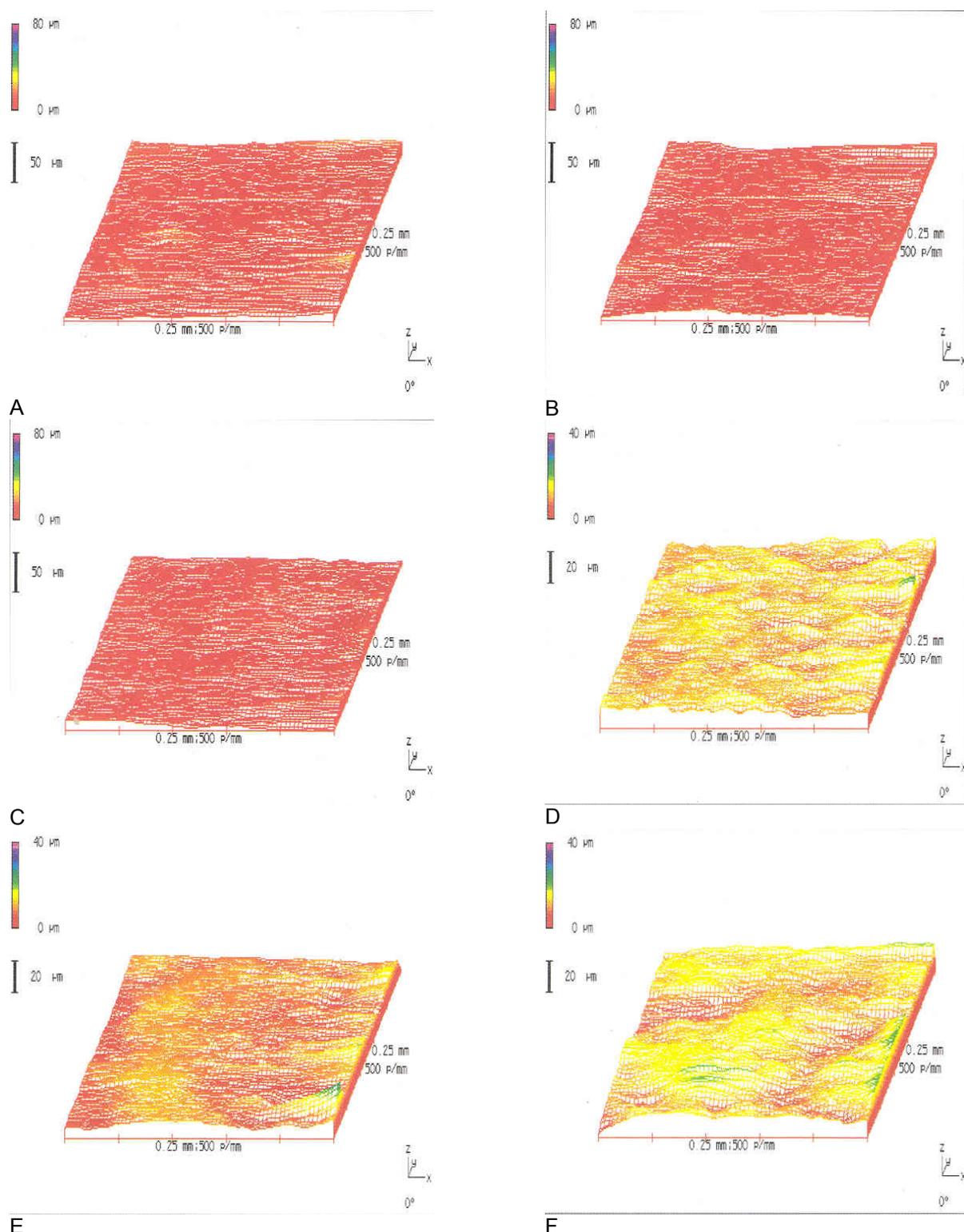
A análise de variância para os resultados de rugosidade superficial de *pellets*, feita através do factor  $R_{tm}$  obtido por profilometria laser, mostrou que apenas o tipo de excipiente de preenchimento foi o factor que apresentou relevância estatística na determinação de diferenças (Tabela 30) podendo no entanto, ser negligenciado para um  $\alpha = 0,01$ . A “significância prática” deste factor foi de apenas 25,7%, ou seja, em apenas aproximadamente 26% dos casos a diferença de rugosidade dos *pellets* pode ser explicada pelo tipo de excipiente de preenchimento incluído na formulação. O tipo de princípio activo e a interacção entre este factor e o tipo de excipiente de preenchimento não se mostraram estatisticamente relevantes.

O teste de Levene para a igualdade de erros de variância para o factor de rugosidade  $R_{tm}$  foi estatisticamente não significativo ( $F = 1,413$ ;  $p = 0,248$ ) mas, a observação da dispersão dos desvios padrão das médias de factor de rugosidade  $R_{tm}$  em função das respectivas médias, demonstrou uma relação cúbica de coeficiente de determinação de 0,993 (Figura 92).



**Figura 92:** Representação da dispersão de desvios padrão das médias de factor de rugosidade  $R_{tm}$  de *pellets* contendo goma xantana (16% p/p), um de dois princípios activos e um de três excipientes de preenchimento. A linha cheia representa uma relação cúbica ( $R^2 = 0,993$ ).

Tendo em consideração o tipo de excipiente de preenchimento incluído na formulação, o fosfato tricálcico proporcionou a obtenção de *pellets* de menor rugosidade superficial e de maior área superficial específica, independentemente do tipo de princípio activo modelo. A área superficial desses *pellets* foi cerca de quatro vezes superior à área de *pellets* congêneres. O tamanho médio das partículas foi um factor intimamente relacionado com a rugosidade das superfícies dos *pellets*. O fosfato tricálcico, aqui o excipiente de menor tamanho médio de partícula, resultou em *pellets* de menor rugosidade superficial, enquanto que a  $\beta$ -ciclodextrina, o excipiente de maior tamanho médio de partículas, resultou em aglomerados de maior rugosidade superficial. Este factor parece ter contribuído para as áreas superficiais específicas das multi-unidades uma vez que os *pellets* com inclusão de fosfato tricálcico apresentaram maior área superficial, mas também menor diâmetro médio (diâmetro de Feret). As representações em três dimensões das superfícies dos *pellets*, obtidas pela análise profilométrica, podem ser avaliadas através da **Figura 93**. A apreciação das microfotografias dos *pellets* e das suas superfícies revelam factos interessantes na diferenciação dessas multi-unidades (**Figuras 90 e 91**). Os *pellets* contendo ibuprofeno apresentaram superfícies mais regulares e polidas mas com grande quantidade de pequeníssimos poros superficiais e algumas fissuras.

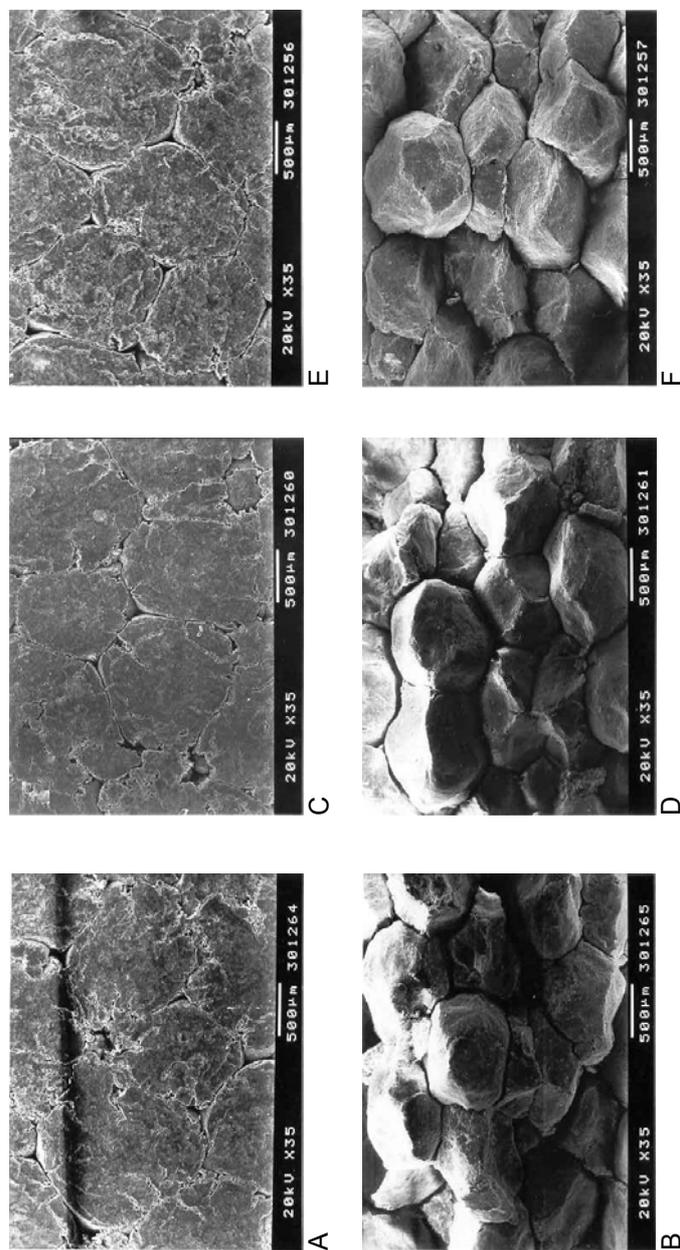


**Figura 93:** Representações em três dimensões da superfície de pellets obtidas por profilometria laser. A, B, C – F#022, F#023 e F#024 produzidos com solução hidroalcoólica a 50%. D, E, F – F#028, F#029 e F#030 produzidos com solução hidroalcoólica a 50%.

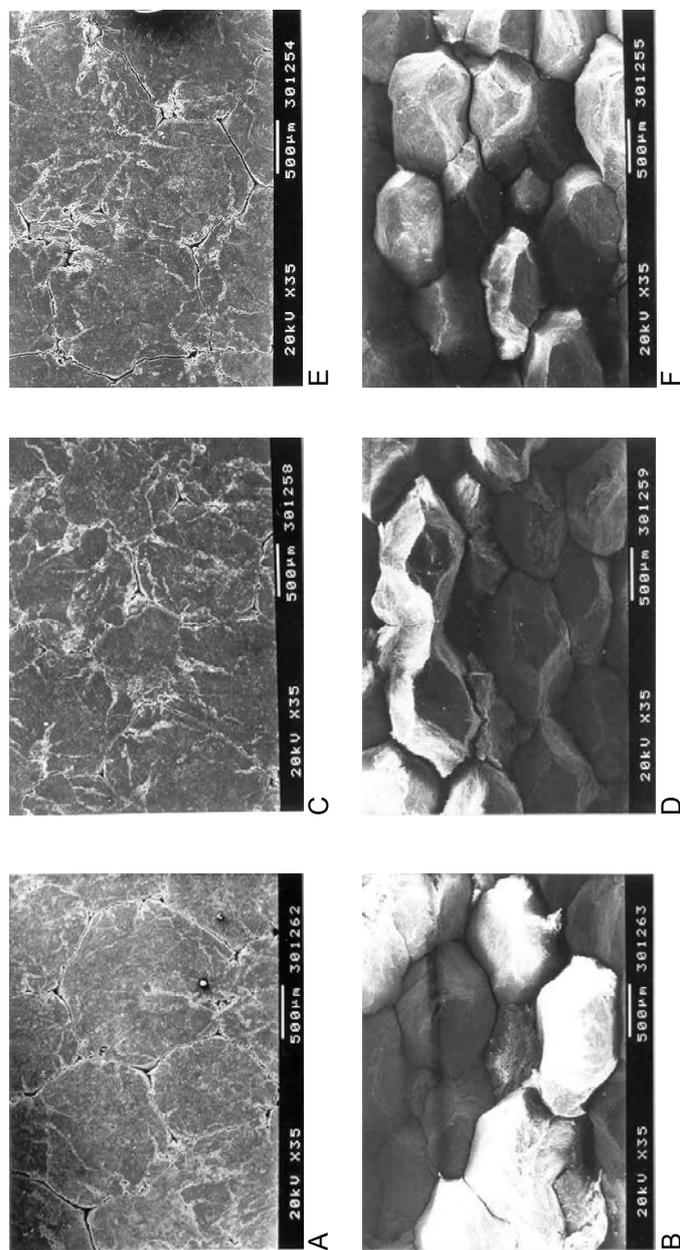
### 3.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE COMPRIMIDOS DE *PELLETS*

#### 3.2.1 COMPRESSÃO DE *PELLETS*

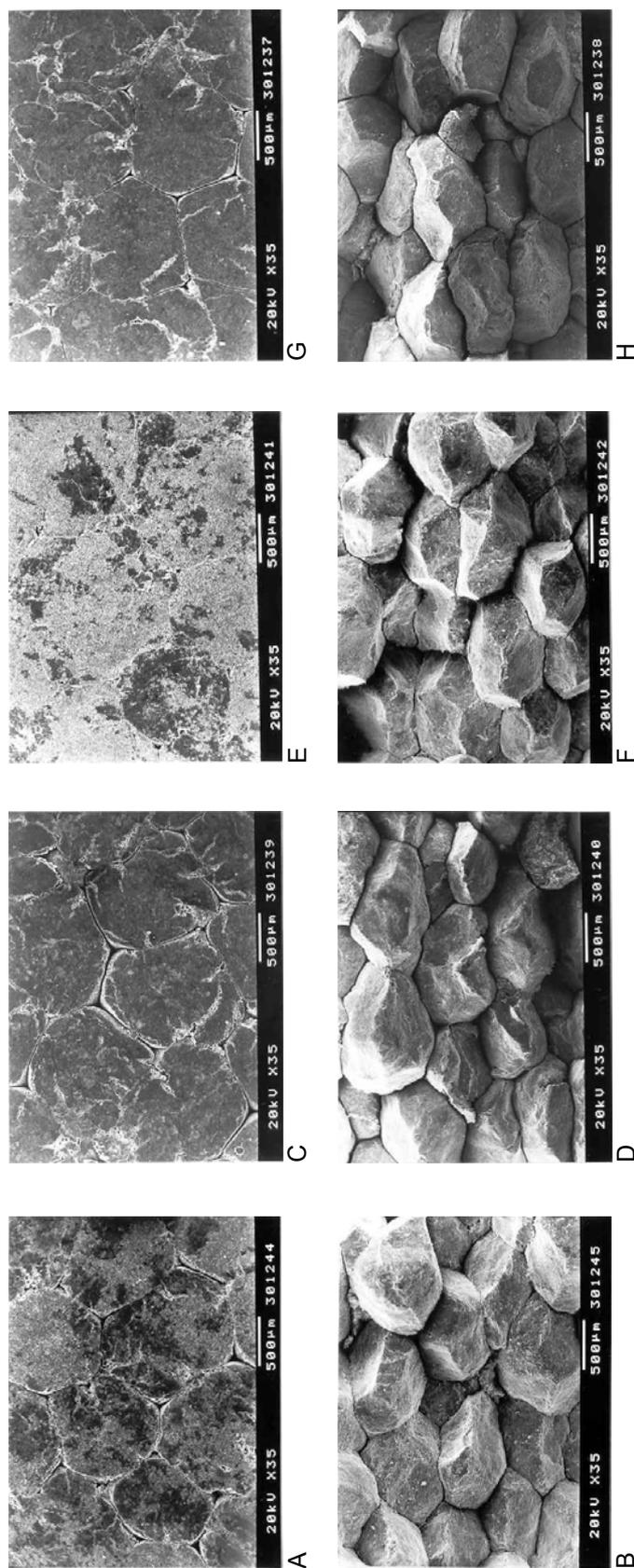
A avaliação visual das superfícies superior e de fractura dos comprimidos de *pellets* das diferentes formulações através das microfotografias, revelou que as multi-unidades permaneceram como unidades individuais e coerentes após a compressão (**Figura 94 – 96**).



**Figura 94:** Microfotografias das superfícies superior e de fractura de comprimidos de pellets contendo diclofenac sódico como princípio activo modelo produzidos sob uma pressão de compressão de 125 MPa. A, C e E – superfície superior; B, D e F – superfície de fractura. A e B – F#022; C e D – F#023; E e F – F#024.



**Figura 95:** Microfotografias das superfícies superior e de fractura de comprimidos de pellets contendo diclofenac sódico como princípio ativo modelo produzidos sob uma pressão de compressão de 250 MPa. A, C e E – superfície superior; B, D e F – superfície de fractura. A e B – F#022; C e D – F#023; E e F – F#024.



**Figura 96:** Microfotografias das superfícies superior e de fractura de comprimidos de pellets contendo ibuprofeno como princípio activo produzidos sob uma pressão de compressão de 125 MPa (A, B, C e D), 250 MPa (E, F, G e H). A, C, E e G – superfície superior; B, D, F e H – superfície de fractura. A, B, E e F – F#040; C, D, G e H – F#041.

Foram verificadas modificações da forma em cinco dos seis tipos de *pellets* produzidos. Estas modificações da forma dos esferóides foram induzidas pela compressão. A única exceção foi para os *pellets* contendo ibuprofeno e  $\beta$ -ciclodextrina que não compactaram para qualquer das pressões aplicadas. Neste caso, o compacto formado desfazia-se nas suas multi-unidades constituintes imediatamente após à ejeção da matriz de compressão. Para qualquer das pressões para a produção de comprimidos de *pellets*, as multi-unidades permaneceram deformadas após o processo de compressão, evidenciando-se a perda da curvatura original dos *pellets*, facto que se compara satisfatoriamente às observações publicadas anteriormente (**Johansson & Alderborn, 1996; Johansson & Alderborn, 2001**). As microfotografias obtidas revelaram marcadas mudanças da curvatura dos *pellets* mostrando zonas da superfície das unidades que foram achatadas. Esta observação foi uma clara indicação que a deformação dos *pellets* ocorreu na mesma direcção da aplicação da pressão de compressão (**Johansson et al., 1995**). Isto também implica que a redução de volume dessas unidades pode ter sido uma importante mudança induzida pela compressão. A verificação da mudança de forma das multi-unidades não apenas levou à deformação permanente dos aglomerados mas, juntamente com o índice de compressibilidade, implicou uma densificação dos *pellets*. Se se considerar a fragmentação como de ocorrência mínima ou mesmo não existente, conforme observado através das microfotografias (**Figura 94 – 96**), então a redução de volume dos *pellets* (**Tabela 32**) foi o resultado da reposição das multi-unidades seguida pela deformação e densificação. A redução de volume da coluna de *pellets* durante a compressão foi acentuada para ambos os tipos de *pellets* (sempre superior a 45%). No entanto, e como se poderia esperar, a redução mostrou-se mais acentuada com a aplicação de uma pressão mais elevada. Apesar destas observações, as diferenças de redução de volume dos *pellets* para as diferentes pressões foram relativamente pequenas, sobretudo para os *pellets* com inclusão de ibuprofeno.

Tabela 32: Características físicas de comprimido de pellets

Princípio activo	Excipiente de preenchimento	Compressão	Espessura (mm)	Porosidade total (%)	Tensão mecânica de fractura (MPa)	Índice de compressibilidade de (%)
	Lactose mono-hidratada	125 MPa	0,510	18,3	1,083	44,9
		250 MPa	0,460	9,4	2,109	50,3
Diclofenac sódico	Fosfato tricálcico	125 MPa	0,474	26,7	1,781	49,0
		250 MPa	0,440	21,1	3,447	52,7
	$\beta$ -ciclodextrina	125 MPa	0,501	16,2	1,613	48,0
		250 MPa	0,458	8,2	2,931	52,5
	Lactose mono-hidratada	125 MPa	0,489	11,8	0,707	45,1
		250 MPa	0,475	9,3	0,922	46,6
Ibuprofeno	Fosfato tricálcico	125 MPa	0,465	23,2	2,255	56,2
		250 MPa	0,448	20,4	3,144	57,7
	$\beta$ -ciclodextrina	125 MPa	-	-	-	-
		250 MPa	-	-	-	-

A porosidade dos *pellets* originais pode influenciar o grau de deformação e densificação dos *pellets* individuais (Talukdar *et al.*, 1996). Os *pellets* contendo fosfato tricálcico, indiferente ao tipo de princípio activo modelo incluído na formulação, foram os mais porosos e mais susceptíveis à fractura, resultando em estruturas compressíveis mais sensíveis à deformação e densificação. A explicação para esta observação advém da hipótese de que durante a compressão, as partículas primárias que compõem as multi-unidades fluem na estrutura a fim de encontrar novas posições relativas, sendo assim influenciadas pela porosidade inicial dos *pellets*. O tamanho das partículas primárias é um dos factores de importância capital que afecta a reposição acima mencionada. O fosfato tricálcico, aqui o excipiente de preenchimento de menor tamanho de partícula, resultou em *pellets* de maior propensão ao reposicionamento e por isso de maior índice de compressão.

### 3.2.2 COMPACTAÇÃO DE PELLETS

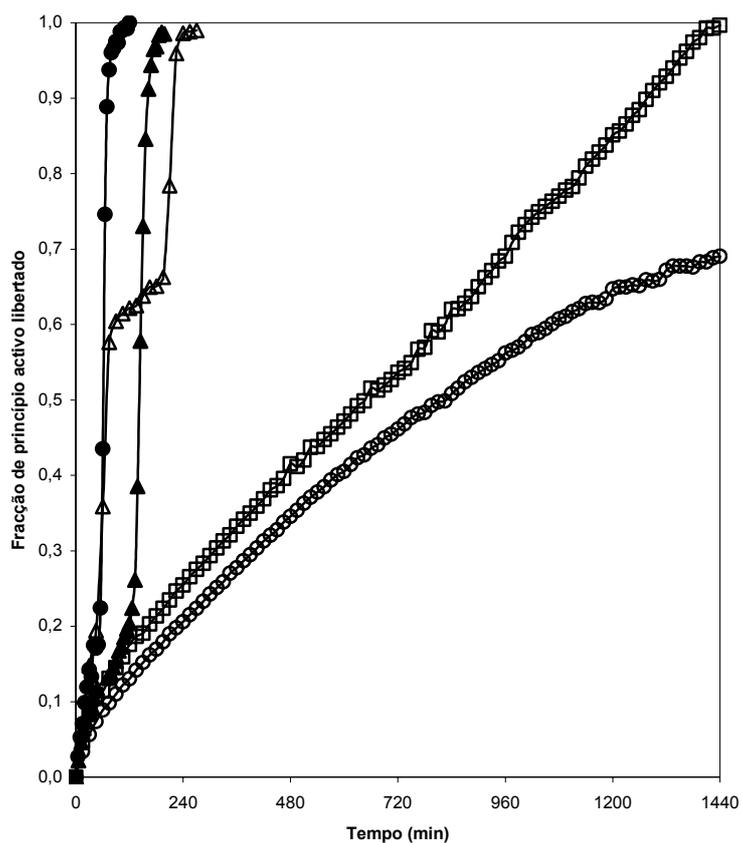
Os *pellets* de mais alta porosidade intragranular resultaram em comprimidos de alta tensão mecânica de fractura (Tabela 32). Os resultados obtidos confirmam que a porosidade dos *pellets*, governada pelas características do tipo de excipiente de preenchimento incluído na formulação, é um factor essencial na determinação da resistência à fractura do comprimido. Adicionalmente, observou-se que os comprimidos de maior porosidade total foram de maior resistência à fractura. A porosidade dos comprimidos de *pellets* seguiu a mesma tendência de porosidades apresentada pelos *pellets*. Não foi de todo estranho notar que foi mantida para os comprimidos de *pellets* a mesma relação observada entre as ordens de porosidade e tensão mecânica de esmagamento dos *pellets*. Estas observações pareceram de algum modo não estarem de acordo com observações relatadas em estudos anteriores (Johansson *et al.*, 1995; Johansson & Alderborn, 1996; Nicklasson *et al.*, 1999a; Nicklasson *et al.*, 1999b). Estes estudos observaram uma quase independência da porosidade original dos *pellets* e a porosidade total de comprimidos. No presente estudo, a porosidade total relacionou-se com a porosidade intragranular e a tensão mecânica de esmagamento dos *pellets* para qualquer das pressões de compressão.

Todas as formulações de *pellets* resultaram em índices de compressibilidade próximos. No entanto, os *pellets* que incluíam o fosfato tricálcico foram os de maior compressibilidade embora tenham resultado em comprimidos de maior porosidade. Provavelmente, os *pellets* com inclusão de fosfato tricálcico foram mais elásticos e assim, mais deformáveis que os *pellets* congêneres com inclusão de lactose mono-hidratada ou  $\beta$ -ciclodextrina. A maior diferença foi observada para os *pellets* com inclusão de ibuprofeno que demonstraram grande diferença de compressibilidade entre os que incluem lactose mono-hidratada e aqueles com fosfato tricálcico. As diferenças de compressibilidade para o desenvolvimento das diferentes pressões de compressão foram pouco acentuadas mas marcantes entre os *pellets* com inclusão de diclofenac sódico.

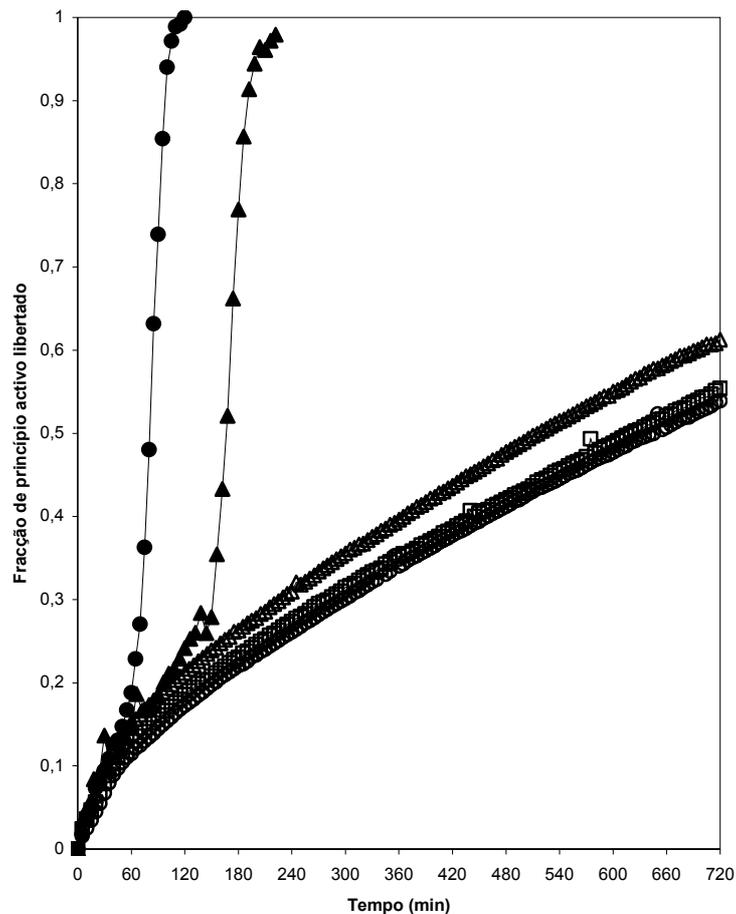
A análise dos resultados revelou que os *pellets* de maior índice de compressão resultaram em comprimidos de maior resistência à fractura. Esses *pellets* revelaram-se mais susceptíveis à compressão uma vez que foram de menor tensão mecânica de esmagamento, mais elásticos e menos rígidos que os demais. Este comportamento foi provavelmente influenciado pela solubilidade do excipiente de preenchimento no líquido de granulação, ou seja, para um excipiente solúvel em água como a lactose mono-hidratada e a  $\beta$ -ciclodextrina, a cristalização das partículas dissolvidas durante o processo de secagem dos *pellets* formados durante a esferonização resultou em contactos interpartículas mais próximos e, por consequência, em aglomerados menos elásticos e mais rígidos (Dyer *et al.*, 1994; Santos *et al.*, 2002).

### 3.3 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

As representções das fracções de princípios activos modelos libertados em função do tempo, a partir de comprimidos de *pellets*, são apresentados nas **Figuras 97 e 98**.



**Figura 97:** Fração de princípio activo libertado ( $M_t/M_{\infty}$ ) a partir de comprimidos de *pellets* produzidos com o desenvolvimento de uma pressão de compressão de 125 MPa. Comprimidos de *pellets* F#022 (○), comprimidos de *pellets* F#023 (△), comprimidos de *pellets* F#024 (□), comprimidos de *pellets* F#028 (●), e comprimidos de *pellets* F#029 (▲).



**Figura 98:** Fração de princípio activo libertado ( $M_t/M_\infty$ ) a partir de comprimidos de pellets produzidos com o desenvolvimento de uma pressão de compressão de 250 MPa. Comprimidos de pellets F#022 (○), comprimidos de pellets F#023 (Δ), comprimidos de pellets F#024 (□), comprimidos de pellets F#028 (●), e comprimidos de pellets F#029 (▲).

A libertação dos princípios activos modelo a partir de *pellets* foram apresentados no capítulo anterior. Durante o teste de dissolução, as multi-unidades absorveram água, exibiram extenso intumescimento e libertaram todo o conteúdo de princípio activo incorporado devido ao colapso da estrutura. Os *pellets* contendo 16% em peso de goma xantana não conseguiram manter a integridade da estrutura e promover a libertação prolongada dos princípios activos. Os comprimidos de *pellets* testados para a dissolução sob as mesmas condições comportaram-se de maneira similar: penetração do meio líquido no interior do compacto concomitantemente ao intumescimento da estrutura compacta. No entanto, a integridade da estrutura dos comprimidos foi mantida com excepção dos comprimidos de *pellets* F#023 (produzidos sob uma pressão de 125 Mpa), F#028 e F#029 (produzidos sob uma pressão de 125 ou 250 Mpa). A prolongação

da libertação dos princípios activos a partir dos comprimidos de *pellets* deveu-se ao facto da estrutura desses comprimidos se terem comportado de modo idêntico à de um arranjo esponjoso com absorção gradual do meio de dissolução.

A libertação dos princípios activos a partir dos comprimidos de *pellets* foi resultado da hidratação da goma xantana que intumescceu numa grande extensão formando uma barreira gelificada pela qual os princípios activos se difundiram. A erosão dos comprimidos de *pellets* foi provavelmente um mecanismo importante de libertação dos princípios activos, já que se verificou a perda gradual das dimensões dos comprimidos intumescidos durante a observação dos ensaios. Salieta-se que, observando-se as **Figuras 97 e 98**, a libertação do diclofenac sódico não foi completa para os comprimidos de *pellets* F#022, produzido sob uma pressão de 125 MPa, F#022, F#023 e F#024, produzidos sob uma pressão de 250 MPa. A avaliação visual dos comprimidos de *pellets* remanescentes que não completaram a libertação do diclofenac sódico para o tempo de teste de dissolução experimental revelou que o interior dos diferentes compactos permaneceu intacto, sem a penetração do meio de dissolução, facto este que explica as libertações incompletas observadas.

Torna-se importante salientar que os comprimidos de *pellets* não funcionaram como um sistema multi-partículas mas permaneceram como um sistema monolítico que permitiu a libertação prolongada do princípio activo modelo.

A avaliação visual dos comprimidos durante o decorrer dos testes de dissolução revelou que os comprimidos intumescidos eram constituídos de *pellets* intumescidos na superfície, que gradualmente desagregavam libertando o conteúdo de princípio activo. Os *pellets* desagregados eram substituídos por *pellets* internos que se intumesciam com a penetração do meio de dissolução continuando o processo até a completa libertação do conteúdo de princípio activo.

Inicialmente, observou-se que para os comprimidos de *pellets* F#023 produzidos sob um pressão de 125 MPa houve uma libertação quase imediata do diclofenac sódico (cerca de 60%) correspondente ao conteúdo de *pellets* desagregados das primeiras camadas, seguindo-

se uma breve e lenta libertação prolongada do princípio activo para, em seguida, ocorrer a desagregação total dos comprimidos e consequente libertação do conteúdo restante de princípio activo. Comportamentos similares foram observados para comprimidos de *pellets* contendo ibuprofeno (F#028 e F#029, produzidos sob uma pressão de 125 MPa ou de 250 MPa). Naqueles casos, as libertações iniciais de ibuprofeno seguiram o mesmo padrão observado para os comprimidos de *pellets* congéneres. No entanto, a libertação prolongada do princípio activo foi apenas temporária. Supõe-se que o avanço da penetração do meio de dissolução no interior dos comprimidos, associado às características físicas desses comprimidos, contribuiu para o colapso total das estruturas e consequente libertação do princípio activo.

### 3.4 CARACTERIZAÇÃO DA LIBERTAÇÃO

Com o propósito de elucidar os possíveis mecanismos de libertação foram feitas análise de libertação de princípio activo utilizando-se os dados obtidos através dos testes de dissolução. Estes dados foram ajustados à equação exponencial definida por **Korsmeyer et al.** (1983) (**Equação 16, Capítulo V**).

De acordo com estes autores, para o caso de comprimidos,  $n = 0,45$  para a Caso I (transporte por difusão Fickiana),  $n = 0,89$  para o Caso II (transporte por relaxamento),  $0,45 < n < 0,89$  para o comportamento anómalo (transporte não-Fickiano).

Para a caracterização das taxas de libertação dos princípios activos, o tempo médio de dissolução (da sigla anglo-saxónica MDT, *mean dissolution time*) foi calculado de acordo com a **Equação 20** usando-se os valores de  $n$  e  $k$  derivados a partir da **Equação 16 (Möckel & Lippold, 1993)**.

$$MDT = \frac{n}{n+1} k^{-1/n} \quad \text{Equação 20}$$

Para o cálculo aproximado das contribuições dos mecanismos de difusão e de relaxamento na libertação dos princípios activos, os dados de dissolução foram ajustados ao modelo heurístico (**Equação 21**) (**Alfrey et al., 1966; Ritger & Peppas, 1987; Peppas & Sahlin, 1989**)

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \quad \text{Equação 21}$$

O primeiro termo do lado direito da igualdade da **Equação 21** refere-se à contribuição Fickiana enquanto que o segundo termo se refere à contribuição por relaxamento. O coeficiente  $m$  é o expoente de difusão Fickiana para um sistema de qualquer forma geométrica que exiba libertação controlada. O valor de  $m$  para os comprimidos investigados foi de 0,43, sendo determinado a partir do gráfico da razão diâmetro/espessura em função do expoente difusional de acordo com **Peppas & Sahlin (1989)**. Os dados de libertação dos princípios activos foram ajustados à **Equação 21** por regressão não-linear, usando-se o programa *Prism version 4.0* (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). A percentagem de princípio activo libertado devido ao mecanismo Fickiano ( $F_{mec.}$ ) foi calculada de acordo com a **Equação 22** e a contribuição pelo mecanismo de relaxamento foi calculada pela **Equação 23 (Peppas & Sahlin, 1989)**.

$$F_{mec.} = \frac{1}{1 + \left(\frac{k_2}{k_1}\right)t^m} \quad \text{Equação 22}$$

$$\frac{R_{mec.}}{F_{mec.}} = \frac{k_2}{k_1} t^m \quad \text{Equação 23}$$

Os comportamentos de libertação dos comprimidos que exibiram libertação prolongada do princípio activo modelo foram considerados anómalos ou não-Fickianos (**Tabela 33**).

**Tabela 33:** Valores de constantes cinéticas de libertação de princípio activo a partir de comprimidos de pellets.  
 $k_1$ : mecanismo Fickiano;  $k_2$ : mecanismo de relaxamento;  $n$ : expoente de libertação;  $R^2$ : coeficiente de libertação; MDT: tempo médio de libertação.

Comprimido de pellets	Compressão	Modelo	$k_1$	$k_2$	$n$	$R^2$	MDT (min)
F#022	125 MPa	1 <sup>a</sup>	0,0044 min <sup>-0,7059</sup>	-	0,7059	0,9993	901,88
		2 <sup>b</sup>	0,0104 min <sup>-0,43</sup>	$9,57 \times 10^{-4} \text{ min}^{-0,86}$	-	0,9853	-
F#024	125 MPa	1	0,0086 min <sup>-0,6251</sup>	-	0,6351	0,9984	775,07
		2	0,0123 min <sup>-0,43</sup>	$11,44 \times 10^{-4} \text{ min}^{-0,86}$	-	0,9889	-
F#022	250 MPa	1	0,0085 min <sup>-0,6282</sup>	-	0,6282	0,9989	762,86
		2	0,01328 min <sup>-0,43</sup>	$10,98 \times 10^{-4} \text{ min}^{-0,86}$	-	0,9828	-
F#023	250 MPa	1	0,0138 min <sup>-0,5731</sup>	-	0,5731	0,9971	641,49
		2	0,01863 min <sup>-0,43</sup>	$10,47 \times 10^{-4} \text{ min}^{-0,86}$	-	0,9825	-
F#024	250 MPa	1	0,0102 min <sup>-0,6026</sup>	-	0,6026	0,9988	758,37
		2	0,01514 min <sup>-0,43</sup>	$10,24 \times 10^{-4} \text{ min}^{-0,86}$	-	0,9836	-

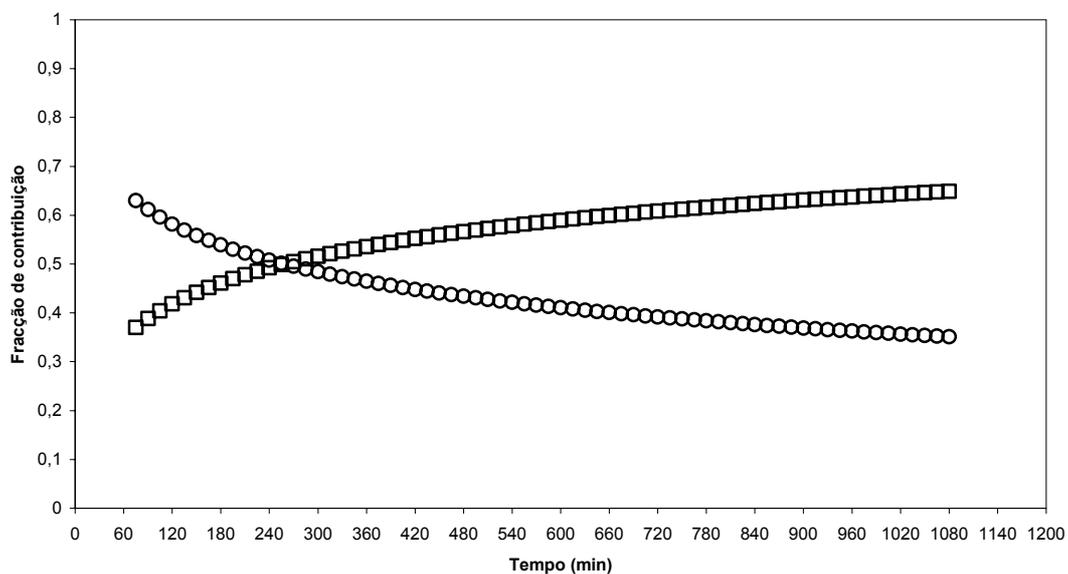
a)  $Mt/M_\infty = k_1 t^m$   
 b)  $Mt/M_\infty = k_1 t^m + k_2 t^{2m}$  onde  $m = 0,43$  para os comprimidos investigados.

Trabalhos anteriores mostram que a difusão Fickiana através de uma matriz hidratada de goma xantana não é o único mecanismo responsável pela libertação de um princípio activo (**Sujja-areevath et al., 1996; Sujja-areevath et al., 1998**). Segundo estes autores, o intumescimento e a erosão podem ocorrer concomitantemente resultando numa barreira móvel que continuamente modifica a difusibilidade do princípio activo. Ainda de acordo com aqueles autores, a capacidade da goma xantana como um agente capaz de prolongar a libertação de um princípio activo deve-se ao seu extenso intumescimento e à taxa de penetração do solvente associados à sua moderada taxa de erosão.

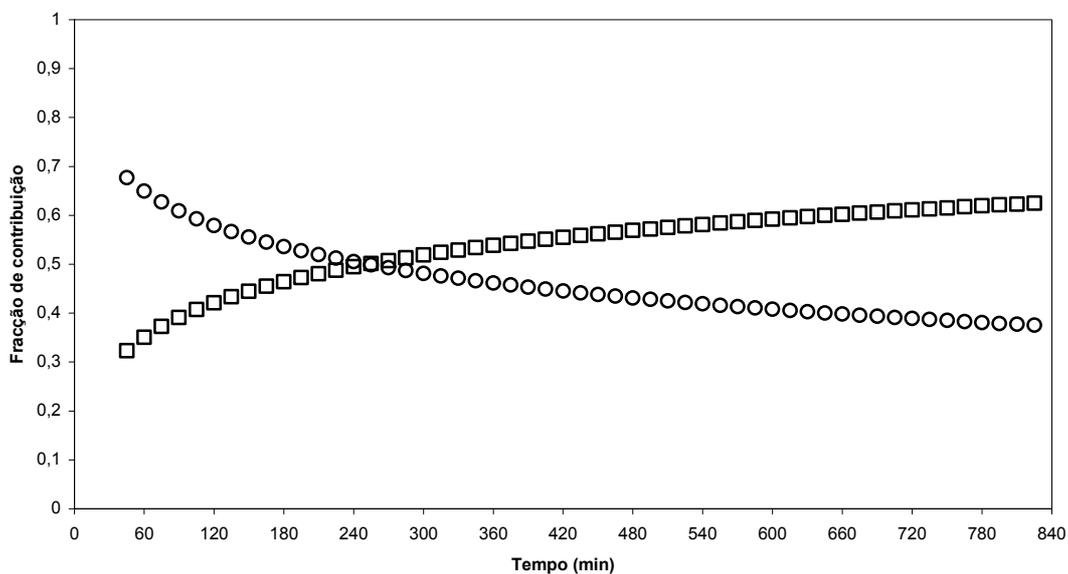
A fracção de diclofenac sódico libertado a partir de comprimidos de *pellets* F#024 produzidos sob uma pressão de 125 MPa foi sempre maior desde o início da dissolução comparativamente à fracção libertada a partir de comprimido de *pellets* F#022. Para os comprimidos produzidos sob uma pressão e 250 MPa, observou-se que as fracções de diclofenac sódico libertadas a partir de comprimidos de *pellets* F#022 e F#024 foram sobreponíveis enquanto que a fracção libertada a partir de comprimidos de *pellets* F#023 foi ligeiramente superior àquelas. Curiosamente, salienta-se que, apesar do diclofenac sódico ser um princípio activo bastante mais solúvel no meio de dissolução utilizado (solução tampão fosfato pH 7,4), sua libertação a partir dos comprimidos de *pellets* foi prolongada enquanto que a libertação do ibuprofeno foi bifásica, ou seja, alguma prolongação inicial seguida de libertação imediata. Julga-se que as características dos *pellets* originais foram capazes de ditar o comportamento desses *pellets* quando compactados mesmo sob diferentes pressões de compressão.

A taxa de libertação de diclofenac sódico a partir de comprimidos de *pellets* F#024 foi maior comparativamente à libertação a partir de comprimidos de *pellets* F#022, ambos obtidos sob uma pressão de 125 MPa. Esta dedução é comprovada pelo maior valor da constante cinética  $k_1$  e confirmada pelo menor tempo médio de dissolução MDT (**Tabela 33**). Para os comprimidos de *pellets* produzidos sob uma pressão de 250 MPa, os correspondentes à *pellets* F#023 foram os que apresentaram uma maior taxa de libertação enquanto que os de *pellets* F#022 foram os de menor taxa de libertação do diclofenac sódico.

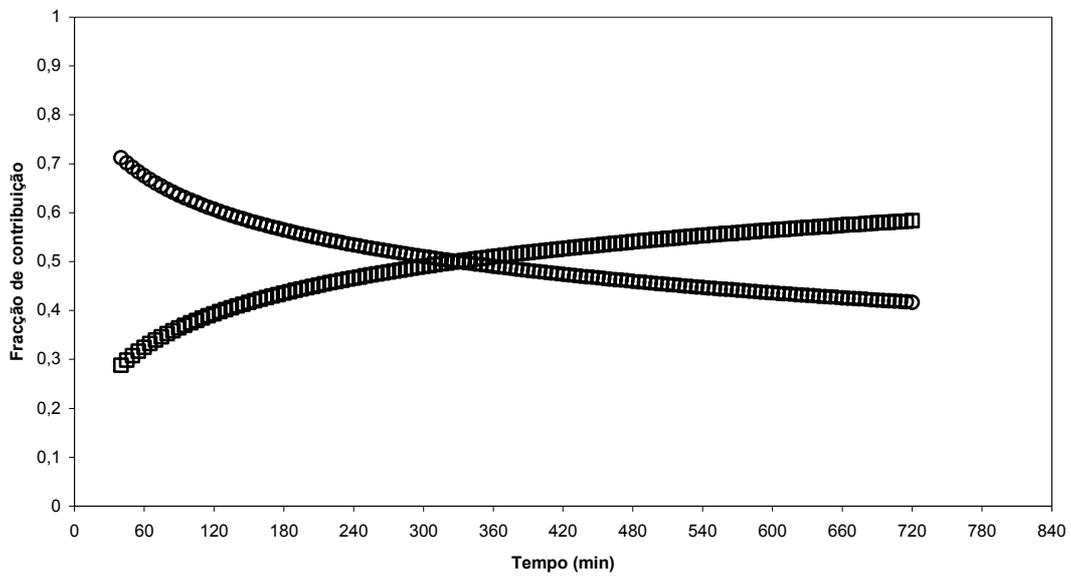
Com o propósito de investigar as contribuições dos mecanismos de difusão Fickiana e por relaxamento (ou por erosão) nos primeiros 60% de diclofenac sódico libertado, as constantes cinéticas foram calculadas. As contribuições por difusão e por relaxamento são graficamente apresentadas (**Figuras 99 – 103**). Nota-se que para todos os casos, com exceção dos comprimidos de *pellets* F#023 preparados sob uma pressão de 250 MPa, houve um equilíbrio entre as contribuições dos mecanismos de libertação. A intercepção gráfica entre as linhas de contribuições mostra o ponto em que houve equilíbrio de contribuição e a partir do qual o mecanismo de relaxamento passa a vigorar sobre o de difusão Fickiana. Para os comprimidos de *pellets* preparados a 125 MPa, os equilíbrios ocorreram após aproximadamente 255 min do ensaio de dissolução enquanto que para os comprimidos de *pellets* preparados a 250 MPa os equilíbrios ocorreram mais tarde (após os 330 min para os comprimidos de *pellets* F#022 e após os 525 min para os comprimidos de *pellets* F#024). Para os comprimidos de *pellets* F#023 preparados sob uma pressão de 250 MPa não foi atingido qualquer equilíbrio entre os mecanismos havendo a prevalência da difusão Fickiana sobre a erosão durante a libertação dos primeiros 60% de diclofenac sódico.



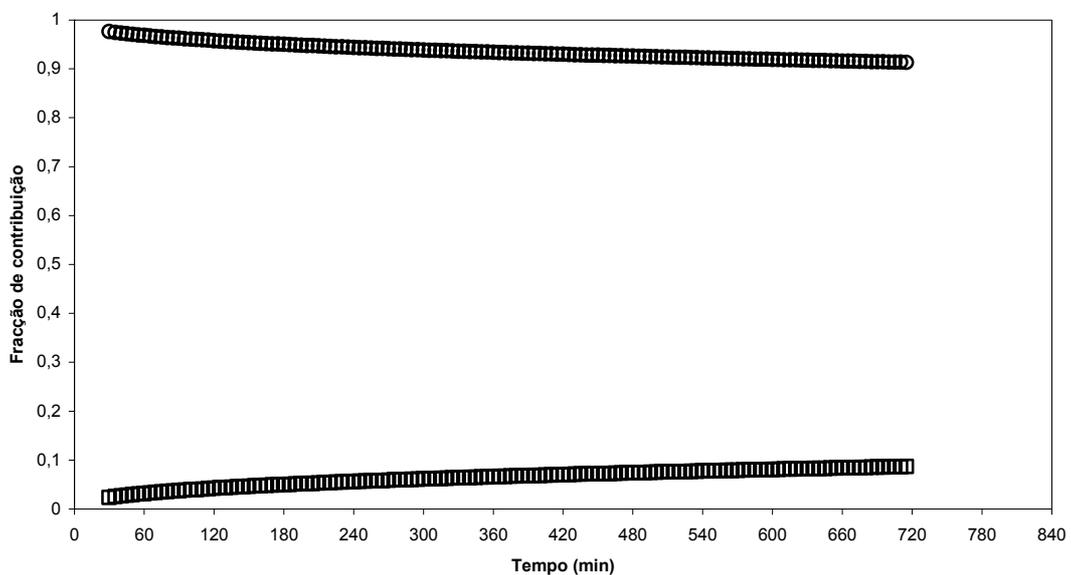
**Figura 99:** Frações de contribuição dos mecanismos de difusão Fickiana (◯) e por relaxamento (◻) para a libertação de diclofenac sódico a partir de comprimidos de pellets F#022 produzidos sob uma pressão de 125 MPa em função do tempo de libertação.



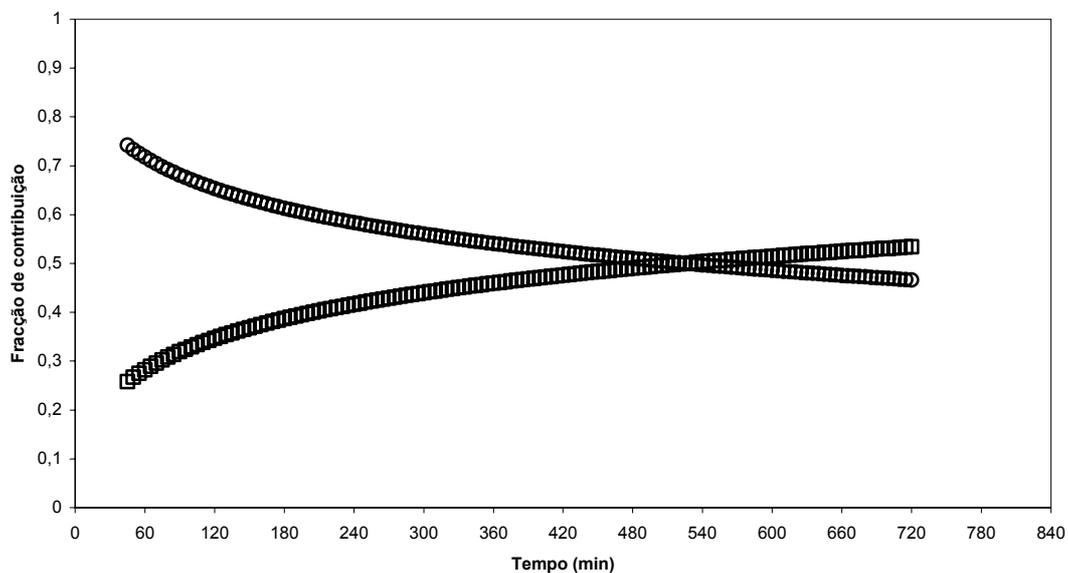
**Figura 100:** Frações de contribuição dos mecanismos de difusão Fickiana (◯) e por relaxamento (◻) para a libertação de diclofenac sódico a partir de comprimidos de pellets F#024 produzidos sob uma pressão de 125 MPa em função do tempo de libertação.



**Figura 101:** Frações de contribuição dos mecanismos de difusão Fickiana (○) e por relaxamento (□) para a liberação de diclofenac sódico a partir de comprimidos de pellets F#022 produzidos sob uma pressão de 250 MPa em função do tempo de liberação.



**Figura 102:** Frações de contribuição dos mecanismos de difusão Fickiana (○) e por relaxamento (□) para a liberação de diclofenac sódico a partir de comprimidos de pellets F#023 produzidos sob uma pressão de 250 MPa em função do tempo de liberação.



**Figura 103:** Frações de contribuição dos mecanismos de difusão Fickiana (○) e por relaxamento (□) para a libertação de diclofenac sódico a partir de comprimidos de pellets F#024 produzidos sob uma pressão de 250 MPa em função do tempo de libertação.

#### 4 CONCLUSÃO

A deformação permanente dos *pellets* foi o mecanismo mais relevante envolvido na compressão destas unidades. Apesar da fragmentação de *pellets* ter sido observada para o processo de compressão das multi-unidades, este mecanismo foi negligenciado por ter sido limitado a pequenas extensões. Além da deformação permanente, a densificação foi considerada um mecanismo de compressão significativo evidenciado pelas observações microscópicas.

A integridade da matriz de *pellets* foi comprometida e destruída nos primeiros minutos de dissolução. Este comprometimento foi assinalado como resultante da desagregação da estrutura do aglomerado provavelmente devido ao intumescimento excessivo da goma xantana incluída na formulação de *pellets*. Para os comprimidos de *pellets* contendo diclofenac sódico, a integridade matricial foi apenas comprometida para aqueles que incluíam o fosfato tricálcico na formulação e preparados sob a pressão de compressão de 125 MPa. A mesma situação foi assinalada para comprimidos de *pellets* que incluíam o ibuprofeno como princípio activo e preparados sob qualquer das pressões de estudo.

Os comprimidos de *pellets* não se comportaram como um sistema multi-unidades durante os testes de dissolução. No entanto, a libertação do princípio activo modelo foi prolongada durante o tempo de dissolução e os comprimidos comportaram-se como sistemas monolíticos.

Para os comprimidos de *pellets* que incluíam o diclofenac sódico, a prolongação da libertação deste princípio activo foi conseguida. Sendo caracterizada pelo mecanismo de transporte por difusão anómala para todos os sistemas. Acrescenta-se que os mecanismos de difusão e de erosão competiram pela libertação do princípio activo tendo sido, na maioria dos casos, o transporte por difusão aquele que prevaleceu nas primeiras horas de libertação para em seguida ter sido suplantado pelo transporte por erosão que predominou até o final do teste de dissolução.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alfrey, T., Jr, Gurnee, E.F., Loyd, W.G., 1966. Diffusion in glassy polymers. J. Polym, Sci. Part C, 12, 249 –261.

Allen, T., 1997. Particle size measurements, 5<sup>th</sup> edition, volume 2, Chapman and Hall, London, pp. 114.

Çelik, M., 1994. Compaction of multiparticulate oral dosage forms. In: Ghebre-Sellassier I (ed.), *Multiparticulate oral drug delivery*. Marcel Dekker, New York, pp. 181-216.

Dyer, A.M., Khan, K.A., Aulton, M.E., 1994. Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of *pellets* prepared by extrusion-spheronisation. Drug Dev. Ind. Pharm., 20, 3045-3068.

Fell, J.T., Newton, J.M., 1970. Determination of tablet strength by diametral-compression test. J. Pharm. Sci., 59, 688-691.

Ingani, H.M., Moës, A.J., 1998. Utilisation de la gomme xanthane dans la formulation des matrices hydrophiles. STP Pharma, 4, 188-195.

Johansson, B., Alderborn, G., 1996. Degree of *pellets* deformation during compaction and its relationship to the tensile strength of *pellets* formed of microcrystalline cellulose *pellets*. Int. J. Pharm., 132, 201-220.

Johansson, B., Alderborn, G., 2001. The effect of shape and porosity on the compression behaviour and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose. Eur. J. Pharm. Biopharm., 52, 347-357.

Johansson, B., Nicklasson, F., Alderborn, G., 1998. Effect of *pellet* size on degree of deformation and densification during compression and on compactability of microcrystalline cellulose *pellets*. Int J. Pharm., 163, 35-48.

Johansson, B., Wikberg, M., Ek, R., Alderborn, G., 1995. Compression behaviour and compactability of microcrystalline cellulose *pellets* in relationship to their pore structure and mechanical properties. Int. J. Pharm., 117, 57-73.

Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., 1983. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. Int. J. Pharm., 15, 25-35.

Lu, M.F., Woodward, L., Borodkin, S., 1991. Xanthan gum and alginate based controlled release theophylline formulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 17,1987-2004.

Marshall, K., Rudnick, E.M., 1990. Tablet Dosage Form. In: Banker GS and Rhodes CT (eds.), *Drugs and The Pharmaceutical Sciences – Modern Pharmaceutics*, volume 40, Marcel Dekker, New York, pp. 355-426.

Möckel, J.E.; Lippold, B.C., 1993. Zero-order drug release from hydrocolloid matrices. *Pharm. Res.*, 90(7), 1066-1070.

Nicklasson, F., Jahansson, B., Alderborn, G., 1999a. Occurrence of fragmentation during compression of *pellets* prepared from a 4 to 1 mixture of dicalcium phosphate dihydrate and microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7, 221-229.

Nicklasson, F., Jahansson, B., Alderborn, G., 1999b. Tableting behaviour of *pellets* of a series of porosities – a comparison between *pellets* of two different compositions. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 8, 11-17.

Peppas, N., Sahlin, J., 1989. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.*, 57, 169-172.

Podczek , F., Newton, J.M., 1994. A shape factor to characterise the quality of spheroids. *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, 82-85.

Ritger, P.L., Peppas, N.A., 1987. A simple equation for description of solute release from swellable devices. *J. Controlled Release*, 5, 37-42.

Salako, M., Podczek, F., Newton, J.M., 1998. Investigation into the deformability and tensile strength of *pellets*. *Int. J. Pharm.*, 168, 49-57.

Santos, H., Veiga, F., Pina, M., Podczek, F., Sousa, J., 2002. Physical properties of chitosan *pellets* produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables. *Int. J Pharm.*, 246, 153-169.

Shipway, P.H., Hutchings, I.M., 1993. Fracture of brittle spheres under compression and impact loading. II. Results for lead-glass and sapphire spheres. *Phil. Mag.*, A67, 1405-1421.

Sujja-areevath, J., Munday, D.L., Cox, P.J., Khan, K.A., 1996. Release characteristics of diclofenac sodium from encapsulated natural gum mini-matrix formulations. *Int. J. Pharm.*, 139, 53-62.

Sujja-areevath, J., Munday, D.L., Cox, P.J., Khan, K.A., 1998. Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrices formulations. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 6, 207-217.

Talukdar, M., Kinget, R., 1997. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release delivery. II. Drug diffusion in hydrated matrices. *Int. J. Pharm.*, 151, 99-107.

Talukdar, M., Michoel, A., Rombaut, P., Kinget, R., 1996. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour. *Int. J. Pharm.*, 129, 233-241.

Talukdar, M., Plaizier-Vercammen, J., 1993. Evaluation of xanthan gum as a hydrophilic matrix for controlled-release dosage form preparations. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 19, 1037-1046.

Talukdar, M., Vinckier, I., Moldenaers, P., Kinget, R., 1996. Rheological characterization of xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose with respect to controlled-release drug delivery. *J. Pharm. Sci.*, 85, 537-540.

Wade, A., Weller, P.J., 1994. Handbook of pharmaceutical excipients, 2<sup>nd</sup> Edition, The American Pharmaceutical Association (USA) and The Pharmaceutical Press (England), pp. 562-563.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1990a. Compression characteristics of granulated materials: II. Evaluation of granule fragmentation during compression by tablet permeability and porosity measurements. *Int J. Pharm.*, 62, 229-241.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1990b. Compression characteristics of granulated materials: III. The relationship between air permeability and mechanical strength of tablets of some lactose granulations. *Int J. Pharm.*, 63, 23-27.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1991. Compression characteristics of granulated materials: IV. The effect of granule porosity on the fragmentation propensity and the compactability of some granulations. *Int J. Pharm.*, 69, 239-253.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1992a. Compression characteristics of granulated materials: V. Mechanical properties of individual granules, assessed by diametral compression, in granulations with different volume reduction behaviour. STP Pharma Sci., 2, 313-319.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1992b. Compression characteristics of granulated materials: VI. Pore size distribution, assessed by mercury penetration, of compacts of two lactose granulations with different fragmentation propensities. Int J. Pharm., 84, 191-195.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1993. Compression characteristics of granulated materials: VII. The effect of intragranular binder distribution on the compactability of some lactose granulations. Pharm. Res., 10, 88-94.







## 1 INTRODUÇÃO

Os estudos de Çelik (1994) e Johanson *et al.* (1995) sugerem que quatro mecanismos estão envolvidos no processo de compressão de formas irregulares de multi-unidades (grânulos), nomeadamente a fragmentação, deformação, densificação e atrito. Devido à forma irregular e à rugosidade de superfície dessas partículas, torna-se difícil determinar o grau de incidência dos mecanismos sugeridos anteriormente. Recentemente, o uso de unidades aglomeradas mais esféricas, aqui definidas como *pellets*, trouxe novos conhecimentos acerca da mecânica de compactação de partículas porosas e justifica o uso dessas unidades como um sistema modelo alternativo (Johanson *et al.*, 1995). Neste caso, tem sido sugerido que a deformação permanente e a densificação são os mecanismos envolvidos na compressão de *pellets*. Por outro lado, a fragmentação e o atrito parecem ser inexistentes ou ocorrem numa extensão diminuta (Johansson *et al.*, 1995; Johansson & Alderborn, 1996; Johansson *et al.*, 1998; Johansson & Alderborn, 2001).

## OBJECTIVO

O principal propósito do estudo apresentado neste capítulo foi o de investigar o efeito das propriedades físicas (forma, rugosidade, área superficial específica, tensão mecânica de esmagamento, porosidade e estrutura porosa) de *pellets* sobre o comportamento de compressão e a capacidade de formação de comprimidos dessas unidades. Um propósito específico foi o de investigar a influência das propriedades físico-químicas do princípio activo modelo, incorporado na formulação, sobre as características físicas dos *pellets* que incluíam um polímero hidrofílico para a libertação prolongada do princípio activo. Para isto, duas formulações de *pellets* foram propostas, ambas incorporando a goma xantana como polímero hidrofílico e um de dois princípios activos modelos. Os *pellets* foram avaliados em termos de índice de compressão e de densificação e os comprimidos de *pellets* foram considerados para a determinação das suas propriedades físicas, nomeadamente a tensão mecânica de fractura, porosidade total, aparências das superfícies superior e de fractura. Assim, pretendeu-se confirmar conhecimentos acerca dos mecanismos de compressão de unidades pseudo-esféricas (Johansson *et al.*, 1995; Johansson & Alderborn, 1996; Johansson *et al.*, 1998; Johansson & Alderborn, 2001; Nicklasson *et al.*, 1999a; Nicklasson *et al.*, 1999b). Os

comprimidos de *pellets* foram avaliados para a libertação *in vitro* dos princípios activos incorporados. Adicionalmente, foram realizados estudos *in vivo* num modelo animal, para a avaliação da biodisponibilidade oral dos princípios activos a partir dos comprimidos de *pellets*.

## **2 MATERIAIS & MÉTODOS**

### **2.1 MATERIAIS**

Os materiais utilizados para a preparação de *pellets* foram os mesmos descritos na secção 2.1 do **Capítulo VII**.

### **2.2 EXTRUSÃO E ESFERONIZAÇÃO**

O processo de extrusão e esferonização foi empregado para a produção de *pellets*. As formulações de *pellets* são apresentadas na **Tabela 34**. As formulações de *pellets* aqui apresentadas foram as mesmas já consideradas nos capítulos VI e VII. No entanto, foram realizadas novas produções de *pellets* com o propósito de melhorar as características dos aglomerados, sobretudo a esfericidade e rugosidade de superfície. Uma solução hidroalcoólica a 50% v/v foi utilizada como líquido de granulação. O processo de extrusão e esferonização foi o descrito na secção 2.2 do **Capítulo IV**.

**Tabela 34:** Formulações de *pellets* contendo goma xantana.

Formulação	Diclofenac sódico	Ibuprofeno	Celulose microcristalina	Povidona	Lactose mono- hidratada	Goma xantana
<b>F#022</b>	10	-	50	8	16	16
<b>F#028</b>	-	10	50	8	16	16

### **2.3 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE PELLETS**

#### **2.3.1 TAMISAÇÃO**

A caracterização dos *pellets* foi realizada para as fracções de tamanho 1000 – 1400 µm obtidas por tamisação. O processo de tamisação para a separação das diferentes fracções de *pellets* foi o mesmo descrito na secção 2.3.1 do **Capítulo IV**.

#### **2.3.2 DENSIDADE PICNOMÉTRICAS DAS PARTÍCULAS**

As densidades das misturas de pós e dos *pellets* de cada formulação foram determinadas por picnometria a gás (Multipycnometer, Quantachome Co., UK) usando *hélio* como gás de trabalho. Os cálculos de densidade picnométrica foram realizados segundo a equação de

trabalho (**Equação 7**) apresentada na secção **2.3.2** do **Capítulo IV**. A análise foi realizada em triplicado para cada uma das formulações.

### **2.3.3 ESTUDO DE POROSIMETRIA**

Os estudos de porosimetria foram realizados de acordo com a técnica descrita na secção **2.3.3** do **Capítulo VII**.

### **2.3.4 POROSIDADE INTRAGRANULAR**

As determinações de porosidade intragranular foram realizadas de acordo com o descrito na secção **2.3.4** do **Capítulo VII**.

### **2.3.5 RESISTÊNCIA À FRACTURA**

A determinação da tensão mecânica de esmagamento dos *pellets* foi realizada com o equipamento e a técnica descritos na secção **2.3.3** do **Capítulo IV**. A carga de fractura foi registada e a força tênsil (ou resistência à fractura) foi calculada de acordo com a **Equação 10** apresentada na secção **2.3.3** do **Capítulo IV**. A análise foi realizada em 50 (cinquenta) *pellets* de cada uma das formulações.

### **2.3.6 ANÁLISE POR IMAGEM**

O tamanho e a esfericidade dos *pellets* foram determinados concomitantemente utilizando-se o sistema de análise por imagens e a técnica descritos na secção **2.3.4** do **Capítulo IV**. A análise foi realizada em 100 (cem) *pellets* de cada uma das formulações.

### **2.3.7 RUGOSIDADE DE SUPERFÍCIE**

Os *pellets* foram analisados por profilometria laser de não-contacto utilizando-se o sistema de análise e a técnica descritos na secção **2.3.5** do **Capítulo IV**. O parâmetro razão média pico/vale ( $R_{tm}$ ) foi utilizado para a análise estatística. A análise foi realizada em 6 (seis) *pellets* de cada uma das formulações.

### **2.3.8 ÁREA SUPERFICIAL ESPECÍFICA**

As determinações da área superficial específica de *pellets* foram realizadas de acordo com a técnica descrita na secção **2.3.8** do **Capítulo VII**.

### **2.3.9 ÍNDICE DE COMPRESSÃO**

As determinações do índice de compressão de *pellets* foram realizadas de acordo com a técnica descrita na secção **2.3.9** do **Capítulo VII**.

### **2.3.10 DESAGREGAÇÃO DE PELLETS A PARTIR DE COMPRIMIDOS DE PELLETS**

Os comprimidos de *pellets* produzidos de acordo com o descrito na secção **2.4** foram cuidadosamente agitados numa caixa de Petri. Os *pellets* desagregados foram então passados por um tamis de malha de orifícios de 1000  $\mu\text{m}$  de diâmetro (DIN/ISSO 3310-1, Retsch, F. Kurt Retsch GmbH & Co., Haan, Germany). Os *pellets* retidos no tamis foram colectados e denominados de *pellets* recuperados. Os *pellets* recuperados foram sujeitos à caracterização física.

## **2.4 PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE PELLETS**

Os *pellets* não lubrificados foram compactados utilizando-se a técnica descrita na secção **2.4** do **Capítulo VII**.

## **2.5 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE COMPRIMIDOS DE PELLETS**

### **2.5.1 RESISTÊNCIA À FRACTURA**

A tensão mecânica de fractura dos comprimidos de *pellets* foi determinada de acordo com a técnica descrita na secção **2.5.1** do **Capítulo VII**.

### **2.5.2 POROSIDADE TOTAL**

A porosidade total dos comprimidos ( $\epsilon_{\text{total}}$ ) foi determinada de acordo com a técnica descrita na secção **2.5.2** do **Capítulo VII**.

### **2.5.3 MORFOLOGIA DE SUPERFÍCIE**

As superfícies superior e lateral dos comprimidos de *pellets* foram analisadas utilizando-se um profilômetro laser (LaserScan Profilometer, Solarius Development Inc., Califórnia, USA) equipado com um sensor confocal (LT8010, LaserScan Profilometer, Solarius Development Inc., Califórnia, USA). O diâmetro do laser foi de 2 µm e *stand-off* de 5 µm. O sensor laser realizou medições em intervalos de 6 µm para uma resolução vertical de 1 µm. As representações em duas e três dimensões das superfícies dos comprimidos de *pellets* foram derivadas utilizando-se o programa LaserScan (LaserScan Profilometer, Solarius Development Inc., Califórnia, USA). A área da superfície de comprimidos de *pellets* analisada foi um quadrante de aproximadamente 4,00 × 4,00 mm de dimensão.

### **2.6 MICROSCOPIA**

Os *pellets*, as secções transversais de *pellets* e as superfícies superior e de fractura dos comprimidos de *pellets* foram microfotografadas de acordo com técnica descrita na secção 2.6 do **Capítulo VII**.

### **2.7 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO**

Os *pellets* e os comprimidos de *pellets* foram submetidos a ensaios de dissolução de acordo com a técnica descrita na secção 2.7 do **Capítulo VII**.

### **2.8 ESTUDOS DE BIODISPONIBILIDADE**

#### **2.8.1 PROTOCOLO ANIMAL**

Os estudos de biodisponibilidade foram realizados em coelhos albinos da raça *New Zealand*, do sexo masculino e com peso corporal médio de 3,7 kg. Os coelhos foram inicialmente vacinados contra a mixomatose (Mixohipra-Fsa<sup>®</sup>), identificados e mantidos isolados em gaiolas individuais sob condições controladas de humidade, temperatura e qualidade de ar, com um ciclo diário de luz artificial de 12 h. Os animais foram alimentados periodicamente com ração apropriada e a ingestão de água foi garantida e permitida sem restrições. Os coelhos foram mantidos em quarentena por um período de trinta dias, após o qual foram iniciados os ensaios experimentais.

### 2.8.2 ADMINISTRAÇÃO ORAL E COLHEITA DE AMOSTRAS SANGUÍNEAS

Aquando do início de um ensaio, os animais foram mantidos em jejum por suspensão da ração 12 h antes do início do ensaio. Esta condição foi mantida durante todo o período de ensaio. A ingestão de água foi mantida sem restrições. Após cada período de ensaio foi restabelecido o suprimento de ração e os animais foram mantidos em descanso por um período de sete dias (período de eliminação) a fim de garantir a total eliminação do princípio activo do organismo do animal. Para cada período de ensaio, um comprimido de *pellets* F#022 ou F#028 de massa média de 500 mg, contendo uma quantidade equivalente de 50 mg de diclofenac sódico (F#022) ou ibuprofeno (F#028), foi administrado por via oral aos coelhos, segundo o plano experimental (**Tabela 35**). A administração oral dos comprimidos de *pellets* foi imediatamente seguida pela administração oral de 15 – 20 mL de água para facilitar a deglutição do comprimido. Aproximadamente 1,8 mL de amostra sanguínea foram colhidos da veia marginal da orelha do animal a partir de um cateter heparinizado aos tempos de 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 h após a administração do comprimido de *pellets*. As amostras sanguíneas colhidas antes da administração do comprimido de *pellets* corresponderam ao tempo zero de amostragem. As amostras sanguíneas foram colhidas em tubos heparinizados devidamente identificados e centrifugadas a 3000 rpm por um período de 15 min. O sobrenadante (plasma) foi separado para um tubo colector tipo *ependorf* e armazenado a -20 °C. As amostras foram descongeladas à temperatura ambiente antes de se proceder à análise.

**Tabela 35:** Plano experimental para estudos de biodisponibilidade oral de comprimido de *pellets* em coelhos.

Coelho	* Período de ensaio 1	Período de ensaio 2
1	A	B
2	A	B
3	B	A
4	B	A

\* Cada período de ensaio representa um dia de trabalho com os animais seguido por um intervalo (período de eliminação) de 7 dias.

A – Comprimido de *pellets* F#022 e B – Comprimido de *pellets* F#028

### **2.8.3 EQUIPAMENTO E CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS**

A análise por cromatografia líquida de alta pressão (*HPLC*) empregada consistiu na determinação da concentração de diclofenac sódico ou ibuprofeno em amostras plasmáticas. O sistema cromatográfico foi composto por uma bomba quaternária, detector ultravioleta (Hewlett Packard, HP 1050, Waldburg, Germany) e um sistema de injeção composto por um *loop* de 20  $\mu\text{L}$ . O sistema cromatográfico foi conectado a um integrador (Hewlett Packard, HP 3396A, Waldburg, Germany).

Foi utilizada uma coluna cromatográfica de octadecilsilano (Ultrasphere ODS, Beckman Instruments Inc., California, USA) de 150 mm de comprimento  $\times$  4,6 mm de diâmetro interno  $\times$  5  $\mu\text{m}$  de diâmetro médio de partículas. O comprimento de onda do detector UV (ultravioleta) foi de 280 nm para o diclofenac sódico e de 220 nm para o ibuprofeno. A fase móvel empregada para ambas as determinações foi uma mistura metanol/água desionizada (65:35 v/v) de pH 3,3 ajustado com ácido fosfórico, filtrada por membrana de 0,45  $\mu\text{m}$  (PVDF, Tracer) e degaseificada por sonificação. O metanol utilizado foi de qualidade para *HPLC* (LiChrosolv, Merck KGaA, Darstadt, Germany) e a água desionizada foi obtida através de um sistema de filtração Milli-Q50 (Millipore, Bedford, USA). O fluxo da fase móvel foi de 1,5 mL/min. Foi utilizado um sistema isocrático à temperatura de 25 °C.

### **2.8.4 PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES PADRÃO E AMOSTRAS PLASMÁTICAS**

As soluções plasmáticas padrão foram preparadas pela transferência de alíquotas de uma solução padrão do princípio activo (diclofenac sódico ou ibuprofeno em acetonitrilo) para tubos de vidro e evaporadas sob vácuo até total evaporação do solvente, utilizando-se um evaporador rotativo. Os resíduos foram reconstituídos em 500  $\mu\text{L}$  de plasma heparinizado a fim de resultarem em soluções plasmáticas das concentrações adiante especificadas. As soluções plasmáticas foram preparadas e analisadas por cromatografia como descrito mais adiante. A linearidade do método para o diclofenac sódico foi testada para o intervalo de concentrações de 0,5 – 45,0  $\mu\text{g/mL}$ . Para o ibuprofeno, o intervalo de concentrações foi de 1,0 – 45,0  $\mu\text{g/mL}$ . Foram preparadas soluções plasmáticas padrão de diclofenac sódico de concentrações 0,5,

2,5, 5, 10, 20, 30 e 45 µg/mL e soluções plasmáticas padrão de ibuprofeno de concentrações 1, 2,5, 5, 10, 20, 30 e 45 µg/mL.

As soluções plasmáticas padrão e as amostras plasmáticas foram tratadas por processos idênticos. Para o diclofenac sódico, adicionou-se uma alíquota de 50 µL de solução padrão interno (24 µg/mL de flurbiprofeno em acetonitrilo) a 500 µL de plasma (solução padrão ou amostra) e agitada em vortex por 30 segundos. Em seguida, adicionou-se um volume de 500 µL de acetonitrilo à amostra. Agitou-se em vortex por 1 min e em seguida centrifugou-se a 11000 rpm por 10 min. O sobrenadante foi separado e injectado no cromatógrafo para análise (20 µL). Para o ibuprofeno, adicionou-se uma alíquota de 50 µL de solução padrão interno (300 µg/mL de flurbiprofeno em acetonitrilo) a 500 µL de plasma (solução padrão ou amostra) e agitada em vortex por 30 segundos. Em seguida, adicionou-se um volume de 500 µL de acetonitrilo à amostra. Agitou-se em vortex por 1 min e em seguida centrifugou-se a 11000 rpm por 10 min. O sobrenadante foi separado e injectado no cromatógrafo para análise (20 µL).

### 2.8.5 VALIDAÇÃO DO MÉTODO

O método de HPLC para quantificação de diclofenac sódico ou ibuprofeno baseou-se nos métodos propostos por **Blagbrough et al. (1992)** e **Avgerinos et al. (1993)**. O método foi validado com os parâmetros de linearidade, precisão (intra-dia e inter-dia) e exactidão.

#### 2.8.5.1 LINEARIDADE

A partir dos resultados das análises foram construídas curvas de calibração para a razão das alturas dos picos princípio activo/padrão interno, em função das respectivas concentrações de princípio activo. As amostras plasmáticas foram quantificadas tendo como referência a equação da regressão linear derivada das respectivas curvas de calibração. Os dados de calibração são apresentados na **Tabela 36**.

**Tabela 36:** Dados de calibração para determinação de diclofenac sódico e ibuprofeno por HPLC a partir de amostras plasmáticas.

Intervalo de concentração	Coefficiente de correlação	Inclinação da recta	Intersecção no eixo dos Y
diclofenac sódico 0,5 – 45,0 µg/mL	0,9977	0,4219	-0,0433
ibuprofeno 1,0 – 45,0 µg/mL	0,9928	0,0466	0,0030

### 2.8.5.2 PRECISÃO

A precisão do método foi avaliada a partir da determinação da concentração do princípio activo em soluções plasmáticas padrão de diferentes concentrações. A precisão intra-dia (determinações num mesmo dia) foi avaliada para as concentrações de 0,5, 10 e 45 µg/mL para o diclofenac sódico e 1, 10 e 45 µg/mL para o ibuprofeno. A precisão inter-dia (determinações em três diferentes dias) foi avaliada para a concentração intermédia de 10 mg/mL para ambos os princípios activos. Os resultados foram baseados num mínimo de seis determinações por concentração. As precisões intra e inter-dia foram avaliadas através dos coeficientes de variação (CV) obtidos para os conjuntos de soluções plasmáticas padrão. Os resultados para a precisão dos métodos são apresentados na **Tabela 37**.

Para a avaliação da precisão intra-dia para o diclofenac sódico, o coeficiente de variação do conjunto de determinações para as concentrações acima de 10 µg/mL foi inferior a 3% e inferior a 7% para a menor das concentrações. Para a avaliação da precisão inter-dia, o coeficiente de variação foi ligeiramente alto, mas dentro de limites aceitáveis. Para a avaliação da precisão intra-dia para o ibuprofeno verificou-se um alto coeficiente de variação do conjunto de determinações de soluções plasmáticas padrão de baixa concentração, permanecendo o coeficiente de variação dentro de limites aceitáveis. Para o conjunto de determinações de soluções plasmáticas padrão de 10 µg/mL, o coeficiente de variação foi ligeiramente alto, mas inferior ao observado para os padrões de 1 µg/mL pelo que foi considerado aceitável. Para o conjunto de determinações de soluções plasmáticas padrão de 45 µg/mL, a variação foi bastante baixa revelando boa precisão.

**Tabela 37:** Resultados para a precisão do método de HPLC para a determinação de diclofenac sódico ou ibuprofeno a partir de amostras plasmáticas.

Concentração (µg/mL)	Razão das alturas dos picos princípio activo/ padrão interno	Coefficiente de variação (%)
<b>Diclofenac sódico</b>		
<b>Varição intra-dia</b>		
<b>0,5</b>	0,1457 ± 0,0088	6,06
<b>10</b>	3,8905 ± 0,1096	2,82
<b>45</b>	18,6846 ± 0,2818	1,51
<b>Varição inter-dia</b>		
<b>10</b>	4,0031 ± 0,1251	3,13
<b>Ibuprofeno</b>		
<b>Varição intra-dia</b>		
<b>1</b>	0,0494 ± 0,0029	5,95
<b>10</b>	0,4850 ± 0,0191	3,95
<b>45</b>	2,1268 ± 0,0135	0,63
<b>Varição inter-dia</b>		
<b>10</b>	0,4908 ± 0,0237	4,83

### 2.8.5.3 EXACTIDÃO

A exactidão dos métodos foi avaliada pela quantificação do conteúdo do princípio activo a partir das equações determinadas por regressão linear (**Tabela 36**). Para o efeito, foram utilizadas soluções plasmáticas fortificadas para três concentrações (baixa, intermédia e alta). As concentrações das soluções plasmáticas fortificadas foram as mesmas utilizadas para a avaliação da precisão do método. A recuperação (%) das soluções plasmáticas fortificadas e a diferença entre a média da concentração determinada e a concentração teórica (desvio,

expresso em %) são apresentadas na **Tabela 38**. De acordo com os resultados apresentados, os métodos foram aceites como de boa exactidão.

**Tabela 38:** Resultados para a exactidão do método de HPLC para a determinação de diclofenac sódico ou ibuprofeno a partir de amostras plasmáticas.

Concentração (µg/mL)	Recuperação (%)	Desvio (%)
<b>Diclofenac sódico</b>		
0,5	89,6 ± 4,2	-10,4
10	93,2 ± 3,6	-6,8
45	98,7 ± 1,7	-1,3
<b>Ibuprofeno</b>		
1	99,6 ± 5,0	-0,4
10	102,3 ± 4,1	2,3
45	100,0 ± 0,6	0,0

#### 2.8.5.4 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os resultados obtidos para as diferentes amostras plasmáticas foram analisados para obtenção dos parâmetros farmacocinéticos. Os parâmetros farmacocinéticos foram derivados a partir de análise não compartimental, utilizando-se o programa *WinNonlin version 1.1* e incluíram a concentração plasmática máxima ( $C_{máx.}$ ), o tempo necessário para atingir a concentração plasmática máxima ( $t_{máx.}$ ), a área sob a curva das concentrações plasmáticas do princípio activo em função do tempo (AUC, da expressão anglo-saxónica *Area Under Curve*), o tempo de residência média (MRT, da expressão anglo-saxónica *Mean Residence Time*) e o tempo de semi-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ )

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE PELLETS

As características físicas dos *pellets* produzidos são apresentadas na **Tabela 39**.

##### 3.1.1 ESFERICIDADE

Ambos os tipos de *pellets* foram considerados de boa esfericidade embora não tenham exibido um factor de esfericidade  $e_R$  superior ao valor limite de 0,6 mas muito próximo a este valor. Esta informação é suportada pela avaliação visual através das microfotografias obtidas (**Figura 104**). Comparativamente, os *pellets* contendo diclofenac sódico foram ligeiramente mais esféricos que os *pellets* contendo ibuprofeno embora não tenha sido apontada qualquer diferença estatística entre os valores de factor de esfericidade  $e_R$  para os diferentes tipos de *pellets* ( $p = 0,341$ ;  $\alpha = 0,05$ ).

##### 3.1.2 RUGOSIDADE

As superfícies dos diferentes *pellets* apresentaram-se lisas e com poucos defeitos de superfície. No entanto, a diferença observada entre os parâmetros de rugosidade  $R_{tm}$  obtidos por análise de profilometria laser mostrou-se estatisticamente significativo ( $p = 0,036$ ;  $\alpha = 0,05$ ). Esta diferença pode ser explicada em termos de tamanho de partículas dos ingredientes activos (diclofenac sódico  $D[4, 3] = 20,96 \mu\text{m}$ ; ibuprofeno  $D[4, 3] = 75,69 \mu\text{m}$ ). A **Figura 105** apresenta as representações em três dimensões das superfícies dos *pellets* produzidos. É possível notar que a superfície de *pellets* com inclusão de ibuprofeno apresentaram-se mais ásperas que a de seus congêneres com inclusão de diclofenac sódico.

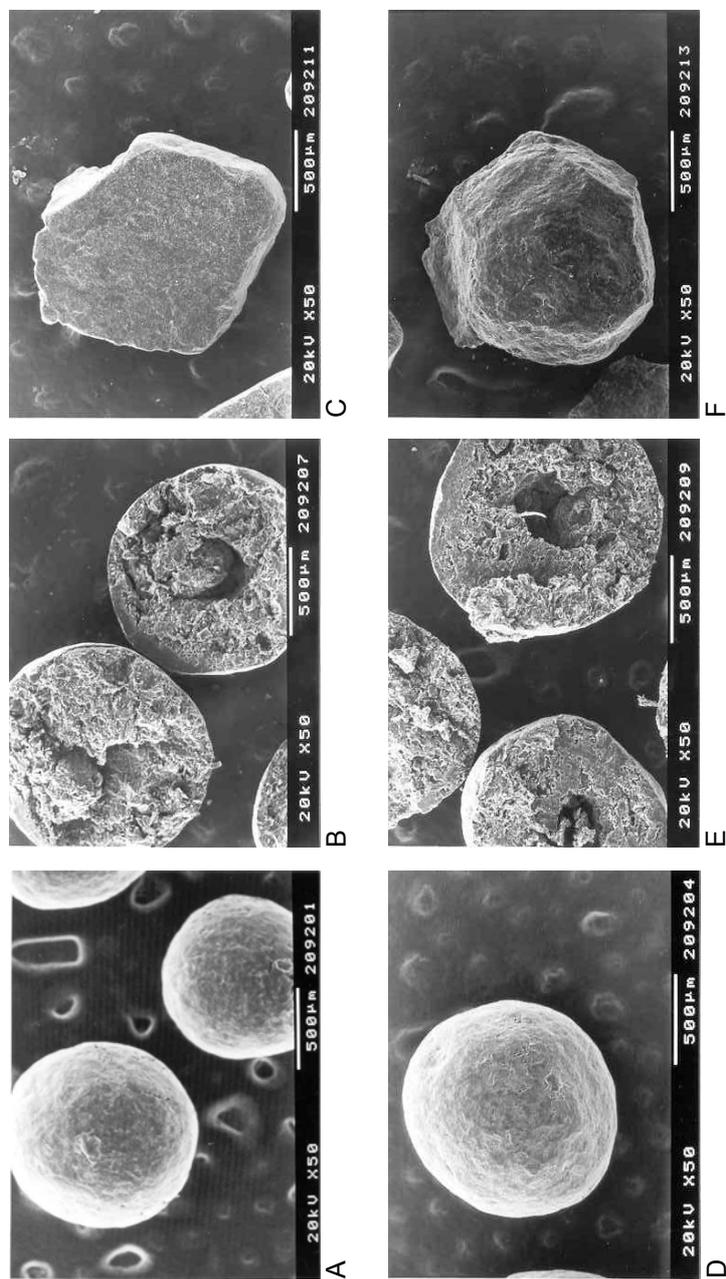
Comparativamente, os *pellets* particularmente produzidos para o propósito deste estudo apresentaram-se de esfericidade e rugosidade de superfície melhoradas em relação aos *pellets* de mesmas formulações produzidos anteriormente. Isto deveu-se provavelmente a avaliação da quantidade ideal do líquido de granulação para a malaxagem.



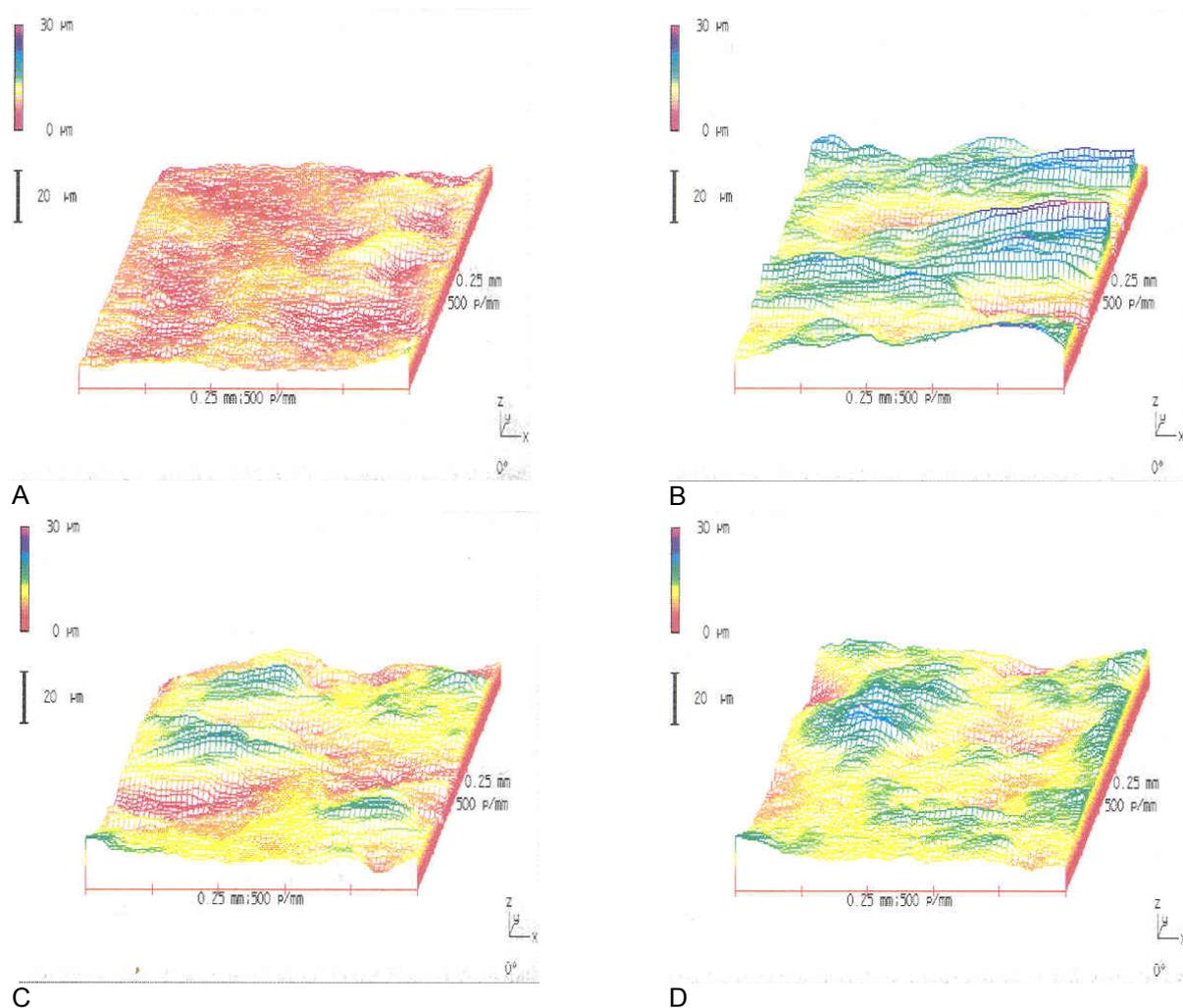
Tabela 39: Características físicas de pellets

Pellets	Densidade aparente (g/cm <sup>3</sup> )	Densidade por intrusão de Hg (g/cm <sup>3</sup> )	Porosidade intragranular (%)	Diâmetro de Feret (µm)	Área superficial específica (m <sup>2</sup> /g)	Tensão mecânica de esmagamento (MPa)	Factor de esfericidade e <sub>R</sub>	Factor de rugosidade R <sub>m</sub> (µm)	Índice de compressibilidade (%)	Índice de densificação (%) <sup>a</sup>
F#022 originais	1,509	1,028	38,9	1286	0,883	1,59	0,59	7,60	49,9	65,5
F#022 recuperados	1,517	1,313	13,4	1567	0,639	2,61	0,49	13,36	-	-
F#028 originais	1,453	1,082	28,8	1328	0,684	1,37	0,57	10,69	48,5	49,6
F#028 recuperados	1,455	1,293	14,5	1500	0,622	2,58	0,53	12,30	-	-

<sup>a</sup> Índice de densificação: redução da porosidade



**Figura 104:** Microfotografias de pellets contendo uma alta concentração de goma xantano (16%), diclofenac sódico ou ibuprofeno e preparados com solução hidroalcoólica a 50%. A – pellets F#022 originais, B – secção transversal de pellets F#022 originais, C – pellet F#022 recuperado, D – pellet F#028 original, E – secção transversal de pellets F#028 originais e F – pellet F#028 recuperado.

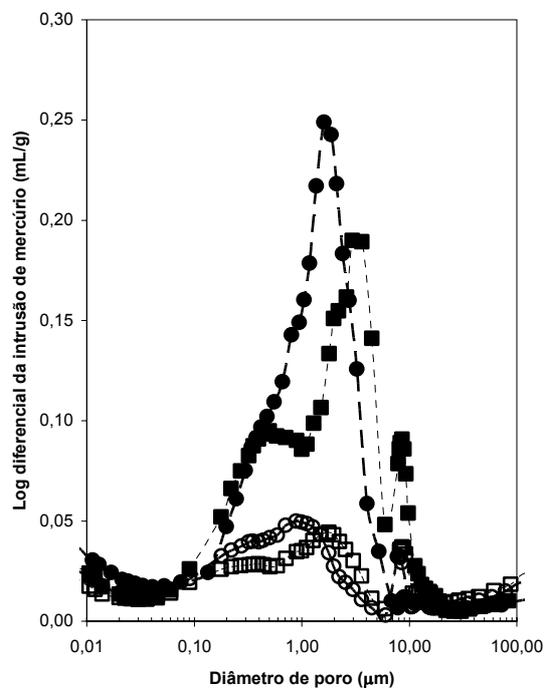


**Figura 105:** Representações em três dimensões da superfície de pellets obtidas por profilometria laser. A – pellets F#022 originais, B – pellets F#022 recuperados, C – pellets F#028 originais e D – pellets F#028 recuperados.

### 3.1.3 RESISTÊNCIA À FRACTURA E ESTRUTURA POROSA

A diferença de tensão mecânica de esmagamento entre os dois tipos de formulações de *pellets* mostrou-se estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ;  $\alpha = 0,05$ ). A análise da estrutura porosa dos *pellets* revelou que ambos os tipos de aglomerados exibiram um pico agudo de distribuição de tamanho de poros no intervalo de macroporos (**Figura 106**). A mediana do diâmetro de poros em função do volume (definido como o diâmetro de poros no qual 50% do volume total de mercúrio de intrusão penetra) e que é largamente afectado pelo número de poros grandes, foi pequeno para *pellets* contendo ibuprofeno. Neste caso, o volume total de poros e a área total de poros foram maiores se comparados aos valores obtidos para os *pellets* contendo

diclofenac sódico. Estas características são indicativas de um grande número de pequenos poros para os *pellets* com inclusão de ibuprofeno.



**Figura 106:** Distribuição de diâmetro de poros em função do diferencial de intrusão de mercúrio: (■) pellets F#022 originais; (●) pellets F#022 recuperados; (□) pellets F#028 originais; (○) pellets F#028 recuperados.

### 3.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA DE COMPRIMIDOS DE PELLETS

#### 3.2.1 COMPRESSÃO E COMPACTAÇÃO DE PELLETS

A avaliação visual das representações em duas e três dimensões derivadas da análise de profilometria laser das superfícies lateral e superior dos comprimidos de *pellets* (Figuras 107 – 110) e as microfotografias obtidas por SEM para as superfícies superior e de fractura (Figura 111) revelaram que as multi-unidades permaneceram como unidades individuais após a compactação. A identificação de cada uma das unidades individuais que compunham o comprimido é claramente observada pelas representações profilométricas e pelas microfotografias. Os resultados confirmam a ocorrência de mudanças na forma dos *pellets* induzidas pela compressão. Durante o processo de compressão, os *pellets* foram achatados na mesma direcção da aplicação da força de compressão evidenciando assim, uma perda da curvatura original das unidades esféricas. Esta observação é confirmada por observações

anteriores relatadas na literatura (Johansson *et al.*, 1995; Johansson & Alderborn, 1996; Johansson *et al.*, 1998; Johansson & Alderborn, 2001; Nicklasson *et al.*, 1999a; Nicklasson *et al.*, 1999b). A perda de esfericidade é suportada pela diferença no factor de esfericidade dos *pellets* antes e após a compressão ( $p < 0,001$ ;  $\alpha = 0,005$  para *pellets* contendo diclofenac sódico;  $p < 0,022$ ;  $\alpha = 0,005$  para *pellets* contendo ibuprofeno). Este desvio no factor de esfericidade  $e_R$  foi acompanhado por um aumento do diâmetro das unidades, facto este que é uma clara evidência do processo de deformação permanente sofrido pelos *pellets* durante a compressão.

Verificou-se também o aumento da rugosidade de superfície dos *pellets*, indicando que a aplicação da força de compressão foi um dos factores responsáveis pela alteração da morfologia superficial das multi-unidades. Através da **Figura 111** é possível observar as diferenças de morfologia superficial dos *pellets* antes (originais) e após a compactação (recuperados).



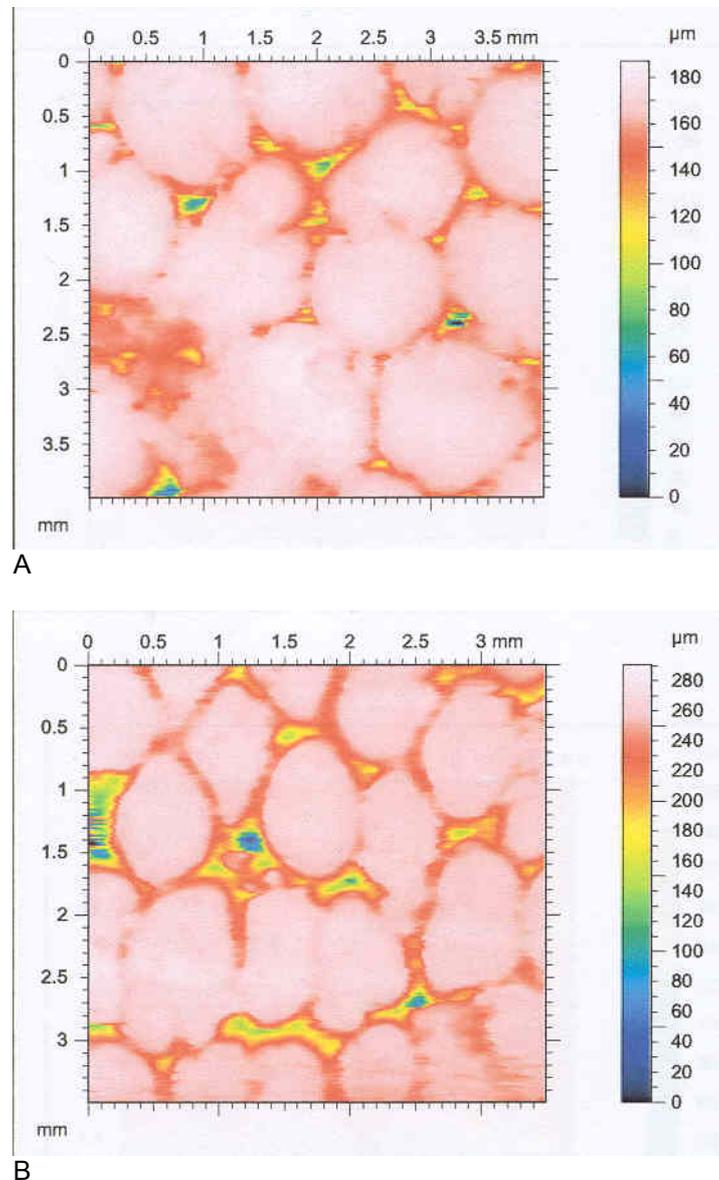
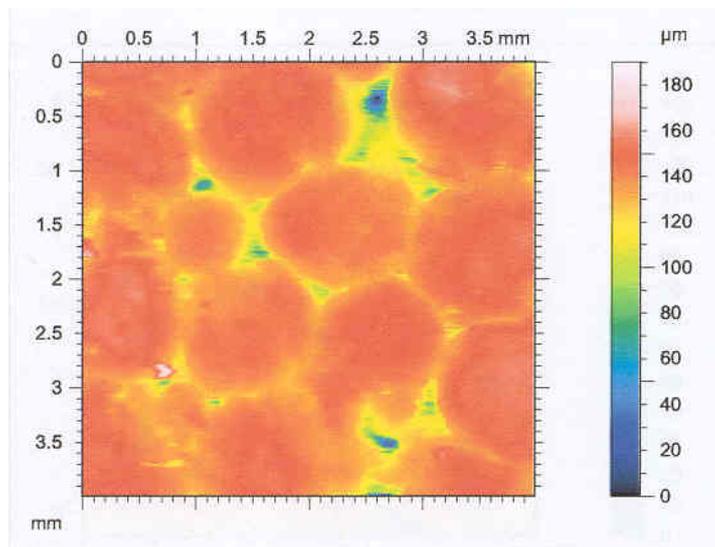
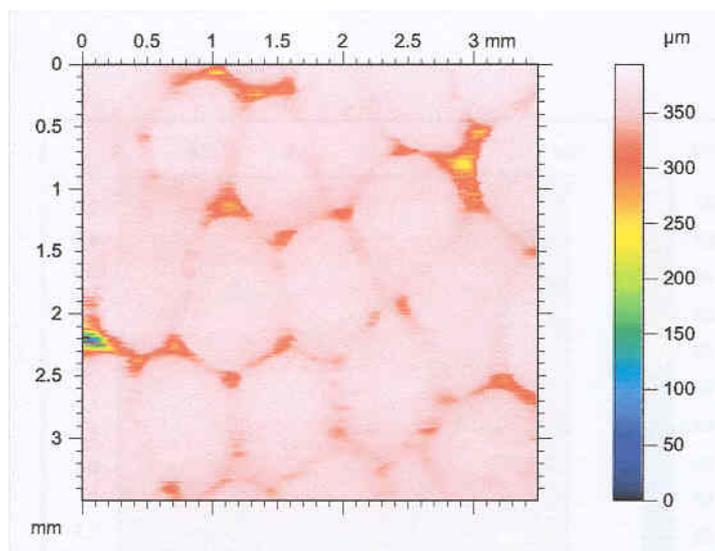


Figura 107: Representações em 2D de comprimidos de pellets F#022: A – superfície superior, B – superfície lateral.



A



B

Figura 108: Representações em 2D de comprimidos de pellets F#028: A – superfície superior, B – superfície lateral.

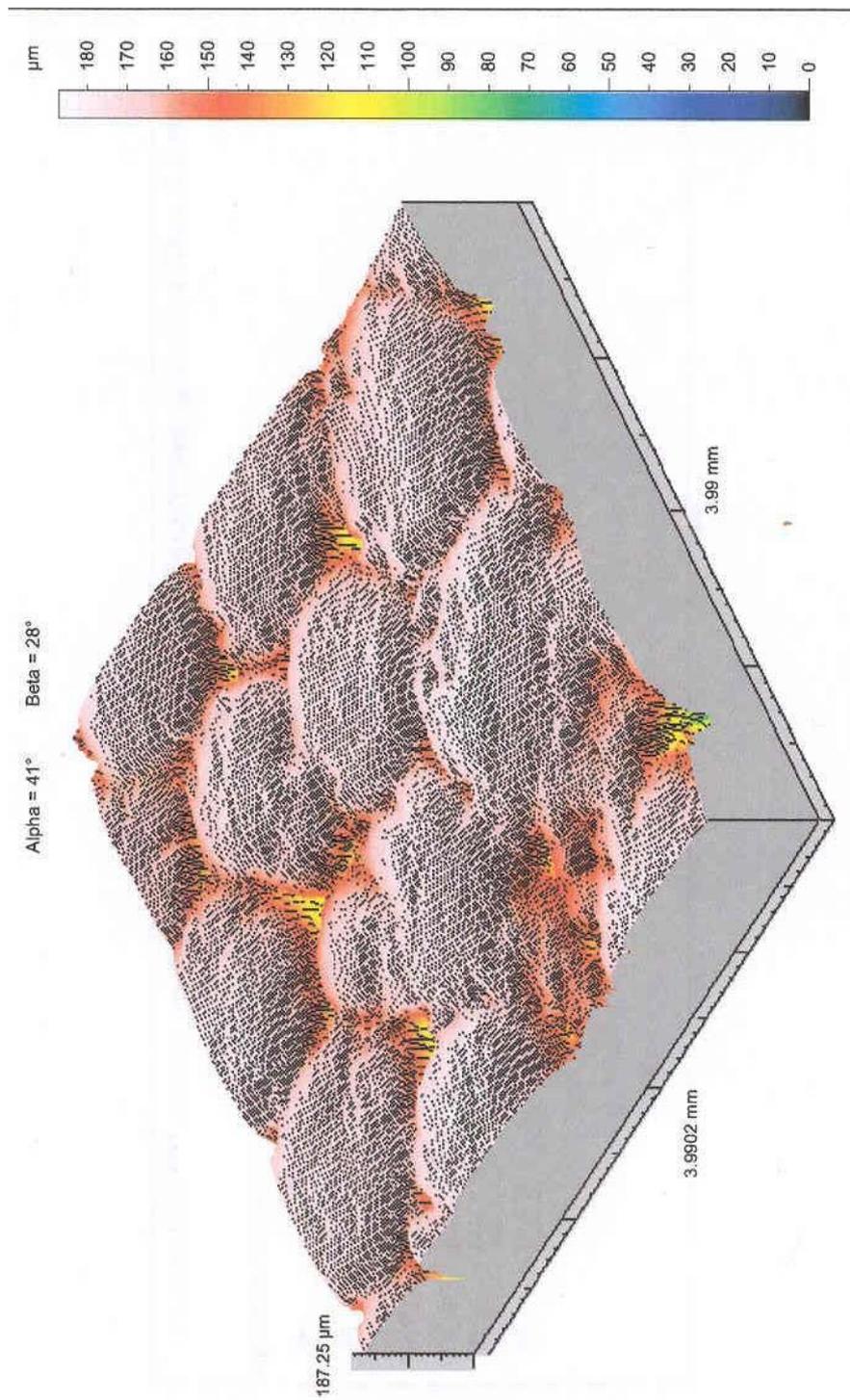


Figura 109: Representação em 3D da superfície superior de comprimido de pellets F#022

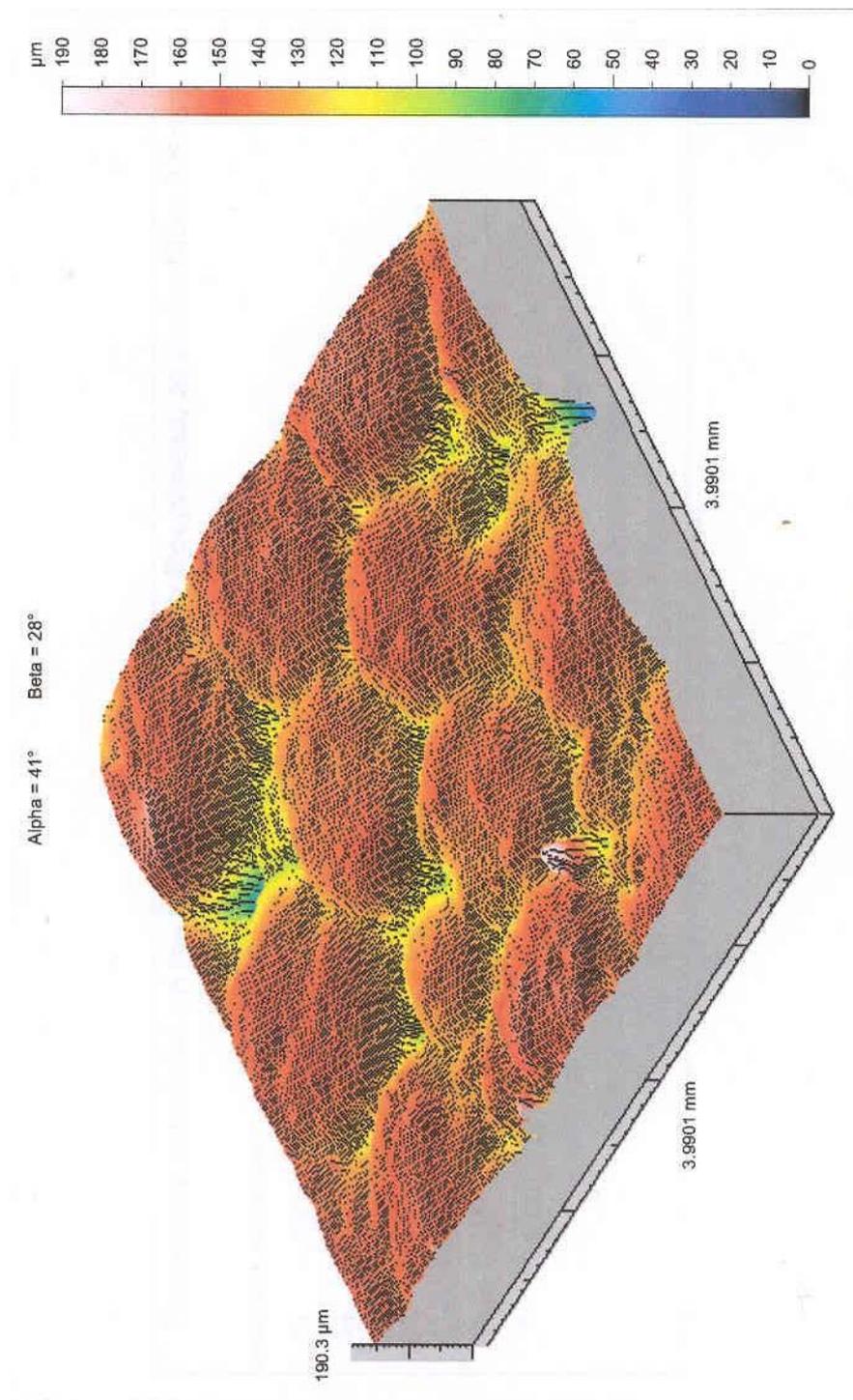
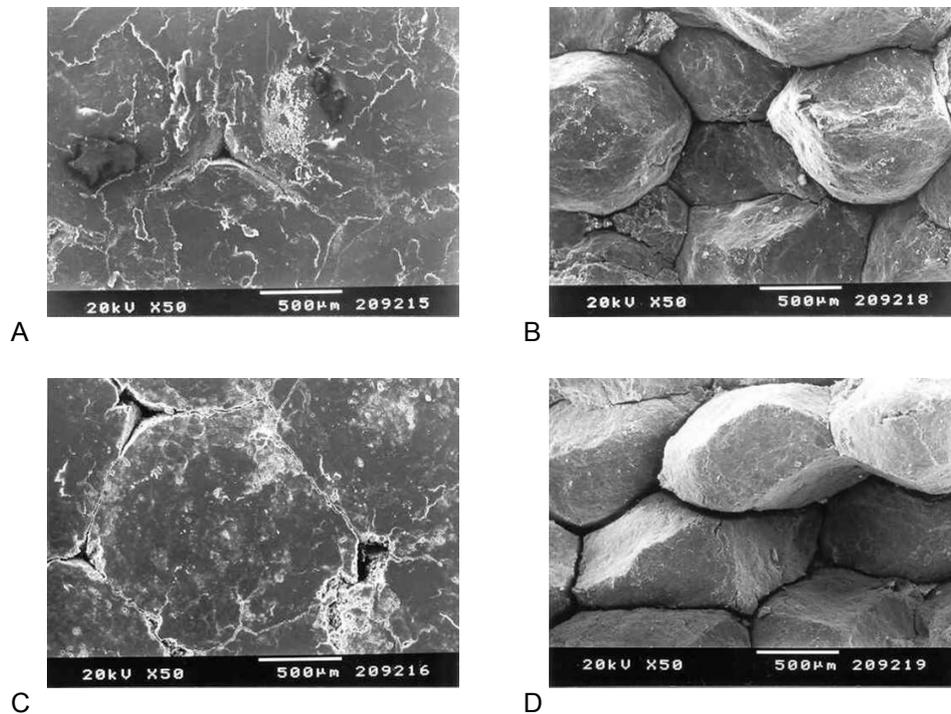


Figura 110: Representação em 3D da superfície superior de comprimido de pellets F#028



**Figura 111:** Microfotografias da superfície superior de comprimidos de pellets F#022 (A) e de comprimidos de pellets F#028 (C), e da superfície de fratura de comprimidos de pellets F#022 (B) e decomprimidos de pellets F#028 (D).

Durante a compressão das unidades esféricas ocorreu uma redução de volume da coluna de *pellets*. Os *pellets* contendo diclofenac sódico experimentaram uma redução de 65,5% da porosidade, enquanto que os *pellets* contendo ibuprofeno reduziram a porosidade em 49%. A compressão levou à expulsão do ar confinado nos núcleos esféricos (sob a forma de porosidade) acompanhada pela densificação das unidades.

Os estudos de porosimetria revelaram que ambos os tipos de *pellets* sofreram uma marcada redução do volume, da área total de poros e, conseqüentemente, uma diminuição em termos de distribuição de diâmetros de poros (**Tabela 40, Figura 106**). As microfotografias da secção transversal de ambos os tipos de *pellets* (antes da compressão), revelaram a presença de uma grande cavidade no centro da unidade de *pellet*. Igual observação é descrita na literatura (**Juppo et al., 1997**). Esta observação foi indicativa de que possivelmente durante a compressão dos *pellets*, a cavidade no interior do aglomerado foi diminuída ou mesmo

suprimida. A grande redução da porosidade dos *pellets*, em conjunto com a grande redução dos parâmetros de porosimetria, é conclusiva em determinar tal observação.

A existência de uma cavidade no interior do *pellet* valida o mecanismo de formação dessas multi-unidades por esferonização sugerido por **Baert & Remon (1993)**. A cavidade observada parece ter sido o resultado da internalização, por acção continuada das forças de esferonização, da cavidade resultante da torção central sofrida pelo produto de extrusão em forma de haltere, durante o processo de esferonização.

**Tabela 40:** Parâmetros de porosidade de *pellets*

<i>Pellets</i>	Volume total de intrusão (mL/g)	Área porosa total (m <sup>2</sup> /g)	Média do diâmetro de poros (µm)	Mediana do diâmetro dos poros por volume (µm)
F#022 originais	0,228	6,836	0,133	1,580
F#022 recuperados	0,103	5,134	0,080	1,357
F#028 originais	0,241	8,881	0,109	1,083
F#028 recuperados	0,099	6,204	0,064	0,604

Os dois tipos de *pellets* foram considerados de porosidades estatisticamente diferentes ( $p < 0,001$ ;  $\alpha = 0,005$ ). Apesar desta observação, nenhuma outra evidência de mecanismos de compressão além da deformação e densificação puderam ser evidenciadas. Ou seja, a fragmentação de *pellets* foi considerada mínima ou não existente. Assim, a densificação influenciou largamente a redução de volume da coluna de *pellets* após a reposição e subsequente deformação das multi-unidades.

Os *pellets* contendo diclofenac sódico foram mais porosos, menos susceptíveis à fractura e mais aptos à deformação e densificação em comparação aos *pellets* congêneres contendo ibuprofeno. Comparativamente, as estruturas de ambos os tipos de *pellets* apresentaram índices de compressão próximos, embora o valor para esta característica tenha sido ligeiramente superior para os *pellets* contendo diclofenac sódico (**Tabela 39**). Acredita-se que,

durante a compressão, as partículas primárias componentes da unidade de *pellet* fluíram pela estrutura do aglomerado a fim de encontrar novas posições relativas. Esta migração parece ter sido afectada pela porosidade das unidades sendo o tamanho das partículas primárias o factor chave que afectou a reposição acima mencionada. O diclofenac sódico foi neste estudo o princípio activo modelo de menor tamanho médio de partículas e por isso resultou em *pellets* mais susceptíveis à reposição das partículas primárias.

Os *pellets* com inclusão de diclofenac sódico apresentaram porosidade intragranular mais elevada e resultaram em comprimidos de tensão mecânica de fractura aproximadamente quatro vezes mais alta que a de comprimidos de *pellets* contendo ibuprofeno. Supostamente, a área superficial específica dos *pellets* contendo diclofenac sódico foi um factor importante que contribuiu para um melhor desenvolvimento de ligações interpartículas. Por este motivo, foi necessária a aplicação de uma força maior para provocar a fractura do comprimido. Salienta-se que a fractura de ambos os tipos de comprimidos de *pellets* ocorreu de forma regular e na linha diametral do compacto. Notou-se que a fractura do compacto ocorreu por volta das unidades de *pellets* e não através delas (**Figura 111**).

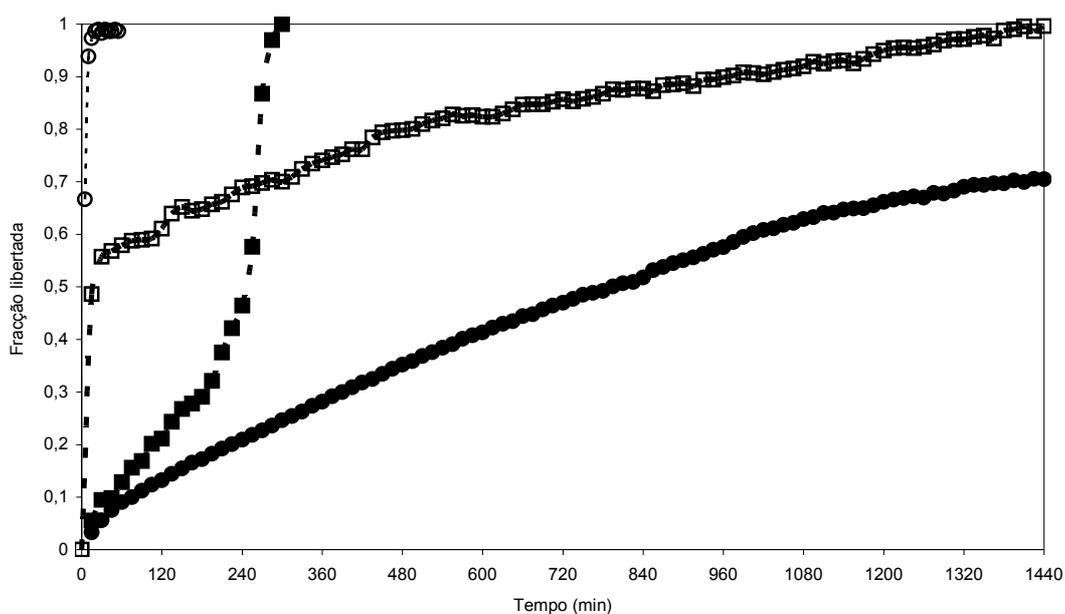
É relevante salientar que o processo de compressão de *pellets* que incluíam o diclofenac sódico, aqueles que apresentaram maior porosidade intragranular e índice de densificação, resultou numa extensa deformação das multi-unidades associada a uma grande diminuição da porosidade. Os compactos obtidos foram de baixa porosidade total e alta tensão mecânica de fractura. Um comportamento diverso foi observado para os *pellets* que incluíam ibuprofeno. Estes *pellets* foram de baixa porosidade intragranular e baixo índice de densificação. A compressão destes *pellets* resultou em compactos de porosidade total próxima à de compactos de *pellets* que incluíam diclofenac sódico mas muito mais susceptíveis à fractura.

### 3.3 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

A libertação de diclofenac sódico e ibuprofeno a partir de *pellets* e de comprimidos de *pellets* foi avaliada. A libertação dos princípios activos modelo a partir de ambos os tipos de *pellets* foi imediata, alcançando a totalidade em menos de 30 min para o diclofenac sódico enquanto que



60% do ibuprofeno foram libertados a partir de *pellets* em aproximadamente 1 h (**Figura 112**). Durante o ensaio de dissolução os *pellets* absorveram água e apresentaram um extenso intumescimento, ocorrendo a libertação imediata do conteúdo de princípio activo devido ao colapso da estrutura intumescida das multi-unidades. Os comprimidos de *pellets* demonstraram comportamentos similares porém apresentaram aspectos diversos. Após a penetração do meio aquoso no interior do compacto, seguiu-se o intumescimento. Os comprimidos comportaram-se como sistemas monolíticos sem que houvesse a desagregação nas suas unidades formadoras. A integridade da estrutura dos comprimidos de *pellets* que incluíam o ibuprofeno foi mantida até 3 h após o início do ensaio. A libertação do ibuprofeno durante as primeiras 3 h foi prolongada. No entanto, logo após este período, devido ao colapso da estrutura compacta e desagregação dos *pellets* formadores, o conteúdo restante de ibuprofeno foi imediatamente libertado atingindo o seu máximo de concentração. A libertação de diclofenac sódico a partir de comprimidos de *pellets* foi prolongada e aproximadamente 70% do princípio activo foi libertado após o período de 24 h de teste. Nestes casos, observou-se a não desagregação dos comprimidos nas suas unidades formadoras. Os comprimidos mantiveram suas estruturas como um sistema monolítico assemelhando-se a um arranjo esponjoso intumescido.



**Figura 112:** Fração de princípio activo libertado a partir de pellets e de comprimido de pellets. (○) pellets F#022; (□) pellets F#028; (●) comprimido de pellets F#022 e (■) comprimido de pellets F#028.

A goma xantana, o polímero hidrofílico incluído nas formulações de *pellets*, é conhecido por ter a capacidade de se hidratar rapidamente e exibir um alto grau de intumescimento comparado a outros polímeros (Sujja-areevath, 1998). Especula-se que a libertação dos princípios activos a partir de comprimidos de *pellets* com inclusão de goma xantana tenha sido o resultado da hidratação da goma que intumesciu em grande extensão, formando uma barreira gelificada pela qual os princípios activos se difundiram. Acrescenta-se que a erosão foi provavelmente um mecanismo importante de libertação, um vez que foi observada a perda gradual do tamanho dos compactos intumescidos durante a avaliação visual dos testes de dissolução.

A inspecção visual dos comprimidos de *pellets* durante a dissolução revelou que os comprimidos intumescidos eram compostos de *pellets* intumescidos à superfície, que gradualmente se desagregavam, sendo então substituídos por *pellets* de camadas mais internas que intumesciam à medida que o líquido de dissolução penetrava na estrutura compacta.

#### 3.4 CARACTERIZAÇÃO DA LIBERTAÇÃO DO PRINCÍPIO ACTIVO

Apesar dos comprimidos de *pellets* não se terem comportado como sistemas multi-unidades, a libertação do princípio activo modelo foi prolongada durante o tempo de ensaio. Com o propósito de elucidar o possível mecanismo de libertação do princípio activo, os dados de dissolução foram ajustados à equação exponencial (Equação 16) definida por Korsmeyer & Peppas (Korsmeyer & Peppas, 1981; Korsmeyer *et al.*, 1983) apresentada na secção 3.4 do Capítulo V.

Para a caracterização das taxas de libertação dos princípios activos, o tempo médio de dissolução (MDT) foi calculado de acordo com a Equação 20 (secção 3.4, Capítulo VII) usando-se os valores de  $n$  e  $k$  derivados da Equação 16 (secção 3.4, Capítulo VII) (Möckel & Lippold, 1993).

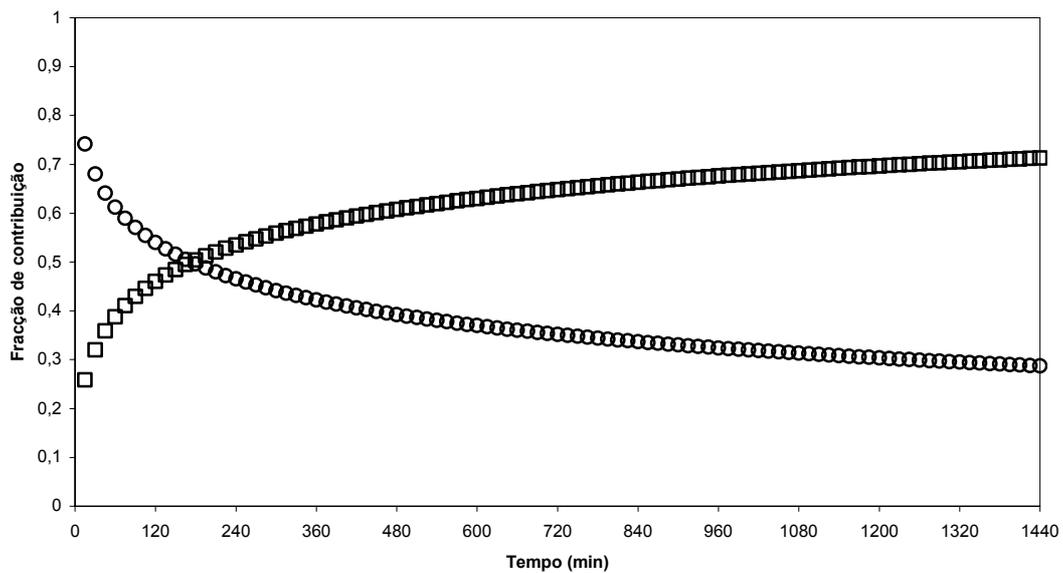
Para o cálculo aproximado das contribuições dos mecanismos de difusão e de relaxamento na libertação dos princípios activos, os dados de dissolução foram ajustados ao modelo heurístico (Equação 21, Capítulo VII) (Alfrey *et al.*, 1966; Ritger & Peppas, 1987; Peppas & Sahlin,

1989). O valor de  $m$  para os comprimidos analisados foi de 0,43 tendo sido determinado a partir do gráfico da razão diâmetro/espessura em função do expoente difusional de acordo com Peppas & Sahlin (1989). Os dados de libertação dos princípios activos foram ajustados à Equação 21 por regressão não-linear, usando-se o programa *Prism version 4.0* (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). A percentagem de princípio activo libertado devido ao mecanismo Fickiano ( $F_{mec.}$ ) foi calculada de acordo com a Equação 22 (secção 3.4, Capítulo VII), enquanto que a contribuição pelo mecanismo de relaxamento foi calculada pela Equação 23 (secção 3.4, Capítulo VII) (Peppas & Sahlin, 1989).

A Tabela 41 apresenta os valores para as constantes cinéticas de libertação de diclofenac sódico e ibuprofeno a partir de comprimidos de *pellets*. O modelo de Korsmeyer-Peppas foi aplicado apenas para a caracterização da libertação de diclofenac sódico e ibuprofeno a partir de comprimidos de *pellets*.

O mecanismo de transporte de diclofenac sódico a partir de comprimido de *pellets* foi caracterizado como anómalo, enquanto que o mecanismo de transporte de ibuprofeno foi do tipo super caso-II (Tabela 41). Para os comprimidos de *pellets* contendo diclofenac sódico, foi óbvio observar que a difusão Fickiana do princípio activo através da matriz hidratada não foi o único mecanismo de transporte que contribuiu para a libertação. O intumescimento e a erosão foram dois mecanismos competitivos que ocorreram em simultâneo. As contribuições estimadas para os mecanismos de difusão Fickiana e de erosão ou relaxamento para os comprimidos de *pellets* contendo diclofenac sódico como princípio activo modelo, são apresentadas graficamente na Figura 113. A difusão Fickiana foi predominante na primeira hora de libertação, decaindo após as três primeiras horas, enquanto que o relaxamento aumentou gradualmente, tornando-se o mecanismo predominante para o resto do tempo de libertação. Este comportamento é explicado pelo aumento da espessura da barreira viscosa ao redor da matriz criando, assim, um caminho mais longo para a difusão que é seguida pelo relaxamento, abertura e erosão da cadeia polimérica (Sujja-areevath, 1996; Sujja-areevath, 1998). Para os comprimidos de *pellets* contendo o ibuprofeno, o expoente de libertação  $n$  revela que a erosão foi o mecanismo dominante durante toda a dissolução.





**Figura 113:** Frações de contribuição dos mecanismos de difusão Fickiana (○) e por relaxamento (□) para a libertação de diclofenac sódico a partir de comprimido de pellets F#022 produzidos sob uma pressão máxima desenvolvida de 125 MPa.

O tempo médio de dissolução de diclofenac sódico foi aproximadamente três vezes superior ao de libertação de ibuprofeno a partir de comprimido de pellets (Tabela 41). Este facto deveu-se sobretudo ao comportamento dos comprimidos de pellets durante a dissolução, uma vez que os comprimidos de pellets contendo ibuprofeno libertaram o princípio activo de forma bimodal, ou seja, ocorreu alguma prolongação da libertação até um dado momento, seguindo-se a rápida libertação devido a desagregação do compacto intumescido.

**Tabela 41:** Valores de constantes cinéticas de liberação de princípio activo a partir de comprimidos de pellets.  
 $k_1$ : mecanismo de relaxamento;  $k_2$ : mecanismo de liberação;  $n$ : expoente de liberação;  $R^2$ : coeficiente de determinação; MDT: tempo médio de liberação.

Comprimido de pellets	Compressão	Modelo	$k_1$	$k_2$	$n$	$R^2$	MDT (min)
F#022	125 MPa	1 <sup>a</sup>	0,0047 min <sup>-0,6996</sup>	- 10,45 × 10 <sup>-4</sup> min <sup>-0,86</sup>	0,6996 -	0,9983 0,9885	875,00 -
		2 <sup>b</sup>	0,0096 min <sup>-0,43</sup>				
F#028	125 MPa	1	0,0025 min <sup>-0,9292</sup>	- -	0,9292 -	0,9805 -	304,13 -
		2	-				

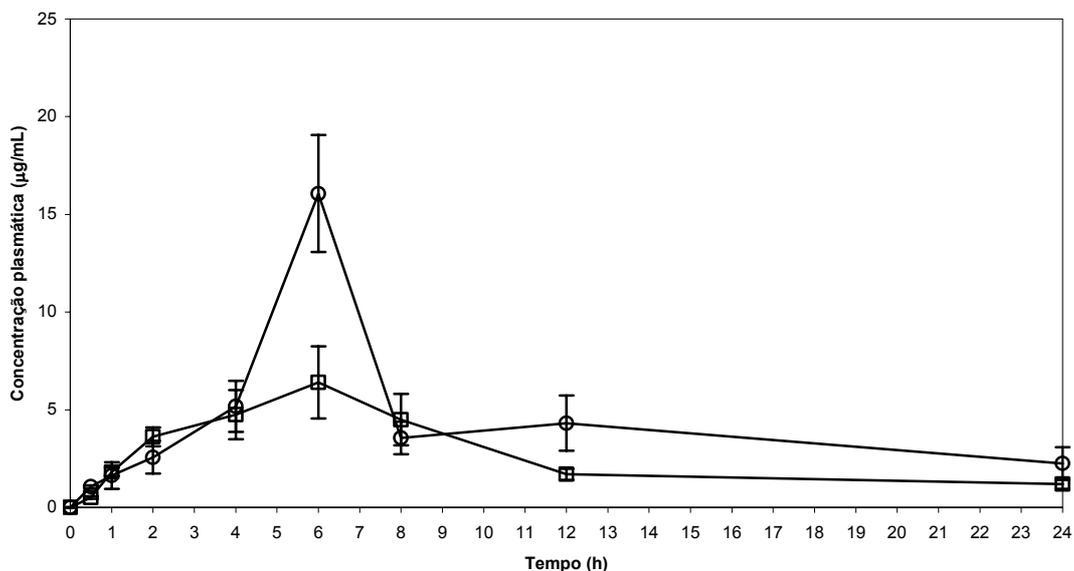
- a)  $Mt/M_\infty = k_1 t^n$   
 b)  $Mt/M_\infty = k_1 t^m + k_2 t^{2m}$  onde  $m = 0,43$  para os comprimidos investigados.

### 3.5 ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE

Para a avaliação da biodisponibilidade oral de diclofenac sódico e ibuprofeno em coelhos após a administração de comprimidos de *pellets* F#022 (diclofenac sódico) ou F#028 (ibuprofeno), além dos parâmetros clássicos de farmacocinética, nomeadamente  $C_{máx}$ ,  $t_{máx}$ , e AUC, seleccionou-se o MRT, para a melhor caracterização do perfil fármacocinético de formulações de libertação prolongada.

Os parâmetros  $C_{máx}$  e  $t_{máx}$  permitem a determinação da velocidade e extensão da absorção de formulações de libertação imediata. No entanto, estes parâmetros não são aconselhados para a avaliação da absorção de fármacos incorporados em formulações de libertação prolongada. A AUC e o MRT são parâmetros robustos que consideram todas as concentrações plasmáticas obtidas ao longo do tempo (Bialer *et al.*, 1995).

A **Figura 114** apresenta os perfis farmacocinéticos médios para o diclofenac sódico e o ibuprofeno, após a administração oral em coelhos de uma dose única dos princípios activos em comprimidos de *pellets*.



**Figura 114:** Concentrações plasmáticas de diclofenac sódico (○) e o ibuprofeno (□) obtidas após a administração oral a coelhos de uma única dose de princípio activo (50 mg) em comprimidos de *pellets* F#022 (diclofenac sódico) e F#028 (ibuprofeno). Cada ponto representa a média  $\pm$  desvio padrão (n=4).

A absorção do diclofenac sódico após a administração do comprimido de *pellets* F#022 deu-se de maneira prolongada, com um tempo médio necessário para alcançar a sua concentração máxima de 6 h (**Tabela 42**). O tempo de semi-vida plasmática médio para este princípio activo, a partir dos respectivos comprimidos de *pellets*, foi lenta e prolongada, facto este evidenciado pelas concentrações plasmáticas obtidas e o seu não desaparecimento do plasma mesmo após as 24 h. As observações *in vivo* parecem correlacionar-se com as observações *in vitro* (ensaios de dissolução em meio tampão fosfato pH 7,4), ou seja, a prolongação das concentrações plasmáticas do diclofenac sódico ao longo do tempo assemelham-se à prolongação da dissolução (**Figura 112**). Após um período de 24 h, a dissolução do diclofenac sódico a partir de comprimido de *pellets* F#022 foi incompleta, atingindo um máximo de aproximadamente 60%. Esta observação correlaciona-se com a detecção do diclofenac sódico no plasma no tempo de 24 h apesar da concentração plasmática para este tempo se ter apresentado baixa.

A concentração de diclofenac sódico não sofreu um aumento inicial brusco evidenciando-se um pico pouco agudo do nível plasmático do princípio activo às 6 h após a administração do comprimido. Assim, as concentrações plasmáticas mantiveram-se a um nível presumivelmente constante durante um período de 12 h, correspondendo a um perfil de libertação de diclofenac sódico sustentado a partir de comprimidos de *pellets* F#022.

A absorção de ibuprofeno após a administração de comprimido de *pellets* F#028, foi lenta e necessitou de 6 h para alcançar a sua concentração máxima (**Tabela 42**). No entanto, pode-se observar que após as 4 h de administração da formulação, ocorreu um pico agudo de concentração plasmática do princípio activo. Esta observação parece correlacionar-se com o observado durante a dissolução *in vitro* do ibuprofeno em meio de dissolução solução tampão fosfato pH 7,4 (**Figura 112**). Durante a dissolução, a libertação de ibuprofeno a partir de comprimido de *pellets* F#028 foi lenta até aproximadamente às 3 h de ensaio, apesar de atingir uma concentração superior aos 30%. Após aquele tempo, a concentração de ibuprofeno atingiu o seu máximo em pouco menos de 2 h devido à desagregação do comprimido intumescido nas suas unidades formadoras. De igual modo, a absorção de ibuprofeno a partir dos mesmos

comprimidos de *pellets* foi prolongada até as 4 h após a administração, sucedendo-se um pico de concentração plasmática agudo seguido da manutenção das concentrações plasmáticas a níveis baixos mas detectáveis mesmo após as 24 h de administração da formulação.

Ambas as formulações de *pellets* (F#022 e F#028) apresentaram concentrações plasmáticas semelhantes até às 4 h de administração. A  $AUC_{0-4h}$  para o diclofenac sódico correspondeu a aproximadamente 2% da  $AUC_{0-24h}$  facto evidente para uma absorção inicial lenta deste princípio activo. Para o ibuprofeno, a  $AUC_{0-4h}$  correspondeu a aproximadamente 8% da  $AUC_{0-24h}$  verificando-se também uma absorção inicial lenta do princípio activo.

**Tabela 42:** Parâmetros farmacocinéticos para o diclofenac sódico e o ibuprofeno (média  $\pm$  desvio padrão) obtidos após a administração oral a coelhos de uma única dose de princípio activo (50 mg) em comprimidos de *pellets* F#022 (diclofenac sódico) e F#028 (ibuprofeno).

Princípio activo	$t_{m\acute{a}x.}$ (h)	$C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g} / \text{mL}$ )	$AUC_{0-4}$ ( $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
Diclofenac sódico	6,0	6,43 $\pm$ 1,50	1,5 $\pm$ 1,75	74,7 $\pm$ 10,7	8,28 $\pm$ 0,812	14,1 $\pm$ 1,09
Ibuprofeno	6,0	16,1 $\pm$ 2,37	11,0 $\pm$ 3,45	135 $\pm$ 29,6	8,77 $\pm$ 0,650	15,5 $\pm$ 0,949

#### 4 CONCLUSÃO

A produção de *pellets* activos com a incorporação de goma xantana como polímero hidrófilo tendo como objectivo a promoção da libertação prolongada do princípio activo provou ser viável pela técnica de extrusão e esferonização. A obtenção de *pellets* de características físicas aceitáveis nomeadamente, esfericidade, rugosidade de superfície, estrutura porosa e resistência à fractura, foi possível com o ajuste das quantidades de líquido de granulação na primeira fase de produção.

Diversas técnicas foram utilizadas para a caracterização física dos *pellets*. Estas técnicas mostraram-se de grande importância e fiabilidade para a obtenção de informações essenciais a uma adequada análise das características físicas das multi-unidades, da relação entre as diversas características e da influência destas características e suas relações sobre o comportamento de compactação de *pellets*.

A inspecção visual, através de microfotografias obtidas por microscopia electrónica, e as representações obtidas por análise profilométrica, foram técnicas relevantes para a avaliação do modo de compactação de multi-unidades esféricas e a ocorrência dos mecanismos de compactação. As restantes técnicas aplicadas no estudo, em conjunto com a inspecção visual permitiram concluir que apenas os mecanismos de deformação permanente e densificação foram significativos durante o processo de compressão dos aglomerados.

Devido a características inerentes à goma xantana, os *pellets* permitiram a libertação imediata dos princípios activos devido ao colapso da estrutura aglomerada. A absorção de água e o intumescimento do polímero provocaram a rápida desagregação dos *pellets*. No entanto, a compactação dos *pellets* promoveu uma libertação prolongada dos princípios activos ou seja, os comprimidos de *pellets* permaneceram como unidades monolíticas sem que houvesse a desagregação nas suas multi-unidades formadoras. Apesar da grande diferença de solubilidade entre o diclofenac sódico (mais solúvel) e o ibuprofeno (menos solúvel) no meio de dissolução, foram os comprimidos de *pellets* com inclusão de diclofenac sódico que permitiram uma libertação prolongada daquele princípio activo ao longo de 24 h de dissolução. Foi a



diferença de solubilidade entre os princípios activos modelo que ditaram as diferenças das características físicas das multi-unidades e, conseqüentemente, as características físicas dos comprimidos de *pellets*.

A avaliação da biodisponibilidade oral dos princípios activos em comprimidos de *pellets* testada em coelhos permitiu uma boa correlação entre os comportamentos *in vitro* e *in vivo*. Para o diclofenac sódico incorporado em comprimido de *pellets*, observou-se a libertação prolongada em modelo animal sugerida pelos estudos de dissolução. Para o ibuprofeno, ocorreu uma prolongação inicial até aproximadamente as 4 h após administração oral ao modelo animal, seguida de um pico agudo de concentração plasmática supostamente correspondente a uma rápida libertação do princípio activo tal como sugerido pelos estudos de dissolução.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alfrey, T., Jr, Gurnee, E.F., Loyd, W.G., 1966. Diffusion in glassy polymers. J. Polym. Sci. Part C, 12, 249 – 261.

Avgerinos, A, Karidas, T, Malamataris, S, 1993. Extractionless high-performance liquid chromatographic method for the determination of diclofenac in human plasma and urine. J Chromatogr., 619(2), 324-329.

Baert, L., Remon, J.P., 1993. Influence of amount of granulation liquid on the drug release rate from *pellets* made by extrusion-spheronisation. Int. J. Pharm., 95, 135-141.

Bialer, M. 1995. Criteria to assess in vivo performance of sustained release products: application to diltiazem formulations. J. Pharm. Sci., 84, 1160-1163.

Blagbrough, I.S., Daykin, M.M., Doherty, M., Patrick, M., Shaw, P.N., 1992. High-performance liquid chromatographic determination of naproxen, ibuprofen and diclofenac in plasma and synovial fluid in man. J Chromatogr., 578(2), 251-257.

Çelik, M., 1994. Compaction of multiparticulate oral dosage forms. In: Ghebre-Sellassier I (ed.), *Multiparticulate oral drug delivery*. Marcel Dekker, New York, pp. 181-216.

Dyer, A.M., Khan, K.A., Aulton, M.E., 1994. Effect of the drying method on the mechanical and drug release properties of *pellets* prepared by extrusion-spheronisation. Drug Dev. Ind. Pharm., 20, 3045-3068.

Fell, J.T., Newton, J.M., 1970. Determination of tablet strength by diametral-compression test. J. Pharm. Sci., 59, 688-691.

Ingani, H.M., Moës, A.J., 1998. Utilisation de la gomme xanthane dans la formulation des matrice hydrophiles. STP Pharma, 4, 188-195.

Johansson, B., Alderborn, G., 1996. Degree of *pellets* deformation during compaction and its relationship to the tensile strength of *pellets* formed of microcrystalline cellulose *pellets*. Int. J. Pharm., 132, 201-220.



Johansson, B., Alderborn, G., 2001. The effect of shape and porosity on the compression behaviour and tablet forming ability of granular materials formed from microcrystalline cellulose. Eur. J. Pharm. Biopharm., 52, 347-357.

Johansson, B., Nicklasson, F., Alderborn, G., 1998. Effect of *pellet* size on degree of deformation and densification during compression and on compactability of microcrystalline cellulose *pellets*. Int J. Pharm., 163, 35-48.

Johansson, B., Wikberg, M., Ek, R., Alderborn, G., 1995. Compression behaviour and compactability of microcrystalline cellulose *pellets* in relationship to their pore structure and mechanical properties. Int. J. Pharm., 117, 57-73.

Juppo, A.M., Hellén, L., Pullinen-Strander, V., Kalsta, K., Yliruusi, J., Kristoffersson, E., 1997. Application of mercury porosimetry in evaluation of extrusion-spheronisation process. Eur. J. Pharm. Biopharm., 44, 205-214.

Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., 1983. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. Int. J. Pharm., 15, 25-35.

Möckel, J.E.; Lippold, B.C., 1993. Zero-order drug release from hydrocolloid matrices. Pharm. Res., 90(7), 1066-1070.

Nicklasson, F., Jahansson, B., Alderborn, G., 1999a. Occurrence of fragmentation during compression of *pellets* prepared from a 4 to 1 mixture of dicalcium phosphate dihydrate and microcrystalline cellulose. Eur. J. Pharm. Sci., 7, 221-229.

Nicklasson, F., Jahansson, B., Alderborn, G., 1999b. Tableting behaviour of *pellets* of a series of porosities – a comparison between *pellets* of two different compositions. Eur. J. Pharm. Sci., 8, 11-17.

Peppas, N., Sahlin, J., 1989. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. Int. J. Pharm., 57, 169-172.

Podczec , F., Newton, J.M., 1994. A shape factor to characterise the quality of spheroids. J. Pharm. Pharmacol., 46, 82-85.

Ritger, P.L., Peppas, N.A., 1987. A simple equation for description of solute release from swellable devices. J. Controlled Release, 5, 37-42



Salako, M., Podczeck, F., Newton, J.M., 1998. Investigation into the deformability and tensile strength of *pellets*. Int. J. Pharm., 168, 49-57.

Santos, H., Veiga, F., Pina, M., Podczeck, F., Sousa, J., 2002. Physical properties of chitosan *pellets* produced by extrusion-spheronisation: influence of formulation variables. Int. J. Pharm., 246, 153-169.

Santos, H., Veiga, F., Pina, M., Sousa, J., 2004. Compaction, compression and drug release characteristics of xanthan gum *pellets* of different compositions. Eur. J. Pharm. Sci., 21, 271-281.

Shipway, P.H., Hutchings, I.M., 1993. Fracture of brittle spheres under compression and impact loading. II. Results for lead-glass and sapphire spheres. Phil. Mag., A67, 1405-1421.

Sujja-areevath, J., Munday, D.L., Cox, P.J., Khan, K.A., 1996. Release characteristics of diclofenac sodium from encapsulated natural gum mini-matrix formulations. Int. J. Pharm., 139, 53-62.

Sujja-areevath, J., Munday, D.L., Cox, P.J., Khan, K.A., 1998. Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrices formulations. Eur. J. Pharm. Sci. 6, 207-217.

Talukdar, M., Kinget, R., 1997. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release delivery. II. Drug diffusion in hydrated matrices. Int. J. Pharm., 151, 99-107.

Talukdar, M., Michoel, A., Rombaut, P., Kinget, R., 1996. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour. Int. J. Pharm., 129, 233-241.

Talukdar, M., Plaizier-Vercammen, J., 1993. Evaluation of xanthan gum as a hydrophilic matrix for controlled-release dosage form preparations. Drug Dev. Ind. Pharm., 19, 1037-1046.

Talukdar, M., Vinckier, I., Moldenaers, P., Kinget, R., 1996. Rheological characterization of xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose with respect to controlled-release drug delivery. J. Pharm. Sci., 85, 537-540.



Wade, A., Weller, P.J., 1994. Handbook of pharmaceutical excipients, 2<sup>nd</sup> Edition, The American Pharmaceutical Association (USA) and The Pharmaceutical Press (England), pp. 562-563.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1990a. Compression characteristics of granulated materials: II. Evaluation of granule fragmentation during compression by tablet permeability and porosity measurements. *Int J. Pharm.*, 62, 229-241.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1990b. Compression characteristics of granulated materials: III. The relationship between air permeability and mechanical strength of tablets of some lactose granulations. *Int J. Pharm.*, 63, 23-27.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1991. Compression characteristics of granulated materials: IV. The effect of granule porosity on the fragmentation propensity and the compactability of some granulations. *Int J. Pharm.*, 69, 239-253.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1992a. Compression characteristics of granulated materials: V. Mechanical properties of individual granules, assessed by diametral compression, in granulations with different volume reduction behaviour. *STP Pharm. Sci.*, 2, 313-319.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1992b. Compression characteristics of granulated materials: VI. Pore size distribution, assessed by mercury penetration, of compacts of two lactose granulations with different fragmentation propensities. *Int J. Pharm.*, 84, 191-195.

Wikberg, M., Alderborn, G., 1993. Compression characteristics of granulated materials: VII. The effect of intragranular binder distribution on the compactability of some lactose granulations. *Pharm. Res.*, 10, 88-94.







## CONCLUSÕES GERAIS



A extrusão e esferonização revelou-se um processo aplicável para a produção de *pellets* a partir de massas húmidas de formulações contendo um dos diferentes polímeros hidrofílicos propostos, nomeadamente hipromelose, quitosano e goma xantana. Contudo, o processo só se revelou adequado consoante o tipo de líquido utilizado na preparação da massa húmida.

O estudo revelou que, devido às características hidrofílicas dos polímeros seleccionados, a utilização de água desionizada ou etanol a 96% foi inadequada para a preparação de massas húmidas. Aquando da utilização de água desionizada verificou-se o desenvolvimento de uma viscosidade excessiva das massas que impediu o posterior processamento. Esta viscosidade deveu-se à solubilidade dos componentes da formulação no líquido de granulação e a absorção de água pelo polímero. Contrariamente ao verificado para a utilização de água desionizada, o uso de etanol a 96% conferiu inconsistência e falta de coesão à massa húmida, que impediu a obtenção de produtos de extrusão adequados à esferonização. Assim, a utilização de soluções hidroalcoólicas de diferentes composições proporcionou o equilíbrio entre a viscosidade excessiva e a falta de coesão das massas húmidas e consequente produção de *pellets*. Contudo, o sucesso na produção de *pellets* contou com a contribuição da inclusão de um aglutinante secundário na formulação. Verificou-se que apenas com a inclusão da povidona (aglutinante) na formulação e a utilização de soluções hidroalcoólicas a 20 ou 50% v/v na malaxagem, foi possível a produção de *pellets* pelo processo de extrusão e esferonização.

A aplicação da análise de variância (ANOVA) para a avaliação das diferentes características físicas dos *pellets* permitiu uma compreensão coerente da influência das variáveis de formulação e das interacções entre as variáveis sobre as diferentes características observadas.

### **Densidade**

A densidade picnométrica dos *pellets* mostrou ser influenciada pela concentração de polímero e pelo tipo de excipiente de preenchimento incluídos na formulação. Contudo, as diferenças de densidade para os diferentes tipos de *pellets* produzidos não foram influenciadas pelo tipo de líquido de granulação.

## CONCLUSÕES GERAIS

A inclusão do polímero na formulação de *pellets* resultou no aumento da densidade das multi-unidades resultantes, enquanto que, inevitavelmente, a inclusão de um excipiente de preenchimento de alta densidade levou à obtenção de *pellets* de maior densidade.

### **Porosidade**

A natureza do excipiente de preenchimento, sobretudo no que respeita às solubilidades aquosas, e a concentração do polímero foram determinantes na diferenciação de porosidade entre *pellets*. O tipo de líquido de granulação foi apenas relevante na diferenciação de porosidade entre os *pellets* com inclusão de hipromelose ou goma xantana. O factor de maior relevância para a porosidade dos *pellets* pareceu ser o tipo de excipiente de preenchimento. A inclusão de um excipiente de preenchimento de muito baixa solubilidade no líquido de granulação levou à produção de aglomerados de estrutura mais porosa. A presença do polímero na formulação teve como efeito a diminuição da porosidade dos aglomerados. A inclusão de hipromelose ou goma xantana levou à produção de *pellets* de menor porosidade comparativamente à inclusão de quitosano.

### **Resistência à fractura (tensão mecânica de esmagamento)**

A concentração de polímero, a natureza do excipiente de preenchimento e o tipo de líquido de granulação foram determinantes nas diferenças de tensão mecânica de esmagamento dos *pellets* de acordo com o tipo de polímero incluído na formulação. A influência da solubilidade aquosa do excipiente de preenchimento sobre a porosidade dos *pellets* teve consequente influência sobre a tensão mecânica de esmagamento dos aglomerados. A inclusão do polímero na formulação permitiu a diminuição da porosidade dos *pellets* e consequente aumento da tensão mecânica de esmagamento das multi-unidades. Para o tipo de líquido de granulação observou-se que o aumento da fracção de água levou a um aumento da tensão mecânica de esmagamento dos aglomerados.

### **Esfericidade (factor de esfericidade $e_R$ )**

A concentração do polímero, o tipo de excipiente de preenchimento e o tipo de líquido de granulação foram relevantes na determinação de esfericidade (factor de esfericidade  $e_R$ ) dos



*pellets* com inclusão de hipromelose ou goma xantana. No entanto, apenas o tipo de líquido de granulação se mostrou determinante na diferenciação da esfericidade de *pellets* com inclusão de quitosano. A inclusão de quitosano levou à produção de *pellets* mais esféricos sobretudo aquando da utilização de uma solução hidroalcoólica a 50% v/v para a malaxagem. Esta situação fica a dever-se à baixa solubilidade do quitosano no líquido de granulação enquanto que as formulações contendo hipromelose ou goma xantana resultaram em massas viscosas que causaram dificuldades de processamento especialmente para a produção com uma solução hidroalcoólica a 20% v/v. Indiferente do tipo de polímero incluído na formulação, a diminuição da fracção de água no líquido de granulação levou a um aumento da esfericidade dos *pellets*.

#### **Rugosidade (factor de rugosidade R<sub>tm</sub>)**

O tipo de excipiente de preenchimento foi o único factor que provocou diferenças de rugosidade de superfície entre os *pellets*. Contudo, a concentração de polímero e o tipo de líquido de granulação foram também relevantes na determinação de diferenças de rugosidade entre os *pellets* que incluíam quitosano. O tamanho médio de partículas do excipiente de preenchimento foi o factor relevante para a rugosidade de superfície dos *pellets*, ou seja, excipientes de preenchimento de menor tamanho médio de partículas resultaram em *pellets* de menor rugosidade de superfície.

#### **Dissolução de *pellets***

A adição de um polímero à formulação, quer em baixa (4% p/p) ou em alta concentração (16% p/p), não proporcionou uma libertação modificada de diclofenac de sódio a partir das multi-unidades. As concentrações de polímeros não foram suficientes para promover uma matriz uniforme e adequada para a formação de uma barreira gelificada promotora de uma libertação modificada do princípio activo. Os *pellets* com inclusão de hipromelose ou quitosano mantiveram as suas estruturas intactas durante a dissolução sem demonstrar qualquer aumento apreciável do tamanho resultante de um intumescimento. Para a adição de goma xantana à formulação concluiu-se que, para qualquer das concentrações, o polímero promoveu

## CONCLUSÕES GERAIS

um extenso intumescimento das multi-unidades que levou à sua desagregação e consequente libertação imediata do princípio activo.

A inclusão de um acidificante na formulação de *pellets* com quitosano promoveu a libertação modificada de diclofenac sódico. O ácido cítrico (agente acidificante) pode ser usado como agente formador da barreira gelificada com o quitosano. Isto deve-se às características do ácido cítrico que promove a acidificação da microestrutura do *pellets* levando a uma mais rápida gelificação do quitosano. Deduz-se que a hidratação e formação do gel de quitosano é dependente da concentração do agente acidificante. A libertação do princípio activo pode, assim, ser prolongada ajustando-se a concentração destes dois componentes na formulação.

O comportamento dos *pellets* com goma xantana, numa concentração de 16% em peso, durante o ensaio de dissolução permitiu verificar uma provável libertação prolongada de diclofenac sódico. Durante este ensaio, os *pellets* absorveram água, intumesceram e formaram uma massa única gelificada que promoveu a libertação prolongada do princípio activo modelo.

Baseando-se no comportamento durante a dissolução de *pellets* com inclusão de goma xantana, foi investigada a preparação de comprimidos com base nestes *pellets* com o objectivo de se adquirir conhecimentos sobre a mecânica de compressão de multi-unidades e os factores de formulação que influenciam as propriedades dos comprimidos.

### **Compactação e compressão**

As técnicas aplicadas no estudo, em conjunto com a inspecção visual permitiram concluir que apenas a deformação permanente e a densificação foram mecanismos relevantes para o processo de compressão das multi-unidades. Observou-se no entanto fragmentação que foi negligenciada por ter sido limitada a pequenas extensões. A inspecção visual, através de microfotografias obtidas por microscopia electrónica, e as representações obtidas por análise profilométrica, foram técnicas relevantes para a avaliação do modo de compactação de multi-unidades esféricas e a ocorrência dos mecanismos de compressão.

### **Dissolução de *pellets* e comprimidos**

Aquando da dissolução pelo método de pás giratórias, a integridade da matriz de *pellets* foi comprometida e destruída nos primeiros minutos de dissolução. A libertação imediata de diclofenac sódico ou de ibuprofeno foi devida à desagregação da estrutura do aglomerado pelo intumescimento excessivo da goma xantana.

Os comprimidos de *pellets* não se comportaram como um sistema multi-unidades. A libertação do princípio activo modelo foi prolongada durante o tempo de dissolução pelo facto dos comprimidos se terem comportado como sistemas monolíticos. Apesar da grande diferença de solubilidade entre o diclofenac sódico (mais solúvel) e o ibuprofeno (menos solúvel) no meio de dissolução, foram os comprimidos de *pellets* com inclusão de diclofenac sódico que permitiram uma libertação prolongada daquele princípio activo ao longo de 24 h de dissolução. Para os comprimidos de *pellets* contendo diclofenac sódico, a integridade matricial foi apenas comprometida para aqueles que incluíam o fosfato tricálcico na formulação e preparados sob a pressão de compressão de 125 MPa. A mesma situação foi assinalada para comprimidos de *pellets* que incluíam o ibuprofeno como princípio activo e preparados sob qualquer das pressões de estudo. Portanto, a libertação do princípio activo pode ser prolongada apesar dos *pellets* matriciais terem sofrido grandes mudanças estruturais, em termos de deformação e densificação, durante a compressão.

### **Mecanismo de libertação**

A difusão anómala foi o mecanismo de libertação do princípio activo característico para todos os sistemas. Os mecanismos de difusão e de erosão competiram pela libertação do princípio activo. Na maioria dos casos, o mecanismo prevalente nas primeiras horas de libertação foi o transporte por difusão para em seguida o transporte por erosão predominar até o final da libertação.

### **Estudos em modelo animal**

Foi possível estabelecer uma correlação *in vitro* e *in vivo* entre as libertações dos princípios activos em estudo. Os estudos de dissolução sugeriram a libertação de diclofenac sódico a

## CONCLUSÕES GERAIS

partir de comprimidos de *pellets* de goma xantana facto que se correlacionou com a libertação prolongada observada em modelo animal. A prolongação da libertação de ibuprofeno nas primeiras 4 h após administração oral ao modelo animal e o aparecimento de um pico agudo de concentração plasmática correspondente à rápida libertação foram comportamentos sugeridos pelos estudos de dissolução.

Em resumo, os estudos realizados sugerem a viabilidade de produção de *pellets* matriciais pelo processo de extrusão e esferonização. Contudo, a escolha do polímero formador de matriz (de acordo com suas características), o tipo de excipiente (de acordo com as características pretendidas) e a escolha criteriosa do líquido de granulação, são variáveis de grande relevância que ditaram não apenas a viabilidade do processo para as massas húmidas mas também as características físicas dos *pellets* produzidos. A modelação da libertação a partir de *pellets* matriciais é exequível pela combinação apropriada de agentes que promovam o microambiente adequado à formação de uma barreira gelificada promotora de libertação prolongada. A utilização de *pellets* matriciais apresenta-se como uma possibilidade viável para a substituição de *pellets* revestidos para o enchimento de cápsulas ou mesmo para a compactação. Os resultados e conclusões apresentadas na presente dissertação contribuem para o conhecimento dos factores que influenciam os mecanismos de compressão e compactação e as propriedades dos comprimidos de *pellets*.





A administração oral de formas farmacêuticas sólidas é a via preferível para muitos princípios activos e estas formas farmacêuticas são as mais usadas para produtos de libertação modificada. O desenvolvimento de uma forma farmacêutica de libertação modificada baseia-se em duas premissas:

- Prolongamento da libertação do princípio activo, um efeito conseguido pela combinação do princípio activo com excipientes modificadores da libertação capazes de formar um núcleo matricial ou por revestimento de núcleos com um excipiente modificador da libertação.
- Atraso da libertação do princípio activo por um período de tempo, normalmente através da aplicação de um revestimento para protecção entérica.

Diversas tecnologias estão disponíveis para a formulação, desenvolvimento e produção de comprimidos e multi-partículas de libertação modificada tais como os *pellets*, grânulos activos, mini-comprimidos e cristais de princípio activo.

A série de trabalhos desenvolvida, apresentada e discutida nesta dissertação baseou-se na formulação, desenvolvimento e produção de *pellets* que incorporavam, entre outros componentes, um princípio activo do tipo anti-inflamatório não-esteróide e um excipiente modificador da libertação do tipo polímero hidrofílico. Contudo, a incorporação dos polímeros hidrofílicos em concentrações de 4 ou 16% em peso não promoveu a libertação prolongada a partir dos *pellets* produzidos. Uma vez que a desejada libertação prolongada não foi conseguida a partir das multi-partículas, é justificável, e apreciável, a continuação do trabalho iniciado prevendo-se a incorporação de polímeros de outra natureza, copolímeros ou a combinação de polímeros promissores no que respeita o alcance de uma libertação prolongada do princípio activo em concentrações que promovam a libertação prolongada e que ao mesmo tempo permita a produção de aglomerados de características físicas aceitáveis.

A chave para o sucesso da produção de *pellets* que incorporam um polímero ou uma mistura de polímeros em sua formulação não reside apenas na escolha acertada do tipo de polímero

## PERSPECTIVAS FUTURAS

mas também no processo de produção e o controlo das variáveis de processo. A opção da extrusão e esferonização como o processo para a produção de *pellets* matriciais requer a selecção acertada do tipo de líquido para a malaxagem, o estudo da quantidade do líquido necessária para o sucesso do processo e a viabilidade da massa húmida para a extrusão e/ou esferonização. Para este efeito, são necessários conhecimentos das características físicas dos componentes da formulação e a utilização de um extrusor capaz de fornecer os dados importantes para a interpretação dos resultados tal como a força de extrusão em estado estacionário. Diversos extrusores com estas características estão disponíveis no mercado.

As características físicas de *pellets* matriciais são o reflexo das características físicas dos componentes da formulação. A determinação das diversas características dos *pellets* é importante na interpretação dos comportamentos de compressão e de libertação do princípio activo a partir de *pellets* livres e a partir de *pellets* desagregados de comprimidos. Para este propósito, técnicas simples utilizadas no quotidiano do controlo de qualidade de materiais sólidos podem ser aplicadas à *pellets*. No entanto, técnicas mais complexas que necessitam de aparelhos adaptados particularmente a *pellets* podem ser aplicadas. A determinação das propriedades viscoelásticas de *pellets* e a análise da morfologia de superfície de *pellets* ou de comprimidos de *pellets* por profilometria de não-contacto são exemplos de técnicas que necessitam de aparelhos que na maioria das vezes não são disponíveis devido ao custo elevado. No entanto, estas técnicas representam uma preciosa mais valia na compreensão dos mecanismos de compressão e de libertação de princípio activo das multi-unidades.

A opção para a produção de *pellets* pode recair sobre outras técnicas tal como a extrusão a quente quando se pretende a incorporação de agentes modeladores de libertação do tipo lipófilos ou que se encontram naturalmente em estado sólido a temperatura ambiente. A incorporação de agentes modeladores deste tipo pode mostrar-se interessante e promissor. Contudo, a utilização desta técnica e o emprego de excipientes de natureza adequada à esta técnica se encontram bem documentados na literatura.

Uma aposta viável para a obtenção de *pellets* de libertação prolongada sem a utilização de revestimento para este propósito pode ser a incorporação de biomateriais do tipo percutores ceramicos capazes de proporcionar uma estrutura porosa para difusão do princípio activo. Estes tipos de materias são comumente empregados para a produção de *pellets* ou discos para implantes comuns na prática de cirurgia ortopédica e ortodóntica. A utilização de biomaterias deste tipo não encontram referências na literatura até a presente data para aplicação em *pellets* para administração oral. Assim, a utilização destes tipos de promotores de libertação prolongada ou controlada por via oral revelar-se-ia inédita e promissora.

