

**Manuel Londa Vueba**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

---

# **COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA**

**Influência de polímeros celulósicos na modelação da cedência de fármacos pouco solúveis**

---

**COIMBRA**

**2006**



*Dissertação de candidatura ao grau de Doutor  
apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de  
Coimbra na Especialidade de Tecnologia Farmacêutica*

Trabalho realizado no Laboratório de Galénica e Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, financiado pelo Gabinete de Relações Internacionais da Ciência e do Ensino Superior (GRICES) do Ministério da Ciência e do Ensino Superior (MCES) ao abrigo do Programa de Formação Avançado dos Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa (PALOP) Ref. Procº 1.1.7/PALOP/CPLP e pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) pela concessão de subsídio de Bolsa de Doutoramento Ref. 1159.



*Somos o que fizemos dia após dia,  
de modo que a excelência não é um  
acto, senão um hábito*

***Aristóteles***



*À memória da minha Mãe*

*Ao meu Pai*

*Às minhas irmãs e aos meus irmãos*



## AGRADECIMENTOS

*Gostaria de expressar os mais sinceros agradecimentos a todos e em particular aos Professores que tiveram uma intervenção na execução desta dissertação.*

*Em primeiro lugar à Professora Doutora Maria Eugénia Soares Rodrigues Tavares de Pina pela sua orientação científica, pela sua amizade, pelos seus conselhos, pela sua incansável disponibilidade, pela sua exigência, e pela revisão cuidada desta dissertação. Uma palavra de gratidão infinita.*

*Aos Professores Doutores Francisco José Baptista Veiga e João José Simões de Sousa, pela co-orientação científica e pela revisão crítica da presente dissertação.*

*Ao Professor Doutor Adriano Teixeira Barbosa de Sousa, Presidente dos Conselhos Directivo, Científico e Director do Laboratório de Galénica e Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra agradeço, a oportunidade concedida para a realização do doutoramento e o bom acolhimento.*

*Ao Professor Doutor Luís Alberto Esteves Batista de Carvalho, pelo apoio científico, nos estudos de espectroscopia vibracional e na análise conformacional dos fármacos, pela disponibilidade, pela amizade sincera e pelo bom acolhimento na Unidade de I&D em Química-Física Molecular da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra. Uma palavra de agradecimento à Professora Doutora Maria Paula Marques pela acessibilidade e sugestões.*

*Ao Professor Doutor Adriano Rodrigues e ao Dr. Paulo Lourenço Médico Especialista e Assistente Convidado pelo apoio científico nos estudos de cintigrafia gama, pela disponibilidade, pela amizade sincera e pelo bom acolhimento no Laboratório de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.*

## *Agradecimentos*

---

*A todos os colegas do Laboratório de Galénica e Tecnologia Farmacêutica, o meu mais sincero agradecimento pelo apoio e o espírito de entreaajuda permanente, disponibilidade e simpatia.*

*Desejo também agradecer a todos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra pela simpatia e pela ajuda e atenção que sempre me dispensaram.*

*A todos os que de algum modo me apoiaram na realização deste trabalho, em especial à minha amiga Amparo de la Caridad Mestre Valdés, agradeço a disponibilidade e exprimo a minha gratidão.*

*Finalmente, o meu agradecimento ao Gabinete de Relações Internacionais da Ciência e do Ensino Superior (GRICES) do Ministério da Ciência e do Ensino Superior (MCES) pela concessão de uma bolsa de estudos para Doutoramento em Portugal de Dezembro de 2000 a Maio de 2004, à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) pela concessão de subsídio de Bolsa de Estudos para Doutoramento de Junho a Novembro de 2004 e ao Instituto Nacional de Bolsa de Estudos (INABE) da República de Angola.*

**ÍNDICE GERAL**

|                                   | Página |
|-----------------------------------|--------|
| <b>AGRADECIMENTOS</b> .....       | i      |
| <b>ÍNDICE GERAL</b> .....         | iii    |
| <b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....    | ix     |
| <b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....    | xix    |
| <b>TRABALHOS PUBLICADOS</b> ..... | xxv    |
| <b>RESUMO</b> .....               | xxix   |
| <b>ABSTRACT</b> .....             | xxxí   |
| <b>RESUMÉE</b> .....              | xxxiii |
| <b>RESUMEN</b> .....              | xxxv   |
| <b>ABREVIATURAS</b> .....         | xxxvii |

**CAPÍTULO I – CONSIDERAÇÕES GERAIS**

|  |    |
|--|----|
| 1. Formas Farmacêuticas Orais de Liberação Modificada .....            | 3  |
| 1. 1. Matrizes Hidrófilas .....  | 6  |
| 1. 1. 1. Matrizes Hidrófilas de Intumescimento Ilimitado .....         | 6  |
| 1. 1. 2. Matrizes Hidrófilas de Intumescimento Limitado .....          | 7  |
| 1. 2. Polímeros Utilizados nas Matrizes Hidrófilas .....               | 8  |
| 1. 2. 1. Polímeros Naturais .....                                      | 10 |
| 1. 2. 1. 1. Goma Arábica ou Acácia .....                               | 10 |
| 1. 2. 1. 2. Goma Tragacanta .....                                      | 11 |
| 1. 2. 1.3. Goma Caraia .....   | 11 |
| 1. 2. 1. 4. Pectina .....  | 12 |
| 1. 2. 1. 5. Goma Guar .....  | 13 |
| 1. 2. 1. 6. Agar-Agar .....  | 14 |
| 1. 2. 1. 7. Alginatos .....  | 15 |
| 1. 2. 1. 8. Carrageninas .....   | 18 |
| 1. 2. 2. Polímeros Modificados ou Semi-Sintéticos .....                | 19 |
| 1. 2. 2. 1. Considerações Gerais sobre a Celulose .....                | 19 |
| 1. 2. 2. 2. Propriedades Físico-Químicas e Mecânicas da Celulose ..... | 21 |
| 1. 2. 2. 3. Morfologia da Celulose.....                                | 23 |
| 1. 2. 2. 4. Reações da Celulose .....                                  | 24 |
| 1. 2. 2. 5. Derivados da Celulose .....                                | 26 |
| 1. 2. 2. 5. 1. Metilcelulose .....                                     | 26 |

|  |    |
|--|----|
| 1. 2. 2. 5. 2. Etilcelulose .....                              | 27 |
| 1. 2. 2. 5. 3. Hidroxietylcelulose .....                       | 29 |
| 1. 2. 2. 5. 4. Hidroxipropilcelulose .....                     | 30 |
| 1. 2. 2. 5. 5. Hidroxipropilmetilcelulose .....                | 32 |
| 1. 2. 2. 5. 6. Carboximetilcelulose Sódica .....               | 35 |
| 1. 2. 2. 6. Goma Xantana .....                                 | 37 |
| 1. 2. 2. 7. Amidos Modificados .....                           | 38 |
| 1. 2. 2. 8. Quitosano .....                                    | 39 |
| 1. 2. 3. Polímeros Sintéticos .....                            | 41 |
| 1. 2. 3. 1. Polivinilpirrolidona .....                         | 41 |
| 1. 2. 3. 2. Álcool Polivinílico .....                          | 42 |
| 1. 2. 3. 3. Óxido de Polietileno .....                         | 42 |
| 1. 2. 3. 4. Polimetacrilatos .....                             | 43 |
| 1. 2. 3. 5. Polímeros do Ácido Acrílico .....                  | 44 |
| 1. 3. Fármacos Anti-Inflamatórios Não Esteróides .....         | 45 |
| 1. 3. 1. Ibuprofeno .....                                      | 46 |
| 1. 3. 1. 1. Características Físico-Químicas .....              | 48 |
| 1. 3. 1. 2. Propriedades Farmacológicas .....                  | 49 |
| 1. 3. 1. 3. Indicações Terapêuticas .....                      | 50 |
| 1. 3. 1. 4. Farmacocinética e Metabolismo .....                | 50 |
| 1. 3. 1. 5. Efeitos Adversos .....                             | 50 |
| 1. 3. 1. 6. Interações Medicamentosas .....                    | 51 |
| 1. 3. 1. 7. Dosagem e Administração .....                      | 51 |
| 1. 3. 1. 8. Mecanismo de Acção .....                           | 51 |
| 1. 3. 2. Cetoprofeno .....                                     | 52 |
| 1. 3. 2. 1. Características Físico-Químicas .....              | 53 |
| 1. 3. 2. 2. Propriedades Farmacológicas .....                  | 53 |
| 1. 3. 2. 3. Indicações Terapêuticas .....                      | 54 |
| 1. 3. 2. 4. Farmacocinética e Metabolismo .....                | 54 |
| 1. 3. 2. 5. Efeitos Adversos .....                             | 54 |
| 1. 3. 2. 6. Interações Medicamentosas .....                    | 55 |
| 1. 3. 2. 7. Dosagem e Administração .....                      | 55 |
| 1. 3. 2. 8. Mecanismo de Acção .....                           | 55 |
| 1. 4. Excipientes .....  | 56 |
| 1. 4. 1. Lactose .....   | 56 |
| 1. 4. 2. $\beta$ -ciclodextrina .....                          | 57 |
| 1. 4. 3. Talco .....   | 58 |
| 1. 4. 4. Estearato de Magnésio .....                           | 59 |
| 1. 5. Objectivos Gerais e Breve Descrição da Dissertação ..... | 60 |
| Referências Bibliográficas .....                               | 64 |

## **CAPÍTULO II – VALIDAÇÃO DE MÉTODOS DE DOSEAMENTO DOS FÁRMACOS: IBUPROFENO E CETOPROFENO**

|   |    |
|---|----|
| 2. Introdução .....                               | 77 |
| 2. 1. Tipos de Validação .....                    | 79 |
| 2. 1. 2. Parâmetros Analíticos de Validação ..... | 79 |

|  |     |
|--|-----|
| 2. 1. 2. 1. Selectividade.....   | 79  |
| 2. 1. 2. 2. Linearidade.....   | 80  |
| 2. 1. 2. 3. Precisão.....  | 81  |
| 2. 1. 2. 4. Exactidão.....   | 82  |
| 2. 1. 2. 5. Robustez.....  | 83  |
| 2. 1. 2. 6. Amplitude.....   | 83  |
| 2. 2. Requisitos de Validação Analítica.....                                 | 83  |
| 2. 3. Validação do Método de Doseamento do IBP ou IBP.....                   | 84  |
| 2. 3. 1. Espectrofotometria de Absorção Ultravioleta Visível (UV/VIS) .....  | 84  |
| 2. 3. 1. 1. Materiais e Métodos.....   | 84  |
| 2. 3. 1. 1. 1. Materiais.....  | 84  |
| 2. 3. 1. 1. 2. Métodos.....  | 85  |
| 2. 3. 2. Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC).....                 | 87  |
| 2. 3. 2. 1. Materiais e Métodos.....   | 87  |
| 2. 3. 2. 1. 1. Materiais.....  | 87  |
| 2. 3. 2. 1. 2. Métodos.....  | 88  |
| 2. 4. Resultados e Discussão.....  | 90  |
| 2. 4. 1. Validação do Método de UV/VIS para Quantificação do IBP ou KTP..... | 90  |
| 2. 4. 2. Validação do Método de HPLC para Quantificação do IBP ou KTP.....   | 94  |
| 2. 4. 2. 1. Optimização das Condições Cromatográficas.....                   | 94  |
| 2. 5. Conclusão .....  | 99  |
| Referências Bibliográficas.....  | 100 |

### CAPÍTULO III – ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO

|   |     |
|---|-----|
| 3. Introdução.....  | 105 |
| 3. 1. Análise Conformacional dos Fármacos .....   | 108 |
| 3. 1. 1. Materiais e Métodos.....   | 108 |
| 3. 1. 1. 1. Materiais .....   | 108 |
| 3. 1. 1. 2. Métodos .....   | 108 |
| 3. 1. 1. 2. 1. Espectroscopia de Raman .....  | 108 |
| 3. 1. 1. 2. 2. Espectroscopia de Infravermelho com Transformadas de Fourier (FTIR)..... | 109 |
| 3. 1. 1. 2. 3. Cálculos <i>ab initio</i> de Orbitais Moleculares .....                  | 109 |
| 3. 1. 2. Resultados e Discussão.....  | 113 |
| 3. 1. 2. 1. Análise Conformacional da Molécula de KTP .....                             | 113 |
| 3. 1. 2. 2. Análise Vibracional do KTP.....   | 121 |
| 3. 1. 2. 3. Análise Conformacional da Molécula de IBP .....                             | 127 |
| 3. 1. 2. 4. Análise Vibracional do IBP .....  | 139 |
| 3. 2. Estudos de Compatibilidade .....  | 147 |
| 3. 2. 1. Materiais e Métodos .....  | 147 |
| 3. 2. 1. 1. Materiais .....   | 147 |
| 3. 2. 1. 2. Métodos .....   | 147 |
| 3. 2. 1. 2. 1. Preparação de Sistemas Binários e Ternários em Estado Sólido .....       | 147 |
| 3. 2. 1. 2. 2. Calorimetria Diferencial de Varrimento .....                             | 148 |
| 3. 2. 1. 2. 3. Difracção de Raios X .....   | 149 |
| 3. 2. 1. 2. 4. Espectroscopia de Raman .....  | 149 |

|  |     |
|--|-----|
| 3. 2. 2. Resultados e Discussão .....                    | 149 |
| 3. 2. 2. 1. Calorimetria Diferencial de Varrimento ..... | 149 |
| 3. 2. 2. 2. Difrração de Raios X .....                   | 158 |
| 3. 2. 2. 3. Espectroscopia de Raman .....                | 165 |
| 3. 3. Conclusões .....                                   | 176 |
| Referências Bibliográficas .....                         | 178 |

## **CAPÍTULO IV – FORMULAÇÃO DOS COMPRIMIDOS MATRICIAIS**

|  |     |
|--|-----|
| 4. Introdução .....  | 185 |
| 4. 1. Parâmetros Condicionantes da Libertação de Fármacos .....      | 187 |
| 4. 2. Materiais e Métodos .....                                      | 195 |
| 4. 2. 1. Materiais .....   | 195 |
| 4. 2. 2. Métodos .....   | 195 |
| 4. 2. 2. 1. Determinação da Viscosidade dos Polímeros .....          | 195 |
| 4. 2. 2. 2. Caracterização Granulométrica dos Fármacos .....         | 196 |
| 4. 2. 2. 3. Preparação dos Comprimidos Matriciais .....              | 196 |
| 4. 2. 2. 4. Avaliação dos Comprimidos .....                          | 198 |
| 4. 2. 2. 4. 1. Uniformidade de Massa .....                           | 198 |
| 4. 2. 2. 4. 2. Determinação da Dimensão e Espessura .....            | 199 |
| 4. 2. 2. 4. 3. Determinação da Dureza .....                          | 199 |
| 4. 2. 2. 4. 4. Determinação da Friabilidade .....                    | 199 |
| 4. 2. 2. 4. 5. Determinação da Força Tênsil .....                    | 200 |
| 4. 2. 2. 4. 6. Determinação de Porosidade .....                      | 200 |
| 4. 2. 2. 4. 7. Área Superficial .....                                | 201 |
| 4. 2. 2. 4. 8. Doseamento dos Fármacos .....                         | 202 |
| 4. 2. 2. 4. 9. Ensaio de Desagregação .....                          | 202 |
| 4. 2. 2. 4. 10. Ensaio de Intumescimento .....                       | 203 |
| 4. 2. 2. 4. 11. Ensaio de Dissolução e Condições Experimentais ..... | 204 |
| 4. 2. 2. 4. 11. 1. Avaliação dos Parâmetros de Dissolução .....      | 205 |
| 4. 2. 2. 4. 12. Cinética de Libertação dos Fármacos .....            | 207 |
| 4. 2. 2. 4. 13. Análise Estatística dos Resultados .....             | 208 |
| 4. 3. Resultados e Discussão .....                                   | 208 |
| 4. 3. 1. Determinação da Viscosidade dos Polímeros .....             | 208 |
| 4. 3. 2. Caracterização Granulométrica dos Fármacos .....            | 209 |
| 4. 3. 3. Avaliação dos Comprimidos .....                             | 209 |
| 4. 3. 3. 1. Uniformidade de Massa .....                              | 209 |
| 4. 3. 3. 2. Caracterização dos Comprimidos .....                     | 211 |
| 4. 3. 3. 3. Doseamento dos Fármacos .....                            | 214 |
| 4. 3. 3. 4. Ensaio de Desagregação .....                             | 216 |
| 4. 3. 3. 5. Ensaio de Intumescimento .....                           | 217 |
| 4. 3. 3. 6. Ensaio de Dissolução .....                               | 220 |
| 4. 3. 3. 6. 1. Avaliação dos Parâmetros de Dissolução .....          | 223 |
| 4. 3. 3. 7. Cinética de Libertação dos Fármacos .....                | 225 |
| 4. 4. Conclusões .....   | 228 |
| Referências Bibliográficas .....                                     | 229 |

**CAPÍTULO V – DESENVOLVIMENTO, OPTIMIZAÇÃO E AVALIAÇÃO  
IN VITRO DE FORMULAÇÕES DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA**

|   |     |
|---|-----|
| 5. Introdução .....   | 239 |
| 5. 1. Materiais e Métodos .....   | 240 |
| 5. 1. 1. Materiais .....  | 240 |
| 5. 1. 2. Métodos .....  | 241 |
| 5. 1. 2. 1. Preparação dos Comprimidos Matriciais .....   | 241 |
| 5. 1. 2. 2. Avaliação dos Comprimidos .....   | 243 |
| 5. 1. 2. 3. Doseamento dos Fármacos .....   | 243 |
| 5. 1. 2. 4. Ensaio de Intumescimento .....  | 244 |
| 5. 1. 2. 5. Optimização das Formulações, Ensaio de Dissolução e Avaliação dos<br>Parâmetros de Dissolução ..... | 244 |
| 5. 1. 2. 6. Cinética de Libertação dos Fármacos .....   | 245 |
| 5. 1. 2. 7. Análise Estatística dos Resultados .....  | 245 |
| 5. 2. Resultados e Discussão .....  | 245 |
| 5. 2. 1. Avaliação dos Comprimidos .....  | 245 |
| 5. 2. 1. 1. Uniformidade de Massa .....   | 245 |
| 5. 2. 1. 2. Caracterização dos Comprimidos .....  | 248 |
| 5. 2. 1. 3. Doseamento dos Fármacos .....   | 253 |
| 5. 2. 1. 4. Ensaio de Intumescimento .....  | 255 |
| 5. 2. 1. 5. Optimização das Formulações, Ensaio de Dissolução e Avaliação dos<br>Parâmetros de Dissolução ..... | 259 |
| 5. 2. 1. 6. Cinética de Libertação dos Fármacos .....   | 266 |
| 5. 3. Conclusões .....  | 271 |
| Referências Bibliográficas .....  | 273 |

**CAPÍTULO VI – ESTABILIDADE DOS COMPRIMIDOS MATRICIAIS**

|  |     |
|--|-----|
| 6. Introdução .....  | 277 |
| 6. 1. Materiais e Métodos .....  | 279 |
| 6. 1. 1. Materiais .....   | 279 |
| 6. 1. 2. Métodos .....   | 280 |
| 6. 1. 2. 1. Condições de Conservação .....                             | 280 |
| 6. 1. 2. 2. Calorimetria Diferencial de Varrimento .....               | 280 |
| 6. 1. 2. 3. Avaliação da Estabilidade Química dos Fármacos .....       | 280 |
| 6. 1. 2. 4. Ensaio de Dissolução .....                                 | 280 |
| 6. 1. 2. 5. Comparação dos Perfis de Libertação .....                  | 281 |
| 6. 1. 2. 6. Análise Estatística dos Resultados .....                   | 283 |
| 6. 2. Resultados e Discussão .....                                     | 283 |
| 6. 2. 1. Calorimetria Diferencial de Varrimento .....                  | 283 |
| 6. 2. 2. Avaliação da Estabilidade Química dos Fármacos por HPLC ..... | 290 |
| 6. 2. 3. Ensaio de Dissolução .....                                    | 293 |
| 6. 3. Conclusão .....  | 297 |
| Referências Bibliográficas .....                                       | 298 |

**CAPÍTULO VII – ESTUDOS DE CINTIGRAFIA GAMA NA ANÁLISE DO COMPORTAMENTO DOS COMPRIMIDOS MATRICIAIS**

|   |     |
|---|-----|
| 7. Introdução.....                                      | 303 |
| 7. 1. Materiais e Métodos.....                          | 305 |
| 7. 1. 1. Materiais .....                                | 305 |
| 7. 1. 2. Métodos .....                                  | 306 |
| 7. 1. 2. 1. Preparação dos Comprimidos Matriciais ..... | 306 |
| 7. 1. 2. 2. Ensaio de Dissolução .....                  | 307 |
| 7. 1. 2. 3. Comparação dos Perfis de Liberação .....    | 308 |
| 7. 1. 2. 4. Estudos Cintigráficos <i>in vitro</i> ..... | 308 |
| 7. 1. 2. 5. Estudos Cintigráficos <i>in vivo</i> .....  | 311 |
| 7. 2. Resultados e Discussão .....                      | 313 |
| 7. 2. 1. Ensaio de Dissolução .....                     | 313 |
| 7. 2. 2. Estudos Cintigráficos <i>in vitro</i> .....    | 315 |
| 7. 2. 3. Estudos Cintigráficos <i>in vivo</i> .....     | 316 |
| 7. 3. Conclusões .....                                  | 319 |
| Referências Bibliográficas .....                        | 321 |

**CAPÍTULO VIII – CONCLUSÕES GERAIS**

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 8. Conclusões Gerais ..... | 325 |
|----------------------------|-----|

**ANEXOS**

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| Anexo A .....                    | 331 |
| Anexos B .....                   | 332 |
| Referências Bibliográficas ..... | 334 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  | Página |
|--|--------|
| <b>CAPÍTULO I</b>  |        |
| <b>Figura I-1.</b> Perfis de concentração plasmática do fármaco em função do tempo de formas farmacêuticas orais imediata (A) e modificada (B).....                                    | 4      |
| <b>Figura I-2.</b> Estrutura química da PC.....  | 12     |
| <b>Figura I-3.</b> Estrutura química da GG.....  | 14     |
| <b>Figura I-4.</b> Frações contidos na estrutura do ácido algínico.....  | 16     |
| <b>Figura I-5.</b> Estrutura química de carrageninas (adaptado de Prado-Fernández <i>et al.</i> , 2003) .....  | 18     |
| <b>Figura I-6.</b> Interligações das cadeias de hidrogénio presentes na estrutura cristalina da celulose (adaptado de Kumar e Banker, 1993).....                                       | 21     |
| <b>Figura I-7.</b> Estrutura da celulose a partir da $\beta$ – D – glucopirranose, destacando-se a unidade básica repetitiva (celbiose) e as extremidades redutora e não redutora..... | 22     |
| <b>Figura I-8.</b> Principais reacções químicas da celulose (adaptado de Kumar e Banker, 1993) .....   | 25     |
| <b>Figura I-9.</b> Estrutura química da MC.....  | 26     |
| <b>Figura I-10.</b> Estrutura química da EC.....   | 28     |
| <b>Figura I-11.</b> Estrutura química da HEC.....  | 29     |
| <b>Figura I-12.</b> Estrutura química da HPC.....  | 31     |
| <b>Figura I-13.</b> Estrutura química da HPMC.....   | 32     |
| <b>Figura I-14.</b> Estrutura química da NaCMC.....  | 35     |
| <b>Figura I-15.</b> Estrutura química da GX.....   | 37     |
| <b>Figura I-16.</b> Representação química da fracção de amilose.....   | 38     |
| <b>Figura I-17.</b> Representação química da fracção de aminopectina.....  | 38     |
| <b>Figura I-18.</b> Conversão de quitina para quitosano (adaptado de Bhardwaj <i>et al.</i> , 2000) .....  | 40     |
| <b>Figura I-19.</b> Estrutura química da PVP.....  | 41     |

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura I-20.</b> Estrutura química do PVA.....  | 42 |
| <b>Figura I-21.</b> Estrutura química do copolímero ácido metacrílico e possíveis derivados..... | 44 |
| <b>Figura I-22.</b> Monómero do ácido acrílico no carbopol.....                                  | 45 |
| <b>Figura I-23.</b> Estrutura química do IBP.....  | 48 |
| <b>Figura I-24.</b> Estrutura química do KTP.....  | 52 |
| <b>Figura I-25.</b> Formas anoméricas $\alpha$ e $\beta$ da LAC.....                             | 56 |
| <b>Figura I-26.</b> Representação química da $\beta$ -CD.....                                    | 58 |

## CAPÍTULO II

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura II-1.</b> Cromatograma correspondente à avaliação da selectividade do método de doseamento do IBP: (A), solução contendo 30 $\mu\text{g/ml}$ de FN; (B) solução padrão contendo 20 $\mu\text{g/ml}$ de IBP e 30 $\mu\text{g/ml}$ de FN; (C) solução de amostra.....  | 94 |
| <b>Figura II-2.</b> Cromatograma correspondente à avaliação da selectividade do método de doseamento do KTP: (A), solução contendo 10 $\mu\text{g/ml}$ de FNP; (B) solução padrão contendo 6 $\mu\text{g/ml}$ de KTP e 10 $\mu\text{g/ml}$ de FNP; (C) solução de amostra..... | 95 |

## CAPÍTULO III

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura III-1.</b> Representação esquemática dos cinco confórmeros mais estáveis da molécula de KTP (A – E).....  | 111 |
| <b>Figura III-2.</b> Representação esquemática dos oito confórmeros mais estáveis da molécula de IBP (A – H).....   | 112 |
| <b>Figura III-3.</b> Representação esquemática das energias conformacionais calculadas para os confórmeros de KTP.....  | 114 |
| <b>Figura III-4.</b> Perfil de energia potencial otimizada (B3LYP/6-31G*) associado à rotação interna em torno da ligação $C_1 - C_8$ da molécula de KTP para um ângulo $\text{HC}8\text{C} = -155^\circ$ (a) e sua respectiva análise Fourier (b e c)..... | 117 |
| <b>Figura III-5.</b> Perfil de energia potencial otimizada (B3LYP/6-31G*) associado à rotação interna em torno da ligação $C_1 - C_8$ da molécula de KTP para um ângulo $\text{HC}8\text{C} = 15^\circ$ (a) e sua respectiva análise Fourier (b e c).....   | 118 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura III-6.</b> Representação esquemática de interações intramoleculares obtida nos conformeros A e B da molécula de KTP.....  | 119 |
| <b>Figura III-7.</b> Espectro de Raman ( $100 - 1750$ e $2500 - 3250 \text{ cm}^{-1}$ ) da molécula de KTP no estado sólido (a) e líquido (b).....  | 122 |
| <b>Figura III-8.</b> Espectro FTIR ( $400 - 1800$ e $2300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ ) de no estado sólido KTP em um disco de brometo de potássio (KBr).....   | 122 |
| <b>Figura III-9.</b> Perfil de energia potencial otimizada (B3LYP/6-31G*) associado à rotação interna em torno da ligação $C_{30}-C_{24}$ da molécula de IBP (a) e a sua respectiva análise de Fourier (b e c); $V_2 = -5,7 \text{ kJmol}^{-1}$ , $V_3 = 2,1 \text{ kJmol}^{-1}$ , $V_4 = 1,3 \text{ kJmol}^{-1}$ ; (c) $V'_1 = 3,2 \text{ kJmol}^{-1}$ , $V'_2 = 0,9 \text{ kJmol}^{-1}$ , $V'_3 = 0,5 \text{ kJmol}^{-1}$ ..... | 132 |
| <b>Figura III-10.</b> Cargas de Mulliken determinadas para o conformero A da molécula de IBP.....   | 133 |
| <b>Figura III-11.</b> Perfil de energia potencial otimizada (B3LYP/6-31G*) associado à rotação interna em torno da ligação $C_{24}-C_3$ da molécula de IBP (a) e a sua respectiva análise de Fourier (b e c); $V_2 = 12,6 \text{ kJmol}^{-1}$ , $V_4 = -1,3 \text{ kJmol}^{-1}$ ; (c) $V'_4 = 1,2 \text{ kJmol}^{-1}$ ...   | 134 |
| <b>Figura III-12.</b> Perfil de energia potencial otimizada (B3LYP/6-31G*) associado à rotação interna em torno da ligação $C_6-C_{11}$ da molécula de IBP (a) e a sua respectiva análise de Fourier (b e c); $V_2 = -9,4 \text{ kJmol}^{-1}$ , $V_4 = 2,9 \text{ kJmol}^{-1}$ , $V'_2 = 5,3 \text{ kJmol}^{-1}$ .....  | 136 |
| <b>Figura III-13.</b> Perfil de energia potencial otimizada (B3LYP/6-31G*) associado à rotação interna em torno da ligação $C_{11}-C_{14}$ da molécula de IBP. (b) $V_1 = \text{kJmol}^{-1}$ , $V_2 = 2,1 \text{ kJmol}^{-1}$ , $V_3 = -17,6 \text{ kJmol}^{-1}$ .....  | 138 |
| <b>Figura III-14.</b> Espectro de Raman ( $100 - 1750$ e $2500 - 3250 \text{ cm}^{-1}$ ) do IBP no estado do, a temperatura ambiente ( $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ).....   | 139 |
| <b>Figura III-15.</b> Espectro FTIR ( $400 - 1800$ e $2300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ ) do IBP num disco de brometo de potássio (KBr).....   | 140 |
| <b>Figura III-16.</b> Formação de dímeros através de ligações de hidrogénio intermoleculares em ácidos carboxílicos.....  | 146 |
| <b>Figura III-17.</b> Termogramas dos compostos isolados (a): IBP (A), MC25 (B), HPC (C), HPMC K15M (D), HPMC K100M (E), LAC (F) e $\beta - \text{CD}$ (G) e sistemas binários na razão 1:1 (m/m) (b): IBP:MC25 (A:B), IBP:HPC (A:C), IBP:HPMC K15M (A:D), IBP:HPMC K100M (A:E), IBP:LAC (A:F) e IBP: $\beta - \text{CD}$ (A:G).....  | 150 |
| <b>Figura III-18.</b> Termogramas dos sistemas binários na razão 1:1 (m/m) KTP (AI), KTP:MC25 (AI:B), KTP:HPC (AI:C), KTP:HPMC K15M (AI:D), KTP:HPMC K100M (AI:E), KTP:LAC (AI:F) e KTP: $\beta - \text{CD}$ (AI:G).....  | 152 |
| <b>Figura III-19.</b> Termogramas dos sistemas binários na razão 1:1 (m/m) MC25:HPMC K15M (A) e HPC:HPMC K15M (C) e na razão 1:3 (m/m)  |     |

|  |     |
|--|-----|
| MC25:HPMC K15M (B), HPC:HPMC K15M (D) e sistemas binários na razão 1:1 (m/m) MC25:HPMC K100M (E) e HPC:HPMC K100M (G) e na razão 1:3 (m/m) MC25:HPMC K100M (F) e HPC:HPMC K100M (H).....   | 153 |
| <b>Figura III-20.</b> Termogramas dos sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m) IBP (A), IBP:MC25:HPMC K15M (J) e IBP:HPC:HPMC K15M (L) e na razão 3:0,25:0,75 (m/m) IBP:MC25:HPMC K15M (K) e IBP:HPC:HPMC K15M (M) e sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m), IBP:MC25:HPMC K100M (N) e IBP:HPC:HPMC K100M (P) e na razão 3:0,25:0,75 (m/m) IBP:MC25:HPMC K100M (O) e IBP:HPC:HPMC K100M (Q).....                   | 154 |
| <b>Figura III-21.</b> Termogramas dos sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m) KTP (AI), KTP:MC25:HPMC K15M (JI) e KTP:HPC:HPMC K15M (LI) e na razão 3:0,25:0,75 (m/m) KTP:MC25:HPMC K15M (KI) e KTP:HPC:HPMC K15M (MI) e sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m) KTP (AI), KTP:MC25:HPMC K100M (NI) e KTP:HPC:HPMC K100M (PI) e na razão 3:0,25:0,75 (m/m) KTP:MC25:HPMC K100M (OI) e KTP:HPC:HPMC K100M (QI)..... | 155 |
| <b>Figura III-22.</b> Difractogramas de Raios X dos compostos originais IBP (A), MC25 (B) HPC (C), HPMC K15M (D), HPMC K100M (E), LAC (F) e $\beta$ – CD (G).....  | 159 |
| <b>Figura III-23.</b> Difractogramas de Raios X dos sistemas binários na razão 1:1 (m/m) IBP (A), IBP:MC25 (A:B), IBP:HPC (A:C), IBP:HPMC K15M (A:D), IBP:HPMC K100M (A:E), IBP:LAC (A:F) e IBP: $\beta$ – CD (A:G).....   | 160 |
| <b>Figura III-24.</b> Difractogramas de Raios X dos sistemas binários na razão 1:1 (m/m) KTP (AI), KTP:MC25 (AI:B), KTP:HPC (AI:C), KTP:HPMC K15M (AI:D), KTP:HPMC K100M (AI:E), KTP:LAC (AI:F) e KTP: $\beta$ – CD (AI:G).....  | 161 |
| <b>Figura III-25.</b> Difractogramas de Raios X dos sistemas binários de polímeros na razão (m/m) MC25:HPMC K15M (R), HPC:HPMC K15M (S), MC25:HPMC K100M (T) e HPC:HPMC K100M (U).....   | 162 |
| <b>Figura III-26.</b> Difractogramas de Raios X dos sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m) IBP (A), IBP:MC25:HPMC K15M (A:R), IBP:HPC:HPMC K15M (A:S), IBP:MC25:HPMC K100M (A:T) e IBP:HPC:HPMC K100M (A:U).....  | 163 |
| <b>Figura III-27.</b> Difractogramas de Raios X dos sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m) KTP (AI), KTP:MC25:HPMC K15M (AI:A), KTP:HPC:HPMC K15M (AI:B), KTP:MC25:HPMC K100M (AI:C) e KTP:HPC:HPMC K100M (AI:D).....   | 164 |
| <b>Figura III-28.</b> Espectros de Raman nas regiões de 100 – 1750 e 2500 – 3250 $\text{cm}^{-1}$ dos excipientes: MC25 (B), HPC (C), HPMC K15M (D), HPMC K100M (E), LAC (F) e $\beta$ – CD (G).....   | 165 |
| <b>Figura III-29.</b> Espectros de Raman na região de 100 – 1750 e 2500 – 3250 $\text{cm}^{-1}$ dos sistemas binários na razão 1:1 (m/m) IBP (A), IBP:MC25 (A:B), IBP:HPC (A:C), IBP:HPMC K15M (A:D), IBP:HPMC K100M (A:E), IBP:LAC (A:F) e IBP: $\beta$ – CD (A:G).....   | 168 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura III-30.</b> Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2500 – 3250 $\text{cm}^{-1}$ dos sistemas binários, incluindo KTP na razão 1:1 (m/m) KTP (AI), KTP:MC25 (AI:B), KTP:HPC (AI:C), KTP:HPMC K15M (AI:D), KTP:HPMC K100M (AI:E), KTP:LAC (AI:F) e KTP: $\beta$ – CD (AI:G). O espectro do KTP (A) é também incluído para facilitar a comparação..... | 169 |
| <b>Figura III-31.</b> Espectros de Raman nas regiões de 100 – 1750 e 2700 – 3250 $\text{cm}^{-1}$ dos sistemas binários de polímeros na razão 1:1 (m/m) MC25:HPMC K15M (A) e HPC:HPMC K15M (C) e na razão 1:3 (m/m) MC25:HPMC K15M (B) e HPC:HPMC K15M (D).....  | 170 |
| <b>Figura III-32.</b> Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2700 – 3250 $\text{cm}^{-1}$ dos sistemas binários de polímeros na razão 1:1 (m/m) MC25:HPMC K100M (E) e HPC:HPMC K100M (G) e na razão 1:3 (m/m) MC25:HPMC K100M (F) e HPC:HPMC K100M (H).....   | 171 |
| <b>Figura III-33.</b> Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2500 – 3250 $\text{cm}^{-1}$ dos sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m): IBP:MC25:HPMC K15M (J), IBP:HPC:HPMC K15M (K), IBP:MC25:HPMC K100M (L) e IBP:HPC:HPMC K100M (M). O espectro do IBP (A) é também incluído para facilitar a comparação.....  | 172 |
| <b>Figura III-34.</b> Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2700 – 3250 $\text{cm}^{-1}$ dos sistemas ternários na razão 3:0,75:0,25 (m/m): IBP:MC25:HPMC K15M (N), IBP:HPC:HPMC K15M (O), IBP:MC25:HPMC K100M (P) e IBP:HPC:HPMC K100M (Q). O espectro do IBP (A) é também incluído para facilitar a comparação.....  | 173 |
| <b>Figura III-35.</b> Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2700 – 3250 $\text{cm}^{-1}$ dos sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m): KTP:MC25:HPMC K15M (J), KTP:HPC:HPMC K15M (K), KTP:MC25:HPMC K100M (L) e KTP:HPC:HPMC K100M (M). O espectro do KTP (AI) é também incluído para facilitar a comparação.....   | 174 |
| <b>Figura III-36.</b> Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2700 – 3250 $\text{cm}^{-1}$ dos sistemas ternários na razão 3:0,75:0,25 (m/m): KTP:MC25:HPMC K15M (N), KTP:HPC:HPMC K15M (O), KTP:MC25:HPMC K100M (P) e KTP:HPC:HPMC K100M (Q). O espectro do KTP (AI) é também incluído para facilitar a comparação.....                                       | 175 |

## CAPÍTULO IV

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura IV-1.</b> Esquema das frentes de movimento (intumescimento, difusão e erosão) durante a libertação de p.a. a partir de sistemas matriciais (adaptado de Colombo <i>et al.</i> , 2000)..... | 186 |
| <b>Figura IV-2.</b> Viscosímetro rotativo reologica Stress Tech.....   | 195 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura IV-3.</b> Picnómetro (AccuPyc TM-1330, Inglaterra) usado para a determinação da densidade real.....                        | 201 |
| <b>Figura IV-4.</b> Viscosidade aparente dos geles de derivados celulósicos em água.....   | 209 |
| <b>Figura IV-5.</b> Perfis de intumescimento das formulações de IBP (A1-A8).....   | 218 |
| <b>Figura IV-6.</b> Perfis de intumescimento das formulações de KTP (B1-B8).....   | 218 |
| <b>Figura IV-7.</b> Perfis de dissolução das formulações de IBP contendo LAC (A1, A3, A5 e A7) e $\beta$ -CD (A2, A4, A6 e A8) ..... | 220 |
| <b>Figura IV-8.</b> Perfis de dissolução das formulações de KTP contendo LAC (B1, B3, B5 e B7) e $\beta$ -CD (B2, B4, B6 e B8).....  | 221 |
| <b>Figura IV-9.</b> Representação esquemática do processo de inclusão de IBP: $\beta$ -CD (A), KTP: $\beta$ -CD (B).....             | 222 |

## **CAPÍTULO V**

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura V-1.</b> Perfis de intumescimento das formulações de IBP, MC25/HPMC K15M (C1-C6).....  | 255 |
| <b>Figura V-2.</b> Perfis de intumescimento das formulações de IBP, HPC/HPMC K15M (D1-D6).....   | 256 |
| <b>Figura V-3.</b> Perfis de intumescimento das formulações de IBP, MC25/HPMC K100M (E1-E6)..... | 256 |
| <b>Figura V-4.</b> Perfis de intumescimento das formulações de IBP, HPC/HPMC K100M (F1-F6).....  | 256 |
| <b>Figura V-5.</b> Perfis de intumescimento das formulações de KTP, MC25/HPMC K15M (G1-G6).....  | 257 |
| <b>Figura V-6.</b> Perfis de intumescimento das formulações de KTP, HPC/HPMC K15M (H1-H6).....   | 257 |
| <b>Figura V-7.</b> Perfis de intumescimento das formulações de KTP, MC25/HPMC K100M (I1-I6)..... | 257 |
| <b>Figura V-8.</b> Perfis de intumescimento das formulações de KTP, HPC/HPMC K100M (J1-J6).....  | 258 |
| <b>Figura V-9.</b> Perfis de dissolução das formulações de IBP, MC25/HPMC K15M (C1-C6).....      | 259 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura V-10.</b> Perfis de dissolução das formulações de IBP, HPC/HPMC K15M (D1-D6).....   | 259 |
| <b>Figura V-11.</b> Perfis de dissolução das formulações de IBP, MC25/HPMC K100M (E1-E6)..... | 260 |
| <b>Figura V-12.</b> Perfis de dissolução das formulações de IBP, HPC/HPMC K100M (F1-F6).....  | 260 |
| <b>Figura V-13.</b> Perfis de dissolução das formulações de KTP, MC25/HPMC K15M (G1-G6).....  | 260 |
| <b>Figura V-14.</b> Perfis de dissolução das formulações de KTP, HPC/HPMC K15M (H1-H6).....   | 261 |
| <b>Figura V-15.</b> Perfis de dissolução das formulações de KTP, MC25/HPMC K100M (I1-I6)..... | 261 |
| <b>Figura V-16.</b> Perfis de dissolução das formulações de KTP, HPC/HPMC K100M (J1-J6).....  | 261 |

## CAPÍTULO VI

|  |     |
|--|-----|
| <b>Figura VI-1.</b> Termogramas de DSC correspondente à formulação C6: (a) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses e (D) 6 meses a $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ e (b) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses; (D) 6 meses e (E) 12 meses a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ..... | 284 |
| <b>Figura VI-2.</b> Termogramas de DSC correspondente à formulação D6: (a) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses e (D) 6 meses a $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ e (b) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses; (D) 6 meses e (E) 12 meses a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ..... | 284 |
| <b>Figura VI-3.</b> Termogramas de DSC correspondente à formulação F6: (a) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses e (D) 6 meses a $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ e (b) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses; (D) 6 meses e (E) 12 meses a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ..... | 285 |
| <b>Figura VI-4.</b> Termogramas de DSC correspondente à formulação H5: (a) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses e (D) 6 meses a $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ e (b) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses; (D) 6 meses e (E) 12 meses a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ..... | 285 |
| <b>Figura VI-5.</b> Termogramas de DSC correspondente à formulação J5: (a) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses e (D) 6 meses a $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ e (b) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses; (D) 6 meses e (E) 12 meses a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ..... | 286 |
| <b>Figura VI-6.</b> Perfis de dissolução da formulação C6 (a) após conservação $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ e (b) $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .....   | 293 |
| <b>Figura VI-7.</b> Perfis de dissolução da formulação D6 (a) após conservação $40 \pm 2^\circ\text{C}/75$   |     |

|  |     |
|--|-----|
| $\pm 5\%RH$ e (b) $25 \pm 2^{\circ}C/60 \pm 5\%RH$ .....   | 294 |
| <b>Figura VI-8.</b> Perfis de dissolução da formulação F6 (a) após conservação $40\pm 2^{\circ}C/75 \pm 5\%RH$ e (b) $25 \pm 2^{\circ}C/60 \pm 5\%RH$ .....  | 294 |
| <b>Figura VI-9.</b> Perfis de dissolução da formulação H5 (a) após conservação $40\pm 2^{\circ}C/75 \pm 5\%RH$ e (b) $25 \pm 2^{\circ}C/60 \pm 5\%RH$ .....  | 294 |
| <b>Figura VI-10.</b> Perfis de dissolução da formulação J5 (a) após conservação $40\pm 2^{\circ}C/75 \pm 5\%RH$ e (b) $25 \pm 2^{\circ}C/60 \pm 5\%RH$ ..... | 295 |

## CAPÍTULO VII

|   |     |
|---|-----|
| <b>Figura VII-1.</b> Sistema formado pelo aparelho de dissolução e bomba peristáltica posicionado a frente da gama câmara.....  | 309 |
| <b>Figura VII-2.</b> Sistema computadorizado que transforma a radiação gama emitida através do doente ou voluntário numa imagem.....  | 309 |
| <b>Figura VII-3.</b> Processamento das imagens obtidas durante os ensaios cintigráficos <i>in vitro</i> da formulação B1a, apresentando as três regiões de interesse desenhadas e um gráfico de actividade em função do tempo obtido automaticamente..... | 310 |
| <b>Figura VII-4.</b> Processamento das imagens obtidas durante os ensaios cintigráficos <i>in vitro</i> da formulação J5a, apresentando as três regiões de interesse desenhadas e um gráfico de actividade em função do tempo obtido automaticamente..... | 310 |
| <b>Figura VII-5.</b> Perfis de dissolução da formulação B1 e B1a, sem e com $^{99m}Tc$ após 20 horas de ensaio.....   | 313 |
| <b>Figura VII-6.</b> Perfis de dissolução da formulação J3 e J3a, sem e com $^{99m}Tc$ após 20 horas de ensaio.....   | 313 |
| <b>Figura VII-7.</b> Perfis de dissolução da formulação J5 e J5a, sem e com $^{99m}Tc$ após 20 horas de ensaio.....   | 314 |
| <b>Figura VII-8.</b> Representação gráfica da actividade inicial do $^{99m}Tc$ em função do tempo ( $n = 6$ ).....  | 315 |
| <b>Figura VII-9.</b> Representação gráfica da actividade inicial de $^{99m}Tc$ (%) da formulação B1a em função do tempo, ao longo do TGI durante 2 horas e meio dos cinco voluntários.....  | 316 |
| <b>Figura VII-10.</b> Representação gráfica da actividade inicial do $^{99m}Tc$ (%) da formulação J5a em função do tempo, ao longo do TGI durante 7 horas e meio dos cinco voluntários.....   | 317 |

**Figura VII-11.** Representação anatómica da localização de um comprimido da  
formulação J5a, ao longo do TGI durante 450 minutos da captação de imagens..... 318

**ANEXOS**

**Figura A.** Vibrações normais de Benzeno de acordo com Varsányi, 1974..... 331

**Figura B1.** Esquema geral da reacção de oxidação-redução e complexação para  
obtenção dos radiofármacos de tecnécio-99m..... 333

**Figura B2.** Diagrama de decaimento do  $^{99}\text{Mo}$  a  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ..... 333



## ÍNDICE DE TABELAS

|  | Página |
|--|--------|
| <b>CAPÍTULO I</b>  |        |
| <b>Tabela I-1.</b> Classificação dos sistemas matriciais.....  | 6      |
| <b>Tabela I-2.</b> Classificação dos polímeros.....  | 9      |
| <b>Tabela I-3.</b> Teor de celulose em vários materiais.....   | 20     |
| <b>Tabela I-4.</b> Grau de polimerização das várias celuloses.....   | 23     |
| <b>Tabela I-5.</b> Metilcelulose (MC; Rowe <i>et al.</i> , 2003).....  | 27     |
| <b>Tabela I-6.</b> Viscosidade de soluções aquosas de HPC Klucel a 25°C (Rowe <i>et al.</i> , 2003).....   | 32     |
| <b>Tabela I-7.</b> Substituição química dos vários tipos de Methocel® Premium.....   | 34     |
| <b>Tabela I-8.</b> Classificação química dos analgésicos, antipiréticos e AINEs.....   | 47     |
| <b>Tabela I-9.</b> Relação entre solubilidade do IBP/pH.....   | 49     |
| <b>CAPÍTULO II</b>   |        |
| <b>Tabela II-1.</b> Dados requeridos para validação de doseamentos (USP29/NF24, 2006).....   | 84     |
| <b>Tabela II-2.</b> Repetibilidade (n = 10) e precisão intermédia (n = 5) do método de UV/VIS para determinação do IBP, expressas em coeficiente de variação (CV)..... | 91     |
| <b>Tabela II-3.</b> Repetibilidade (n = 10) e precisão intermédia (n = 5) do método de UV/VIS para determinação do KTP, expressas em coeficiente de variação (CV)..... | 91     |
| <b>Tabela II-4.</b> Exactidão do método de UV/VIS para o IBP, expressas em percentagem de recuperação e de bias na presença de excipientes.....                        | 92     |
| <b>Tabela II-5.</b> Exactidão do método de UV/VIS para o KTP, expressas em percentagem de recuperação e de bias na presença de excipientes.....                        | 93     |
| <b>Tabela II-6.</b> Repetibilidade (n = 10) e precisão intermédia (n = 5) do método de HPLC para determinação do IBP, expressas em coeficiente de variação (CV).....   | 96     |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela II-7.</b> Repetibilidade (n = 10) e precisão intermédia (n = 5) do método de HPLC para determinação do KTP, expressas em coeficiente de variação (CV)..... | 96 |
| <b>Tabela II-8.</b> Exactidão do método de HPLC do IBP, expressas em percentagem de recuperação e de bias na presença de excipientes.....                            | 97 |
| <b>Tabela II-9.</b> Exactidão do método de HPLC do KTP, expressas em percentagem de recuperação e de bias na presença de excipientes.....                            | 98 |

### CAPÍTULO III

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tabela III-1.</b> Energias conformacionais relativas, momentos dipolares ( $\mu$ ) e constantes rotacionais (GHz) calculadas para os confórmeros de KTP.....                                      | 113 |
| <b>Tabela III-2.</b> Parâmetros geométricos calculados (B3LYP/6-31G*) e experimentais (raios X, Briard e Rossi, 1990) para o confórmero mais estável (A) do KTP.....                                 | 115 |
| <b>Tabela III-3.</b> Números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) experimentais (Raman e FTIR) e resultados dos cálculos B3LYP/6-31G* (números de onda e intensidades) para os confórmeros A e B do KTP..... | 123 |
| <b>Tabela III-4.</b> Energia conformacionais relativas, momentos dipolares ( $\mu$ ) e constantes rotacionais (GHz) calculadas para oito confórmeros de IBP.....                                     | 128 |
| <b>Tabela III-5.</b> Parâmetros geométricos calculados (B3LYP/6-31G*) e experimentais (difracção de neutrões, Shankland <i>et al.</i> 1997) para o confórmero mais estável (A) do IBP.....           | 129 |
| <b>Tabela III-6.</b> Números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) experimentais (Raman e FTIR) e resultados dos cálculos B3LYP/6-31G* (números de onda e intensidades) para os confórmeros A e B do IBP..... | 141 |
| <b>Tabela III-7.</b> Composição das misturas binárias e ternárias testadas.....  | 148 |
| <b>Tabela III-8.</b> Valores de temperaturas ( $^{\circ}\text{C}$ ) e entalpias de fusão ( $\text{J/g}^{-1}$ ) de IBP nas misturas binárias.....   | 156 |
| <b>Tabela III-9.</b> Valores de temperaturas ( $^{\circ}\text{C}$ ) e entalpias de fusão ( $\text{J/g}^{-1}$ ) de IBP nas misturas ternárias.....  | 156 |
| <b>Tabela III-10.</b> Valores de temperaturas ( $^{\circ}\text{C}$ ) e entalpias de fusão ( $\text{J/g}^{-1}$ ) de KTP nas misturas binárias.....  | 157 |
| <b>Tabela III-11.</b> Valores de temperaturas ( $^{\circ}\text{C}$ ) e entalpias de fusão ( $\text{J/g}^{-1}$ ) de KTP nas misturas ternárias.....   | 157 |
| <b>Tabela III-12.</b> Descrição aproximada das bandas de Raman mais importantes da   |     |

---

|   |     |
|---|-----|
| celulose e dos etercelulósicos obtidos experimentalmente..... | 166 |
|---|-----|

**CAPÍTULO IV**

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabela IV-1.</b> Composição dos comprimidos matriciais de IBP.....   | 197 |
| <b>Tabela IV-2.</b> Composição dos comprimidos matriciais de KTP.....   | 197 |
| <b>Tabela IV-3.</b> Modelos matemáticos.....  | 207 |
| <b>Tabela IV-4.</b> Resultados referentes à uniformidade de massa para comprimidos de IBP.....                              | 210 |
| <b>Tabela IV-5.</b> Resultados referentes à uniformidade de massa para comprimidos de KTP.....                              | 210 |
| <b>Tabela IV-6.</b> Resultados relativos à caracterização dos comprimidos de IBP.....                                       | 212 |
| <b>Tabela IV-7.</b> Resultados relativos à caracterização dos comprimidos de KTP.....                                       | 213 |
| <b>Tabela IV-8.</b> Teor de IBP nas diferentes formulações.....   | 215 |
| <b>Tabela IV-9.</b> Teor de KTP nas diferentes formulações.....   | 215 |
| <b>Tabela IV-10.</b> Resultados dos ensaios de desagregação dos comprimidos de IBP.....                                     | 216 |
| <b>Tabela IV-11.</b> Resultados dos ensaios de desagregação dos comprimidos de KTP.....                                     | 217 |
| <b>Tabela IV-12.</b> Parâmetros de dissolução dos comprimidos de IBP <sup>a</sup> .....                                     | 224 |
| <b>Tabela IV-13.</b> Parâmetros de dissolução dos comprimidos de KTP <sup>a</sup> .....                                     | 224 |
| <b>Tabela IV-14.</b> Resultados da linearização dos perfis de libertação do IBP segundo os vários modelos estudados*.....   | 226 |
| <b>Tabela IV-15.</b> Resultados da linearização dos perfis de de libertação do KTP segundoos vários modelos estudados*..... | 226 |

**CAPÍTULO V**

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tabela V-1.</b> Composição dos comprimidos de IBP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M..... | 241 |
| <b>Tabela V-2.</b> Composição dos comprimidos de IBP contendo diferentes proporções                                |     |

|   |     |
|---|-----|
| de MC25 ou HPC/ HPMC K100M.....   | 242 |
| <b>Tabela V-3.</b> Composição dos comprimidos de KTP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M.....                                      | 242 |
| <b>Tabela V-4.</b> Composição dos comprimidos de KTP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M.....                                     | 243 |
| <b>Tabela V-5.</b> Parâmetros referentes à uniformidade de massa para comprimidos de IBP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M.....  | 246 |
| <b>Tabela V-6.</b> Parâmetros referentes à uniformidade de massa para comprimidos de IBP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M..... | 246 |
| <b>Tabela V-7.</b> Parâmetros referentes à uniformidade de massa para comprimidos de KTP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M.....  | 247 |
| <b>Tabela V-8.</b> Parâmetros referentes à uniformidade de massa para comprimidos de KTP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M..... | 247 |
| <b>Tabela V-9.</b> Resultados relativos à caracterização dos comprimidos de IBP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M.....           | 249 |
| <b>Tabela V-10.</b> Resultados relativos à caracterização dos comprimidos de IBP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M.....         | 250 |
| <b>Tabela V-11.</b> Resultados relativos à caracterização dos comprimidos de KTP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M.....          | 251 |
| <b>Tabela V-12.</b> Resultados relativos à caracterização dos comprimidos de KTP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M.....         | 252 |
| <b>Tabela V-13.</b> Teor de IBP referente aos comprimidos contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/HPMC K15M.....                                  | 253 |
| <b>Tabela V-14.</b> Teor de IBP referente aos comprimidos contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/HPMC K100M.....                                 | 254 |
| <b>Tabela V-15.</b> Teor de KTP referente aos comprimidos contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/HPMC K15M.....                                  | 254 |
| <b>Tabela V-16.</b> Teor de KTP referente aos comprimidos contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/HPMC K100M.....                                 | 255 |
| <b>Tabela V-17.</b> Parâmetros de dissolução das formulações de IBP, MC25 ou HPC/HPMC K15M (C1-C6 e D1-D6).....   | 262 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabela V-18.</b> Parâmetros de dissolução das formulações de IBP, MC25 ou HPC/HPMC K100M (E1-E6 e F1-F6).....                                  | 262 |
| <b>Tabela V-19.</b> Parâmetros de dissolução das formulações de KTP, MC25 ou HPC/HPMC K15M (G1-G6 e H1-H6).....                                   | 263 |
| <b>Tabela V-20.</b> Parâmetros de dissolução das formulações de KTP, MC25 ou HPC/HPMC K100M (I1-I6 e J1-J6).....                                  | 263 |
| <b>Tabela V-21.</b> Cedência dos fármacos (IBP ou KTP) no suco entérico a partir de formulações otimizadas.....                                   | 266 |
| <b>Tabela V-22.</b> Resultados da linearização dos perfis de liberação dos comprimido do IBP*, contendo MC25ou HPC/HPMC K15M (C1-C6 e D1-D6)..... | 267 |
| <b>Tabela V-23.</b> Resultados da linearização dos perfis de liberação dos comprimido do IBP*, contendo MC25ou HPC/HPMC K15M (E1-E6 e F1-F6)..... | 268 |
| <b>Tabela V-24.</b> Resultados da linearização dos perfis de liberação dos comprimido do IBP*, contendo MC25ou HPC/HPMC K15M (G1-G6 e H1-H6)..... | 269 |
| <b>Tabela V-25.</b> Resultados da linearização dos perfis de liberação dos comprimido do IBP*, contendo MC25ou HPC/HPMC K15M (I1-I6 e J1-J6)..... | 270 |

## CAPÍTULO VI

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tabela VI-1.</b> Critérios de estabilidade para medicamentos (USP29/NF24, 2006).....  | 278 |
| <b>Tabela VI-2.</b> Condições a testar nos ensaios de estabilidade.....  | 279 |
| <b>Tabela VI-3.</b> Composição dos comprimidos matriciais otimizados no <i>Capítulo V</i> ....   | 279 |
| <b>Tabela VI-4.</b> Valores de temperatura e entalpia do pico de IBP em comprimidos conservados a $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ .....       | 287 |
| <b>Tabela VI-5.</b> Valores de temperatura e entalpia do pico de IBP em comprimidos conservados a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .....       | 288 |
| <b>Tabela VI-6.</b> Valores de temperatura e entalpia do pico de KTP em comprimidos conservados a $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ .....       | 289 |
| <b>Tabela VI-7.</b> Valores de temperatura e entalpia do pico de KTP em comprimidos conservados a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .....       | 289 |
| <b>Tabela VI-8.</b> Quantidade de IBP, expressa em percentagem nas diferentes formulações conservadas a $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ ..... | 290 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabela VI-9.</b> Quantidade de IBP, expressa em percentagem nas diferentes formulações conservadas a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .....  | 291 |
| <b>Tabela VI-10.</b> Quantidade de KTP, expressa em percentagem nas diferentes formulações conservadas a $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ ..... | 292 |
| <b>Tabela VI-11.</b> Quantidade de KTP, expressa em percentagem nas diferentes formulações conservadas a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ..... | 292 |
| <b>Tabela VI-12.</b> Comparação dos perfis de dissolução das diferentes formulações de IBP conservadas a $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ ..... | 296 |
| <b>Tabela VI-13.</b> Comparação dos perfis de dissolução das diferentes formulações de IBP conservadas a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ..... | 296 |
| <b>Tabela VI-14.</b> Comparação dos perfis de dissolução das diferentes formulações de KTP conservados a $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ ..... | 297 |
| <b>Tabela VI-15.</b> Comparação dos perfis de dissolução das diferentes formulações de KTP conservados a $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ..... | 297 |

## **CAPÍTULO VII**

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tabela VII-1.</b> Composição dos comprimidos matriciais (mg).....   | 306 |
| <b>Tabela VII-2.</b> Quantidade de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ incorporada em cada formulação nos ensaios de dissolução.....                  | 307 |
| <b>Tabela VII-3.</b> Quantidade de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ incorporada em cada formulação nos ensaios cintigráficos <i>in vitro</i> ..... | 311 |
| <b>Tabela VII-4.</b> Quantidade de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ incorporada em cada formulação nos ensaios cintigráficos <i>in vivo</i> .....  | 312 |
| <b>Tabela VII-5.</b> Comparação dos perfis de dissolução das diferentes formulações sem e com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....               | 315 |

## **ANEXOS**

|   |     |
|---|-----|
| <b>Tabela B.</b> Limites estabelecidos pela Farmacopéia Americana e Europeia quanto à qualidade do eluato do gerador de $^{99\text{Mo}}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ..... | 334 |
|---|-----|

## TRABALHOS PUBLICADOS

**Alguns dos resultados apresentados nesta dissertação foram utilizados nas publicações a seguir enunciadas.**

### *Resumos das Comunicações em Reuniões Científicas Internacionais*

**Vueba, M.L.**, Pina, M.E. Release of ibuprofen from hydrophilic cellulose matrix. *Proceedings. 4<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Technology*. Florence, 2002. p.205 – 206.

**Vueba, M.L.**, Pina, M.E., Batista de Carvalho, L.A.E. Ketoprofen: A Raman Spectroscopic Study. *Resumos. II Congresso Ibérico de Espectroscopia*. Coimbra, 2002. p. F21.

**Vueba, M.L.**, Pina, M.E., Batista de Carvalho, L.A.E. Ibuprofen: A Raman Spectroscopic Study. *Resumos. II Congresso Ibérico de Espectroscopia*. Coimbra, 2002. p. S19.

**Vueba, M.L.**, Pina, M.E. Investigation of ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets. *Abstracts Book. V Spanish – Portuguese Conference on Controlled Drug Delivery*. Sevilha, 2002. p.185 – 186.

**Vueba, M.L.**, Pina, M.E. Influence of Cellulose Ethers Mixture on Ibuprofen Release. *Proceedings. 30<sup>th</sup> Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society*. Glasgow, 2003. #546 p. 2.

Batista de Carvalho, L.A.E., **Vueba, M.L.**, Pina, M.E. Conformational Study of Ketoprofen by Combined AB Initio MO Calculations and Raman Spectroscopy. *Abstracts Book. 10<sup>th</sup> European Conference on the Spectroscopy of Biological Molecules*. Szeged, 2003. p. 96.

**Vueba, M.L.**, Pina, M.E. Swelling Studies on Three Cellulose Ether Polymers. *Abstracts. European Conference on Drug Delivery and Pharmaceutical Technology*. Sevilha, 2004. p. 146.

**Vueba, M.L.**, Pina, M.E. Effect of Cellulose Ethers Polymers Mixture on Ketoprofen Release from Matrix Tablets. *Abstracts. European Conference on Drug Delivery and Pharmaceutical Technology*. Sevilha, 2004. p. 146.

**Vueba, M.L.**, Pina, M.E. Formulation and Stability Study of Ketoprofen Sustained Release Tablets Prepared by Direct Compression. *Abstracts. 1<sup>st</sup> Pharmaceutical Sciences Fair & Exhibition*. Nice, 2005, CD ROM. p.1.

**Vueba, M.L.**, Batista de Carvalho, L.A.E., Pina, M.E. The Use of Cellulose Polymers in Oral Drug Delivery. *Abstracts. 6<sup>th</sup> International Meeting of the Portuguese Carbohydrate Group-Glupor VI, 3<sup>rd</sup> Iberian Carbohydrate Meeting*. Coimbra, 2005. p. 88.

**Vueba, M.L.**, Batista de Carvalho, L.A.E., Pina, M.E. The Evaluation of Cellulose Ethers Mixture on Drug Release from Matrix Tablets. *Abstracts. 5<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*. Geneva, 27 – 30 Março, 2006. CD ROM. p. 24.

*Resumos em Revistas Internacionais com Referees*

**Vueba, M.L.**, Veiga, F., Pina, M.E. Ibuprofen Release from Matrix Tablets containing different concentrations of HPMC K100M. *The AAPS Journal*, 2004, 6 (4), T2114.

**Vueba, M.L.**, Sousa, J.J., Pina, M.E. Effect of Different Mixtures of Cellulose Ether Polymers on Ketoprofen Release. *The AAPS Journal*, 2004, 6 (4), T2115.

**Vueba, M.L.**, Pina, M.E. Development and Characterization of Ketoprofen Sustained Release Matrix Tablets. *Revista Portuguesa de Farmácia*, 2005, LII (2), 155 – 156.

**Vueba, M.L.**, Pina, M.E. Formulation and Stability Evaluation of Ibuprofen Sustained Release Tablets. *Revista Portuguesa de Farmácia*, 2005, *LII* (2), 157 – 158.

*Artigos em Revistas Internacionais com Referees*

**Vueba, M.L.**, Batista de Carvalho, L.A.E., Veiga, F., Sousa, J.J., Pina, M.E. Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004, *58* (1), 51 – 59.

**Vueba, M.L.**, Batista de Carvalho, L.A.E., Veiga, F., Sousa, J.J., Pina, M.E. Role of cellulose ether polymers on ibuprofen release from matrix tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2005, *31* (7), 653 – 665.

**Vueba, M.L.**, Veiga, F., Sousa, J.J., Pina, M.E. Compatibility studies between ibuprofen and ketoprofen with cellulose ether polymer mixtures using thermal analysis. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2005, *31* (10), 943 – 949.

**Vueba, M.L.**, Pina, M.E., Veiga, F., Sousa, J.J., Batista de Carvalho, L.A.E. Conformational study of ketoprofen by combined *ab initio* DFT calculations and Raman spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, *307* (1), 56 – 65.

**Vueba, M.L.**, Batista de Carvalho, L.A.E., Veiga, F., Sousa, J.J., Pina, M.E. Influence of cellulose ether mixtures on ibuprofen release: MC25, HPC and HPMC K100M. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2006, *11* (2), 213 – 228.

**Vueba, M.L.**, Pina, M.E., Batista de Carvalho, L.A.E. Conformational stability of ibuprofen assessed by DFT calculations and optical vibrational spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences* (Submetido para publicação).

**Vueba, M.L.**, Batista de Carvalho, L.A.E., Veiga, F., Sousa, J.J., Pina, M.E. In vitro release of ketoprofen from hydrophilic matrix tablets containing cellulose. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* (Submetido para publicação).

**Vueba, M.L.**, Batista de Carvalho, L.A.E., Veiga, F., Sousa, J.J., Pina, M.E. A HPLC method for quantification of ketoprofen in matrix tablets on stability study. *Pharmazie* (Submetido para publicação).

**Vueba, M.L.**, Khatun, R., Batista de Carvalho, L.A.E., Veiga, F., Sousa, J.J., Pina, M.E. Oral controlled release systems: A mini overview on carbohydrate polymers in hydrophilic matrices. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization* (Submetido para publicação).

**Vueba, M.L.**, Lourenço, P., Rodrigues, A., Veiga, F., Sousa, J.J., Pina, M.E. Gamma scintigraphic evaluation in the human gastrointestinal tract of ketoprofen matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics Sciences* (Submetido para publicação).

**Vueba, M.L.**, Veiga, F., Sousa, J.J., Pina, M.E. Stability evaluation of ibuprofen sustained release tablets. *Pharmaceutical Development and Technology* (Submetido para publicação e em fase de revisão).

**Vueba, M.L.**, Batista de Carvalho, L.A.E., Veiga, F., Sousa, J.J., Pina, M.E. In Sustained release of ketoprofen from matrix tablets: influence of polymer mixtures ratio on drug release. *Biomaterials* (Submetido para publicação).

## RESUMO

No presente trabalho pretende-se demonstrar a importância da aplicação de polímeros celulósicos (metilcelulose, hidroxipropilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose) na modelação da libertação de fármacos pouco solúveis (ibuprofeno e cetoprofeno), incorporados em comprimidos matriciais.

A análise conformacional dos fármacos recorrendo à espectroscopia de Raman e a cálculos de orbitais moleculares permitiu obter informação estrutural química e detectar a presença de formas diméricas dos fármacos.

Mediante a aplicação de diferentes técnicas analíticas como a calorimetria diferencial de varrimento, a espectroscopia de Raman, a espectroscopia de infravermelho com transformadas de Fourier e a difracção de Raios X no estado sólido, foi possível detectar e caracterizar as estruturas químicas e as interacções entre os fármacos, polímeros e outros componentes envolvidos no estudo.

Os estudos de pré-formulação, desenvolvimento e avaliação dos diferentes comprimidos matriciais (matrizes hidrófilas), permitiram otimizar e seleccionar as formulações de libertação prolongada contendo ibuprofeno ou cetoprofeno. Os resultados obtidos indicaram que o perfil de libertação pode ser modelado pelo simples ajuste da proporção da mistura de polímeros. Os comprimidos matriciais revelaram-se estáveis quando submetidos a ensaios de estabilidade de acordo com a International Conference on Harmonisation (ICH).

Os estudos de cintigrafia gama, evidenciaram as características de libertação prolongada das formulações seleccionadas e permitiram estabelecer uma correlação *in vitro/in vivo* das formulações avaliadas.

Os resultados sugerem que a combinação criteriosa de polímeros celulósicos, em proporções adequadas, pode constituir um sistema de libertação de fármacos muito promissor caracterizado por um efeito terapêutico prolongado e uma biodisponibilidade mais equilibrada, com conseqüente redução da frequência de administração do princípio activo.

## ABSTRACT

The present study intends to demonstrate the importance of the application of cellulose polymers (methylcellulose, hydroxypropylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose) in the release modulation of poorly soluble drugs (ibuprofen and ketoprofen) incorporated into matrix tablets.

The conformational analysis of the drugs performed with both Raman vibrational spectroscopy and molecular orbital calculations allowed the obtention of structural information and the detection of dimeric forms of drugs.

By the application of different analytical techniques such as the Differential Scanning Calorimetry, Raman Spectroscopy, Fourier Transform Infrared Spectroscopy and the Diffraction of X-Rays in a solid state, it was possible to detect and characterise the chemical structures and the interactions between drugs, polymers and other components involved in the study.

The pre-formulation, development and assessment studies of the different matrix tablets (hydrophilic matrix) allowed the optimization and selection of the extended release formulations containing ibuprofen and ketoprofen. The results obtained indicated that the release profile can be modulated by the simple adjustment of the proportion of the polymer mixture. The matrix tablets showed themselves to be stable when submitted to stability tests in accordance with the International Conference on Harmonisation.

The gamma scintigraphy studies showed the characteristics of extended release from the selected formulations and allowed a correlation *in vitro/in vivo* of the assessed formulations to be established.

The results suggest that a careful combination of cellulose polymers in adequate proportions can constitute a very promising drug release system characterised by a prolonged

therapeutic effect and a more balanced bioavailability with a resulting reduction of the administration frequency of the drug activity.

## RESUMÉE

Nous voulons démontrer par ce travail l'importance de l'application de polymères cellulosiques (methylcellulose, hydroxypropylcellulose et hydroxypropylmethylcellulose) dans le modelage de la libération de produits pharmaceutiques peu soluble (ibuprophène et kétoprophène), incorporés dans les comprimés matriciels.

L'analyse conformationnelle des produits pharmaceutiques, associée à la spectroscopie de Raman et aux calculs d'orbitales moléculaires, a permis d'obtenir information structurelle et de détecter la présence de formes dimériques des produits pharmaceutiques.

Selon l'application de différentes techniques d'analyse telles que la calorimétrie de balayage différentiel, la spectroscopie vibrationnelle de Raman, la spectroscopie d'infrarouge à transformées de Fourier et la diffraction de rayons X à l'état solide, il nous a été possible de détecter et caractériser les structures chimiques et les interactions entre les produits pharmaceutiques, polymères et autres éléments impliqués dans cette étude.

Les études de pré formulation, de développement et d'évaluation des différents comprimés matriciels (matrices hydrophiles), ont permis d'optimiser et de sélectionner les formules à libération prolongée contenant ibuprophène ou kétoprophène. Les résultats obtenus indiquent que le profil de la libération peut être modelé par un simple ajustement des proportions du mélange de polymères. Les comprimés matriciels se sont révélés stables lorsqu'ils ont été soumis à des essais de stabilité en accord avec la Conférence Internationale de l'Harmonisation.

Les études de scintigraphie gamma ont mis en évidence les caractéristiques de la libération prolongée des formules sélectionnées et ont permis d'établir un rapport *in vitro/in vivo* entre les formules évaluées. Les résultats suggèrent que la combinaison judicieuse de polymères cellulosiques, en proportions adéquates, peut constituer un système de libération

des produits pharmaceutiques très engageant caractérisé par un effet thérapeutique prolongé et une biodisponibilité plus équilibrée, et par conséquent une réduction de la fréquence de l'administration du principe actif.

## RESUMEN

Con este trabajo, se intenta demostrar la importancia de la aplicación de polímeros celulósicos (metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa) en la modelización de la liberación de fármacos poco solubles (ibuprofeno y cetoprofeno), incorporados en comprimidos matriciales.

El análisis conformacional de los fármacos recorriendo a la espectroscopía de Raman y a los cálculos de los orbitales moleculares permitió obtener información estructural y detectar la presencia de formas diméricas de los fármacos.

Mediante la aplicación de diferentes técnicas analíticas tales como la calorimetría diferencial de barrido, la espectroscopia vibracional de Raman, la espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier y la difracción de rayos X en estado sólido, fue posible detectar y caracterizar las estructuras químicas y las interacciones entre los fármacos, los polímeros y otros componentes tratados en el estudio.

Los estudios de preformulación, desarrollo y evaluación de los distintos comprimidos matriciales (matrices hidrófilas), permitieron optimizar y seleccionar las formulaciones de liberación prolongada que contienen ibuprofeno y cetoprofeno. Los resultados obtenidos indicaron que el perfil de liberación puede ser modelado regulando simplemente las proporciones de la mezcla de polímeros. Los comprimidos matriciales se mostraron estables al ser sometidos a ensayos de estabilidad de acuerdo con la Conferencia Internacional de Armonización.

Los estudios de centellografía gamma, evidenciaron las características de liberación prolongada de las formulaciones seleccionadas y permitieron establecer una correlación *in vitro* e *in vivo* de las formulaciones evaluadas. Los resultados sugieren que la combinación ponderada de polímeros celulósicos, en proporciones adecuadas, puede constituir un sistema

de liberación de fármacos bastante prometedor, que se caracteriza por un efecto terapéutico prolongado y una biodisponibilidad más equilibrada, con la consecuente reducción de la frecuencia de administración del principio activo.

**ABREVIATURAS**

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>ACN</b>            | Acetonitrilo   |
| <b>AINEs</b>          | Anti-Inflamatórios Não Esteróides  |
| <b>ANOVA</b>          | Análise de Variância   |
| <b>ASA</b>            | Ácido Acetil Salicílico  |
| <b>AUC</b>            | <i>Area Under Curve</i> (Área Sob a Curva)   |
| <i>ca.</i>            | Aproximadamente  |
| <b>CCD</b>            | <i>Charge Coupled Device</i>   |
| <b>CD</b>             | Compressão Directa   |
| <b>CMC</b>            | Carboximetilcelulose   |
| <b>Conc.</b>          | Concentração   |
| <b>COX</b>            | Ciclooxigenase   |
| <b>CV</b>             | Coefficiente de Variação   |
| <b>DFT</b>            | <i>Density Functional Theory</i> (Teoria dos Funcionais de Densidade)  |
| <b>DMA</b>            | Análise Dinâmico-Mecânica  |
| <b>DMS</b>            | <i>Degree of Molar Substitution</i> (Grau de Substituição Molar)   |
| <b>DP</b>             | <i>Degree of Polymerization</i> (Grau de Polimerização)  |
| <b>dp</b>             | Desvio Padrão  |
| <b>DS</b>             | <i>Degree of Substitution</i> (Grau de Substituição)   |
| <b>DSC</b>            | <i>Differential Scanning Calorimetry</i> (Calorimetria Diferencial de Varrimento)                                  |
| <b>DTA</b>            | Análise Diferencial Térmica  |
| <b>EC</b>             | Etilcelulose   |
| <b>ED<sub>t</sub></b> | Eficiência de Dissolução após um Tempo <i>t</i>  |
| <b>EMA</b>            | <i>European Agency for the Evaluation of Medical Products</i> (Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos)      |
| <b>Est. Mg.</b>       | Estearato de Magnésio  |
| <b>Eur. Ph.</b>       | <i>European Pharmacopoeia</i> (Farmacopeia Europeia)   |
| <i>f<sub>1</sub></i>  | Factor de Diferenciação  |
| <i>f<sub>2</sub></i>  | Factor de Semelhança   |
| <b>FDA</b>            | <i>Food and Drug Administration</i> (Agência Norte Americana que Regulamenta Medicamentos, Alimentos e Cosméticos) |
| <b>FN</b>             | Flurbiprofeno  |

|                  |  |
|------------------|--|
| <b>FNP</b>       | Fenoprofeno  |
| <b>FP VIII</b>   | Farmacopeia Portuguesa VIII  |
| <b>FTIR</b>      | <i>Fourier Transformation Infrared</i> (Infravermelho com Transformadas de Fourier)          |
| <b>GA</b>        | Goma Arábica ou Acácia   |
| <b>GG</b>        | Goma Guar  |
| <b>GMPs</b>      | <i>Good Manufacturing Practices</i> (Manual de Boas Práticas de Produção)                    |
| <b>GT</b>        | Goma Tragacanta  |
| <b>GX</b>        | Goma Xantana   |
| <b>h</b>         | horas  |
| <b>HEC</b>       | Hidroxietilcelulose  |
| <b>HPC</b>       | Hidroxipropilcelulose  |
| <b>HPLC</b>      | <i>High Performance Liquid Chromatography</i> (Cromatografia Líquida de Alta Resolução)      |
| <b>HPMC</b>      | Hidroxipropilmetilcelulose   |
| <b>IBP</b>       | Ibuprofeno   |
| <b>ICH</b>       | <i>International Conference on Harmonisation</i> (Conferência Internacional de Harmonização) |
| <b>IV</b>        | Infravermelho  |
| <b>KTP</b>       | <i>Ketoprofen</i> (Cetoprofeno)  |
| <b>LAC</b>       | Lactose  |
| <b>LASER</b>     | <i>Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation</i>                           |
| <b>m/m</b>       | massa/massa  |
| <b>MC</b>        | Metilcelulose  |
| <b>MDT</b>       | <i>Mean Dissolution Time</i> (Tempo Médio de Dissolução)                                     |
| <b>MF</b>        | Mistura Física   |
| <b>mg</b>        | Miligrama  |
| <b>min</b>       | Minutos(s)   |
| <b>MN</b>        | Medicina Nuclear   |
| <b>Mpa</b>       | Megapascal   |
| <b><i>n</i></b>  | Expoente de Libertação do Modelo de Korsmeyer-Peppas   |
| <b>NaCMC</b>     | Carboximetilcelulose Sódica  |
| <b>NBO</b>       | <i>Natural Bond Orbital</i> (Orbital Natural de ligação)                                     |
| <b><i>nm</i></b> | Nanómetro  |

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>OL</b>               | Oscilação Longitudinal   |
| <b>OT</b>               | Oscilação Transversal  |
| <b>p.a.</b>             | Princípio Activo   |
| <b>Pa</b>               | Pascal   |
| <b>PC</b>               | Pectina  |
| <b>PD<sub>t</sub></b>   | Percentagem Dissolvida após um Tempo <i>t</i>                                  |
| <b>PI</b>               | Padrão Interno   |
| <b>POLYOX</b>           | Polímeros do Óxido de Etileno  |
| <b>PVA</b>              | Álcool Polivinílico  |
| <b>PVP</b>              | Polivinilpirrolidona   |
| <b>R<sup>2</sup></b>    | Coefficiente de Determinação   |
| <b>RH</b>               | Relative Humidity (Humidade Relativa)  |
| <b>RMN</b>              | <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (Ressonância Magnética Nuclear)              |
| <b>rpm</b>              | Rotações por Minuto  |
| <b>RSD</b>              | Relative Standard Deviation (Desvio Padrão Relativo)                           |
| <b>t<sub>1/2</sub></b>  | Tempo de semi-vida de Eliminação   |
| <b>t<sub>25%</sub></b>  | Tempo necessário para se Libertar 25% de Fármaco                               |
| <b>t<sub>50%</sub></b>  | Tempo necessário para se Libertar 50% de Fármaco                               |
| <b><sup>99m</sup>Tc</b> | Tecnécio-99m   |
| <b>Tg</b>               | <i>Glass Transition Temperature</i> (Temperatura de Transição Vítrea)          |
| <b>TGI</b>              | <i>Gastrointestinal Tract</i> (Tracto Gastrointestinal)                        |
| <b>TMA</b>              | Termomecânica  |
| <b>USP</b>              | <i>United States Pharmacopoeia</i> (Farmacopeia dos Estados Unidos da América) |
| <b>UV/VIS</b>           | Ultravioleta/Visível   |
| <b>WHO</b>              | <i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)                |
| <b>XRD</b>              | <i>X-Ray Diffraction</i> (Difracção de Raios X)                                |
| <b>β-CD</b>             | β-ciclodextrina  |
| <b>μCi</b>              | Microcurie   |
| <b>μl</b>               | Microlitro   |
| <b>μm</b>               | Micrómetro   |



# *CAPÍTULO I*

---

## *CONSIDERAÇÕES GERAIS*

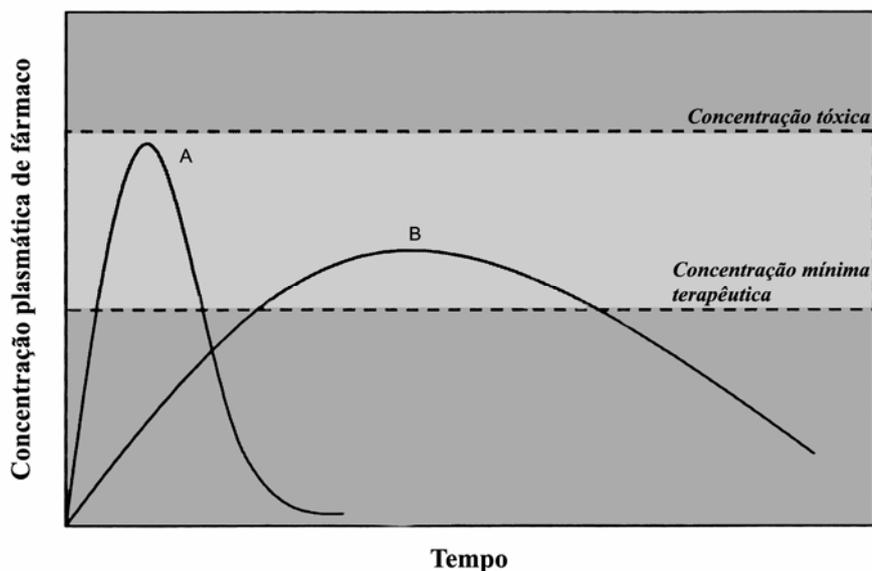


## **1. Formas Farmacêuticas Orais de Libertação Modificada**

O uso da tecnologia de libertação modificada no desenvolvimento de produtos farmacêuticos tem suscitado interesse, não só na formulação de novos fármacos, mas também no desenvolvimento de produtos comercializados em cuja composição figuram moléculas que continuam a exercer um papel relevante na terapêutica. A libertação modificada pode ser definida como uma técnica mediante a qual substâncias quimicamente activas são formuladas de forma a desempenharem uma função num local específico do organismo num tempo determinado para alcançar um efeito desejado. Mais especificamente, um sistema modificado de libertação de fármaco é um dispositivo ou forma farmacêutica que controla a libertação do princípio activo (p.a.) no lugar de absorção no tracto gastrointestinal (TGI) e o tempo de absorção do fármaco para alcançar os perfis plasmáticos desejáveis (Berner e Dinh, 1992; Qui e Zhang, 2000). Particularmente, a libertação modificada de fármacos, ocorre quando um polímero natural, semi-sintético ou sintético, é criteriosamente combinado com um fármaco, de tal modo que este é libertado de uma forma pré-definida. A modificação da disponibilidade dos medicamentos pode encontrar justificação nas vantagens, quando comparadas com as formas convencionais, no cumprimento de um ou vários objectivos, nomeadamente (Veiga, 1989; Longer e Robinson, 1990; Salsa *et al.*, 1997; Prista *et al.*, 2002):

- redução de efeitos colaterais locais e sistémicos;
- maior selectividade de actividade farmacológica;
- minimização de "picos e vales" na corrente sanguínea, resultando deste modo um efeito terapêutico mais constante ou prolongado;
- aumento das concentrações plasmáticas eficazes para os p.a.(s) de vida média biológica relativamente curta;
- redução da irritação do TGI e efeitos colaterais, a manutenção de níveis de fármaco dentro de uma gama desejada e optimização da aplicação do fármaco em questão.

Na Figura I-1 encontram-se representados os perfis típicos de concentração plasmática do fármaco em função do tempo a partir de formas farmacêuticas orais de liberação imediata e modificada.



**Figura I-1.** Perfis de concentração plasmática do fármaco em função do tempo de formas farmacêuticas orais imediata (A) e modificada (B).

Porém, importa salientar que o uso das formas farmacêuticas de liberação modificada não está de todo isento de inconvenientes, dos quais referimos:

- risco de acumulação de fármaco, se a velocidade de eliminação for lenta e se tornar necessário manter o tratamento dias consecutivos, além da dificuldade de eliminar rapidamente do organismo um medicamento deste tipo no caso de se manifestarem sintomas de intolerância ou de intoxicação;
- tamanho da preparação por vezes muito volumoso em relação às formas farmacêuticas convencionais, com diminuição da biodisponibilidade;
- dificuldade de adaptar a posologia às diferentes farmacocinéticas interindividuais;
- dependência cinética de liberação da integridade da forma farmacêutica;

➤ eficácia fraca ou nula do medicamento, se o p.a. for pouco absorvido pela mucosa intestinal, um aumento do efeito de primeira passagem, possibilidade de demora na acção inicial e bloqueio das funções intestinais se existir um intumescimento excessivo da formulação, entre outras (Welling, 2002).

Existem hoje em dia, inúmeras formas farmacêuticas de libertação modificada, podendo estas ser classificadas em formas de libertação retardada e prolongada (International Conference on Harmonisation (ICH), 1991). A terminologia utilizada para definir as formas farmacêuticas orais de libertação modificada é muito ampla. Não obstante, têm sido sugeridas diversas propostas de classificação (ICH, 1991; Moller e Siewert, 1996; European Pharmacopoeia (Eur. Ph.), 2005).

A maioria das formas farmacêuticas orais de libertação modificada disponíveis actualmente no mercado, baseiam-se em: i) sistemas osmóticos; ii) sistemas controlados por membranas; iii) formulações pH-independentes; e, iv) sistemas monolíticos ou matriciais, entre outros. Estes últimos são os utilizados no presente trabalho.

Particularmente interessante, resulta a utilização de sistemas matriciais constituídos por um ou mais polímeros, devido às vantagens inerentes a estes tipos de sistemas, nomeadamente: baixo custo, eficácia, versatilidade, facilidade na preparação, entre outras (Ebube e Jones, 2004).

A classificação de comprimidos matriciais nos quais o p.a. se encontra uniformemente distribuído numa matriz, fundamenta-se em diversos critérios dos quais destacamos: i) estrutura da matriz; ii) cinética de libertação, tendencialmente de ordem zero; iii) propriedades relacionadas com a libertação do p.a., como difusão, erosão e intumescimento; iv) natureza química e propriedades dos materiais utilizados. O mecanismo de libertação dos fármacos depende sempre das propriedades do (s) polímero (s) empregue (s) na formulação.

Tomando em conta os aspectos anteriormente mencionados, os sistemas matriciais podem ser classificados detalhadamente de acordo com o ilustrado na Tabela I-1 (Buri, 1987).

**Tabela I-1.** Classificação dos sistemas matriciais.

| <b>Matrizes<br/>Minerais</b>                | <b>Matrizes<br/>Hidrófilas</b>                                     | <b>Matrizes<br/>Inertes</b>       | <b>Matrizes<br/>Lipídicas</b>       | <b>Matrizes<br/>Biodegradáveis</b> |
|---|--|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Substância activa retida no suporte         | Intumescimento* ilimitado, libertação por difusão                  | Libertação controlada por difusão | Libertação por difusão              | Não lipídicas                      |
| Substância activa adsorvida sobre o suporte | Intumescimento limitado, libertação controlada pelo intumescimento |                                   | Libertação por erosão da superfície |                                    |

\*Matrizes utilizadas no presente trabalho de investigação.

## **1. 1. Matrizes Hidrófilas**

### **1. 1. 1. Matrizes Hidrófilas de Intumescimento Ilimitado**

As matrizes de Intumescimento ilimitado são formas farmacêuticas constituídas por p.a. incorporados em polímeros hidrófilos. Quando em contacto com o meio de dissolução ou com fluidos biológicos ao longo do processo de dissolução podem manter a sua estrutura mais ou menos constante e/ou sofrem uma gelificação rápida das macromoléculas em toda a superfície. Esta camada gelificada estabelece uma barreira de difusão das moléculas do p.a. para o exterior (Siepmann e Peppas, 2001). À medida que o excipiente polimérico se hidrata, a gelificação avança a uma velocidade característica para o núcleo sólido onde o polímero se encontra em estado não hidratado. Portanto, a velocidade de libertação e o mecanismo de erosão da camada externa gelificada são importantes no processo de libertação do p.a. (Buri e Doelker, 1980).

Nestes sistemas, quando o fármaco é bastante hidrossolúvel, a quantidade de p.a dissolvido é proporcional à raiz quadrada do tempo, existindo equações que descrevem a cinética de libertação a partir deste tipo de matrizes (Higuchi, 1961, 1963).

Para além das vantagens das formas farmacêuticas de libertação modificada referidas anteriormente, podem ser adicionadas as seguintes (Malfroid e Bentejac, 1982; Veiga, 1989):

- tecnologia simples;
- inocuidade dos excipientes;
- consistência mole da forma hidratada no TGI;
- possibilidade de se incorporar uma quantidade elevada de p.a;
- libertação da substância activa relativamente independente das variáveis fisiológicas.

### **1. 1. 2. Matrizes Hidrófilas de Intumescimento Limitado**

Nas matrizes de intumescimento limitado, a velocidade de penetração do solvente na matriz e o relaxamento molecular do polímero, são os factores que controlam a libertação da substância activa uma vez alcançado o estado de equilíbrio. Este objectivo é alcançado mediante o uso de polímeros (com hidratação lenta) que no estado anidro, devem ser vítreos à temperatura corporal e sofrer um relaxamento macromolecular que em contacto com o meio de dissolução ou fluidos biológicos, facilite uma difusão quantitativa do fármaco através da camada gelificada. É de realçar que nestes sistemas se obtém com frequência uma cinética de libertação do fármaco de ordem zero. Para a preparação deste tipo de matrizes são usados diversos polímeros sintéticos, de acordo com os estudos de Gander e col. (1986).

O mecanismo de libertação do p.a nestes sistemas, ocorre por transporte *não-fickiano* ou "anómalo", também denominado transporte do tipo caso II (Alfrey *et al.*, 1966).

### 1. 2. Polímeros Utilizados nas Matrizes Hidrófilas

Os polímeros são compostos de cadeia longa, com alto peso molecular, extraídos de plantas marinhas, sementes, exsudados de árvores e de colagénio animal. Alguns são produzidos por síntese microbiana e outros pela modificação de polissacarídeos naturais. Em geral, os polímeros caracterizam-se pela sua dissolução ou dispersão na água dando lugar a um espessamento ou aumento de viscosidade. Os polímeros são também bastante usados na estabilização de emulsões, suspensão de partículas, controlo da cristalização, entre outras funções. A FDA – "Food and Drug Administration" – reconhece estes compostos como produtos seguros (GRAS - "Generally Recognized as Safe").

Salamat-Miller e col. (2005), propõem a classificação dos polímeros utilizados na obtenção de matrizes hidrófilas em três categorias principais de acordo com a sua origem: i) *Polímeros naturais*; ii) *Polímeros modificados ou semi-sintéticos*, baseados em modificações químicas dos polímeros naturais ou materiais semelhantes a polímeros; iii) *polímeros sintéticos*, preparados por síntese química total.

Em função da solubilidade aquosa podem ser classificados em solúvel ou insolúvel, em dependência da carga electrónica (catiónico, aniónico ou não-iónico) e de acordo com a força potencial bioadesiva (covalente, ligações de hidrogénio ou forças electrostáticas), tal como apresentado na Tabela I-2 (adaptado de Salamat-Miller *et al.*, 2005).

Embora muitos destes polímeros tenham sido aplicados na preparação de formulações de libertação modificada, os derivados éter celulósicos, têm sido os mais utilizados nestes últimos anos (Salsa *et al.*, 1997; Ebube e Jones, 2004). Tal facto pode explicar-se em parte, porque os outros polímeros, como as gomas naturais ou mesmo o Carbopol, apesar de apresentarem capacidade de intumescimento, podem sofrer variações de pH.

Devido à grande diversidade de polímeros existentes, com as consequentes diferenças de propriedades, alguns autores designam como hidrogéis os polímeros que apresentam

capacidade de intumescimento e que são insolúveis em água, enquanto que os hidrossolúveis são denominados polímeros hidrofílicos ou hidrodispersíveis (Peppas *et al.*, 2000).

Os requisitos mais importantes para a selecção de um polímero, apropriado à formulação de sistemas de libertação modificada de fármacos, são: a inércia química e pureza (Tonnesen e Karlsen, 2002); a concentração do agente de gelificação (Solomonidou *et al.*, 2001); a viscosidade do agente gelificante (Campos-Aldrete e Villafuerte-Robles, 1997); o grau de reticulação (Peppas e Ségot-Chicq, 1985; Gander *et al.*, 1986); o peso molecular (Tiwari *et al.*, 1999); a capacidade de ligação de hidrogénio (Peppas e Buri, 1985; Park e Robinson, 1987); a carga iónica (Park *et al.*, 1989) e a capacidade de hidratação (Gu *et al.*, 1998).

**Tabela I-2.** Classificação dos polímeros.

| <b>Polímeros naturais</b>   | <b>Polímeros modificados ou semi-sintéticos</b>  | <b>Polímeros sintéticos</b>  |
|---|--|--|
| <i>Exsudados de Plantas:</i><br>Goma Arábica ou Acácia (GA)<br>Goma Tragacanta (GT)<br>Goma Caraia (GC) | <i>Derivados etercelulósicos:</i><br>Metilcelulose (MC)<br>Etilcelulose (EC)<br>Hidroxietilcelulose (HEC)<br>Hidroxipropilcelulose (HPC)<br>Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)<br>Carboximetilcelulose sódica (NaCMC) | <i>Polímeros vinílicos:</i><br>Polivinilpirrolidona (PVP)<br>Álcool Polivinílico (PVA)<br>Polímeros de Óxido de Etileno (POLYOX)<br>Polimetacrilatos<br>Polímeros do ácido acrílico (Carbopol) |
| <i>Extraídos de Plantas:</i><br>Pectina (PC)  | Goma Xantana (GX)  |  |
| <i>Semente de Plantas:</i><br>Goma Guar (GG)  | Amidos modificados   |  |
| <i>Extratos de algas marinhas:</i><br>Ágar-Ágar<br>Alginatos<br>Carragenina                             | Quitosano  |  |

### **1. 2. 1. Polímeros Naturais**

#### **1. 2. 1. 1. Goma Arábica ou Acácia**

A Goma acácia (GA) também conhecida como Goma arábica é o exsudado pastoso seco obtido do talo e ramificações da árvore de *Acácia Senegal* e de outras espécies relacionadas (Família Leguminosae). Apresenta-se como um pó branco ou branco-amarelado, inodoro e insípido. A GA foi reconhecida como um polissacarídeo complexo ácido composto por D-galactose, L-arabinose, L-ramnose (metilpentose) e ácido D-glucurónico (Bhardwaj *et al.*, 2000). Dissolve-se rapidamente em água quente ou fria. É a menos viscosa e a mais solúvel dos hidrocolóides. Do ponto de vista farmacêutico, a GA é principalmente usada em formulações orais e tópicas possuindo ainda múltiplas aplicações como agente emulsionante, estabilizante, suspensor, viscosificante e aglutinante de comprimidos (Rowe *et al.*, 2003). É considerada um excipiente perfeitamente seguro, por ser um material essencialmente não tóxico e sem efeitos indesejáveis conhecidos. A Organização Mundial da Saúde (WHO), ainda não estimou nem estabeleceu o limiar de ingestão diária aceitável para a GA como um aditivo alimentar porque os níveis necessários para alcançar um efeito desejado não representam perigo para a saúde (FAO/WHO, 1990). Apesar das aplicações anteriormente mencionadas, só os estudos de Baveja e col. (1987) ilustram o seu uso em comprimidos matriciais. Com efeito, estes autores prepararam comprimidos contendo GA e fármaco na proporção de 4:1 tendo observado a dissolução da substância activa em apenas 2 horas. Tal resultado deve-se ao facto deste polímero formar géis de baixa viscosidade e alta permeabilidade (Siahi *et al.*, 2005). Por seu turno, Batra e col. (1994) estudaram o comportamento do sulfato de ferro a partir de pellets preparados com a GA tendo verificado que a libertação do sulfato de ferro foi alcançada ao fim de 7 horas, demonstrando assim a influência do tipo de forma farmacêutica. Ainda de acordo com estes autores, a incorporação na formulação de acetato de polivinil provocou um aumento no perfil de dissolução. Em síntese, é recomendável o uso da GA em mistura com outros

polímeros tendo em conta as características do fármaco (Bhardwaj *et al.*, 2000; Siahi *et al.*, 2005).

### **1. 2. 1. 2. Goma Tragacanta**

A Goma tragacanta (GT) é um heteropolissacarídeo obtida do exsudado de *Astragalus gummifer*. É composta por duas fracções: ácido tragacante, um componente insolúvel em água que lhe confere propriedades de intumescimento na água, e arabinogalactana, um polímero solúvel em água. A GT é constituída por ácido D-galacturónico, D-galactose, D-xilose, L-arabinose e iões de cálcio, magnésio e potássio. É solúvel em água fria, levando à produção de soluções coloidais viscosas. A estabilidade ao calor e acidez (abaixo de pH 2), e a capacidade de emulsificação aumenta o seu potencial de utilização.

Tem também sido usada como agente estabilizante, suspensor e espessante em distintas formulações farmacêuticas: cremes, geles e emulsões a diferentes concentrações e em função do grau de viscosidade (Siahi *et al.*, 2005).

Encontram-se alguns estudos acerca do seu uso na preparação de comprimidos orais de libertação prolongada (Gürsoy *et al.*, 1990; Chukwu, 1994). De acordo com Siahi e col. (2005) uma das desvantagens associadas ao uso deste polímero, reside na presença de iões na sua estrutura que podem interaccionar com alguns fármacos.

### **1. 2. 1. 3. Goma Caraia**

A Goma caraia (GC) é um polissacarídeo complexo de origem natural obtido a partir de uma árvore da Índia (*Sterculia urens*) (Babu *et al.*, 2002), parcialmente acetilado com os componentes D-galactose, L-ramnose (metilpentose), ácido D-galacturónico e ácido D-glucurónico.

Apresenta-se como pó branco, fino, com odor muito débil semelhante ao ácido acético. Na indústria farmacêutica, a GC tem sido amplamente utilizada como agente espessante, estabilizante e emulsionante em formulações farmacêuticas. O seu uso na preparação de comprimidos de libertação prolongada tem sido bastante investigado nos últimos anos (Munday e Cox, 2000; Babu *et al.*, 2003; Odeku e Itiola, 2003; Odeku e Fell, 2004). Os resultados têm demonstrado uma grande aplicabilidade deste polímero devido à sua capacidade de retardar a libertação do p.a. e às suas boas propriedades de compactação, permitindo a compressão directa (CD) de fármacos.

#### 1. 2. 1. 4. Pectina

A pectina (PC) é um polissacarídeo heterogéneo aniónico natural, um dos constituintes maioritários das paredes das células vegetais, e obtém-se a partir de excedentes do fabrico de sumos de frutas (maçãs, limão, laranja e toranja) que constituem basicamente as fontes industriais de pectinas. A PC concede à parede celular dos vegetais a capacidade de absorver grandes quantidades de água sendo importante como constituinte da sua textura.

Estruturalmente, trata-se de um polímero composto essencialmente por resíduos de ligações lineares  $\alpha$ -(1→4)-D-ácido galacturónico, que possui grupos carbonilo. A função ácida está mais ou menos esterificada com o metanol. As moléculas de L-ramnose (metilpentose) intercalam-se na cadeia do ácido poligalacturónico por ligações (1→2) e (1→4) produzindo uma irregularidade na estrutura da cadeia (Figura I-2).

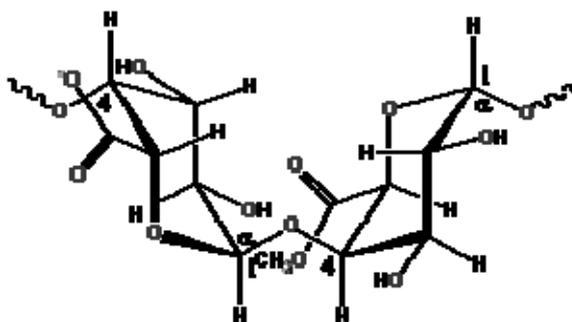


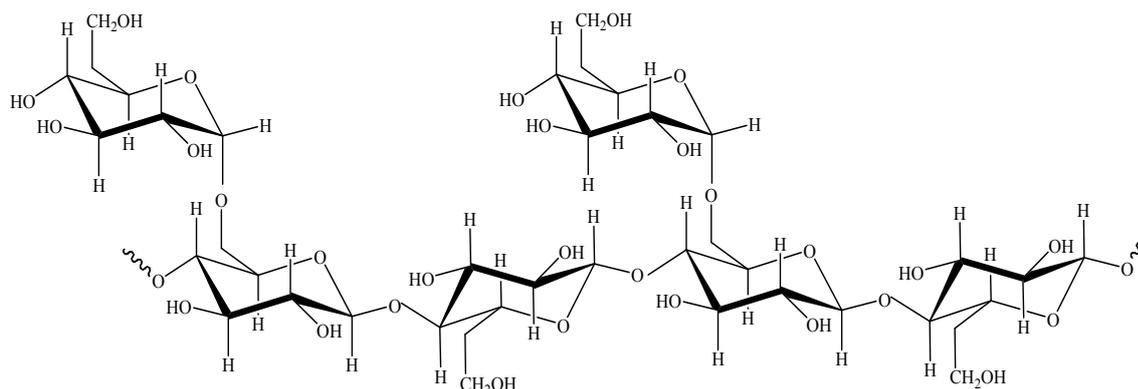
Figura I-2. Estrutura química da PC.

O parâmetro químico mais importante para caracterizar a PC é o grau de esterificação (M); ou seja, o número de funções carboxilo esterificados por 100 grupos galacturônicos. É possível distinguir dois grupos de PC(s): i) PC(s) fortemente metiladas (H.M.) (H.M. > 55%); ii) PC(s) debilmente metiladas (L.M.) (L.M. < 45%) (Sriamornsak *et al.*, 1997). A PC apresenta várias aplicações farmacêuticas nomeadamente como espessante, gelificante e estabilizador com hidrocolóides. Foram realizados estudos relativos à preparação de comprimidos pelo método de CD usando a PC como polímero (Sriamornsak e Nunthanid, 1998; Sungthongjeen *et al.*, 1999).

Os resultados têm revelado desvantagens no uso deste polímero, devido à pouca capacidade de intumescimento quando utilizada a baixas concentrações e, por conseguinte, rápida libertação *in vitro* dos fármacos. Alguns autores investigaram a mistura da PC com a HPMC e, apesar de se verificar melhores perfis de dissolução, a cinética de ordem 0 não foi alcançada (Kim e Fassih, 1997).

#### **1. 2. 1. 5. Goma Guar**

A Goma Guar (GG) também designada por "guarani" é um polissacarídeo natural não iónico extraído das sementes de *Cyamopsis tetragonolobus*, (Família leguminosa). Estas gomas são galactomanoses formadas por um esqueleto linear de  $\beta$ -D-manopiranosil unidas em (1 $\rightarrow$ 4) com ramificações constituídas por uma única unidade  $\alpha$ -D-galactopiranosil exposta lateralmente na estrutura (USP29/NF24, 2006) (Figura I-3). A GG é um polímero com interesse na preparação de comprimidos matriciais devido à sua capacidade de intumescimento, atoxicidade e baixo custo. Vários autores têm usado a GG como agentes modeladores na preparação de sistemas de modificada de fármacos (Toti e Aminabhavi, 2004; Al-Saidan *et al.*, 2004).



**Figura I-3.** Estrutura química da GG.

Nakano e Ogata (1984) utilizaram cinco gomas naturais na preparação de comprimidos de liberação sustentada de teofilina, tendo demonstrado que os comprimidos de GG sofrem um elevado grau de erosão. Apesar das imensas aplicações farmacêuticas da GG, a hidratação irregular, a diminuição de viscosidade e a fácil contaminação microbiana limitam o seu uso em formas matriciais de liberação prolongada (Bhardwaj *et al.*, 2000; Li *et al.*, 2006).

### 1. 2. 1. 6. Agar-Agar

O Agar-Agar também denominado "gelose" é um glicídio extraído de certas algas marinhas, particularmente das algas vermelhas da família *Rhodophyceae*, cuja composição química consiste numa mistura de polissacarídeos complexos, sendo basicamente um polímero de galactose, formado por ligações (1→4) e (1→3) com galactose e ácido urónico esterificados pelo ácido sulfúrico. Apresenta-se como um pó branco, branco amarelado ou branco pálido, insípido, insolúvel em água fria, mas solúvel em água quente e capaz de absorver uma quantidade daquela que varia entre 200 e 300 vezes o seu peso, formando um gel.

Em bacteriologia e farmacologia utiliza-se para a preparação de meios de cultura. É usado como agente suspensor, emulsionante e viscosificante em tecnologia farmacêutica e ainda como estabilizante de alguns alimentos.

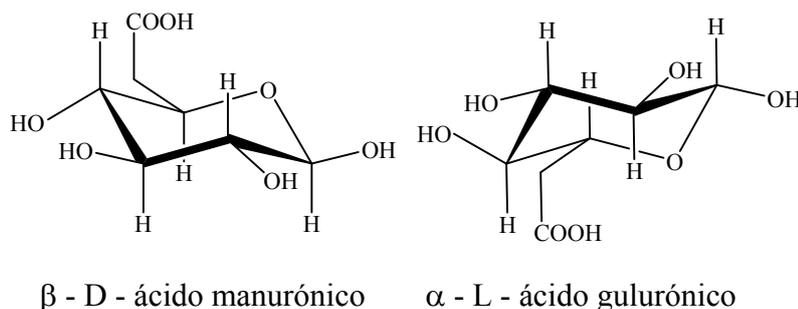
Não existem disponíveis na literatura muitos estudos que refiram o seu uso em comprimidos matriciais. Contudo, a possibilidade do uso deste polímero em sistemas de libertação prolongada de sulfametoxazole foi investigada por Nakano e col. (1979), tendo-se demonstrado que o perfil de dissolução exibia uma libertação contínua do fármaco.

#### **1. 2. 1. 7. Alginatos**

Os Alginatos são hidrocolóides, obtidos a partir de algas marinhas castanhas (*Phaeophyceae*) e com diversas aplicações industriais, em especial na área farmacêutica (Gombotz e Wee, 1998). Os alginatos são comercializados, na sua maioria, em forma de sais hidrossolúveis, livres de celulose, branqueados, purificados, atóxicos e biocompatíveis, entre os quais se incluem: E400 ácido algínico; E401 alginato de sódio; E402 alginato de potássio; E403 alginato de amónio; E404 alginato de cálcio e E405 alginato de propilenoglicol numerados de acordo com a listagem dos aditivos alimentares permitidos actualmente na União Europeia com a numeração E. (Rowe *et al.*, 2003). Também são produzidos compostos combinados, tais como: alginato de amónio-cálcio e alginato de sódio-cálcio. Contudo, dado o facto destes produtos serem de origem natural, podem casualmente possuir certas impurezas, designadamente metais pesados, proteínas e endotoxinas (Tonnesen e Karlsen, 2002). Para o seu uso no campo farmacêutico, é necessário que tais impurezas sejam completamente removidas, de modo a se obterem produtos que obedeçam às especificações oficiais da Farmacopeia Europeia (Eur. Ph., 2005).

Relativamente à estrutura química os alginatos, são sais do ácido algínico, polissacarídeo linear constituído por duas unidades monoméricas, o ácido  $\beta$ -(1→D)-

manurónico (M) e o ácido  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ D)-L-gulurónico (G). Estes agrupam-se em blocos de sequências MM, MG, unidos por ligações glicosídicas  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4); e blocos GG, GM, unidos por ligações glicosídicas  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4) (Liew *et al.*, 2005). A Figura I-4 apresenta as fórmulas dos resíduos do ácido L-gulurónico e D-manurónico.



**Figura I-4.** Fracções contidos na estrutura do ácido alginico.

As principais propriedades fisico-químicas dos alginatos estão relacionadas com o grau de polimerização (DP – *Degree of Polimerization*), solubilidade, viscosidade, concentração, temperatura, pH e força iónica que tornam possível a sua aplicação como agentes espessantes (xaropes, emulsões, loções e cremes) e gelificantes.

O DP de um alginato é uma medida do peso molecular médio das suas moléculas e corresponde ao número de unidades de ácidos urónicos na cadeia polimérica. A viscosidade das soluções de alginato está directamente relacionada com o DP e o peso molecular, enquanto que o abaixamento de viscosidade das mesmas, é explicada pela despolimerização do alginato.

Comercialmente produzem-se alginatos (principalmente alginato de sódio) de baixa, média e alta viscosidade (medidas para soluções aquosas a 1%), que apresentam pequenas diferenças no que diz respeito à estabilidade, esta é menor nos compostos de elevado DP, nos quais as largas cadeias podem degradar-se em unidades menores em poucos meses, à temperatura ambiente. Por outro lado, os sais de catiões monovalentes [ $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,

(CH<sub>2</sub>OH)<sub>3</sub>NH<sup>+</sup>] do ácido algínico e seu éster de propilenoglicol são solúveis em água, ao contrário do ácido algínico e o sal de cálcio.

Os alginatos são de um modo geral insolúveis em solventes miscíveis com a água, álcoois e acetonas. As soluções aquosas (1%) na sua maioria toleram a adição de 10-20% de tais solventes, mas proporções maiores impedem uma correcta hidratação das moléculas.

A viscosidade das soluções de alginato de sódio é quase independente do pH (5-10). Para valores de pH inferiores a 4,5 a viscosidade tende a aumentar-se pela diminuição da solubilidade do ácido algínico livre, o qual precipita em forma de gel a um pH de 3,0-3,5. A viscosidade das soluções de alginato de sódio diminui levemente pela adição de sais de catiões monovalentes. Como é frequente com outros polielectrólitos, o polímero em solução tende a contrair-se com o aumento da força iónica da mesma. Este efeito decorre a concentrações salinas próximas de 0,1 N.

Uma das aplicações do alginato de sódio consiste em mascarar o sabor e cheiros desagradáveis de certos fármacos incorporados em formas farmacêuticas orais (Kaneko *et al.*, 1997).

No que diz respeito à compatibilidade com outros compostos, dado que as soluções de alginatos contêm um polissacarídeo anião, podem originar produtos insolúveis ao misturarem-se com certos catiões. Tais soluções são incompatíveis com a maioria dos catiões di e trivalentes, com os sais de amónio quaternários usados geralmente como bactericidas, com ácidos suficientemente fortes para produzir a precipitação do ácido algínico e com bases fortes, que produzem uma ruptura gradual das cadeias polissacarídeas.

Devido às propriedades físico-químicas já mencionadas, os alginatos têm sido amplamente usados no desenvolvimento de comprimidos de libertação prolongada. Os resultados demonstraram que a incorporação de 20-50% de alginato de sódio provoca um

retardamento significativo na libertação dos fármacos (Holte *et al.*, 2003; Almeida e Almeida, 2004; Liew *et al.*, 2005).

### 1. 2. 1. 8. Carrageninas

As carrageninas são hidrocolóides marinhos obtidas por extracção a partir de algas vermelhas da família *Rhodophyceae*. Os géneros mais importantes são: *Chondrus crispus* e *Gigartina stellata*. As carrageninas também denominados carragenanos, são polímeros sulfatados de unidades de galactose, unidos alternadamente com ligações  $\alpha$ -(1-3) e  $\beta$ -(1-4); de acordo com o grau de sulfatação e a posição dos carbonos substituídos pelos ésteres sulfatos. Distinguem-se diferentes fracções, sendo as principais: a kappa ( $\kappa$ ), a iota ( $\iota$ ) e a lambda ( $\lambda$ ) carragenina, cujas estruturas estão representadas na Figura I-5. As primeiras duas não se dissolvem em água, mas formam géis, enquanto que a última forma soluções viscosas, mas não gelifica (Picker, 1999).

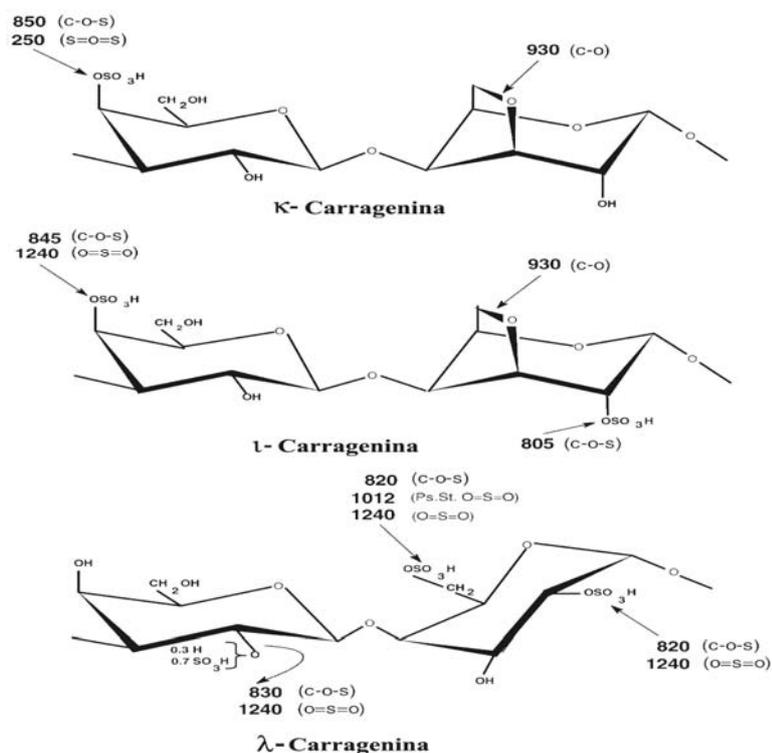


Figura I-5. Estrutura química de carrageninas (Prado-Fernández *et al.*, 2003).

Cada espécie é caracterizada por uma composição diferente nas suas diversificadas fracções, e as carrageninas comerciais são misturas mais ou menos enriquecidas de qualquer uma destas três fracções. A incorporação das carrageninas em comprimidos matriciais com fármaco (s) e outros excipientes para alterar os perfis de libertação tem sido investigada por vários autores, demonstrando que as carrageninas possuem boas propriedades aglutinantes (Picker, 1999, 1999a; Bonferoni *et al.*, 2000; Gupta *et al.*, 2001; Liu *et al.*; 2005).

### **1. 2. 2. Polímeros Modificados ou Semi-Sintéticos**

Antes de abordar as generalidades destes polímeros, suas aplicações farmacêuticas e as vantagens resultantes da sua aplicação na preparação de comprimidos matriciais, é feita uma apresentação da celulose como componente fundamental dos polímeros que foram utilizados no presente trabalho de investigação.

#### **1. 2. 2. 1. Considerações Gerais sobre a Celulose**

A existência da celulose como material comum nas paredes celulares das plantas foi reconhecida, pela primeira vez, por Payen (1838). Apesar de normalmente se considerar a celulose como um material de origem vegetal esta, é também produzida por alguns organismos marinhos como o Tunicin da classe "Tunicata" (David e Hon, 1994).

Estudos realizados por Nevell e Zeronian (1985), permitiram demonstrar a produção de celulose por bactérias, muito em especial *Acetobacter xylinum*, facilitando a compreensão do mecanismo de formação de fibrilas. Em média 40% do total de carbono existente numa planta encontra-se na estrutura da celulose (Fengel e Wegener, 1989), sendo a composição e quantidade desta nos materiais vegetais dependente das características morfológicas de cada espécie (Emsley e Stevens, 1994). A Tabela I-3 apresenta o teor de celulose encontrado em diversas fontes (Fengel e Wegener, 1989).

**Tabela I-3.** Teor de celulose em vários materiais.

| <b>Material</b>   | <b>Celulose (%)</b> |
|-------------------|---------------------|
| Algodão           | 95-99               |
| Rami              | 80-90               |
| Bambú             | 40-50               |
| Madeira           | 40-50               |
| Madeira com Casca | 20-30               |
| Musgos            | 25-30               |
| Bactérias         | 20-30               |

Aceitou-se, durante muitos anos, que a celulose era um polímero de cadeia longa, constituída por unidades de repetição de glucose, um açúcar simples. No início do século XX, a celulose foi também caracterizada por Cross e Bevan (1901, 1906, 1912) que removeram os materiais vegetais semelhantes à celulose que ocorrem combinados com ela, dissolvendo-os numa solução concentrada de hidróxido de sódio (NaOH); designaram os resíduos não dissolvidos como  $\alpha$ -celulose. Os materiais solúveis (designados por  $\beta$ -celulose e  $\gamma$ -celulose) foram mais tarde considerados como não sendo celuloses, mas sim açúcares relativamente simples e outros hidratos de carbono. A  $\alpha$ -celulose de Cross e Bevan é aquela a que, nos dias de hoje, nos referimos quando utilizamos o termo «celulose».

A celulose de fórmula  $(C_6H_{10}O_5)_n$  (com um valor mínimo de  $n = 200$ ) é um homopolissacarídeo linear polidisperso produzido nas plantas, a partir do dióxido de carbono e da água, pelo processo de fotossíntese, e tem sido o componente primário da dieta humana desde o início da história da humanidade. Na sua forma natural não é digerível pelo homem; ou seja, não apresenta valor nutricional, devido ao facto do organismo humano carecer de enzimas apropriadas para fragmentar as ligações  $\beta$ -acetal. Porém, alguns animais, particularmente os ruminantes, podem digerir a celulose com a ajuda de microrganismos simbióticos. Constitui a principal fonte polimérica de todos os derivados da celulose, sendo o elemento essencial e o suporte estrutural das plantas e fixa-se como microfibrilas que conferem rigidez e suporte às paredes celulares das plantas. É, provavelmente, o material orgânico mais espalhado na Terra e estima-se que anualmente sejam sintetizados pelo

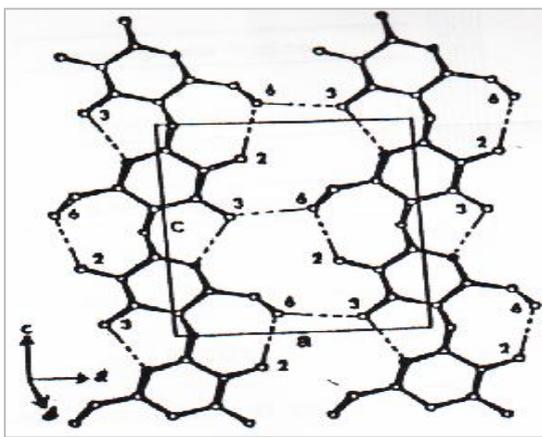
processo de fotossíntese bilhões de toneladas na forma mais pura, mas encontra-se também combinada com outros biopolímeros, como a lenhina e hemicelulose na madeira, folhas e caules de plantas (Krässig, 1993; Engelhardt, 1995).

Os derivados celulósicos são geralmente reconhecidos como os polímeros mais seguros e aceitáveis no processamento de alimentos e produtos farmacêuticos, revelando-se de extraordinária importância para o homem, em virtude das propriedades físico-químicas que possuem, tornam possível a sua utilização em diferentes áreas como medicina, farmácia e indústria cosmética (Klemm, *et al.*, 1998; 1998a; 1998b).

### 1. 2. 2. 2. Propriedades Físico-Químicas e Mecânicas da Celulose

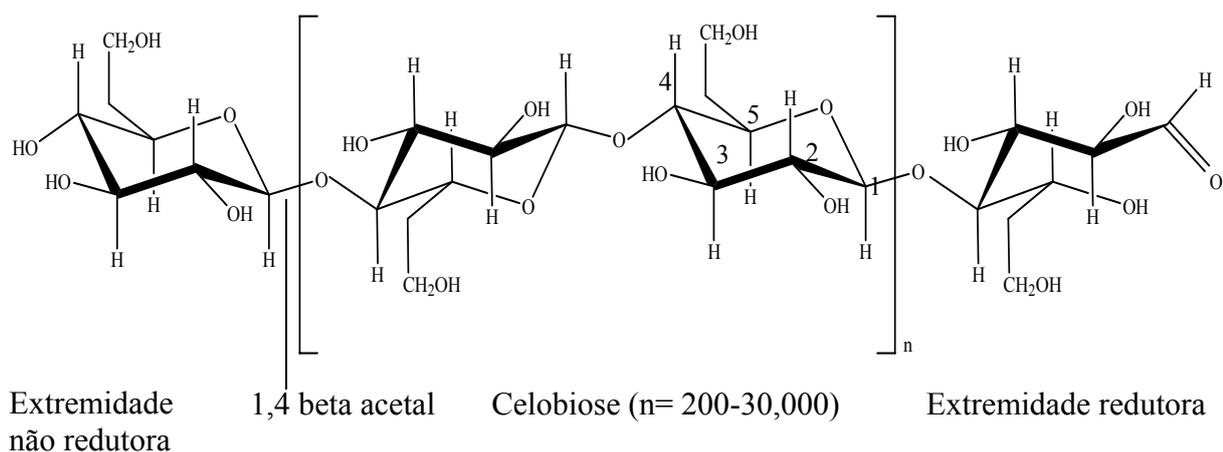
Fisicamente, a celulose apresenta-se como sendo uma macromolécula sólida, incolor, inodora e atóxica disponível na natureza na forma de fibras e como polpa de madeira. Sob condições neutras ou ligeiramente alcalinas, a celulose permanece estável em água e num número considerável de líquidos orgânicos de diferentes polaridades.

Devido às fortes ligações intra e intermoleculares dos átomos de hidrogénio (Figura I-6), a celulose é insolúvel em água e em solventes orgânicos comuns, mas intumescce em muitos líquidos polares (Kumar e Banker, 1993; Kondo, 1994).



**Figura I-6.** Interligações das cadeias de hidrogénio presentes na estrutura cristalina da celulose (Kumar e Banker, 1993).

Entre as principais propriedades físico-químicas da celulose destacam-se o DP, a cristalinidade e a porosidade (Fan *et al.*, 1982; Blanch *et al.*, 1982; Thonart *et al.*, 1983). A celulose é formada por unidades de  $\beta$ -D-glucopiranosose unidas por ligações glicosídicas do tipo  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4). A unidade repetitiva é a celobiose ou anidro glicose sindiotática (Figura I-7).



**Figura I-7.** Estrutura da celulose a partir da  $\beta$ -D-glucopiranosose, destacando-se a unidade básica repetitiva (celobiose) e as extremidades redutora e não redutora.

Os grupos terminais diferenciam-se no respeitante à reactividade. A extremidade redutora contém um grupo hemiacetal (carbono C<sub>1</sub>-OH) e por esta razão, apresenta propriedades idênticas às da glucose, enquanto que a não redutora contém um grupo de álcool secundário (carbono C<sub>4</sub>-OH) e é útil na determinação do DP, que está relacionado com o número de moléculas de  $\beta$ -D-glucopiranosose que formam a cadeia linear. Devido ao seu elevado DP, as propriedades físico-químicas do material celulósico, quer como fibra, como filme ou em qualquer outra forma, são determinadas pelas unidades intermédias (Kumar e Banker, 1993). Consoante o tipo de celulose em estudo, o DP pode variar entre as 150 unidades na hemicelulose e entre 1000 a  $15 \times 10^5$  na celulose, 15000 unidades para algumas fibras de algodão até valores cerca de 50 para certas celulosas microcristalinas, que correspondem a massas moleculares de 162000 a 2430000 (Tabela I-4) (Fengel e Wegener, 1989).

**Tabela I-4.** Grau de polimerização das várias celulosas.

| Celulose                              | Grau de polimerização |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Celulose nativa                       | 3500 – 12000          |
| Tomentos de algodão puro              | 1000 – 3000           |
| Polpa de madeira para fins comerciais | 600 – 1500            |
| Celulose regenerada (celulose II)     | 200 – 600             |

Todos os grupos com dimensões superiores ao hidrogénio se estendem a partir da periferia dos anéis (posições equatoriais). Os anéis da glicose adoptam a conformação mais estável na forma de cadeira com os grupos hidroxilos na posição equatorial; a formação de ligações de hidrogénio entre átomos adjacentes de oxigénio e hidrogénio forçam o arranjo linear da macromolécula (Fengel e Wegener, 1989; Kumar e Banker, 1993; David e Hon, 1994).

### 1. 2. 2. 3. Morfologia da Celulose

A celulose apresenta uma estrutura linear ou fibrosa, na qual se estabelecem múltiplas pontes de hidrogénio entre os grupos hidroxilo das distintas cadeias justapostas de glucose, tornando-as impenetráveis à água e originando fibras compactas que constituem a parede celular dos vegetais. As cadeias de celulose formam ligações de hidrogénio intramoleculares (entre grupos hidroxilos da mesma molécula) e intermoleculares (entre grupos hidroxilos de cadeias adjacentes) como representado anteriormente na Figura I-6.

A celulose na sua forma natural é classificada como celulose I (também denominada celulose nativa). Importa destacar, que a celulose nativa é a única forma disponível na natureza. Recentemente, diversos autores têm emitido opiniões sobre esta matéria (Kompela e Lambros, 2002; Gümüşkaya *et al.*, 2003; Sun *et al.*, 2005), sendo todos unânimes em afirmar que a celulose I pode encontrar-se na madeira em duas modificações ou formas polimórficas ou ainda em fases cristalinas distintas:  $I_{\beta}$  (célula monoclinica) e  $I_{\alpha}$  (célula triclinica), esta

última localizando-se apenas na parte exterior dos cristalitos (Klemm *et al.*, 1998; Klemm *et al.*, 1998a; Klemm *et al.*, 1998b). As proporções das duas fases cristalinas da celulose variam com a origem da celulose e das ligações de hidrogénio. Deste modo, a celulose I<sub>β</sub> encontra-se fundamentalmente em plantas superiores (árvores e milho), enquanto que a celulose I<sub>α</sub> localiza-se frequentemente em algas e bactérias.

Diversas técnicas têm sido usadas para a caracterização da estrutura de celulose cristalina, nas quais se incluem: *Difracção de Raios X* (Oh *et al.*, 2005; Qian *et al.*, 2005), *Difracção de Electrões* (Atalla e Vanderhart, 1999), *FT-Raman* (Schenzel e Fischer, 2001; Jähn *et al.*, 2002; Schenzel *et al.*, 2005), *Espectroscopia de Infravermelho com Transformadas de Fourier (FTIR)* (Gümüskaya *et al.*, 2003; Åkerholm *et al.*, 2004; Oh *et al.*, 2005a) e *Ressonância Magnética Nuclear (RMN)* (Newman e Davidson, 2004).

A quase totalidade destas técnicas aponta para a existência de três tipos de polimorfos da celulose que têm sido bastante citados; nomeadamente celulose II, III e IV. A celulose II (também denominada celulose regenerada) não pode ser reconvertida em celulose I mas pode ser obtida por várias vias, por exemplo quando se submete a celulose I a uma solução alcalina concentrada e esta intumescce, origina uma nova fase cristalina (Gilbert e Kadla, 1998; Dinand *et al.*, 2002).

### 1. 2. 2. 4. Reacções da Celulose

Os principais locais de reacção da celulose são os três grupos OH (C – 2; C – 3 e C – 6) ocorrendo em lados opostos da cadeia em cada unidade de glicopirranose. As reacções químicas da celulose podem ser consideradas complexas, dado que (Pekel *et al.*, 2004):

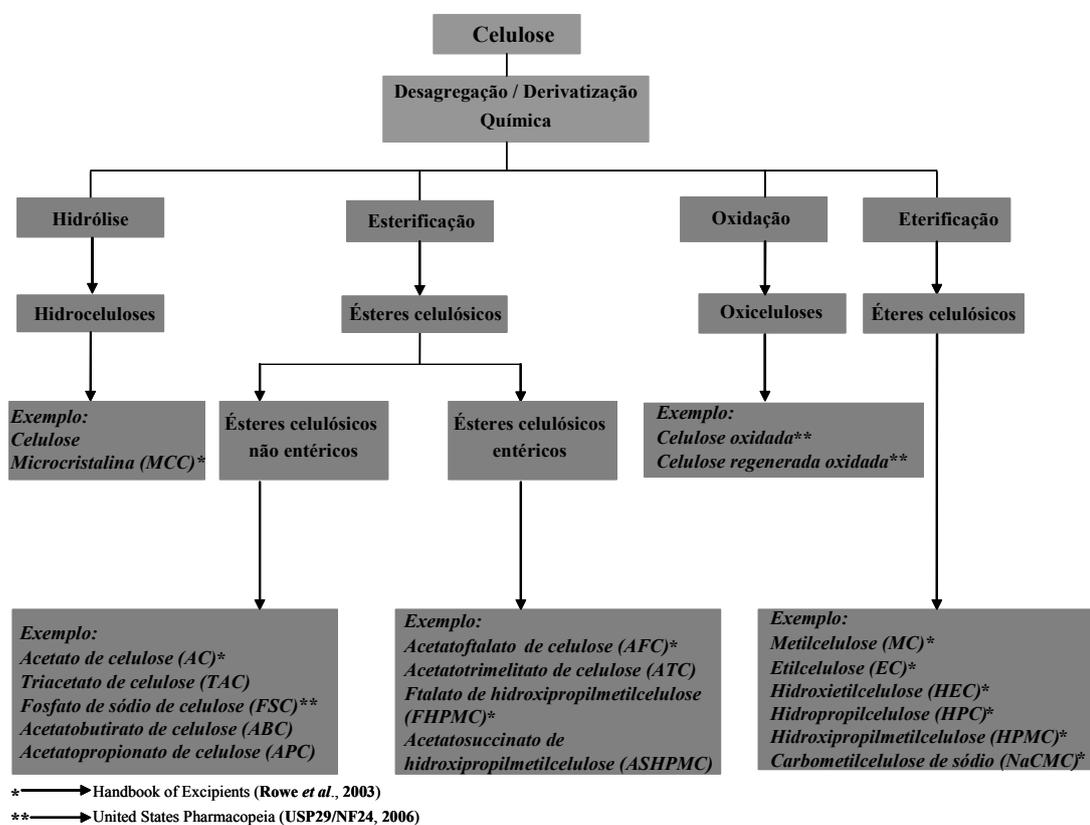
➤ a celulose é insolúvel na maior parte dos meios de reacção e quase todas as reacções são realizadas em condições heterogéneas;

➤ possui uma estrutura física complexa que permite a existência de diferentes acessibilidades ao mesmo reagente.

Assim sendo, a reactividade química da celulose é dependente em grande escala do grau de cristalinidade: maior número de regiões acessíveis correspondendo a uma maior actividade química.

Outros factores que podem influenciar as reacções com a celulose são a natureza (peso molecular e polaridade) do reagente e o poder de intumescimento do meio de reacção. De acordo com a acidez ou tendência para a dissociação dos grupos OH que dependem da proximidade dos substituintes, é geralmente aceite a seguinte a ordem 2 – OH > 3 – OH > 6 – OH.

A ordem relativa de reactividade, pode contudo variar dependendo das condições da reacção. Na Figura I-8 estão ilustradas as principais reacções químicas que ocorrem na celulose.



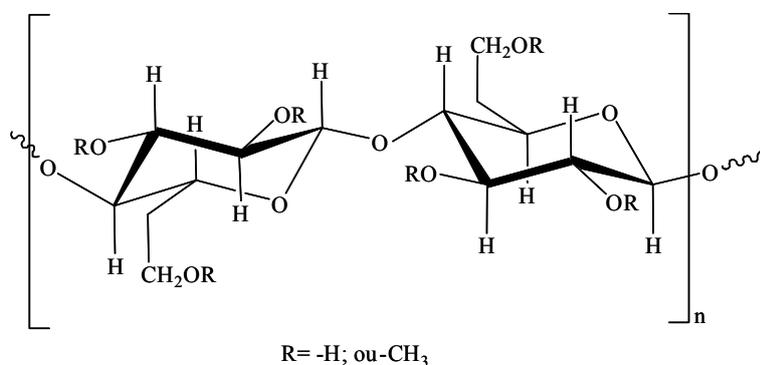
**Figura I-8.** Principais reacções químicas da celulose (adaptado de Kumar e Banker, 1993).

### 1. 2. 2. 5. Derivados da Celulose

Os derivados celulósicos constituem um dos grupos poliméricos mais utilizados nas indústrias farmacêutica e cosmética. Encontram-se disponíveis no mercado dentro de uma grande variedade de produtos com uma ampla margem de propriedades físico-químicas. As aplicações dos derivados celulósicos são muito diversificadas, existindo áreas onde a sua larga utilização é já habitual e outras onde a investigação está em expansão, tais como: i) reguladores de viscosidade em preparados semi-sólidos e formas dispersas (cremes, géis, loções, suspensões); ii) correctivos do sabor e aroma; iii) veículos para cosméticos e formas tópicas; iv) formas farmacêuticas de libertação controlada (Engelhardt, 1995).

#### 1. 2. 2. 5. 1. Metilcelulose

A metilcelulose (MC) é um polissacarídeo semi-sintético produzido pela reacção entre a celulose previamente tratada com uma solução de NaOH e o cloreto de metileno, cuja fórmula geral é  $[C_6H_7O_2(OH_2)OCH_3]_n$  (BeMiller, 1986). Apresenta-se como um pó branco - amarelado, praticamente inodoro e insípido, estável mas higroscópico após secagem. É constituída por cadeias longas nas quais aproximadamente 27,5 – 31,5%, dos grupos hidroxilo estão sob a forma de éter de metileno. A sua estrutura química é ilustrada na Figura I-9.



**Figura I-9.** Estrutura química da MC.

É praticamente insolúvel em acetona, metanol, clorofórmio, etanol, éter, soluções saturadas de sais, tolueno e água quente. Solúvel em ácido acético glacial, e volumes iguais de etanol e clorofórmio. Em água, a MC intumescce e solubiliza-se, originando soluções coloidais límpidas ou levemente opalescentes e viscosas; a solução é estável para valores de pH entre 3 e 11, sendo incompatível com clorocresol, fenol, nitrato de prata, ácido paraminobenzóico, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, sais de ácidos minerais, entre outros.

Existem diferentes tipos de MC, consoante o índice de metilação e o comprimento da cadeia. Comercialmente, aparecem várias qualidades de MC que se distinguem pela viscosidade que conferem às respectivas soluções. As variedades mais correntes são a MC 15, 25, 100, 400, 1500 e 4000, indicando os números as viscosidades expressas em centipoise.

É bastante usada na indústria farmacêutica como agente estabilizante e floculante de suspensões e emulsões, principalmente a baixas viscosidades e ainda como desagregante em cápsulas e comprimidos. Devido à ausência de grupos hidrofílicos na estrutura e, atendendo à baixa viscosidade que este polímero apresenta (Figura I-9), não é indicado para preparar uma matriz resistente, dado que a camada gelificada não adere ao comprimido, separando-se mesmo como uma agitação moderada (Panomsuk *et al.*, 1995, 1995a).

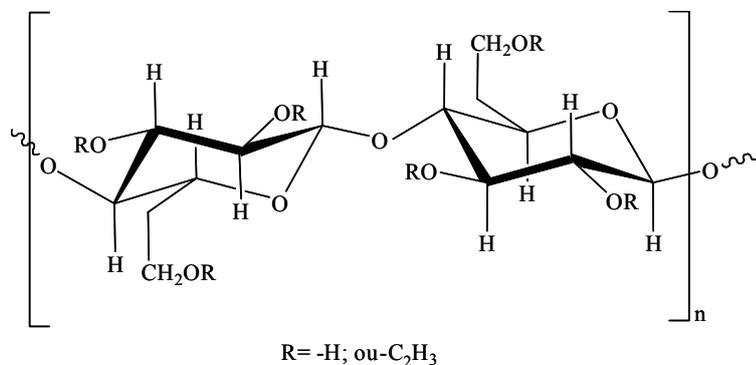
**Tabela I-5.** Metilcelulose (MC; Rowe *et al.*, 2003).

| Grau de Methocel | Viscosidade (mPa.s) |
|------------------|---------------------|
| A4MP             | 4000                |
| A15LV            | 15                  |
| A15CP            | 1500                |
| A4CP             | 400                 |

#### **1. 2. 2. 5. 2. Etilcelulose**

A etilcelulose (EC) é um derivado da celulose que é obtido mediante a reacção entre a celulose alcalina e o cloreto de etileno (Figura I-10), cuja fórmula geral é

$[C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5]$  (Rowe *et al.*, 2003). Contrastando com todos os derivados éter celulósicos a EC é insolúvel em água, mas solúvel em solventes ou misturas de solventes orgânicos.



**Figura I-10.** Estrutura química da EC.

É geralmente preparada como solução orgânica com um grau de substituição (DS – *Degree of Substitution*) variável entre 2,3 à 2,6. Os filmes de EC são termoplásticos, resistem a soluções alcalinas e a sais. É comercializada pela Dow Chemical com o nome de Ethocel®.

Em aplicações farmacêuticas, graus elevados de viscosidade de EC são usados na microencapsulação de fármacos (Moldenhauer e Nairn, 1992; Lavasanifar *et al.*, 1997), em formulações tópicas como agente espessante em cremes, loções ou géis e em comprimidos de liberação modificada (Crowley *et al.*, 2004; Desai *et al.*, 2006). Foi investigada a relação existente entre a velocidade de liberação de ibuprofeno e a granulometria da EC; o tamanho das partículas deste polímero tem uma influência significativa nos perfis de dissolução ou seja, foi obtida uma liberação mais rápida do fármaco a partir de comprimidos preparados com a EC de menor tamanho de partículas (Geraghty e Healy, 1998).

Ohara e col. (2005) demonstraram recentemente que a difusão com relaxamento e erosão é o mecanismo de liberação de fármacos pouco solúveis, como a indometacina, a partir de comprimidos de misturas de EC e HPMC, demonstrando assim que o mecanismo de

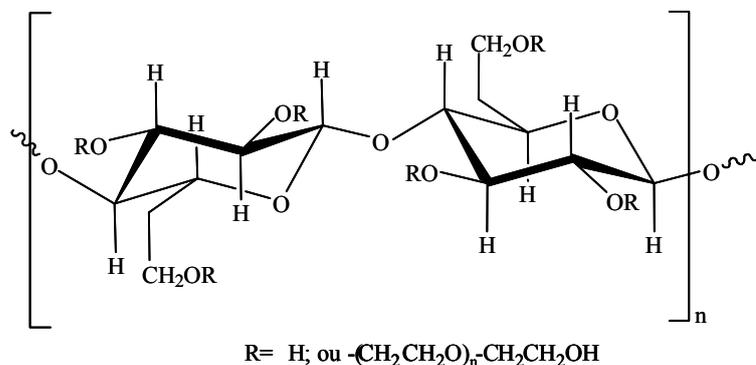
libertação de fármacos a partir deste polímero pode também estar associado à solubilidade do fármaco.

### 1. 2. 2. 5. 3. Hidroxietilcelulose

A hidroxietilcelulose (HEC) é um polímero não iónico solúvel em água (quente ou fria) e insolúvel na maioria dos solventes orgânicos. Soluções aquosas a 2% são relativamente estáveis a pH 2-12 sem alteração de viscosidade. As soluções são menos estáveis a pH inferiores a 5, facilitando a hidrólise; a pH superiores pode ocorrer oxidação. Apresenta-se como um pó branco, higroscópico, sem cheiro e sem sabor.

Sinteticamente, esta macromolécula é obtida fazendo a celulose reagir com NaOH para obter uma celulose alcalina, a qual reage a seguir com óxido de etileno ou de propileno a elevadas temperaturas. Nesta reacção os átomos de hidrogénio dos grupos hidroxilo da celulose são substituídos por grupos hidroxietil, que conferem solubilidade aquosa.

A forma pela qual o óxido de etileno é adicionado à celulose pode ser descrita através de dois termos: o grau de substituição (DS – *Degree Substitution*) e o grau de substituição molar (DMS – *Degree of Molar Substitution*). O DS representa o número de grupos hidroxilos da cadeia celulósica que reagiram com o óxido de etileno, enquanto que o DMS é definido como o número médio de moléculas de óxido de etileno que reagiram em cada unidade de anidroglicose (Figura I-11).



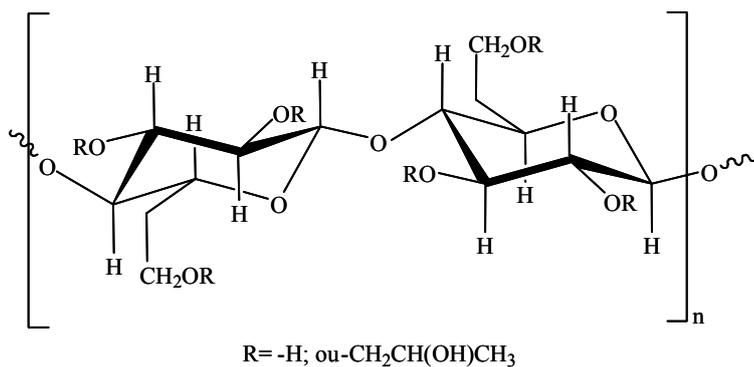
**Figura I-11.** Estrutura química da HEC.

Outro parâmetro é o  $n$ , que representa o número de unidades repetitivas de óxido de etileno por substituinte que podem ser adicionados enquanto o óxido estiver disponível; esta reação pode, porém, continuar teoricamente sem limite. A concentração da HEC usada em formulações farmacêuticas é dependente do tipo de solvente e do peso molecular. Assim sendo, são produzidos comercialmente vários tipos de HEC, com diferentes pesos moleculares, cujo grau de polimerização confere várias viscosidades. Existe uma grande variedade de produtos farmacêuticos contendo HEC sob a forma de emulsões, pomadas, supositórios, suspensões, e comprimidos de liberação modificada (Grove *et al.*, 1990; Kovács e Merény, 1990; Sweetman, 2002). Roy e Roderer (2002) avaliaram e compararam a velocidade de hidratação de comprimidos de maleato de clorfeniramina (2,67%) usando como polímeros HEC e HPC. O estudo demonstrou que o intumescimento destes polímeros foi influenciado pela velocidade de penetração do meio de dissolução tendo por base as características de solubilidade de cada polímero, sendo o fármaco libertado por diferentes mecanismos. Os comprimidos contendo a HEC tiveram um comportamento não-Fickiano, enquanto que as formulações de HPC seguiram um mecanismo de difusão de Higuchi.

#### **1. 2. 2. 5. 4. Hidroxipropilcelulose**

A síntese comercial deste polímero é realizada de modo análogo à HEC, utilizando-se como reagente o óxido de propileno. A estrutura da hidroxipropilcelulose (HPC) encontra-se representada na (Figura I-12).

A substituição molecular de HPC é fixa, e portanto permite controlar o DP da cadeia da celulose variando o peso molecular. O DP tem influência sobre a viscosidade de HPC: à medida que aumenta o DP, a viscosidade do polímero também aumenta (Guo *et al.*, 1998).



**Figura I-12.** Estrutura química da HPC.

É solúvel em água fria e em muitos solventes orgânicos polares como metanol, etanol e propilenoglicol. A solubilidade no álcool aumenta com um incremento do grau de substituição de grupos hidroxilpropilo (Ofner III e Klech-Gelotte, 2002).

Apresenta-se como um pó de cor branca ligeiramente amarelada, inodoro e insípido, estável mas higroscópico após secagem. É bastante usada na indústria farmacêutica como agente aglutinante, emulsionante, suspensor, estabilizador e pode aumentar a viscosidade de algumas formulações, e pode também ser usada em formulações farmacêuticas orais e tópicas.

Encontra-se disponível no mercado sob diferentes graus de viscosidade e, em função desta, sua viscosidade pode desempenhar variadas funções na área farmacêutica (Tabela I-6).

Skinner e col. (1997) avaliaram o uso de polímeros solúveis em água – HPC, GG, carragenina, PC e NaCMC – como modeladores da libertação sustentada numa formulação de comprimidos de fenilpropanolamina. O estudo concluiu que a formulação que possuía HPC libertou 90% do fármaco em 8 horas sendo este tempo mais longo que o observado com qualquer dos outros polímeros ensaiados. Este facto é explicado pelas características intrínsecas de cada polímero, como tinha sido verificado por Vázquez e col. (1992).

Tabela I-6. Viscosidade de soluções aquosas de HPC Klucel a 25°C (Rowe *et al.*, 2003).

| Grau      | Viscosidade (mPa s) de várias soluções aquosas |           |         |         |
|-----------|--|-----------|---------|---------|
|           | 1%   | 2%        | 5%      | 10%     |
| Klucel HF | 1500-3000                                      | –         | –       | –       |
| Klucel MF | –  | 4000-6500 | –       | –       |
| Klucel GF | –  | 150-400   | –       | –       |
| Klucel JF | –  | –         | 150-400 | –       |
| Klucel LF | –  | –         | 75-150  | –       |
| Klucel EF | –  | –         | –       | 200-600 |

Posteriormente, Guo e col. (1998) desenvolveram outro trabalho no qual usaram HPC (partículas de pequenas dimensões), de alta viscosidade, tendo constatado que o aumento da concentração de HPC era acompanhado por uma libertação mais lenta do fármaco (fenilpropanolamina). A concentração máxima proposta para a HPC foi de 30%.

### 1. 2. 2. 5. 5. Hidroxipropilmetilcelulose

Um dos derivados éter celulósicos mais utilizados hoje em dia na preparação de matrizes hidrófilas é sem duvida a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (Figura I-13).

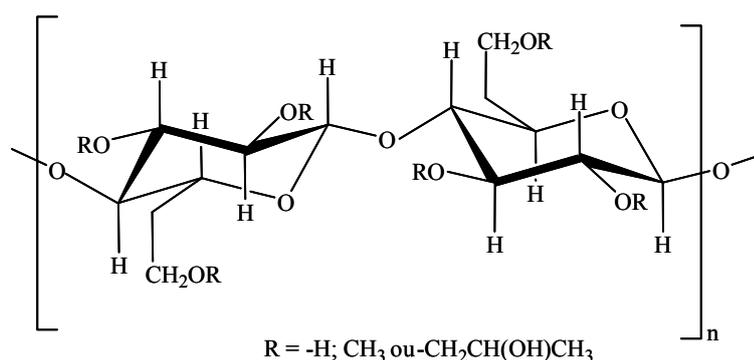


Figura I-13. Estrutura química da HPMC.

A HPMC, também denominada "hipromelose" ou "metil-hidroxipropilcelulose" (Feller e Wilt, 1990), é sintetizada pela reacção entre a celulose alcalina (celulose previamente tratada

com uma solução de hidróxido de sódio) e uma mistura de cloreto de metileno e óxido de propileno (Wallace, 1990; Chan *et al.*, 2003).

Apresenta-se como um pó branco-amarelado, praticamente inodoro e insípido. A HPMC é estável (pH entre 3,0 a 11,0) e resistente às enzimas mas é higroscópica após secagem (Dow Commercial Information, 2002). Dissolve-se em água fria originando soluções coloidais viscosas, sendo também solúvel em misturas de metanol e diclorometano. É praticamente insolúvel em água quente, clorofórmio, etanol (95%) e éter. Não apresenta cargas iónicas e é atóxica. Pode ser usada em CD e apresenta um certo efeito tampão tornando os sistemas independentes do pH. Exibe uma enorme capacidade de intumescimento e formação de géis.

Existem disponíveis comercialmente vários tipos de HPMC que se diferenciam em função da massa molecular (compreendida entre 1000-1500000), viscosidade, proporção entre os seus grupos substituintes metoxilo ( $-OCH_3$ ) e hidroxipropoxilo ( $-OCH_2-CH(OH)-CH_3$ ) e tamanho de partícula. Tal facto, permite uma selecção criteriosa da HPMC que mais se ajuste às propriedades desejáveis de cada formulação matricial. Gustafsson e col. (1999) verificaram que uma percentagem elevada de grupos metoxilo pode anular o efeito de grupos hidroxipropoxilo e originar uma redução na hidratação e no intumescimento dos comprimidos, levando à diminuição da libertação do fármaco.

Resumindo, as propriedades físico-químicas da HPMC são fortemente afectadas pelo:

- teor de grupos metoxilo;
- teor de grupos hidroxipropoxilo;
- massa molecular (Siepmann e Peppas, 2001).

A HPMC apresenta-se em três variedades fundamentais: E, F e K, e está relacionada com o DS, segundo a Farmacopeia Americana (USP29/NF24, 2006; Tabela I-7).

Tem se verificado que as matrizes que apresentam a HPMC na sua composição como agente modelador, tanto em concentrações elevadas como baixas, permitem a utilização de fármacos insolúveis e solúveis (Keary, 2001).

Por outro lado, a HPMC apresenta uma considerável facilidade de intumescimento que permite a rápida formação de uma camada gelificada que controla a libertação dos fármacos (Rodriguez *et al.*, 2000; Li *et al.*, 2005).

Wan e col. (1993) demonstraram que a velocidade de intumescimento de HPMC aumenta quando a concentração e viscosidade do polímero são maiores.

**Tabela I-7.** Substituição química dos vários tipos de Methocel<sup>®</sup> Premium.

| <b>Produtos</b>                 | <b>Teor em grupos metoxilo (%)</b> | <b>Teor em grupos hidroxipropoxilo (%)</b> | <b>USP29/NF24</b> |
|---------------------------------|------------------------------------|--|-------------------|
| Methocel <sup>®</sup> E Premium | 28,0 – 30,0                        | 7,0 – 12,0                                 | HPMC 2910         |
| Methocel <sup>®</sup> F Premium | 27,0 – 30,0                        | 4,0 – 7,5                                  | HPMC 2906         |
| Methocel <sup>®</sup> K Premium | 19,0 – 24,0                        | 7,0 – 12,0                                 | HPMC 2208         |

Por seu turno, estudos realizados por Bettini e col. (1994) evidenciaram que a libertação do fármaco foi afectada pela viscosidade do polímero: um aumento da viscosidade resulta na diminuição da velocidade de libertação do fármaco. Os mesmos autores apresentaram também parâmetros para a libertação do fármaco em três formulações, contendo HPMC, ás quais foram aplicados diferentes valores de força de compressão.

Na verdade, a influência deste parâmetro tecnológico nas cinéticas de libertação tem-se revelado pouco significativa (Veiga, 1989; Chebli e Cartilier, 2000).

Velasco e col. (1999) investigaram a influência de HPMC na libertação de diclofenaco de sódio em comprimidos matriciais. Neste estudo, concluiu-se que o factor que mais afecta a velocidade de libertação do fármaco de matrizes de HPMC é a relação fármaco/HPMC. Um aumento da concentração de polímero origina um aumento na viscosidade do gele e a

formação de uma camada de gel com um percurso difusional mais extenso. Isto pode resultar numa diminuição no coeficiente de difusão efectiva do fármaco e, conseqüentemente, uma redução na sua velocidade de libertação. Ainda de acordo com os mesmos autores, o tamanho de partículas do fármaco e de HPMC também influenciam os parâmetros de libertação do fármaco mas numa extensão menor.

Em face do exposto, a HPMC tem grandes potencialidades para ser usada em sistemas matriciais, como agente modelador da libertação de fármacos solúveis ou insolúveis em diferentes concentrações.

#### 1. 2. 2. 5. 6. Carboximetilcelulose Sódica

A carboximetilcelulose sódica (NaCMC) (Figura I-14) é um sal de sódio de um éter policarboxílico da celulose, produzido pela reacção de Williamson, que se estabelece pelo tratamento de celulose com ácido monocloroacético em presença de excesso de hidróxido de sódio (Kumar e Banker, 1993). A fórmula corresponde a  $[C_6H_{10-x}O_5 (CH_2CO_2Na)_x]_n$  onde o DS é represento por  $x$  e o DP é representado por  $n$ , factor que afecta a viscosidade (Martindale, 2005). Apresenta-se como um pó branco granular, inodoro, higroscópico e sem toxicidade.

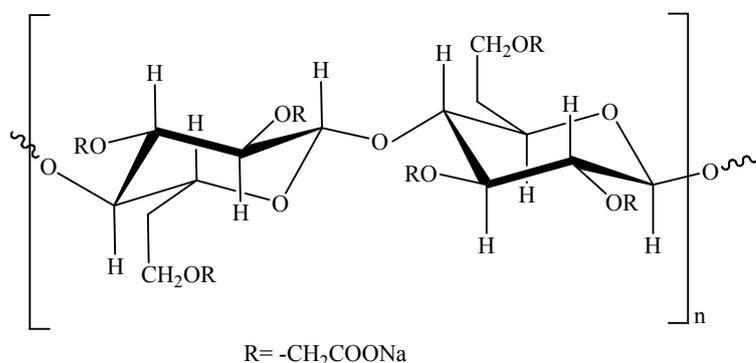


Figura I-14. Estrutura química da NaCMC.

A viscosidade das suas soluções aquosas varia em função do pH, mostrando um máximo a pH 7-9 (Rowe *et al.*, 2003). A adição de sais de metais alcalinos não provoca precipitação como no caso da MC. A NaCMC é completamente solúvel em água fria e quente, originando soluções límpidas e apresentando um DS que varia entre 0,4 e 1,2 sendo insolúvel na maioria dos solventes orgânicos. É compatível com os tensoactivos aniónicos e catiónicos. Os grupos hidroxilo (OH) nos resíduos 2-glucopirranose da celulose são substituídos por grupos de carboximetilo. A solubilidade, viscosidade e força iónica de NaCMC são determinadas pelo DS e o comprimento da cadeia do polímero (Ofner III e Klech-Gelotte, 2002). O seu carácter hidrofílico, alta viscosidade em soluções diluídas, boas propriedades aderentes, inocuidade e excelente comportamento como colóide protector e adesivo determinam as aplicações da NaCMC.

Efentakis e col. (1997) avaliaram os efeitos de excipientes no intumescimento e libertação de fármacos em comprimidos matriciais. As matrizes que continham quantidades superiores de NaCMC apresentavam um intumescimento máximo em 15 minutos. Os perfis de dissolução demonstraram que a libertação do fármaco é fortemente dependente da quantidade de NaCMC presente, verificando-se um incremento do intumescimento à medida que o teor de NaCMC é aumentado, enquanto que a velocidade de libertação exhibe uma diminuição.

Por outro lado, um estudo realizado por Rao e col. (2001) permitiu verificar que a libertação do fármaco a partir de comprimidos matriciais de NaCMC era mais lenta quando comparada com matrizes que continham como polímero a HPMC, mas mais rápida à observada quando estava presente o Carbopol 934. Foi ainda evidenciado que uma combinação aniónica de NaCMC com HPMC produziu um aumento sinérgico da viscosidade. Isto deve-se à forte ligação de hidrogénio entre o grupo de carboxilo da NaCMC e grupos hidroxilo de HPMC, provocando uma forte reticulação entre os dois polímeros. A libertação do fármaco a

partir da matriz não seguiu a lei de difusão de Fick e exibiu uma libertação próxima de ordem zero, seguindo o caso II.

### 1. 2. 2. 6. Goma Xantana

Numerosos polissacarídeos podem ser sintetizados por microrganismos e, em particular, por bactérias de que é exemplo a fermentação de um hidrato de carbono por uma cultura de *Xantamonas campestris* (Jeanes *et al.*, 1961; Godet, 1973). Actualmente, só a Goma Xantana (GX) e as dextranas são produzidas industrialmente, mas apenas as últimas estão autorizadas para uso alimentar com a designação E415 (Rowe *et al.*, 2003).

A GX apresenta-se como um pó fino, branco ou amarelado e inodoro. É praticamente insolúvel em etanol e éter e solúvel em água quente e fria. Caracteriza-se por ser atóxica e não-irritante podendo ser empregue como excipiente farmacêutico. Estruturalmente este polímero de alto peso molecular ( $2,5 \times 10^6$  Daltons) é composto por uma cadeia linear de  $\beta$ -D-glucose com ligação em (1 $\rightarrow$ 4), que possui a meio da estrutura uma ramificação com resíduos de ácido glucurónico e a D-manose em unidades alternadas (Figura I-15). As características de alta viscosidade e de gelificação fazem deste polímero um excelente aglutinante na preparação de comprimidos de libertação prolongada (Cox *et al.*, 1999; El-Gazayerly, 2003; Vendruscolo *et al.*, 2005). É compatível com os derivados da celulose, PC(s), amidos, gelatinas, dextrinas e altamente resistente à degradação enzimática.

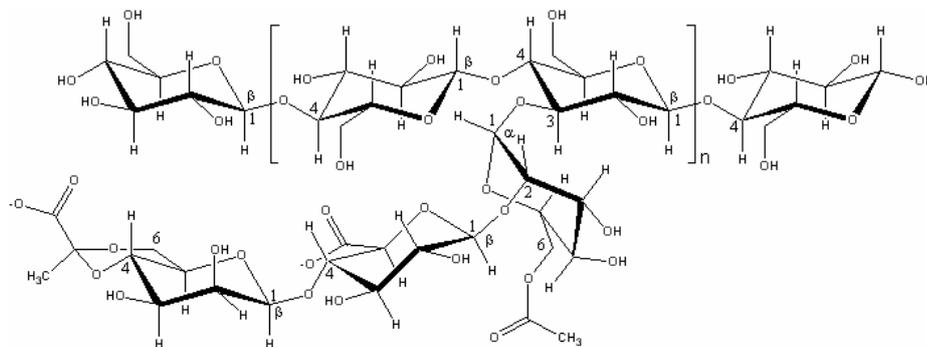
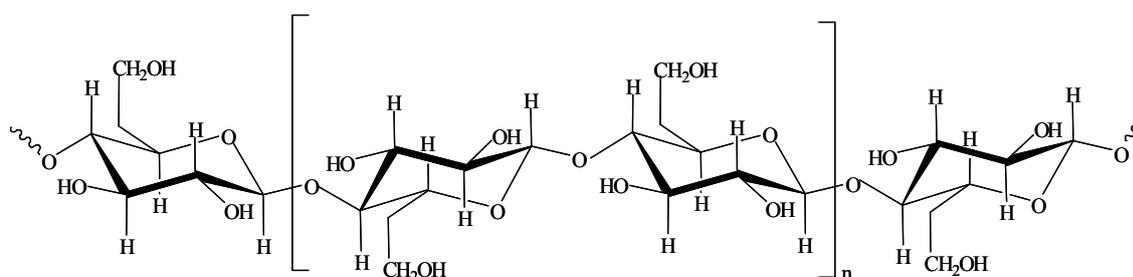


Figura I-15. Estrutura química da GX.

### 1. 2. 2. 7. Amidos Modificados

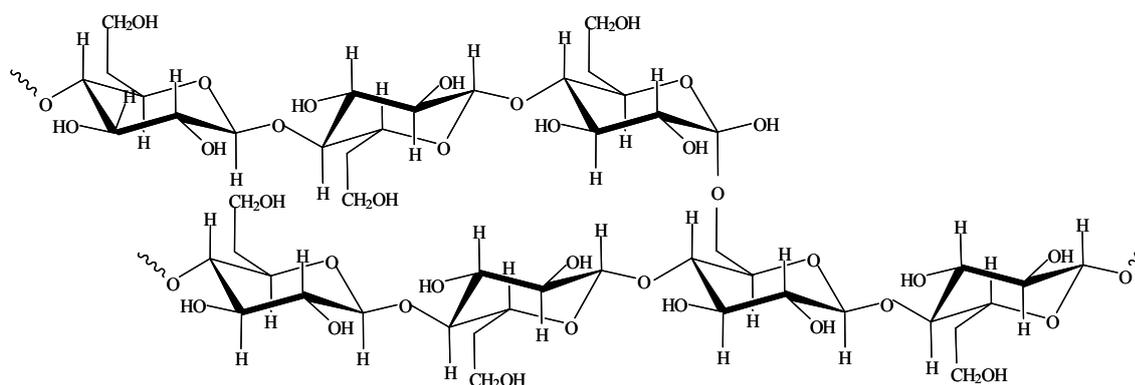
O amido constitui a reserva nutritiva das plantas e encontra-se principalmente nas sementes (batata, milho, trigo, arroz, mandioca, entre outros). É um pouco mais solúvel e hidrolisável em água do que a celulose, sendo a sua digestão mais fácil. É o hidrocolóide alimentar mais vulgarmente usado devido ao seu baixo custo e à gama de propriedades funcionais que apresenta nas suas formas natural e modificada.

Quimicamente o amido é um homopolissacarídeo neutro (Figura I-16 e I-17), constituído por uma fracção de cerca de 20% solúvel em água denominada *amilose*, sendo o restante insolúvel em água e designada por *amilopectina* (Buléon *et al.*, 1998).



Unidade de glucose, n = 300 a 1000

Figura I-16. Representação química da fracção de amilose.



Fracção da molécula amilopectina

Figura I-17. Representação química da fracção de amilopectina.

Estas duas fracções parecem corresponder a hidratos de carbonos diferentes, de alto peso molecular com a fórmula  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . Por tratamento com ácido ou por acção enzimática, os componentes do amido são hidrolisados progressivamente para dextrina (mistura de polissacarídeos de baixo peso molecular), (+)-maltose e, finalmente, (+)-D-glucose. Tanto a amilose, como a amilopectina são constituídas por unidades de (+)-D-glucose, mas diferem uma da outra pelo tamanho e forma da molécula. Além da natureza do amido e da sua concentração, o valor de pH e a presença de açúcar, proteínas, gorduras e de sais influenciam a formação e consistência dos géis de amido. O amido natural pode ser modificado quimicamente por acetilação de grupos funcionais denominados acetatos de amido. A introdução destes grupos funcionais acetilados, diminui a natureza hidrofílica e as características de intumescimento e de formação de camada gelificada do amido natural, transformando-o num excipiente ideal como aglutinante ou diluente na preparação de comprimidos de libertação controlada (Van Veen *et al.*, 2005). Por outro lado, os derivados de amido podem formar uma matriz hidrófila gelificada resistente que prolonga a libertação do p.a., de acordo com alguns estudos já publicados (Tewierik *et al.*, 1997, 1997a; Lenaerts *et al.*, 1998; Mulhbacher *et al.*, 2001, 2004).

Recentemente, Pohja e col. (2004) estudaram a libertação do Cloridrato de Propranolol a partir de comprimidos de acetato de amido obtidos por CD, tendo observado que a difusão do fármaco obedece ao modelo de Higuch.

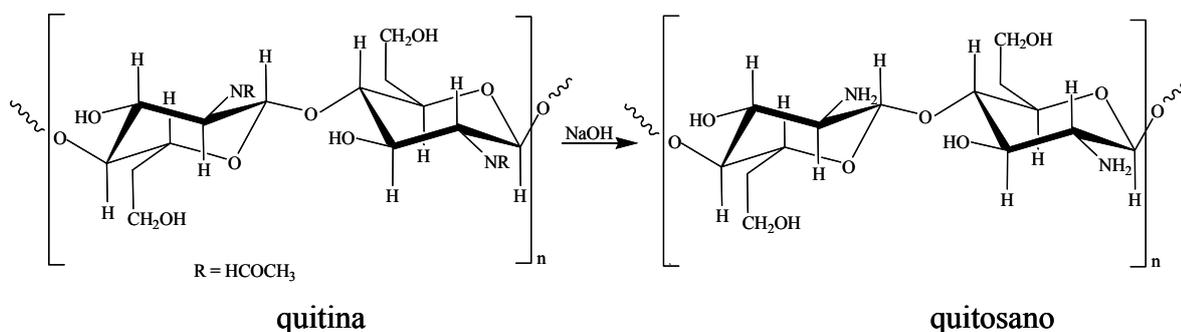
#### **1. 2. 2. 8. Quitosano**

O quitosano [ $\alpha$  (1  $\rightarrow$  4) 2-amino 2-deoxi  $\beta$ -D glucose] é uma poliamina catiónica obtida a partir da desacetilação alcalina da quitina (Figura I-18). É um polissacarídeo abundante na natureza que se encontra fundamentalmente em animais invertebrados e plantas inferiores (Paul e Sharma, 2000). A quitina ocorre naturalmente em três formas polimórficas

( $\alpha$  -,  $\beta$  - e  $\gamma$ -quitina) e por conseguinte apresenta uma composição química bastante complexa e difícil de definir, tendo em conta que a designação de quitosano se aplica à quitina com vários graus de despolimerização (Muzzarelli, 1977).

O quitosano apresenta-se como um pó ou em flocos brancos ou amarelados. É praticamente insolúvel em água, etanol e outros solventes orgânicos, mas solúvel a pH 6,5 em ácidos orgânicos e minerais devido à formação de radicais  $\text{NH}^{3+}$  (Oungbho e Müller, 1997). O grau de deacetilação do quitosano para uso farmacêutico, está compreendido normalmente entre 90 e 95% e para o uso alimentar entre 75 e 80% (Paul e Sharma, 2000). A utilização do quitosano como polímero na preparação de comprimidos de libertação prolongada tem sido bastante investigada nos últimos anos (Kristmundsdottir *et al.*, 1995; Paul e Sharma, 2000; Zambito e Di Colo, 2003, 2005). O facto deste polímero ser insolúvel em água e solúvel em ácidos orgânicos diluídos, limita a sua utilização com fármacos que apresentam propriedades ácidas. Com efeito, Puttipipatkachorn e col. (2001) demonstraram que o ácido salicílico pode reagir com o quitosano, quando este é incorporado em filmes usando o ácido acético como meio de dissolução, afectando o comportamento de libertação do fármaco.

Mais recentemente, Nunthanid e col. (2004) estudaram a libertação da teofilina e do ácido salicílico a partir de comprimidos de acetato de quitosano, e os resultados demonstraram uma libertação lenta em meio ácido e muito mais sustentada em tampão fosfato (pH = 6,8) e água destilada.



**Figura I-18.** Conversão de quitina para quitosano (adaptado de Bhardwaj *et al.*, 2000).

### 1. 2. 3. Polímeros Sintéticos

#### 1. 2. 3. 1. Polivinilpirrolidona

A polivinilpirrolidona (PVP), também designada povidona, é sinteticamente obtida pela reacção entre butirolactona e amónia, sofrendo uma reacção de vinilação sob pressão, em presença de acetileno, obtendo-se a vinilpirrolidona que é catalizada por polimerização, resultando na obtenção final da PVP (Rowe *et al.*, 2003).

A PVP é constituída por agrupamentos lineares de 1-vinil-2-pirrolidona, representados pela fórmula molecular  $(C_6H_9NO)_m$  (Figura I-19). Apresenta-se como pó fino, branco ou branco leitoso, quase inodoro e higroscópico. É solúvel em água e também na maioria dos ácidos, clorofórmio, etanol, cetonas metanol e insolúvel em éter, hidrocarbonetos e óleo mineral. Em função do DP, apresenta diferentes pesos moleculares, e que lhe confere viscosidades variadas em soluções aquosas. Apesar de ser um excipiente usado normalmente em formulações farmacêuticas sólidas como aglutinante e diluente, Quintanar-Guerrero e col. (1999) usaram a PVP na preparação de comprimidos matriciais tendo concluído que usando altas concentrações deste polímero é possível obter perfis de libertação prolongada.

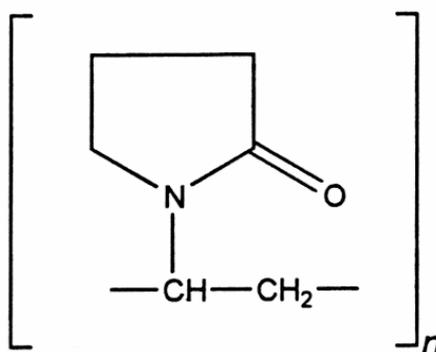


Figura I-19. Estrutura química da PVP.

### 1. 2. 3. 2. Álcool Polivinílico

O álcool polivinílico (PVA) é um polímero sintético vinílico (Figura I-20), solúvel em água, representado pela fórmula molecular  $(C_2H_4O)_n$ . Os valores de  $n$  nos materiais comercialmente disponíveis estão compreendidos entre 500 e 5000, equivalente a um peso molecular aproximado de 20000-200000 (Rowe *et al.*, 2003). Este polímero é usado, na indústria farmacêutica, principalmente em formulações tópicas e oftálmicas. Em concentrações de 0,25-3,0% actua como estabilizante de emulsões. Encontram-se também estudos que demonstram as suas potencialidades em microesferas (Thanoo *et al.*, 1993) e em sistemas transdérmicos (Wan e Lim, 1992). Finalmente, deve referir-se que pode ser utilizado como agente viscosificante em preparações sólidas, especialmente em formas de libertação prolongada (Carstensen *et al.*, 1981; Morita *et al.*, 2000; 2000a).

Morita e col. (2003) estudaram a libertação de difurameato emedastina a partir de comprimidos contendo PVA e verificaram que o polímero e a respectiva concentração tinham influência na cinética de libertação do fármaco.

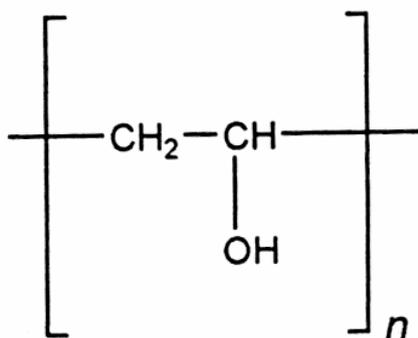


Figura I-20. Estrutura química do PVA.

### 1. 2. 3. 3. Óxido de Polietileno

O óxido de polietileno (PEO) por vezes comercializado com a designação de «Polyox», é provavelmente o derivado sintético vinílico mais investigado na preparação de comprimidos matriciais, devido à capacidade de intumescimento que proporciona (Efentakis e Vlachou,

2000; Varma *et al.*, 2004). A Farmacopeia Americana (USP29/NF24, 2006) descreve-o como sendo um homopolímero aniônico, representado pela fórmula  $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ , onde  $n$  representa a média do número de grupos oxietilénicos. É solúvel em água e em diversos solventes orgânicos comuns como o acetonitrilo, clorofórmio e cloreto de metileno, e insolúvel em hidrocarbonetos alifáticos, glicoletileno e na maioria dos álcoois (Bailey e Kolesky, 1976; Yu *et al.*, 1994).

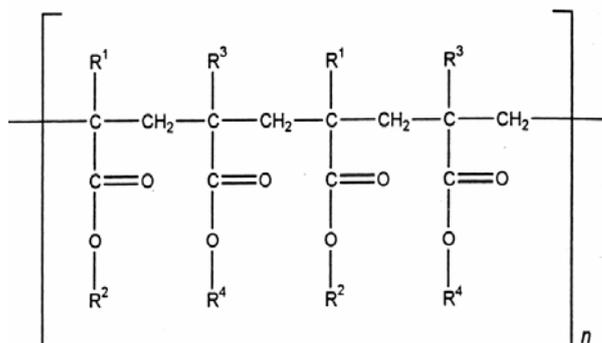
O PEO apresenta-se como um pó branco ou quase branco, com ligeiro cheiro amoniacal, e utilizável como um excelente polímero mucoadesivo (Bottenberg *et al.*, 1991).

Maggi e col. (2000) avaliaram o uso dos PEOs em comprimidos matriciais, como componente alternativo à HPMC, e demonstraram que a libertação do fármaco não era constante sendo os comprimidos obtidos menos eficientes que aqueles que continham HPMC, devido ao facto do PEO proporcionar uma camada gelificada de menor viscosidade.

#### **1. 2. 3. 4. Polimetacrilatos**

Os polimetacrilatos constituem um grupo amplo de copolímeros, derivados do ácido metacrílico e acrilato etílico, que contêm uma massa molecular relativa na ordem dos 250000. A relação entre os grupos carboxílico e os grupos éster na estrutura é aproximadamente 1:1. Possuem diferentes compostos como polissorbatos, sendo polímeros sintéticos aniônicos e catiônicos de dimetilaminoetilo metacrilatos, ácido metacrílico e ésteres do ácido metacrílico (Figura I-21), que são comercializados pela *Rohm Pharma* com a terminologia de Eudragit (E, L, e S). As propriedades destes polímeros dependem do tipo de monómeros, da massa molecular e do grau de entrelaçamento das cadeias. A utilização na indústria farmacêutica está associada à sua solubilidade. De facto, os copolímeros que se dissolvem lentamente em meio aquoso, têm sido usados em várias formulações de libertação prolongada (Ferreira *et al.*, 2000;

Hsiue *et al.*, 2001; Ceballos *et al.*, 2005). Estes resultados encontram-se em perfeita concordância com os anteriormente obtidos por outros autores (Kislalioglu *et al.*, 1991).



**Figura I-21.** Estrutura química do copolímero ácido metacrílico e possíveis derivados.

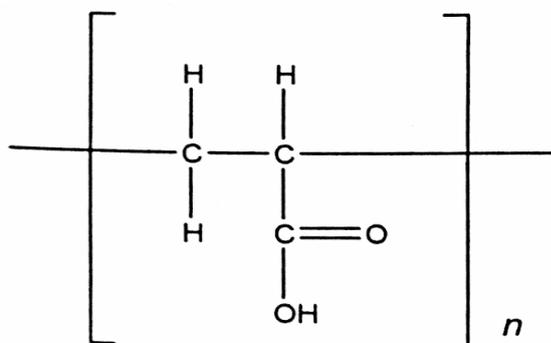
### 1. 2. 3. 5. Polímeros do Ácido Acrílico

Os polímeros do ácido acrílico, também designados por carbómeros, têm sido amplamente utilizados no desenvolvimento de formulações de libertação modificada nos últimos anos (Vaithiyalingam *et al.*, 2002; Tapia-Albarran e Villafuerte-Robles, 2004; Tapia-Albarran *et al.*, 2004; Varma *et al.*, 2004). O Carbopol (Figura I-22) é um tipo de polímero sintético derivado do ácido acrílico. Contém entre 56 e 68% de grupos carboxílicos, apresentando grande capacidade de absorver água, hidratar e intumescer em meio aquoso.

Existem vários tipos de carbómeros, com diferentes massas moleculares e estrutura polimérica, disponíveis no mercado. As variedades mais utilizadas em comprimidos matriciais são o Carbopol 934P, 940 e 941, devido ao facto destes polímeros possuírem uma alta viscosidade aquosa e, por conseguinte maior capacidade de gelificação, de acordo com as especificações das Farmacopeias Americana e Europeia (USP29/NF24, 2006; Eur. Ph., 2005).

Huang e Schwartz (1995) estudaram as cinéticas de libertação de três fármacos – teofilina anidra, salicilato de sódio e maleato de clorfeniramina – a partir de comprimidos de

Carbopol, e verificaram que estas matrizes apresentavam excelentes propriedades de dureza e friabilidade e originavam cinéticas de libertação de ordem zero.



**Figura I-22.** Monómero do ácido acrílico no carbopol.

### **1. 3. Fármacos Anti-Inflamatórios Não Esteróides**

Os fármacos Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs) compreendem um grupo heterogêneo de compostos que partilham efeitos terapêuticos e secundários, sendo provavelmente os mais utilizados como anti-inflamatórios, analgésicos, antipiréticos e antitrombóticos. Porém, devido aos efeitos secundários que apresentam ao nível do TGI, podem provocar situações indesejáveis nomeadamente no que diz respeito ao ataque da mucosa gástrica – desde incómodo até hemorragias – bem como danos hepáticos. O ácido acetilsalicílico (ASA), protótipo deste grupo de fármacos, foi inicialmente sintetizado na Alemanha em 1859, tendo desde aí sido sintetizados vários fármacos com acção semelhante.

A acção anti-inflamatória dos AINEs decorre da inibição da produção das prostaglandinas, substâncias endógenas intermediárias do processo inflamatório, mediante a inactivação de isoenzimas denominados cicloxigenases constitutivas (COX-1) e induzível (COX-2). A primeira encontra-se presente na zona gástrica e renal, e é responsável pela síntese de prostaglandinas que ali exerçam protecção tecidual, enquanto que a segunda surge

em locais de inflamação. A inibição de COX-1 por AINEs convencionais conduz a alguns efeitos adversos: gastropatia e nefropatia. O surgimento de novos AINEs, inibidores selectivos da COX-2, leva a uma actuação preferencial no processo inflamatório, evitando muitos efeitos secundários (Cryer e Feldman, 1998; Vane e Botting, 1998). Os AINEs são eficazes na dor de baixa a média intensidade, podendo ser usados no pós-operatório de algumas cirurgias. Além disso, actuam no hipotálamo reduzindo a temperatura em processos febris e na inflamação, sendo muito importantes no tratamento de distúrbios músculo-esqueléticos. O efeito colateral mais comum é a propensão à indução de úlcera gástrica (Selinsky *et al.*, 2001; Llorens *et al.*, 2002). A Tabela I-8 apresenta uma classificação dos AINEs e de outros analgésicos e antipiréticos baseados em categorias químicas. Os AINEs são medicamentos para tratamentos sintomáticos inespecíficos, não interferindo na história natural das doenças inflamatórias. O seu uso é muito divulgado em todo o mundo e tem vindo a aumentar. Só em 1995, a sua comercialização global alcançou o valor de 2,2 biliões de dólares, com 73 milhões de prescrições anuais (Simon, 1995).

### 1.3.1. Ibuprofeno

O ibuprofeno (IBP), é um AINE derivado do ácido propiónico que apresenta quiralidade e exhibe formas polimórficas que têm influência nas características de dissolução das suas formas farmacêuticas (Labhasetwar *et al.*, 1993; Khan e Jiabi, 1999). Pode ser dispensado sem prescrição médica, na dosagem diária mais baixa.

Foi introduzido no mercado em 1969, no Reino Unido, pela "Boot Pure Drug Company" com o nome comercial de "Brufen". Pelo facto de ter sido o primeiro fármaco a surgir no seu grupo, é aquele de que se possui maior experiência de uso no homem e animais.

**Tabela I-8.** Classificação química dos analgésicos, antipiréticos e AINEs.

| Inibidores não-selectivos da COX   |
|--|
| <p><b><i>Derivados do ácido salicílico</i></b><br/>                     Ácido acetilsalicílico, Salicilato de sódio, Trissalicilato de magnésio e Colina, Salsalato, Diflunisal, Sulfassalazina, Olsalazina</p>  |
| <p><b><i>Derivados do para-aminofenol</i></b><br/>                     Acetaminofenol (Paracetamol)</p>  |
| <p><b><i>Ácidos indolacético e indenacético</i></b><br/>                     Indometacina, Sulindaco</p>   |
| <p><b><i>Ácidos heteroarilacéticos</i></b><br/>                     Tolmetina, Diclofenaco, Cetorolaco, Aceclofenaco, Fenclofenaco</p>   |
| <p><b><i>Ácidos arilpropiónicos</i></b><br/>                     Ácido tiaprofénico, Alminoprofeno, Benoxaprofeno, Bermoprofeno, Carprofeno, <b>Cetoprofeno*</b>, Cicloprofeno, Fenoprofeno, Flunoxaprofeno, Flurbiprofeno, <b>Ibuprofeno*</b>, Indoprofeno, Loxoprofeno, Miroprofeno, Naproxeno, Pirprofeno, Pranoprofeno, Soprofeno, Ximoprofeno, Oxaprozina</p> |
| <p><b><i>Ácidos antranílicos (Fenamatos)</i></b><br/>                     Ácido mefenâmico, Ácido meclofenâmico, Ácido flufenâmico, Ácido tolfenâmico, Ácido neflumico</p>   |
| <p><b><i>Ácidos enólicos (Oxicams)</i></b><br/>                     Piroxicam, Tenoxicam, Isoxicam, Meloxicam</p>  |
| <p><b><i>Naftilalcanonas</i></b><br/>                     Nabumetona</p>   |
| <p><b><i>Derivados do ácido nicotínico</i></b><br/>                     Clonixinato de lisina</p>  |
| Inibidores selectivos da COX-2   |
| <p><b><i>Furanonas diaril-substituídas</i></b><br/>                     Rofecoxib</p>  |
| <p><b><i>Pirazóis diaril-substituídos</i></b><br/>                     Celecoxib</p>   |
| <p><b><i>Ácidos indolacéticos</i></b><br/>                     Etodolaco</p>   |
| <p><b><i>Sulfonanilidas</i></b><br/>                     Nimesulida</p>  |

\* Fármacos usados no presente trabalho de investigação.

### 1.3.1.1. Características Físico-Químicas

O IBP apresenta-se como um pó cristalino branco ou sob a forma de cristais esbranquiçados. Quimicamente é designado por ácido: 2-(4-isobutilfenil) propiónico;  $\alpha$ -metil-4-(2-metil-propil fenil) acético; ou 4-isobutil- $\alpha$ -metil-fenilacético (Figura I-23). É obtido industrialmente por várias vias, sendo uma delas a acetilação do isobutil benzeno para formar 4-isobutilacetofenol por uma sequência de reacções – reacção de Darzen, cloroacetato de etilo e etóxido de sódio, epoxiéster, hidrólise, descarboxilação, aldeído e oxidação que produzem IBP racémico (Stahly e Starrett, 1997; Higgins *et al.*, 2001).

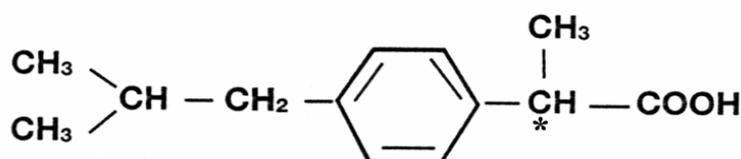


Figura I-23. Estrutura química do IBP.

A fórmula molecular do IBP é  $C_{13}H_{18}O_2$ , a que corresponde 75,69% de Carbono; 8,8% de Hidrogénio e 15,51% de Oxigénio, e uma massa molecular de 206,28. O ponto de fusão está compreendido no intervalo de 75 – 78 °C (Merck, 2005). É um ácido fraco, com uma constante de dissociação ( $pK_a$ ) entre 4,5 e 4,6, dependendo da literatura. É praticamente insolúvel em água (<1 mg/ml), solúvel em grande parte dos solventes orgânicos – etanol, clorofórmio, éter, entre outros – e em soluções aquosas de hidróxidos e carbonatos. A sua solubilidade pode ser aumentada usando soluções tampão com pH acima do  $pK_a$  (Dondoni *et al.*, 1986; Higgins *et al.*, 2001; Levis *et al.*, 2003; Shaw *et al.*, 2005; Tabela I-9). Em solução aquosa alcalina, o IBP apresenta máximos de absorção a 264 e 273 nm (Higgins *et al.*, 2001).

**Tabela I-9.** Relação entre solubilidade do IBP/pH (Shaw *et al.*, 2005).

| Soluções tampão de pH | Solubilidade do IBP<br>(mg/ml) ± SD |
|-----------------------|-------------------------------------|
| 1,51 – 1,2            | 0,058 ± 0,001                       |
| 1,83 – 2,0            | 0,053 ± 0,004                       |
| 2,82 – 3,0            | 0,062 ± 0,017                       |
| 3,85 – 4,0            | 0,058 ± 0,007                       |
| 4,77 – 5,0            | 0,166 ± 0,027                       |
| 5,45 – 6,0            | 0,713 ± 0,018                       |
| 5,55 – 8,0            | 0,938 ± 0,008                       |
| 6,16 – 9,0            | 4,20 ± 0,23                         |
| 6,28 – 7,0            | 3,89 ± 0,46                         |
| 6,52 – 9,7            | 10,3 ± 1,59                         |
| 7,02 – 11,0           | 27,5 ± 3,3                          |

### 1. 3. 1. 2. Propriedades Farmacológicas

O IBP apresenta um centro quiral e é geralmente administrado sob a forma de mistura racémica – enantiómeros R(-) e S(+) – embora, segundo Lin e col. (2004), apenas o enantiómero S(+) tenha actividade terapêutica. De acordo com Davies (1998), o enantiómero S(+) seria cerca de 160 vezes mais potente do que o enantiómero R(-). Por outro lado, estudos *in vivo* realizados no homem por Jamali e col. (1988; 1992) permitiram demonstrar que o enantiómero R(-) sofre uma inversão enantiomérica, passando à forma activa no organismo. No entanto, Geisslinger e col. (1990) utilizando o enantiómero S(+) do IBP puro, comercializado na Austrália em 1994, evidenciaram vantagens significativas em relação à forma racémica, uma vez que após a administração oral foram rapidamente observadas concentrações plasmáticas elevadas.

### **1. 3. 1. 3. Indicações Terapêuticas**

Dentro das indicações aprovadas para a utilização de IBP destacam-se: tratamento sintomático da febre e da dor moderada, dismenorreia, cefaleia, pós-operatório, e doenças reumáticas – artrite reumatóide juvenil e adulta, osteoartrite, espondilite anquilosante e artrite gotosa aguda. É ainda usado como analgésico em outras doenças da musculatura esquelética – tendosinovites e bursite agudas, fibrosites, lumbago, entorses do pescoço e vários tipos de mialgias (INT, 2005).

### **1. 3. 1. 4. Farmacocinética e Metabolismo**

O IBP é rapidamente absorvido após administração oral e os picos plasmáticos são observados após 15-30 minutos. O tempo de semi-vida biológica do fármaco no plasma é de cerca de 2 horas (IBP racémico). Liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (90 – 99%) e o volume de distribuição (Vd/F) é de aproximadamente 0,1L/kg.

A excreção do IBP é rápida e completa. Mais de 90% de uma dose ingerida é excretada na urina sob a forma de metabolitos ou seus conjugados. Os principais metabolitos identificados na urina e plasma humano consistem num composto hidroxilado ácido 2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil) fenil] propiónico (2-hidroxi ibuprofeno) e outro carboxilado ácido (2-[4-(2-carboxipropil) fenil] propiónico (carboxi ibuprofeno) (Kepp *et al.*, 1997; Hercegova e Polonsky, 1999; Moraes de Oliveira *et al.*, 2005).

### **1. 3. 1. 5. Efeitos Adversos**

Os efeitos adversos associados à administração do IBP envolvem o TGI, embora a ocorrência seja menor quando comparado com o ASA. Deve ser administrado com precaução nos tratamentos crônicos, principalmente nos doentes com úlcera péptica (Leo *et al.*, 2000; Wang *et al.*, 2005).

### **1. 3. 1. 6. Interações Medicamentosas**

A administração concomitante de IBP com anticoagulantes ou anti-agregantes plaquetários pode produzir efeitos aditivos. A ingestão de álcool com IBP pode agravar a situação do doente, na medida em que aquele irá potenciar os seus efeitos gastrointestinais e aumentar o risco de hemorragias. O IBP pode diminuir o efeito terapêutico de medicamentos anti-hipertensores, incluindo os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os diuréticos. Outras interações ocorrem por associação com: i) o metotrexato, ao diminuir a secreção tubular deste fármaco. ii) o lítio, produzindo um incremento dos níveis deste medicamento no plasma e uma diminuição da sua excreção renal. iii) o ASA verifica-se uma diminuição dos níveis plasmáticos do IBP e uma redução da actividade anti-inflamatória (INT, 2005; Martindale, 2005).

### **1. 3. 1. 7. Dosagem e Administração**

Existem comercializadas várias formas farmacêuticas de IBP, nomeadamente: comprimidos – dosagens entre 200 a 800 mg – comprimidos revestidos, cremes, géis, granulados, supositórios e suspensões orais. No caso dos comprimidos, a dose usual é variável de acordo com a aplicação, sendo a dose máxima recomendada de 3,2g diárias. As doses recomendadas como anti-inflamatório são superiores, quando comparadas com as necessárias, como analgésico e antipirético (AHFS, 2005).

### **1. 3. 1. 8. Mecanismo de Acção**

O mecanismo de acção do IBP, assim como a maior parte dos fármacos AINEs, parece estar relacionado com a inibição da síntese das prostaglandinas. Aliás, este mecanismo de acção foi explicado por John R. Vane que recebeu o prémio Nobel de Medicina em 1982. O *efeito analgésico*, manifesta-se no bloqueio da formação do impulso nervoso a nível

periférico, redução da síntese das prostaglandinas (inibidor da enzima cicloxigenase) e inibição da síntese ou da acção de outras substâncias sensibilizadoras dos receptores da dor. Por actuar periféricamente no tecido inflamado ao reduzir a síntese das prostaglandinas e inibir a síntese e/ou acção dos mediadores locais envolvidos na resposta inflamatória (inibição da migração leucocitária, inibição da libertação e/ou da acção das enzimas lisossomais e possivelmente, a nível de outros processos celulares e imunológicos) possui *acção anti-inflamatória*. O *efeito antipirético*, resulta da sua acção central, no centro hipotalâmico termorregulador, da vasodilatação periférica, que conduz a um aumento do fluxo sanguíneo cutâneo, suor e perda de calor. O IBP inibe a cicloxigenase (prostaglandina sintetase), enzima que cataliza a formação dos precursores das prostaglandinas (endoperóxidos) a partir do ácido araquidónico (AHFS, 2005).

### 1. 3. 2. Cetoprofeno

Trata-se de um AINE também derivado do ácido propiónico, sintetizado pela Rhône-Poulenc Research Laboratories, Paris, em 1967 e aprovado para uso clínico na medicina humana em França e Reino Unido em 1973 (Vavra, 1987; EMEA, 1996).

Apesar do cetoprofeno (KTP), tal como todos os fármacos derivados do ácido propiónico- $\alpha$ -substituído, apresentar um centro quiral (Figura I-24). e apenas o enantiómero S(+) possuir actividade farmacológica benéfica, todas as suas preparações – cápsulas, comprimidos, supositórios, injectáveis e géis – são comercializadas sob a forma de mistura racémica (Jamali e Brocks, 1990; INT, 2005).

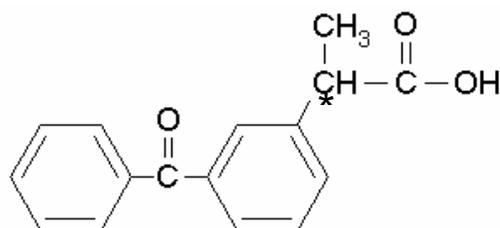


Figura I-24. Estrutura química do KTP.

### **1. 3. 2. 1. Características Físico-Químicas**

O KTP apresenta-se sob a forma de pó ou grânulos de cor branca. Sem higroscopicidade, é inodoro, insípido e irritante. Quimicamente é denominado ácido 2-(3-benzoilfenil) propiónico.. A sua fórmula molecular é  $C_{16}H_{14}O_3$ , a que corresponde 75,57% de Carbono; 5,55% de Hidrogénio e 18,88% de Oxigénio, e uma massa molecular de 254,29. Existem descritos vários métodos para a síntese do KTP (Liversidge, 1993). De acordo com a da bibliografia, o ponto de fusão varia no intervalo de 91 – 97 °C (Liversidge, 1993; Merck, 2005).

O KTP é um ácido fraco, com uma constante de dissociação ( $pK_a$ ) compreendida entre 4,23 e 5,02, dependendo da fonte (Liversidge, 1993). Pouco solúvel em água  $\approx 0,13 \text{ mg/ml}^{-1}$  (Mura *et al.*, 1998), é solúvel em grande parte dos solventes orgânicos – acetona, acetato de etilo, benzeno, clorofórmio, dimetilformamida, éter, etanol, entre outros – e soluções alcalinas (Liversidge, 1993). A sua solubilidade pode ser aumentada usando soluções tampão com pH acima do seu  $pK_a$  (Dondoni *et al.*, 1986). Em solução aquosa alcalina o KTP exhibe um máximo de absorção a 261 nm.

### **1. 3. 2. 2. Propriedades Farmacológicas**

As características farmacológicas do KTP são semelhantes às do IBP no respeitante ao centro quiral. Por outro lado, de acordo com Jamali e Brocks (1990), os enantiómeros presentes na mistura racémica não se interconvertem. As propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas já foram demonstradas no homem, animais e estudos *in vitro* (Ballerini *et al.*, 1986; Matucci-Cerinic e Casini, 1988; Chi e Jun, 1991; Panus *et al.*, 1997).

### **1. 3. 2. 3. Indicações Terapêuticas**

As indicações preferenciais do KTP estão fundamentalmente relacionadas com o sistema músculo-esquelético como anti-inflamatório e analgésico. É usado no tratamento da artrite e reumatismo (AHFS, 2005) e em situações de dor aguda leve/moderada da dismenorreia, post-parto e odontológica entre outras.

### **1. 3. 2. 4. Farmacocinética e Metabolismo**

O KTP é rapidamente absorvido após administração oral e os picos plasmáticos são atingidos ao fim de 1-2 horas. A presença de alimentos reduz a taxa de absorção, Liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (99%) e a sua semi-vida biológica é de cerca de 2 horas. Contudo, é observada uma semi-vida ligeiramente mais elevada nos indivíduos idosos (Jamali e Brocks, 1990). O KTP é metabolizado no fígado e excretado na urina. A excreção é rápida e completa (menos de 1% não metabolizado) como ácido glucurónico (Jamali e Brocks, 1990). Os indivíduos com problemas renais eliminam o fármaco mais lentamente.

### **1. 3. 2. 5. Efeitos Adversos**

A administração oral do KTP pode provocar irritação gástrica e efeitos renais adversos. Estes efeitos secundários são reduzidos quando o fármaco é ingerido com alimentos, leite ou antiácidos. O KTP pode causar retenção de líquidos e aumentar as concentrações plasmáticas de creatinina. Usualmente, esses efeitos são transitórios e ocorrem na ausência de sintomas, sendo mais comuns em indivíduos tratados com diuréticos ou com mais de 60 anos de idade. A função renal nesses doentes deve ser monitorizada (Goodman, 2006).

### **1. 3. 2. 6. Interações Medicamentosas**

A administração oral do KTP pode provocar irritação gástrica e efeitos renais adversos. Estes efeitos secundários são reduzidos quando o fármaco é ingerido com alimentos, leite ou antiácidos. O KTP pode causar retenção de líquidos e aumentar as concentrações plasmáticas de creatinina. Usualmente, esses efeitos são transitórios e ocorrem na ausência de sintomas, sendo mais comuns em indivíduos tratados com diuréticos ou com mais de 60 anos de idade. A função renal nesses doentes deve ser monitorizada (Goodman, 2006).

### **1. 3. 2. 7. Dosagem e Administração**

A via de administração oral é a mais usual para o KTP podendo também ser administrado pelas vias rectal, intramuscular e tópica (INT, 2005). A dose inicial recomendada é 25 mg. Estão disponíveis, comercialmente, cápsulas de 25, 50 e 75 mg; cápsulas de libertação prolongada – 100, 150 e 200 mg; comprimidos de 12,5 mg e comprimidos de libertação prolongada de 200 mg (INT, 2005; AHFS, 2005). A segurança e eficácia não estão estabelecidas em pediatria; daí que este fármaco não deve ser administrado em crianças (AHFS, 2005).

### **1. 3. 2. 8. Mecanismo de Acção**

O mecanismo de acção do KTP não está totalmente estabelecido mas, tal como todos os AINEs deverá estar relacionado com a inibição da síntese das prostaglandinas. Apesar de ser um inibidor da cicloxigenase, aparentemente estabiliza as membranas lisossómicas e pode antagonizar as acções da bradicinina (Goodman, 2006).



A LAC é amplamente utilizada na tecnologia farmacêutica como diluente para cápsulas e comprimidos e, segundo Panomsuk e col. (1995, 1995a), não interfere com os mecanismos de cedência das substâncias activa.

Existem disponíveis no mercado vários tipos de LAC que se diferenciam pelas suas propriedades físicas. A selecção criteriosa do tipo a ser usado deve ser realizado de acordo com a forma farmacêutica a ser produzida (Çelik e Okutgen, 1993).

#### **1. 4. 2. $\beta$ -ciclodextrina**

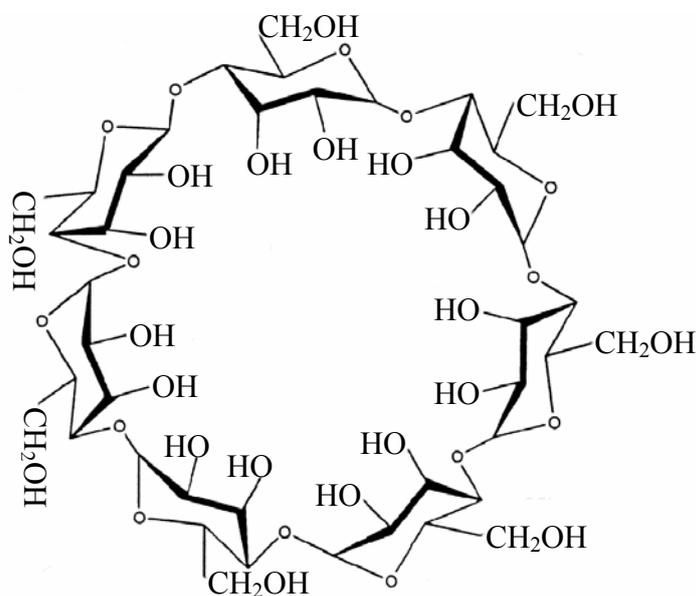
Por tratamento do amido com uma enzima – *amilase* do *Bacillus macerans* – ocorre a formação de uma mistura de *ciclodextrinas*, – polissacarídeos de baixo peso molecular, pertencentes à classe geral denominada por *oligosacarídeos*.

A  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD;  $C_{42}H_{70}O_{35}$ ; peso molecular 1135) é uma molécula de estrutura rígida composta de sete unidades de D-(+)-glucopiranosose unidas através de ligações  $\alpha(1\rightarrow4)$  glucosídicas (Figura I-26). Apesar da face interna da cavidade da molécula ser hidrofóbica, a face externa é hidrofílica como resultado da disposição dos grupos hidroxilo. A forma estrutural das ciclodextrinas permite o acomodamento, no seu interior, de moléculas de diversos tipos formando complexos de inclusão.

A  $\beta$ -CD tem um ponto de fusão compreendido entre 255 e 265°C (Challa *et al.*, 2005). Apresenta-se como um pó fino cristalino, branco, inodoro e adocicado. É menos solúvel em água (1,85 g/100 ml) do que a LAC, e a sua solubilidade está condicionada pela temperatura. É praticamente insolúvel em solventes orgânicos – acetona, etanol, cloreto de metileno

Para além do seu conhecido uso na formação de complexos de inclusão com interesse farmacêutico (Loftsson, 1999), a possibilidade de actuar como ligante ou diluente em formulações orais em processos de CD ou granulação por via húmida, tem sido referida (Sangalli *et al.*, 2001). A administração por via oral da  $\beta$ -CD tende a formar metabolitos

atóxicos, contrariamente ao que sucede quando administrada por via parenteral (Challa *et al.*, 2005).



**Figura I-26.** Representação química da  $\beta$ -CD.

### 1.4.3. Talco

O talco é um silicato de magnésio purificado e hidratado  $[\text{Mg}_6(\text{Si}_2\text{O}_5)_4(\text{OH})_4]$  que pode conter pequenas quantidades de silicato de alumínio e ferro. Apresenta-se como um pó cristalino muito fino, cor branco acinzentado, inodoro e impalpável. É praticamente insolúvel em ácidos e bases diluídas, solventes orgânicos e água. É incompatível com compostos de amónio quaternário.

O talco é um silicato de magnésio purificado e hidratado  $[\text{Mg}_6(\text{Si}_2\text{O}_5)_4(\text{OH})_4]$  que pode conter pequenas quantidades de silicato de alumínio e ferro. Apresenta-se como um pó cristalino muito fino, cor branco acinzentado, inodoro e impalpável. É praticamente insolúvel em ácidos e bases diluídas, solventes orgânicos e água. É incompatível com compostos de amónio quaternário.

#### **1. 4. 4. Estearato de Magnésio**

O Estearato de Magnésio (Est.Mg), com peso molecular de 591,34 e ponto de fusão variável de 73°-110°C, é um composto de magnésio misturado com ácidos orgânicos obtidos de óleos e consiste numa mistura, em proporções variáveis, de estearato de magnésio ( $C_{36}H_{70}MgO_4$ ) e palmitato de magnésio ( $C_{32}H_{70}MgO_4$ ). Apresenta-se como um pó fino, branco, precipitado ou pulverizado, impalpável, de baixa densidade aparente e com odor e gosto característico. É praticamente insolúvel em etanol, éter e água, e ligeiramente solúvel em benzeno ou etanol aquecidos. O Est.Mg é incompatível com ácidos e bases fortes e sais de ferro. Não deve misturar-se com materiais fortemente oxidantes. É estável mas deve conservar-se em recipientes bem fechados e em lugares frios e secos.

O Est.Mg é utilizado principalmente como lubrificante em cápsulas e comprimidos, em concentrações entre 0,25 e 2,0% (Zuurman *et al.*, 1999; Roberts *et al.*, 2004), embora também possa ser usado em cosmética e em produtos alimentares. Pelo facto do Est.Mg ser hidrofóbico o seu excesso, em formulações sólidas, pode retardar a dissolução dos fármacos, diminuir a dureza dos comprimidos ou aumentar a friabilidade. O tempo de mistura deve ser também controlado, uma vez que pode provocar aumento de variabilidade do processo e diminuição na velocidade de dissolução (Bolhuis *et al.*, 1980; Sheikh-Salem e Fell, 1981; Wang e Chowhan, 1990).

### **1. 5. Objectivos Gerais e Breve Descrição da Dissertação**

O principal objectivo do presente trabalho consiste no desenvolvimento e avaliação do comportamento *in vitro* e *in vivo* de formulações contendo fármacos modelos – IBP ou KTP – e polímeros celulósicos – MC, HPC e HPMC – com a finalidade de estudar a influência destes últimos na obtenção de sistemas de libertação prolongada, de grande importância na terapêutica moderna.

Relacionados com o principal objectivo referido anteriormente, podem ser referidos os seguintes objectivos parcelares:

- Identificação e caracterização dos fármacos, polímeros e outros componentes indispensáveis às formulações, por técnicas analíticas rigorosas, em estudos com polímeros celulósicos.
- Avaliação da aplicabilidade de polímeros celulósicos no desenvolvimento de formulações de libertação prolongada contendo fármacos pouco solúveis. Na realidade, os estudos com polímeros celulósicos têm sido na sua grande maioria realizados com a HPMC.
- Avaliação de misturas de polímeros celulósicos, em várias proporções, em formulações de libertação prolongada e respectiva optimização.
- Estudos de cintigrafia gama *in vitro* e *in vivo* que demonstrem que os sistemas matriciais estudados permitem um efeito prolongado e uma redução da frequência de administração do fármaco.

O presente trabalho foi organizado com base nos objectivos preconizados e encontra-se dividido em oito capítulos, subdivididos em vários subcapítulos da seguinte forma:

No *Capítulo I*, intitulado CONSIDERAÇÕES GERAIS, são apontados vários conceitos teóricos relacionados com os principais agentes gelificantes, utilizados na formulação de sistemas de libertação prolongada em que se sustenta o desenvolvimento do trabalho experimental apresentado nos *Capítulos IV e V*. São descritas também as características físico-químicas dos fármacos (ibuprofeno ou cetoprofeno), diluentes (lactose ou  $\beta$ -ciclodextrina) e lubrificantes como o talco e o estearato de magnésio.

No *Capítulo II*, denominado VALIDAÇÃO DE MÉTODOS DE DOSEAMENTO DOS FÁRMACOS: IBUPROFENO E CETOPROFENO, são descritos de forma simples, as determinações realizadas de modo a validar o método de doseamento por ultravioleta e cromatografia líquida de alta pressão. Estes métodos validados foram utilizados posteriormente em quase todas etapas do trabalho experimental apresentado nos capítulos subsequentes.

No *Capítulo III*, designado ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO, os fármacos foram caracterizados estrutural e conformacionalmente e procedeu-se à utilização de diferentes técnicas analíticas para detectar e caracterizar eventuais interacções entre os fármacos e os excipientes, o que permitiu interpretar melhor alguns resultados apresentados nos capítulos posteriores.

No *Capítulo IV*, FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDOS MATRICIAIS, é apresentado o método mediante o qual foi possível a preparação dos comprimidos, o controlo da sua qualidade, assim como todos os ensaios prévios que conduziram, com sucesso. À realização dos ensaios de dissolução *in vitro*; resultados estes que foram utilizados na determinação das cinéticas de libertação e no desenvolvimento do trabalho experimental apresentado no capítulo subsequente.

O *Capítulo V*, intitulado DESENVOLVIMENTO, OPTIMIZAÇÃO E AVALIAÇÃO *IN VITRO* DE FORMULAÇÕES DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA, corresponde ao desenvolvimento e caracterização dos comprimidos matriciais contendo misturas de polímeros com grau de viscosidade baixa (MC ou HPC) e polímeros de viscosidade elevada (HPMC) em diferentes proporções. A partir dos resultados obtidos nos ensaios de dissolução foram seleccionadas as formulações em que os perfis de dissolução mais se ajustam com um comportamento de libertação prolongada.

No *Capítulo VI*, assinalado como ESTABILIDADE DOS COMPRIMIDOS MATRICIAIS, as formulações seleccionadas no capítulo anterior, foram submetidas a uma avaliação da estabilidade dos fármacos durante o armazenamento, em diferentes condições de temperatura e humidade, mediante várias técnicas previamente descritas.

O *Capítulo VII*, faz referência a ESTUDOS DE CINTIGRAFIA GAMA NA ANÁLISE DO COMPORTAMENTO DOS COMPRIMIDOS MATRICIAIS, com o intuito de avaliar o comportamento *in vitro/in vivo* de sistemas de libertação prolongada previamente seleccionados, de entre todos os preparados, através de um radiofármaco.

Por último, o *Capítulo VIII*, apresenta as CONCLUSÕES GERAIS obtidas e uma reflexão relativa ao interesse dos resultados apresentados nesta dissertação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHFS Drug information - Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2005.
- ÅKERHOLM, M. [et al.] - Characterization of the crystalline structure of cellulose using static and dynamic FT-IR spectroscopy. **Carbohydr. Res.** 339 (2004) 569-578.
- ALFREY, T. [et al.] - Diffusion in glass polymers. **J. Polym. Sci. part C** 12 (1966) 249-261.
- ALMEIDA, P.F. e ALMEIDA, A.J. - Cross-linked alginate-gelatine beads: a new matrix for controlled release of pindolol. **J. Control. Rel.** 97 (2004) 431-439.
- AL-SAIDAN, S.M. [et al.] - In vitro and in vivo evaluation guar gum matrix tablets for oral control release of water-soluble of diltiazem hydrochloride. **AAPS Pharm. Sci. Tech.** 6 (2004) E14-E21.
- ATALLA, R.H. e VANDERHART, D.L. - The role of solid state <sup>13</sup>C NMR in studies of the nature of native celluloses. **Solid-State Nucl. Magn. Reson.** 15 (1999) 1-19.
- BABU, G.V.M.M. [et al.] - Evaluation of modified gum karaya as carrier for the dissolution enhancement of poorly water-soluble drug nimodipine. **Int. J. Pharm.** 234 (2002) 1-17.
- BABU, G.V.M.M. [et al.] - Nimesulide-modified gum karaya solid mixtures: preparation, characterization, and formulation development. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 29 (2003) 855-864.
- BAILEY, F.E. e KOLESKY, J.V. - Poly(ethylene oxide). London: Academic Press: 1976.
- BALLERINI, R. [et al.] - Study on the absorption of ketoprofen topically administered in man: comparison between tissue and plasma levels. **Int. J. Clin. Pharm. Res.** 6 (1986) 69-72.
- BATRA, V. [et al.] - Sustained release of ferrous sulfate from polymer-coated gum arabica pellets. **J. Pharm. Sci.** 83 (1994) 632-635.
- BAVEJA, S.K. [et al.] - Zero-order release hydrophilic matrix tablets of  $\beta$ -adrenergic blockers. **Int. J. Pharm.** 39 (1987) 39-45.
- BEMILLER, J.N. - Encyclopaedia of Polymer Science and Engineering, New York: Wiley, Vol. 7, 1986. p. 601.
- BERNER, B. e DINH, S. - Fundamental concepts in controlled release. In *Treatise on Controlled Drug Delivery; Fundamentals, Optimization, Applications*, Kydonieus, A., Ed.; Mercel Dekker: New York, 1992. p. 1-35.
- BETTINI, R. [et al.] - Swelling and drug release in hydrogel matrices: polymer viscosity and matrix porosity effects. **Eur. J. Pharm. Sci.** 2 (1994) 213-219.
- BHARDWAJ, T.R. [et al.] - Natural gums and modified natural gums as sustained-release carriers. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 26 (2000) 1025-1038.
- BLANCH, H.W. e WIKE, C.R. - Sugars and chemicals from cellulose. **Review Chemical Engineering** 1 (1982) 71-118.
- BOLHUIS, G.K. [et al.] - Mixing action and evaluation of tablet lubricants in direct compression. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 6 (1980) 573-589.
- BONFERONI, M.C. [et al.] - Characterization of a diltiazem-lambda carrageenan complex. **Int. J. Pharm.** 200 (2000) 207-216.
- BOTTENBERG, P. [et al.] - Development and testing of bioadhesive, fluoride-containing slow-release tablets for oral use. **J. Pharm. Pharmacol.** 43 (1991) 457-464.

- BULÉON, A. [et al.] - Starch granules: structure and biosynthesis. **Int. J. Biol. Macromolecules** 23 (1998) 85-112.
- BURI, P. - Définition et classification des systèmes matriciels. **STP Pharma** 3 (1987) 193-199.
- BURI, P. e DOELKER, E. - Formulation des comprimés à libération prolongée II. Matrices hydrophiles. **Pharm. Acta Helv.** 55 (1980) 189-197.
- CAMPOS-ALDRETE, M.E. e VILLAFUERTE-ROBLES, L. - Influence of the viscosity degree and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 43 (1997) 173-178.
- CARSTENSEN, J.T. [et al.] - Bonding mechanisms and hysteresis areas in compression cycle plots. **J. Pharm. Sci.** 70 (1981) 222-223.
- CEBALLOS, A. [et al.] - Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. **II Farmaco** 60 (2005) 913-918.
- ÇELIK, M. e OKUTGEN, E.A. - Feasibility study for the development of a prospective compaction functionality test and the establishment of a compaction data bank. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 19 (1993) 2309-2334.
- CHALLA, R. [et al.] - Cyclodextrins in drug delivery: An Updated Review. **AAPS Pharm. Sci. Tech.** 6 (2005) E329-E357.
- CHAN, L.W. [et al.] - Anti-tack action of polyvinylpyrrolidone on hydroxypropylmethylcellulose solution. **Chem. Pharm. Bull.** 51 (2003) 107-112.
- CHI, S.C. e JUN, H.W. - Release rates of ketoprofen from poloxamer gels in a membraneless diffusion cell. **J. Pharm. Sci.** 80 (1991) 280-283.
- CHEBLI, C. e CARTILIER, L. - Effect of some physical parameters on the sustained drug-release properties of substituted amylose matrices. **Int. J. Pharm.** 193 (2000) 167-173.
- CHUKWU, A. - Studies on detarium microcarpum gum. Part 3. In vitro release of prolonged chlorpheniramine maleate tablets. **STP Pharm. Sci.** 4 (1994) 404-408.
- COX, P.J. [et al.] - Development and evaluation of a multiple-unit release oral sustained release dosage form for S(+)-ibuprofen: preparation and release kinetics kinetics. **Int. J. Pharm.** 193 (1999) 73-84.
- CROSS, C.F. e BEVAN, E.J. - Researches on cellulose. I, II, III 2nd. Ed. London: Longmans, Green, and co, 1901, 1906, 1912, p: ix-180, -xi 184, -x 173.
- CROWLEY, M.M. [et al.] - Physical-chemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and holt melt extrusion. **Int. J. Pharm.** 269 (2004) 509-522.
- CRYER, B. e FELDMAN, M. - Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Am. J. Med.** 104 (1998) 413-421.
- DAVID, H. e HON, S. - Cellulose: A random walk along its historical path. **Cellulose** 1 (1994) 1-25.
- DAVIDSON, T.C. [et al.] - Variations in the fibre repeat between samples of cellulose I from different sources. **Carbohydr. Res.** 339 (2004) 2889-2893.
- DAVIES, N.M. - Clinical Pharmacokinetics of ibuprofen: the first 30 years. **Clin. Pharmacokinet.** 34 (1998) 101-154.
- DESAI, J. [et al.] - Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. **Int. J. Pharm.** 308 (2006) 115-123.

- DIMITROV, M. e LAMBOV, N. - Study of verapamil hydrochloride release from compressed hydrophilic polyox-WSR tablets. **Int. J. Pharm.** 189 (1999) 105-111.
- DINAND, E. [et al.] - Mercerization of primary wall cellulose and its implication for the conversion of cellulose I → cellulose II. **Cellulose** 9 (2002) 7-18.
- DONDONI, A. [et al.] - Studies on the actual and potential impurities in ibuprofen. **Il farmaco** 41 (1986) 237-244.
- DOW COMMERCIAL INFORMATION - Methocel Cellulose Ethers in *Technical*. The Dow Chemical Company, 2002. p:1-30.
- EBUBE, N.K. e JONES, A.B. - Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers. **Int. J. Pharm.** 272 (2004) 19-27.
- EFENTAKIS, M. [et al.] - Effects of excipients on swelling and drug release from compressed matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 23 (1997) 107-112.
- EFENTAKIS, M. e VLACHOU, M. - Evaluation of high molecular weight poly (oxyethylene) (polyox) polymer: studies of flow properties and release rates of furosemide on captopril from controlled-release hard gelatin capsules. **Pharm. Dev. Tech.** 5 (2000) 339-346.
- EL-GAZAYERLY, O.N. - Release of pentoxifylline from xanthan gum matrix tablets. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 29 (2003) 241-246.
- EMA - The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Veterinary Medicines Evaluation Unit "Committee for Veterinary Medicinal Products" Ketoprofen. EMA/MRL/076/96-Final. March. 1996.
- EMSLEY, A.M. e STEVENS, G.C. - Kinetics and mechanisms of the low temperature degradation of cellulose. **Cellulose** 1 (1994) 26-56.
- ENGELHARDT, J. - General Introduction on cellulose: sources, industrial derivatives and commercial application of cellulose. **Carbohydr. Eur.** 12 (1995) 5-14.
- EUROPEAN PHARMACOPOEIA (Eur. Ph.) - 5<sup>th</sup> edition. Council of Europe, Strasbourg, 2005.
- FAN, L.T. [et al.] - The nature of lignocellulosics and their pretreatments for enzymatic hydrolysis. **Adv. Biochem. Engineering** 23 (1982) 157-187.
- FAO/WHO - Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-fifth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 1990, No. 789.
- FASSIHI, R. [et al.] - Application of response surface methodology to design optimization in formulation of a typical controlled release system. **Drugs Made Ger.** 39 (1996) 122-126.
- FEILE, I. [et al.] - Search for lactose substitutes. 5<sup>th</sup> *World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*. Geneva, 27 – 30 March, 2006. CD ROM. p. 24.
- FELLER, R.L. e WILT, M. - Evaluation of cellulose ethers for conservation. *The Getty Conservation Institute*, 1990.
- FENGEL, D. e WEGENER, D. - Wood: Chemistry, Ultrastructure, Reactions. New York: Walter de Gruyter.; 1989, p: 66-105.
- FERREIRA, L. [et al.] - Evaluation of poly(2-hydroxyethyl methacrylate) gels as drug delivery systems at different pH values. **Int. J. Pharm.** 194 (2000) 169-180.

- GANDER, B. [et al.] - Matrices à libération contrôlée par le gonflement du polymère. Part II: Préparation des systèmes médicamenteux et analyse de la cinétique de libération. **Pharm. Acta Helv.** 61 (1986) 178-184.
- GEISSLINGER, G. [et al.] - Pharmacokinetics of *S*(+)- and *R*(-)-ibuprofen in volunteers and first clinical experience of *S*(+)-ibuprofen in rheumatoid arthritis. **Eur. J. Clin. Pharmacol.** 38 (1990) 493-497.
- GERAGHTY, M.A e HEALY, A.M. - Procced. 17<sup>th</sup> Pharmaceutical Technology Conference and Exhibition, Vol.1, 1998. p:218-232.
- GILBERT, R.D. e KADLA, J.F. - Polysaccharides-cellulose, In: *Biopolymers from Renewable Resources*, Kaplan, D.L. Eds, Springer, Berlin, New York: 1998, Chapter 3, p:54.
- GODET, P. - Fermentation of polysaccharide gums. **Process Biochem.** 8 (1973) 33.
- GOMBOTZ, W.R. e WEE, S.F. - Protein release from alginate matrices. **Adv. Drug Del. Reviews** 31 (1998) 267-285.
- GOODMAN, A.G. - The pharmacological basis of therapeutic. 11<sup>a</sup> Edition, 2006.
- GROVE, J. [et al.] - The effect of vehicle viscosity on the ocular bioavailability of L-653328. **Int. J. Pharm.** 66 (1990) 23-28.
- GU, J.-M. [et al.] - Binding of acrylic polymers to mucin/epithelial surfaces: structure-property relationships. **Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.** 5 (1998) 21-67.
- GÜMÜSKAYA, E. [et al.] - The effects of various pulping conditions on crystalline structure of cellulose in cotton linters. **Polym. Degrad. Stab.** 81 (2003) 559-564.
- GUO, J. [et al.] - Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers. **Pharm. Sci. Tech. Today**, 6 (1998) 254-261.
- GUPTA, V.K. - Controlled-release tablets from carrageenans: effect of formulation, storage and dissolution factors. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 51 (2001) 241-248.
- GÜRISOY, A. [et al.] - Controlled drug delivery systems. **J. Control. Rel.** 14 (1990) 187-188.
- GUSTAFSSON, C. [et al.] - Characterisation of particle properties and compaction behaviour of hydroxypropylmethylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. **Eur. J. Pharm. Sci.** 9 (1999) 171-184.
- HERCEGOVA, A. e POLONSKY, J. - Determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in biological fluids. **Pharmazie** 54 (1999) 479-486.
- HIGGINIS, J.D. [et al.] - Ibuprofen In: *Analytical Profiles of Drug Substances*, New York, Florey, K. Ed. Vol. 27. Academic Press, 2001. p: 265-299.
- HIGUCHI, T. - Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. **J. Pharm. Sci.** 50 (1961) 874-875.
- HIGUCHI, T. - Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. **J. Pharm. Sci.** 52 (1963) 1145-1149.
- HOLTE, Ø. [et al.] - Sustained release of water-soluble drug from directly compressed alginate tablets. **Eur. J. Pharm. Sci.** 20 (2003) 403-407.
- HSIUE, G. [et al.] - Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) film as a drug delivery system for pilocarpine. **Biomaterials** 22 (2001) 1763-1769.
- HUANG, L.L. e SCHWARTZ, J.B. - Studies on drug release from a carbomer tablet matrix. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 21 (1995) 1487-1501.

- ICH - International Conference on Harmonization, Quality of prolonged release oral solid dosage forms, Guidelines Eudra/Q/91/025/, 1991. p: 89-93.
- INT - Índice Nacional Terapêutico. Tupam Editores, 2005.
- JÄHN, A. [*et al.*] - Characterization of alkali treated flax fibres by means of FT Raman spectroscopy and environmental scanning electron microscopy. **Spectrochim. Acta Part A** 58 (2002) 2271-2279.
- JAMALI, F. [*et al.*] - Pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in humans following oral administration of tablets with different absorption rate. **Pharm. Res.** 5 (1988) 40-43.
- JAMALI, F. [*et al.*] - Human pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers following different doses and formulations: intestinal chiral inversion. **J. Pharm. Sci.** 81 (1992) 221-225.
- JAMALI, F. e BROCKS D.R. - Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. **Clin. Pharmacokinet.** 19 (1990) 197-217.
- JEANES, A.R. [*et al.*] - A new hydrocolloid polyelectrolyte produced from glucose by bacterial fermentation. **J. Appl. Polym. Sci.** 5 (1961) 519-526.
- JOHNSON, I.S. [*et al.*] - Foreign body pulmonary granulomas in an abuser of nasally inhaled drugs. **Pediatrics** 88 (1991) 159-161.
- KANEKO, K. [*et al.*] - Application of gel formation for taste masking. **Chem. Pharm. Bull.** 45 (1997) 1063-1068.
- KEARY, C.M. - Characterization of METHOCEL cellulose ethers by aqueous SEC with multiple detectors. **Carbohydr. Polym.** 45 (2001) 239-303.
- KEPP, D.R. [*et al.*] - Simultaneous quantitative determination of the major phase I and II metabolites of ibuprofen in biological fluids by high-performance liquid chromatography on dynamically modified silica. **J. Chromat. B: Biomed. Sci. Applications** 696 (1997) 253-241.
- KHAN, G.M. e JIABI, Z. - Studies on drug release kinetics from ibuprofen-carbomer hydrophilic matrix tablets: influence of co-excipients on the release rate of the drug. **J. Control. Rel.** 57 (1999) 197-203.
- KIM, H. e FASSIHI, R. - A new ternary polymeric matrix system for controlled drug delivery of highly soluble drugs: I. Diltiazem hydrochloride. **Pharm. Res.** 14 (1997) 1415-1421.
- KISLALIOGLU, M. S. [*et al.*] - Physical characterization and dissolution properties of ibuprofen: Eudragit coprecipitates. **J. Pharm. Sci.** 80 (1991) 799-804.
- KLEMM, D. [*et al.*] - Comprehensive Cellulose Chemistry. *Weinheim*: Wiley-VCH, 1998.
- KLEMM, D. [*et al.*] - In Comprehensive Cellulose Chemistry. *Weinheim*: Wiley-VCH, 2 (1998a) 101-102.
- KLEMM, D. [*et al.*] - Cellulose nitrate. In Comprehensive Cellulose Chemistry. *Weinheim*: Wiley-VCH, 1998b. p: 145-165.
- KOMPELLA, M.K. e LAMBROS, J. - Micromechanical characterization of cellulose fibers. **Polym. Test.** 21 (2002) 523-530.
- KONDO, T. - Hydrogen bonds in regioselectively substituted cellulose derivatives. **J Polym. Sci. Polym. Phys.** 32 (1994) 1229-1236.
- KOVÁCS, B. e MERÉNY, G. - Evaluation of tack behaviour of coating solutions. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 16 (1990) 2302-2323.
- KRÄSSIG, H.A. - Cellulose - Structure, Accessibility, and Reactivity. *Amsterdam: Gordon & Breach Publishers*, 1993.

- KRISTMUNDSDOTTIR, T. [et al.] - Chitosan matrix tablets: the influence of excipients on drug release. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 21 (1995) 1591-1598.
- KUMAR, V. e BANKER, G.S. - Chemically-modified cellulosic polymers. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 19 (1993) 1-31.
- LABHASETWAR, V. [et al.] - Studies on some crystalline forms of ibuprofen. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 19 (1993) 631-641.
- LAVASANIFAR, A. [et al.] - Microencapsulation of theophylline using ethyl cellulose: in vitro drug release and kinetic modelling. **J. Microencapsul.** 14 (1997) 91-100.
- LENAERTS, V. [et al.] - Cross-linked high amylose starch for controlled release of drugs: Recent advances. **J. Control. Rel.** 53 (1998) 225-234.
- LEO, E. [et al.] - Surface drug removal ibuprofen-loaded PLA microspheres. **Int. J. Pharm.** 196 (2000) 1-9.
- LEVIS, K.A. [et al.] - Effect of buffer media composition on the solubility and effective permeability coefficient of ibuprofen. **Int. J. Pharm.** 253 (2003) 49-59.
- LI, C.L. [et al.] - The use of hypromellose in oral drug delivery. **J. Pharm. Pharmacol.** 57 (2005) 533-546.
- LI, X. [et al.] - The swelling behavior and network parameters of guar gum/poly(acrylic acid) semi-interpenetrating polymer network hydrogels. **Carbohydr. Polym.** 309 (2006) 25-37.
- LIEW, C.V. [et al.] - Evaluation of sodium alginate as drug modifier in matrix tablets. **Int. J. Pharm.** 309 (2005) 25-37.
- LIN, W. [et al.] - Pharmacokinetic interaction of ibuprofen enantiomers in rabbits. **J. Pharm. Pharmacol.** 56 (2004) 317-321.
- LIU, J. [et al.] - Release of theophylline from polymer blend hydrogels. **Int. J. Pharm.** 298 (2005) 117-125.
- LIVERSIDGE, G.G. - Ketoprofen: in *Analytical Profiles of Drug Substances*, Florey, K. Ed.; Vol. 22, Academic Press: New York, London, 1993.
- LLORENS, O. [et al.] - Differential binding mode of diverse cyclooxygenase inhibitors. **J. Mol. Graph. Model.** 20 (2002) 359-371.
- LOFTSSON, T. - Pharmaceutical applications of  $\beta$ -cyclodextrin. **Pharm. Tech. Eur.** 11 (1999) 20-32.
- LONGER, M.A. e ROBINSON, S. - Sustained release drug delivery systems. In *Remington's Pharmaceutical Sciences*; 18<sup>th</sup> Ed.; Mark Easton: New York, 1990. p:1676-1693.
- MAGGI, L. [et al.] - High molecular weight polyethylene oxides (PEOs) as an alternative to HPMC in controlled release dosage forms. **Int. J. Pharm.** 195 (2000) 229-238.
- MALFROID, F. e BENTEJAC, R. - Formulation des comprimés à libération prolongée de type matrice hydrophile étude de dérivés cellulosiques. **Labo-Pharma-Probl. Techn.** 30 (1982) 727-734.
- MARTINDALE - Martindale: The Complete Drug Reference, 34<sup>th</sup> Edition. The Pharmaceutical Press, London, 2005.
- MATUCCI-CERINIC, M e CASINI, A. - Ketoprofen vs etofenamate in a controlled double-blind study evidence of topical effectiveness in soft tissue rheumatic pain. **Int. J. Clin. Pharm. Res.** 8 (1988) 157-160.
- MERCK - *The Merck Manual* 17<sup>th</sup> ed. New Jersey: Merck & CO., 2005.

- MOLDENHAUER, M. e NAIRN, J. - The control of ethyl cellulose microencapsulation using solubility parameters. **J. Control. Rel.** 22 (1992) 205-218.
- MOLLER, H. e SIEWERT, M. - FIP Guidelines for dissolution testing of solid oral products. **Pharm. Ind.** 57 (1996) 362-369.
- MORAIS DE OLIVEIRA, A.R. [et al.] - Stereoselective determination of the major ibuprofen metabolites in human urine by off-line coupling solid-phase microextraction and high-performance liquid chromatographic. **Anal. Chim. Acta** 538 (2005) 25-34.
- MORITA, R. [et al.] - Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS). I. Design of SCRS and its release controlling factor. **J. Control. Rel.** 63 (2000) 297-304.
- MORITA, R. [et al.] - Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS). II. In vitro and in vivo evaluation. **J. Control. Rel.** 68 (2000a) 115-120.
- MORITA, R. [et al.] - Development of a new dissolution test method for an oral controlled release preparation, the PVA swelling controlled release system (SCRS). **J. Control. Rel.** 90 (2003) 109-117.
- MULHBACHER, J. [et al.] - Cross-linked high amylose starch derivatives as matrices for controlled release of high drugs loadings. **J. Control. Rel.** 76 (2001) 51-58.
- MULHBACHER, J. [et al.] - Cross-linked high amylose starch derivatives for drug release II. Swelling properties and mechanistic study. **Int. J. Pharm.** 278 (2004) 231-238.
- MUNDAY, D.L. e COX, P.J. - Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydration, erosion and drug mechanisms. **Int. J. Pharm.** 203 (2000) 179-192.
- MURA, P. [et al.] - Interactions of ketoprofen and ibuprofen in solution and in solid state. **Int. J. Pharm.** 166 (1998) 189-203.
- MUZZARELLI, R.A.A. - Chitin. London: Pergamon Press, 1977. p:69.
- NAKANO, M. [et al.] - Sustained release of sulphamethizole from agar beads. **J. Pharm. Pharmacol.** 31 (1979) 869-872.
- NAKANO, M. e OGATA, A. - Examination of natural gums as matrices for sustained release of theophylline. **Chem. Pharm. Bull.** 32 (1984) 782-785.
- NEVELL, T.P. e ZERONIAN, S.H. - Cellulose chemistry and its applications: 1. Cellulose. In *Ellis Hardwood Ltd*; England, Nevell, T.P. & Zeronian, S.H. Eds. 1985, p: 15.
- NEWMAN, R.H. e DAVIDSON, T.C. - Molecular conformations at the cellulose-water interface. **Cellulose** 11 (2004) 23-32.
- NUNTHANID, J. [et al.] - Characterization of chitosan acetate as a binder for sustained release tablets. **J. Control. Rel.** 99 (2004) 15-26.
- ODEKU, O.A. e FELL, J.T. - Evaluation of karaya gum as a directly compressible matrix system for controlled release. **J. Pharm. Pharmacol.** 56 (2004) 1365-1370.
- ODEKU, O.A. e ITIOLA, O.A. - Evaluation of the effects of karaya gum on the mechanical and release properties of paracetamol tablets. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 29 (2003) 311-320.
- OFNER III, C.M. e KLECH-GELOTTE, C.M. - Gels and Jellies. In *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* Swarbrick, J., Boylan, J.C. 2<sup>nd</sup> Ed.; Marcel Dekker Inc: New York, 2002, Vol. 2, p:1338-1339.
- OH, S.Y. [et al.] - Crystalline structure of cellulose treated with sodium hydroxide and carbon dioxide by means of X-ray diffraction and FTIR spectroscopy. **Carbohydr. Res.** 340 (2005) 2376-2391.

- OH, S.Y. [et al.] - FTIR analysis of cellulose treated with sodium hydroxide and carbon dioxide. **Carbohydr. Res.** 340 (2005a) 417-428.
- OHARA, T. [et al.] - Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. **Int. J. Pharm.** 302 (2005) 95-102.
- OUNGBHO, K e MÜLLER, B. Chitosan sponges as sustained release drug carriers. **Int. J. Pharm.** 156 (1997) 229-237.
- PANOMSUK, S.P. [et al.] - A study of the hydrophilic cellulose matrix: effect of indomethacin and water-soluble additive on swelling properties. **Int. J. Pharm.** 126 (1995) 147-153.
- PANOMSUK, S.P. [et al.] - A study of the hydrophilic cellulose matrix: effect of indomethacin and water-soluble additive on release mechanisms. **Chem. Pharm. Bull.** 43 (1995a) 994-999.
- PANUS, P.C. [et al.] - Transdermal iontophoretic delivery of ketoprofen through human cadaver shin and in humans. **J. Control. Rel.** 44 (1997) 113-121.
- PARK, H. [et al.] - Mucoadhesive hydrogels effective at neutral pH. **Proc. Int. Symp. Control. Release Bioact. Mater.** 16 (1989) 217-218.
- PARK, H. e ROBINSON, J.R. - Mechanisms of mucoadhesion of poly(acrylic acid) hydrogels. **Pharm. Res.** 4 (1987) 457-464.
- PAUL, W. e SHARMA, C.P. - Chitosan, a drug carrier for the 21<sup>st</sup> century: a review. **STP Pharma Sci.** 10 (2000) 5-22.
- PAYEN, A. - Memoire sur la composition du tissu propre des plantes et du ligneux. *C. R.* 7 (1838) 1052-1125.
- PEKEL, N. [et al.] - Radiation crosslinking of biodegradable hydroxypropylmethylcellulose. **Carbohydr. Polym.** 55 (2004) 139-147.
- PEPPAS, N.A. [et al.] - Hydrogels in pharmaceutical formulations. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 50 (2000) 27-46.
- PEPPAS, N.A. e BURI, P.A. - Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. **J. Control. Rel.** 2 (1985) 257-275.
- PEPPAS, N.A. e SÉGOT-CHICQ, S. - Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux. II: Aspects fondamentaux de la diffusion des actifs dans des polymères. **STP Pharma** 1 (1985) 121-127.
- PICKER, K.M. - Matrix tablets of carrageenans. I. A compaction study. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 25 (1999) 329-337.
- PICKER, K.M. - Matrix tablets of carrageenans. II. Release behavior and effect of added cations. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 25 (1999a) 339-346.
- POHJA, S. [et al.] - Starch acetate as a tablet matrix for sustained drug release. **J. Control. Rel.** 94 (2004) 293-302.
- PRADO-FERNÁNDEZ, J. [et al.] - Quantitation of  $\kappa$ -,  $\iota$ - and  $\lambda$ -carrageenans by mid-infrared spectroscopy and PLS regression. **Anal. Chim. Acta** 480 (2003) 23-37.
- PRISTA, L.N. [et al.] - Tecnologia Farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. Volume I. 6<sup>a</sup> Edição. 2002. p:325-478.
- PUTTIPIPATKHACHORN, S. [et al.] - Drug physical state and drug-polymer interaction on drug release from chitosan matrix films. **J. Control. Rel.** 75 (2001) 143-153.

- QIAN, X. [et al.] - Atomic and electronic structures of molecular crystalline cellulose I<sub>β</sub>: A first principles investigation. **Macromolecules** 38 (2005) 10580-10589.
- QUI, Y. e ZHANG, G. - Research and developmental aspects of oral controlled-release dosage forms. In *Handbook of Pharmaceutical Controlled-Release Technology*, New York, Wise, D.L., Ed.; Marcel Dekker Inc. 2000. p: 465-503.
- QUINTANAR-GUERRERO, D. [et al.] - Relationship between the swelling process and the release of a water-soluble drug from a compressed swellable-soluble matrix of poly (vinyl alcohol). **Drug Dev. Ind. Pharm.** 25 (1999) 169-174.
- RAO, Y.M. [et al.] - Formulation and evaluation of diclofenac sodium using hydrophilic matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 27 (2001) 759-766.
- ROBERTS, M. [et al.] - Effect of lubricant type and concentration on the punch tip adherence of model ibuprofen formulations. **J. Pharm. Pharmacol.** 56 (2004) 299-305.
- RODRIGUEZ, C.F. [et al.] - Hydrophilic cellulose derivatives as drug delivery carriers. In *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*; New York, Wise, D.L., Ed.; Marcel Dekker Inc. 2000. p: 1-30.
- ROWE, R.C. [et al.] - Handbook of Pharmaceutical Excipients. 4<sup>th</sup> Ed. The Pharmaceutical Press, London, 2003.
- ROY, D.S. e RODERA, B.D. - Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. **Eur. J. Pharm. Sci.** 16 (2002) 193-199.
- SALAMAT-MILLER, N. [et al.] - The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. **Adv. Drug Deliv. Rev.** 57 (2005) 1666-1691.
- SALSA, T. [et al.] - Oral controlled-release dosage forms. Part 1. Cellulose ether polymers in hydrophilic matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 23 (1997) 929-938.
- SANGALLI, M.E. [et al.] - Influence of betacyclodextrin on the release of poorly soluble drugs from inert and hydrophilic heterogeneous polymeric matrices. **Biomaterials** 22 (2001) 2647-2651.
- SCHENZEL, K. [et al.] - New method for determining the degree of cellulose I crystallinity by means of FT Raman spectroscopy. **Cellulose** 12 (2005) 223-231.
- SCHENZEL, K. e FISCHER, ST. - NIR FT Raman spectroscopy – a rapid analytical tool for detecting the transformation of cellulose polymorphs. **Cellulose** 8 (2001) 49-57.
- SCHULTZ, P. [et al.] - New multiparticulate delayed release system. Part 2. Coating formulation and properties of free films. **J. Control. Rel.** 47 (1997) 191-199.
- SELINSKY, B.S. [et al.] - Structural analysis of NSAID binding by prostaglandin H<sub>2</sub> synthase: time-dependent and time-independent inhibitors elicit identical enzyme conformations. *Biochemistry*, 40 (2001) 5172-5180.
- SHAW, L.R. [et al.] - The effect of selected water-soluble excipients on the dissolution of paracetamol and ibuprofen. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 31 (2005) 515-525.
- SHEIKH-SALEM, M. e FELL, J.T. - The influence of magnesium on time dependent strength changes in tablets. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 7 (1981) 669-674.
- SIAHI, M.R. [et al.] - Design and evaluation of 1-and 3-layer matrices of verapamil hydrochloride for sustaining its release. **AAPS Pharm. Sci.Tech.** 6 (2005) E626-E632.
- SIEPMANN, J. e PEPPAS, N.A. - Modelling the drug release of delivery systems based on hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). **Adv. Drug Deliv. Rev.** 48 (2001) 139-157.

- SIMON, L.S. - Actions and toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Curr. Opin. Reumatol.** 7 (1995) 159-166.
- SKINNER, G.W. [et al.] - The evaluation of water soluble polymers in a phenylpropanolamine sustained release tablet formulation. **Pharm. Res.** 14 (1997) S14.
- SOLOMONIDOU, D. [et al.] - Effect of carbomer concentration and degree of neutralization on the mucoadhesive properties of polymers films. **J. Biomater. Sci. Polym. Ed.** 12 (2001) 1191-1205.
- SPARROW, S.A. e HALLAM, L.A. - Talc granulomas [letter] **Br. Med. J.** 303 (1991) 58.
- SRIAMORNSAK, P. [et al.] - Development of sustained release theophylline pellets coated with calcium pectinate. **J. Control. Rel.** 47 (1997) 221-232.
- SRIAMORNSAK, P. e NUNTHANID J. - Calcium pectinate gel beads for controlled release drug delivery: I. Preparation and in vitro release studies. **Int. J. Pharm.** 160 (1998) 207-212.
- STAHLY, G.P. e STARRETT, R.M. - In: *Chirality in Industry*, A.N. Collins, ed., 1997. p: 19-38.
- SUN, J.X. [et al.] - Physico-chemical and thermal characterization of cellulose from barley straw. **Polym. Degrad. Stab.** 88 (2005) 521-531.
- SUNGTHONGJEEN, S. [et al.] - Studies on pectins as potential hydrogel matrices for controlled-release drug delivery. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 25 (1999) 1271-1276.
- SWEETMAN, S.C. - Ed. Martindale: The complete drug reference, 33<sup>rd</sup> Edn. London: Pharmaceutical Press, 2002. p:1501.
- TAPIA-ALBARRAN, M. [et al.] - Effect of formulation and process variables on the release behaviour of amoxicillin matrix tablets. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 30 (2004) 901-908.
- TAPIA-ALBARRAN, M. e VILLAFUERTE-ROBLES, L. - Assay of amoxicillin sustained release from matrix tablets containing different proportions of Carbopol 971P NF. **Int. J. Pharm.** 273 (2004) 121-127.
- TEWIERIK, G.H.P. [et al.] - A new generation starch product as excipient in pharmaceutical tablets III. Parameters affecting controlled drug release from tablets based on high surface area retrograded pregelatinized potato starch. **Int. J. Pharm.** 157 (1997) 181-187.
- TEWIERIK, G.H.P. [et al.] - A new generation starch product as excipient in pharmaceutical tablets II. High surface area products in sustained release tablets. **J. Control. Rel.** 45 (1997a) 25-33.
- THANOO, B.C. [et al.] - Controlled release of oral drugs from crosslinked polyvinyl alcohol microspheres. **J. Pharm. Pharmacol.** 45 (1993) 16-20.
- THONART, P.H. [et al.] - Etude comparative de l'hydrolise enzymatique et de l'hydrolise para voie acide de la cellulose. **Holz Forschung** 37 (1983) 173-178.
- TIWARI, D. [et al.] - Evaluation of polyxyethylene homopolymers for buccal bioadhesive drug delivery device formulations. **AAPS Pharm. Sci.** 1 (1999) E13.
- TONNESEN, H.H. e KARLSEN, J. - Alginate in drug delivery systems. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 28 (2002) 621-630.
- TOTI, U.S. e AMINABHAVI, T.M. - Modified guar gum matrix tablet for controlled release of diltiazem hydrochloride. **J. Control. Rel.** 95 (2004) 567-557.
- USP XXIX - The United States Pharmacopoeia. 29<sup>th</sup> edition. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2006.

- VAITHIYALINGAM, S.R. [et al.] - Formulation and stability evaluation of ketoprofen sustained-release tablets prepared by fluid bed granulation with carbopol® 917p solution. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 28 (2002) 1231-1240.
- VAN VEEN, B. [et al.] - The effect of powder blend and tablet structure on drug release mechanisms of hydrophobic starch acetate matrix tablets. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 61 (2005) 149-157.
- VANE, J.R. e BOTTING, R.M. - Inflammation. **Inflammation Res.** 47 (Suppl. 2) (1998) S78-S87.
- VARMA, M. [et al.] - Release of diltiazem hydrochloride from hydrophilic matrices of polyethylene oxide and carbopol. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 30 (2004) 545-553.
- VAVRA I. - Ketoprofen. In *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*, A. J. Lewis, D. E. Furst (eds.), Marcel Dekker Inc., New York, USA, 1987. pp. 419 - 437.
- VÁZQUEZ, M.J. [et al.] - Influence of technological variables on release of drugs from hydrophilic matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 18 (1992) 1859-1874.
- VEIGA, F. - Medicamentos orais de libertação controlada. Comprimidos matriciais hidrofílicos. Coimbra [s.n]. Provas de aptidão Pedagógica Científica apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. 1989. p:19-38.
- VELASCO, M.V. [et al.] - Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. **J. Control. Rel.** 57 (1999) 75-85.
- VENDRUSCOLO, C.W. [et al.] - Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. **Int. J. Pharm.** 296 (2005) 1-11.
- WALLACE, J.W. - Cellulose derivatives and natural products utilized in pharmceutics. Cellulose chemistry. In Swarbrick, J. and Boylan, J.C. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker, Vol. 2, 1990, pp. 319-337.
- WAN, L.S.C. [et al.] - Relationship between swelling and drug release in a hydrophilic matrix. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 19 (1993) 1201-1210.
- WAN, L.S.C. e LIM, L.Y. - Drug release from heat-treated polyvinyl alcohol films. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 18 (1992) 1895-1906.
- WANG, P. [et al.] - Determination of ibuprofen in dog plasma by liquid chromatography and application in pharmacokinetic studies of an ibuprofen prodrug in dogs. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 38 (2005) 714-719.
- WELLING, P.G. Absorption of drugs. - In *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* Swarbrick, New York, J. & Boylan, J.C. Ed.; Marcel Dekker Inc. 2002, Vol. 1, p:8-22.
- YU, D.M. [et al.] - Viscoelastic properties of Poly(ethylene oxide) solution. **J. Pharm. Sci.** 83 (1994) 1443-1449.
- ZAMBITO, Y. e DI COLO, J. - Preparation and in vitro evaluation of chitosan matrices for colonic controlled drug delivery. **J. Pharm. Pharmaceut. Sci.** 6 (2003) 274-281.
- ZAMBITO, Y. e DI COLO, J. - Properties of chitosan/Poly(vinyl. Alcohol) films for drug controlled release. **J. Appl. Polym. Sci.** 96 (2005) 808-813.
- ZUURMAN, K. [et al.] - Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. **Int. J. Pharm.** 179 (1999) 107-115.

# ***CAPÍTULO II***

---

*VALIDAÇÃO DE MÉTODOS DE  
DOSEAMENTO DOS FÁRMACOS:  
IBUPROFENO E CETOPROFENO*



## **2. Introdução**

A selecção de uma metodologia analítica apropriada é de fundamental importância para proceder ao controlo de qualidade de uma substância activa ou forma farmacêutica. A tendência da indústria farmacêutica foi, desde sempre, produzir medicamentos com qualidade, eficácia e segurança; tal tendência tem levado à emissão de recomendações e à incorporação de requisitos que evoluíram até uma regulamentação rigorosa, tendo como objectivo primordial a implementação de técnicas analíticas específicas que permitam a identificação e quantificação das substâncias envolvidas na produção das formas farmacêuticas.

Na sequência dos esforços de controlo desenvolvidos no âmbito do controlo de qualidade surge o conceito de validação.

O primeiro registo do uso oficial do termo validação, encontra-se nas «Good Manufacturing Practices» – GMPs, que foram revistas e publicadas pela FDA em 1978. Em 1980, recebeu uma definição simples: *a validação é o estabelecimento da evidência documentada de que o desenvolvimento de um processo específico permite cumprir com o objectivo para o qual foi delineado.*

Mais tarde, em 1983, a FDA descreve a validação de processos como: *programa documentado que proporciona um alto grau de segurança de que um processo específico produzirá uma forma farmacêutica que satisfaz as especificações e atributos de qualidade pré-determinados.*

A validação de métodos analíticos tem sido definida durante muitos anos e pode afirmar-se que os conceitos continuam a evoluir e estão constantemente sob a consideração de organismos internacionais (ICH Q 2B, 1994; EURACHEM, 1998; NATA, 1998; NP EN ISO /IEC 17025, 2000; FDA, 2000; USP 29/NF24, 2006).

Algumas definições do conceito de validação têm sido relatadas por vários organismos internacionais e Farmacopeias, tais como:

➤ "*validação é a avaliação sistemática de um procedimento analítico para demonstrar que está sob as condições nas quais deve ser aplicado*", de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 1992);

➤ "*validação é o processo de definir uma exigência analítica e confirmar que o método sob investigação tem capacidade de desempenho consistente com o que a aplicação requer*", segundo o Eurachem Working Group (EURACHEM, 1998);

➤ "*validação é a confirmação por testes e apresentação de evidências objectivas de que determinados requisitos são preenchidos para uma determinada utilização*" (NP EN ISO/IEC 17025, 2000);

➤ por sua vez a Farmacopeia Americana (USP29/NF24, 2006) define a validação de métodos analíticos como sendo o "*processo que fornece uma evidência documentada de que o método realiza aquilo para o qual é indicado para fazer*".

Vários artigos e revisões bibliográficas têm surgido a público tendo por tema a validação de métodos analíticos. (Hubert *et al.*, 1999; McDonald, 1999; Ermer, 2001; Gaillandre *et al.*, 2002; Thompson *et al.*, 2002; Shabir, 2003; Dunge *et al.*, 2004; Bakshi e Singh, 2004; Ermer e Ploss, 2005). Tais publicações contêm: definições, procedimentos, parâmetros e estratégias de validação. Contudo, de um modo geral, os diversos conceitos apresentados, traduzem em sentido geral o mesmo, diferindo apenas na forma de o fazer como já tinha sido verificado por Chapman (1983).

O destaque dado à validação de métodos analíticos varia em função da área de aplicação, da concentração do analito, do objectivo do estudo e da natureza do método (ICH, 1994; 1995; 1996; US-FDA, 2000).

## **2. 1. Tipos de Validação**

Existem três tipos de validação de um método (Chow e Lin, 1995; Chapman *et al.*, 2000):

❖ *Validação Prospectiva*: estudo para demonstrar e estabelecer uma evidência documentada de que um método usado permite prever os resultados que dele se esperam;

❖ *Validação Retrospectiva*: sistema documentado para demonstrar e estabelecer uma evidência, assente em experiência e que permite afirmar que determinado método apresentará os resultados que dele se esperam;

❖ *Validação Concorrencial*: processo de validação que é executado durante a realização do método decorrente de alterações pontuais que aquele sofre.

*Revalidação*: repetição da validação do todo ou de parte de um método, derivado de alterações significativas do modo de obtenção ou controlo de um produto.

Tomando em atenção o exposto, a validação realizada na presente dissertação foi do tipo prospectiva.

### **2. 1. 2. Parâmetros Analíticos de Validação**

#### **2. 1. 2. 1. Selectividade**

A selectividade de um método analítico é a capacidade de avaliar, de forma inequívoca, as substâncias em análise na presença de componentes que podem interferir com a sua determinação numa amostra complexa.

Geralmente, a selectividade constitui o primeiro passo no desenvolvimento e validação de um método analítico e deve ser reavaliada continuamente durante a validação e subsequente uso do método. A selectividade pode ser obtida de várias maneiras, entre as quais avaliar a amostra isenta e a amostra adicionada da substância em análise e de eventuais produtos de

degradação. Nenhum interferente deve eluir no tempo de retenção da substância em análise (CODEX, 1995; ICH, 1995; Shabir, 2003).

### **2.1.2.2. Linearidade**

A linearidade de um método de dosagem é a sua capacidade de obter resultados directamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo determinado (ICH, 1995; Swartz e Krull, 1998; USP29/NF24, 2006). Este ensaio pode efectuar-se tanto sobre soluções padrão do analito, como sobre amostras que contenham concentrações crescentes do mesmo.

A determinação da linearidade compreende os seguintes passos:

- certificar de que o intervalo linear estabelecido abrange a concentração a determinar – para tal, são efectuados ensaios prévios com padrões;
- preparar uma gama de padrões do analito de concentrações crescentes (3 a 10 concentrações diferentes) – realizar o ensaio em triplicado;
- definir a curva de calibração que relaciona a concentração do analito com a resposta – absorvência, altura, área, entre outras – segundo a equação.

$$Y = AX + B \quad (\text{Eq.1})$$

onde:

onde  $Y$  representa a resposta,  $X$  a concentração,  $A$  o declive da curva e  $B$  a ordenada na origem – valor da resposta quando a concentração é nula.

- tratamento estatístico dos resultados analíticos destacando-se:

i) o coeficiente de determinação ( $r^2$ ), que reflecte o grau de relação ou ligação entre as variáveis  $X$  (concentração) e  $Y$  (resposta), cujo valor óptimo é 1. Contudo, caso o valor de  $r^2$

seja 0,9999, considera-se como evidência de um ajuste ideal dos dados para a recta de regressão ou diz-se que existe uma relação com uma probabilidade elevada; valores de  $r > 0,9900$  são aceitáveis na maioria dos métodos analíticos (Green, 1996; Jenke, 1996; Shabir, 2003).

ii) o coeficiente de variação deve ser inferior a 2 %; caso seja superior, indica falta de linearidade.

### **2. 1. 2. 3. Precisão**

A precisão é o grau de concordância entre os diferentes resultados obtidos em várias determinações efectuadas sobre uma série repetida de ensaios analíticos numa dada amostra homogénea sob condições definidas (ICH, 1995). A precisão, é expressa pelo coeficiente de variação (CV), também conhecido como desvio padrão relativo (RSD), do método repetido num mínimo 6 vezes e, que pode ser calculado através da equação:

$$\text{CV (\%)} \text{ ou } \text{RSD(\%)} = \frac{s}{x} \times 100 \quad (\text{Eq.2})$$

onde  $s$  representa o desvio padrão  $x$  é a média aritmética das medições.

Os métodos analíticos requerem um CV de 1 a 2% (Ermer e Ploss, 2005).

O estudo da precisão engloba a avaliação de 3 parâmetros: *Repetibilidade*, *Precisão intermédia* e *Reprodutibilidade*, os quais são descritos seguidamente.

- *Repetibilidade*: também denominada precisão intra-dia, é a medida da precisão de um método efectuado nas mesmas condições, sobre a mesma amostra, pelo mesmo analista, no mesmo laboratório, com os mesmos equipamentos e reagentes e no seguimento de uma série de análises efectuadas, geralmente num curto intervalo de tempo, e pode ser expressa pelo CV.

- *Precisão intermédia*: também denominada ensaio inter-dia, é a medida da precisão dos resultados de um método analítico efectuado sobre a mesma amostra mas em condições

diferentes no referente a analistas, equipamentos, dias ou uma combinação destes factores (ICH, 1995). Um ensaio de precisão intermédia é determinado pelo CV.

- *Reprodutibilidade*: é o grau de concordância entre os resultados das medições de uma mesma amostra, efectuadas sob condições variadas (analista diferente, outro laboratório, entre outros). A reprodutibilidade refere-se aos resultados dos estudos de colaboração entre laboratórios e deve ser considerada em situações como a padronização de procedimentos a serem incluídos, por exemplo, em Farmacopeias entre outras.

#### **2. 1. 2. 4. Exactidão**

A exactidão de um método analítico indica a capacidade do método analítico proporcionar resultados o mais próximos possível do valor aceite como verdadeiro. Para calcular a exactidão, determina-se o resultado do analito numa série de amostras e a cada uma delas adiciona-se uma quantidade do mesmo analito. Os novos valores deverão corresponder à quantidade adicionada.

Este parâmetro proporciona boas indicações sobre os erros sistemáticos. A exactidão pode ser calculada pela seguinte expressão:

$$Exactidão (\%) = \frac{Conc. \text{ prática}}{Conc. \text{ teórica}} \times 100 \quad (Eq.3)$$

Matematicamente a exactidão expressa-se em forma de percentagem de recuperação e de *bias* da quantidade de analito presente na amostra (diferença entre a concentração determinada e a teórica) na presença de outros componentes da formulação como excipientes.

#### **2. 1. 2. 5. Robustez**

A robustez é a capacidade que o método apresenta em proporcionar resultados inalterados perante variações pequenas das condições operacionais, tais como: temperatura ambiente, pH, entre outras.

#### **2. 1. 2. 6. Amplitude**

A amplitude é o intervalo entre a maior e a menor concentração de analito na amostra para a qual se demonstrou que a técnica analítica apresenta níveis adequados de precisão, exatidão e linearidade.

### **2. 2. Requisitos de validação analítica**

Os requisitos de validação variam de acordo com a finalidade do ensaio. A Farmacopeia Americana (USP29/NF24, 2006) classifica os métodos analíticos em quatro categorias e indica os parâmetros a validar para cada um deles (Tabela II-1).

Categoria I – métodos analíticos para quantificação dos componentes principais das matérias-primas dos fármacos ou das substâncias activas (incluindo conservantes) em formas farmacêuticas acabadas.

Categoria II – métodos analíticos para determinação de impurezas em matérias-primas de fármacos ou produtos de degradação em formas farmacêuticas acabadas. Estes métodos incluem ensaios quantitativos e testes limite.

Categoria III – métodos analíticos para determinação do desempenho de uma característica (exemplo: dissolução, libertação do fármaco, entre outras).

Categoria IV – testes de identificação.

**Tabela II-1.** Dados requeridos para validação de doseamentos (USP29/NF24, 2006).

| Parâmetros Analíticos de Validação | Ensaio Categoria I | Ensaio Categoria II |               | Ensaio Categoria III | Ensaio Categoria IV |
|------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------|----------------------|---------------------|
|                                    |                    | Quantitativo        | Testes Limite |                      |                     |
| Exactidão                          | +                  | +                   | *             | *                    | -                   |
| Precisão                           | +                  | +                   | -             | +                    | -                   |
| Especificidade                     | +                  | +                   | +             | *                    | +                   |
| Limite de Detecção                 | -                  | -                   | +             | *                    | -                   |
| Limite de Quantificação            | -                  | +                   | -             | *                    | -                   |
| Linearidade                        | +                  | +                   | -             | *                    | -                   |
| Amplitude                          | +                  | +                   | *             | *                    | -                   |

\*Pode ser requerido dependendo da natureza do teste específico.

## 2. 3. Validação do Método de Doseamento do IBP ou KTP

### 2. 3. 1. Espectrofotometria de Absorção Ultravioleta Visível (UV/VIS)

O método de UV/VIS para a quantificação dos fármacos referidos foi validado de acordo com os parâmetros de validação descritos anteriormente.

#### 2. 3. 1. 1. Materiais e Métodos

##### 2. 3. 1. 1. 1. Materiais

Fármacos – ibuprofeno (IBP) (lote no. 9907257), Knoll, Nottingham, Inglaterra; Ceto- profeno (KTP) (lote no. 043K0684), Sigma-Aldrich Chemie, Alemnha. Polímeros – metilcelu- lose Methocel® A, MC25 (lote no. MC25MFCD00081763, viscosidade 10-25 mPa, grupos metoxilo 27,5% – 32,0%), Fluka, Suíça; hidroxipropilcelulose, HPC (lote no. 8174, viscosida- de 1500-3000 mPa, grupos hidroxipropoxilo 53,4% – 77,5%), Klucel, HF, USA; hidroxipro- pilmetilcelulose, Methocel® K15M (lote no. OG20012N31, viscosidade 6138-9030 mPa, grupos metoxilo 19,0% – 24,0% e grupos hidroxipropoxilo 7,0% – 12,0%) e Methocel® K100M (lote no. OB12012N11, viscosidade 16922-19267 mPa, grupos metoxilo 19,0% –

24,0% e grupos hidroxipropoxilo 7,0% – 12,0%), Colorcon, Inglaterra. Diluentes – lactose monohidratada (LAC) Granulac® 200, Meggle, Wasserburg, Alemanha;  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD), Kleptose®, Roquette, Lestrem, França. Lubrificantes – talco e estearato de magnésio de grau analítico.

O meio de dissolução utilizado foi preparado segundo a USP29/NF24 (2006).

*Suco entérico artificial isento de enzimas de pH 7,2* Dissolveram-se 6,8 g de fosfato monopotássico em 250 ml de água, adicionaram-se 173,5 ml de hidróxido de sódio 0,2 N e 500 ml de água. No final, completou-se o volume com o mesmo solvente para 1000 ml.

Espectrofotómetro utilizado: Shimadzu UV-1603, Japão.

### **2.3.1.1.2. Métodos**

O método de UV/VIS para quantificação do IBP ou KTP foi validado com os parâmetros de selectividade, linearidade, precisão (repetibilidade e precisão intermédia) e exactidão.

#### ➤ *Selectividade*

Numa fase inicial, foram realizadas, no espectrofotómetro, as leituras de soluções de tampão fosfato contendo os fármacos (IBP ou KTP), seguida das leituras da solução da mistura de excipientes e da solução da mistura do fármaco com os excipientes (polímeros, diluentes e lubrificantes).

#### ➤ *Linearidade*

Inicialmente, foi preparada uma solução mãe de IBP ou KTP com concentração de 25mg/100ml em solução tampão fosfato pH = 7,2 (USP29/NF24, 2006).

A linearidade do método foi determinada pela análise de 5 soluções padrão, preparadas por diluição apropriada da solução mãe de modo a obterem-se as seguintes concentrações: 0,05; 0,1; 0,15; 0,20 e 0,25 mg/ml.

➤ *Precisão (repetibilidade e precisão intermédia)*

Na determinação da repetibilidade (ensaio intra-dia) foram efectuadas no mesmo dia 10 leituras espectrofotométricas sucessivas das soluções padrão com concentração de IBP ou KTP de 0,10, 0,15 e 0,20 mg/ml. A precisão intermédia (ensaio inter-dias) foi avaliada pela leitura destas 5 soluções padrão em 3 dias consecutivos.

➤ *Exactidão*

Para determinar a exactidão, foram preparadas soluções com diferentes níveis de concentração de IBP ou KTP (0,10; 0,15 e 0,20 mg/ml) e contendo a respectiva quantidade de excipiente: MC25, HPC, HPMC K15M ou K100M, LAC ou  $\beta$ -CD. No cálculo da quantidade a adicionar a cada solução de IBP ou KTP, foi considerada uma relação estequiométrica de fármaco:excipiente de 1:1.

As leituras, no espectrofotómetro, foram realizadas a mínimos de absorção – IBP a 264 nm e KTP a 320 nm – para possibilitar a leitura contínua nos ensaios de dissolução dos comprimidos. Obteve-se concordância com a lei de Beer o que está em conformidade com Bosanquet e Betteridge (1993).

### **2. 3. 2. Cromatografia Líquida de Alta Resolução (HPLC)**

#### **2. 3. 2. 1. Materiais e Métodos**

##### **2. 3. 2. 1. 1. Materiais**

Para o doseamento dos fármacos (IBP ou KTP), pelo método de HPLC, para além dos materiais mencionados anteriormente no método de UV/VIS, foram ainda utilizados Flurbiprofeno (FN) (lote no. 91K3452) e Fenoprofeno (FNP) (lote no. 122K1268), (Sigma-Aldrich, Chemie GmbH Steinheim, Alemanha) como padrões internos. Outros reagentes e solventes como metanol e acetonitrilo (ACN), de grau analítico, (Merck e Sigma-Aldrich KGA, Darmstadt, Alemanha). Utilizou-se durante todos os estudos água desionizada (sistema Millipore Elix 5).

#### ***Instrumentação***

Foi utilizado um cromatógrafo Hewlett Packard modelo HP 1050 (Waldburg, Alemanha) constituído por uma bomba quaternária de solventes, um detector UV/VIS, um injetor com loop de 20µl (Rheodyne Cotati, modelo 7125, U.S.A.) e um integrador HP 3396A.

#### ***Condições Cromatográficas***

As condições cromatográficas para o IBP e KTP foram baseados nos métodos propostos por Shah e Jung (1985) e Roda e col. (2002), respectivamente.

No caso do IBP, a separação cromatográfica ocorreu em fase reversa, numa coluna de RP-18 LiChroCart® Purospher® Star de 250 mm de comprimento × 4.6 mm de diâmetro interno e 5µm de tamanho de partículas (Merck, Darmstadt, Alemanha), acoplada a uma pré-coluna LiChro® RP-18 (4 mm × 4 mm I.D; diâmetro médio de partícula de 5µm, Merck). A fase móvel empregue foi uma mistura de ACN:água:metanol:ácido fosfórico – 58:37:5:0,05; v/v.. O eluente foi previamente desgaseificado e filtrado sob vácuo com filtro de porosidade

0,45 µm (PVDF, Tracer) e adicionalmente desgaseificado por sonicação durante 20 min. A separação cromatográfica foi realizada isocraticamente, com uma velocidade de fluxo de 1,5 ml/min e detecção UV a 229 nm. Foi usada uma solução de FN como padrão interno. O sistema isocrático foi equilibrado uma hora antes do ensaio com a fase móvel a 25°C.

Para o KTP, a fase móvel utilizada consistiu na mistura de ACN:tampão fosfato 0,01 M (40:60; v/v) ajustada a pH 3,5 com ácido fosfórico. A separação cromatográfica foi realizada isocraticamente, com uma velocidade de fluxo de 2,0 ml/min e detecção UV a 254 nm. Uma solução de FNP foi utilizada como padrão interno.

### 2.3.2.1.2. Métodos

O método de HPLC para quantificação do IBP ou KTP foi validado com os parâmetros de selectividade, linearidade, precisão (repetibilidade e precisão intermédia) e exactidão.

#### ➤ *Selectividade*

Na análise da selectividade, foi injectado o p.a. (IBP ou KTP) dissolvido na fase móvel com o respectivo padrão interno, seguido da aplicação da solução de excipientes (polímeros, diluentes e lubrificantes) com o padrão interno.

#### ➤ *Linearidade*

Inicialmente, foi preparada uma solução mãe de IBP com a concentração de 500µg/ml em acetonitrilo. Paralelamente, preparou-se uma solução de padrão interno (FN) com concentração de 300 µg/ml em ACN.

A linearidade do método foi determinada pela análise de 5 soluções padrão, preparadas por diluições apropriadas da solução mãe de modo a obterem-se as seguintes concentrações: 5; 10; 20; 40 e 50µg/ml, adicionadas de uma quantidade constante do padrão interno (300µg/ml).

No caso do KTP, procedeu-se de modo idêntico usando como solvente a fase móvel e adicionando o padrão interno FNP (100µg/ml).

A linearidade do método foi determinada pela análise de 5 soluções padrão, preparadas por diluições apropriadas da solução mãe de modo a obterem-se as seguintes concentrações: 2; 4; 6; 8 e 10µg/ml, adicionadas de uma quantidade constante do padrão interno (100µg/ml).

➤ *Precisão (repetibilidade e precisão intermédia)*

Na determinação da repetibilidade (ensaio intra-dia) foram efectuadas no mesmo dia 10 injeções sucessivas da solução de IBP a 10, 20 e 40 µg/ml e KTP a 4, 6 e 8 µg/ml.

A precisão intermédia (ensaio inter-dias) foi avaliada por análise destas soluções padrão em 3 dias consecutivos.

➤ *Exactidão*

Para a determinação da exactidão, foram preparadas soluções com diferentes concentrações de IBP – 10, 20 e 40 µg/ml – ou de KTP – 4, 6 e 8 µg/ml – e contendo os excipientes – MC25, HPC, HPMC K15M ou K100M, LAC ou β-CD, talco e Est.Mg – numa relação 1:1

## **2. 4. Resultados e Discussão**

### **2. 4. 1. Validação do Método de UV/VIS para Quantificação do IBP ou KTP**

#### ➤ *Selectividade*

As leituras de absorvência das soluções de excipientes foram nulas, pelo que se conclui que os estes não interferem no método seleccionado.

#### ➤ *Linearidade*

Verificou-se linearidade entre a leitura da absorvência do IBP, a 264 nm, e a respectiva concentração, no intervalo de concentrações entre 0,05 e 0,25 mg/ml. A equação de regressão linear obtida para a absorvência do IBP a 264 nm ( $y$ ) em função da sua concentração ( $x$ ) foi  $y = 1,7754x - 0,0004$  com um coeficiente de regressão linear de 0,9999 ( $n=5$ ).

Para o KTP, observou-se igualmente linearidade entre a leitura da absorvência, a 320 nm, e a respectiva concentração na solução padrão, no intervalo de concentrações entre 0,05 e 0,25 mg/ml. A equação de regressão linear obtida para a absorvência do KTP a 320 nm ( $y$ ) em função da sua concentração ( $x$ ) foi  $y = 2,04514x - 0,0005$  com um coeficiente de regressão linear de 0,9999 ( $n=5$ ).

#### ➤ *Precisão (repetibilidade e precisão intermédia)*

Nas Tabelas II-2 e II-3, apresentam-se os resultados correspondentes ao estudo de precisão (repetibilidade e precisão intermédia) para ambos fármacos.

**Tabela II-2.** Repetibilidade (n = 10) e precisão intermédia (n = 5) do método de UV/VIS para determinação do IBP, expressas em coeficiente de variação (CV).

| Concentração (mg/ml) | Repetibilidade CV (%) | Precisão intermédia CV (%) |
|----------------------|-----------------------|----------------------------|
| 0,10                 | 0,65                  | 0,86                       |
| 0,15                 | 0,26                  | 0,57                       |
| 0,20                 | 0,25                  | 0,28                       |

**Tabela II-3.** Repetibilidade (n = 10) e precisão intermédia (n = 5) do método de UV/VIS para determinação do KTP, expressas em coeficiente de variação (CV).

| Concentração (mg/ml) | Repetibilidade CV (%) | Precisão intermédia CV (%) |
|----------------------|-----------------------|----------------------------|
| 0,10                 | 0,51                  | 0,56                       |
| 0,15                 | 0,24                  | 0,19                       |
| 0,20                 | 0,20                  | 0,14                       |

➤ *Exactidão*

A percentagem de recuperação das soluções anteriormente descritas, em relação ao valor teórico (100%), bem como a percentagem da diferença entre a concentração média determinada e a concentração teórica (*bias*) para os diferentes sistemas IBP:excipiente e KTP:excipiente, estão sumariados nas Tabelas II-4 e II-5. As percentagens de recuperação variaram entre 99,17% e 101,42% para o IBP (n = 5), e entre 98,23% e 101,14% para o KTP (n = 5). Por sua vez, os valores de *bias* variaram entre -0,83% e 1,42% para o IBP (n = 5), e entre -1,77% e 1,14% para o KTP (n = 5). Tais valores indicam uma boa exactidão do método.

**Tabela II-4.** Exactidão do método de UV/VIS para o IBP, expressas em percentagem de recuperação e de bias na presença de excipientes.

| Excipientes | Concentração (mg/ml) | Recuperação <sup>a</sup> (%) | Bias (%) |
|-------------|----------------------|------------------------------|----------|
| MC25        | 0,10                 | 99,96 ± 1,01                 | -0,04    |
|             | 0,15                 | 100,43 ± 0,98                | 0,43     |
|             | 0,20                 | 101,14 ± 1,38                | 1,14     |
| HPC         | 0,10                 | 100,73 ± 1,81                | 0,73     |
|             | 0,15                 | 100,66 ± 1,08                | 0,66     |
|             | 0,20                 | 100,65 ± 1,49                | 0,65     |
| HPMC K15M   | 0,10                 | 99,92 ± 0,98                 | -0,08    |
|             | 0,15                 | 100,41 ± 0,99                | 0,41     |
|             | 0,20                 | 101,12 ± 1,37                | 1,12     |
| HPMC K100M  | 0,10                 | 99,17 ± 0,65                 | -0,83    |
|             | 0,15                 | 100,78 ± 1,13                | 0,78     |
|             | 0,20                 | 100,94 ± 1,79                | 0,94     |
| LAC         | 0,10                 | 100,15 ± 0,89                | 0,15     |
|             | 0,15                 | 99,95 ± 0,78                 | -0,05    |
|             | 0,20                 | 101,06 ± 1,33                | 1,06     |
| β - CD      | 0,10                 | 101,27 ± 0,59                | 1,27     |
|             | 0,15                 | 100,43 ± 0,98                | 0,43     |
|             | 0,20                 | 101,42 ± 0,90                | 1,42     |
| Talco       | 0,10                 | 99,97 ± 1,22                 | -0,03    |
|             | 0,15                 | 100,49 ± 0,48                | 0,49     |
|             | 0,20                 | 99,82 ± 0,88                 | -0,18    |
| Est. Mg.    | 0,10                 | 101,07 ± 0,59                | 0,07     |
|             | 0,15                 | 101,13 ± 0,89                | 1,13     |
|             | 0,20                 | 99,35 ± 0,70                 | 0,65     |

<sup>a</sup> Cada valor representa a média ± desvio padrão (n = 5).

**Tabela II-5.** Exactidão do método de UV/VIS para o KTP, expressas em percentagem de recuperação e de bias na presença de excipientes.

| <b>Excipientes</b> | <b>Concentração (mg/ml)</b> | <b>Recuperação<sup>a</sup> (%)</b> | <b>Bias (%)</b> |
|--------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------|
| MC25               | 0,10                        | 100,32 ± 1,02                      | 0,32            |
|                    | 0,15                        | 100,13 ± 0,68                      | 0,13            |
|                    | 0,20                        | 98,23 ± 0,37                       | -1,77           |
| HPC                | 0,10                        | 100,81 ± 0,56                      | 0,81            |
|                    | 0,15                        | 99,80 ± 0,19                       | -0,20           |
|                    | 0,20                        | 99,06 ± 0,79                       | -0,94           |
| HPMC K15M          | 0,10                        | 99,51 ± 0,98                       | -0,49           |
|                    | 0,15                        | 99,80 ± 1,36                       | -0,20           |
|                    | 0,20                        | 98,73 ± 0,93                       | -1,27           |
| HPMC K100M         | 0,10                        | 101,14 ± 1,49                      | 1,14            |
|                    | 0,15                        | 100,02 ± 1,00                      | 0,02            |
|                    | 0,20                        | 99,22 ± 0,99                       | -0,78           |
| LAC                | 0,10                        | 100,48 ± 0,49                      | 0,48            |
|                    | 0,15                        | 100,24 ± 0,33                      | 0,24            |
|                    | 0,20                        | 100,36 ± 0,42                      | 0,36            |
| β - CD             | 0,10                        | 100,39 ± 0,85                      | 0,39            |
|                    | 0,15                        | 100,89 ± 0,86                      | 0,89            |
|                    | 0,20                        | 100,61 ± 1,07                      | 0,61            |
| Talco              | 0,10                        | 98,92 ± 0,68                       | -1,08           |
|                    | 0,15                        | 100,03 ± 0,79                      | 0,03            |
|                    | 0,20                        | 99,23 ± 0,51                       | -0,77           |
| Est. Mg.           | 0,10                        | 101,01 ± 0,96                      | 1,01            |
|                    | 0,15                        | 100,91 ± 0,19                      | 0,91            |
|                    | 0,20                        | 100,26 ± 0,99                      | 0,26            |

<sup>a</sup> Cada valor representa a média ± desvio padrão (n = 5).

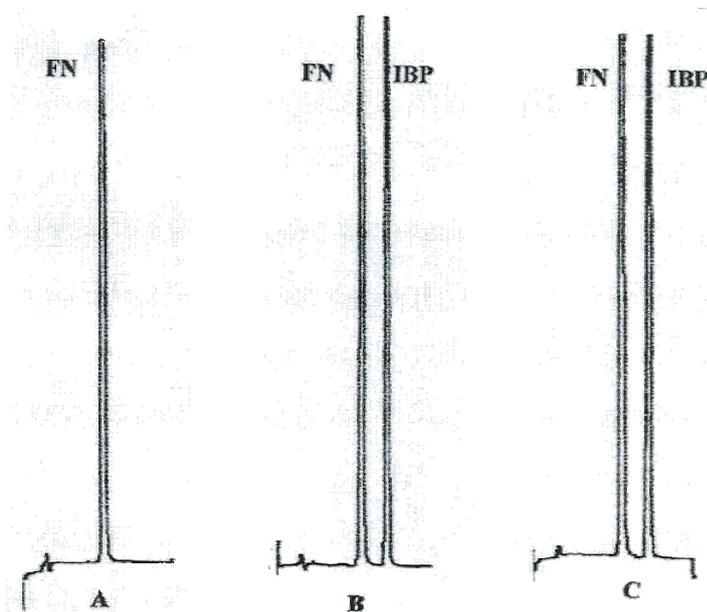
## 2. 4. 2. Validação do Método de HPLC para Quantificação do IBP ou KTP

### 2. 4. 2. 1. Optimização das Condições Cromatográficas

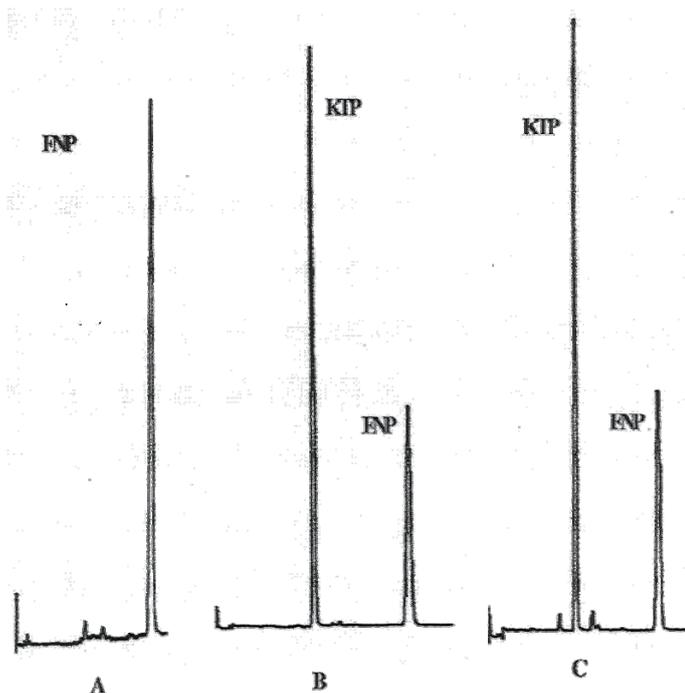
Os tempos de separação, resolução e retenção foram otimizados pela modificação das fases móveis e pelas velocidades de fluxo até obtenção de uma resolução adequada do fármaco – IBP ou KTP – e do padrão interno – FN ou FNP – num tempo curto para cada análise. O IBP foi eluído a 7 min e FN a 5min. Para o KTP obteve-se um tempo de retenção de 9 min e de 18 min para o FNP.

#### ➤ *Selectividade*

Como pode ser verificado nas Figuras II-1 e II-2, a selectividade do método analítico ficou demonstrada, pelo facto de não se ter observado nenhum outro pico, além dos correspondentes aos fármacos e aos padrões internos, após a injeção das soluções onde os excipientes estavam presentes.



**Figura II-1.** Cromatograma correspondente à avaliação da selectividade do método de doseamento do IBP: (A), solução contendo 30 µg/ml de FN; (B) solução padrão contendo 20 µg/ml de IBP e 30 µg/ml de FN; (C) solução de amostra.



**Figura II-2.** Cromatograma correspondente à avaliação da selectividade do método de doseamento do KTP: (A), solução contendo 10 µg/ml de FNP; (B) solução padrão contendo 6 µg/ml de KTP e 10 µg/ml de FNP; (C) solução de amostra.

➤ *Linearidade*

Verificou-se linearidade entre a razão da área dos picos do IBP e do padrão interno em função da concentração do IBP no intervalo de concentração de 5 a 50µg/ml. A equação de regressão linear obtida para a razão da área dos picos (y) em função da sua concentração (x) foi  $y = 0,018x + 0,0062$ ; com um coeficiente de regressão linear de 0,9999 (n=5).

No caso do KTP, verificou-se também linearidade entre a razão da área dos picos do KPT e do padrão interno em função da concentração do KPT no intervalo de concentração de 2 a 10µg/ml. A equação de regressão linear obtida para a razão da área dos picos (y) em função da sua concentração (x) foi  $y = 0,1829x - 0,0103$ , com um coeficiente de regressão linear de 0,9999 (n=5).

Os valores dos coeficientes de regressão linear provam excelentes linearidades em ambos os casos.

➤ *Precisão (repetibilidade e precisão intermédia)*

Nas Tabelas II-6 e II-7, encontram-se representados os resultados correspondentes ao estudo de precisão (repetibilidade e precisão intermédia).

**Tabela II-6.** Repetibilidade (n = 10) e precisão intermédia (n = 5) do método de HPLC para determinação do IBP, expressas em coeficiente de variação (CV).

| Concentração (µg/ml) | Repetibilidade CV (%) | Precisão intermédia CV (%) |
|----------------------|-----------------------|----------------------------|
| 10                   | 0,71                  | 0,16                       |
| 20                   | 0,38                  | 0,68                       |
| 40                   | 0,42                  | 0,38                       |

**Tabela II-7.** Repetibilidade (n = 10) e precisão intermédia (n = 5) do método de HPLC para determinação do KTP, expressas em coeficiente de variação (CV).

| Concentração (µg/ml) | Repetibilidade CV (%) | Precisão intermédia CV (%) |
|----------------------|-----------------------|----------------------------|
| 4                    | 0,56                  | 0,46                       |
| 6                    | 0,41                  | 0,15                       |
| 8                    | 0,17                  | 0,47                       |

➤ *Exactidão*

A percentagem de recuperação das soluções anteriormente preparadas, em relação ao valor teórico (100%), bem como a percentagem da diferença entre a concentração média determinada e a concentração teórica (*bias*) estão sumariados nas Tabelas II-8 e II-9. As percentagens de recuperação variaram entre 97,76% e 103,00% para o IBP (n = 5), e entre 97,68% e 102,42% para o KTP (n = 5). Por sua vez, os valores de *bias* variaram entre -2,24 e 3,00% para o IBP (n = 5), e entre -2,32% e 2,42% para o KTP (n = 5). Tais valores indicam uma boa exactidão do presente método de HPLC.

**Tabela II-8.** Exactidão do método de HPLC do IBP, expressas em percentagem de recuperação e de bias na presença de excipientes.

| Excipientes | Concentração (µg/ml) | Recuperação <sup>a</sup> (%) | Bias (%) |
|-------------|----------------------|------------------------------|----------|
| MC25        | 10                   | 102,27 ± 0,22                | 2,27     |
|             | 20                   | 100,28 ± 1,54                | 0,28     |
|             | 40                   | 100,73 ± 2,81                | 0,73     |
| HPC         | 10                   | 98,89 ± 0,22                 | -1,11    |
|             | 20                   | 101,26 ± 0,09                | 1,26     |
|             | 40                   | 102,49 ± 0,44                | 2,49     |
| HPMC K15M   | 10                   | 102,86 ± 1,21                | 2,86     |
|             | 20                   | 98,40 ± 0,99                 | -1,60    |
|             | 40                   | 103,00 ± 0,05                | 3,00     |
| HPMC K100M  | 10                   | 102,27 ± 0,22                | 2,27     |
|             | 20                   | 102,08 ± 2,04                | 2,08     |
|             | 40                   | 102,89 ± 0,14                | 2,89     |
| LAC         | 10                   | 100,48 ± 0,69                | 0,48     |
|             | 20                   | 101,16 ± 0,34                | 1,16     |
|             | 40                   | 99,92 ± 1,03                 | -0,08    |
| β - CD      | 10                   | 97,76 ± 0,48                 | -2,24    |
|             | 20                   | 101,98 ± 1,74                | 1,98     |
|             | 40                   | 102,25 ± 1,54                | 2,25     |
| Talco       | 10                   | 100,87 ± 0,93                | 0,87     |
|             | 20                   | 101,05 ± 1,04                | 1,05     |
|             | 40                   | 102,11 ± 0,34                | 2,11     |
| Est. Mg.    | 10                   | 98,46 ± 0,84                 | -1,54    |
|             | 20                   | 99,68 ± 0,82                 | -0,32    |
|             | 40                   | 102,21 ± 1,14                | 2,21     |

<sup>a</sup>Cada valor representa a média ± desvio padrão (n = 5).

**Tabela II-9.** Exactidão do método de HPLC do KTP, expressas em percentagem de recuperação e de bias na presença de excipientes.

| Excipientes | Concentração (µg/ml) | Recuperação <sup>a</sup> (%) | Bias (%) |
|-------------|----------------------|------------------------------|----------|
| MC25        | 4                    | 97,68 ± 0,44                 | -2,32    |
|             | 6                    | 99,15 ± 0,15                 | -0,85    |
|             | 8                    | 101,37 ± 0,48                | 1,37     |
| HPC         | 4                    | 98,39 ± 1,39                 | -1,61    |
|             | 6                    | 97,90 ± 0,14                 | -2,10    |
|             | 8                    | 100,71 ± 1,64                | 0,71     |
| HPMC K15M   | 4                    | 99,69 ± 2,40                 | -0,31    |
|             | 6                    | 99,15 ± 0,15                 | -0,85    |
|             | 8                    | 100,50 ± 1,70                | 0,50     |
| HPMC K100M  | 4                    | 98,38 ± 1,43                 | -1,62    |
|             | 6                    | 100,47 ± 2,02                | 0,47     |
|             | 8                    | 101,37 ± 0,48                | 1,37     |
| LAC         | 4                    | 101,06 ± 2,39                | 1,06     |
|             | 6                    | 98,41 ± 0,86                 | -1,59    |
|             | 8                    | 100,63 ± 1,52                | 0,63     |
| β - CD      | 4                    | 101,56 ± 1,64                | 1,56     |
|             | 6                    | 99,42 ± 0,56                 | -0,58    |
|             | 8                    | 102,42 ± 1,61                | 2,42     |
| Talco       | 4                    | 99,53 ± 0,63                 | -0,47    |
|             | 6                    | 98,42 ± 1,21                 | -1,58    |
|             | 8                    | 100,26 ± 0,71                | 0,26     |
| Est. Mg.    | 4                    | 99,03 ± 0,36                 | -0,97    |
|             | 6                    | 99,92 ± 0,54                 | -0,08    |
|             | 8                    | 100,76 ± 1,14                | 0,76     |

<sup>a</sup>Cada valor representa a média ± desvio padrão (n = 5).

## **2. 5. Conclusão**

Os resultados obtidos permitiram demonstrar que os métodos UV/VIS e HPLC desenvolvidos para a quantificação de IBP ou KTP na presença de MC25, HPC, HPMC K15M ou K100M, LAC ou  $\beta$ -CD, apresentam parâmetros de selectividade, linearidade, precisão e exactidão aceitáveis para o doseamento dos referidos fármacos, podendo essa metodologia ser utilizada nas diversas etapas de investigação e desenvolvimento de comprimidos, objecto da presente dissertação.

**Referências Bibliográficas**

- BAKSHI, M. e SINGH, S. - ICH guidance in practice: establishment of inherent stability of secnidazole and development of a validated stability-indicating high-performance liquid chromatographic assay method. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 36 (2004) 769-775.
- BONSANQUET, A.G. e BETTERIDGE, R.F. - Comparison of dissolution rates of ibuprofen rates of ibuprofen tablets. **Int. J. Pharm. Pract.** 2 (1993) 114-116.
- CHAPMAN, K.G. - A suggested validation lexicon. **STP Pharm. Tech.** 7 (1983) 51-57.
- CHAPMAN, K.G. [et al.] - Proposed validation standard VS-1. **J. Valid. Tech.** 6 (2000) 502-509.
- CHOW, S.-C. e LIN, J.-P. - Statistical design and analysis in pharmaceutical science. New York: Marcel Dekker; 1995, p. 8-22, p. 199-217.
- CODEX - Alimentarius Commission on Methods of Analysis and Sampling; Criteria for Evaluating Acceptable Methods of Analysis for Codex Purposes, CX/MAS 95/3, 1995.
- DUNGE, A. [et al.] - Validated specific HPLC method for determination of zidovudine during stability studies. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 37 (2005) 1109-1114.
- ERMER, J. e PLOSS, H.-J. - Validation in pharmaceutical analysis: Part II: central importance of precision to establish acceptance criteria and for verifying and improving the quality of analytical data. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 37 (2005) 859-870.
- ERMER, J. - Validation in pharmaceutical analysis. Part I: An integrated approach. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 24 (2001) 755-767.
- EURACHEM Working Group. - The Fitness for Purpose of Analytical Methods, A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics, 1998.
- FDA's Draft Guidance for Industry. - Analytical Procedures and Methods Validation. Center for Drug Evaluation and Research. CDER. 2000.
- GAILLANDRE, A. [et al.] - Guide de Validation des méthodes de dosage biologique. **STP Pharma Prat.** 12 (2002) 317-336.
- GREEN, J. M. - A practical guide to analytical method validation. **Anal. Chem. News and Features** 68 (1996) 305A-309A.
- HUBERT, P.H. [et al.] - The SFSTP guide on the validation of chromatographic methods for drug bioanalysis: from the Washington Conference to the Laboratory. **Anal. Chim. Acta** 391 (1999) 135-148.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH) Q2B. - Text on validation of analytical Procedures: methodology. Disponível em: <http://www.ich.org>, 1994.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH) - Validation of Analytical Procedures: Methodology, Q2B (CPMP/ICH/281/95), 1995.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH) - Q 2B. Validation of analytical procedures: methodology (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Nov, 1996. Geneva, Switzerland.
- MCDONALD, R. D. - The role of laboratory information management system (LIMS) in analytical method validation. **Anal. Chim. Acta** 391 (1999) 149-158.
- NATA Technical Note 17. - Format and Content of Test Methods and Procedures for Validation and Verification of Chemical Test Methods. National Association of Testing Authorities. Australia. 1998.

- NP EN ISO/IEC 17025. - General Requirements for the Competence of Testing and Calibration Laboratories. International Organization for Standardization. ISO, Geneva, Switzerland, 2000.
- RODA, A. [*et al.*] - Bioavailability of a new ketoprofen formulation for once-daily oral administration. **Int. J. Pharm.** 241 (2002) 165-172.
- SHABIR, G.A. - Validation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis: Understanding the differences and similarities between validation requirements of the US Food and Drug Administration, the US Pharmacopoeia and the International Conference on Harmonization. **J. Chromatogr. A** 987 (2003) 57-66.
- SHAH, A. e JUNG, D. - Improved high-performance liquid chromatographic assay of ibuprofen in plasma. **J. Chromatogr.** 344 (1985) 408-411.
- SWARTZ, M. e KRULL, I. S. - Validação de métodos cromatográficos. **Pharm. Technol.** 2 (1998) 12-20.
- THOMPSON, M. [*et al.*] - Harmonised guidelines for single laboratory validation of methods of analysis. **Pure Appl. Chem.** 74 (2002) 835-855.
- UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (US-FDA); *Guidance for Industry, Analytical Procedures and Methods Validation*, 2000.
- USP XXIX - THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA. 29<sup>th</sup> edition. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2006.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - Thirty-second report, WHO Technical Report Series, No.823, Geneva, 1992.



# ***CAPÍTULO III***

---

## *ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO*



### **3. Introdução**

Actualmente, o êxito no desenvolvimento de uma forma farmacêutica estável e eficaz, não depende somente da selecção cuidadosa dos excipientes a serem usados para facilitar o processo de fabrico tendo em vista uma libertação consistente do p.a. e uma protecção deste da degradação, mas requer também um conhecimento aprofundado das propriedades físico-químicas e estruturais da molécula de fármaco que têm uma influência relevante na sua estabilidade e biodisponibilidade (Byrn *et al.*, 1994, 1995). Com efeito, dependendo do estado físico em que o composto se encontra, diferentes métodos experimentais podem ser empregues visando a obtenção dessa informação a qual pode e deve condicionar a subsequente preparação de uma formulação farmacêutica. Com este propósito, várias técnicas espectroscópicas (FTIR, Raman, RMN, entre outras) têm sido usadas para obter, complementar ou confirmar as estruturas de moléculas com interesse farmacêutico (Santos *et al.*, 1998).

Por outro lado, o conhecimento das preferências conformacionais de um p.a. é de extrema importância como ponto de partida para estudos que levam à compreensão aprofundada da relação estrutura – actividade, destacando a sua acção biológica (Smeyers *et al.*, 1985; Villa *et al.*, 2001, 2004).

As atribuições apropriadas dos espectros vibracionais e de RMN podem fornecer informações relacionadas com a geometria molecular, energia relativa e população das distintas conformações presentes no equilíbrio (Orville-Thomas, 1974). Contudo, as barreiras de energia para as interconversões conformacionais, quando estas sejam possíveis, são mais difíceis de obter através de técnicas experimentais (Anconi *et al.*, 2006). Neste contexto, os métodos quanto-mecânicos têm contribuído de forma significativa para a obtenção de estimativas com elevados graus de aproximação aos valores experimentais. Na verdade, os cálculos de orbitais moleculares permitem determinar, por exemplo, as conformações mais estáveis de uma determinada molécula, os perfis de energia potencial para as rotações internas que inter-

convertem esses confórmeros, assim como as suas frequências e intensidades vibracionais, possibilitando a comparação de dados teóricos e experimentais, e constituindo uma ferramenta indispensável para a atribuição espectral. Trabalhos recentes relacionados com o estudo conformacional de derivados do ácido fenólico, compostos biologicamente activos e derivados do nitroestireno são exemplos da aplicabilidade das técnicas de orbitais moleculares em combinação com resultados de espectroscopia de Raman (Calheiros *et al.*, 2004; Fiuza *et al.*, 2004).

Na verdade, este tipo de espectroscopia vibracional tem sido apontado como uma fonte essencial de informações estruturais sobre certas espécies, bem como da compreensão de interações entre o p.a. e vários compostos (excipientes e/ou modeladores de libertação). De facto, nos últimos anos a espectroscopia de Raman tem sido bastante útil como um método simples e adequado para a caracterização e quantificação de várias formas de fármacos no estado sólido, incluindo polimorfos, sistemas amorfos e sais, matrizes poliméricas e ciclodextrinas (Davies *et al.*, 1990, 1990a; Watts *et al.*, 1991; Tudor *et al.*, 1993; Langkilde e Svanteson, 1995; Langkilde *et al.*, 1997; Taylor e Zografí, 1997, 1998; Findlay e Bugay, 1998; Breienbach *et al.*, 1999; Forster *et al.*, 1999; Taylor e Langkilde, 2000; Choi *et al.*, 2001; Kazarian e Martirosyan, 2002; Marques *et al.*, 2002; Szostak e Mazurek, 2002; Batchelder *et al.*, 2006; Šašić *et al.*, 2006).

As técnicas de análise térmica permitem, por seu lado, a obtenção de informações sobre a estabilidade sob efeito de temperatura, transições de fase e efeitos decorrentes da incorporação de aditivos numa determinada formulação. De entre essas técnicas destacam-se: a análise térmica diferencial (DTA), a análise termomecânica (TMA), a análise dinâmico-mecânica (DMA), a termogravimetria (TG) e a calorimetria diferencial de varrimento (DSC—*Differential Scanning Calorimetry*).

No que diz respeito à DSC, para além de pôr em evidência aspectos relacionados com cinéticas de variação estrutural, tem também como objectivo registar as temperaturas de transição através da comparação da temperatura da amostra e da referência, que é totalmente inerte dentro da gama de temperaturas previamente definida. Observando a influência do aquecimento a velocidade constante, é possível registar as transições importantes (por exemplo: transição vítrea) e a temperatura de início de degradação, através de picos endotérmicos ou exotérmicos no termograma (Botha e Lotter, 1989; Hancock e Zografi, 1994). Destas experiências, podem também ser obtidos valores de entalpia, entropia e/ou capacidade calorífica com base na quantificação do calor envolvido nas transições observadas.

Atendendo ao facto de muitos polímeros hidrofílicos, tal como outros excipientes usados na preparação de formas farmacêuticas, possuem grupos funcionais reactivos que podem interagir com um determinado p.a. e, por conseguinte, darem origem a transformações químicas e físicas é, importante verificar previamente a possibilidade de ocorrência de incompatibilidades entre os componentes envolvidos na formulação. Neste estudo foram utilizados polímeros hidrófilos na obtenção de comprimidos matriciais e, uma das ocorrências que se verifica neste tipo de excipiente é a transição vítrea ( $T_g$ ), definida como a passagem do material do estado vítreo – “sólido” não cristalino no qual os movimentos predominantes são de natureza intramolecular – para um estado onde o polímero se apresenta maleável, resultado de menores interações intermoleculares com o consequente aumento dos movimentos translacionais (Hancock e Zografi, 1994; Hatakeyama e Hatakeyama, 1998). Esta transição é consequência de um aumento da temperatura no sistema. No caso dos polímeros, a presença de substituintes volumosos, grupos polares e reticulação afecta a  $T_g$  elevando a temperatura onde esta transição ocorre (Hatakeyama e Hatakeyama, 1998).

Os principais objectivos deste *Capítulo* consistem em: i) caracterização e análise conformacional dos fármacos (IBP e KTP), mediante as espectroscopias de Raman e FTIR aco-

pladas a cálculos de orbitais moleculares, tendo em vista detectar possíveis relações estruturacineética de libertação destes AINEs; ii) avaliação de eventuais incompatibilidades que podem ocorrer no estado sólido entre os componentes envolvidos na formulação, especialmente fármacos e excipientes.

Entre as várias técnicas possíveis para a caracterização de fármacos e excipientes na pré-formulação farmacêutica, no presente estudo foram utilizadas: DSC, difracção de raios X e as espectroscopias vibracionais de Raman e FTIR.

### **3. 1. Análise Conformacional dos Fármacos**

#### **3. 1. 1. Materiais e Métodos**

##### **3. 1. 1. 1. Materiais**

Para a análise conformacional, os materiais usados foram o IBP e KTP.

##### **3. 1. 1. 2. Métodos**

###### **3. 1. 1. 2. 1. Espectroscopia de Raman**

Os espectros de Raman foram obtidos num espectrómetro Jobin-Yvon T64000 (distância focal 0,640 m, abertura f/7,5) que possui três monocromadores com redes de difracção holográficas de 1800 estrias. mm<sup>-1</sup>. Foi utilizada uma configuração de monocromadores em modo substractivo e uma geometria de 90° entre a radiação incidente e o sistema colector. Para a detecção optou-se pelo detector multicanal: um CCD (*Charge Coupled Device*) 578 × 385 pixel (1/2 in.) arrefecido com azoto líquido. Como radiação de excitação foi usada a linha de 514,5 nm de um laser de ião argón (Coherent, modelo Innova 300-5) ajustada de modo a se obter uma potência de cerca de 50 mW na posição da amostra. A fenda de entrada foi ajustada a 200 µm e a fenda entre o pré-monocromador e o espectrógrafo foi aberta para 12 mm. Foram usados tempos de integração entre 3 e 20 segundos, e 10 a 15 scans em todos os

ensaaios. As amostras foram fechadas em tubos capilares de vidro Kimax de diâmetro interior de 0,8 mm. Nestas condições, o erro nos números de onda é estimado em  $1\text{ cm}^{-1}$ .

Os espectros de amostras em estado sólido foram obtidos à temperatura ambiente. Utilizando uma célula do tipo Harney-Miller (Miller e Harney, 1970), que permitiu elevar a temperatura da amostra a aproximadamente 370 K, foi obtido o espectro de KTP líquido.

### **3. 1. 1. 2. 2. Espectroscopia de Infravermelho com Transformadas de Fourier (FTIR)**

Os espectros de FTIR foram obtidos num espectrómetro Nicolet 740, com uma resolução de  $2\text{ cm}^{-1}$ , estando a amostra dispersa numa pastilha de brometo de potássio (KBr, 5% p/p). O erro nos números de onda foi estimado inferior a  $1\text{ cm}^{-1}$ .

### **3. 1. 1. 2. 3. Cálculos *ab initio* de Orbitais Moleculares**

Os cálculos de orbitais moleculares foram efectuados utilizando o programa GAUSSIAN 98W (Frisch *et al.*, 1998) e 03W (Frisch *et al.*, 2003), dentro da aproximação da teoria dos funcionais de densidade (DFT–*Density Functional Theory*), usando o método B3LYP – que inclui uma mistura de termos de troca de Hartree-Fock (HF) e DFT, e os efeitos da correlação electrónica são considerados através duma funcional de correlação corrigida com gradientes (Lee *et al.*, 1988; Miehlich *et al.*, 1989) – tal como foi proposto e parametrizado por Becke (1988, 1993), acompanhado da base funções de valência 6-31G\*(Hariharan e Pope, 1973).

O funcional de correlação do gradiente corrigido foi usado (Lee *et al.*, 1988; Miehlich *et al.*, 1989), parametrizado depois por Becke (1988, 1993), com base funções de valência fixado a 6-31G (Hariharan e Pope, 1973).

A optimização completa das geometrias moleculares foi efectuada recorrendo ao algoritmo de Berny, usando coordenadas internas redundantes (Peng *et al.*, 1996) e critérios de

convergência de 0,1pm e 0,1° para as distâncias e os ângulos de ligação, respectivamente. Os desvios quadráticos médios dos gradientes foram sempre inferiores a  $3 \times 10^{-4}$  Hartree bohr<sup>-1</sup> ou Hartree rad<sup>-1</sup>. Com o intuito de estudar os perfis de energia potencial associados a rotações internas, foram optimizadas conformações correspondentes a diferentes ângulos diedros, cujos valores foram mantidos constantes durante o processo de optimização das restantes coordenadas.

Os cálculos das frequências de vibração harmónicas, intensidades de infravermelho e actividades de difusão de Raman foram também efectuados com B3LYP/6-31G\*. Tendo em consideração a anarmonicidade intrínseca aos sistemas reais, os valores dos números de onda calculados foram corrigidos para com base nos factores de Scott e Radom (1996).

No caso da molécula de KTP, as desconvoluções das funções representativas das variações de energia potencial foram realizadas através de ajustes, por mínimos quadrados, a funções de Fourier da coordenada de transformação,  $\tau$  (Batista de Carvalho *et al.*, 1990):

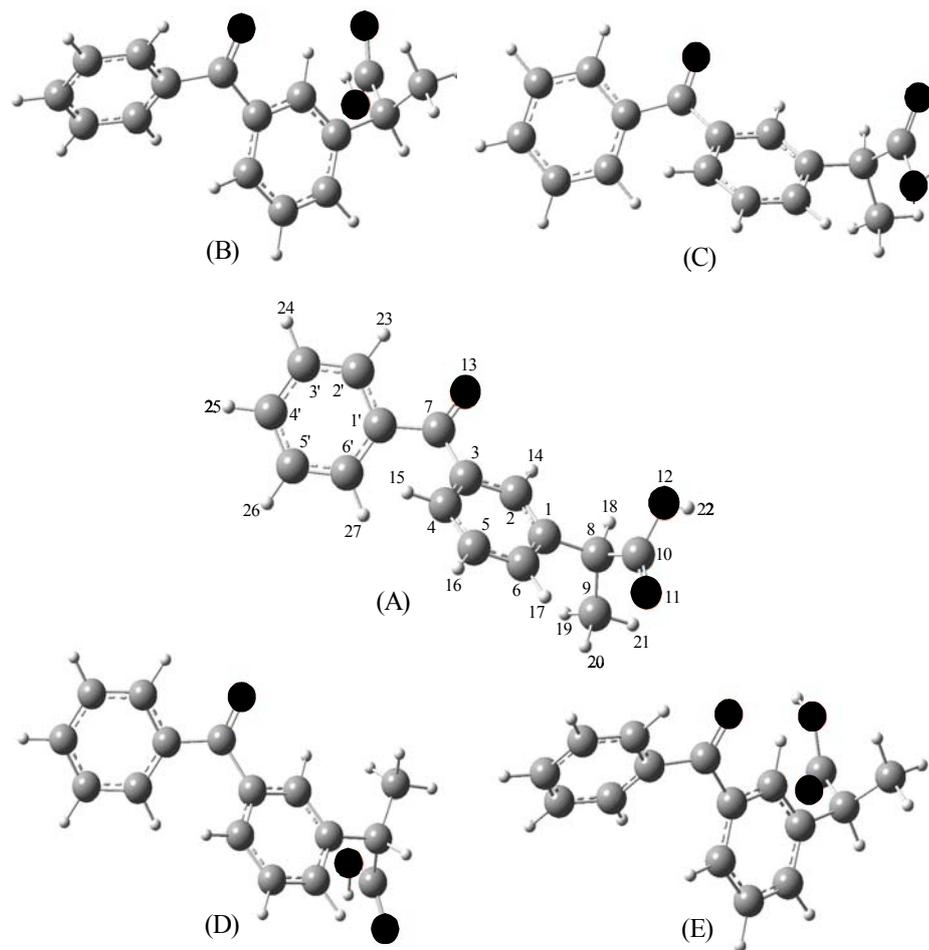
$$V = V_0 + \sum_{n=1}^3 \frac{1}{2} V_n [1 - \cos(n\tau)] + \sum_{n=1,2,4} V'_n \sin(n\tau) \quad (\text{Eq.4})$$

onde  $\tau$  é o ângulo diedro HC<sub>8</sub>C<sub>1</sub>C<sub>6</sub> (Figura III-1) e  $V$  são valores que correspondem a diferenças energia potencial relativas a um valor de referência ( $V_0$  é a energia correspondente a um ângulo HC<sub>8</sub>C<sub>1</sub>C<sub>6</sub> de 0°).

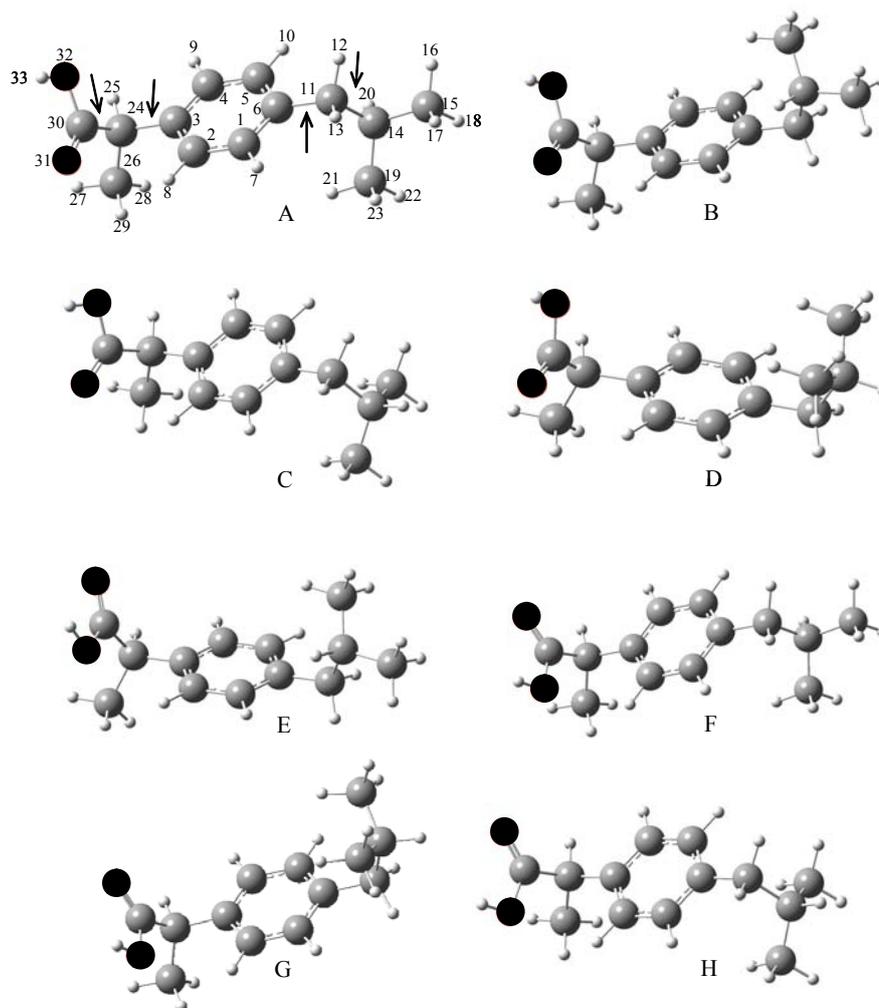
Relativamente à molécula de IBP, as decomposições quantitativas dos perfis de energia potencial foram realizadas do mesmo modo, recorrendo também a funções de Fourier:

$$V = V_0 + \sum_{n=1}^4 \frac{1}{2} V_n [1 - \cos(n\tau)] + \sum_{m=1,2,4} V'_m \sin(m\tau) \quad (\text{Eq.5})$$

onde  $\tau$  são os ângulos diedros  $O_{31}C_{30}C_{24}C_3$ ;  $HC_{24}C_3C_4$ ;  $C_1C_6C_{11}C_{14}$  ou  $C_6C_{11}C_{14}H$  (Figura III-2) e  $V$  são valores que correspondem a diferenças de energia potencial relativas a um valor de referência ( $V_0$  é a energia correspondente a um ângulo diedro de  $0^\circ$ ). De acordo com o perfil em estudo, forma consideradas diferentes combinações de termos



**Figura III-1.** Representação esquemática dos cinco conformeros mais estáveis da molécula de KTP (A – E).



**Figura III-2.** Representação esquemática dos oito conformeros mais estáveis da molécula de IBP (A – H).

As interacções de orbitais foram determinadas usando a aproximação da orbital de ligação natural (NBO – Natural Bond Orbital) do ponto de vista do dador-aceitador (Reed *et al.*, 1988) aplicado às funções de onda calculadas com B3LYP/6-31G\*. O programa GAUSSIAN 03W (Frisch *et al.*, 2003) inclui módulos que convertem as orbitais moleculares DFT num conjunto de orbitais NBO que constitui uma estrutura hipotética de Lewis com pares de electrões estritamente localizados. Nesta formulação de NBO, a deslocalização surge de interacções entre orbitais ligantes e antiligantes e é representada através de termos fora da diagonal na matriz de Kohn-Sham (Weinhold e Landis, 2005).

### 3. 1. 2. Resultados e Discussão

#### 3. 1. 2. 1. Análise Conformacional da Molécula de KTP

Efectuaram-se cálculos de orbitais moleculares para o KTP tendo-se verificado que esta molécula pode adoptar diferentes conformações, principalmente variando o ângulo diedro em torno das ligações C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> e C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub> (Figura III-1A). As conformações de energia mínima, não separadas por mais de 7 kJ mol<sup>-1</sup> do confórmero mais estável, encontram-se representadas na Figura III-1.

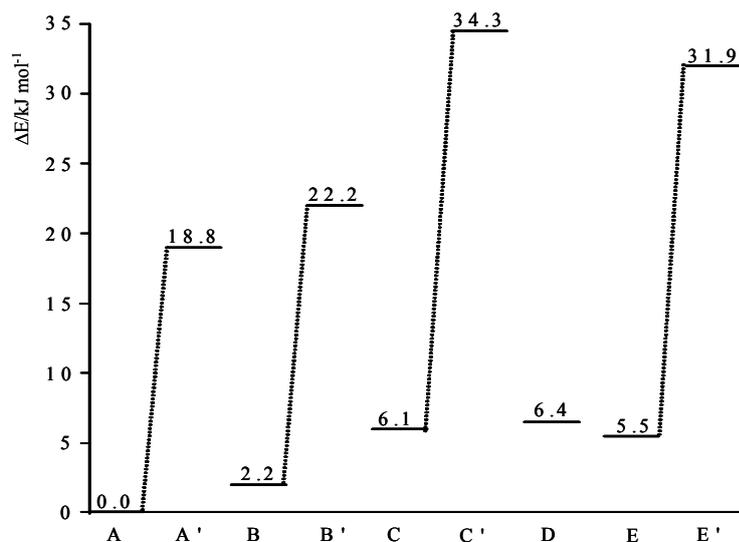
A Tabela III-1 apresenta as energias relativas, momentos dipolares e constantes rotacionais de todos confórmeros determinados.

**Tabela III-1.** Energias conformacionais relativas, momentos dipolares ( $\mu$ ) e constantes rotacionais (GHz) calculadas para os confórmeros de KTP.

| Conformações | HC <sub>8</sub> C=O ;<br>HC <sub>8</sub> C <sub>1</sub> C <sub>6</sub> (°) | $\Delta E$ (kJmol <sup>-1</sup> ) | $\mu^a$ (D) | A; B; C (GHz)       |
|--------------|--|-----------------------------------|-------------|---------------------|
| A            | -157,9 ; -169,1  | 0,00                              | 2,12        | 1,095; 0,157; 0,149 |
| B            | -150,1 ; 7,4   | 2,15                              | 4,09        | 0,818; 0,178; 0,170 |
| C            | 15,0 ; -173,7  | 6,12                              | 4,41        | 1,096; 0,157; 0,148 |
| D            | 20,2 ; -44,1   | 6,42                              | 2,21        | 0,909; 0,169; 0,161 |
| E            | 17,4 ; 2,1   | 5,51                              | 2,20        | 0,832; 0,177; 0,169 |
| A'           | -109,5 ; -176,0  | 18,8                              | 5,79        | 1,113; 0,158; 0,150 |
| B'           | -100,7 ; 1,6   | 22,2                              | 6,54        | 0,835; 0,175; 0,169 |
| C'           | 25,1 ; -147,9  | 34,3                              | 5,96        | 1,126; 0,154; 0,148 |
| E'           | 28,4 ; 5,3   | 31,9                              | 4,29        | 0,821; 0,178; 0,169 |

<sup>a</sup>1 D = 1/3 × 10<sup>-2</sup> C m

A orientação *s-trans* (ângulo O=C-O-H ca. 180°, não apresentado na Figura III-1), sempre que presente, revelou-se significativamente menos estável (aproximadamente 18 kJ mol<sup>-1</sup>) do que a correspondente *s-cis* (ângulo O=C-O-H ca. 0°, Figura III-2), e é referida ao longo do texto usando pelicas (por exemplo A' e A, respectivamente, para o confórmero A) (Figura III-3).



**Figura III-3.** Representação esquemática das energias conformacionais calculadas para os conformêros de KTP.

Os resultados presentemente obtidos estão de acordo com as conclusões de estudos realizados em ácidos propiônicos e 2-metilpropiônico (Siam *et al.*, 1984; Batista de Carvalho *et al.*, 1990; Texeira-Dias, *et al.*, 1991). De facto, neste tipo de moléculas, as conformações preferências em torno da ligação C<sub>α</sub>-C são as que exibem orientações *syn* ou *skewm*, relativamente à ligação C=O, dos substituintes em posição α (CCC=O igual 0° ou ± 120°, respectivamente).

A Tabela III-2, apresenta a geometria otimizada, com B3LYP/6-31G\*, para a conformação mais estável, bem como a geometria experimental, determinada por Raios X (Briard e Rossi, 1990). Os resultados agora obtidos por métodos quanto-mecânicos estão em bastante boa concordância com os experimentais. É importante verificar que os dois anéis aromáticos da molécula de KTP não são coplanares (Figure III-1). De facto, os planos contendo as ligações C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, definem um ângulo de *ca.* 50° para todos os conformêros, em boa concordância com o valor experimental de Raios X de 53° (Briard e Rossi, 1990). O isomerismo rotacional neste tipo de compostos – contendo anéis aromáticos, e grupos carbonilo e carboxílico – é influenciado por diferentes factores, que vão desde efeitos estéreos, dipolares, mesomé-

ricos e hiperconjugativos até interações por ligações de hidrogénio. Além disso, tem sido provado em vários sistemas que a importância relativa das interações intra - e intermoleculares (por exemplo a formação de dímeros), pode ser determinante das suas preferências conformacionais, tanto em compostos puros como em solução.

**Tabela III-2.** Parâmetros geométricos calculados (B3LYP/6-31G\*) e experimentais (raios X, Briard e Rossi, 1990) para o confórmero mais estável (A) do KTP.

| Coordenada <sup>a</sup>                        | Experimental | Calculado |
|--|--------------|-----------|
| Comprimento de ligação                         |              |           |
| (pm)   |              |           |
| C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub>                 | 136,7        | 139,4     |
| C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>                 | 138,5        | 140,4     |
| C <sub>8</sub> -C <sub>1</sub>                 | 153,2        | 152,8     |
| C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub>                 | 139,3        | 140,4     |
| C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>                 | 139,5        | 140,2     |
| C <sub>7</sub> -C <sub>3</sub>                 | 148,8        | 150,2     |
| C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>                 | 138,1        | 139,5     |
| C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>                 | 139,2        | 139,4     |
| O <sub>13</sub> -C <sub>7</sub>                | 121,8        | 122,6     |
| C <sub>1</sub> '-C <sub>7</sub>                | 148,7        | 150,1     |
| C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub>                 | 151,8        | 154,0     |
| C <sub>10</sub> -C <sub>8</sub>                | 151,5        | 152,3     |
| O <sub>11</sub> -C <sub>10</sub>               | 124,8        | 121,3     |
| O <sub>12</sub> -C <sub>10</sub>               | 125,4        | 135,3     |
| C <sub>2</sub> '-C <sub>1</sub> '              | 138,8        | 140,4     |
| C <sub>6</sub> '-C <sub>1</sub> '              | 139,3        | 140,4     |
| C <sub>3</sub> '-C <sub>2</sub> '              | 137,8        | 139,1     |
| C <sub>4</sub> '-C <sub>3</sub> '              | 136,7        | 139,8     |
| C <sub>5</sub> '-C <sub>4</sub> '              | 137,4        | 139,6     |
| C <sub>6</sub> '-C <sub>5</sub> '              | 138,2        | 139,5     |
| Ângulo de ligação                              |              |           |
| (°)  |              |           |
| C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> | 118,6        | 118,8     |
| C <sub>8</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> | 119,8        | 120,2     |
| C <sub>8</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> | 121,5        | 121,1     |
| C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> | 121,4        | 121,3     |
| C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> | 119,8        | 119,1     |
| C <sub>7</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> | 118,6        | 117,5     |
| C <sub>7</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> | 121,5        | 123,2     |
| C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> | 119,1        | 119,9     |
| C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> | 120,1        | 120,4     |
| C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> | 121,1        | 120,4     |

(continua...)

Tabela III-2. (...continuação)

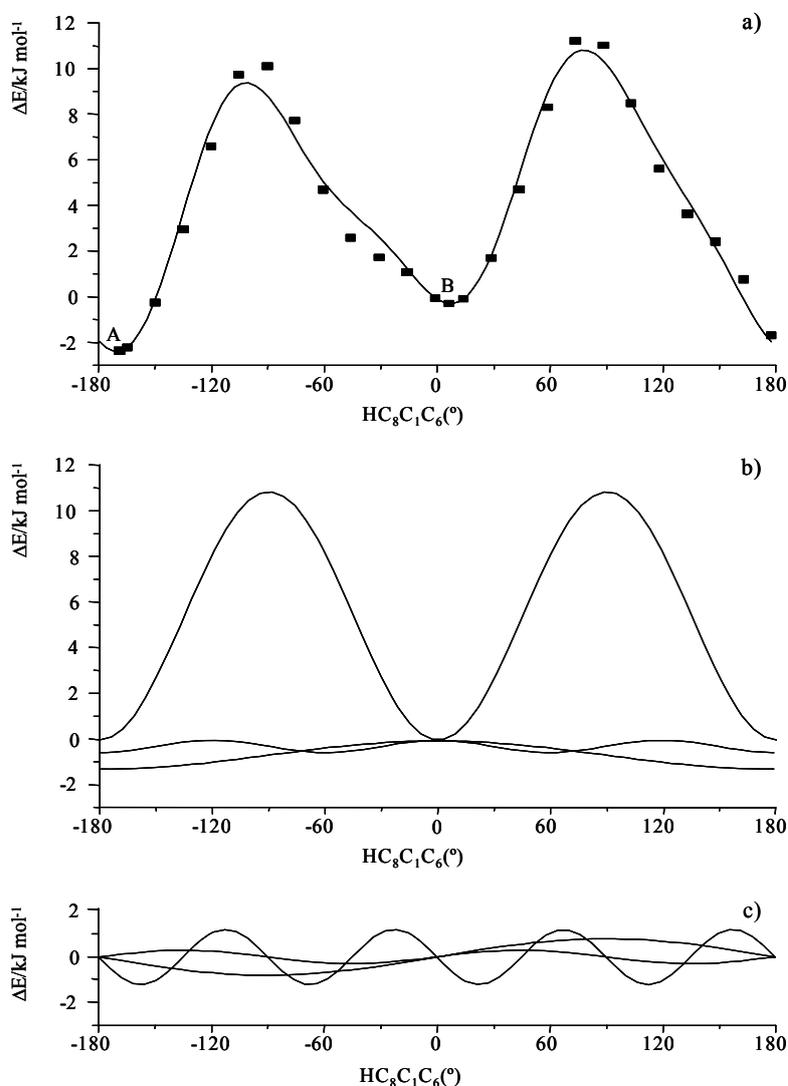
| Coordenada <sup>a</sup>  | Experimental | Calculado |
|--|--------------|-----------|
| O <sub>13</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>3</sub>                  | 119,6        | 119,6     |
| C <sub>1'</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>3</sub>                  | 121,4        | 120,7     |
| C <sub>1'</sub> -C <sub>7</sub> -O <sub>13</sub>                 | 119,0        | 119,7     |
| C <sub>9</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>1</sub>                   | 112,4        | 111,9     |
| C <sub>10</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>1</sub>                  | 110,3        | 109,7     |
| C <sub>10</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>                  | 110,0        | 110,2     |
| O <sub>11</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>8</sub>                 | 119,1        | 125,4     |
| O <sub>12</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>8</sub>                 | 117,6        | 120,0     |
| O <sub>12</sub> -C <sub>10</sub> -O <sub>11</sub>                | 123,3        | 122,6     |
| C <sub>2'</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>7</sub>                  | 118,9        | 117,7     |
| C <sub>6'</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>7</sub>                  | 122,5        | 123,1     |
| C <sub>6'</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2'</sub>                 | 118,5        | 119,1     |
| C <sub>3'</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>1'</sub>                 | 120,4        | 120,5     |
| C <sub>4'</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>2'</sub>                 | 120,6        | 120,0     |
| C <sub>5'</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3'</sub>                 | 119,9        | 119,9     |
| C <sub>6'</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4'</sub>                 | 120,2        | 120,1     |
| C <sub>5'</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>1'</sub>                 | 120,3        | 120,3     |
| Ângulo torsional   |              |           |
| (°)  |              |           |
| C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>  | 116,0        | 129,0     |
| C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub>  | -67,6        | -52,4     |
| C <sub>1</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -O <sub>11</sub> | 72,2         | 85,1      |
| C <sub>1</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>10</sub> -O <sub>12</sub> | -107,3       | -93,6     |
| C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>1'</sub>  | 159,3        | 154,5     |
| C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>1'</sub>  | -25,3        | -29,5     |
| C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2'</sub>  | 147,5        | 153,8     |
| C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>6'</sub>  | -36,0        | -30,1     |

<sup>a</sup>Ver Figura III-1 para a numeração dos átomos.

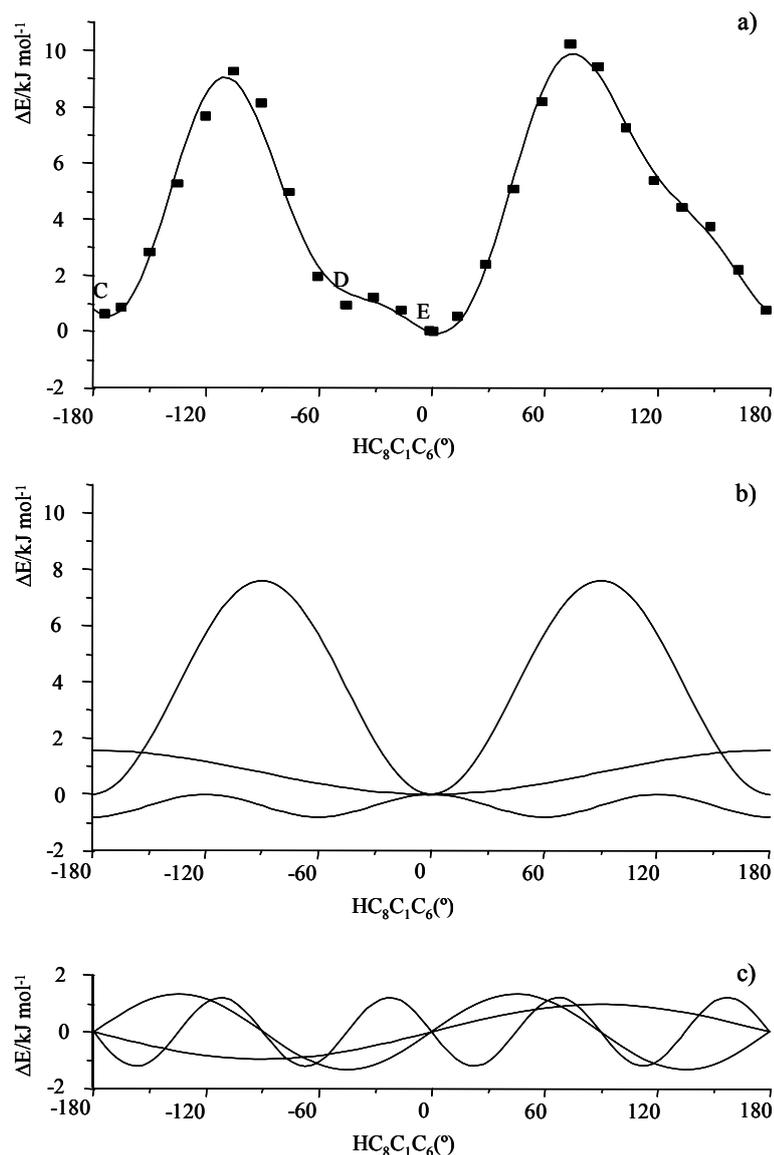
Atendendo ao facto que os confórmeros *s-cis* serem significativamente mais estáveis que os *s-trans* (Figura III-3), o isomerismo rotacional em torno da ligação C<sub>1</sub> – C<sub>8</sub> foi estudado para um ângulo diedro HOC=O de 0° (*s-cis*). Foram considerados também dois valores particulares para o ângulo diedro HC<sub>8</sub>C=O: -155° e 15°, os quais correspondem a mínimos de energia em torno da rotação interna C<sub>8</sub> – C<sub>10</sub>. A rotação em torno de C<sub>1</sub> – C<sub>8</sub> converte o confórmero A no B (Figura III-4a), tal como o C nos confórmeros D e E (Figura III-5a), para o ângulo HC<sub>8</sub>C=O -155° e 15°, respectivamente.

A diferença de energia entre o confórmero B e o mais estável A é de 2,15 kJmol<sup>-1</sup>, e a correspondente barreira de rotação interna (A→B) é de 12,3 kJmol<sup>-1</sup> (Figura III-4a). Conside-

rando os valores das componentes de Fourier do perfil de energia potencial desta rotação (Figuras III-4b e III-4c), pode ser concluído que a contribuição largamente dominante é representada por um termo em coseno  $V_2$  ( $11,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), que favorece as conformações onde os impedimentos estéreos são minimizados, através do posicionamento dos grupos mais volumosos – metil e carboxilo – o mais afastados possível do anel aromático mais próximo. Esta situação corresponde às geometrias onde cada grupo substituinte é posicionado por cima e debaixo do anel (ângulo diedro  $\text{HC}_8\text{C}_1\text{C}_6$  igual a  $0^\circ$  ou  $180^\circ$ ).



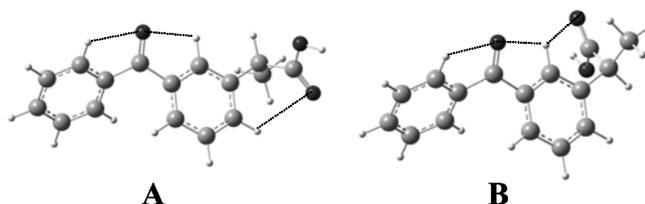
**Figura III-4.** Perfil de energia potencial otimizada (B3LYP/6-31G\*) associado à rotação interna em torno da ligação  $\text{C}_1\text{-C}_8$  da molécula de KTP para um ângulo  $\text{HC}_8\text{C}=\text{O}$  de  $-155^\circ$  (a) e sua respectiva análise de Fourier (b e c).



**Figura III-5.** Perfil de energia potencial otimizada (B3LYP/6-31G\*) associado à rotação interna em torno da ligação  $C_1-C_8$  da molécula de KTP para um ângulo  $HC_8C=O$  de  $15^{\circ}$  (a) e sua respectiva análise Fourier (b e c).

O termo em  $V_1$  ( $-1,41 kJ mol^{-1}$ ) favorece as conformações que têm um ângulo diedro  $HC_8C_1C_6$  próximo de  $180^{\circ}$ , reflectindo a ocorrência de uma interação atractiva mais forte entre o grupo carbonilo  $C_{10}=O_{11}$  e o átomo  $H_{17}$  no confórmero A – dando origem a um anel intramolecuar com 6 membros – quando comparado com a interação que ocorre entre este mesmo grupo carbonilo e o hidrogénio  $H_{14}$  na geometria B. Por outro lado, a maior estabilização do confórmero A relativamente ao B, pode ser explicado em termos do equilíbrio entre os

seguintes factores (Figura III-6): a interacção estabilizante devido à presença, em ambas as geometrias, de um aceitador bifurcado  $H_{23} \leftrightarrow O_{13} \leftrightarrow H_{14}$ ; a interacção dadora bifurcada  $O_{13} \leftrightarrow H_{14} \leftrightarrow O_{11}$ , que ocorre em B; e a ligação de hidrogénio  $O_{11} \leftrightarrow H_{17}$  encontrada em A. Na realidade, a partilha de  $H_{14}$  entre duas ligações de hidrogénio adjacentes é, nesta molécula em particular, um factor energeticamente desfavorável, já que é responsável por um enfraquecimento significativo da interacção de  $H_{14} \leftrightarrow O_{11}$  ( $d_{H_{14}O_{11}}$  igual a 281 pm, em B, *versus*  $d_{H_{17}O_{11}}$  igual a 261 pm, em A).



**Figura III-6.** Representação esquemática de interacções intramoleculares obtida nos confórmeros A e B da molécula de KTP.

O termo em  $V_3$  ( $-0,60 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), por sua vez, reflecte o impedimento estérico entre o átomo de  $H_{17}$  e qualquer um dos substituintes em  $C_8$  ( $H$ ,  $COOH$  ou  $CH_3$ ). Assim, a energia máxima ocorre para um ângulo diedro  $HC_8C_1C_6$  igual a  $0^\circ$ ,  $120^\circ$  e  $-120^\circ$ , enquanto os mínimos são detectados para  $60^\circ$ ,  $180^\circ$  e  $-60^\circ$  (Figura III-4b).

Quanto aos termos em seno, o mais importante é o  $V'_4$  ( $-1,22 \text{ kJ mol}^{-1}$ , Figura III-4c). Esta contribuição pode ser explicada à luz de factores electrostáticos que ocorrem dentro da molécula. De facto, apresenta máximos para as conformações onde surgem interacções repulsivas, entre os átomos de hidrogénio, carregados positivamente,  $H_{19}$  e  $H_{20}$  do grupo metilo, e  $H_{14}$  ou  $H_{17}$  do anel aromático. Por outro lado, o termo  $V'_4$  apresenta energia mínima sempre que o grupo metilo é posicionado de modo a minimizar este tipo de interacções destabilizantes: acima ou abaixo do plano do anel, em uma posição perpendicular; ou, alternativamente, com  $C_9$  e  $H_{21}$  no plano do anel, e ambos os hidrogénios  $H_{19}$  e  $H_{20}$  posicionados simetricamente em relação aos átomos  $H_{14}$  ou  $H_{17}$ .

Por outro lado, os três conforméros que exibem um ângulo diedro  $\text{HC}_8\text{C}=\text{O}$  de aproximadamente  $15^\circ$  (C, D, e E) são cerca de 3 a  $6 \text{ kJmol}^{-1}$  menos estáveis que A e B (Tabela III-1, Figura III-3). As diferenças de energia potencial calculadas foram as seguintes:  $-0,30 \text{ kJmol}^{-1}$  para  $\Delta E_{\text{C-D}}$ ,  $0,91 \text{ kJmol}^{-1}$  para  $\Delta E_{\text{D-E}}$  e  $0,61 \text{ kJmol}^{-1}$  para  $\Delta E_{\text{C-E}}$ , enquanto a barreira de rotação interna que converte o conforméroro C em D/E é de  $8,3 \text{ kJmol}^{-1}$  (Figura III-5a). Bastante interessante revelou-se a detecção de um mínimo inesperado – espécie D – para  $\text{HC}_8\text{C}_1\text{C}_6$  igual a  $-44,1^\circ$  (Figura III-5) que é sem dúvida confirmado pela ausência de frequências vibracionais negativas calculadas para esta geometria. Este conforméroro surge devido à estabilização provocada pela ligação de hidrogénio  $\text{H}_{17}\leftrightarrow\text{O}_{11}$  ( $d_{\text{H}_{17}\text{O}_{11}}$  igual a 281 pm). Porém, a barreira de rotação que corresponde ao processo interconversão de D em E é surpreendentemente pequena – *ca.*  $0,3 \text{ kJmol}^{-1}$  – correspondendo, de facto, a um processo de rotação livre para temperaturas acima de 36 K. Assim, apesar da baixa energia do conforméroro D, a sua população não deverá ser significativa, uma vez que a energia do primeiro nível vibracional (valor calculado:  $0,23 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) e esta barreira rotacional são da mesma ordem de magnitude. Com efeito, a torção associada ao ângulo diedro  $\text{HC}_8\text{C}_1\text{C}_6$ , exibindo provavelmente uma amplitude bastante elevada, é proposta como o processo responsável pela interconversão de  $\text{D}\leftrightarrow\text{E}$ .

Adicionalmente, o conforméroro D' não é detectado, uma vez que à estabilização devido à ocorrência de uma interacção intermolecular  $\text{H}_{17}\leftrightarrow\text{O}_{11}$  (previamente descrita) se sobrepõe o rearranjo geométrico associado à presença do  $\text{H}_{22}$  do grupo hidroxilo próximo do  $\text{CH}_3$  (o qual, por seu turno, está próximo ao hidrogénio  $\text{H}_{14}$  Figura III-1A).

Ao comparar as representações gráficas e os seus componentes de Fourier, para ambos os processos rotacionais estudados (Figuras III-4 e III-5), é possível concluir que existe uma grande semelhança entre elas. Assim, independentemente da sua magnitude, os termos  $V_2$  [ $7,65 \text{ kJmol}^{-1}$ , Figura III-5b],  $V_3$  [ $-0,79 \text{ kJmol}^{-1}$ , Figura III-5b] e  $V_4$  [ $-1,20 \text{ kJmol}^{-1}$ , Figura III-5c] podem ser interpretados à luz do mesmo tipo de interacções descritos anteriormente.

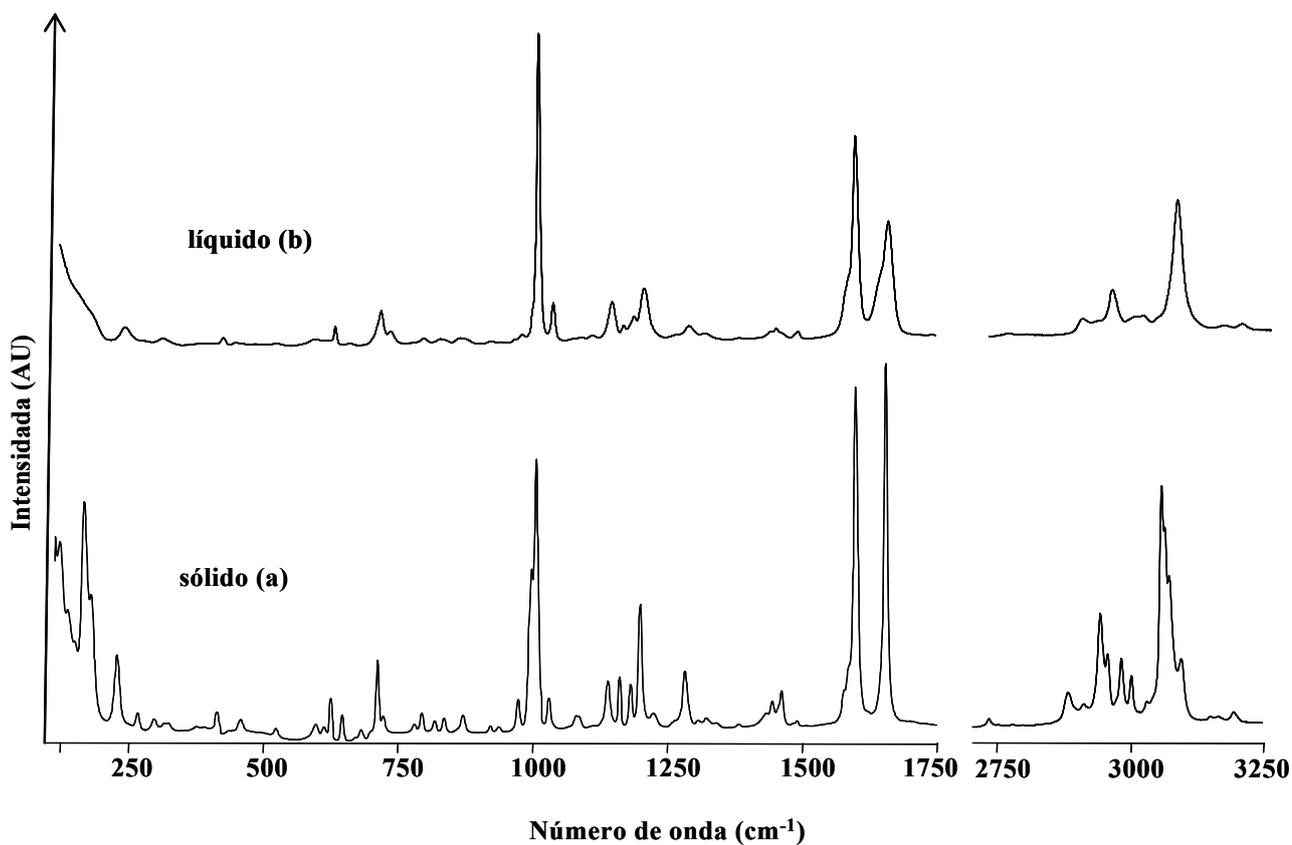
Por outro lado, o termo em  $V_1$  [1,58 kJmol<sup>-1</sup>, Figura III-5b] exhibe um comportamento inverso relativamente ao ângulo HC<sub>8</sub>C<sub>1</sub>C<sub>6</sub>: conformações com este ângulo diedro próximo de 0° são as preferidas. A maior estabilização do conformero E relativamente ao C pode ser, quase completamente, explicada pelo exame da magnitude das interações electrostáticas presentes em ambos.

De facto, no conformero E a interacção estabilizadora H<sub>14</sub>↔O<sub>12</sub> (cargas de Mulliken: 0,174 e -0,562, respectivamente,  $d = 264,0$  pm) é mais forte do que a H<sub>17</sub>↔O<sub>12</sub> presente no conformero C (cargas de Mulliken: 0,152 e -0,564, respectivamente,  $d = 251,5$  pm). Comparando as relações repulsivas, por seu turno, verifica-se que a interacção destabilizadora H<sub>17</sub>↔O<sub>18</sub> no conformero E (cargas de Mulliken: 0,138 e 0,165, respectivamente,  $d = 228,0$  pm) é menor que a H<sub>14</sub>↔O<sub>18</sub> presente no conformero C (cargas de Mulliken: 0,165 e 0,177, respectivamente,  $d = 230,0$  pm).

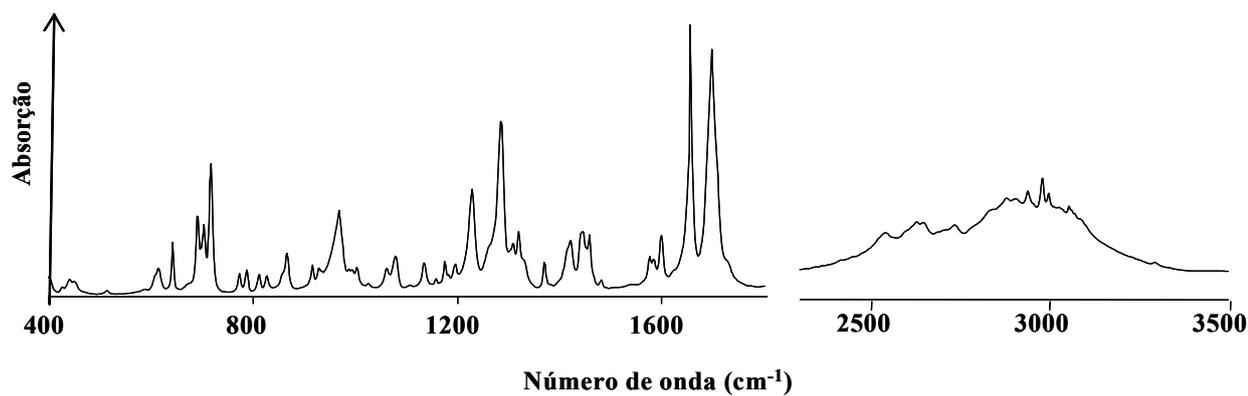
### **3. 1. 2. 2. Análise Vibracional do KTP**

Os espectros de Raman do KTP sólido e líquido, nas regiões 100 – 1750 e 2500 – 3250 cm<sup>-1</sup> são apresentados na Figura III-7; enquanto que a Figura III-8 apresenta o espectro de FTIR do KTP sólido nos intervalos 400 – 1800 e 2300 – 3500cm<sup>-1</sup>.

A Tabela III-3 contém os números de onda (cm<sup>-1</sup>) experimentais de Raman e FTIR assim como os valores calculados (B3LYP/6-31G\*) para os dois conformeros mais estáveis A e B (Figura III-1).



**Figura III-7.** Espectros de Raman (100 – 1750 e 2500 – 3250 cm<sup>-1</sup>) do KTP no estado sólido (a) e líquido (b).



**Figura III-8.** Espectro FTIR (400 – 1800 e 2300 – 3500 cm<sup>-1</sup>) do KTP no estado sólido em disco de brometo de potássio (KBr).

**Tabela III-3.** Números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) experimentais (Raman e FTIR) e resultados dos cálculos B3LYP/6-31G\* (números de onda e intensidades) para os conformeros A e B do KTP.

| Raman<br>Líqu. | Raman<br>Sólido | FTIR | Calculadas <sup>a</sup> |             | Descrição aproximada <sup>b</sup>  |
|----------------|-----------------|------|-------------------------|-------------|--|
|                |                 |      | Confórm. A              | Confórm. B  |  |
|                | 110             |      |                         | 96 (6;0)    | $\text{C}^7\text{-}\phi\text{-}\text{C}^8$ OL (10b)  |
|                | 124             |      | 117 (7;1)               |             | $\text{C}^7\text{-}\phi\text{-}\text{C}^8$ OL (10b)  |
|                | 138             |      | 136 (1;1)               | 140 (2;2)   | $\text{C}^7\text{=O}^{13}$ deformação fora do plano  |
|                | 157             |      | 148 (4;2)               |             | $\phi'\text{-}\text{C}^7$ OL (10b)   |
|                | 170             |      | 184 (1;0)               |             | $\text{CH}_3\text{-}\text{C}\text{-}\phi$ deformação; $\text{C}^7\text{-}\phi\text{-}\text{C}^8$ deformação (10a)  |
|                |                 |      |                         | 201 (5;0)   | $\phi'\text{-}\text{C}^7$ OL (10b); $\text{C}^7\text{-}\phi\text{-}\text{C}^8$ OL (10b)                            |
| 223            | 220             |      | 220 (6;1)               |             | $\text{C}^7\text{-}\phi\text{-}\text{C}^8$ deformação (10a); $\phi'\text{-}\text{C}^7\text{-}\phi$ deformação      |
|                |                 |      | 229 (0;0)               | 230 (1;0)   | $\text{CH}_3\text{-}\text{C}$ torção   |
|                |                 |      |                         | 236 (3;1)   | $\text{C}^7\text{-}\phi\text{-}\text{C}^8$ deformação (10a); $\text{CH}_3\text{-}\text{C}$ torção                  |
| 260            | 259             |      | 253 (1;2)               | 254 (0;4)   | $\text{CH}_3\text{-}\text{C}\text{-}(\text{C}=\text{O})$ deformação  |
| 294            | 290             |      | 296 (4;1)               | 300 (2;0)   | $\text{CH}_3\text{-}\text{C}\text{-}\phi$ deformação; ( $\text{O}^{13}=\text{C}^7$ ) $\text{-}\phi'$ torção        |
|                | 310             |      | –                       | –           | sobretom ( $2 \times 157 \text{ cm}^{-1}$ )  |
|                | 317             |      | –                       | –           | modo de combinação ( $157+170 \text{ cm}^{-1}$ )   |
|                | 370             |      | 369 (1;1)               | 357 (2;1)   | $\text{C}^7\text{-}\phi\text{-}\text{C}^8$ deformação (15); $\text{C}\text{-}\text{C}\text{-}\text{OH}$ deformação |
|                | 385             |      | 385 (1;7)               | 384 (1;8)   | $\text{C}^7\text{=O}^{13}$ deformação no plano; $\phi$ , $\phi'$ fora do plano (16b)                               |
| 408            | 408             |      | 421 (2;0)               | 419 (2;0)   | $\phi'$ deformação fora do plano (16a)   |
| 432            | 430             | 427  | 432 (3;7)               | 436 (1;4)   | $\text{C}\text{-}\text{C}\text{-}\text{OH}$ deformação   |
|                |                 | 441  | 441(1;0)                | 446 (1;5)   | $\phi$ deformação fora do plano (16b)  |
| 446            | 453             | 450  | 456 (1;3)               | 454 (1;4)   | $\phi'$ deformação fora do plano (16b)   |
| 508            | 518             | 514  | 513 (2,3)               | 515 (3;1)   | $\text{C}\text{-}\text{O}\text{-}\text{H}$ deformação; $\phi$ deformação fora do plano (16a)                       |
| 582            | 593             | 588  | 570 (4;15)              | 552 (3;10)  | $\text{C}\text{-}\text{O}\text{-}\text{H}$ deformação  |
|                | 608             | 608  | 588 (6;37)              | 592 (6;22)  | $\phi$ (16a), $\phi'$ (16b) deform. fora do plano; $\text{C}\text{-}\text{O}\text{-}\text{H}$ def.                 |
|                |                 |      | 608 (5;0)               | 607 (4;12)  | $\phi'$ deformação no plano (6b)   |
| 620            | 621             | 614  | 615 (5;64)              | 609 (5;46)  | $\text{C}\text{-}\text{O}\text{-}\text{H}$ deformação fora do plano  |
|                |                 |      | 630 (3;15)              | 636 (4;20)  | $\text{C}\text{-}\text{O}\text{-}\text{H}$ deform. fora do plano; $\phi$ , $\phi'$ def. no plano(6a)               |
| 647            | 642             | 642  | 642 (4;73)              | 634 (3;90)  | $\text{C}\text{-}\text{O}\text{-}\text{H}$ def. $\phi$ (6b), $\phi'$ (6a) deformação no plano                      |
|                | 677             | 671  | 677 (1;10)              | 675 (2;8)   | $\phi$ , $\phi'$ deformação fora do plano (4)  |
|                | 696             | 691  | 688 (3;9)               | 685 (11;14) | $\phi$ def. fora do plano (4); $\phi'$ CH def. fora do plano (11)  |
| 706            | 708             | 703  | 692 (9;22)              | 689 (4;21)  | $\phi'$ def. fora do plano (11); $\phi'$ CH def. fora do plano (4)   |
| 724            | 718             | 717  | 708 (4;54)              | 707 (4;52)  | $\phi'$ , $\phi'$ CH deformação fora do plano (11)   |
|                |                 |      | 750 (1;12)              | 745 (1;14)  | $\text{C}\text{-}\text{O}\text{-}\text{H}$ deformação fora do plano  |
|                | 776             | 773  | 773 (3;11)              | 770 (2;4)   | $\phi$ , $\phi'$ CH OL fora do plano   |
| 787            | 790             | 787  | 792 (4;12)              |             | $\text{CH}_3$ oscilação transversal  |

(continua...)

Tabela III-3. (...continuação)

| Raman |        | FTIR | Calculadas <sup>a</sup> |               | Descrição aproximada <sup>b</sup>   |   |
|-------|--------|------|-------------------------|---------------|---|---|
| Líqu. | Sólido |      | Confórm. A              | Confórm. B    |   |   |
| ~821  | 814    | 811  | 808 (4;11)              | 803 (3;39)    | CH <sub>3</sub> oscilação transversal; $\phi$ CH OL fora do plano   |   |
|       | 832    | 827  | 837 (6;3)               | 836 (5;3)     | $\phi'$ CH deformação fora do plano (10a)   |   |
|       | 856    | 857  |                         |               |   |   |
| ~858  | 867    | 866  | 830 (6;47)              | 826 (5;26)    | C–O–H def. dentro do plano; CH <sub>3</sub> oscilação transv.   |   |
|       | 914    | 918  | 916 (1;2)               | 915 (2;3)     | $\phi'$ (17b), $\phi$ (17a) CH deformação fora do plano   |   |
| 931   | 934    | 929  | 922 (1;0)               | 917 (2;5)     | $\phi$ (17a), $\phi'$ (17b) CH deformação fora do plano   |   |
| 959   |        |      | 946 (1;1)               | 943 (3;5)     | $\phi'$ (17a) CH deformação fora do plano   |   |
| 972   | 970    | 968  | 951 (7;32)              | 945 (3;24)    | CH <sub>3</sub> osc. transv; $\phi$ def. do anel (7b); $\phi$ CH def. (17b)                                   |   |
|       |        | 987  | 968 (1;1)               | 967 (1;1)     | $\phi'$ CH deformação fora do plano (5)   |   |
|       |        | 996  | 975 (27;3)              | 978 (20;2)    | $\phi$ deformação do anel (12); CH <sub>3</sub> oscilação transv.   |   |
| 1003  | 1005   | 1003 | 979 (35;0)              | 980 (58;1)    | $\phi'$ deformação do anel (12)   |   |
| 1030  | 1028   | 1026 | 1018 (18;1)             | 1019 (14;1)   | $\phi'$ CH deformação no plano (18a)  |   |
| 1065  | 1066   | 1061 | 1065 (1;15)             | 1070 (2;15)   | CH <sub>3</sub> oscilação transversal   |   |
| 1082  | 1081   | 1078 | 1059 (4;47)             | 1050 (2;34)   | CH <sub>3</sub> osc. trans; C–CH <sub>3</sub> elong.; C–O–H def. no plano                                     |   |
| 1104  | 1108   | 1106 | 1090 (6;5)              | 1088 (10;24)  | $\phi$ CH deformação no plano (18a)   |   |
| 1141  | 1138   | 1135 | 1119 (18;13)            | 1116 (16;13)  | $\phi$ –C– $\phi'$ elongação simétrica  |   |
| 1163  | 1160   | 1158 | 1149 (7;1)              | 1148 (8;0)    | $\phi'$ CH deformação no plano (9b)   |   |
|       |        | 1175 | 1163 (5;38)             | 1162 (4;21)   | $\phi$ (9b), $\phi'$ (9a) CH deformação no plano  |   |
| 1182  | 1180   | 1182 | 1167 (6;14)             | 1166 (7;22)   | $\phi$ (9b), $\phi'$ (9a) CH deformação no plano  |   |
| 1202  | 1198   | 1196 | 1178 (68;49)            | 1178 (56;34)  | $\phi, \phi'$ deform. do anel (13), C <sub>1</sub> –C <sub>7</sub> , C <sub>1</sub> –C <sub>8</sub> elongação |   |
|       |        | 1223 | 1137 (3;225)            | 1136 (4;210)  | C–O–H deformação no plano; C–O elongação  |   |
| 1262  | 1262   | 1260 | 1245 (7;22)             | 1238 (13;139) | $\phi$ CH deform. no plano (3); C–O–H deform. no plano  |   |
| 1286  | 1281   | 1285 | 1252 (21;301)           | 1255 (13;165) | $\phi, \phi'$ deform anel (13), C <sub>1</sub> –C <sub>7</sub> –C <sub>3</sub> elong. antisimétrica           |   |
|       |        | 1306 | 1309                    | 1305 (2;3)    | 1310 (2;14)   | $\phi$ CH deformação no plano (3); C <sub>8</sub> –H deformação |
|       |        |      |                         | 1315 (2;2)    | 1315 (3;2)  | $\phi'$ C–C elongação (14)                                      |
| 1316  | 1321   | 1320 | 1317 (5;4)              | 1318 (3;12)   | $\phi'$ C–C elongação (14); C <sub>8</sub> –H deformação  |   |
|       |        | 1340 | ~1330                   |               |   |   |
|       |        | 1370 | 1364 (2;45)             | 1357 (3;58)   | C <sub>10</sub> –C <sub>8</sub> –H deformação   |   |
| 1381  | 1382   | 1382 | 1381 (3;11)             | 1386 (3;6)    | CH <sub>3</sub> deformação simétrica  |   |
|       |        | 1421 | 1424 (10;35)            | 1424 (6;17)   | $\phi$ C–C elongação (19a); C <sub>1</sub> –C <sub>8</sub> –H deformação                                      |   |
| 1440  | 1434   | 1444 | 1435 (4;17)             | 1435 (4;16)   | $\phi'$ C–C elongação (19b)   |   |
| 1450  | 1445   |      | 1463 (14;4)             | 1462 (16;4)   | CH <sub>3</sub> deformação assimétrica  |   |
| ~1460 | 1462   | 1457 | 1468 (18;11)            | 1469 (17;8)   | CH <sub>3</sub> deformação assimétrica  |   |
| ~1485 | 1484   | 1481 | 1472 (4;4)              | 1472 (2;7)    | $\phi$ C–C elongação (19b); CH <sub>3</sub> deform. Assimétrica   |   |

(continua...)

Tabela III-3. (...continuação)

| Raman |        | FTIR  | Calculadas <sup>a</sup> |               | Descrição aproximada <sup>b</sup>                         |
|-------|--------|-------|-------------------------|---------------|---|
| Líqu. | Sólido |       | Confórm. A              | Confórm. B    |   |
| 1491  | 1491   |       | 1480 (5;1)              | 1480 (5;1)    | $\phi'$ C–C alongação (19a)                               |
|       |        |       | 1573 (7;6)              | 1573 (6;6)    | $\phi'$ C–C alongação (8b)                                |
|       | ~1579  | 1576  | 1574 (34;9)             | 1575 (27;8)   | $\phi$ C–C alongação (8a)                                 |
| ~1584 | ~1588  | 1584  | 1590 (125;17)           | 1590 (117;21) | $\phi$ C–C alongação (8b)                                 |
| 1600  | 1601   | 1599  | 1594 (115;15)           | 1594 (117;16) | $\phi'$ C–C alongação (8a)                                |
| 1662  | 1657   | 1655  | 1671(142;141)           | 1674(133;122) | C <sub>7</sub> =O <sub>13</sub> alongação                 |
|       | ~1705  | 1697  | 1763 (5;229)            | 1770 (5;225)  | C <sub>10</sub> =O <sub>11</sub> alongação (ligação de H) |
|       |        | 2539  | –                       | –             | Modo de combinação  |
| 2590  | 2590   | ~2595 | –                       | –             | Modo de combinação  |
| 2618  | 2625   | 2626  | –                       | –             | Modo de combinação  |
|       |        | 2645  | –                       | –             | Modo de combinação  |
| 2737  | 2731   | 2734  | –                       | –             | Modo de combinação  |
| 2884  | 2881   | 2879  | –                       | –             | Modo de combinação  |
| 2913  | 2912   | 2905  | –                       | –             | Modo de combinação  |
| 2942  | 2942   | 2939  |                         |               |   |
|       | 2956   | ~2954 | 2945 (141;24)           | 2948 (138;24) | CH <sub>3</sub> alongação simétrica                       |
| 2987  | 2982   | 2979  | 2972 (45;6)             | 2961 (67;11)  | C <sub>8</sub> –H <sub>18</sub> alongação                 |
| 3003  | 3001   | 2997  | 3011 (110;29)           | 3013 (112;28) | CH <sub>3</sub> alongação assimétrica                     |
| ~3030 | 3030   | 3026  | 3030 (31;13)            | 3034 (28;13)  | CH <sub>3</sub> alongação assimétrica                     |
|       |        | 3058  | 3063 (51;0)             | 3062 (51;0)   | $\phi'$ C–H alongação                                     |
|       |        | 3065  | ~3061                   | 3061 (69;6)   | $\phi$ C–H alongação                                      |
| 3069  | 3073   | ~3069 | 3073 (142;13)           | 3073 (138;11) | $\phi'$ C–H alongação                                     |
|       |        | ~3088 | 3083 (133;35)           | 3083 (160;31) | $\phi'$ C–H alongação                                     |
|       |        |       | 3085 (31;4)             | 3094 (29;1)   | C <sub>2</sub> –H <sub>14</sub> alongação                 |
|       |        |       | 3097 (172;11)           | 3096 (179;11) | $\phi'$ , $\phi$ C–H alongação                            |
|       | 3096   |       | 3100 (157;7)            | 3100 (152;7)  | $\phi'$ C–H alongação                                     |
|       | 3151   |       |                         |               | modo de combinação/sobretom                               |
| 3160  |        |       |                         |               | modo de combinação/sobretone                              |
|       | 3166   |       |                         |               | modo de combinação /sobretone                             |
| 3195  | 3195   |       |                         |               |   |
|       |        | 3295  | 3535 (183;52)           | 3537 (150;48) | OH alongação (em ligação de H)                            |

<sup>a</sup>Números de onda acima de 600 cm<sup>-1</sup> escalados por um factor de 0,9614 (Scott e Radom, 1996); entre parêntesis: actividades de difusão de Raman em Å u<sup>-1</sup> e intensidades de IV em km mol<sup>-1</sup>. <sup>b</sup>Anotação de Wilson (Anexo A) geralmente usada para descrições de modos normais de vibração do benzeno e seus derivados (Wilson Jr, 1934; Varsányi, 1974) é apresentado dentro de parêntesis; OL, oscilação longitudinal.

A concordância entre os valores de número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) obtidos experimentalmente e os calculados, depois de escalados de acordo com Scott e Radom (1996) para ter em consideração a anarmonicidade dos modos normais de vibração, é bastante boa. De facto, como a diferença de energia calculada entre o confórmero B e o mais estável A, é de apenas  $2,15 \text{ kJ mol}^{-1}$ , qualquer um destes confórmeros pode ter população significativa à temperatura ambiente. Contudo, os valores calculados para a região de baixa frequência (abaixo de  $600 \text{ cm}^{-1}$ ), que é a mais sensível a alterações conformacionais, são notavelmente consistentes com a presença exclusiva do confórmero A do KTP tanto no estado líquido como sólido.

A Tabela III-3 contém também uma completa atribuição das bandas observadas nos espectros do KTP aos modos normais de vibração. Importa salientar que a maioria das frequências observadas podem ser consideradas como frequências de grupo, isto é, estão fortemente localizadas num grupo particular dentro da molécula de KTP. Destas atribuições, pode concluir-se que os espectros vibracionais experimentais reflectem seguramente a presença de interacções intermoleculares específicas. Em particular, as bandas a  $1705$  e  $3295 \text{ cm}^{-1}$ , descritas como vibrações de alongação  $\text{C}_{10}=\text{O}_{11}$  e  $\text{O}-\text{H}$ , respectivamente, exibem um deslocamento para menores números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) relativamente aos valores calculados para a molécula isolada (Tabela III-3), devido a interacções intermolecular do tipo ligação de hidrogénio. Estes contactos, que ocorrem através dos grupos carboxílicos de moléculas adjacentes são responsáveis pela presença de estruturas diméricas de KTP nas fases condensadas. Estas conclusões são confirmadas por deslocamentos para números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) superiores detetados nas bandas atribuídas aos modos de deformação  $\text{C}-\text{O}-\text{H}$  (Tabela III-3).

É importante mencionar que a formação de dímeros de KTP não parece envolver um apreciável rearranjo conformacional, pois cada monómero retém a sua geometria de energia mínima.

### 3. 1. 2. 3. Análise Conformacional da Molécula de IBP

A molécula de IBP pode adoptar diferentes conformações, variando o ângulo diedro em torno das ligações C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>, C<sub>24</sub>-C<sub>30</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub> e C<sub>11</sub>-C<sub>14</sub> (Figura III-2A). Além disso, o isomerismo rotacional é também possível dentro do grupo O=C-O-H, dando origem a geometrias estáveis *s-cis* (0°) ou *s-trans* (180°). Contudo, vários estudos efectuados em moléculas que contém grupos carboxílicos (Fausto *et al.* 1989; Batista de Carvalho *et al.* 1999, *secção 3. 1. 2. 1*) demonstraram que, na ausência de interacções intramoleculares estabilizantes, as configurações de *s-cis* são significativamente mais estáveis (cerca de 20 kJmol<sup>-1</sup>) que as correspondentes *s-trans*. Assim sendo, somente as geometrias com um ângulo diedro de O=C-O-H igual a aproximadamente 0° foram consideradas.

As oito conformações representadas na Figura III-2, correspondem a mínimos na superfície de energia potencial da molécula de IBP. Este facto foi verificado pela ausência, nos resultados dos cálculos DFT, de frequências imaginárias (negativas). A Tabela III-4 apresenta as energias relativas, momentos dipolares e constantes rotacionais para esses conforméromos. É interessante notar que dois conjuntos de ângulos diedros HC<sub>24</sub>C<sub>3</sub>C<sub>4</sub> = -10,2° ou 105,1° e C<sub>1</sub>C<sub>6</sub>C<sub>11</sub>C<sub>14</sub> = 171,0° ou -74,5° correspondem ao mesmo conforméromo A, já que originam estruturas idênticas. O mesmo acontece para o conforméromo B (Tabela III-4).

A molécula de IBP pode ser considerada como um benzeno *para*-substituído. Curiosamente, a orientação relativa dos substituintes – ambos abaixo ou acima do plano de anel, ou até mesmo em lados opostos (Figura III-2) – não afecta a estabilidade conformacional deste sistema. De facto, as rotações em torno das ligações C<sub>24</sub>-C<sub>3</sub> e C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub> não estão correlacionadas, o que se torna bem evidente comparando os conforméromos (geometrias e energias) A vs B, C vs D, E vs F, e G vs H (Figura III-2 e Tabela III-4). Por conseguinte, pode considerar-se a existência de não mais de quatro conformações de baixa energia: AB ( $\Delta E \approx 0$  kJmol<sup>-1</sup>), CD ( $\Delta E \approx 4,1$  kJmol<sup>-1</sup>), EF ( $\Delta E \approx 5,2$  kJmol<sup>-1</sup>) e GH ( $\Delta E \approx 9,2$  kJmol<sup>-1</sup>) (Tabela III-4). Estas dife-

renças de energia correspondem a populações, à temperatura ambiente, de 75%, 14%, 9% e 2%, respectivamente

**Tabela III-4.** Energia conformacionais relativas, momentos dipolares ( $\mu$ ) e constantes rotacionais (GHz) calculadas para oito conformeros de IBP.

| Conformações | O=C <sub>30</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>3</sub> ; H-C <sub>24</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> ; C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>14</sub> ; C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>14</sub> -H (°) | $\Delta E$<br>(kJmol <sup>-1</sup> ) | $\mu^a$<br>(D) | A; B; C<br>(GHz)    |
|--------------|---|--------------------------------------|----------------|---------------------|
| A            | -89,6; -10,2; 105,1; 54,9   | 0,00                                 | 1,56           | 1,589; 0,238; 0,234 |
| B            | 89,2; -10,2; -73,8; 55,0  | 0,05                                 | 1,40           | 1,326; 0,252; 0,245 |
| C            | -89,1; -9,5; 89,9; -179,9   | 4,12                                 | 1,49           | 1,437; 0,262; 0,259 |
| D            | -89,3; -11,1; -90,3; 179,6  | 4,16                                 | 1,50           | 1,187; 0,278; 0,270 |
| E            | 99,2; -1,3; -75,7; 54,9   | 5,16                                 | 1,78           | 1,326; 0,253; 0,245 |
| F            | 98,1; -3,6; 103,2; 54,5   | 5,21                                 | 1,78           | 1,569; 0,240; 0,235 |
| G            | 97,8; -4,2; -90,2; 180,0  | 9,19                                 | 1,75           | 1,396; 0,261; 0,258 |
| H            | 98,1; -3,3; 90,2; -179,2  | 9,25                                 | 1,83           | 1,185; 0,276; 0,268 |

<sup>a</sup>1 D =  $1/3 \times 10^{-2}$  C m.

A Tabela III-5 apresenta a geometria otimizada, com B3LYP/6-31G\*, para a conformação mais estável da molécula de IBP, bem como a geometria experimental, determinada por difracção de neutrões pulsados por mono-cristal (Shankland *et al.*, 1997). Os resultados agora obtidos por métodos quanto-mecânicos estão em bastante boa concordância com os experimentais.

**Tabela III-5.** Parâmetros geométricos calculados (B3LYP/6-31G\*) e experimentais (difração de nêutrons, Shankland *et al.* 1997) para o conformero mais estável (A) do IBP.

| Coordenada <sup>a</sup>                           | Experimental | Calculado |
|---|--------------|-----------|
| Comprimento de ligação                            |              |           |
| (pm)  |              |           |
| C <sub>30</sub> -O <sub>32</sub>                  | 1,306        | 1,355     |
| C <sub>30</sub> -O <sub>31</sub>                  | 1,204        | 1,213     |
| C <sub>30</sub> -C <sub>24</sub>                  | 1,503        | 1,523     |
| C <sub>24</sub> -C <sub>26</sub>                  | 1,500        | 1,538     |
| C <sub>24</sub> -C <sub>3</sub>                   | 1,525        | 1,528     |
| C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>                    | 1,374        | 1,400     |
| C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>                    | 1,376        | 1,394     |
| C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>                    | 1,392        | 1,402     |
| C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>                    | 1,380        | 1,401     |
| C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>                    | 1,396        | 1,395     |
| C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>                    | 1,380        | 1,401     |
| C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub>                   | 1,493        | 1,514     |
| C <sub>11</sub> -C <sub>14</sub>                  | 1,529        | 1,550     |
| C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>                  | 1,508        | 1,535     |
| C <sub>14</sub> -C <sub>19</sub>                  | 1,519        | 1,535     |
| O <sub>32</sub> -H <sub>33</sub>                  | 0,963        | 0,976     |
| C <sub>24</sub> -H <sub>25</sub>                  | 1,091        | 1,095     |
| C <sub>26</sub> -H <sub>29</sub>                  | 1,081        | 1,093     |
| C <sub>26</sub> -H <sub>27</sub>                  | 1,053        | 1,096     |
| C <sub>26</sub> -H <sub>28</sub>                  | 1,073        | 1,094     |
| C <sub>4</sub> -H <sub>9</sub>                    | 1,103        | 1,088     |
| C <sub>5</sub> -H <sub>10</sub>                   | 1,041        | 1,088     |
| C <sub>1</sub> -H <sub>7</sub>                    | 1,065        | 1,088     |
| C <sub>2</sub> -H <sub>8</sub>                    | 1,077        | 1,087     |
| C <sub>11</sub> -H <sub>13</sub>                  | 1,101        | 1,099     |
| C <sub>11</sub> -H <sub>12</sub>                  | 1,102        | 1,099     |
| C <sub>14</sub> -H <sub>20</sub>                  | 1,085        | 1,100     |
| C <sub>15</sub> -H <sub>17</sub>                  | 1,061        | 1,098     |
| C <sub>15</sub> -H <sub>16</sub>                  | 1,062        | 1,097     |
| C <sub>15</sub> -H <sub>18</sub>                  | 1,097        | 1,096     |
| C <sub>19</sub> -H <sub>21</sub>                  | 1,067        | 1,095     |
| C <sub>19</sub> -H <sub>22</sub>                  | 1,099        | 1,096     |
| C <sub>19</sub> -H <sub>23</sub>                  | 1,044        | 1,098     |
| Ângulo de ligação                                 |              |           |
| (°)   |              |           |
| O <sub>32</sub> -C <sub>30</sub> -O <sub>31</sub> | 123,4        | 122,4     |
| O <sub>32</sub> -C <sub>30</sub> -C <sub>24</sub> | 115,4        | 111,9     |
| O <sub>31</sub> -C <sub>30</sub> -C <sub>24</sub> | 121,1        | 125,7     |
| C <sub>30</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>26</sub> | 111,7        | 110,4     |
| C <sub>30</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>3</sub>  | 106,7        | 109,4     |
| C <sub>26</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>3</sub>  | 114,4        | 112,3     |
| C <sub>24</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>   | 120,9        | 120,5     |
| C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>    | 121,6        | 120,8     |
| C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>    | 120,7        | 121,2     |
| C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>    | 118,0        | 117,7     |

(continua...)

Tabela III-5. (...continuação)

| Coordenada <sup>a</sup>  | Experimental | Calculado |
|--|--------------|-----------|
| C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>                     | 120,7        | 121,4     |
| C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>                     | 120,7        | 120,6     |
| C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>                     | 118,2        | 118,3     |
| C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>24</sub>                    | 120,9        | 121,1     |
| C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub>                    | 120,2        | 120,7     |
| C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub>                    | 121,8        | 121,6     |
| C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>14</sub>                   | 113,9        | 114,6     |
| C <sub>11</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>                  | 110,1        | 110,3     |
| C <sub>11</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>19</sub>                  | 111,5        | 112,0     |
| C <sub>15</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>19</sub>                  | 111,5        | 111,0     |
| Ângulo torsional<br>(°)  |              |           |
| O <sub>31</sub> -C <sub>30</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>3</sub>  | —            | -89,62    |
| H <sub>25</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>   | —            | -10,2     |
| C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>14</sub>   | —            | 105,1     |
| C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>14</sub> -H <sub>20</sub>  | —            | 54,9      |
| H <sub>33</sub> -O <sub>32</sub> -C <sub>30</sub> -O <sub>31</sub> | —            | 1,5       |
| O <sub>32</sub> -C <sub>30</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>3</sub>  | —            | 89,0      |
| C <sub>26</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>   | —            | 110,6     |
| C <sub>30</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub>   | —            | -126,6    |
| C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>15</sub>  | —            | 172,4     |
| C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>19</sub>  | —            | -63,4     |

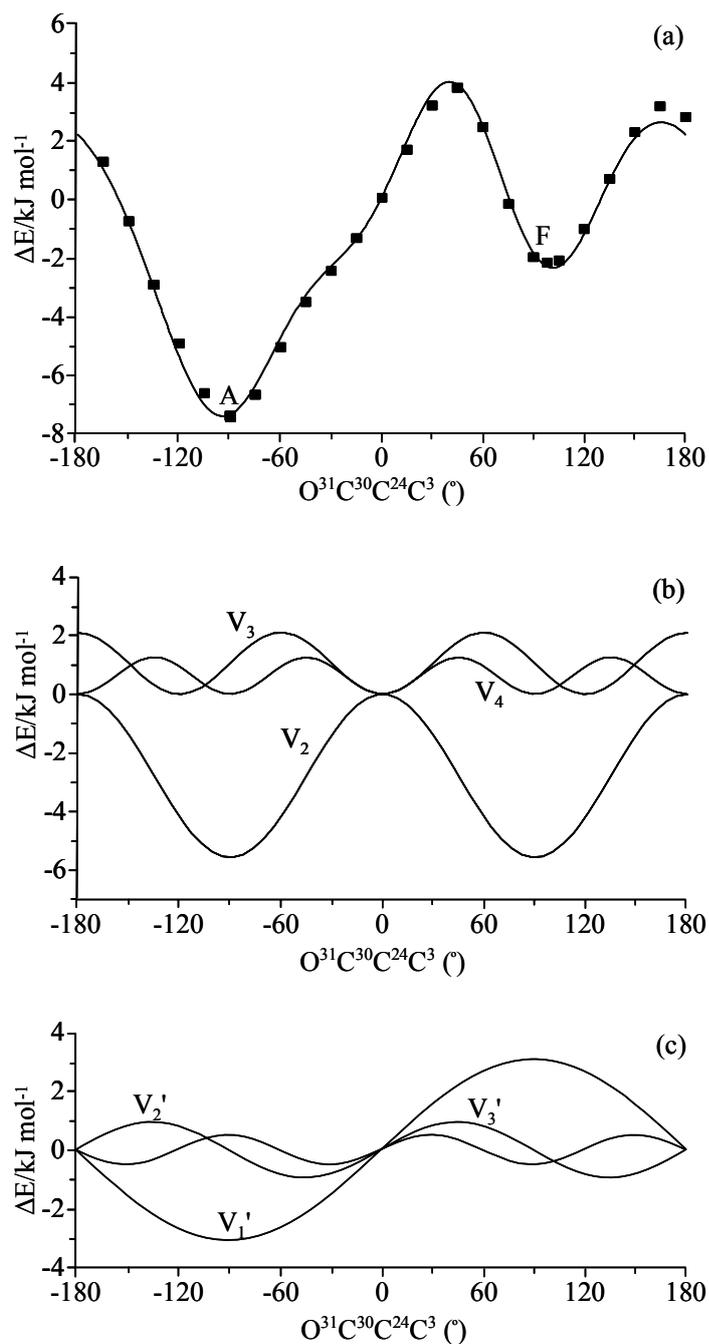
<sup>a</sup>Ver Figura III-2A para numeração de átomos; — resultados não apresentados.

### 3.1.2.3.1 Rotação em torno da ligação C<sub>30</sub>-C<sub>24</sub>

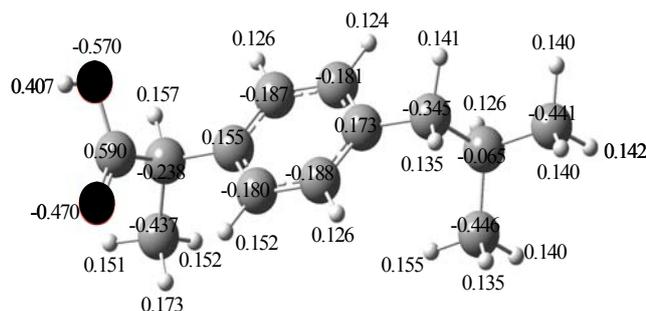
A rotação C<sub>30</sub>-C<sub>24</sub> converte o conformero A no F (Figura III-9a). A diferença de energia entre estas duas conformações ( $\Delta E_{F-A}$ ) e a correspondente barreira de rotação interna (A→F), é de 5,21 kJmol<sup>-1</sup> e 9,9 kJmol<sup>-1</sup>, respectivamente. Por sua vez, a rotação no sentido inverso apresenta uma barreira de 11,3 kJmol<sup>-1</sup>. A presença do anel aromático é responsável por evidentes diferenças no comportamento conformacional do grupo propiónico do IBP, quando comparado com estudos anteriores nos ácidos propiónico e 2-metilpropiónico (Siam *et al.*, 1984; Batista de Carvalho *et al.*, 1990; Teixeira-Dias *et al.*, 1991). De facto, neste último as conformações preferidas em torno da ligação C<sub>α</sub>-C, são aquelas que exibem os substituintes α com orientações *syn* ou *skew* relativamente à ligação C=O (CCC=O igual a 0° ou ±120°, respectivamente). As geometrias análogas determinadas para o IBP são também favorecidas, já que o termo de Fourier em V<sub>3</sub> (Figura III-9b) apresenta um valor intermédio (2,12

$\text{kJmol}^{-1}$ ), apesar da contribuição dominante que é representada pela componente em cosseno  $V_2$  ( $-5,66 \text{ kJmol}^{-1}$ ). Este termo, exhibe máximos para  $C_3C_{24}C_{30}=O_{31}$  igual a  $0^\circ$  e  $180^\circ$ , e mínimos para  $-90^\circ$  e  $90^\circ$ , reflectindo a preferência pelas geometrias que favorecem a deslocalização  $\pi$  entre o grupo  $OC=O$  e o anel aromático, os quais estão frente a frente (em fase) nestas conformações (Figura III-9b) (ao contrário do que acontece noutras geometrias). Com efeito, os resultados obtidos pela aproximação das orbitais de ligação naturais (NBO) e análise dador-receptor baseada em orbitais localizados (Reed *et al.*, 1988), permitem concluir que a interacção chave nestas conformações é a  $\pi(C_2-C_3) \rightarrow \pi^*(C_{30}=O_{31})$ , com uma energia de estabilização calculada de  $8,5 \text{ kJmol}^{-1}$ . Além do mais, as interacções  $\pi(C_{30}=O_{31}) \rightarrow \sigma^*(C_3-C_{24})$  e  $\sigma(C_3-C_{24}) \rightarrow \pi^*(C_{30}=O_{31})$  também contribuem para a estabilização descrita. Assim, foram obtidos dois mínimos para o perfil rotacional  $C_{30}-C_{24}$  do IBP, para  $C_3C_{24}C_{30}=O_{31}$  igual a  $-89,6^\circ$  e  $98,1^\circ$ .

Para além disso, estes dois mínimos não são equivalentes ( $\Delta E_{F-A} = 5,2 \text{ kJmol}^{-1}$ ). De facto, o termo em seno  $V_1'$  ( $-3,23 \text{ kJmol}^{-1}$ , Figura III-3c) favorece as conformações que exibem um ângulo diedro  $C_3C_{24}C_{30}=O_{31}$  negativo, isto é para uma orientação igual dos grupos carbonilo e  $\alpha$ -metilo. Estas geometrias permitem a formação de contactos estabilizadores  $C=O \cdots H$ , com  $H_{27}$ ,  $H_{29}$ , ou  $H_8$  (Figura III-10). De facto, o  $H_8$  exhibe o valor mais elevado de carga atómica de Mulliken ( $0,152$ ) quando comparado com os outros hidrogénios aromáticos (aproximadamente de  $0,125$ ) (Figura III-10).



**Figura III-9.** Perfil de energia potencial otimizada (B3LYP/6-31G\*) associado à rotação interna em torno da ligação  $C_{30}-C_{24}$  da molécula de IBP (a) e sua respectiva análise de Fourier (b e c);  $V_2=-5,7$  kJmol<sup>-1</sup>,  $V_3=2,1$  kJmol<sup>-1</sup>,  $V_4=1,3$  kJmol<sup>-1</sup>;  $V'_1=3,2$  kJmol<sup>-1</sup>,  $V'_2=0,9$  kJmol<sup>-1</sup>,  $V'_3=0,5$  kJmol<sup>-1</sup>.

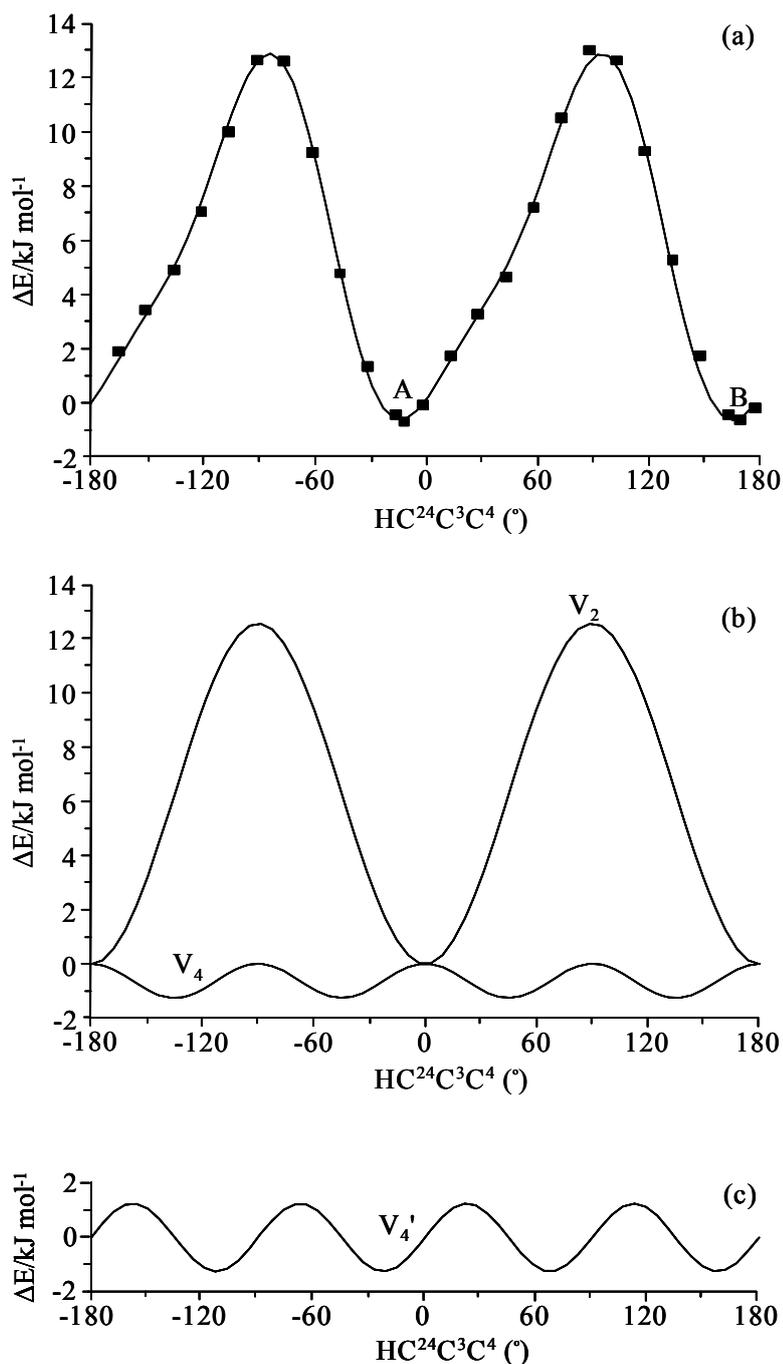


**Figura III-10.** Cargas de Mulliken determinadas para o conformero A da molécula de IBP.

### 3.1.2.3.2. Rotação em torno da ligação $C_{24}-C_3$

A rotação  $C_{24}-C_3$  interconverte a conformação A na B (Figura III-11a), com o ângulo diedro  $HC_{24}C_3C_4$  igual a  $-10,2^\circ$  e  $171,5^\circ$ , respectivamente. A correspondente barreira de conversão interna é  $13,5 \text{ kJmol}^{-1}$ , tendo ambos os conformeros uma energia potencial equivalente ( $\Delta E_{A-B} = 0,05 \text{ kJmol}^{-1}$ ). Este valor comprova que a estabilidade conformacional da molécula de IBP não é afectada pela orientação relativa dos substituintes – ambos por baixo ou por cima do plano do anel (conformero B, Figura III-2) ou em lados opostos deste plano (conformero A, Figura III-2).

A partir destes resultados, o IBP pode ser considerado, simultaneamente, um tolueno  $\alpha,\alpha$ -disubstituído em  $C_{24}$  e um tolueno monosubstituído em  $C_{11}$ . Embora as interacções hiperconjugativas constituam uma base aceitável para explicar as barreiras de rotação interna em torno da ligação  $C(sp^2)-C(sp^3)$  em toluenos  $\alpha$ -substituídos, este efeito sózinho não consegue explicar satisfatoriamente o comportamento conformacional de toluenos com vários substituintes. Em particular, quando estão presentes heteroátomos ou substituintes volumosos têm que ser considerados outros efeitos tais como interacções estéricas e electrostáticas (Benassi e Taddei, 1997).



**Figura III-11.** Perfil de energia potencial otimizada (B3LYP/6-31G\*) associado à rotação interna em torno da ligação  $C_{24}-C_3$  da molécula de IBP (a) e sua respectiva análise de Fourier (b e c);  $V_2 = 12,6 kJmol^{-1}$ ,  $V_4 = -1,3 kJmol^{-1}$ ;  $V_4' = 1,2 kJmol^{-1}$ .

Os valores dos componentes de Fourier dos perfis de energia potencial para o ângulo diedro de  $HC_{24}C_3C_4$  (Figura III-11b e c), aponta para uma contribuição maioritária do termo em coseno  $V_2$  ( $12,62 kJmol^{-1}$ , Figura III-11b), reflectindo uma preferência para configurações

*trans* e *cis* em torno da ligação HC<sub>24</sub>-C<sub>3</sub>C<sub>4</sub>, atendendo a que estas conformações tendem a: i) minimizar os impedimentos estéreos entre os substituintes mais volumosos – metilo- $\alpha$  e carboxilo – e o anel aromático, posicionando-os por cima ou por baixo do anel; ii) maximizar as ligações de hidrogénio do grupo carbonilo C=O e o H<sub>8</sub> (no confórmero A) ou H<sub>9</sub> (no confórmero B), dando origem a um anel intramolecular estável de seis membros; iii) favorecer as transferências de carga  $\sigma(\text{C}_{24}\text{-H}_{25})\rightarrow\sigma^*(\text{C}_2\text{-C}_3)$  ou  $\sigma(\text{C}_{24}\text{-H}_{25})\rightarrow\sigma^*(\text{C}_3\text{-C}_4)$ , para HC<sub>24</sub>C<sub>3</sub>C<sub>4</sub> igual a 0° ou 180°, respectivamente; iv) maximizar as interações entre as orbitais  $\pi$  antiligantes dos grupos carbonilo e fenilo,  $\sigma^*(\text{C}_{30}=\text{O}_{31})\rightarrow\pi^*(\text{C}_2\text{-C}_3)$ .

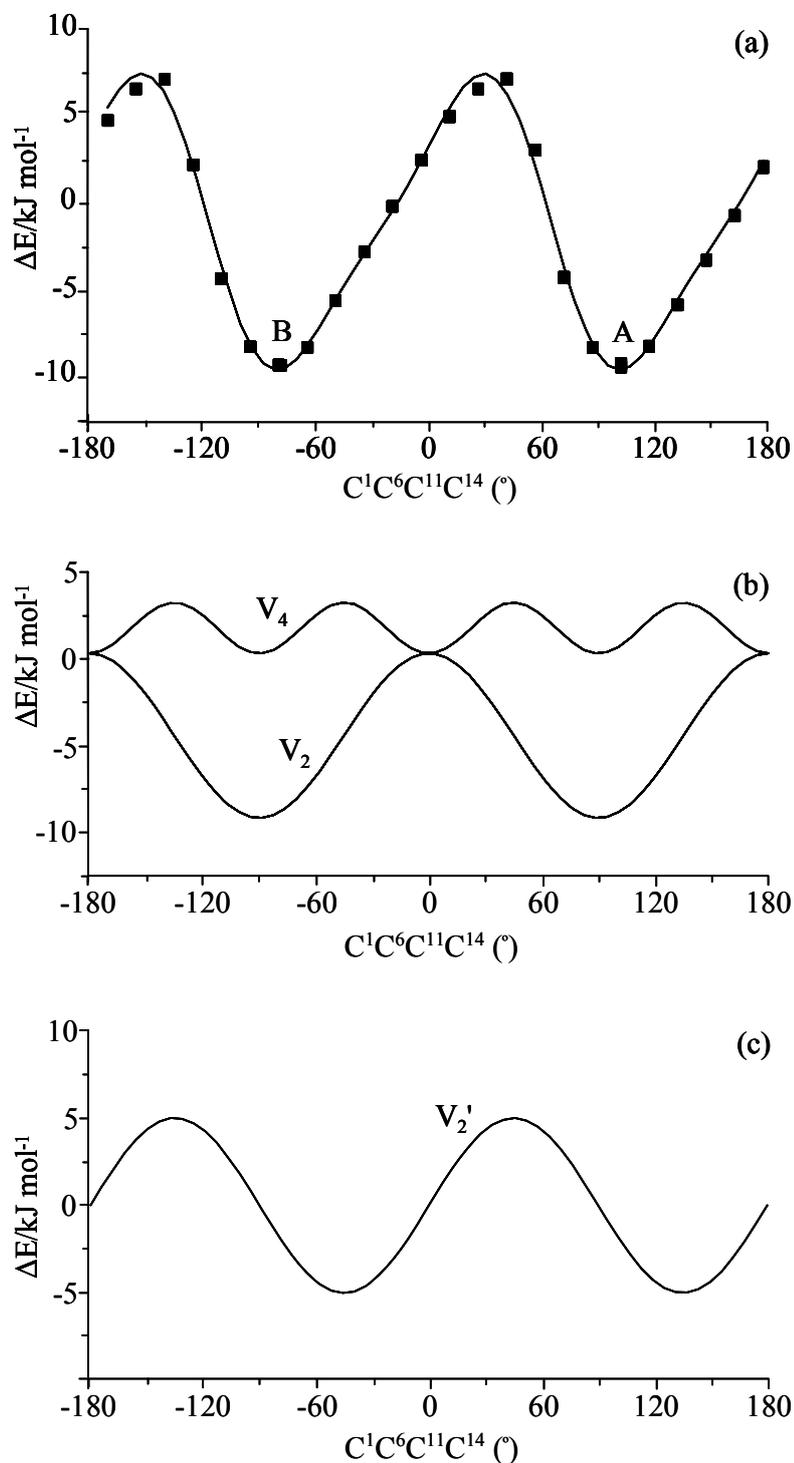
Por outro lado, o termo em seno V<sub>4</sub>' (1,24 kJmol<sup>-1</sup>, Figura III-11c) está associado a factores electrostáticos que ocorrem dentro da molécula. Na verdade, exhibe máximos de energia quando interações destabilizantes ocorrem entre os átomos H<sub>28</sub> ou H<sub>29</sub> do grupo metilo e os H<sub>8</sub> ou H<sub>9</sub> aromáticos, todos eles carregados positivamente. Em contraste, exhibe mínimos de energia sempre que o grupo metilo está situado de modo a minimizar este tipo de repulsões: i) acima ou abaixo do plano do anel, numa posição perpendicular; ii) ou posicionando C<sub>26</sub> e H<sub>27</sub> no plano aromático, e H<sub>28</sub> e H<sub>29</sub> localizados simetricamente em relação a H<sub>8</sub> ou H<sub>9</sub>.

O termo de Fourier em V<sub>4</sub> (-1,27 mol<sup>-1</sup> kJ, Figura III-11b), por seu turno, está associado a interações de estabilização hiperconjugativa  $\pi(\text{anel})\rightarrow\sigma^*(\text{C}_{24}\text{-C}_{26})$  e  $\sigma(\text{C}_{24}\text{-C}_{26})\rightarrow\pi^*(\text{anel})$ , para HC<sub>24</sub>C<sub>3</sub>C<sub>4</sub> igual a  $\pm 45^\circ$  e  $\pm 135^\circ$ . Quando comparado a V<sub>2</sub> e V<sub>4</sub>', esta é uma contribuição muito mais pequena para o perfil de energia potencial do rotor -CH(CH<sub>3</sub>)COOH, que é indicativo de um menor significado do efeito hiperconjugativo.

### 3.1.2.3.3. Rotação em torno da ligação C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub>

A conversão dos confórmeros A para B (Figura III-12a), C<sub>1</sub>C<sub>6</sub>C<sub>11</sub>C<sub>14</sub> igual a -74,5° e 105,6°, respectivamente, pode também ser obtida através de rotação em torno de C<sub>6</sub>-C<sub>11</sub>, com

uma barreira interna de  $15,1 \text{ kJmol}^{-1}$  que é ligeiramente superior à obtida para a rotação em torno de  $C_{24}-C_3$  (secção 3.1.2.3.2.).



**Figura III-12.** Perfil de energia potencial otimizada (B3LYP/6-31G\*) associado à rotação interna em torno da ligação  $C_6-C_{11}$  da molécula de IBP (a) e sua respectiva análise de Fourier (b e c);  $V_2 = -9,4 \text{ kJmol}^{-1}$ ,  $V_4 = 2,9 \text{ kJmol}^{-1}$ ;  $V_2' = 5,3 \text{ kJmol}^{-1}$ .

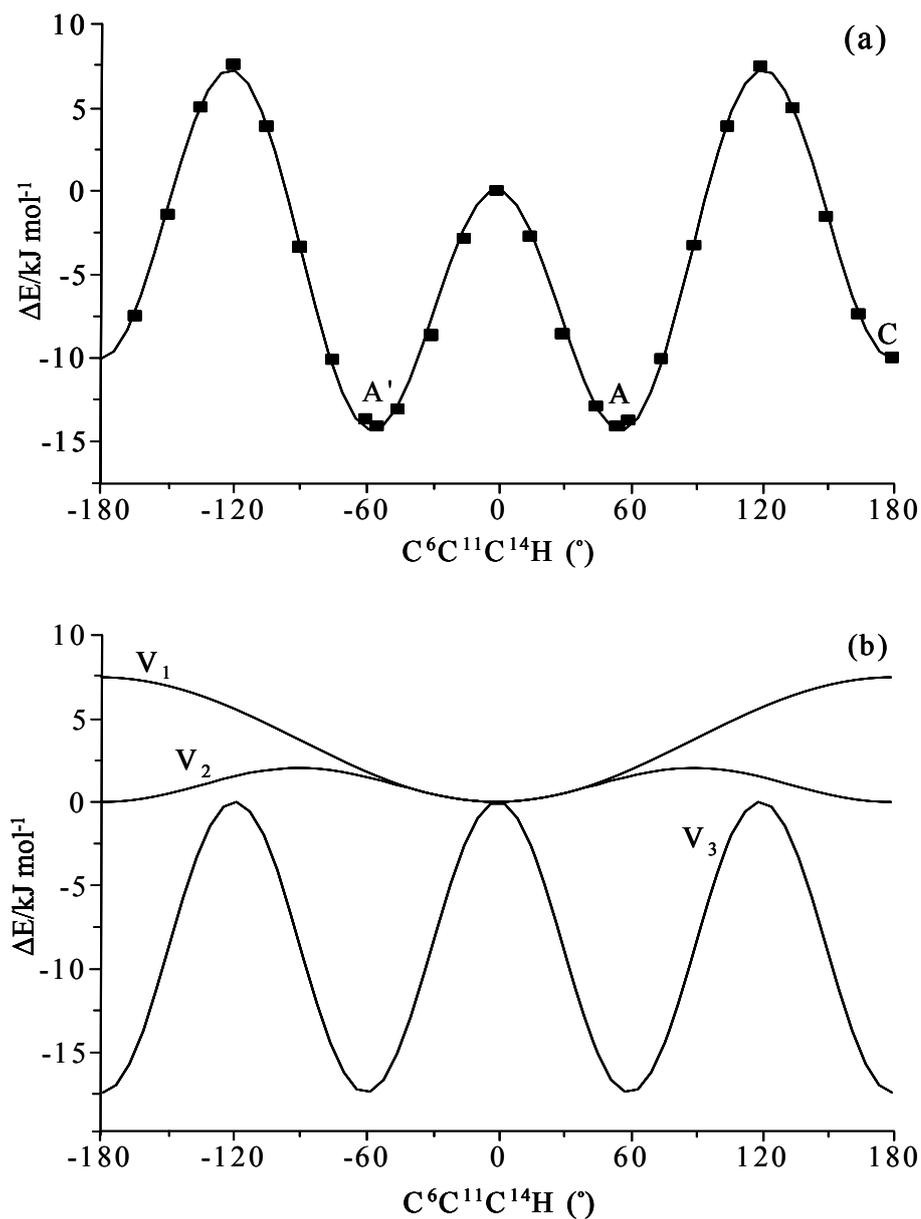
Considerando os valores obtidos para as componentes de Fourier dos perfis de energia potencial deste processo de rotação interno (Figura III-12b e III-12c), pode ser concluído que as contribuições dominantes são  $V_2$  ( $-9,39 \text{ kJmol}^{-1}$ ) e  $V_2'$  ( $5,27 \text{ kJmol}^{-1}$ ). A primeira é responsável por: i) minimização dos impedimentos estéreos, quando o grupo volumoso isobutilo está distante do plano de anel aromático, correspondendo a um ângulo diedro  $C_1C_6C_{11}C_{14}$  igual a  $\pm 90^\circ$ ; ii) maximização dos processos de transferência de cargas  $\sigma(\text{anel}) \rightarrow \sigma^*(C_{11}-H)$ ,  $\sigma(C_{11}-H) \rightarrow \sigma^*(\text{anel})$ , e  $\sigma(\text{anel}) \rightarrow \sigma^*(C_{11}-C_{15})$ . Por outro lado, o termo de seno do  $V_2'$  reflecte as interacções estéreas e electrostáticas destabilizantes entre o átomo  $H_{21}$  do metilo carregado positivamente e os átomos  $H_7$  ou  $H_{10}$  aromáticos, exibindo máximos de energia para  $C_1C_6C_{11}C_{14}$  igual a  $-135^\circ$  e  $45^\circ$  e mínimos de energia para  $-45^\circ$  e  $135^\circ$ .

O termo de Fourier em  $V_4$  ( $2,87 \text{ kJmol}^{-1}$ ), por seu turno, representa as contribuições hiperconjugativas dadoras e aceitadoras, em relação ao sistema aromático  $\pi$ , para cada ligação do rotor  $-CH_2C$ :  $\pi(\text{anel}) \rightarrow \sigma^*(C_{11}-H)$ ,  $\sigma(C_{11}-H) \rightarrow \pi^*(\text{anel})$  e  $\sigma(C_{11}-C_{15}) \rightarrow \pi^*(\text{anel})$ . Estas interacções contribuem aditivamente para o efeito hiperconjugativo de todo o grupo. De facto, enquanto para  $C_1C_6C_{11}C_{14}$  igual a  $\pm 90^\circ$  a interacção  $\sigma(C_{11}-C_{15}) \rightarrow \pi^*(\text{anel})$  é predominante, para as conformações  $0^\circ$  e  $180^\circ$  ocorre principalmente através de  $\sigma(C_{11}-H) \rightarrow \pi^*(\text{anel})$ , sendo a estabilização hiperconjugativa global idêntica para as configurações favorecidas  $0^\circ$ ,  $\pm 90^\circ$  e  $180^\circ$ . A partir da grandeza deste termo  $V_4$ , quando comparado com  $V_2$  e  $V_2'$ , é possível concluir que o efeito hiperconjugativo desempenha um papel menos importante do que as interacções electrostáticas e estéreas para a rotação do fragmento de isobutilo na molécula de IBP.

#### 3.1.2.3.4. Rotação em torno da ligação $C_{11}-C_{14}$

A rotação  $C_{11}-C_{14}$  interconverte os confórmeros A, C e A' (Figura III-13a), sendo  $C_6C_{11}C_{14}H$  igual a  $54,9^\circ$ ,  $180,2^\circ$  e  $-54,4^\circ$ , respectivamente. Esta rotação é praticamente simétrica em torno de  $0^\circ$ . De facto, a presença de um substituinte em posição *para* é responsável

por uma ligeira assimetria que faz com que as geometrias A e A' não sejam perfeitamente equivalentes, embora com energias conformacionais idênticas. O valor calculado para a diferença de energia entre os conformêros C e A,  $\Delta E_{C-A}$ , é de  $4,12 \text{ kJmol}^{-1}$ , as barreiras  $A \rightarrow C$  e  $A \rightarrow A'$  são iguais a  $21,5$  e  $14,3 \text{ kJmol}^{-1}$ , respectivamente (Figura III-13a).



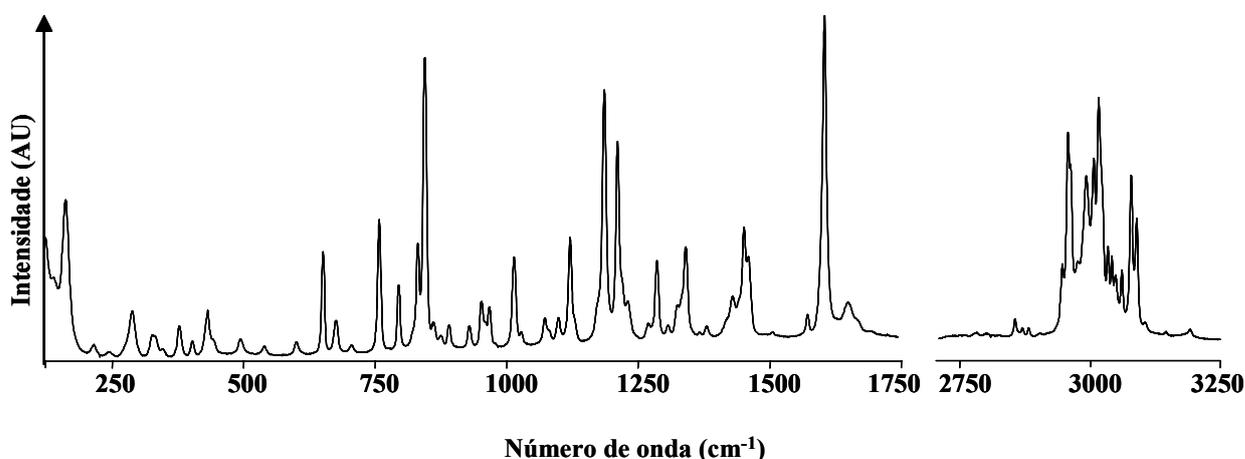
**Figura III-13.** Perfil de energia potencial otimizada (B3LYP/6-31G\*) associado à rotação interna em torno da ligação C<sub>11</sub>-C<sub>14</sub> da molécula de IBP (a) e sua respectiva análise de Fourier (b);  $V_1 = 7,5 \text{ kJmol}^{-1}$ ,  $V_2 = 2,1 \text{ kJmol}^{-1}$ ,  $V_3 = -17,6 \text{ kJmol}^{-1}$ .

Considerando a decomposição de Fourier deste perfil de variação de energia, verifica-se que somente os termos em cosseno necessitam de ser considerados (Figura III-13b). A contribuição mais elevada é proveniente de  $V_3$  (-17,63 kJmol<sup>-1</sup>), favorecendo desta maneira as conformações em forma de estrela, tal como é esperado para hidrocarbonetos saturados.

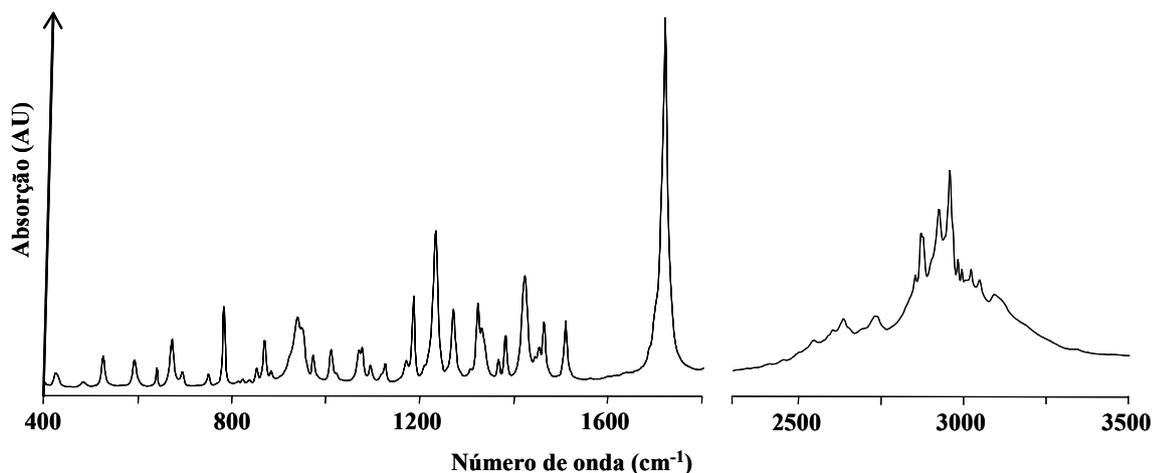
O termo em  $V_1$  (7,53 kJmol<sup>-1</sup>) favorece o arranjo *cis* relativamente ao *trans*, por quanto é de esperar que as repulsões estéricas simultâneas entre os dois grupos metilo, do substituinte isobutilo (particularmente H<sub>17</sub> e H<sub>21</sub>), e o grupo de orbitais  $\pi$  aromáticas sejam muito fortes para esta última espécie. Assim, esta contribuição é responsável pelo valor mais baixo da barreira rotacional A→A' quando comparado com a A→C (Figura III-13a).

#### 3. 1. 2. 4. Análise Vibracional do IBP

Os espectros de Raman nas regiões de 100 – 1750 e 2500 – 3300 cm<sup>-1</sup> e FTIR nos intervalos compreendidos entre 400 – 1800 e 2300 – 3500 cm<sup>-1</sup>, do IBP no estado sólido são apresentados nas Figuras III-14 e III-15, respectivamente. A Tabela III-6 contém os números-de-onda experimentais de Raman e FTIR assim como os valores calculados (B3LYP/6-31G\*) para os dois conformémeros mais estáveis A e B (Figura III-2).



**Figura III-14.** Espectro de Raman (100 – 1750 e 2700 – 3300 cm<sup>-1</sup>) do IBP no estado sólido.



**Figura III-15.** Espectro FTIR ( $400 - 1800$  e  $2300 - 3500 \text{ cm}^{-1}$ ) do IBP no estado sólido em disco de brometo de potássio (KBr).

A concordância obtida entre os valores de números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) experimentais e teóricos, após escalamento de acordo com Scott e Radom (1996) de modo a considerar a anarmonicidade dos modos normais de vibração, é bastante boa (Tabela III-6). Este facto merece especial relevo já que as frequências calculadas correspondem à molécula isolada e os dados experimentais foram obtidos a partir de amostras sólidas.

Atendendo à diferença de energia calculada entre o conformero B e o mais estável A – apenas  $0,05 \text{ kJ mol}^{-1}$  – esperava-se que ambas as espécies tivessem populações significativas à temperatura ambiente. Não obstante, os valores calculados para a maioria dos sinais espectrais que ocorrem na região mais sensível a variações conformacionais – abaixo de  $600 \text{ cm}^{-1}$  – são notavelmente consistentes com a presença do conformero A sózinho. As bandas aproximadamente a  $477$ ,  $523$  e  $586 \text{ cm}^{-1}$ , por exemplo, exibem uma correlação excepcionalmente boa com os valores calculados para o conformero A ( $472$ ,  $512$  e  $597 \text{ cm}^{-1}$ ) quando comparados com os determinados para a geometria B (Tabela III-6).

**Tabela III-6.** Números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) experimentais (Raman e FTIR) e resultados dos cálculos B3LYP/6-31G\* (números de onda e intensidades) para os conforméromos A e B do IBP.

| Raman | FTIR | Calculado <sup>a</sup> |                | Descrição aproximada <sup>b</sup>   |
|-------|------|------------------------|----------------|---|
|       |      | conforméromo A         | conforméromo B |   |
| 138   |      | 106 (3; 0)             | 117 (3; 0)     | Deformações $\text{C}^6 - \text{C}^{11} - \text{C}^{14}$ , $\text{C}^3 - \text{C}^{24} - \text{C}^{30}$                                 |
|       |      | 163 (0; 0)             | 148 (0; 0)     | Deformação $\text{C}^3 - \text{C}^{24} - \text{C}^{26}$   |
| 193   |      | 216 (0; 1)             | 208 (0; 1)     | Torções $\text{C}^{26}\text{H}_3 - \text{C}$ , $\text{C}^{19}\text{H}_3 - \text{C}$   |
| 222   |      | 226 (1; 0)             | 224 (0; 0)     | Torções $\text{C}^{15}\text{H}_3 - \text{C}$ , $\text{C}^{19}\text{H}_3 - \text{C}$   |
|       |      | 231 (0; 1)             | 235 (0; 1)     | Torção $\text{C}^{26}\text{H}_3 - \text{C}$   |
|       |      | 234 (1; 0)             | 244 (2; 0)     | Torção $\text{C}^{19}\text{H}_3 - \text{C}$ ; deformação $\text{C}^3 - \text{C}^{24} - \text{C}^{26}$                                   |
| 267   |      | 255 (0; 0)             | 250 (0; 0)     | Torções $\text{C}^{15}\text{H}_3 - \text{C}$ , $\text{C}^{19}\text{H}_3 - \text{C}$ ; def. $\text{C}^3 - \text{C}^{24} - \text{C}^{26}$ |
| 306   |      | 299 (1; 1)             | 288 (1; 2)     | Deformações $\text{C}^{11} - \text{C}^{14} - \text{C}^{15}$ , $\text{C}^{26} - \text{C}^{24} - \text{C}^3$                              |
| 312   |      |                        |                |   |
| 327   |      | 306 (1; 1)             | 319 (1; 0)     | Deformação $\text{C}^{11} - \text{C}^{14} - \text{C}^{15}$  |
| 359   |      | 353 (2; 1)             | 350 (2; 1)     | Def. $\text{C}^{11} - \text{C}^{14} - \text{C}^{19}$ ; $\text{C}^{11} - \phi - \text{C}^{24}$ Oscilação Longitudinal (OL) (10b)         |
| 384   |      | 379 (1; 0)             | 380 (0; 0)     | Elongação $\text{C}^{11} - \phi - \text{C}^{24}$ no plano, fora da fase (9b)  |
| 413   |      | 405 (3; 3)             | 409 (3; 1)     | Deformação $\text{C}^{15} - \text{C}^{14} - \text{C}^{19}$  |
| 424   | 423  | 420 (0; 0)             | 424 (1; 1)     | $\phi'$ Elong. fora do plano (16a); def. simétrica $\text{C}^{14}$ ( $\text{C}^{11} \text{C}^{15} \text{C}^{16}$ )                      |
|       |      |                        | 445 (1; 7)     | Def. $\text{C}^{24} - \text{C}^{30} - \text{OH}$ ; def. simétrica $\text{C}^{14}$ ( $\text{C}^{11} \text{C}^{15} \text{C}^{16}$ )       |
| 477   | 480  | 472 (1; 10)            |                | Def. $\text{C}^{24} - \text{C}^{30} - \text{OH}$ ; Elong. no plano $\phi 6b$  |
| 523   | 522  | 512 (1; 2)             |                | Elong. $\text{CO} - \text{H}$ ; $\phi$ elong. fora do plano (16b)   |
|       |      |                        | 554 (1; 5)     | Elong. $\text{CO} - \text{H}$ ; $\phi$ elong. fora do plano (16b)   |
|       |      |                        | 566 (1; 28)    | Elong. $\phi$ elong. fora do plano (16b); def. $\text{C}^{24} - \text{C}^{30} - \text{OH}$  |
| 586   | 589  | 597 (2; 35)            |                | Elong. $\phi$ elong. fora do plano (16b); def. $\text{C}^{24} - \text{C}^{30} - \text{OH}$  |

(continua...)

Tabela III-6. (...continuação)

| Raman | FTIR  | Calculado <sup>a</sup> |               | Descrição aproximada <sup>b</sup>   |
|-------|-------|------------------------|---------------|---|
|       |       | confórmero A           | confórmero B  |   |
| 637   | 636   | 605 (3; 47)            | 606 (3; 38)   | Elong. CO–H; $\phi$ elong. fora do plano; def. C <sup>24</sup> C <sup>30</sup> =O; def. C <sup>26</sup> C <sup>24</sup> C <sup>30</sup> .                           |
|       |       | 623 (6; 30)            | 626 (6; 44)   | Elong. CO – H; $\phi$ elong. fora do plano (6b)   |
| 662   | 669   | 638 (4; 13)            | 640 (4; 23)   | Elong. fora do plano CO–H; def. C <sup>24</sup> C <sup>30</sup> =O; $\phi$ elong. no plano (6b)   |
| 692   | 691   | 690 (1; 51)            | 694 (1; 39)   | Elong. C–OH; Elong. C <sup>3</sup> –C <sup>24</sup> ; $\phi$ Elong. fora do plano (4)   |
|       |       | 726 (9; 8)             | 719 (4; 16)   | $\phi$ Elong. fora do plano (4); OL fora do plano C=O   |
| 746   | 747   | 767 (5; 16)            | 776 (21; 6)   | OT CH <sub>3</sub> ; $\phi$ Elong. CH fora do plano (17b)   |
|       |       | 783                    | 780           | $\phi$ Elong. fora do plano (4); OT CH <sub>3</sub> ; OL fora do plano C=O.   |
| 809   | 810   | 792 (8; 11)            | 787 (1; 14)   |   |
| 820   | 820   | 808 (16; 1)            | 805 (6; 1)    | OT C <sup>26</sup> H <sub>3</sub> ; elong. C <sup>6</sup> –C <sup>11</sup> ; alongação simétrica C <sup>14</sup> (C <sup>11</sup> C <sup>15</sup> C <sup>19</sup> ) |
| 833   | 834   | 820 (4; 4)             | 824 (7; 2)    | $\phi$ Elong. CH fora do plano (10a)  |
|       |       | 827 (5; 2)             | 827 (7; 3)    | $\phi$ Elong. CH fora do plano CH (10a); OT C <sup>26</sup> H <sub>3</sub>  |
| 850   | 850   | 839 (2; 14)            | 836 (4; 17)   | $\phi$ Elong. CH fora do plano CH (17b); OT CH <sub>3</sub>   |
| 865   | 867   | 866 (4; 2)             | 866 (3; 2)    | OT CH <sub>2</sub> ; OT C <sup>19</sup> H <sub>3</sub> ; alongação C <sup>14</sup> H <sup>20</sup>  |
| 880   | 880   | 922 (2; 1)             | 921 (4; 1)    | Elong. H <sup>9</sup> –C <sup>4</sup> C <sup>5</sup> –H <sup>10</sup> fora de fase; OT C <sup>15</sup> H <sub>3</sub>   |
|       |       | 927 (7; 0)             | 928 (5; 0)    | $\phi$ Elong. CH fora do plano (17a); OT C <sup>15</sup> H <sub>3</sub>   |
| 920   | ~921  | 937                    |               | (Alongação CO–H (ligação de H))   |
|       |       | 943                    | 945           | 937 (5; 0)  |
| 951   | 951   | 941 (2; 0)             | 939 (3; 0)    | (Alongação CO–H (ligação de H))   |
|       |       | 959                    | 970           | 975 (9; 3)  |
| 959   | 970   | 1002 (0; 5)            | 1001 (0; 5)   | OT C <sup>26</sup> H <sub>3</sub> ; alongação antissimétrica C <sup>26</sup> –C <sup>24</sup> –C <sup>30</sup>  |
| 1007  | 1008  | 1021                   | 1020          | $\phi$ alongação no plano CH (18a)  |
| 1021  | 1020  | 1050 (2; 39)           | 1051 (2; 33)  | Def. de binário CH <sub>2</sub> ; OT C <sup>26</sup> H <sub>3</sub> ; elong. C <sup>24</sup> –H <sup>25</sup>   |
|       |       | 1066                   | 1068          | 1061 (1; 16)  |
| 1074  | 1074  | 1072 (3; 19)           | 1072 (3; 32)  | Def. de binário CH <sub>2</sub> ; OT C <sup>26</sup> H <sub>3</sub> ; OT C <sup>19</sup> H <sub>3</sub> ; elong. C <sup>14</sup> –H <sup>20</sup>                   |
| 1093  | 1092  | 1101 (12; 1)           | 1101 (9; 1)   | OT C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> ; alongação antissimétrica C <sup>14</sup> (C <sup>11</sup> C <sup>15</sup> C <sup>19</sup> )                                     |
| 1115  | ~1116 | 1113 (1; 21)           | 1113 (4; 13)  | $\phi$ alongação no plano CH (18b)  |
| ~1124 | 1123  | 1134 (1; 215)          | 1134 (1; 208) | alongação C–O; (alongação no plano CO–H)  |
|       |       | 1157 (4; 10)           | 1157 (4; 12)  | OT C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> ; OT C <sup>19</sup> H <sub>3</sub> ; alongação C <sup>11</sup> –C <sup>14</sup>  |

(continua...)

Tabela III-6. (...continuação)

| Raman | FTIR  | Calculado <sup>a</sup> |               | Descrição aproximada <sup>b</sup>   |
|-------|-------|------------------------|---------------|---|
|       |       | confórmero A           | confórmero B  |   |
| ~1168 | 1168  | 1171(42; 16)           | 1171 (37; 13) | $\phi$ alongação no plano CH (9a); alongação C <sup>3</sup> -C <sup>24</sup>  |
| 1181  | 1184  | 1179 (9; 10)           | 1180 (12; 9)  | $\phi$ alongação no plano CH (9a); alongação C <sup>3</sup> -C <sup>24</sup>  |
|       |       | 1189 (13; 2)           | 1188 (14; 3)  | Elongação C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub>   |
| 1207  | 1208  | 1211 (6; 1)            | 1211 (6; 2)   | Def. de binário CH <sub>2</sub>   |
| 1227  | 1231  |                        |               | Elongação no plano CO-H (ligação -H)  |
|       |       | 1246 (6; 5)            | 1245 (6; 5)   | Elong.C <sup>24</sup> -H <sup>25</sup> ; (alongação no plano CO-H)  |
| 1267  | 1269  | 1274 (7; 3)            | 1273 (9; 3)   | Elongação C <sup>24</sup> -H <sup>25</sup> ; (alongação no plano CO-H)  |
| 1283  | ~1283 | 1278 (20; 4)           | 1281 (16; 1)  | OL CH <sub>2</sub> ; alongação C <sup>24</sup> -H <sup>25</sup>   |
| 1305  | 1306  | 1308 (3; 3)            | 1308 (2; 2)   | $\phi$ alongação no plano (3); Def. de binário CH <sub>2</sub> ; alongação C <sup>14</sup> -H <sup>20</sup>                 |
| 1323  | 1321  | 1322 (2; 0)            | 1322 (5; 0)   | Elong. $\phi$ no plano (3); elong.C <sup>24</sup> -H <sup>25</sup> + elong. no plano CO-H                                   |
| ~1332 | 1330  | 1332 (3; 1)            | 1333 (2; 1)   | Elongação C <sup>14</sup> -H <sup>20</sup> ; alongação C <sup>11</sup> -H <sup>12</sup>                                     |
| 1340  |       | 1336 (32; 4)           | 1339 (32; 4)  | Elongação C <sup>14</sup> -H <sup>20</sup> ; alongação C <sup>11</sup> -H <sup>13</sup>                                     |
| 1366  | 1365  | 1361 (3; 55)           | 1361 (3; 52)  | Elongação C <sup>24</sup> -H <sup>25</sup> ; alongação C <sup>24</sup> -C <sup>30</sup> -O <sup>32</sup> ; (alongação CO-H) |
|       |       | 1375 (6; 4)            | 1374 (6; 4)   | Deformação simétrica C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> e C <sup>19</sup> H <sub>3</sub> fora de fase                           |
| 1380  | 1380  | 1382 (3; 7)            | 1382 (3; 6)   | Deformação simétrica C <sup>26</sup> H <sub>3</sub>   |
|       |       | 1393 (2; 4)            | 1392 (2; 5)   | Deformação simétrica C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> e C <sup>19</sup> H <sub>3</sub> em fase                                |
| ~1418 | 1421  | 1413 (0; 10)           | 1413 (6; 1)   | $\phi$ elong. C-C (19b); Def. de bin. CH <sub>2</sub> ; def. C <sup>3</sup> -C <sup>24</sup> -H <sup>25</sup>               |
| 1430  | 1421  |                        |               | Elongação CO-H (ligação-H)  |
| 1443  | 1443  | 1453 (7; 1)            | 1453 (34; 1)  | Deformação CH <sub>2</sub> ; C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> ; Def. antissím C <sup>19</sup> H <sub>3</sub>                  |
| 1452  | 1452  | 1460 (35; 1)           | 1461 (16; 4)  | Deformação antissimétrica C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> e C <sup>19</sup> H <sub>3</sub>                                   |
|       |       | 1462 (14; 4)           | 1463 (2; 3)   | Deformação antissimétrica C <sup>26</sup> H <sub>3</sub>  |
|       |       | 1467 (1; 2)            | 1466 (2;3)    | Deformação CH <sub>2</sub> ; C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> e Def. antissím C <sup>19</sup> H <sub>3</sub>                  |
| 1460  | 1462  | 1469 (16; 8)           | 1469 (18; 7)  | Deformação antissimétrica C <sup>26</sup> H <sub>3</sub>  |
|       |       | 1479 (33; 3)           | 1475 (34; 3)  | Def. antissím. C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> e C <sup>19</sup> H <sub>3</sub> em fase                                      |
|       |       | 1481 (1; 9)            | 1481 (1; 9)   | Def. antissím. C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> e C <sup>19</sup> H <sub>3</sub> em fase                                      |
| 1508  | 1508  | 1501 (1; 22)           | 1501 (0; 22)  | $\phi$ Alongação C-C (19a); Alongação C <sup>3</sup> -C <sup>24</sup> e C <sup>6</sup> -C <sup>11</sup>                     |
| 1575  |       | 1566 (4; 0)            | 1565 (3; 0)   | $\phi$ Alongação C-C (9b)   |
| 1608  |       | 1606 (100; 1)          | 1606 (100; 1) | $\phi$ Alongação C-C (9a)   |
| 1654  | -     | -                      | -             | Sobretom (2x833 cm <sup>-1</sup> )  |

(continua...)

Tabela III-6. (...continuação)

| Raman | FTIR  | Calculado <sup>a</sup> |                | Descrição aproximada <sup>b</sup>   |
|-------|-------|------------------------|----------------|---|
|       |       | confórmero A           | confórmero B   |   |
|       | 1720  | 1765 (6; 230)          | 1764 (6; 230)  | Elongação C <sup>30</sup> =O <sup>31</sup> (ligação-H)  |
| 2717  |       | –                      | –              | Modo de combinação  |
| 2737  | 2731  | –                      | –              | Modo de combinação  |
| 2755  |       | –                      | –              | Modo de combinação  |
| 2787  |       | –                      | –              | Modo de combinação  |
| 2851  | 2851  |                        |                |   |
| 2867  | 2869  | 2899 (92; 7)           | 2900 (92; 6)   | Elongação C <sup>14</sup> -H <sup>20</sup>  |
| 2874  | 2874  | 2911 (35; 27)          | 2911 (36; 29)  | Elongação simétrica CH <sub>2</sub>   |
| 2895  |       |                        |                |   |
| 2919  | 2923  | 2918 (21; 36)          | 2918 (9; 30)   | Elongações simétricas C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> and C <sup>19</sup> H <sub>3</sub> for a de fase     |
|       |       | 2924 (231; 37)         | 2924 (240; 42) | Elongações simétricas C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> and C <sup>19</sup> H <sub>3</sub> na fase           |
| 2941  |       | 2945 (141; 26)         | 2944 (145; 28) | Elongação simétrica C <sup>26</sup> H <sub>3</sub>  |
| 2955  | 2956  | 2949 (28; 20)          | 2949 (28; 21)  | Elongação antissimétrica CH <sub>2</sub>  |
|       |       | 2962 (57; 10)          | 2963 (56; 10)  | Elongação C <sup>24</sup> -H <sup>25</sup>  |
| ~2965 | ~2965 |                        |                |   |
| 2981  | 2980  | 2978 (17; 8)           | 2978 (17; 8)   | Elongações antissimétricas C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> and C <sup>19</sup> H <sub>3</sub> fora de fase |
|       |       | 2984 (90; 58)          | 2984 (97; 62)  | Elongações antissimétricas C <sup>15</sup> H <sub>3</sub> and C <sup>19</sup> H <sub>3</sub> na fase      |
| 2992  | 2992  | 2989 (116; 48)         | 2990 (106; 44) | Elongação antissimétrica C <sup>15</sup> H <sub>3</sub>   |
| 3003  |       | 3003 (55; 37)          | 3003 (60; 36)  | Elongação antissimétrica C <sup>19</sup> H <sub>3</sub>   |
| 3021  | 3020  | 3010 (104; 30)         | 3010 (109; 29) | Elongação antissimétrica C <sup>26</sup> H <sub>3</sub>   |
|       |       | 3031 (31; 14)          | 3030 (32; 14)  | Elongação antissimétrica C <sup>26</sup> H <sub>3</sub>   |
| 3047  | 3045  | 3048 (50; 14)          | 3050 (38; 16)  | Elongação antissimétrica H <sup>9</sup> -C <sup>4</sup> C <sup>5</sup> -H <sup>10</sup>                   |
|       |       | 3055 (50; 16)          | 3052 (67; 13)  | Elongação antissimétrica H <sup>7</sup> -C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> -H <sup>8</sup>                    |
| 3063  |       | 3065 (119; 21)         | 3067 (112; 23) | Elongação simétrica H <sup>9</sup> -C <sup>4</sup> C <sup>5</sup> -H <sup>10</sup>                        |
|       |       | 3079 (92; 5)           | 3078 (94; 5)   | Elongação simétrica H <sup>7</sup> -C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> -H <sup>8</sup>                         |
| 3087  |       |                        |                |   |
| 3146  |       | –                      | –              | Sobretom/modo de combinação   |
| 3215  |       | –                      | –              | Sobretom/modo de combinação   |
|       |       | 3536 (169; 47)         | 3537 (156; 46) | Elongação O <sub>32</sub> -H <sub>33</sub>  |
| 3047  | 3045  | 3048 (50; 14)          | 3050 (38; 16)  | Elongação antissimétrica H <sup>9</sup> -C <sup>4</sup> C <sup>5</sup> -H <sup>10</sup>                   |
|       |       | 3055 (50; 16)          | 3052 (67; 13)  | Elongação antissimétrica H <sup>7</sup> -C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> -H <sup>8</sup>                    |

(continua...)

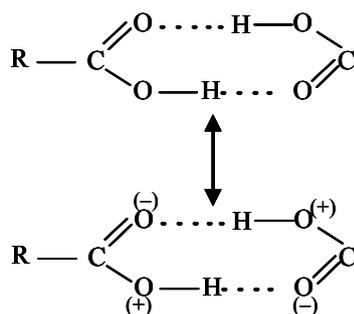
Tabela III-6. (...continuação)

| Raman | FTIR | Calculado <sup>a</sup> |                | Descrição aproximada <sup>b</sup>  |
|-------|------|------------------------|----------------|--|
|       |      | confórmero A           | confórmero B   |  |
| 3063  |      | 3065 (119; 21)         | 3067 (112; 23) | Elongação simétrica H <sup>9</sup> -C <sup>4</sup> C <sup>5</sup> -H <sup>10</sup> |
|       |      | 3079 (92; 5)           | 3078 (94; 5)   | Elongação simétrica H <sup>7</sup> -C <sup>1</sup> C <sup>2</sup> -H <sup>8</sup>  |
| 3087  |      |                        |                |  |
| 3146  | –    | –                      | –              | Sobretom/modo de combinação  |
| 3215  | –    | –                      | –              | Sobretom/modo de combinação  |
|       |      | 3536 (169; 47)         | 3537 (156; 46) | Elongação O <sub>32</sub> -H <sub>33</sub>   |

<sup>a</sup>Números de onda acima de 600 cm<sup>-1</sup> escalados por um factor de 0,9614 (Scott e Radom, 1996); entre parêntesis: actividades de difusão de Raman em Å u<sup>-1</sup> e intensidades de IV em km mol<sup>-1</sup>. <sup>b</sup>Anotação de Wilson (Anexo A) geralmente usada para descrições de modos normais de vibração do benzeno e seus derivados (Wilson Jr, 1934; Varsányi, 1974) é apresentado dentro de parênteses; OL, oscilação longitudinal, OT, oscilação transversal

A Tabela III-6 contém também a atribuição completa das bandas observadas, em Raman e FTIR, do IBP aos correspondentes modos normais de vibração. Esta descrição foi baseada nos números de onda e intensidades calculados, apesar de ser reconhecido que o cálculo destas últimas é muito menos exacto. Pode concluir-se que o espectro vibracional reflecte a presença de interacções intermoleculares específicas que envolvem o grupo de carboxílico. Na realidade, a banda à 1720 cm<sup>-1</sup>, atribuída à elongação C<sub>30</sub>=O<sub>3</sub>, exhibe um desvio para menores números de onda relativamente ao valor calculado para a molécula isolada (Tabela III-6). Uma divergência semelhante, para valores mais baixos de números de onda (cm<sup>-1</sup>), parece ocorrer também para a elongação O-H, tendo em conta que este modo não é observado no valor esperado de 3536 cm<sup>-1</sup> mas ocorre, provavelmente, como uma banda larga e pouco intensa a aproximadamente 2900-3000 cm<sup>-1</sup>, a qual se encontra escondida pelas bandas características das elongações C-H. Os modos de elongação CO-H, por outro lado, exibem desvios para números-de-onda superiores relativamente aos valores calculados para a molécula isolada de IBP: os modos calculados à 1123, 1246 e 1361 cm<sup>-1</sup> correspondem aos valores experimentais 1231, 1322 e 1430 cm<sup>-1</sup>, respectivamente (Tabela III-6). Adicionalmen-

te, as bandas a  $937\text{ cm}^{-1}$  e  $945\text{ cm}^{-1}$ , por exemplo, exibem uma intensidade particularmente elevada em FTIR (ao contrário de Raman), sendo por isso empiricamente atribuídas aos modos de deformação CO-H. Este comportamento espectral é característico de interações do tipo ligação de hidrogénio. Estes contactos que ocorrem através dos átomos  $O_{31}$  e  $H_{33}$  são também responsáveis pela presença de formas diméricas em fases condensadas (Shankland *et al.*, 1997, Figura III-16).



**Figura III-16.** Formação de dímeros através de ligações de hidrogénio intermoleculares em ácidos carboxílicos.

A existência de dímeros de ácidos carboxílicos exprime-se, de forma espectroscópica, num desvio da frequência da banda correspondente ao modo  $\nu\text{C}=\text{O}$  (modo vibracional de alongação), em relação à frequência da banda do mesmo modo quando livre. O desvio supracitado, para menores valores de frequência, corresponde a uma diminuição da constante de força do oscilador, causada pelas interações intermoleculares, confirmando deste modo a existência de pontes de hidrogénio entre os monómeros. Por seu turno, a vibração de alongação do grupo OH ocasiona normalmente uma banda relativamente aguçada, centrada a *ca.* de  $3500\text{ cm}^{-1}$ , ao contrário do que acontece quando ocorrem ligações de hidrogénio neste sítio, responsáveis por um alargamento do respectivo sinal de Raman e por um desvio para frequências menores (*ca.* de  $3200\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$ ) (Colthup *et al.*, 1975). Por outro lado, para os modos de deformação angular assiste-se a um aumento da constante de força desses oscilado-

res, quando se envolvem em ligações de hidrogénio, com o consequente desvio para frequências superiores.

### **3. 2. Estudos de Compatibilidade**

#### **3. 2. 1. Materiais e Métodos**

##### **3. 2. 1. 1. Materiais**

Os materiais utilizados nos estudos de compatibilidade foram os indicados e descritos no *Capítulo II*.

##### **3. 2. 1. 2. Métodos**

###### **3. 2. 1. 2. 1. Preparação de Sistemas Binários e Ternários em Estado Sólido**

Atendendo ao facto de que esta relação permite maximizar a probabilidade de haver interacções intermoleculares entre o fármaco e o polímero ou excipiente (Mura *et al.*, 1995).

As diferentes misturas físicas foram preparadas por simples combinação de MC25 ou HPC com a HPMC (K15M ou K100M) na razão 1:1 (m/m) e 1:3 (m/m), rigorosamente pesadas em separado e misturados em almofariz de porcelana durante 10 min. No caso de misturas físicas ternárias, foi incorporado o fármaco (IBP ou KTP) nas misturas binárias dos polímeros, aplicando o mesmo procedimento descrito. A composição das misturas binárias e ternárias é apresentada na Tabela III-7.

**Tabela III-7.** Composição das misturas binárias e ternárias testadas.

| Designação | Descrição               | Razão entre as quantidades dos constituintes (m/m) |
|------------|-------------------------|--|
| A          | MC25+HPMC K15M          | 1:1  |
| B          | MC25+HPMC K15M          | 1:3  |
| C          | HPC+HPMC K15M           | 1:1  |
| D          | HPC+HPMC K15M           | 1:3  |
| E          | MC25+HPMC K100M         | 1:1  |
| F          | MC25+HPMC K100M         | 1:3  |
| G          | HPC+HPMC K100M          | 1:1  |
| H          | HPC+HPMC K100M          | 1:3  |
| I/I1       | IBP/KTP                 | —  |
| J/J1       | IBP/KTP+MC25+HPMC K15M  | 1:1:1  |
| K/K1       | IBP/KTP+MC25+HPMC K15M  | 3:0,25:0,75  |
| L/L1       | IBP/KTP+HPC+HPMC K15M   | 1:1:1  |
| M/M1       | IBP/KTP+HPC+HPMC K15M   | 3:0,25:0,75  |
| N/N1       | IBP/KTP+MC25+HPMC K100M | 1:1:1  |
| O/O1       | IBP/KTP+MC25+HPMC K100M | 3:0,25:0,75  |
| P/P1       | IBP/KTP+HPC+HPMC K100M  | 1:1:1  |
| Q/Q1       | IBP/KTP+HPC+HPMC K100M  | 3:0,25:0,75  |

### 3. 2. 1. 2. 2. Calorimetria Diferencial de Varrimento

Os estudos de DSC foram realizados num calorímetro diferencial de varrimento Shimadzu DSC-50, acoplado a um analisador térmico (TA-50 I, Shimadzu Co., Kyoto, Japão). O equipamento foi calibrado com índio (99,98%, ponto de fusão 156,65°C, Aldrich® Chemical Company, Inc., Milwaukee, USA). As amostras de cada um dos componentes, rigorosamente pesadas (3 mg, ou o equivalente nos sistemas binários ou ternários) foram colocadas em cápsulas de alumínio hermeticamente fechadas. O aquecimento das amostras decorreu a uma velocidade de 10°C/min, sob um fluxo de azoto de 20 ml/min, entre 25 e 250 °C. Uma cápsula vazia e selada foi usada como referência.

### **3. 2. 1. 2. 3. Difraccção de Raios X**

Os difractogramas de cada um dos componentes, misturas binárias e ternárias foram obtidos num difractómetro Phillips, modelo PW1710 (Phillips, Holanda) a um potencial eléctrico de 40 kV, uma intensidade de corrente de 30 mA. e a radiação foi gerada por  $\lambda$  (Cu K $\alpha$ ). Os instrumentos foram operados de forma contínua em modo *scan* a uma velocidade angular de varrimento de 2 min<sup>-1</sup>, no intervalo de ângulo 2 $\theta$  de 2° a 50° e tempo total de aquisição de 1 hora.

### **3. 2. 1. 2. 4. Espectroscopia de Raman**

Os espectros de Raman de cada um dos componentes, amostras binárias e ternárias foram obtidos nas condições descritas na *secção 3. 1. 1. 2. 1.*

## **3. 2. 2. Resultados e Discussão**

### **3. 2. 2. 1. Calorimetria Diferencial de Varrimento**

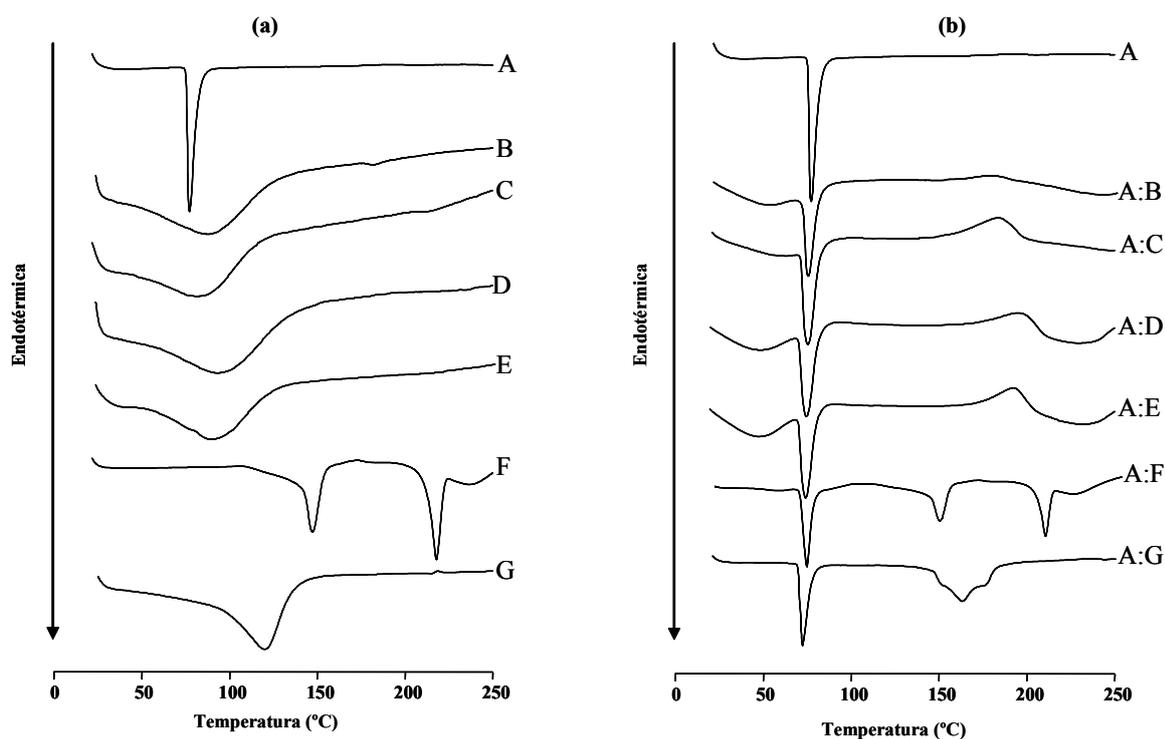
Os resultados da análise térmica por DSC dos compostos isolados e das combinações binárias de IBP (Tabela III-7), encontram-se representados na Figura III-17.

A avaliação dos termogramas foi realizada de acordo com os critérios propostos por Van Dooren e Duphar (1983). O perfil térmico apresentado pela molécula de IBP é característico de uma substância cristalina e anidra, exibindo um pico endotérmico intenso e bem definido a 76,19°C, correspondente ao seu ponto de fusão (Higginis *et al.*, 2001).

Os termogramas dos polímeros MC25, HPC, HPMC K15M e HPMC K100M, exibem um efeito endotérmico muito largo numa gama de temperatura entre 60 e 140°C, atribuído à libertação de moléculas de água. De facto, estudos realizados sobre estes polímeros demonstram a ocorrência de endotérmicas a temperaturas superiores a 100 °C, relacionado com o processo de desidratação (Ford, 1999; McPhillips *et al.*, 1999). Este mesmo fenómeno está

associado ao termograma da  $\beta$ -CD que atinge um máximo ao redor de 130 °C (Mura *et al.*, 1998).

Por outro lado, o termograma da LAC apresentou dois picos endotérmicos bem definidos e está em conformidade com os resultados obtidos por outros autores (Botha e Lotter, 1989; Balestrieri *et al.*, 1996). De acordo com o último autor acima mencionado, a incorporação de água na LAC monohidratada ocorre a temperaturas até 160°C. O composto sem água é estável até cerca de 220°C, e depois decompõe-se. A Figura III-17a (F) apresenta o primeiro pico endotérmico ( $T_m = 147^\circ\text{C}$ ) correspondente ao processo de desidratação e finalmente, um novo pico endotérmico ocorre ( $T_m = 219^\circ\text{C}$ ) correspondente à dissolução do composto e à sua decomposição térmica.



**Figura III-17.** Termogramas dos compostos isolados (a): IBP (A), MC25 (B), HPC (C), HPMC K15M (D), HPMC K100M (E), LAC (F) e  $\beta$  – CD (G) e sistemas binários na razão 1:1 (m/m) (b): IBP:MC25 (A:B), IBP:HPC (A:C), IBP:HPMC K15M (A:D), IBP:HPMC K100M (A:E), IBP:LAC (A:F) e IBP: $\beta$  – CD (A:G).

Relativamente às misturas físicas binárias de IBP com os polímeros (Figura III-17b), os termogramas obtidos não são uma simples sobreposição dos registados para cada componente separadamente. De facto, observa-se um claro deslocamento, para temperaturas inferiores, do sinal do excipiente relativamente ao do polímero livre, provavelmente, devido a uma interacção fármaco-excipiente não desprezável. Na verdade, este facto pode ser responsável por uma diminuição da força de ligação polímero-água, devido a uma certa competição a partir dos grupos ionizados do fármaco (por exemplo carboxilatos).

A mistura de IBP e  $\beta$ -CD por sua vez, exibiu o ponto de fusão típico do fármaco mas, o sinal correspondente ao processo de desidratação da  $\beta$ -CD aumentou cerca de 50 °C em relação à ciclodextrina isolada. Bastante interessante, é o facto deste comportamento ser o oposto do observado para os polímeros celulósicos, e estar provavelmente relacionado com a hidrofobicidade do IBP, que pode afectar o processo de desidratação normal da  $\beta$ -CD (dificultando a perda de moléculas de água). De facto, estudos avaliando as interacções água/ $\beta$ -CD (Steiner e Koellner, 1994; Steiner *et al.*, 1995), concluíram que a água absorvida pela  $\beta$ -CD é maioritariamente "livre" e a água do processo de transformação segue uma cinética de primeira ordem.

Considerando que nenhum outro evento térmico ocorreu e, adicionalmente, a forma e área do pico de fusão do IBP não foram afectados pela mistura física, isto é, que o fármaco manteve a sua cristalinidade original, pode concluir-se que este tipo de interacções – fármaco/ $\beta$ -CD – não conduz necessariamente a incompatibilidade (Nokhodchi *et al.*, 1996).

Por seu turno, quando a LAC foi misturada com o IBP, o ponto de fusão do fármaco manteve-se inalterado, apesar de um ligeiro deslocamento para temperaturas inferiores e alargamento dos picos do excipiente. Ainda que a razão 1:1 (m/m) não seja a relação utilizada na dosagem final, os resultados obtidos – nenhum evento térmico adicional observado no termograma – permitem considerar a ausência de incompatibilidade entre o IBP e a LAC.

A análise por DSC do KTP apresentou um sinal endotérmico de fusão intenso e bem definido, típico de compostos cristalinos, com um máximo a 97,03 °C (Figura III-18AI) tal como descrito na literatura (Liversidge, 1993). Os termogramas resultantes das misturas binárias de KTP e polímero ou excipiente, são apresentados na Figura III-18.

Os resultados obtidos para as misturas binárias do KTP com os polímeros e a LAC, foram idênticos aos observados com o IBP. No caso particular da LAC, os resultados foram também similares aos obtidos por outros autores (Mura *et al.*, 1995). O fenómeno térmico correspondente à mistura binária KTP:β-CD, exibiu uma mudança característica do ponto de fusão do fármaco para temperaturas mais baixas –  $\Delta T$  *ca.* 6 °C – o que é indicativo de uma certa perda de cristalinidade (Holgado *et al.*, 1995). Estas observações reflectem a possibilidade de existência de fortes interações sólido-sólido entre os dois componentes nesta mistura. Contudo, não havendo aparecimento de nenhum outro evento térmico, estas interações por si só não indicam, necessariamente, uma incompatibilidade.

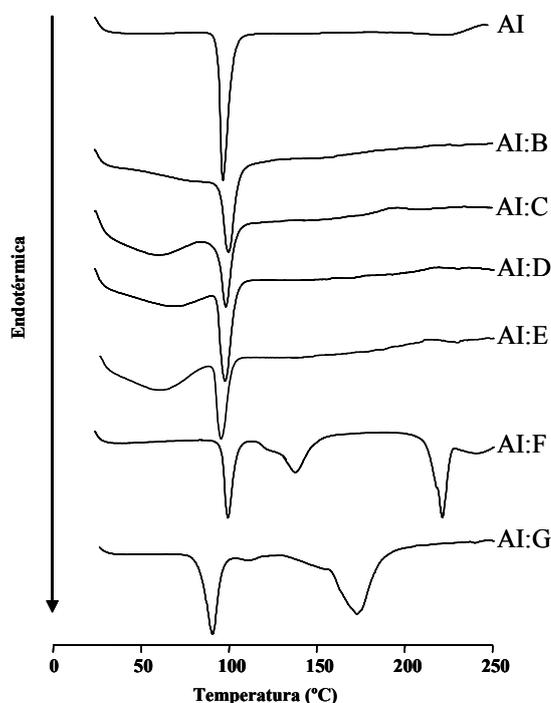
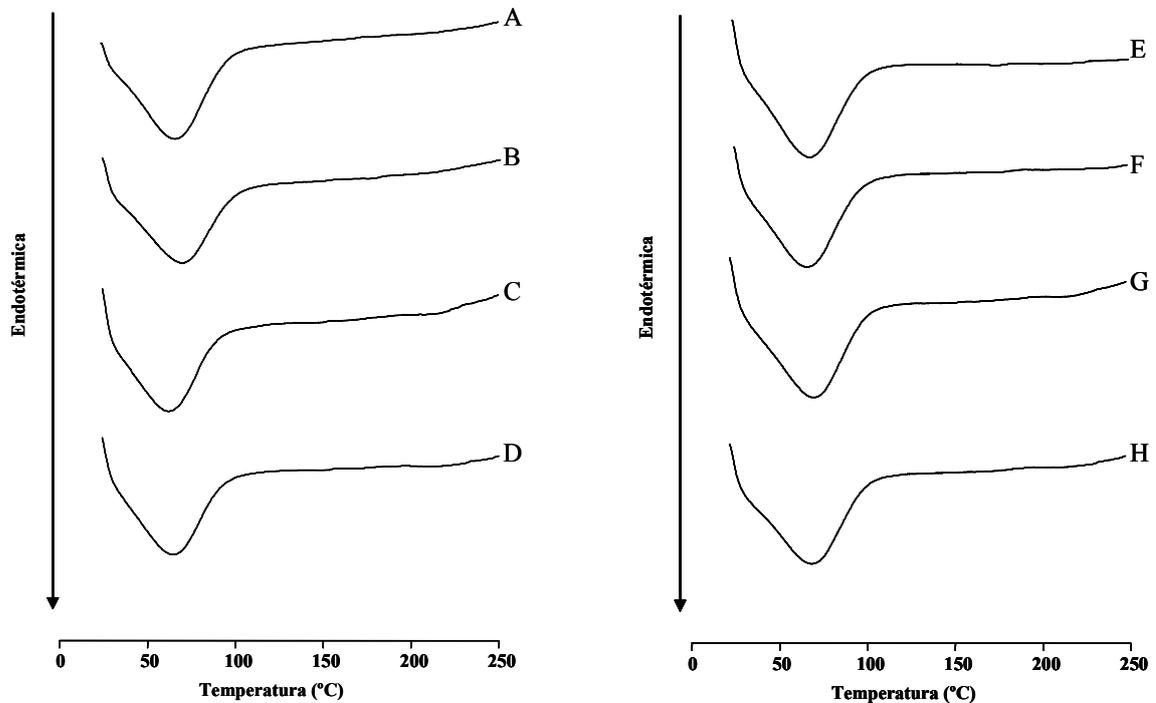


Figura III-18. Termogramas dos sistemas binários na razão 1:1 (m/m) KTP (AI), KTP:MC25 (AI:B), KTP:HPC (AI:C), KTP:HPMC K15M (AI:D), KTP:HPMC K100M (AI:E), KTP:LAC (AI:F) e KTP:β – CD (AI:G).

Na Figura III-19, são apresentadas as curvas de análise térmica das diferentes misturas binárias entre os polímeros envolvidos no estudo, usando as relações mencionadas na Tabela III-7.

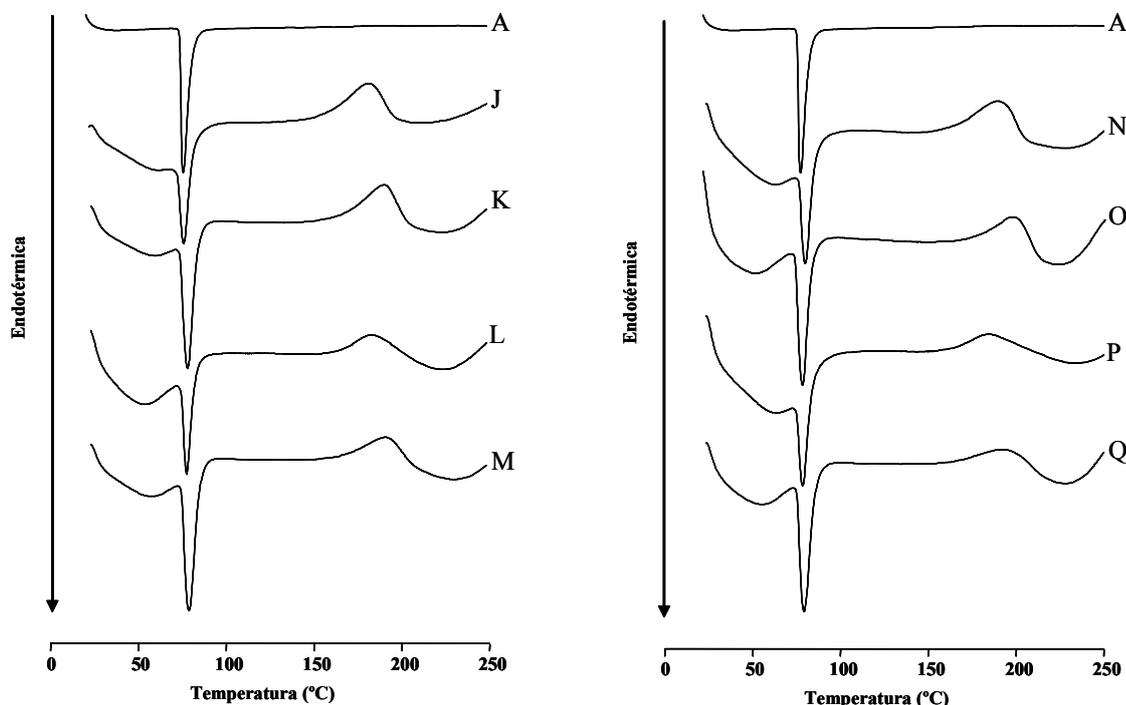


**Figura III-19.** Termogramas dos sistemas binários na razão 1:1 (m/m) MC25:HPMC K15M (A) e HPC:HPMC K15M (C) e na razão 1:3 (m/m) MC25:HPMC K15M (B), HPC:HPMC K15M (D) e sistemas binários na razão 1:1 (m/m) MC25:HPMC K100M (E) e HPC:HPMC K100M (G) e na razão 1:3 (m/m) MC25:HPMC K100M (F) e HPC:HPMC K100M (H).

Os termogramas obtidos nos sistemas binários MC25/HPMC K15M ou MC25/HPMC K100M e HPC/HPMC K15M ou HPC/HPMC K100M, foram bastante similares aos registrados para os polímeros isolados, observando-se o mesmo comportamento relacionado com o processo de desidratação (Ford, 1999). Estes resultados sugerem a ausência de interação entre os polímeros utilizados, uma vez que não foi observado o aparecimento de nenhum outro efeito térmico.

As análises por DSC das misturas ternárias dos polímeros com o fármaco (sistemas formados por IBP↔MC25↔HPMC K15M; IBP↔MC25↔HPMC K100M;

IBP↔HPC↔HPMC K15M e IBP↔HPC↔HPMC K100M), são apresentadas na Figura III-20.

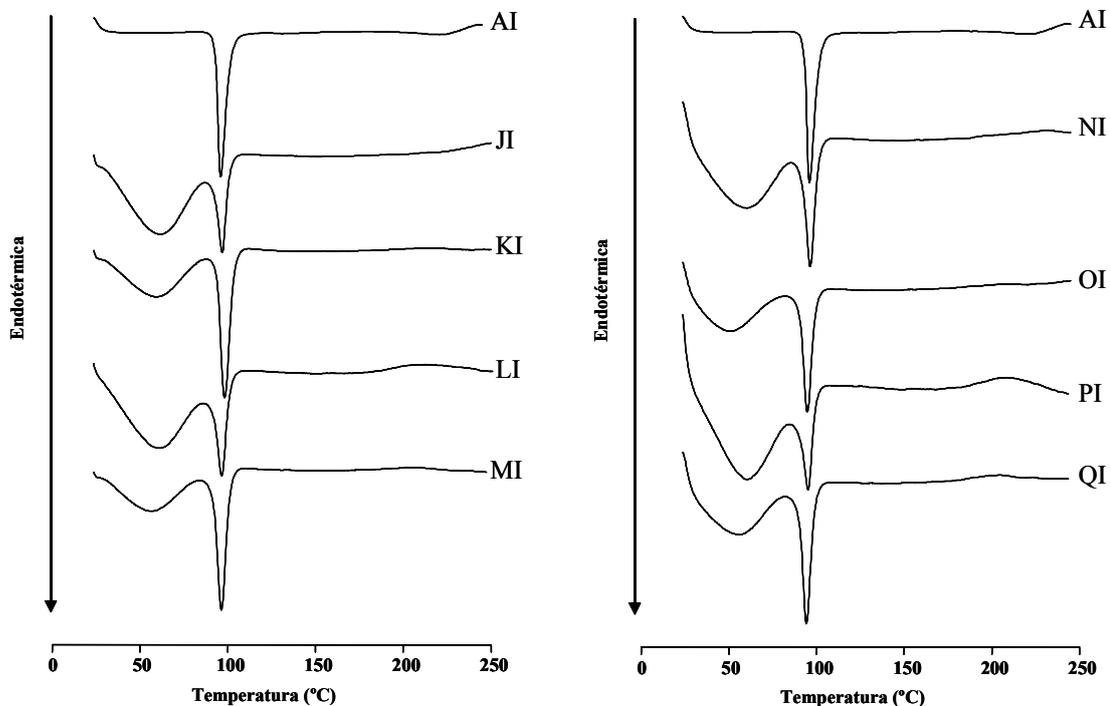


**Figura III-20.** Termogramas dos sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m) IBP (A), IBP:MC25:HPMC K15M (J) e IBP:HPC:HPMC K15M (L) e na razão 3:0,25:0,75 (m/m) IBP:MC25:HPMC K15M (K) e IBP:HPC:HPMC K15M (M) e sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m), IBP:MC25:HPMC K100M (N) e IBP:HPC:HPMC K100M (P) e na razão 3:0,25:0,75 (m/m) IBP:MC25:HPMC K100M (O) e IBP:HPC:HPMC K100M (Q).

A análise da Figura III-20 demonstra que, à semelhança das misturas binárias, não houve uma sobreposição das curvas registadas separadamente para cada componente. Com efeito, foi observada uma ligeira redução endotérmica do pico, fundamentalmente nos termogramas J, L, N e P, o que pode ser justificado por: uma maior dispersão do fármaco na matriz polimérica; algum tipo de interacção fármaco:excipiente; ou mesmo estar relacionado com uma perda parcial da cristalinidade, resultante da diminuição das ligações de hidrogénio envolvendo o fármaco e moléculas de água ou grupos hidroxilo dos polímeros (Hancock e Zografí, 1994; Mura *et al.*, 2001). Embora o pico de fusão do IBP tivesse sofrido uma ligeira alteração, a sua presença nos termogramas dos sistemas ternários, constitui uma indicação de

possível interacção sólido-sólido, mas não necessariamente uma incompatibilidade entre os componentes.

Em relação às misturas ternárias compostas pelos sistemas formados por  $KTP \leftrightarrow MC25 \leftrightarrow HPMC\ K15M$ ;  $KTP \leftrightarrow MC25 \leftrightarrow HPMC\ K100M$ ;  $KTP \leftrightarrow HPC \leftrightarrow HPMC\ K15M$  e  $KTP \leftrightarrow HPC \leftrightarrow HPMC\ K100M$ , verificou-se a manutenção do seu perfil térmico, embora, à semelhança do IBP, seja observada uma redução significativa do pico endotérmico, sobretudo nos termogramas JI, LI, NI e PI de acordo com o representado na Figura III-21.



**Figura III-21.** Termogramas sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m) KTP (AI),  $KTP:MC25:HPMC\ K15M$  (JI) e  $KTP:HPC:HPMC\ K15M$  (LI) e na razão 3:0,25:0,75 (m/m)  $KTP:MC25:HPMC\ K15M$  (KI) e  $KTP:HPC:HPMC\ K15M$  (MI) e sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m) KTP (AI),  $KTP:MC25:HPMC\ K100M$  (NI) e  $KTP:HPC:HPMC\ K100M$  (PI) e na razão 3:0,25:0,75 (m/m)  $KTP:MC25:HPMC\ K100M$  (OI) e  $KTP:HPC:HPMC\ K100M$  (QI).

Com o objectivo de explorar completamente os resultados de DSC, foram determinados os valores de temperatura e entalpia dos picos endotérmicos dos fármacos nas misturas binárias e ternárias, os quais são apresentados nas Tabelas III-8 a III-11.

**Tabela III-8.** Valores de temperaturas (°C) e entalpias de fusão (J/g<sup>-1</sup>) de IBP nas misturas binárias.

| Designação Razão (fármaco-excipiente)<br>(m/m) | <i>T</i> pico<br>(°C) | <i>T</i> onset<br>(°C) | <i>T</i> endset<br>(°C) | $\Delta H_f$ corr<br>(J/g <sup>-1</sup> ) |        |
|--|-----------------------|------------------------|-------------------------|---|--------|
| A  | –                     | 76,19                  | 68,26                   | 84,88                                     | 146,64 |
| A:B  | 1:1                   | 77,89                  | 72,63                   | 85,51                                     | 79,60  |
| A:C  | 1:1                   | 77,18                  | 72,03                   | 85,32                                     | 87,61  |
| A:D  | 1:1                   | 77,36                  | 72,70                   | 85,81                                     | 69,66  |
| A:E  | 1:1                   | 77,17                  | 71,82                   | 86,38                                     | 93,26  |
| A:F  | 1:1                   | 77,75                  | 73,51                   | 83,03                                     | 69,64  |
| A:G  | 1:1                   | 75,19                  | 69,32                   | 83,86                                     | 88,54  |

**Tabela III-9.** Valores de temperaturas (°C) e entalpias de fusão (J/g<sup>-1</sup>) de IBP nas misturas ternárias.

| Designação Razão (fármaco-excipiente)<br>(m/m) | <i>T</i> pico<br>(°C) | <i>T</i> onset<br>(°C) | <i>T</i> endset<br>(°C) | $\Delta H_f$ corr<br>(J/g <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup> |        |
|--|-----------------------|------------------------|-------------------------|--|--------|
| A  | –                     | 76,19                  | 68,26                   | 84,88  | 146,64 |
| J  | 1:1:1                 | 78,09                  | 72,94                   | 84,84  | 92,83  |
| K  | 3:0,25:0,75           | 78,73                  | 72,00                   | 86,33  | 81,10  |
| L  | 1:1:1                 | 77,94                  | 71,35                   | 86,37  | 66,37  |
| M  | 3:0,25:0,75           | 78,95                  | 72,09                   | 87,31  | 94,12  |
| N  | 1:1:1                 | 78,10                  | 75,55                   | 83,35  | 72,94  |
| O  | 3:0,25:0,75           | 78,92                  | 71,91                   | 87,27  | 92,39  |
| P  | 1:1:1                 | 77,71                  | 71,38                   | 83,34  | 66,34  |
| Q  | 3:0,25:0,75           | 78,97                  | 72,84                   | 86,77  | 84,69  |

<sup>a</sup> $\Delta H_f$  corr =  $\Delta H_f$  obs/ % fármaco na amostra × 100 (Verma e Garg, 2004).

**Tabela III-10.** Valores de temperaturas (°C) e entalpias de fusão (J/g<sup>-1</sup>) de KTP nas misturas binárias.

| Designação | Razão (fármaco-excipiente)<br>(m/m) | T pico<br>(°C) | T onset<br>(°C) | T endset<br>(°C) | $\Delta H_f$ corr<br>(J/g <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup> |
|------------|-------------------------------------|----------------|-----------------|------------------|--|
| AI         | –                                   | 97,03          | 88,53           | 105,69           | 124,57   |
| AI:B       | 1:1                                 | 97,06          | 89,08           | 102,96           | 75,57  |
| AI:C       | 1:1                                 | 98,12          | 87,67           | 107,71           | 77,60  |
| AI:D       | 1:1                                 | 97,47          | 89,64           | 103,08           | 77,86  |
| AI:E       | 1:1                                 | 97,73          | 90,19           | 105,99           | 83,97  |
| AI:F       | 1:1                                 | 96,56          | 88,12           | 102,23           | 73,68  |
| AI:G       | 1:1                                 | 97,62          | 89,71           | 104,35           | 79,36  |

**Tabela III-11.** Valores de temperaturas (°C) e entalpias de fusão (J/g<sup>-1</sup>) de KTP nas misturas ternárias.

| Designação | Razão (fármaco-excipiente)<br>(m/m) | T pico<br>(°C) | T onset<br>(°C) | T endset<br>(°C) | $\Delta H_f$ corr<br>(J/g <sup>-1</sup> ) |
|------------|-------------------------------------|----------------|-----------------|------------------|---|
| AI         | –                                   | 97,03          | 88,53           | 105,69           | 124,57                                    |
| J1         | 1:1:1                               | 95,63          | 88,36           | 103,19           | 63,94                                     |
| K1         | 3:0,25:0,75                         | 97,68          | 90,34           | 107,43           | 89,45                                     |
| L1         | 1:1:1                               | 96,02          | 89,63           | 102,73           | 58,30                                     |
| M1         | 3:0,25:0,75                         | 97,51          | 86,97           | 107,98           | 74,10                                     |
| N1         | 1:1:1                               | 96,99          | 88,93           | 103,42           | 89,35                                     |
| O1         | 3:0,25:0,75                         | 97,50          | 90,75           | 103,99           | 73,82                                     |
| P1         | 1:1:1                               | 95,01          | 89,27           | 101,03           | 34,41                                     |
| Q1         | 3:0,25:0,75                         | 97,32          | 90,48           | 104,71           | 66,33                                     |

<sup>a</sup> $\Delta H_f$  corr =  $\Delta H_f$  obs/ % fármaco na amostra  $\times$  100 (Verma e Garg, 2004).

Como pode ser notado (Tabelas III-8 a III-11), houve alteração no valor da entalpia de fusão do IBP – variou de 146,64 J/g<sup>-1</sup> a 66,34 J/g<sup>-1</sup> – e do KPT – 124,57 J/g<sup>-1</sup> a 34,41 J/g<sup>-1</sup> – quando associados aos excipientes nas misturas física binárias e ternárias, respectivamente.

Os valores de entalpia de fusão revelaram-se inferiores quando comparados aos dos fármacos puro, visto que se trata de misturas físicas dos componentes em diferentes proporções.

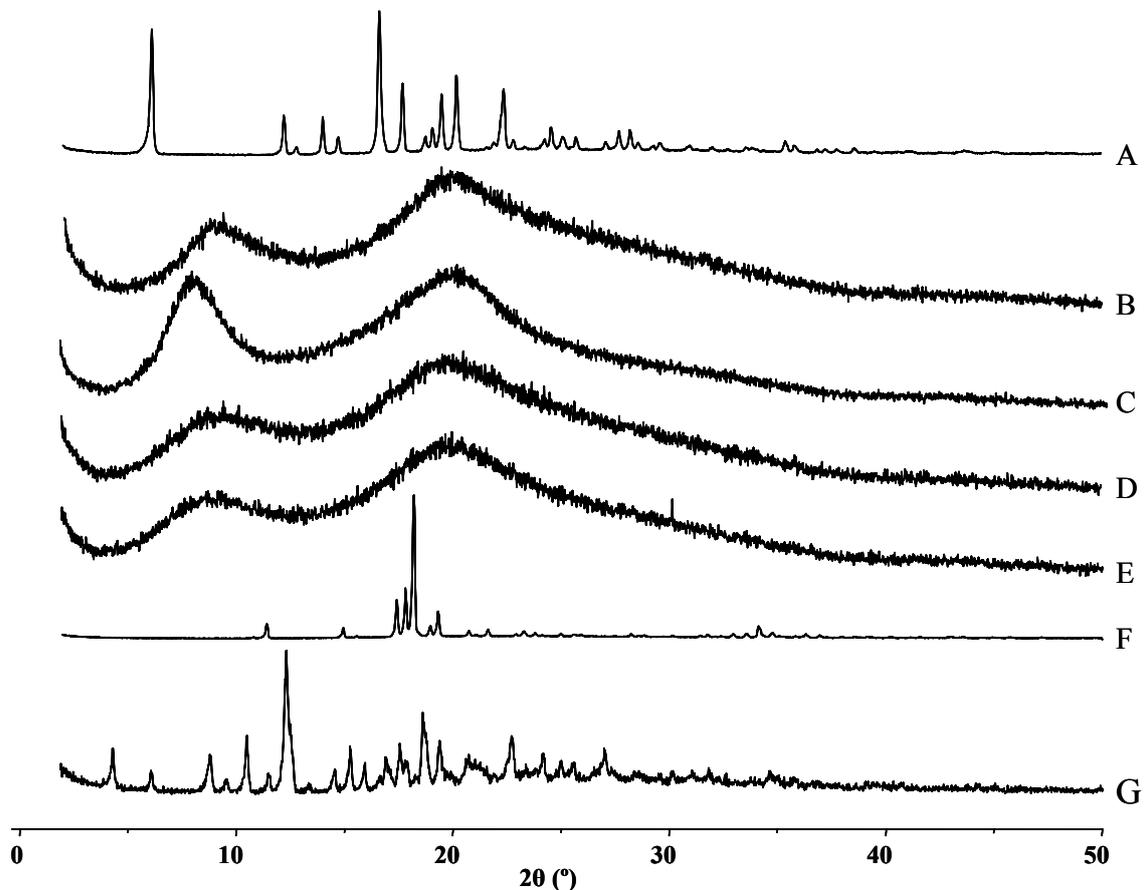
A fusão dos fármacos nessas misturas ocorreu de forma praticamente inalterada, apenas apresentando uma pequena redução de temperatura. No entanto, pode observar-se que os eventos térmicos mais significativos ocorrem nas mesmas gamas de temperatura embora com ligeiras alterações (Figuras III-17, III-18, III-20 e III-21). Estas pequenas alterações estão relacionadas com a presença dos excipientes na formulação, porém, não caracterizam a ocorrência de incompatibilidades (Mura *et al.*, 1998a; Macedo e Nascimento, 2001).

#### 3. 2. 2. 2. Difracção de Raios X

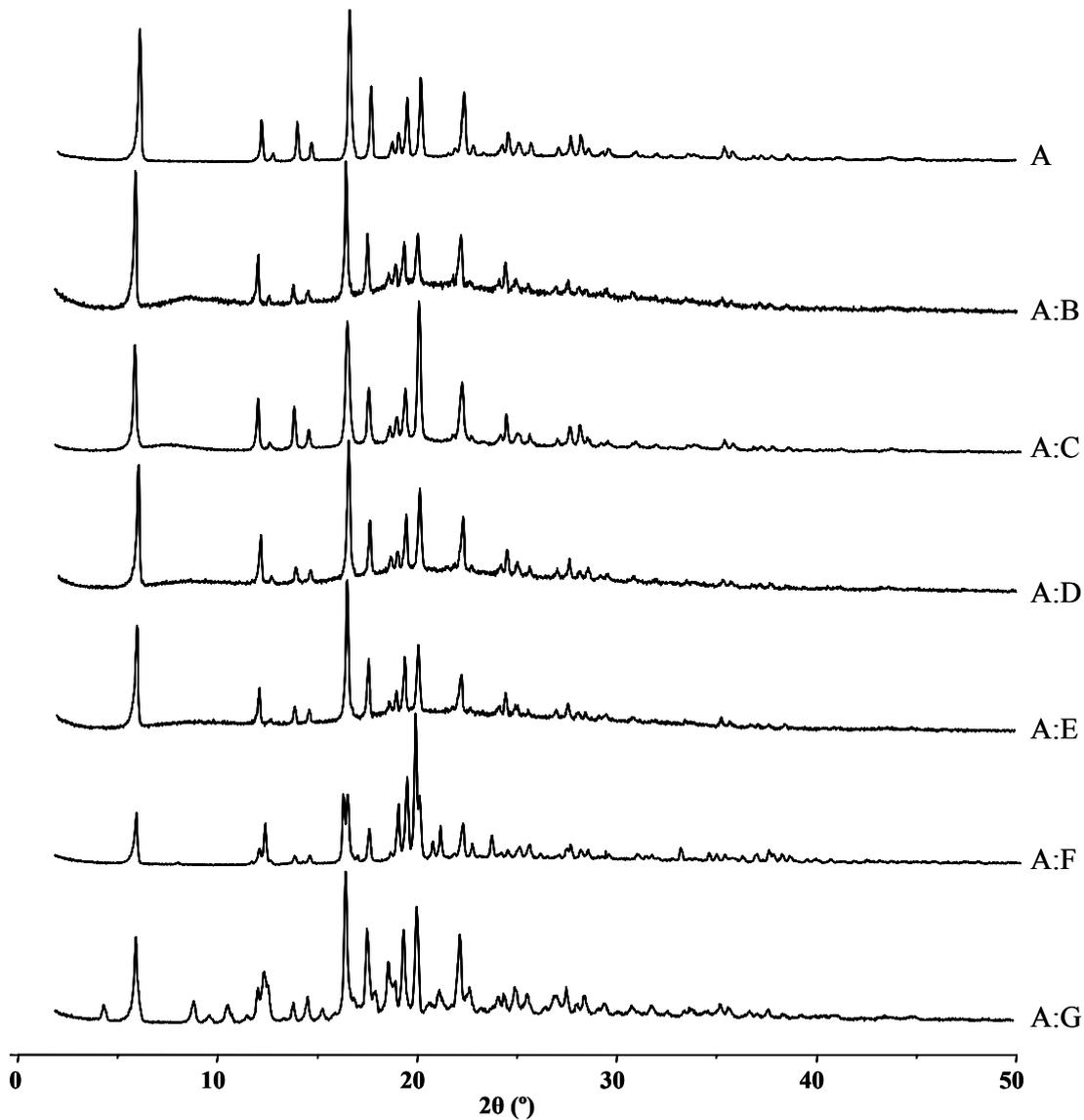
Com a finalidade de avaliar objectivamente os resultados obtidos por DSC, recorreu-se à utilização de outras técnicas para a caracterização de estruturas sólidas e detecção de eventuais interacções entre os componentes envolvidos nas misturas. Os estudos de difracção de Raios X permitem examinar a cristalinidade dos diferentes sistemas e obter um destaque complementar de eventuais interacções. Na verdade, a análise de difracção de Raios X tem sido amplamente utilizada nos estudos de pré-formulação de dispersões sólidas de fármacos em diferentes excipientes (Mura *et al.*, 1999; Bonferoni *et al.*, 2000; Jachowick *et al.*, 2000; Palmieri *et al.*, 2002). Caso ocorra uma interacção, são de esperar difractogramas significativamente diferentes dos obtidos para o fármaco e o excipiente isoladamente, dado surgirem alterações na estrutura dos compostos iniciais (Mura *et al.*, 2005). Os difractogramas de Raios X dos compostos isolados e das respectivas combinações binárias e ternárias, encontram-se representados nas Figuras III-22 a III-27. É possível evidenciar claramente algumas das diferenças estruturais observadas por DSC. Os difractogramas de IBP, LAC e  $\beta$ -CD apresentam uma série de picos de difracção intensos e bem definidos, revelando assim o seu carácter cristalino (Figura III-22). Por outro lado, quando são introduzidos substituintes na celulose (por exemplo, grupos metoxilo ou hidroxipropilo) ocorre um desarranjo das regiões cristalinas presentes na estrutura que faz diminuir a probabilidade de arranjo de uma cadeia sobre a outra para

a formação de ligações de hidrogénio intermoleculares (Oh *et al.*, 2005; 2005a). Na verdade, os derivados da celulose apresentam, um padrão de difracção totalmente difuso (Figura III-22 B, C, D e E), evidenciando a sua natureza amorfa (Buschle-Diller e Zeronian, 1992; Sassi e Chanzy, 1995).

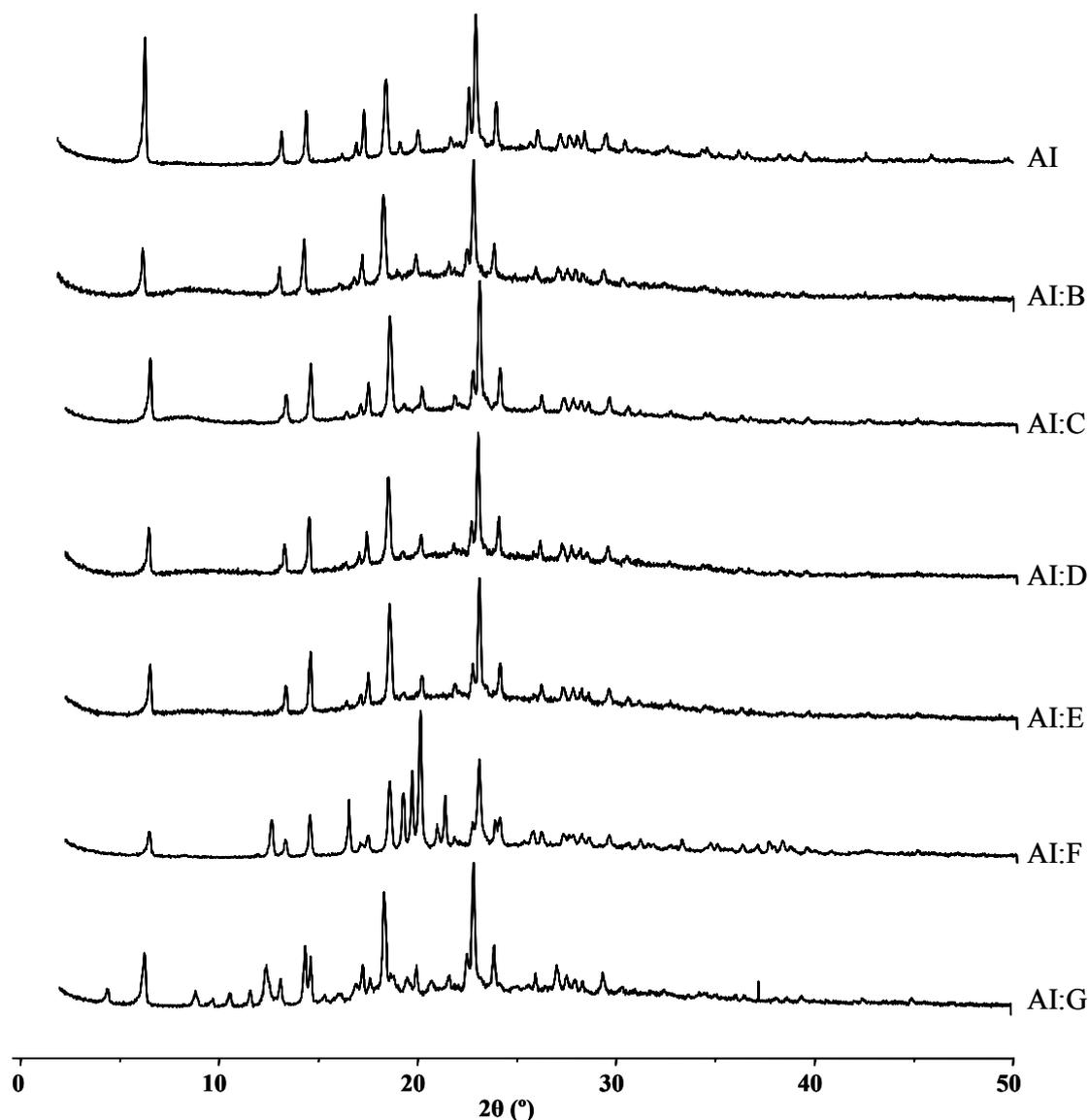
A análise dos difractogramas do IBP nos sistemas binários (Figura III-23) permite concluir que correspondem, basicamente, à sobreposição dos registados separadamente para cada componente. Tal facto, parece indicar a não ocorrência de nova estrutura, apesar da presença de uma fase amorfa dos polímeros coexistindo com a fase cristalina do fármaco, o qual apresenta uma redução no número de picos de difracção, com simultâneo alargamento e diminuição da sua intensidade.



**Figura III-22.** Difractogramas de Raios X dos compostos originais IBP (A), MC25 (B), HPC (C), HPMC K15M (D), HPMC K100M (E), LAC (F) e  $\beta$  - CD (G).



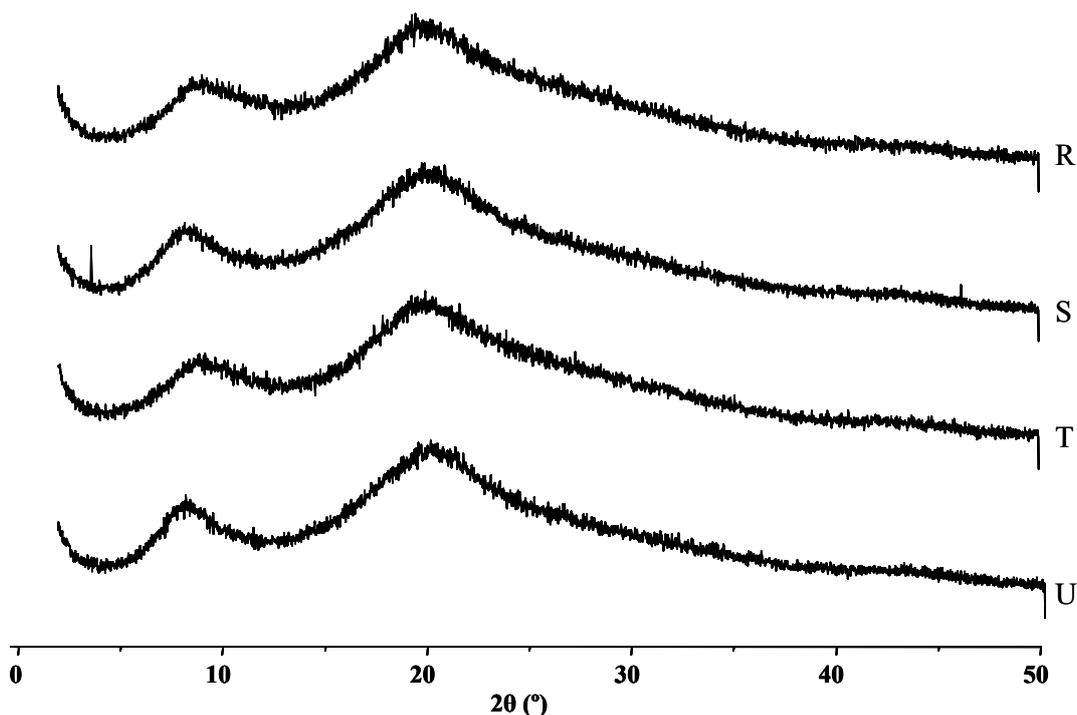
**Figura III-23.** Difractogramas de Raios X dos sistemas binários na razão 1:1 (m/m) IBP (A), IBP:MC25 (A:B), IBP:HPC (A:C), IBP:HPMC K15M (A:D), IBP:HPMC K100M (A:E), IBP:LAC (A:F) e IBP: $\beta$  - CD (A:G).



**Figura III-24.** Difractogramas de Raios X dos sistemas binários na razão 1:1 (m/m): KTP (AI), KTP:MC25 (AI:B), KTP:HPC (AI:C), KTP:HPMC K15M (AI:D), KTP:HPMC K100M (AI:E), KTP:LAC (AI:F) e KTP:β – CD (AI:G).

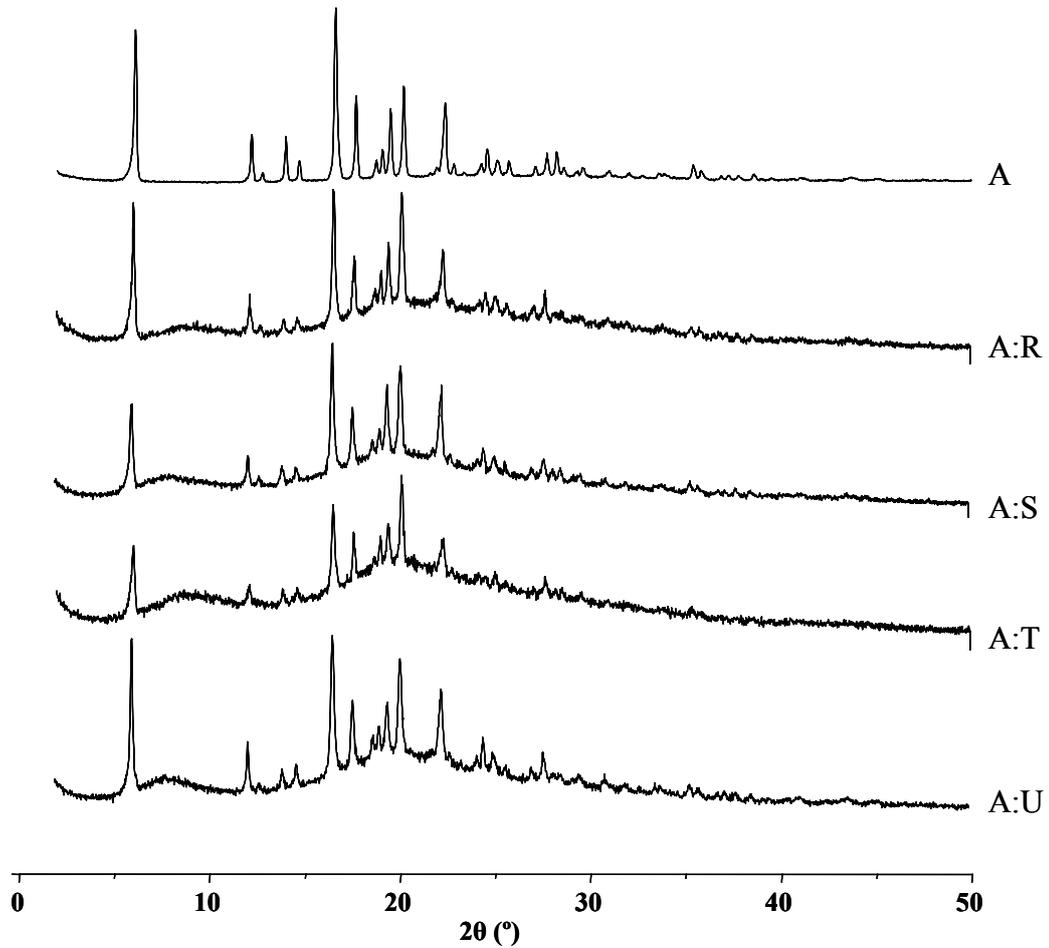
Nos difractogramas dos sistemas binários da mistura física KTP:Polímero (Figura III-24), também não se verificam alterações significativas em relação ao padrão de difracção do fármaco: apenas os picos cristalinos do KTP menos intensos a emergirem da “linha de base” correspondente aos polímeros. Nos sistemas KTP:LAC e KTP:β-CD, foi observada uma simples sobreposição dos sinais dos dois componentes.

Também os difractogramas obtidos para os sistemas binários MC25:HPMC K15M ou HPC:HPMC K15M e MC25:HPMC K100M ou HPC:HPMC K100M (Figura III-25) foram similares aos registados para os polímeros isolados, não se verificando, qualquer alteração associada a mistura dos derivados celulósicos não iónicos, e por conseguinte, mantendo-se a sua natureza amorfa.

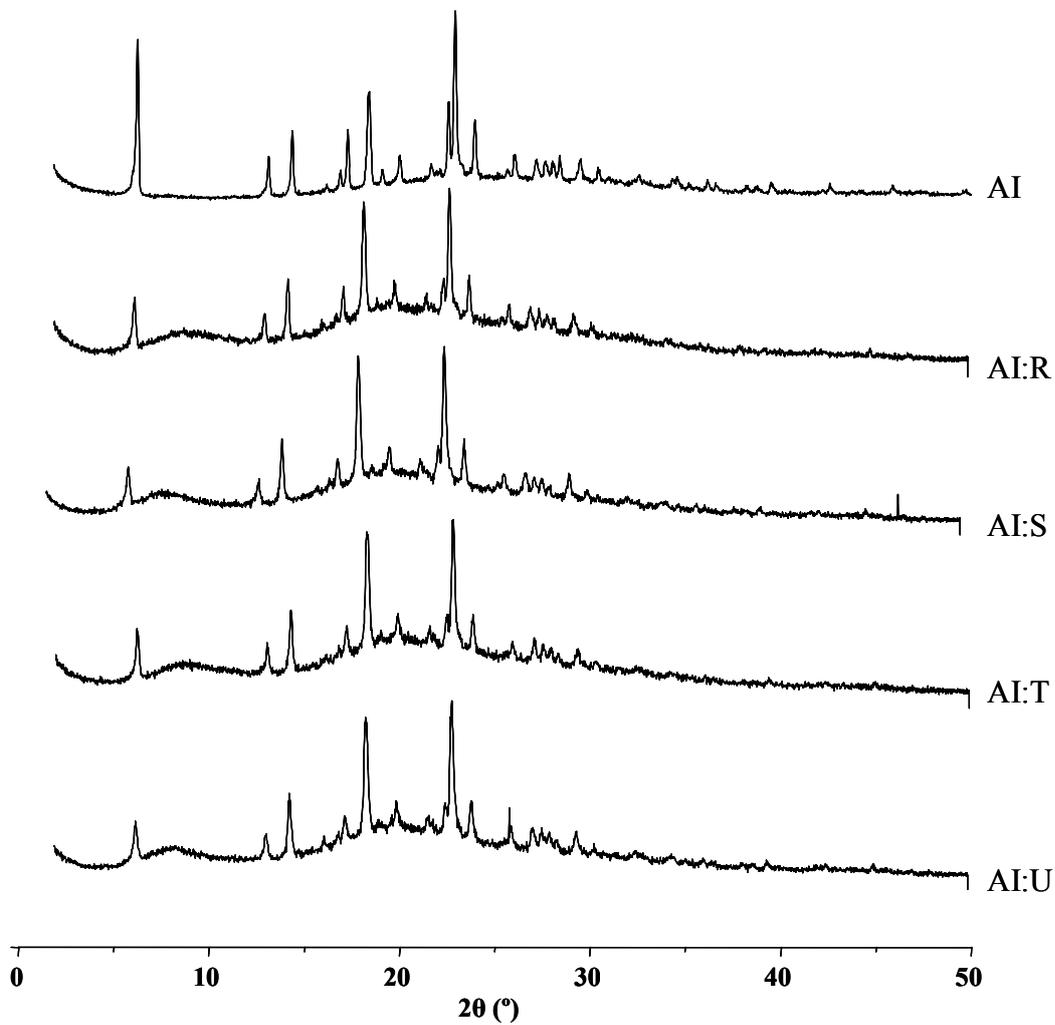


**Figura III-25.** Difractogramas de Raios X dos sistemas binários de polímeros na razão 1:1 (m/m) MC25:HPMC K15M (R), HPC:HPMC K15M (S), MC25:HPMC K100M (T) e HPC:HPMC K100M (U).

Relativamente às misturas ternárias IBP:MC25/HPC:HPMC K15M ou IBP:MC25/HPC:HPMC K100M (Figura III-26) à semelhança nos sistemas binários, verificou-se claramente a manutenção dos perfis de difracção do fármaco – intensos e bem definidos – o que reflecte a sua natureza cristalina. Resultados semelhantes foram obtidos para as mesmas combinações de polímeros com o KTP (Figura III-27).



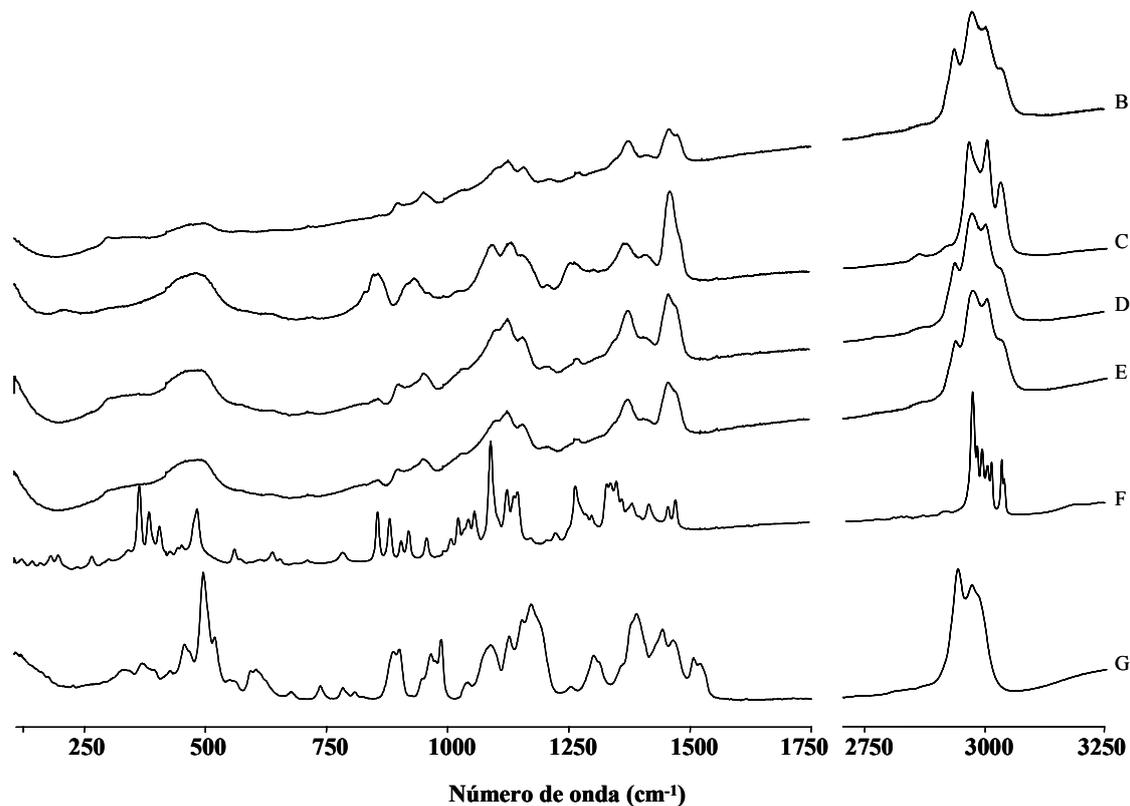
**Figura III-26.** Diffractogramas de Raios X dos sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m): IBP (A), IBP:MC25:HPMC K15M (A:R), IBP:HPC:HPMC K15M (A:S), IBP:MC25:HPMC K100M (A:T) e IBP:HPC:HPMC K100M (A:U).



**Figura III-27.** Difractogramas de Raios X dos sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m) KTP (AI), KTP:MC25:HPMC K15M (AI:A), KTP:HPC:HPMC K15M (AI:B), KTP:MC25:HPMC K100M (AI:C) e KTP:HPC:HPMC K100M (AI:D).

### 3. 2. 2. 3. Espectroscopia de Raman

As espectroscopias vibracionais de Raman e FTIR têm sido utilizadas nos estudos de pré-formulação (Vankeirsbilck *et al.*, 2002; Dennis *et al.*, 2004; Hausman *et al.*, 2005, 2005a). No presente estudo, a espectroscopia de Raman foi utilizada para confirmar e caracterizar as eventuais interações entre os fármacos e os excipientes detectadas com DSC e difração de Raios X. Os espectros de Raman nas regiões 100–1750 e 2500–3250 $\text{cm}^{-1}$  de cada um dos componentes e das respectivas misturas binárias e ternárias, no estado sólido a 25 °C, foram registados e são apresentados nas Figuras III-28 a III-36.



**Figura III-28.** Espectros de Raman nas regiões de 100 – 1750 e 2500 – 3250  $\text{cm}^{-1}$  dos excipientes: MC25 (B), HPC (C), HPMC K15M (D), HPMC K100M (E), LAC (F) e  $\beta$  – CD (G).

Relativamente aos fármacos, os espectros de Raman do IBP e do KTP, são característicos de substâncias cristalinas, exibindo bandas intensas e bem definidas (Figuras III-29A e III-30A ou III-14 e III-7). A atribuição detalhada dessas bandas às diferentes vibrações foi anteriormente apresentada nas Tabelas III-6 e III-3. A comparação dos espectros de Raman de alguns derivados etercelulósicos – MC, HPC e HPMC – entre si e com o polímero precursor – celulose – permite detectar diferenças nas frequências e intensidades das bandas, devido aos diferentes substituintes – grupos metoxilo e hidroxipropoxilo (Figura III-28). Permite, também, proceder a uma atribuição empírica dos espectros tendo por base estudos anteriormente publicados (Blackwell *et al.*, 1970; Edwards *et al.*, 1994, 1997; Langkilde e Svantesson, 1995; Alvarez-Lorenzo *et al.*, 1999; Atalla e VanderHart 1999; Proniewicz *et al.* 2001; Jähn *et al.* 2002; Fechner *et al.*, 2005) (Tabela III-12).

**Tabela III-12.** Descrição aproximada das bandas de Raman mais importantes da celulose e dos etercelulósicos obtidos experimentalmente.

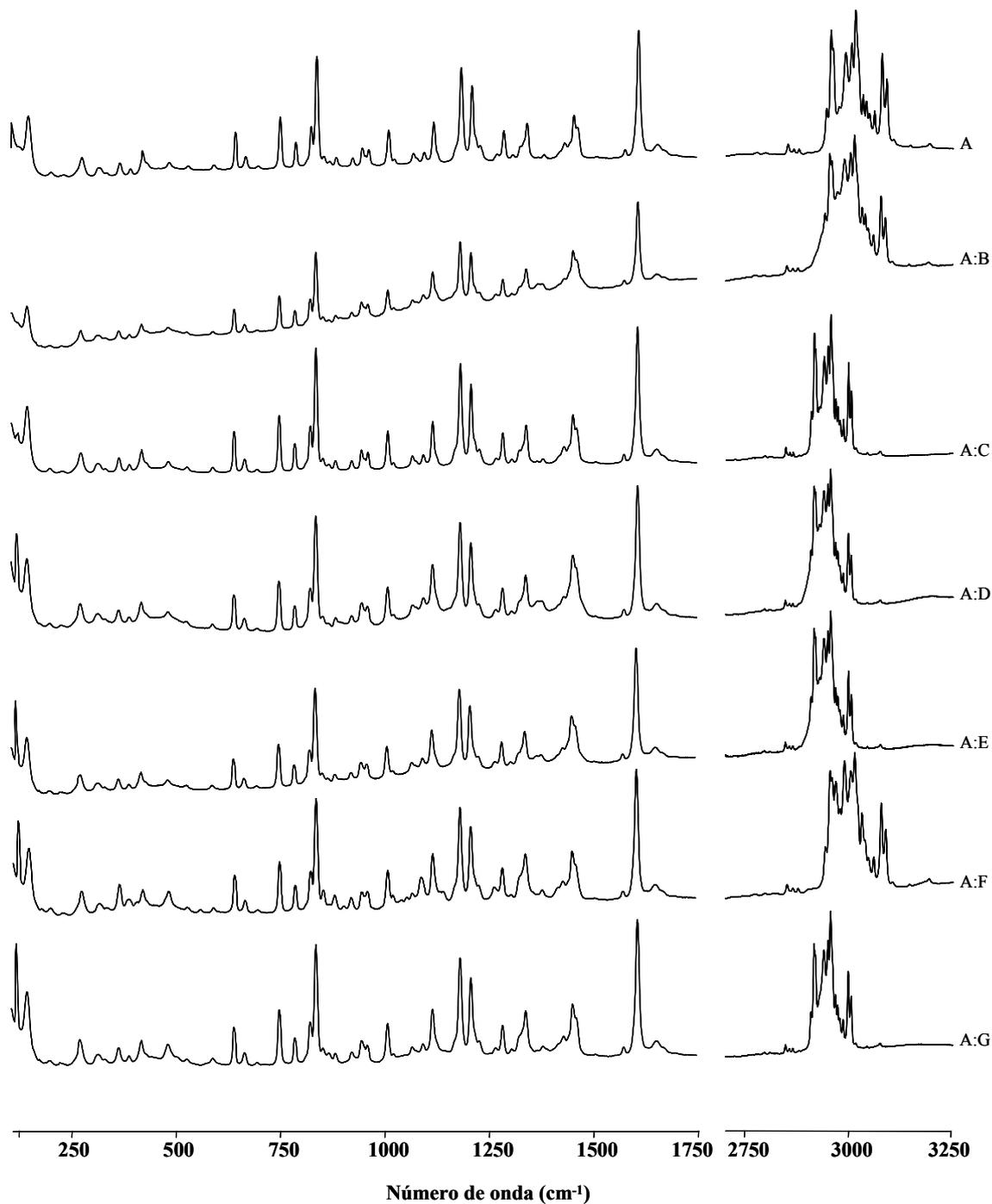
| Descrição                             | Celulose  | Derivados etercelulósicos |      |      |
|---------------------------------------|-----------|---------------------------|------|------|
|                                       |           | MC                        | HPC  | HPMC |
| Deformação do anel CCC                | 333       | —                         | —    | —    |
|                                       | 349       |                           |      |      |
|                                       | 380       |                           |      |      |
| Deformação do anel CCO                | 437       | —                         | —    | —    |
|                                       | 460       |                           |      |      |
| Deformação da ligação glicosídica COC | 496       | —                         | —    | —    |
|                                       | 520       |                           |      |      |
| Elongação COC (éter)                  | —         | 892                       | 854  | 897  |
|                                       | 900       | 946                       | 928  | 950  |
| Elongação COC (ligação glicosídica)   | 1097      | —                         | 1091 | —    |
|                                       | 1122      | 1123                      | 1131 | 1122 |
| Elongação CC (anel)                   | 1153      | 1156                      | 1156 | 1156 |
| Deformação CH <sub>2</sub>            | 1380      | 1373                      | 1368 | 1373 |
|                                       | 1470      | 1456                      | 1459 | 1459 |
| Elongação CH                          | 2850–3000 | 2841                      | —    | 2841 |
|                                       |           | 2896                      | 2881 | 2896 |
|                                       |           | 2935                      | 2936 | 2937 |
|                                       |           | 2984                      | 2977 | 2982 |

O espectro de Raman da HPC é aquele que apresenta maiores diferenças. Por exemplo, em relação à região dos modos de alongação  $\text{CH}_x$ , são observadas 3 bandas situadas a 2877, 2933 e 2974  $\text{cm}^{-1}$  no espectro da HPC, enquanto no da MC, são detectadas 4 bandas – 2838, 2892, 2932 e 2982  $\text{cm}^{-1}$ . Por seu lado, os espectros de Raman das HPMCs, que contém os substituintes metoxilo e hidroxipropoxilo exibem uma sobreposição de sinais, característicos de ambos os tipos de substituição – MC e HPC. Estas observações ocorrem tanto na referida região de alongações CH como nas regiões 800-980  $\text{cm}^{-1}$  e 1050-1200  $\text{cm}^{-1}$  (Figura III-28).

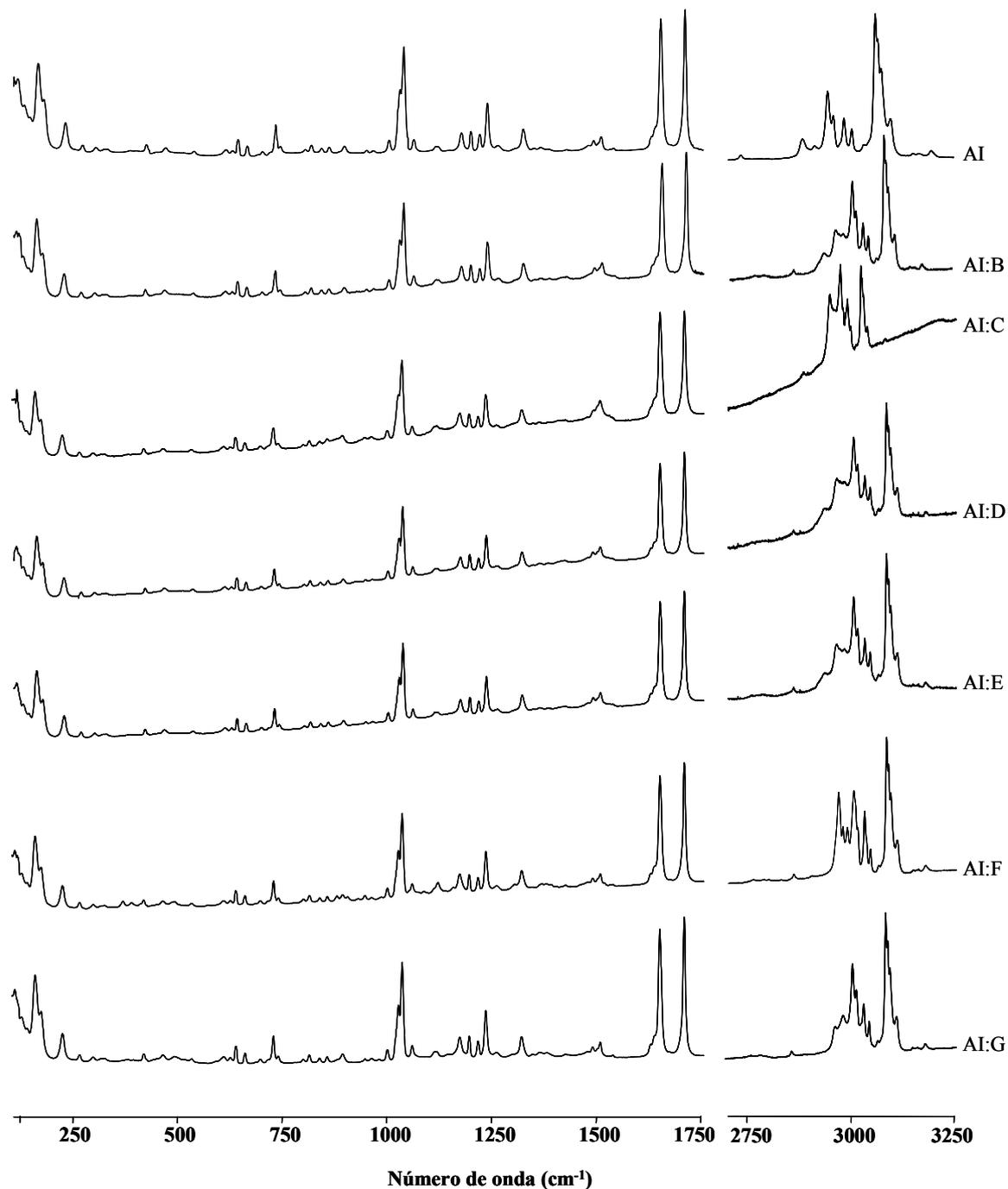
Os espectros de Raman das misturas físicas binárias e ternárias (Figuras III-29 e III-36), corresponderam ao simples resultado da adição do espectro do fármaco – IBP ou KPT – com os dos respectivos excipientes (polímeros ou diluentes). Tal situação aponta para a não ocorrência de nova estrutura, apesar de se verificar uma diminuição geral das intensidades das bandas características dos fármacos nos diferentes sistemas, o que pode ser atribuído ao processo de mistura entre os componentes e a uma certa perda de cristalinidade e pureza dos mesmos (Holgado *et al.*, 1995). O facto de não se ter observado, nos espectros dos diferentes sistemas binários e ternários, o aparecimento de novas bandas, significa que não ocorreu formação de ligações covalentes entre os fármacos e os diferentes polímeros estudados (Davies *et al.*, 1990, 1999a).

A análise espectral de Raman, permitiu pois verificar que os principais grupos funcionais dos fármacos envolvidos – IBP e KPT – não sofrem alterações significativas quando misturados com os excipientes testados – MC, HPC, HPMC, LAC e  $\beta$ -CD.

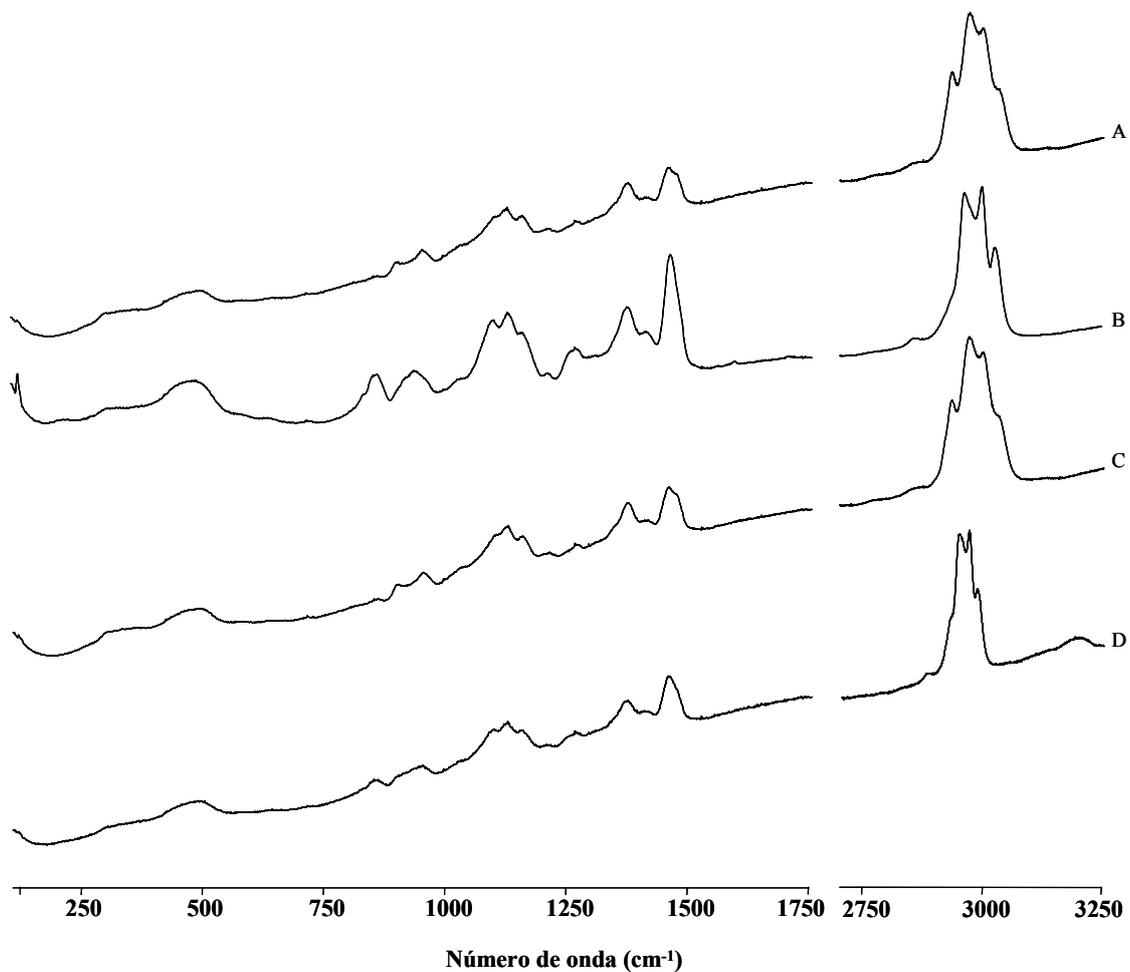
A presença de bandas características especificamente atribuídas ao fármaco ou ao excipiente, e a possibilidade de serem utilizadas para discriminarem diferenças a nível molecular, ilustra a importância da espectroscopia Raman na análise de fármacos e excipientes em sistemas no estado sólido (Davies *et al.*, 1990, 1999a).



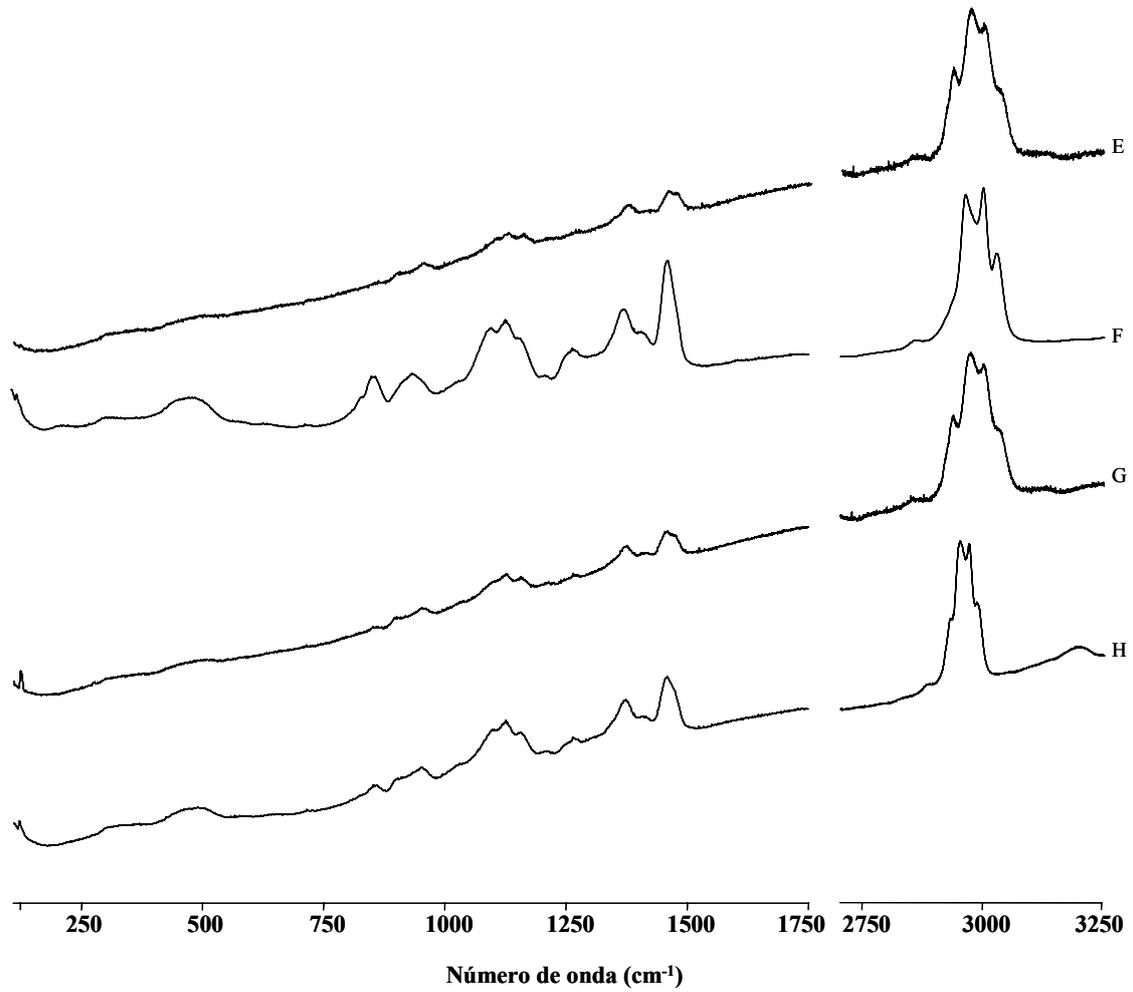
**Figura III-29.** Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2500 – 3250  $\text{cm}^{-1}$  dos sistemas binários, incluindo IBP na razão 1:1 (m/m) IBP (A), IBP:MC25 (A:B), IBP:HPC (A:C), IBP:HPMC K15M (A:D), IBP:HPMC K100M (A:E), IBP:LAC (A:F) e IBP: $\beta$  – CD (A:G). O espectro do IBP (A) é também incluído para facilitar a comparação.



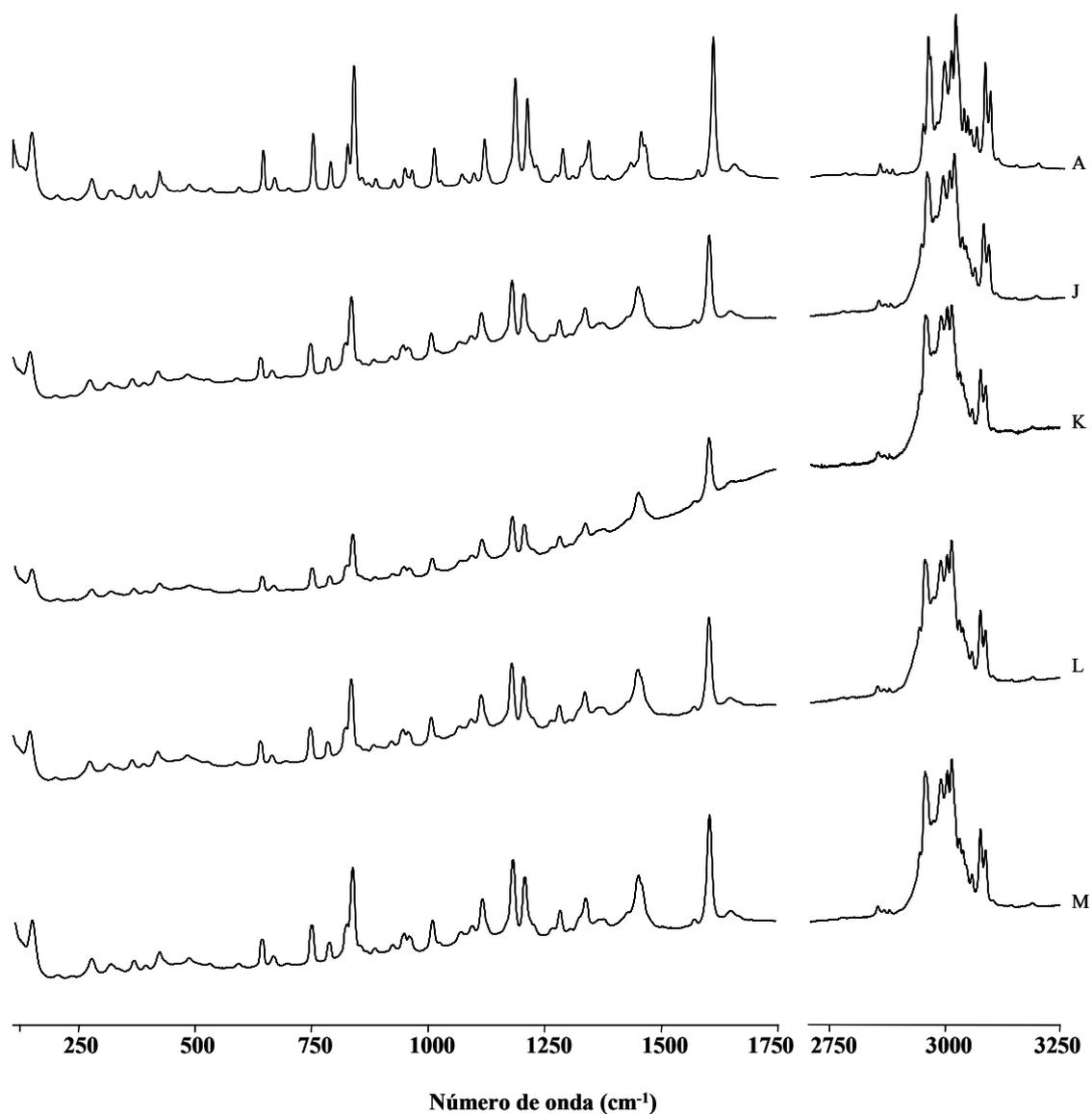
**Figura III-30.** Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2500 – 3250 cm<sup>-1</sup> dos sistemas binários, incluindo KTP na razão 1:1 (m/m) KTP (AI), KTP:MC25 (AI:B), KTP:HPC (AI:C), KTP:HPMC K15M (AI:D), KTP:HPMC K100M (AI:E), KTP:LAC (AI:F) e KTP:β – CD (AI:G). O espectro do KTP (A) é também incluído para facilitar a comparação.



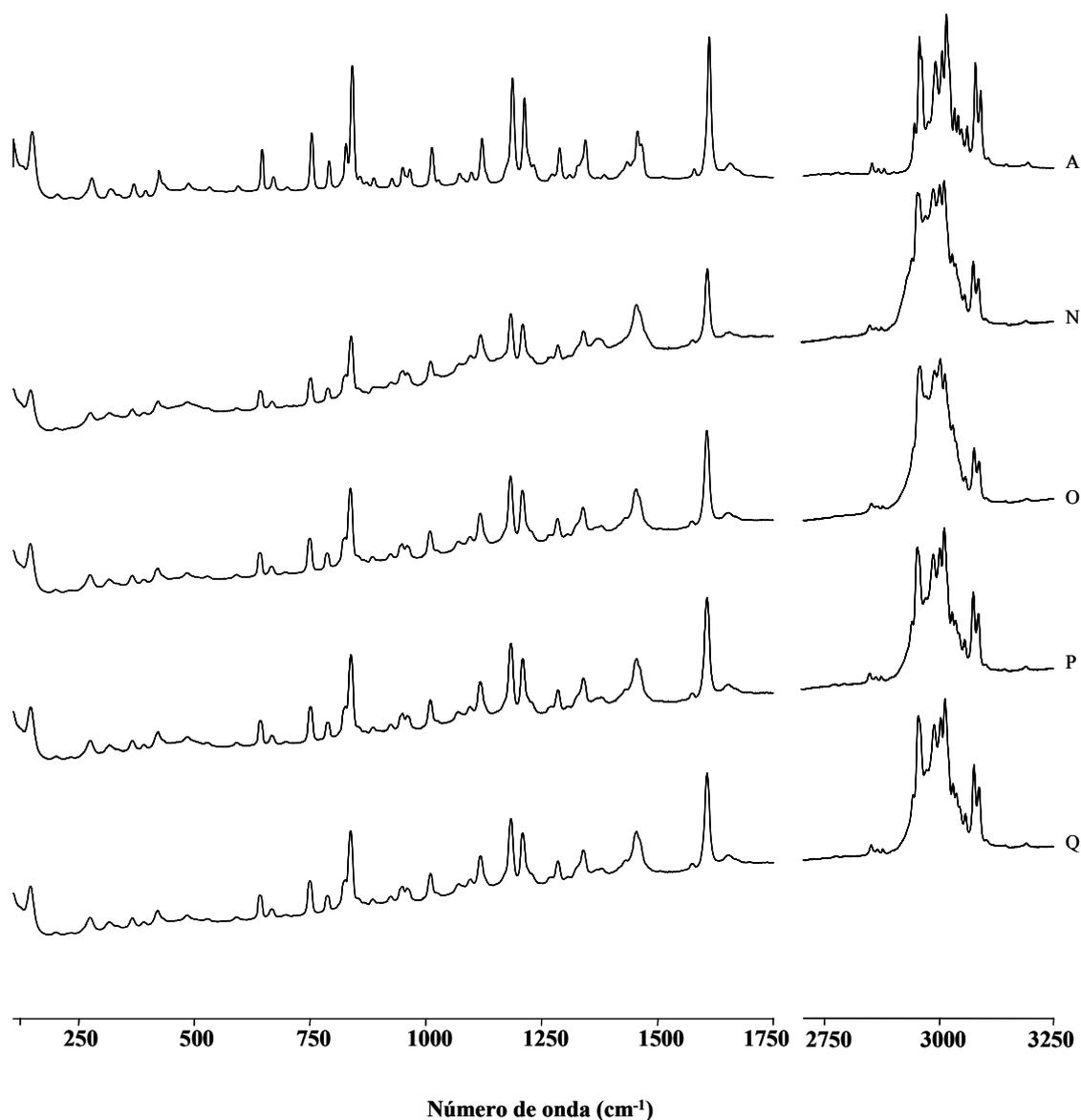
**Figura III-31.** Espectros de Raman nas regiões de 100 – 1750 e 2700 – 3250  $\text{cm}^{-1}$  dos sistemas binários de polímeros na razão 1:1 (m/m) MC25:HPMC K15M (A) e HPC:HPMC K15M (C) e na razão 1:3 (m/m) MC25:HPMC K15M (B) e HPC:HPMC K15M (D).



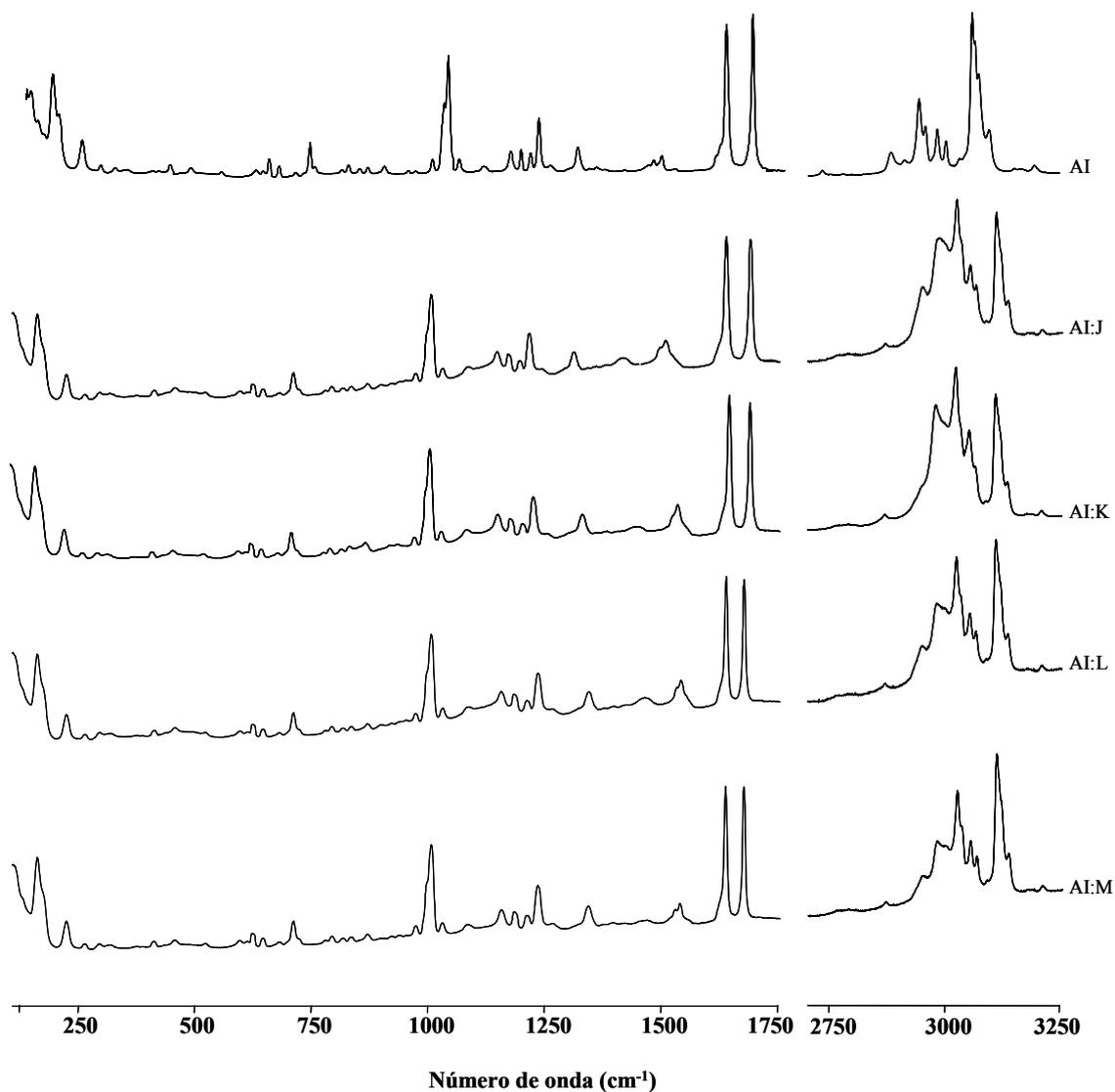
**Figura III-32.** Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2700 – 3250 $\text{cm}^{-1}$  dos sistemas binários de polímeros na razão 1:1 (m/m) MC25:HPMC K100M (E) e HPC:HPMC K100M (G) e na razão 1:3 (m/m) MC25:HPMC K100M (F) e HPC:HPMC K100M (H).



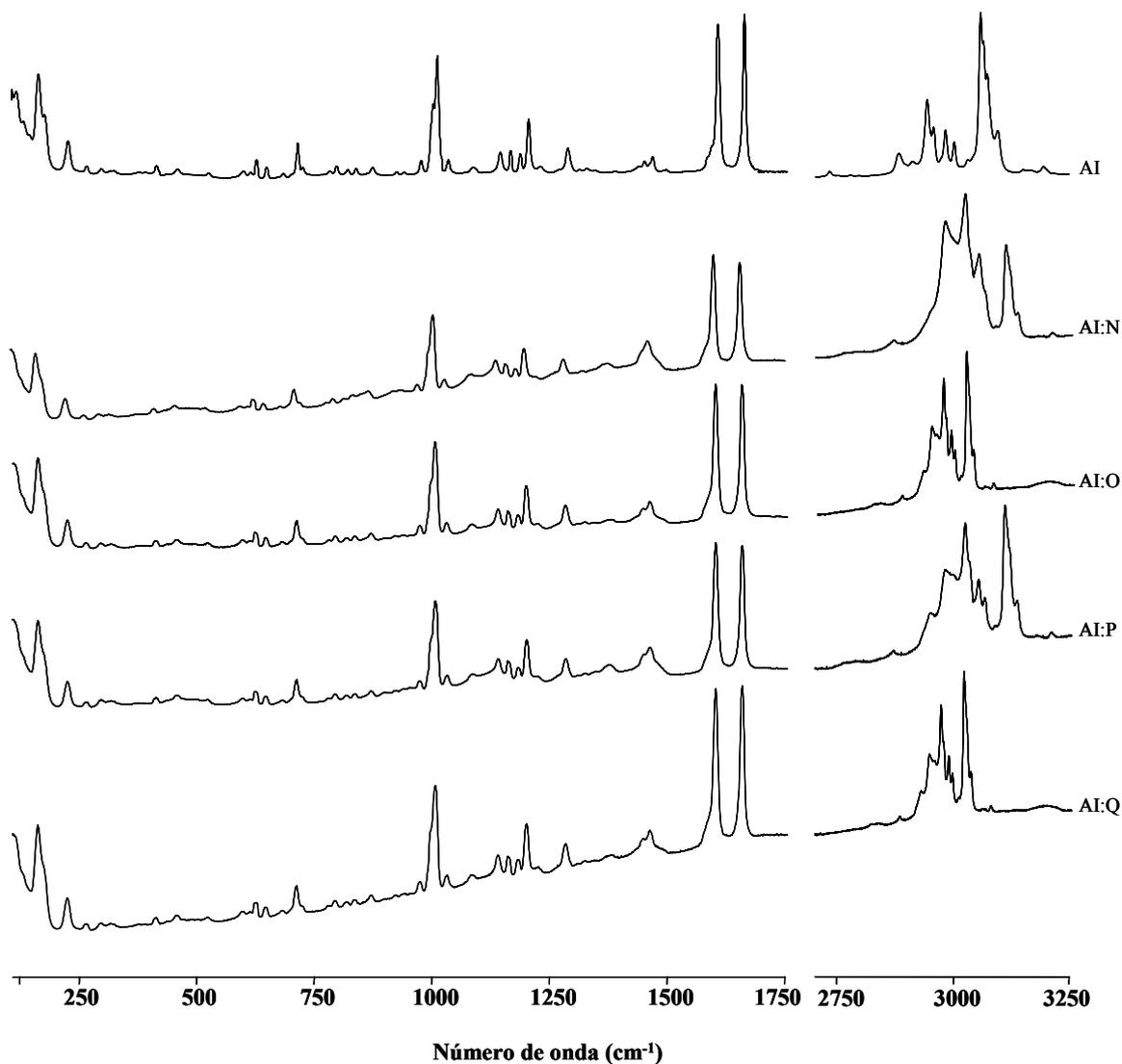
**Figura III-33.** Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2500 – 3250  $\text{cm}^{-1}$  dos sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m): IBP:MC25:HPMC K15M (J), IBP:HPC:HPMC K15M (K), IBP:MC25:HPMC K100M (L) e IBP:HPC:HPMC K100M (M). O espectro do IBP (A) é também incluído para facilitar a comparação.



**Figura III-34.** Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2700 – 3250 cm<sup>-1</sup> dos sistemas ternários na razão 3:0,75:0,25 (m/m): IBP:MC25:HPMC K15M (N), IBP:HPC:HPMC K15M (O), IBP:MC25:HPMC K100M (P) e IBP:HPC:HPMC K100M (Q). O espectro do IBP (A) é também incluído para facilitar a comparação.



**Figura III-35.** Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2700 – 3250 $\text{cm}^{-1}$  dos sistemas ternários na razão 1:1:1 (m/m): KTP:MC25:HPMC K15M (J), KTP:HPC:HPMC K15M (K), KTP:MC25:HPMC K100M (L) e KTP:HPC:HPMC K100M (M). O espectro do KTP (AI) é também incluído para facilitar a comparação.



**Figura III-36.** Espectros de Raman nas regiões 100 – 1750 e 2700 – 3250 cm<sup>-1</sup> dos sistemas ternários na razão 3:0,75:0,25 (m/m): KTP:MC25:HPMC K15M (N), KTP:HPC:HPMC K15M (O), KTP:MC25:HPMC K100M (P) e KTP:HPC:HPMC K100M (Q). O espectro do KTP (AI) é também incluído para facilitar a comparação

### 3.3. CONCLUSÕES

Para a análise conformacional dos fármacos recorreu-se à utilização das espectroscopias de Raman e FTIR acopladas a cálculos de orbitais moleculares.

Para a molécula de KTP, estes cálculos prevêm nove diferentes conformações de energia mínima. Os dois anéis aromáticos da molécula de KTP não são coplanares entre si. A orientação do grupo carboxílico *s-trans*, sempre que presente, revelou-se significativamente menos estável (cerca de ca. 18 kJmol<sup>-1</sup>) que a correspondente *s-cis*. As ligações de hidrogénio intramoleculares do tipo CH<sup>δ+</sup>...O revelaram-se bastante importantes na elucidação do processo de estabilização dos dois confórmeros mais estáveis. Apesar da diferença de energia entre estes dois confórmeros ser pequena (2,15 kJ mol<sup>-1</sup>), os resultados de espectroscopia vibracional óptica permitem concluir que somente a geometria de energia baixa está presente na fase sólida da molécula de KTP. Além disso, foi evidenciada a presença de ligações de hidrogénio intermoleculares entre os grupos carboxílicos adjacentes, que conduz à formação de dímeros.

Por seu turno, os cálculos de orbitais moleculares para a molécula de IBP prevêm oito confórmeros de energia mínima. A diferença de energia entre os dois confórmeros de menor energia é de 0,05 kJmol<sup>-1</sup>. Verificou-se que a orientação relativa dos substituintes na molécula de IBP não afecta sua estabilidade de conformacional. Também nesta molécula a análise vibracional, permitiu detectar a formação de ligações de hidrogénio intermoleculares entre os grupos carboxílicos de moléculas adjacentes, originando a formação de dímeros.

A ruptura das espécies díméricas (presentes em fases condensadas, tanto no KPT como no IBP) pode ser um dos factores importantes para a compreensão do comportamento cinético e propriedades de libertação de fármacos nos sistemas de libertação controlada.

A calorimetria diferencial de varrimento detectou a existência de algumas interacções fundamentalmente associadas a processos de hidratação/desidratação. Os resultados obtidos pela difracção de raios X corroboram a suposição de que as mínimas interacções observadas

pela técnica de DSC não afectam a estabilidade dos fármacos. O mesmo se pode afirmar em relação aos resultados obtidos por espectroscopia de Raman, onde não foram observadas alterações significativas nas principais bandas características dos fármacos.

A aplicação das várias técnicas (DSC, Raios X e espectroscopia Raman) permitiu concluir da não existência de incompatibilidades significativas entre os componentes seleccionados.

**Referências Bibliográficas**

- ALVAREZ-LORENZO, C. [et al.] - A comparison of gas-liquid chromatography, NMR spectroscopy and Raman spectroscopy for determination of the substituent content of general non-ionic cellulose ethers. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 20 (1999) 373-383.
- ANCONI, C. P. A. [et al.] - A highly correlated ab initio investigation of the temperature-dependent conformational analysis of cicloheptane. **Chem. Phys. Lett.** 418 (2006) 459-466.
- ATALLA, R.H. e VANDERHART, D.L. - The role of solid state <sup>13</sup>C NMR in studies of the nature of native celluloses zero-order release hydrophilic matrix tablets of β-adrenergic blockers. **Solid-State Nucl. Magn. Reson.** 15 (1999) 1-19.
- BALESTRIERI, F. [et al.] - Application of differential scanning calorimetry to the study of drug-exipient compatibility. **Thermochim. Acta** 285 (1996) 337-345.
- BATCHELDER, D.N. [et al.] - Raman microscopic analysis of pharmaceutical tablets: some misadventures of an expert witness. *Proceedings*. International Conference on Raman Spectroscopy (20 -25 Agosto), Yokohama, Japão. (2006) p.77.
- BATISTA DE CARVALHO, L.A.E. [et al.] - The CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> internal rotation in thiopropionic acid as studied by ab initio SCF-MO method. **J. Mol. Struct. (Theochem)** 208 (1990) 109-121.
- BATISTA DE CARVALHO, L.A.E. [et al.] - Oxygen-by-sulfur substitutions in glycine: conformational and vibrational effects. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2** (1999) 2507-2514.
- BECKE, A. - Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptatic behavior. **Phys. Rev.** A38 (1988) 3098.
- BECKE, A. - Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **J. Chem. Phys.** 98 (1993) 5648.
- BENASSI, R. e TADDEI, F. - A theoretical approach to the factorization of the effects governing the barrier for internal rotation around C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) bond into α-substituted toluenes. **J. Mol. Struct. (Theochem)** 418 (1997) 59-71.
- BLACKWELL, J. [et al.] - Infrared and Raman spectra of cellulose from the cell wall of valonia ventricosa. **J. Appl. Phys.** 41 (1970) 4375-4379.
- BONFERONI, M.C. [et al.] - Caracterization of a diltiazem-lambda carrageenan complex. **Int. J. Pharm.** 200 (2000) 207-216.
- BOTHA, S. A. e LOTTER, A. P. - Compatibility study between ketoprofen and tablet excipients using differential scanning calorimetry. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 15 (1989) 415-426.
- BREIENBACH, J. [et al.] - Confocal Raman spectroscopy: analytical approach to solid dispersions and mapping of drugs. **Pharm. Res.** 16 (1999) 1109-1113.
- BRIARD, P. e ROSSI, J.C. - Kétoprofène. **Acta Cryst.** C46 (1990) 1036-1038.
- BUSCHLE-DILLER, G. e ZERONIAN, S.H. - Enhancing the reactivity and strength of cotton fibers. **J. Appl. Polym. Sci.** 45 (1992) 967-979.
- BYRN, S.R. [et al.] - Solid-State pharmaceutical chemistry. **Chem. Mater.** 6 (1994) 1148-1158.
- BYRN, S.R. [et al.] - Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations. **Pharm. Res.** 12 (1995) 945-954.
- CALHEIROS, R. [et al.] - b-Nitrostyrene derivatives — a conformational study by combined Raman spectroscopy and ab initio MO alculations. **J. Mol. Struct.** 692 (2004) 91-106.

- CHOI, S.-H. [et al.] - FT-Raman and FT-IR spectra of the non-steroidal antiinflammatory drug ketoprofen included in cyclodextrins. **Anal. Sci.** 17 (2001) 785-788.
- COLTHUP, N.B. [et al.] - Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, 2<sup>nd</sup> Edition, Ed. Academic Press, New York, London, Toronto, Sydney, San Francisco, 1975.
- DAVIES, M.C. [et al.] - FT Raman Spectroscopy of drugs in polymers. **Int. J. Pharm.** 66 (1990) 223-232.
- DAVIES, M.C. [et al.] - Fourier Transform Raman Spectroscopy of Polymeric Biomaterials and Drug Delivery Systems. **Spectrochim. Acta** 46A (1990a) 277-283.
- DENNIS, A.C. [et al.] - A Raman spectroscopic investigation of bioadhesive tetracaine local anaesthetic formulations. **Int. J. Pharm.** 279 (2004) 43-50.
- EDWARDS, H.G.M. [et al.] - FT-Raman spectrum of cotton: a polymeric biomolecular analysis. **Spectrochim. Acta** 50A (1994) 807-811.
- EDWARDS, H.G.M. [et al.] - FT-Raman spectroscopy of untreated natural plant fibres. **Spectrochim. Acta** 53A (1997) 2383-2392.
- FAUSTO, R. [et al.] - s-cis and s-trans conformers of formic, thioformic and dithioformic acids. **J. Chem. Soc. Faraday Trans 2** 85 (1989) 1945-1962.
- FECHNER, P.M. [et al.] - Interaction of water with different cellulose ethers: a Raman spectroscopy and environmental scanning electron microscopy study. **J. Pharm. Pharmacol.** 2005, 57, 689-698.
- FINDLAY, W.P. e BUGAY, D.E. - Utilization of Fourier transform-Raman spectroscopy for the study of pharmaceutical crystal forms. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 16 (1998) 921-930.
- FIUZA, S.M. [et al.] - Conformational analysis of a trihydroxylated derivative of cinnamic acid—a combined Raman spectroscopy and Ab initio study. **J. Mol. Struct.** 693 (2004) 103-118.
- FORD, J.L. - Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets. **Int. J. Pharm.** 179 (1999) 209-228.
- FORSTER, A. [et al.] - Characterisation of two polymorphic forms of Ranitine-HCl. Internet. **J. Vibrational Spectrosc.** 2 (1999) 12.
- FRISCH, M.J. [et al.] - Gaussian 98W, Revision A.9. Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA. 1998.
- FRISCH, M.J. [et al.] - Gaussian 03W, Revision D.01. Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA. 2003.
- HANCOCK, B.C. e ZOGRAFI, G. - The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids. **Pharm. Res.** 11 (1994) 471-477.
- HARIHARAN, P.C. e POPLE, J.A. - The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. **Theor. Chim. Acta** 28 (1973) 213.
- HATAKEYAMA, H. e HATAKEYAMA, T. - Interaction between water and hydrophilic polymers. **Thermochim. Acta** 308 (1998) 3-22.
- HAUSMAN, D.S. [et al.] - Application of on-line Raman spectroscopy for characterizing relationships between drug hydration state and tablet physical stability. **Int. J. Pharm.** 299 (2005) 19-33.
- HAUSMAN, D.S. [et al.] - Application of Raman spectroscopy for on-line monitoring of low dose bend uniformity. **Int. J. Pharm.** 298 (2005a) 80-90.
- HIGGINIS, J. D. [et al.] - Ibuprofen. In: K. Florey (Ed.), Analytical Profiles of Drug substances. New York, Vol. 27. Academic Press, 2001, p: 265-299.

- HOLGADO, M.A. [et al.] - Compatibility study between carteolol hydrochloride and tablet excipients using differential scanning calorimetry and hot stage microscopy. **Pharmazie** 50 (1995) 195-198.
- JACHOWICK, R. [et al.] - Solid dispersion of ketoprofen in pellets. **Int. J. Pharm.** 206 (2000) 13-21.
- JÄHN, A. [et al.] - Characterization of alkali treated flax fibres by means of FT Raman spectroscopy and environmental scanning electron microscopy. **Spectrochim. Acta Part A** 58 (2002) 2271-2279.
- KAZARIAN, S.G. e MARTIROSYAN, G.G. - Spectroscopy of polymer/drug formulations processed with supercritical fluids: in situ ATR-IR and Raman study of impregnation of ibuprofen into PVP. **Int. J. Pharm.** 232 (2002) 81-90.
- LANGKILDE, F.W. e SVANTESSON, A. - Identification of celluloses with Fourier-Transform (FT) mid-infrared, FT-Raman and near-infrared spectrometry. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 9 (1995) 409-414.
- LANGKILDE, F.W. [et al.] - Quantitative FT-Raman analysis of two crystal forms of a pharmaceutical compound. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 15 (1997) 687-696.
- LEE, C. [et al.] - Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formulation into a functional of the electron density. **Phys. Rev.** B37 (1988) 785.
- LIVERSIDGE, G. G. - Ketoprofen. In: K. Florey (Ed.), Analytical Profiles of Drug Substances. New York, London, Vol. 22. Academic Press 1993, p: 443-471.
- MACEDO, R.O. e NASCIMENTO, T.G. - Thermal characterization of lapachol by means of TG and DSC coupled to a photovisual system. **J. Therm. Anal. Calorim.** 64 (2001) 751-756.
- MARQUES, M.P.M. [et al.] - Study of carvedilol by combined Raman spectroscopy and ab initio MO calculations. **J. Raman Spectrosc.** 33 (2002) 778-783.
- MCPHILLIPS, H. [et al.] - Characterization of the glass transition of HPMC using modulated temperature differential scanning calorimetry. **Int. J. Pharm.** 180 (1999) 83-90.
- MIEHLICH, B. [et al.] - Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. **Chem. Phys. Lett.** 157 (1989) 200.
- MILLER, F.A. e HARNEY, B.M. - Variable temperature sample holder for Raman spectroscopy. **Appl. Spectrosc.** 24 (1970) 291-292.
- MURA, P. [et al.] - Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compatibility of ketoprofen with excipients. **Int. J. Pharm.** 119 (1995) 71-79.
- MURA, P. [et al.] - Interactions of ketoprofen and ibuprofen with  $\beta$  - cyclodextrins in solution and in the solid. **Int. J. Pharm.** 166 (1998) 189-203.
- MURA, P. [et al.] - Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 18 (1998a) 151-163.
- MURA, P. [et al.] - Influence of the preparation method on the physicochemical properties of ketoprofen-cyclodextrin binary systems. **Int. J. Pharm.** 179 (1999) 117-128.
- MURA, P. [et al.] - Effects of grinding with microcrystalline cellulose and cyclodextrins on the ketoprofen physicochemical properties. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 27 (2001) 119-128.
- MURA, P. [et al.] - Characterization and dissolution properties of ketoprofen in binary and ternary solid dispersions with polyethylene glycol and surfactants. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 31 (2005) 425-434.
- NOKHODCHI, A. [et al.] - The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose 2208. **Int. J. Pharm.** 129 (1996) 21-31.

- OH, S.Y. [*et al.*] - Crystalline structure of cellulose treated with sodium hydroxide and carbon dioxide by means of X-ray diffraction and FTIR spectroscopy. **Carbohydr. Res.** 340 (2005) 2376-2391.
- OH, S.Y. [*et al.*] - FTIR analysis of cellulose treated with sodium hydroxide and carbon dioxide. **Carbohydr. Res.** 340 (2005a) 417-428.
- ORVILLE-THOMAS, W.J. - Ed.; Internal Rotation in Molecules, John Wiley & Sons, England 1974.
- PALMIERI, G.F. [*et al.*] - Microencapsulation of semisolid ketoprofen/polymer microspheres. **Int. J. Pharm.** 242 (2002) 175-178.
- PENG, C. [*et al.*] - Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometries and transition states. **J. Comput. Chem.** 17 (1996) 49.
- PRONIEWICZ, L.M. [*et al.*] - FT-IR and FT-Raman study of hydrothermally degraded cellulose. **J. Mol. Struct.** 596 (2001) 163-169.
- REED, A.E. [*et al.*] - Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. **Chem. Rev.** 88 (1988) 899-926.
- SANTOS, H.F. [*et al.*] - Conformational analysis of the anhydrotetracycline molecule: a toxic decomposition product of tetracycline. **J. Pharm. Sci.** 87 (1998) 190-195.
- ŠAŠIĆ, S. - Raman mapping of low-content API pharmaceutical formulations. Mapping of Alprozolan in Alprozolan/Xanax tablets. *Proceedings*. International Conference on Raman Spectroscopy (20 –25 Agosto), Yokohama, Japão. (2006) p.78.
- SASSI, J.F. e CHANZY, H. - Ultrastructural aspect of the acetylation of cellulose. **Cellulose 2** (1995) 111-127.
- SCOTT, A.P. e RADOM, L. - Harmonic vibrational frequencies: an evaluation of Hartree–Fock, Møller–Plesset, quadratic configuration interaction, density functional theory, and semiempirical scale factors. **J. Phys. Chem.** 100 (1996) 16502-16513.
- SHANKLAND, N. [*et al.*] - Refinement of ibuprofen at 100K by single-crystal pulsed neutron diffraction. **Acta Cryst.** C53 (1997) 951-954.
- SIAM, K. [*et al.*] - Ab initio studies of structural features not easily amenable to experiment. 38. Structural and conformational investigations of propanoic, 2-methylpropanoic, and butanoic acid. **J. Comput. Chem.** 5 (1984) 451-456.
- SMEYERS, Y.G. [*et al.*] - Conformational analysis of some  $\alpha$ -phenylpropionic acids with anti-inflammatory activity. **J. Pharm. Sci.** 74 (1985) 47-49.
- STEINER, T. [*et al.*] - Rapid water diffusion in a cage-type crystallattice:  $\beta$ -cyclodextrin dodecahydrate. **Angewandte Chemie. Int. Ed. Eng.** 34 (1995) 1452-1453.
- STEINER, T. e KOELLNER, G. - Crystalline  $\beta$ -cyclodextrin hydrate at various humidities: fast, continuous and reversible dehydration studied by X-ray diffraction. **J. Am. Chem. Soc.** 116 (1994) 5122-5128.
- SZOSTAK, R. e MAZUREK, S. - Quantitative determination of acetylsalicylic acid and acetaminophen in tablets by FT-Raman spectroscopy. **Analyst** 127 (2002) 144-148.
- TAYLOR, L.S. e ZOGRAFI, G. - Spectroscopic characterization of interactions between PVP and Indomethacin in amorphous molecular dispersions. **Pharm. Res.** 14 (1997) 1691-1698.
- TAYLOR, L.S. e ZOGRAFI, G. - The quantitative analysis of crystallinity using FT-Raman spectroscopy. **Pharm. Res.** 15 (1998) 775-761.
- TAYLOR, L.S. e LANGKILD, F.W. - Evaluation of solid-state forms present in tablets by Raman spectroscopy. **Pharm. Res.** 89 (2000) 1342-1353.

- TEIXEIRA-DIAS, J.J.C. [*et al.*] - The C–C internal rotation in -alkyl substituted carbonyls and thiocarbonyls: CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(X)YH (X, Y O or S). **J. Comput. Chem.** 12 (1991) 1047-1057.
- TUDOR, A.M. [*et al.*] - The qualitative and quantitative analysis of chlorpropamide polymorphic mixtures by near-infrared Fourier transform Raman spectroscopy. **Pharm. Res.** 10 (1993) 1772-1776.
- VANKEIRSBILCK, T. [*et al.*] - Applications of Raman spectroscopy in pharmaceutical analysis. **Trends Anal. Chem.** 12 (2002) 869-877.
- VAN DOOREN, A.A. e DUPHAR, B.V. - Design for drug–excipient interaction studies. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 9 (1983) 43-45.
- VARSÁNYI, G. - Assignments for Vibrational Spectra of Seven Hundred Benzene Derivatives. Akadémiai Kiadó, Budapest/Adam Hilger Ltd., London, 1974.
- VERMA, R.K. e GARG, S. - Compatibility studies between isosorbide mononitrate and selected excipients used in the development of extended release formulations. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 35 (2004) 449-458.
- VILLA, M. [*et al.*] - An ab initio structural study of some derivatives of ibuprofen as possible anti-inflammatory agents. **J. Mol. Struct. (Theochem)** 537 (2001) 265-269.
- VILLA, M. [*et al.*] - An ab initio structural study of some substituted ibuprofen derivatives as possible anti-inflammatory agents. **Int. J. Quant. Chem.** 97 (2004) 883-888.
- WATTS, P.J. [*et al.*] - Fourier transform Raman spectroscopy for the qualitative and quantitative characterization of sulfasalazine-containing polymeric microspheres. **Pharm. Res.** 8 (1991) 1323-1328.
- WEINHOLD, F. [*et al.*] - A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective, Cambridge University Press, Cambridge, 2005, UK.
- WILSON Jr, E.B. - The normal modes and frequencies of vibration of regular plane hexagon model of benzene molecule. **Phys. Rev.** 45 (1934) 706-714.

# ***CAPÍTULO IV***

---

## ***FORMULAÇÃO DOS COMPRIMIDOS MATRICIAIS***

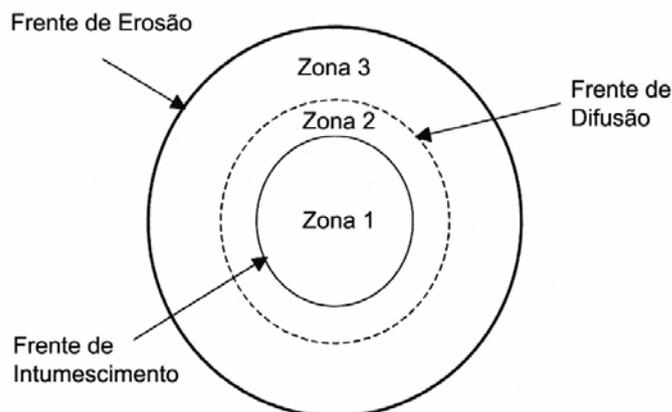


#### **4. Introdução**

As formulações de p.a.(s) em comprimidos ou cápsulas utilizando polímeros hidrofílicos com elevada capacidade gelificante como excipientes base, representam uma alternativa de indubitável interesse no campo da libertação modificada de fármacos. Nos últimos anos tem sido observado um interesse acrescido no desenvolvimento destas formas farmacêuticas (Alderman, 1984; Salsa *et al.*, 1997; Ebube e Jones, 2004). Para se alcançar este objectivo, tem-se recorrido ao uso de sistemas matriciais constituídos por polímeros de diversas origens (como referido no *Capítulo I*). A quantidade e o tipo de excipientes a serem utilizados nas formulações e as suas propriedades físico-químicas, desempenham um papel importante ao permitirem modelar a cedência dos fármacos (Pifferi *et al.*, 1999; Pifferi e Restani, 2003).

O processo de fabricação de comprimidos de acção prolongada que utiliza matrizes hidrófilas consiste na mistura do p.a. com um polímero, seguido da obtenção da forma farmacêutica por CD ou após granulação a seco ou a húmido seguida de compressão. Para o sucesso de um sistema matricial hidrofílico deve seleccionar-se a substância polimérica de forma criteriosa, tendo em conta o processo complexo que envolve a cedência do fármaco.

O mecanismo de libertação dos fármacos a partir de matrizes poliméricas está dependente de vários factores destacando-se a capacidade de, após hidratação, intumescerem e formarem uma camada gelatinosa à superfície do comprimido, que funciona como uma barreira, que controla quer a penetração de água quer a velocidade de libertação do p.a. (Melia *et al.*, 1992; Baumgartner *et al.*, 1998; Rahmouni, *et al.*, 2003). O intumescimento, resulta de um processo de relaxamento do polímero quando em contacto com a água. Este processo promove o estabelecimento de várias interfaces – locais da matriz onde se verificam nítidas mudanças das condições físicas – normalmente designadas por “frentes”. São identificadas três frentes que estão representadas esquematicamente na Figura IV-1.



**Figura IV-1.** Esquema das frentes de movimento (intumescimento, difusão e erosão) durante a libertação de p.a. a partir de sistemas matriciais (adaptado de Colombo *et al.*, 2000).

A *frente de intumescimento* corresponde à interface polímero no estado seco/camada gelificada (estado maleável). À medida que ocorre a penetração da água, processa-se a hidratação da matriz e a coalescência das partículas individuais do polímero. De acordo com Fyfe e Blazed (1997), o intumescimento das matrizes de HPMC é resultante do rompimento das ligações de hidrogénio entre as cadeias do polímero. De facto, quando a água penetra no sistema polimérico, promove esse rompimento na medida em que vai competir pelos mesmos locais de ligação para formar as suas próprias ligações de hidrogénio – água – polímero.

A *frente de erosão*, correspondente à interface camada de gel/meio de dissolução. Nesta zona ocorre o afastamento e a solubilização das cadeias poliméricas com a consequente libertação do fármaco.

A *frente de difusão*, situada entre a frente de intumescimento e a frente de erosão, relaciona-se com a velocidade de difusão do fármaco através da camada gelificada e, consequentemente, com a sua cinética de dissolução.

#### **4. 1. Parâmetros Condicionantes da Liberação de Fármacos**

A selecção criteriosa de polímeros a usar na preparação de comprimidos matriciais é de indiscutível importância para se conseguir um perfil de libertação adequado do fármaco.

Existem vários factores que podem influenciar a velocidade de libertação dos fármacos a partir de matrizes hidrófilas, destacando-se: o *grau de viscosidade*, as *propriedades térmicas*, as *propriedades mecânicas*, a *hidratação*, a *composição*, e a *granulometria do polímero*; a *solubilidade e a granulometria do fármaco*; a *razão polímero/fármaco*; o *efeito de aditivos*; entre outros. O estudo da cedência de uma substância activa implica o conhecimento das propriedades e interacções dos polímeros usados na formulação.

##### ***Grau de Viscosidade do Polímero***

Um número significativo de trabalhos tem sido publicado na literatura com o intuito de avaliar a influência da viscosidade na cinética de libertação dos fármacos a partir de matrizes hidrófilas (Wan *et al.*, 1992; Tahara *et al.*, 1996; Tros de Ilarduya *et al.*, 1997; Leino *et al.*, 2003; Li *et al.*, 2003). Os resultados têm demonstrado que um aumento do peso molecular ou da viscosidade do polímero, provoca um incremento da camada gelificada tornando-a mais resistente à diluição e à erosão, controlando assim a dissolução do fármaco. Quanto maior for a viscosidade do gel mais resistente será à dissolução e erosão (Ford *et al.*, 1985, 1985a, 1985b; Ojantakanen, 1992; Sung *et al.*, 1996).

##### ***Propriedades Térmicas***

A hidratação da HPMC é influenciada pela temperatura que se torna, desse modo, factor com influência significativa nas características do gel. Com efeito, um aumento da temperatura do gel, provoca uma perda da água de hidratação que por sua vez origina uma diminuição na viscosidade relativa provocando interacções polímero-polímero através dos

substituintes metoxilo que são hidrófobos (Mitchell *et al.*, 1990; Ford e Mitchell, 1995; Richardson *et al.*, 2006). Outro efeito relacionado com o aumento da temperatura do gel é a precipitação das moléculas de HPMC.

De acordo com vários autores, a água de hidratação associada a um polímero pode apresentar vários tipos de interação e, pelo menos, três tipos de água termodinâmica são reconhecidos, com base em determinações feitas por análise térmica diferencial (Ford, 1999). A água de *Tipo I*, corresponde à água livre, não se liga ao polímero e comporta-se como água normal em termos de fusão e congelação a 0°C (Hatakeyama e Hatakeyama, 1998). A água de *Tipo II*, é a água ligada ao polímero, que congela a uma temperatura abaixo da água de *Tipo I*, e que pode apresentar uma entalpia significativamente inferior à da água pura. A água de *Tipo III*, é aquela que se liga a grupos hidrofílicos e que não congela. O total de água *Tipo II* e *III*, pode ser definida como o conteúdo da água no polímero. A compreensão da forma como a água se liga a um polímero é importante, uma vez que implica efeitos significativos nas propriedades físicas e químicas, como velocidade de dissolução, compactação e degradação química do fármaco (Ahlneck e Zografi, 1990).

Ping e col. (2001) estudaram os diferentes tipos de água em polímeros hidrofílicos – PVA e PVP – utilizando as técnicas de DSC e FTIR. Os resultados obtidos demonstraram: em primeiro lugar, que o teor de água presente em cada polímero depende das suas características físicas e químicas e que as moléculas de água absorvidas não formam cristais de gelo na matriz; em segundo lugar, a água absorvida pelo polímero origina dois tipos de ligação de hidrogénio – um correspondente às moléculas de água directamente unidas aos locais activos do polímero para formar a primeira camada de hidratação, outro relacionado com as moléculas de água na camada de hidratação que formam ligações entre si.

A influência das interacções intermoleculares deve ser levada em conta quando um polímero é utilizado na presença de um solvente.

### ***Propriedades Mecânicas da HPMC***

As propriedades de compressão e compactação da HPMC são afectadas pelo tamanho das partículas, teor de humidade, força de compressão, velocidade de compressão, grau de viscosidade e grupos de substituintes (Nokhodchi e Rubinstein, 2001). A força tênsil de comprimidos de HPMC depende dos tipos de substituintes: os grupos metoxilo são hidrofóbicos, diminuem as ligações de hidrogénio entre as moléculas próximas e, por conseguinte, reduzem a força de compactação (Gustafsson *et al.*, 1999; Nokhodchi e Rubinstein, 2001). Um aumento da força de compactação aumenta a densidade dos comprimidos de HPMC (Ford *et al.*, 1985b).

De acordo com um estudo realizado por Nokhodchi e col. (1995), a relação existente entre o tamanho de partícula, a força tênsil e o grau de viscosidade de HPMC é bastante complexa. Usando diferentes graus de viscosidade de HPMC 2208 (Methocel K4M, K15M e K100M), estes autores verificaram que para o tamanho de partículas  $45 < \varnothing < 125 \mu\text{m}$ , o aumento do grau de viscosidade causou uma redução na força tênsil de compactação, revelando assim uma relação inversa entre estes dois factores.

### ***Hidratação do Polímero***

Uma das características importantes de um polímero hidrofílico, no que se refere à sua aplicação em sistemas de libertação modificada, é sem dúvida a capacidade de hidratação/intumescimento, a qual exerce um efeito acentuado na cinética de libertação do fármaco. Quando a água penetra na HPMC no estado sólido funciona como agente plastificante, que substitue as ligações de hidrogénio existentes entre as cadeias poliméricas adjacentes. À medida que aumentam as ligações água-polímero, as forças de interacção entre as cadeias poliméricas diminuem. A água que penetra no sistema preenche os espaços entre as cadeias poliméricas e difunde-se para as regiões mais densas do polímero, forçando à separação das

restantes cadeias (Gao *et al.*, 1996; Kim e Fassihi, 1997). Com o aumento de água, o polímero é hidratado e a camada toma características de gel, seguindo-se um retardamento de fixação de água pela matriz (Adler *et al.*, 1999). A espessura desta camada de gel é influenciada pela penetração de água, intumescimento do polímero, difusão de fármaco, dissolução de fármaco e erosão de matriz (Colombo *et al.*, 1996; Tahara *et al.*, 1996).

Numa matriz de libertação modificada, uma hidratação rápida é essencial para formar uma camada gelatinosa protectora, impedindo que o fármaco se dissolva abruptamente.

De acordo com Wan e col. (1993), existe uma relação inversa entre a velocidade de intumescimento da HPMC e a velocidade da dissolução do p.a; tendo em conta a equação de Higuchi, podendo concluir-se que o intumescimento da HPMC é um dos factores que afectam e controlam a cedência do fármaco.

### **Composição do Polímero**

A HPMC fornecida pela Dow Chemical Company é comercializada sob o nome de Methocel® e apresenta-se em quatro variedades: E, F, J e K, que correspondem segundo a Farmacopeia Americana (USP29/NF24, 2006) aos tipos 2910, 2906, 1828 e 2208, respectivamente e apresentam diferentes percentagens de grupos metoxilo e hidroxipropoxilo.

Os polímeros Methocel® K, devido ao seu reduzido teor em grupos metoxilo, apresentam uma maior velocidade de hidratação e, por conseguinte, têm sido os mais usados na preparação de sistemas de libertação modificada, em especial comprimidos e cápsulas.

Dahl e col. (1990) avaliaram a influência da proporção relativa dos substituintes – metoxilo e hidroxipropoxilo – na HPMC e verificaram que a velocidade de libertação dos fármacos é directamente proporcional ao conteúdo em grupos hidroxipropoxilo, obtendo-se perfis de libertação aceitáveis quando a HPMC possui um conteúdo dos referidos grupos superior a 7,5%.

Uma percentagem elevada de grupos metoxilo pode anular o efeito dos substituintes hidroxipropoxilo, resultando numa redução da velocidade de hidratação e de intumescimento dos comprimidos matriciais, devido à interacção hidrofóbica entre as moléculas contendo o substituinte metoxilo (Sarkar, 1979; Gustafsson *et al.*, 1999).

### ***Razão Polímero/Fármaco***

Tem sido avaliado o efeito na velocidade de cedência do p.a. da razão fármaco/polímero hidrofílico. Quando a concentração do polímero é aumentada, a camada de gel torna-se mais rígida e resistente à difusão e erosão, provocando uma diminuição da velocidade de libertação do p.a. Este fenómeno foi observado em comprimidos matriciais contendo fármacos solúveis em água (Higuchi, 1963; Salomon *et al.*, 1979; Alderman, 1984; Ford *et al.*, 1985a, 1985b).

No caso de fármacos pouco solúveis a influência deste parâmetro é condicionada, em certos casos, pela consistência e proporção do gel (Vázquez *et al.*, 1992). Recentemente, Samani e col. (2003) avaliaram o uso de diferentes proporções de HPMC na cedência do diclofenaco de sódio, e concluíram que as formulações que continham menores proporções de polímero/fármaco apresentavam perfis de libertação do fármaco elevados e à medida que se aumentava esta proporção verificava-se uma diminuição destes perfis, facto verificado anteriormente por outros autores (Xu e Sunada, 1995; Velasco *et al.*, 1999). Com efeito, um aumento na concentração do polímero, faz aumentar a viscosidade do gel provocando a diminuição do coeficiente de difusão e a consequente velocidade de libertação do fármaco.

### ***Granulometria do Polímero***

O efeito da granulometria do polímero na libertação dos fármacos a partir de formas farmacêuticas de libertação modificada tem, também, merecido atenção (Alderman, 1984;

Dabbagh *et al.*, 1996; Heng *et al.*, 2001): o tamanho de partículas afecta a velocidade de hidratação dos polímeros e, conseqüentemente, a formação do gel e a libertação do fármaco a partir dos comprimidos matriciais.

Dabbagh e col. (1996) estudaram o efeito do tamanho de partícula em matrizes de EC contendo cloridrato de propranolol e verificaram que a velocidade de cedência do fármaco aumenta quando o tamanho de partícula é maior, indicando que a penetração da água na matriz é facilitada quando o polímero é constituído por partículas de diâmetro superior. Este mesmo efeito foi avaliado por Heng e col. (2001) tendo concluído que a influência do tamanho médio da partícula e o número relativo de partículas de polímero na libertação de ASA a partir de comprimidos matriciais, são factores a considerar na cedência de um p.a.

### ***Granulometria do Fármaco***

O tamanho das partículas do p.a. está relacionado com a sua solubilidade, sendo especialmente importante para fármacos de solubilidade moderada (Vázquez *et al.*, 1992; Tros de Ilarduya *et al.* 1997). Na verdade, os fármacos pouco solúveis – quando o factor limitante da absorção é a velocidade de dissolução – apresentam uma maior biodisponibilidade quando são administrados sob a forma de partículas finamente divididas (Tros de Ilarduya *et al.*, 1997) pois dissolvem-se mais facilmente quando a água ou meio de dissolução penetra através da matriz, ocorrendo uma difusão mais rápida. Por outro lado, de acordo com Ford e col. (1985, 1985a, 1985b), no caso de fármacos muito solúveis a diminuição do tamanho das partículas, praticamente não afecta a libertação do p.a.

### ***Solubilidade do Fármaco***

Para se obter um efeito terapêutico eficaz, qualquer fármaco, independentemente da via de administração a utilizar, deve possuir alguma solubilidade em meio aquoso. A solubili-

dade depende entre outros factores de: tamanho das partículas, estado amorfo ou cristalino, temperatura, natureza do solvente e pH, presença de tensoactivos.

Os fármacos relativamente insolúveis em água apresentam geralmente baixa biodisponibilidade, sendo a velocidade de dissolução um dos factores limitantes da sua absorção. Nesses casos, torna-se recomendável o uso de sais solúveis, derivados químicos, ou ainda diferentes estratégias tecnológicas, nomeadamente: micropartículas, complexação, peletização ou técnicas de dispersão sólida (Valero *et al.*, 1996; Oh *et al.*, 1998; Leuner e Dressman, 2000; Jachowicz *et al.*, 2000; Vergote *et al.*, 2001; Yamada *et al.*, 2001; Palmieri *et al.*, 2002). Um incremento na solubilidade do fármaco, resulta num aumento da sua libertação a partir de comprimidos matriciais, explicado provavelmente pelo maior gradiente de concentração ao longo da camada gelificada o qual aumenta o coeficiente de difusão do fármaco (Colombo *et al.*, 1995; Rodriguez *et al.*, 2000).

A libertação de fármacos solúveis em água, é predominantemente controlada pela difusão da substância activa através do gel, enquanto que os fármacos pouco solúveis são libertados pela erosão do gel.

Os fármacos em estudo – IBP e KTP – são pouco solúveis em água (Hancock *et al.*, 1997; Mura *et al.*, 1998; Higginis *et al.*, 2001; Corrigan *et al.*, 2003; Levis *et al.*, 2003; Yong *et al.*, 2004; Kiortsis *et al.*, 2005; Merck, 2005; Nerurkar *et al.*, 2005; Shaw *et al.*, 2005) e de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica, inserem-se na *Classe II* (baixa solubilidade e elevada permeabilidade intestinal), tendo por base a sua absorção oral limitada pelo processo de dissolução *in vivo*, condicionando a extensão da absorção pelo TGI (Yu *et al.*, 2002; Lindenberg *et al.*, 2004; Potthast *et al.*, 2005).

### ***Efeito dos Aditivos na Formulação***

Para além do fármaco e do agente gelificante outros excipientes, em particular diluentes e lubrificantes, desempenham um papel importante na formulação farmacêutica, podendo afectar claramente a cedência do fármaco (Vázquez *et al.*, 1992). O efeito dos diluentes na libertação dos fármacos depende do tipo de substância activa e da concentração do polímero.

A adição de LAC ou fosfato de cálcio em formulações de comprimidos ou cápsulas matriciais geralmente aumenta a velocidade de libertação do fármaco (Ford *et al.*, 1987; Sung *et al.*, 1996; Nokhodchi *et al.*, 1999), por serem aditivos solúveis em meio aquoso; enquanto que a incorporação de agentes tensioactivos em matrizes de HPMC pode provocar um retardamento na cedência do fármaco. Tendo em conta o pH do meio, o mecanismo pelo qual o agente tensioactivo retarda a libertação do fármaco envolve uma interacção do tipo iónico entre o p.a. e o tensioactivo, formando-se um complexo com baixa solubilidade (Feely e Davis, 1988). Recentemente, Sako e col. (2002) demonstraram que a incorporação simultânea de dois diluentes solúveis – LAC e PEG 6000 – em matrizes de HPMC não provocou alterações significativas na cinética de libertação *in vitro* do acetaminofenol.

Por seu turno, Nokhodchi e col. (1999), avaliaram a incorporação de sulfato de laurilo sódico em comprimidos matriciais e concluíram que à medida que aumenta a concentração deste componente se observa um incremento na libertação do fármaco, o que pode ser explicado pela formação de poros na matriz que aumentam a sua superfície efectiva.

Ainda relacionado com este parâmetro, em função do tipo, quantidade e método de adição, a inclusão de lubrificantes na preparação de matrizes, pode afectar a força ténisil, a friabilidade e a taxa de libertação do fármaco (Ford *et al.*, 1985a).

O principal objectivo do presente capítulo consiste na preparação e avaliação de matrizes hidrófilas contendo polímeros celulósicos – MC25, HPC, HPMC K15M e HPMC K100M

– e adicionalmente analisar o efeito da incorporação de diluentes solúveis – LAC e  $\beta$ -CD – na modelação da cinética de libertação dos fármacos a partir de comprimidos matriciais.

## **4. 2. Materiais e Métodos**

### **4. 2. 1. Materiais**

Os materiais usados na formulação de comprimidos matriciais, foram descritos nos *Capítulos I e II*.

### **4. 2. 2. Métodos**

#### **4. 2. 2. 1. Determinação da Viscosidade dos Polímeros**

Para realizar estas análises, prepararam-se dispersões a 2 % (m/v) de cada um dos polímeros em água destilada a 70°C. Os géis obtidos foram deixados em repouso durante 24 horas. A avaliação da viscosidade aparente dos géis foi realizada à temperatura de 25°C com o viscosímetro rotativo *Reologica Stress Tech*, Suíça (Figura IV-2).



**Figura IV-2.** Viscosímetro rotativo reologica Stress Tech.

#### **4. 2. 2. 2. Caracterização Granulométrica dos Fármacos**

A distribuição do tamanho médio das partículas dos pós de IBP e de KTP foi analisada pelo recurso a uma base agitadora de tamises (AS 200 Control "g", Retsch, F. Kurt Restch GmbH & Co., Haan, Alemanha). Os tamises utilizados apresentavam os seguintes diâmetros de malha, em  $\mu\text{m}$ : 200, 90, 63 e 32. As amostras tinham inicialmente 25g de massa. e foram sujeitas a vibração, durante 30 minutos. Posteriormente pesou-se a quantidade de pó retida em cada tamis. Esta propriedade dos pós representa a ocorrência de partículas em vários intervalos de dimensões.

#### **4. 2. 2. 3. Preparação dos Comprimidos Matriciais**

O fármaco – IBP ou KTP – o polímero – MC, HPC, HPMC K15M ou HPMC K100M – e o diluente – LAC ou  $\beta$ -CD – são passados através de um tamis de 100 malhas/cm<sup>2</sup> e misturados durante 15 minutos num misturador. Em seguida, adicionam-se os lubrificantes – talco e Est.Mg –, previamente passados por um tamis de 500 malhas/cm<sup>2</sup> e misturam-se durante mais 5 minutos. A dimensão dos lotes é de cerca de 35g. O pó foi pesado individualmente na quantidade de 350 mg. A matriz foi obtida por CD numa prensa hidráulica Speca Press, exercendo-se uma pressão de compactação de 624 Mpa, usando punções de 10 mm de diâmetro. A CD é apontada, por muitos autores, como o processo ideal para a produção em escala industrial de medicamentos. É apropriada para substâncias que possuem fluxo livre, propriedades de coesão, passíveis de serem comprimidas directamente sem necessidade de granulação (húmida ou seca). Outras vantagens associadas à CD, incluem a rapidez, facilidade de obtenção e redução de perdas do p.a., para além de poder ser utilizada para substâncias sensíveis à humidade e a temperaturas elevadas, diminui os riscos de alteração, aumenta a capacidade produtiva e reduz custos de produção (Prista *et al.*, 2002).

A composição das matrizes encontra-se resumida nas Tabelas IV-1 e 2. Prepararam-se comprimidos contendo uma quantidade fixa de fármaco (57,14%), polímero (20,29%), diluente (20,00%), talco (1,71%) e Est.Mg (0,86%).

**Tabela IV-1.** Composição dos comprimidos matriciais de IBP.

| Componentes | Formulação (mg) |        |        |        |        |        |        |        |
|-------------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|             | A1              | A2     | A3     | A4     | A5     | A6     | A7     | A8     |
| IBP         | 200,00          | 200,00 | 200,00 | 200,00 | 200,00 | 200,00 | 200,00 | 200,00 |
| MC25        | 70,00           | 70,00  | —      | —      | —      | —      | —      | —      |
| HPC         | —               | —      | 70,00  | 70,00  | —      | —      | —      | —      |
| HPMC K15M   | —               | —      | —      | —      | 70,00  | 70,00  | —      | —      |
| HPMC K100M  | —               | —      | —      | —      | —      | —      | 70,00  | 70,00  |
| LAC         | 71,00           | —      | 71,00  | —      | 71,00  | —      | 71,00  | —      |
| β-CD        | —               | 71,00  | —      | 71,00  | —      | 71,00  | —      | 71,00  |
| Talco       | 6,00            | 6,00   | 6,00   | 6,00   | 6,00   | 6,00   | 6,00   | 6,00   |
| Est. Mg.    | 3,00            | 3,00   | 3,00   | 3,00   | 3,00   | 3,00   | 3,00   | 3,00   |

**Tabela IV-2.** Composição dos comprimidos matriciais de KTP.

| Componentes | Formulações (mg) |        |        |        |        |        |        |        |
|-------------|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|             | B1               | B2     | B3     | B4     | B5     | B6     | B7     | B8     |
| KTP         | 200,00           | 200,00 | 200,00 | 200,00 | 200,00 | 200,00 | 200,00 | 200,00 |
| MC25        | 70,00            | 70,00  | —      | —      | —      | —      | —      | —      |
| HPC         | —                | —      | 70,00  | 70,00  | —      | —      | —      | —      |
| HPMC K15M   | —                | —      | —      | —      | 70,00  | 70,00  | —      | —      |
| HPMC K100M  | —                | —      | —      | —      | —      | —      | 70,00  | 70,00  |
| LAC         | 71,00            | —      | 71,00  | —      | 71,00  | —      | 71,00  | —      |
| β-CD        | —                | 71,00  | —      | 71,00  | —      | 71,00  | —      | 71,00  |
| Talco       | 6,00             | 6,00   | 6,00   | 6,00   | 6,00   | 6,00   | 6,00   | 6,00   |
| Est. Mg.    | 3,00             | 3,00   | 3,00   | 3,00   | 3,00   | 3,00   | 3,00   | 3,00   |

As formulações foram estabelecidas com base na literatura e fundamentalmente em ensaios anteriores realizados no Laboratório de Galénica e Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Fârmacia da Universidade de Coimbra (Salsa, 1998).

#### **4. 2. 2. 4. Avaliação dos Comprimidos**

Além da análise dos comprimidos preparados por observação directa – exame da superfície, cor, entre outros – a sua caracterização foi realizada através de ensaios de *uniformidade de massa, determinações das dimensões e espessura, dureza, friabilidade, força tênsil, porosidade, área superficial, dosagem dos fármacos, desagregação, intumescimento e dissolução*.

##### **4. 2. 2. 4. 1. Uniformidade de Massa**

Uma das características indispensáveis de qualidade, é o requisito da constância da massa dos comprimidos. Na prática, no entanto, pequenas variações entre as unidades são aceites, e os seus limites estão especificados nas Farmacopeias.

Segundo a FPVIII (2005), para comprimidos de massa igual ou superior a 250 mg a tolerância admitida é de  $\pm 5\%$ , somente dois comprimidos podem diferir mais de 5% em relação à massa média, e em nenhum caso pode apresentar uma diferença superior ao dobro dessa percentagem.

A massa dos comprimidos foi determinada em balança de precisão KERN 770. Foram pesados 20 comprimidos do mesmo lote de cada formulação, determinou-se a massa média e feito o cálculo de vários parâmetros estatísticos para avaliar a homogeneidade da quantidade de fármaco nas formulações.

#### **4. 2. 2. 4. 2. Determinação da Dimensão e Espessura**

A dimensão e espessura dos comprimidos foram avaliadas com auxílio de um micrómetro ou craveira (Roche, Suíça). Utilizaram-se 10 comprimidos do mesmo lote de cada formulação.

#### **4. 2. 2. 4. 3. Determinação da Dureza**

A resistência mecânica de um comprimido está associada à resistência, à fractura e ao atrito. Para que um comprimido seja adequado, é necessário que permaneça intacto durante a manipulação, entre a produção e a administração. Este parâmetro está relacionado com variáveis de formulação e com a força de compressão (Aulton, 2002).

A dureza – resistência ao esmagamento – foi determinada em 10 comprimidos de cada uma das formulações, usando um aparelho Erweka TBH 28. Os resultados deste ensaio, indicam o valor médio e os valores máximos e mínimos das forças avaliadas, expressos em Newton (FPVIII, 2005).

#### **4. 2. 2. 4. 4. Determinação da Friabilidade**

A friabilidade dos comprimidos representa o grau de resistência mecânica ao choque, atrito, rolamento ou agitação, que é determinada pela percentagem de massa que se separa do comprimido (Prista *et al.*, 2002).

Procedeu-se à determinação da friabilidade, recorrendo a um friabilómetro (Erweka TA 20, Alemanha). Pesaram-se 20 comprimidos do mesmo lote de cada formulação e colocaram-se no friabilómetro durante 4 min, sob uma agitação de 25 rotações por minuto (rpm). Seguidamente, os comprimidos foram limpos – retirados os resíduos soltos a eles agarrados – e pesados, determinando-se a percentagem de friabilidade, mediante a seguinte equação:

$$F = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100 \quad (\text{Eq.6})$$

onde  $F$  representa a perda percentual da massa;  $W_1$  e  $W_2$  constituem a massa inicial e final dos comprimidos, respectivamente.

#### 4. 2. 2. 4. 5. Determinação da Força Tênsil

A resistência à força de tensão ( $T$ ) foi determinada para 10 comprimidos do mesmo lote de cada formulação, usando a equação:

$$T = \frac{2P}{\pi Dt} \quad (\text{Eq.7})$$

onde  $P$  é a força necessária para a fractura do comprimido,  $D$  e  $t$  o diâmetro e a espessura do comprimido cilíndrico de faces planas, respectivamente (Fell e Newton, 1970).

#### 4. 2. 2. 4. 6. Determinação de Porosidade

A avaliação da porosidade ( $\varepsilon$ ) de 10 comprimidos do mesmo lote de cada formulação foi efectuada usando a equação, de acordo com o descrito por Schreiner e col. (2005):

$$\varepsilon(\%) = \left( 1 - \frac{pa}{pt} \right) \times 100 \quad (\text{Eq.8})$$

onde  $\varepsilon$  (%) representa a percentagem de porosidade,  $pa$  é a densidade aparente e  $pt$  a densidade real dos comprimidos. A  $pt$  foi avaliada por recurso a um picnómetro (AccuPyc TM-1330, Inglaterra, Figura IV-3) usando hélio como gás de ensaio. A  $pa$  dos comprimidos foi calcula-

da usando os valores correspondentes às dimensões e à massa de 10 comprimidos. Todos os ensaios foram realizados em triplicado.



**Figura IV-3.** Picnómetro (AccuPyc TM-1330, Inglaterra) usado para a determinação da densidade real.

#### **4. 2. 2. 4. 7. Área Superficial**

O efeito da geometria em sistemas de libertação prolongada, tem sido objecto de estudo de vários autores (Katzhendler *et al.*, 1997; Karasulu *et al.*, 2000; Karasulu e Ertan, 2002). Siepmann e col. (1999, 2000) examinaram a influência da razão (diâmetro/espessura) e do tamanho dos comprimidos tendo concluído que os comprimidos cilíndricos com menor tamanho apresentam uma área superficial relativa maior e, portanto, exibem uma libertação mais rápida.

A área superficial (SA) de cada comprimido do mesmo lote de cada formulação foi determinada recorrendo à equação (Eq.9), segundo o referido por Reynolds e col. (2002):

$$SA = 2\pi r(r + t) \quad (\text{Eq.9})$$

onde  $r$  e  $t$  constituem o raio e a espessura dos comprimidos, respectivamente.

#### **4. 2. 2. 4. 8. Doseamento dos Fármacos**

O doseamento de fármacos em comprimidos, constitui um ensaio essencial uma vez que apesar dos comprimidos apresentarem uniformidade de massa o p.a. pode não estar presente na quantidade exigida à sua acção terapêutica.

A quantificação de IBP ou KTP nos diferentes comprimidos foi realizada por análise espectrofotométrica (UV/VIS). Foi utilizado o espectrofotómetro Shimadzu UV-1603.

Para a preparação das amostras, procedeu-se à trituração de 5 comprimidos previamente pesados do mesmo lote de cada formulação, num almofariz de porcelana. Retirou-se uma quantidade correspondente a aproximadamente 50,0 mg exactamente pesada que foi colocada num balão volumétrico de 100 ml, adicionando-se uma solução tampão de fosfato de sódio 0,02M, pH 7,2.

Procedeu-se à leitura, em triplicado de cada solução no comprimento de onda de 264 e 320 nm para o IBP e KTP, respectivamente, segundo os métodos validados e descritos no *Capítulo II*.

#### **4. 2. 2. 4. 9. Ensaio de Desagregação**

As matrizes hidrófilas em contacto com os fluidos gastrointestinais intumescem seguindo-se uma gelificação progressiva. Para que os comprimidos matriciais possam garantir o efeito prolongado da substância activa, devem manter a sua forma inicial durante o tempo de acção, sem se desagregarem (Veiga e Brojo, 1988). É frequente recorrer-se ao ensaio de desagregação que permite visualizar o comportamento e seleccionar os comprimidos que satisfazem aquela condição; contudo, alguns autores sugerem que este ensaio é muito mais

determinante para os comprimidos convencionais e, relativamente pouco importante no caso das matrizes hidrófilas (Bamba *et al.*, 1979; Veiga e Brojo, 1988).

Os ensaios de desagregação foram realizados no aparelho Erweka ZT3-2, usando 6 comprimidos do mesmo lote de cada formulação conforme as normas da FPVIII (2005), utilizando como meio de desagregação uma solução tampão de fosfato de sódio 0,02M a pH 7,2 durante 8 horas.

#### **4. 2. 2. 4. 10. Ensaio de Intumescimento**

Os ensaios de intumescimento foram realizados para examinar a capacidade de hidratação de cada polímero ou sistemas de polímeros e avaliar o efeito complementar da influência que este fenómeno pode ter na cinética de libertação dos fármacos a partir de comprimidos matriciais (Ranga Rao e Padmalatha Devi, 1988; Wan *et al.*, 1993, 1995; Efentakis *et al.*, 1997). Procedeu-se ao estudo de intumescimento, usando o aparelho de dissolução 2 da Farmacopeia Americana (USP29/NF24, 2006). Neste ensaio, 3 comprimidos do mesmo lote de cada formulação previamente pesados, foram introduzidos num dispositivo adequado para facilitar o seu manuseamento e imersos em 1000 ml de solução tampão de fosfato de sódio 0,02M a pH 7,2 (USP 29/NF24, 2006), a 37°C, durante 8 horas. A intervalos de 1 hora, os comprimidos foram retirados da solução e pesados.

O grau de intumescimento foi determinado usando a equação (Eq.10), de acordo com descrito por Efentakis e col. (1997):

$$S = \frac{P_m - P_s}{P_s} \times 100 \quad (\text{Eq.10})$$

onde  $P_m$  é o peso da matriz após o tempo de imersão  $t$  na solução e  $P_s$  é o peso inicial da mesma matriz.

#### **4. 2. 2. 4. 11. Ensaio de Dissolução e Condições Experimentais**

Os ensaios de dissolução têm sido usados com bastante frequência e sucesso nas formas farmacêuticas convencionais e, especialmente, nas formulações de libertação modificada. Os métodos gerais descritos nas Farmacopeias são aceites como imprescindíveis no desenvolvimento de uma nova formulação pois auxiliam na modelação da libertação dos fármacos, através da selecção de excipientes, e na optimização dos processos de fabrico.

Estes ensaios são também utilizados, com frequência, na avaliação da estabilidade da forma farmacêutica e do impacto de eventual alteração do processo de fabrico após a aprovação do medicamento. No caso particular das formas farmacêuticas de libertação modificada é esperado que a formulação proporcione uma modificação na velocidade ou local onde o fármaco é libertado (Khan, 1996).

Existem vários factores a ter em conta no desenvolvimento do ensaio de dissolução, nomeadamente: *propriedades fisico-químicas e farmacocinéticas do fármaco* – massa molecular, polaridade, tamanho de partícula, superfície específica, cristalinidade, polimorfismo, hidratação, entre outras.

Outros factores que estão relacionados com as condições em que o estudo é realizado, são: *o meio de dissolução* (temperatura, pH, viscosidade, força iónica, tensão superficial e polaridade), *a forma farmacêutica* (formulação e tecnologia de fabrico), *o equipamento* (tipo de aparelho, e agitação). Para formulações de acção prolongada é necessário estabelecerem-se perfis de dissolução recorrendo a sistemas automatizados (Rolli, 2000).

No caso de comprimidos matriciais que contêm fármacos poucos solúveis, torna-se mais difícil manter as condições *sink*, uma vez que a concentração no meio de dissolução pode aproximar-se da concentração de saturação. Nestes casos, uma das opções é o uso de baixas concentrações de substâncias capazes de aumentar a solubilidade (Khan, 1996).

As formulações que possuem um fármaco com dissolução independente do pH podem ser ensaiadas com maior facilidade utilizando o aparelho 1 ou 2 descritos na Farmacopeia Americana (USP 29/NF24, 2006), tampão fosfato (pH 6,8), com força iônica variável e diferentes velocidades de agitação (Murthy e Ghebre-Sellassie, 1993). De acordo com Crison (1999), a FDA recomenda que os aparelhos 1, 2, 3 ou 4 da Farmacopeia Americana (USP 29/NF24, 2006), possam ser modificados ou mesmo alterados, em função de alguns ensaios de libertação. Assim, não existindo um aparelho de dissolução que se adapte plenamente ao estudo de dissolução de todos os tipos de formas farmacêuticas, os “métodos da pá e do cesto” têm sido os mais utilizados nos ensaios de dissolução de fármacos e de formas farmacêuticas sólidas, em especial de comprimidos matriciais. Estes métodos aparecem descritos nas principais Farmacopeias, nomeadamente a Americana e Europeia (USP29/NF24, 2006; Eur. Ph., 2005).

Os ensaios *in vitro* que permitem avaliar a libertação do fármaco, foram realizados de acordo com os procedimentos descritos na Farmacopeia Americana (USP29/NF24, 2006). Utilizou-se o aparelho de dissolução Vankel VK7000 (método das pás), à velocidade de 100 rpm, ligado ao espectrofotómetro por uma bomba peristáltica funcionando em fluxo contínuo fechado. O meio de dissolução foi a solução tampão fosfato, 1000 ml (pH = 7,2), mantido à temperatura de  $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . A duração de cada ensaio foi de 20 horas e as leituras espectrofotométricas foram efectuadas em intervalos de 5 min. Foram ensaiadas 6 matrizes do mesmo lote de cada formulação a 264 nm (IBP) e 320 nm (KTP), utilizando os métodos de dosagem descritos no *Capítulo II*.

#### **4. 2. 2. 4. 11. 1. Avaliação dos Parâmetros de Dissolução**

Para a caracterização dos perfis de libertação de fármacos, é possível recorrer a vários parâmetros, designadamente a  $t_{x\%}$  – tempo em que uma percentagem determinada de fármaco

é libertada. Nos estudos de dissolução de preparações de libertação modificada e quando são comparados os perfis de libertação, é frequente recorrer-se à utilização da eficiência de dissolução (ED), termo inicialmente utilizado por Khan e Rhodes (1972). A ED pode ser definida como a área sob a curva de dissolução até um determinado tempo  $t$ , expressa como percentagem da área do rectângulo que corresponde a 100 % de dissolução no mesmo período. Usualmente é feita uma comparação com o tempo necessário para que determinada quantidade do fármaco esteja dissolvido (Khan, 1975). Este parâmetro pode ser calculado mediante a seguinte equação:

$$ED = \frac{\int_0^t y \times dt}{y_{100} \times t} \times 100 \quad (\text{Eq.11})$$

onde o integral representa a área sob a curva até ao tempo de dissolução  $t$  e  $y_{100}$  representa 100 % de dissolução do fármaco.

A ED pode apresentar uma série de valores dependendo dos intervalos de tempo seleccionados; para realizar comparações, é essencial estabelecer os intervalos e aplicá-los a todas as formulações estudadas. Este parâmetro permite fazer uma comparação rápida entre muitas formulações e avaliar a quantidade de fármaco libertado após um determinado tempo.

Por outro lado, o tempo médio de dissolução – MDT, "*Mean Dissolution Time*" – tem sido também utilizado na caracterização e comparação dos perfis de dissolução, e pode ser calculado utilizando a equação:

$$MDT = \frac{\sum_{j=1}^n \hat{t}_j \Delta Q_j}{\sum_{j=1}^n \Delta Q_j} \quad (\text{Eq.12})$$

onde  $j$  é o número de amostra,  $n$  é o número total de amostras,  $\hat{t}_j$  é o tempo intermédio entre  $t_j$  e  $t_{j-1}$ , e  $\Delta Q_j$  é a diferença entre a quantidade de fármaco dissolvida entre  $t_j$  e  $t_{j-1}$ .

#### 4. 2. 2. 4. 12. Cinética de Libertação dos Fármacos

Para caracterizar a libertação dos fármacos a partir dos comprimidos matriciais, vários modelos cinéticos podem ser utilizados na verificação do mecanismo de libertação. Para tal, aos resultados obtidos nos ensaios de dissolução são ajustadas equações matemáticas que exprimem a quantidade fármaco libertada ( $Q_t$ ) em função do tempo ( $t$ ).

Ainda que existam vários modelos que permitem uma interpretação quantitativa dos valores obtidos nos ensaios de dissolução no presente trabalho, apenas foram aplicados os modelos que se encontram resumidos na Tabela IV-3.

**Tabela IV-3.** Modelos matemáticos.

| Modelos                     | Equações                         | Ref. bibliográficas                      |
|-----------------------------|----------------------------------|--|
| Modelo de Ordem zero        | $Q_t = Q_0 + k_0 t$ (13)         | Varelas <i>et al.</i> , 1995             |
| Modelo de Ordem um          | $Q_t = 100(1 - e^{-k_1 t})$ (14) | Gibaldi e Feldman, 1967;<br>Wagner, 1969 |
| Modelo de Higuchi           | $Q_t = k_H t^{1/2}$ (15)         | Higuchi, 1961, 1963                      |
| Modelo de Korsmeyer-Peppas* | $Q_t/Q_\infty = k t^n$ (16)      | Korsmeyer <i>et al.</i> , 1983           |

\*Modelo utilizado para elucidar o mecanismo de libertação de fármacos.

De acordo com Ritger e Peppas (1987), para o caso de comprimidos cilíndricos, a determinação do expoente  $n$  da equação de Korsmeyer-Peppas dá origem às seguintes ilações

no que diz respeito aos mecanismos de transporte:  $n \leq 0,45$  corresponde ao Caso I – transporte por difusão Fickiana;  $0,45 < n < 0,89$  transporte anômalo – não Fickiano;  $n = 0,89$  equivale à cinética de libertação de ordem 0 (transporte Caso II); e  $n > 0,89$  transporte super Caso II.

Na interpretação dos resultados deve ter-se em atenção que para além dos excipientes usados numa formulação existem outros factores que podem influenciar a cinética de libertação, tais como: tipo de fármaco, tamanho das suas partículas, solubilidade e quantidade adicionada na forma farmacêutica (El-Arini e Leuenberger, 1996; El-Arini e Leuenberger, 1998).

#### **4. 2. 2. 4. 13. Análise Estatística dos Resultados**

Todos os resultados obtidos no presente estudo, foram analisados estatisticamente por análise de variância (ANOVA) acoplada ao teste de *Bonferroni*, usando o programa Sigma Stat<sup>®</sup> (Windows version 2.03 software, 1992-1997 SPSS Inc). As diferenças entre os resultados foram consideradas significativas para  $P < 0,05$ .

### **4. 3. Resultados e Discussão**

#### **4. 3. 1. Determinação da Viscosidade dos Polímeros**

A viscosidade aparente dos polímeros foi determinada antes da preparação de comprimidos de libertação modificada, dado que este factor permite prever a resistência dos géis à difusão e, conseqüentemente, antever um perfil de libertação pretendido (Bonferoni *et al.*, 1995; Talukdar *et al.*, 1998). Os resultados obtidos para a viscosidade aparente dos géis de HPC, HPMC K15M e HPMC K100M, podem ser visualizados na Figura IV-4. A avaliação deste parâmetro foi efectuada unicamente em água destilada, uma vez que a viscosidade destes polímeros é independente do pH (Rowe *et al.*, 2003).

Como pode ser observado, a viscosidade dos géis aumenta em função das características intrínsecas de cada polímero, como descrito detalhadamente no *Capítulo I*, segundo a seguinte ordem: HPC < HPMC K15M < HPMC K100M.

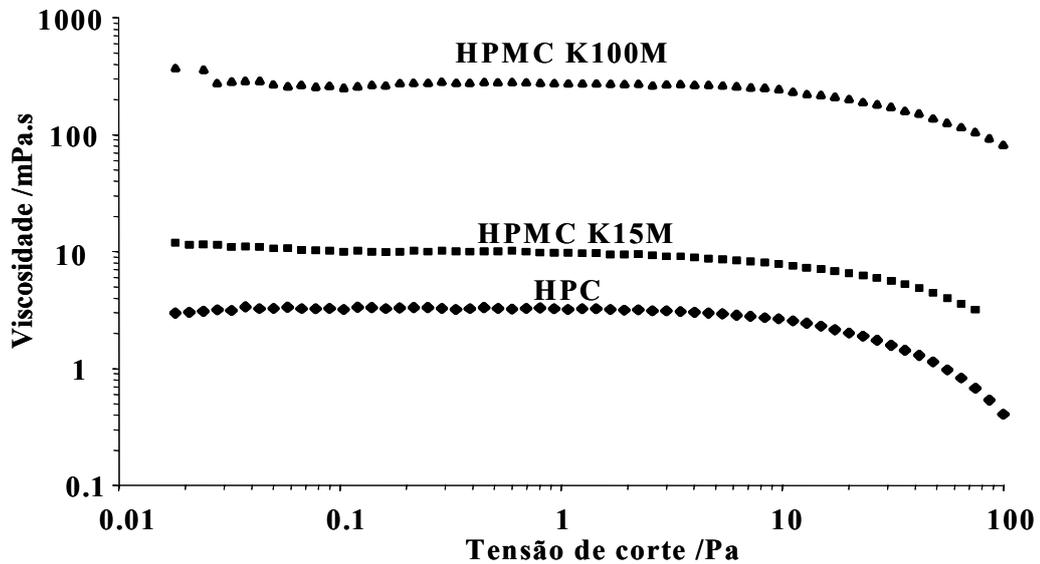


Figura IV-4. Viscosidade aparente dos géis de derivados celulósicos em água.

#### 4. 3. 2. Caracterização Granulométrica dos Fármacos

Verificou-se que o tamanho das partículas de ambos os fármacos – IBP e KTP – estava compreendido entre 63 e 200  $\mu\text{m}$ . O pó apresentou-se como muito fino, com tendência para aglomerar e aderindo às paredes dos tamises.

#### 4. 3. 3. Avaliação dos Comprimidos

##### 4. 3. 3. 1. Uniformidade de Massa

Os resultados estatísticos referentes à uniformidade de massa dos comprimidos formulados, são apresentados nas Tabelas IV-4 e IV-5.

Tabela IV-4. Resultados referentes à uniformidade de massa para comprimidos de IBP.

| Formulações | Parâmetros |      |        |              |           |             |             |             |             |
|-------------|------------|------|--------|--------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|             | Média (mg) | DP   | CV (%) | Mediana (mg) | Variância | Máximo (mg) | Mínimo (mg) | Limite máx. | Limite mín. |
| A1          | 348,52     | 1,10 | 0,32   | 348,75       | 1,21      | 350,00      | 345,40      | 365,95      | 331,09      |
| A2          | 349,92     | 1,06 | 0,30   | 350,15       | 1,13      | 351,10      | 346,70      | 367,42      | 332,42      |
| A3          | 348,61     | 0,59 | 0,17   | 348,80       | 0,35      | 349,40      | 346,80      | 366,04      | 331,18      |
| A4          | 348,25     | 1,26 | 0,36   | 348,50       | 1,59      | 350,10      | 345,30      | 365,66      | 330,84      |
| A5          | 348,85     | 0,89 | 0,25   | 349,00       | 0,79      | 350,10      | 346,80      | 366,29      | 331,41      |
| A6          | 351,12     | 0,81 | 0,23   | 351,30       | 0,65      | 352,10      | 348,80      | 368,68      | 333,56      |
| A7          | 349,62     | 1,19 | 0,34   | 349,60       | 1,41      | 351,70      | 347,20      | 367,10      | 332,14      |
| A8          | 351,40     | 1,00 | 0,28   | 351,10       | 0,99      | 354,60      | 350,40      | 368,97      | 333,83      |

Tabela IV-5. Resultados referentes à uniformidade de massa para comprimidos de KTP.

| Formulações | Parâmetros |      |        |              |           |             |             |             |             |
|-------------|------------|------|--------|--------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|             | Média (mg) | DP   | CV (%) | Mediana (mg) | Variância | Máximo (mg) | Mínimo (mg) | Limite máx. | Limite mín. |
| B1          | 348,95     | 1,02 | 0,29   | 349,00       | 1,05      | 350,90      | 346,80      | 366,40      | 331,50      |
| B2          | 349,51     | 1,37 | 0,39   | 349,15       | 1,87      | 352,60      | 347,50      | 366,99      | 332,03      |
| B3          | 348,32     | 0,98 | 0,28   | 348,15       | 0,95      | 350,60      | 347,00      | 365,74      | 330,90      |
| B4          | 349,06     | 1,43 | 0,41   | 349,15       | 2,06      | 351,50      | 347,00      | 366,51      | 331,61      |
| B5          | 349,21     | 0,80 | 0,23   | 349,20       | 0,63      | 350,70      | 347,60      | 366,67      | 331,75      |
| B6          | 349,12     | 0,62 | 0,18   | 349,20       | 0,38      | 350,50      | 348,10      | 366,58      | 331,66      |
| B7          | 348,57     | 0,67 | 0,19   | 348,50       | 0,45      | 350,30      | 347,40      | 366,00      | 331,14      |
| B8          | 349,16     | 1,46 | 0,42   | 349,10       | 2,13      | 353,80      | 347,10      | 366,62      | 331,70      |

A análise dos resultados da avaliação da uniformidade de massa dos diferentes comprimidos matriciais demonstrou que nenhum dos lotes ultrapassou os limites descritos na Farmacopeia Portuguesa (FPVIII, 2005).

#### **4. 3. 3. 2. Caracterização dos Comprimidos**

Os resultados relativos à *espessura, dureza, friabilidade, força tênsil, densidade aparente, densidade real, porosidade e área superficial* correspondentes às diferentes formulações estudadas, encontram-se sumariados nas Tabelas IV-6 e IV-7.

De acordo com o apresentado nas Tabelas IV-6 e IV-7, os valores da *espessura* variaram entre 3,77 mm e 3,88 mm para os comprimidos de IBP e entre 3,50 mm e 3,63 mm para os de KTP. Ainda em relação a este parâmetro, a análise dos resultados obtidos, pelo teste de *Bonferroni*, revelou ter havido diferenças estatisticamente significativas ( $F = 10,18$ ;  $P < 0,001$ ) para as matrizes de IBP e, ( $F = 15,43$ ;  $P < 0,001$ ) para as de KTP.

Por outro lado, os valores de *dureza* evidenciaram que as matrizes de IBP exibiram menor resistência à fractura do que as de KTP, com uma variação significativa entre 62,12 N e 107,23 N ( $F = 2504,39$ ;  $P < 0,001$ ) e 82,10 N e 220,90 N ( $F = 7209,60$ ;  $P < 0,001$ ), respectivamente, o que provocou uma variabilidade na *força tênsil* de 1,019 Mpa a 1,810 Mpa ( $F = 794,85$ ;  $P < 0,001$ ) e de 1,440 Mpa a 3,995 Mpa ( $F = 5895,83$ ;  $P < 0,001$ ) para as matrizes de IBP e KTP, respectivamente, uma vez que existe uma proporcionalidade entre os dois parâmetros (Levina e Rubinstein, 2002). Relativamente aos ensaios de *friabilidade* dos comprimidos os resultados estiveram de acordo com os valores estabelecidos na FPVIII (2005), como sendo inferiores a 1%. A *porosidade* dos comprimidos, está relacionada com vários factores, nomeadamente: propriedades de escoamento, tamanho de partículas dos componentes envolvidos na formulação e força de compressão utilizada durante a preparação (Nokhodchi *et al.*, 1996; Baumgartner *et al.*, 1998).

Tabela IV-6. Caracterização física dos comprimidos de IBP.

| Formulação | Espessura (mm)<br>n = 10 | Dureza (N)<br>n = 10 | Friabilidade (%)<br>n = 20 | Força tênsil (MPa)<br>n = 10 | Densidade aparente (g/cm <sup>3</sup> )<br>n = 10 | Densidade real (g/cm <sup>3</sup> )<br>n = 10 | Porosidade (%)<br>n = 10 | Área superficial (mm <sup>2</sup> )<br>n = 10 |
|------------|--------------------------|----------------------|----------------------------|------------------------------|---|---|--------------------------|---|
| A1         | 3,77 ± 0,03              | 107,23 ± 0,98        | 0,18                       | 1,810 ± 0,021                | 1,1768 ± 0,0021                                   | 1,2527 ± 0,0001                               | 6,06 ± 0,11              | 275,52 ± 0,81                                 |
| A2         | 3,79 ± 0,02              | 105,23 ± 1,23        | 0,77                       | 1,768 ± 0,024                | 1,1765 ± 0,0014                                   | 1,2354 ± 0,0002                               | 4,77 ± 0,18              | 276,12 ± 0,65                                 |
| A3         | 3,86 ± 0,06              | 71,62 ± 0,84         | 0,71                       | 1,181 ± 0,024                | 1,1408 ± 0,0017                                   | 1,2599 ± 0,0003                               | 9,45 ± 0,10              | 278,35 ± 0,99                                 |
| A4         | 3,88 ± 0,03              | 62,12 ± 1,20         | 0,80                       | 1,019 ± 0,024                | 1,1410 ± 0,0011                                   | 1,2216 ± 0,0002                               | 6,60 ± 0,21              | 278,97 ± 1,02                                 |
| A5         | 3,83 ± 0,03              | 90,43 ± 1,08         | 0,65                       | 1,505 ± 0,024                | 1,1617 ± 0,0015                                   | 1,2593 ± 0,0003                               | 7,75 ± 0,13              | 277,25 ± 0,83                                 |
| A6         | 3,85 ± 0,05              | 68,32 ± 0,95         | 0,85                       | 1,130 ± 0,026                | 1,1625 ± 0,0020                                   | 1,2350 ± 0,0001                               | 5,87 ± 0,16              | 278,03 ± 1,10                                 |
| A7         | 3,81 ± 0,02              | 87,52 ± 1,27         | 0,27                       | 1,463 ± 0,027                | 1,1693 ± 0,0019                                   | 1,2569 ± 0,0003                               | 6,97 ± 0,16              | 276,74 ± 0,69                                 |
| A8         | 3,83 ± 0,03              | 69,72 ± 1,16         | 0,67                       | 1,159 ± 0,016                | 1,1680 ± 0,0017                                   | 1,2342 ± 0,0001                               | 5,36 ± 0,19              | 277,40 ± 1,10                                 |

Tabela IV-7. Caracterização física dos comprimidos de KTP.

| Formulação | Espessura<br>(mm)<br>n = 10 | Dureza<br>(N)<br>n = 10 | Friabilidade<br>(%)<br>n = 20 | Força ténsil<br>(MPa)<br>n = 10 | Densidade<br>Aparente (g/cm <sup>3</sup> )<br>n = 10 | Densidade real<br>(g/cm <sup>3</sup> )<br>n = 10 | Porosidade<br>(%)<br>n = 10 | Área superficial<br>(mm <sup>2</sup> )<br>n = 10 |
|------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|--|--|-----------------------------|--|
| B1         | 3,52 ± 0,03                 | 220,96 ± 2,69           | 0,95                          | 3,995 ± 0,027                   | 1,1801 ± 0,016                                       | 1,2596 ± 0,0007                                  | 6,31 ± 0,31                 | 267,66 ± 1,10                                    |
| B2         | 3,50 ± 0,03                 | 213,86 ± 1,87           | 0,98                          | 3,889 ± 0,030                   | 1,1755 ± 0,023                                       | 1,2445 ± 0,0004                                  | 5,55 ± 0,24                 | 267,04 ± 1,05                                    |
| B3         | 3,60 ± 0,03                 | 88,32 ± 1,06            | 0,59                          | 1,562 ± 0,027                   | 1,1439 ± 0,034                                       | 1,2478 ± 0,0004                                  | 8,32 ± 0,14                 | 270,10 ± 1,81                                    |
| B4         | 3,63 ± 0,06                 | 82,12 ± 1,60            | 0,76                          | 1,440 ± 0,032                   | 1,1397 ± 0,013                                       | 1,2413 ± 0,0002                                  | 8,19 ± 0,10                 | 271,12 ± 0,81                                    |
| B5         | 3,56 ± 0,02                 | 205,26 ± 2,30           | 0,90                          | 3,675 ± 0,007                   | 1,1718 ± 0,029                                       | 1,2617 ± 0,0001                                  | 7,13 ± 0,11                 | 268,76 ± 0,50                                    |
| B6         | 3,55 ± 0,02                 | 200,26 ± 1,48           | 0,97                          | 3,595 ± 0,056                   | 1,1611 ± 0,021                                       | 1,2441 ± 0,0006                                  | 6,67 ± 0,21                 | 268,45 ± 0,50                                    |
| B7         | 3,55 ± 0,02                 | 210,16 ± 2,13           | 0,83                          | 3,768 ± 0,007                   | 1,1776 ± 0,017                                       | 1,2599 ± 0,0002                                  | 6,53 ± 0,25                 | 268,61 ± 0,74                                    |
| B8         | 3,58 ± 0,04                 | 201,16 ± 3,21           | 0,92                          | 3,581 ± 0,056                   | 1,1682 ± 0,015                                       | 1,2489 ± 0,0003                                  | 6,46 ± 0,23                 | 269,39 ± 1,11                                    |

Bi e col. (1999) sugerem que o aumento de *porosidade*, promove uma maior penetração do meio de dissolução nos comprimidos e, portanto, a sua desagregação é mais fácil. No entanto, este mesmo comportamento não é verificado para comprimidos que apresentam uma porosidade moderada onde o processo de desagregação é determinado pelas características intrínsecas dos excipientes.

Segundo os valores representados nas Tabelas IV-6 e IV-7, observou-se um ligeiro acréscimo da percentagem de *porosidade* no caso dos comprimidos que continham LAC em comparação com as formulações com  $\beta$ -CD, o que foi corroborado pelo teste de *Bonferroni* que revelou diferenças estatisticamente significativas para as matrizes de IBP ( $F = 397,88$ ;  $P < 0,001$ ) e de KTP ( $F = 202,46$ ;  $P < 0,001$ ). Apesar da significância estatística deste parâmetro, na prática, não tiveram influência apreciável nos ensaios de intumescimento e dissolução, como será abordado posteriormente.

Em relação à *área superficial*, foram verificadas ligeiras variações entre 275,52 mm<sup>2</sup> e 278,97 mm<sup>2</sup> ( $F = 16,39$ ;  $P < 0,001$ ) e entre 267,04 mm<sup>2</sup> e 269,39 mm<sup>2</sup> ( $F = 15,87$ ;  $P < 0,001$ ) para as matrizes de IBP e KTP, respectivamente.

A libertação de fármacos é proporcional à relação entre a SA e o volume do comprimido (Reynolds *et al.*, 2002). Vários trabalhos referidos na literatura são unânimes ao concluir que ligeiras diferenças de SA, não têm influência significativa no processo de libertação de fármacos (Ford *et al.*, 1985, 1987; Rekhi *et al.*, 1999).

#### **4.3.2.3. Doseamento dos Fármacos**

Nas tabelas IV-8 e IV-9, estão representados os valores de doseamento correspondentes ao IBP ou KTP.

**Tabela IV-8.** Teor de IBP nas diferentes formulações.

| <b>Formulações</b> | <b>Conc. teórica (mg)</b> | <b>Conc. obtida (mg)</b> | <b>Teor de IBP (%)</b> | <b>CV (%)</b> |
|--------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|---------------|
| A1                 | 200,00                    | 200,82 ± 0,22            | 100,41                 | 0,11          |
| A2                 | 200,00                    | 198,64 ± 0,34            | 99,32                  | 0,17          |
| A3                 | 200,00                    | 198,62 ± 0,93            | 99,31                  | 0,47          |
| A4                 | 200,00                    | 198,43 ± 1,31            | 99,22                  | 0,66          |
| A5                 | 200,00                    | 198,57 ± 1,78            | 99,29                  | 0,90          |
| A6                 | 200,00                    | 199,90 ± 2,64            | 99,95                  | 1,32          |
| A7                 | 200,00                    | 198,96 ± 1,14            | 99,48                  | 0,57          |
| A8                 | 200,00                    | 199,82 ± 0,51            | 99,91                  | 0,26          |

**Tabela IV-9.** Teor de KTP nas diferentes formulações.

| <b>Formulações</b> | <b>Conc. teórica (mg)</b> | <b>Conc. obtida (mg)</b> | <b>Teor de IBP (%)</b> | <b>CV (%)</b> |
|--------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|---------------|
| B1                 | 200,00                    | 196,48 ± 0,75            | 98,24                  | 0,38          |
| B2                 | 200,00                    | 201,06 ± 3,04            | 100,53                 | 1,51          |
| B3                 | 200,00                    | 197,59 ± 1,22            | 98,80                  | 0,62          |
| B4                 | 200,00                    | 201,47 ± 0,42            | 100,74                 | 0,21          |
| B5                 | 200,00                    | 200,44 ± 1,30            | 100,22                 | 0,65          |
| B6                 | 200,00                    | 197,73 ± 0,50            | 98,87                  | 0,25          |
| B7                 | 200,00                    | 199,00 ± 2,42            | 99,50                  | 1,22          |
| B8                 | 200,00                    | 198,51 ± 0,30            | 99,26                  | 0,15          |

Os resultados obtidos permitiram demonstrar que o teor de IBP ou KTP nas diferentes formulações se encontra compreendido entre 95 e 105%, estando os doseamentos aceitáveis de acordo com a composição teórica.

#### 4.3.2.4. Ensaio de Desagregação

Os comprimidos matriciais das diversas formulações em estudo foram sujeitos a ensaios de desagregação, tendo-se verificado resultados bastante diversificados, consoante o polímero utilizado (Tabelas IV-10 e IV-11). Particularmente interessante foi observar que, em todas as formulações que continham a MC25 como agente gelificante – A1, A2, B1 e B2 – a desagregação ocorria na primeira hora de ensaio.

Na verdade, existem estudos que recomendam a não utilização deste polímero para preparar comprimidos matriciais, dado que a camada gelificada não adere ao comprimido, separando-se mesmo com agitação moderada, situação que também tivemos ocasião de observar (Buri e Doelker, 1980; Mitchell *et al.*, 1993, 1993a).

**Tabela IV-10.** Resultados dos ensaios de desagregação dos comprimidos de IBP.

| Formulações | Tempo de desagregação                 |
|-------------|---------------------------------------|
| A1          | Desagregaram totalmente (60 minutos)  |
| A2          | Desagregaram totalmente (60 minutos)  |
| A3          | Desagregaram parcialmente (> 8 horas) |
| A4          | Desagregaram parcialmente (> 8 horas) |
| A5          | Não desagregaram (> 8 horas)          |
| A6          | Não desagregaram (> 8 horas)          |
| A7          | Não desagregaram (> 8 horas)          |
| A8          | Não desagregaram (> 8 horas)          |

---

**Tabela IV-11.** Resultados dos ensaios de desagregação dos comprimidos de KTP.

| <b>Formulações</b> | <b>Tempo de desagregação</b>          |
|--------------------|---------------------------------------|
| <b>B1</b>          | Desagregaram totalmente (60 minutos)  |
| <b>B2</b>          | Desagregaram totalmente (60 minutos)  |
| <b>B3</b>          | Desagregaram parcialmente (> 8 horas) |
| <b>B4</b>          | Desagregaram parcialmente (> 8 horas) |
| <b>B5</b>          | Não desagregaram (> 8 horas)          |
| <b>B6</b>          | Não desagregaram (> 8 horas)          |
| <b>B7</b>          | Não desagregaram (> 8 horas)          |
| <b>B8</b>          | Não desagregaram (> 8 horas)          |

#### **4. 3. 2. 5. Ensaios de Intumescimento**

Como descrito anteriormente, a capacidade de um polímero absorver água, hidratar e formar uma camada viscosa gelatinosa na superfície e, progressivamente, através de poros microscópicos para o interior da matriz é apontada por muitos autores como sendo a característica fundamental que um agente gelificante deve apresentar para ser utilizado na preparação de sistemas de libertação prolongada, em particular de comprimidos matriciais (Korsmeyer e Peppas, 1981; Gander *et al.*, 1986; Davidson e Peppas, 1986; Wan *et al.*, 1993).

Tal como foi referido nos ensaios de desagregação, a natureza e viscosidade do polímero, desempenham um papel relevante nos processos de intumescimento. Os polímeros possuem diferentes graus de substituição contendo grupos hidrofílicos e hidrofóbicos e, estes influenciam o seu comportamento; quanto maior for a hidrofília do polímero maior será a velocidade de intumescimento (Baumgartner *et al.*, 2005; 2006).

Os resultados obtidos nos ensaios de intumescimento estão representados nas Figuras IV-5 e IV-6.

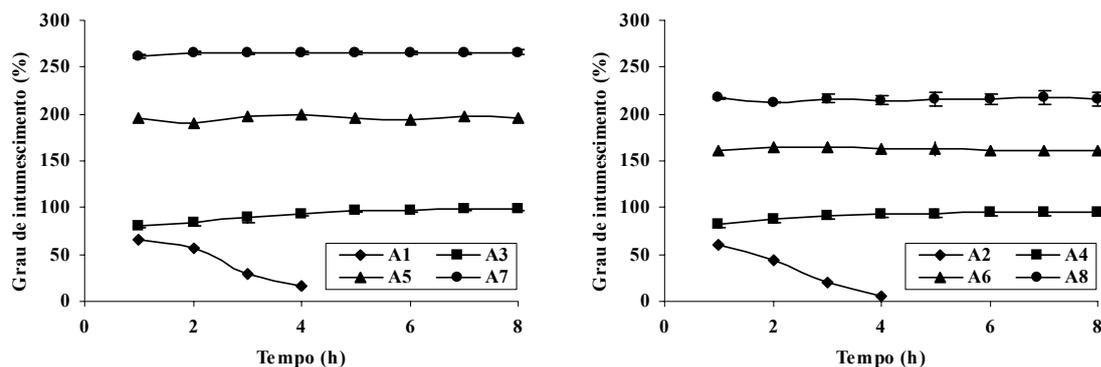


Figura IV-5. Perfis de intumescimento das formulações de IBP (A1-A8).

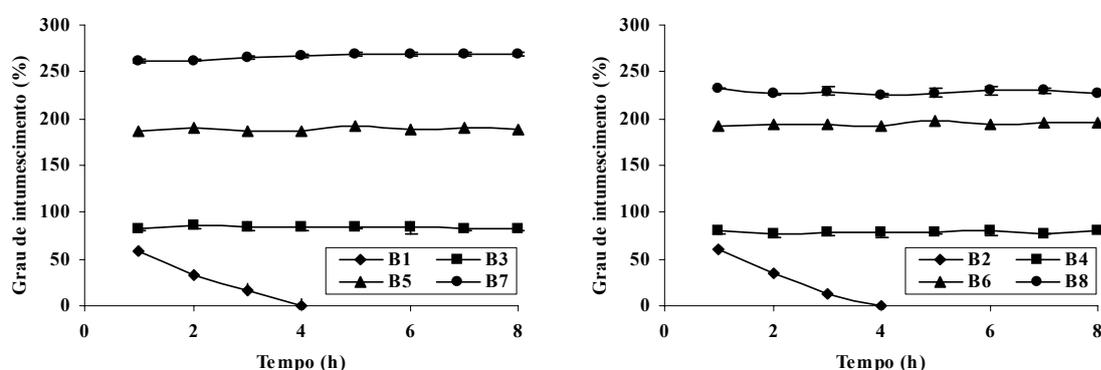


Figura IV-6. Perfis de intumescimento das formulações de KTP (B1-B8).

Analisando os diferentes perfis de intumescimento, foi possível verificar que as formulações A1, A2, A3 e A4 para o IBP e B1, B2, B3 e B4 no caso do KTP, em cuja composição figuram a MC25 ou HPC, foi notória a pouca capacidade em absorver a água e, conseqüentemente revelam um grau de intumescimento muito baixo em relação às formulações que continham a HPMC K15M ou HPMC K100M como agente gelificante – (A5, A6, A7 e A8) e (B5, B6, B7 e B8), respectivamente.

Particularmente, no caso das matrizes de MC25, estes resultados podem ser explicados pela ausência de grupos hidroxipropoxilo na estrutura, o que torna este polímero menos hidrofílico em relação aos demais estudados (Kumar e Banker, 1993). Aproximadamente 1 hora depois do início do ensaio, foi observada uma desagregação gradual destas matrizes dando

origem a perfis com declives negativos (Figuras IV-5 e IV-6). De facto, vários estudos sugerem que a ausência destes grupos, dificulta uma interacção com as moléculas de água – por conseguinte, poucas ligações de hidrogénio ocorrem, ao contrário do verificado para todas as outras matrizes contendo HPC ou HPMC. Assim, poucas moléculas de água penetram no interior das matrizes de MC25, em relação aos demais polímeros investigados, porque ocorre uma precoce erosão das matrizes (Kumar e Banker, 1993).

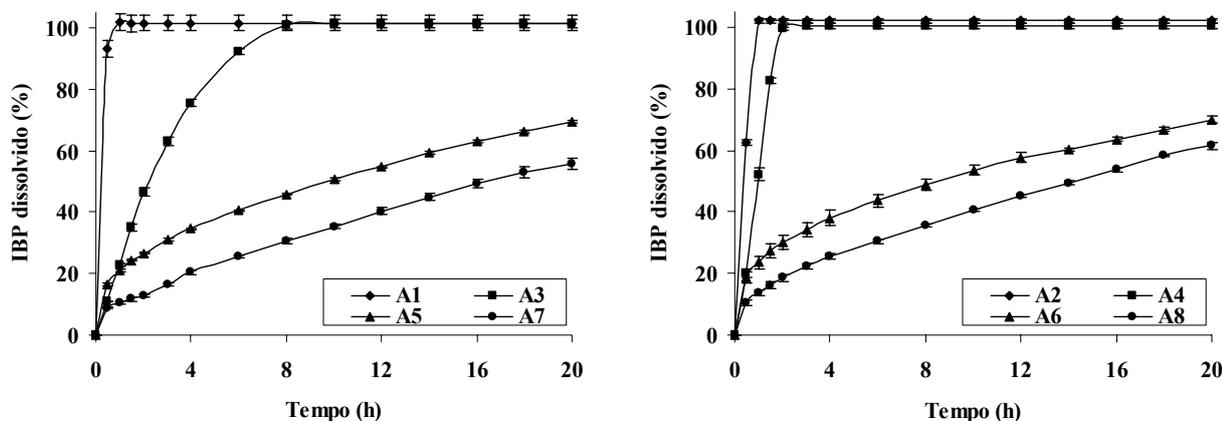
As formulações contendo HPC evidenciaram uma hidratação baixa, mesmo quando expostas ao meio aquoso e por longos períodos de tempo. Com efeito, Roy e Rodera (2002) calcularam a constante da cinética de intumescimento para este polímero ( $k = 2,47$ ), de acordo com o modelo de Vergnaud (1993), e concluíram que o baixo valor obtido pode ser explicado pela ausência de um «*burst effect*» no processo de intumescimento do polímero. Os resultados obtidos no presente estudo, estão em concordância com os referidos por estes autores, apesar do uso de diferentes formulações e condições de preparação (ex. formulações de HPC/IBP não evidenciaram um intumescimento depois de 6 horas) como também foi evidenciado no estudo de Nerurkar e col. (2005). Contudo, a hipótese de um comportamento constante na cinética de intumescimento não pode ser considerado igual para todas matrizes de HPC, uma vez que em muitos casos depende da relação fármaco/polímero.

Relativamente às formulações contendo HPMC (K15M ou K100M), os perfis de intumescimentos obtidos, evidenciaram claramente uma elevada capacidade de hidratação, que foi observada logo após 1 hora de exposição na solução tampão de fosfato de sódio 0,02M a pH 7,2. O elevado grau de intumescimento observado nestas formulações, é explicado pela presença de grupos hidroxipropoxilo, que as torna mais hidrófilas do que as de MC25 ou HPC – mais moléculas de água penetram nas matrizes de HPMC, resultando numa hidratação mais elevada e uma estrutura gelificada. Estes resultados estão de acordo com os obtidos anteriormente por outros autores (Cheong *et al.*, 1992). Adicionalmente, observou-se

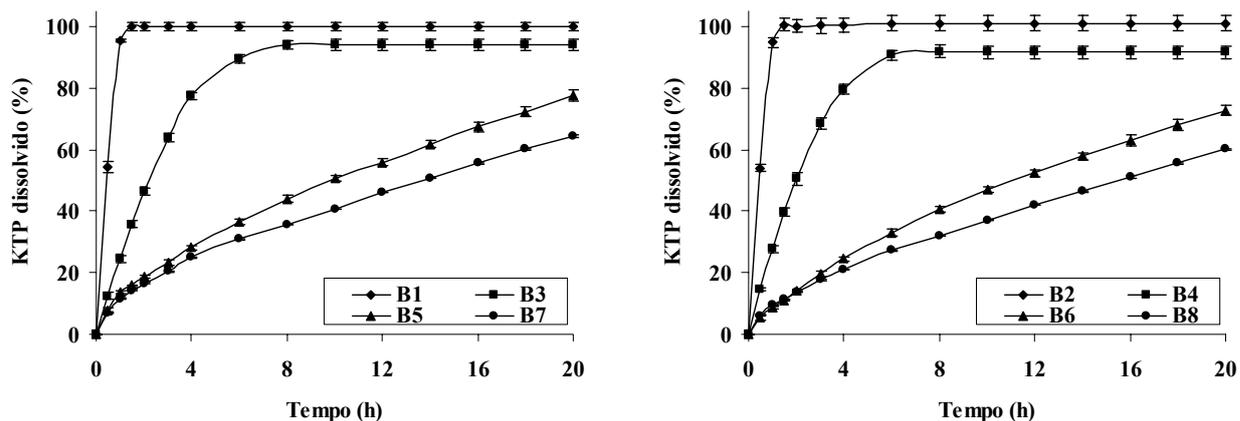
dependência do intumescimento das matrizes em função do tipo de diluente utilizado nas formulações. Na realidade, matrizes contendo o sistema HPMC/ $\beta$ -CD evidenciaram um menor grau de intumescimento quando comparadas com os sistemas de HPMC/LAC (Figuras IV-5 e IV-6). Este facto pode ser justificado pelas características de porosidade que os diluentes conferem às diferentes matrizes. Valores superiores das formulações contendo LAC (A1, A3, A5, A7, B1, B3, B5 e B7) correspondem a uma maior penetração de água. Importa realçar que o intumescimento depende fundamentalmente do grau de viscosidade e da concentração do polímero incorporado na formulação a desenvolver.

#### 4.3.2.6. Ensaio de Dissolução

Os perfis de dissolução de todas as formulações estudadas no suco entérico artificial (pH 7,2) contendo os diferentes tipos de polímeros, estão representados nas Figuras IV-7 e IV-8. A análise dos perfis de dissolução permitiu constatar que, o tipo de polímero e o grau de viscosidade tiveram uma influência significativa no processo de libertação de fármacos e, estatisticamente foram observadas diferenças notáveis entre as formulações estudadas ( $P < 0,05$ ).



**Figura IV-7.** Perfis de dissolução das formulações de IBP contendo LAC (A1, A3, A5 e A7) e  $\beta$ -CD (A2, A4, A6 e A8).

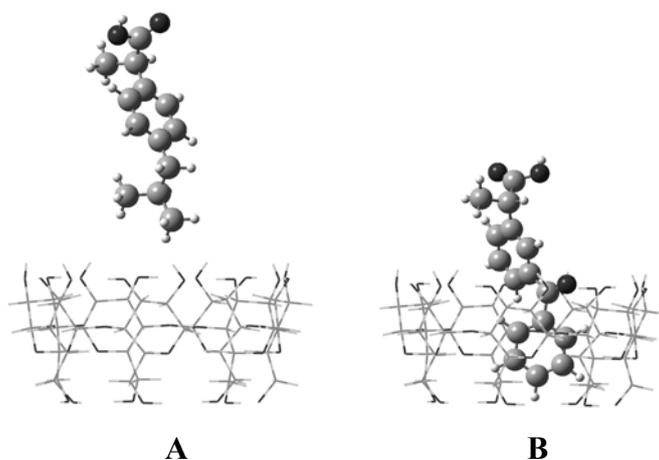


**Figura IV-8.** Perfis de dissolução das formulações de KTP contendo LAC (B1, B3, B5 e B7)  $\beta$ -CD (B2, B4, B6 e B8).

Como pode ser observado nas Figuras IV-7 e IV-8, nas formulações contendo MC25 – A1, A2, B1 e B2 – ocorreu uma rápida dissolução do IBP ou KTP devido à desagregação total do comprimido e, praticamente todo o fármaco foi dissolvido ao fim de 1 hora, o que vem confirmar os resultados previamente obtidos nos ensaios de *desagregação e intumescimento*, facto que conduziu à exclusão destas formulações para análises posteriores, nomeadamente de *cinética de libertação*.

Por outro lado, no caso das formulações de IBP – A3 e A4 – foi observado um comportamento interessante na libertação do fármaco, bastante dependente do tipo de diluente utilizado – LAC ou  $\beta$ -CD. Com efeito, enquanto na formulação A3, o IBP foi dissolvido completamente ao fim de 6 horas, na formulação A4 a libertação foi total ao fim de 2 horas. Contrariamente, as formulações de KTP – B3 e B4 – obtiveram-se resultados semelhantes tanto para LAC como  $\beta$ -CD a libertação foi quase total ao fim de 5 horas. Esta ocorrência, provavelmente está relacionada com o processo de inclusão, esquematizado na Figura IV-9 (Monti *et al.*, 1998). De facto, a inclusão na cavidade da  $\beta$ -CD é, de forma geral, levada a cabo preferencialmente pelo anel aromático da molécula hóspede (Amado e Ribeiro-Claro, 2000). Este processo é favorável para a molécula de KTP, mas não para a do IBP que contém

um grupo isobutilíco volumoso substituído na posição *para* do anel que impede o processo de inclusão (Figura IV-9).



**Figura IV-9.** Representação esquemática do processo de inclusão de IBP:β-CD (A), KTP:β-CD (B).

Na verdade, Braga e col. (2003), estudaram o complexo de inclusão β-CD:IBP tendo verificado que a razão estequiométrica é 2:1 e a correspondente estrutura cristalina consiste numa forma dimérica da β-CD com o grupo residual isobutilíco do IBP localizado na região intermédia.

Estudos anteriores tinham já concluído que a presença de ciclodextrinas, em sistemas de libertação contendo HPMC, pode influenciar o mecanismo de libertação de fármacos (Bibby *et al.*, 2000). Os resultados agora apresentados corroboram essas conclusões. De facto, nas formulações contendo IBP quando se utiliza a β-CD como diluente, os perfis de libertação são ligeiramente mais elevados quando comparados com os das matrizes que contêm LAC. Porém, tal situação não é extensiva às matrizes de KTP, onde foram obtidos perfis de libertação mais elevados com a LAC do que com a β-CD, devido ao processo de inclusão como ilustrado anteriormente na Figura IV-9.

Estes resultados estão em perfeita concordância com os anteriormente obtidos por outros autores, que prepararam matrizes hidrófilas constituídas por KTP-LAC-HPMC K4M e

KTP-( $\beta$ -CD)-HPMC K4M e verificaram que as matrizes continham LAC evidenciaram de perfis de libertação mais elevados em relação aquelas que apresentavam  $\beta$ -CD (Sangalli *et al.*, 2001). Segundo estes autores, o comportamento observado é atribuído à capacidade limitada dos complexos volumosos KET/ $\beta$ -CD de se difundirem. Estes complexos, podem formar-se *in situ* após penetração de água na matriz. O transporte destes complexos, que têm maior peso e tamanho molecular do que o p.a; pode ser prejudicado pelo relativamente pequeno tamanho da rede macromolecular devido ao entrelaçamento das cadeias hidrofílicas poliméricas intumescidas. O parâmetro dimensional da rede é, de qualquer forma, mais pequeno do que os poros originais presentes ou gerados pela libertação dos componentes solúveis dos sistemas inertes. Isto pode ser a razão pela qual  $\beta$ -CD é muito mais eficiente no aumento do grau de libertação de substância activa das matrizes inertes do que das hidrofílicas.

Relativamente às formulações contendo HPMC K15M ou HPMC K100M para IBP ou KTP (A5-A8 e B5-B8), os resultados demonstram claramente que a percentagem de fármaco dissolvida é principalmente influenciada pela viscosidade dos polímeros. Foi observado um efeito retardante na libertação dos fármacos a partir destes polímeros, que é explicado pelos resultados obtidos para *viscosidade, desagregação e intumescimento*. Verificou-se nitidamente que durante as 20 horas de ensaio, apenas 60% a 70% de IBP foi libertado a partir de formulações contendo HPMC K15M e 56% a 62% para as que continham HPMC K100M. Resultados semelhantes foram observados para as matrizes de KTP.

#### **4. 3. 2. 6. 1. Avaliação dos Parâmetros de Dissolução**

Os parâmetros de libertação podem ser uma ferramenta importante na interpretação quantitativa dos valores obtidos experimentalmente. Assim, procedeu-se ao cálculo de alguns desses parâmetros, designadamente:  $t_{25\%}$ ,  $t_{50\%}$ , ED, MDT, Área Sob Curva (AUC – *Area Under Curve*).

Os resultados dos parâmetros de libertação calculados para as matrizes, são apresentados nas Tabelas IV-12 e IV-13. Devido à rápida libertação de IBP ou KTP nas formulações A1, A2, B1 e B2 não foram calculados esses parâmetros.

**Tabela IV-12.** Parâmetros de dissolução dos comprimidos de IBP<sup>a</sup>.

| Formulações | t <sub>25%</sub><br>(h) | t <sub>50%</sub><br>(h) | ED <sub>20h</sub><br>(%) | MDT<br>(h) <sup>a</sup> | AUC     | PD <sub>20h</sub><br>(%) |
|-------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|--------------------------|
| A3          | 1,10                    | 2,18                    | 87,55 ± 0,70             | 1,84 ± 0,02             | 1750,84 | 101,36 ± 1,20            |
| A4          | 0,60                    | 0,97                    | 95,64 ± 0,95             | 0,84 ± 0,01             | 1912,89 | 100,31 ± 0,92            |
| A5          | 1,34                    | 9,45                    | 48,29 ± 0,35             | 7,36 ± 0,04             | 965,76  | 68,38 ± 0,55             |
| A6          | 1,36                    | 8,19                    | 50,55 ± 1,25             | 6,81 ± 0,13             | 1010,98 | 70,02 ± 1,29             |
| A7          | 6,59                    | 16,59                   | 34,35 ± 0,83             | 9,36 ± 0,02             | 686,91  | 55,89 ± 1,82             |
| A8          | 3,94                    | 14,11                   | 39,20 ± 0,67             | 8,66 ± 0,13             | 783,93  | 61,48 ± 1,02             |

<sup>a</sup>Cada valor representa a média ± dp (n = 6); PD<sub>20h</sub> = Percentagem de IBP dissolvido até 20 horas.

**Tabela IV-13.** Parâmetros de dissolução dos comprimidos de KTP<sup>a</sup>.

| Formulações | t <sub>25%</sub><br>(h) | t <sub>50%</sub><br>(h) | ED <sub>20h</sub><br>(%) | MDT<br>(h) <sup>a</sup> | AUC     | PD <sub>20h</sub><br>(%) |
|-------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|--------------------------|
| B3          | 1,03                    | 2,15                    | 81,63 ± 0,94             | 1,58 ± 0,02             | 1632,57 | 92,06 ± 1,15             |
| B4          | 0,87                    | 1,90                    | 82,15 ± 1,29             | 1,80 ± 0,02             | 1642,91 | 91,60 ± 1,41             |
| B5          | 4,41                    | 10,91                   | 43,96 ± 0,76             | 7,62 ± 0,07             | 879,18  | 76,71 ± 1,79             |
| B6          | 3,59                    | 10,72                   | 47,81 ± 0,68             | 8,63 ± 0,18             | 956,16  | 72,80 ± 0,89             |
| B7          | 5,47                    | 16,22                   | 35,97 ± 0,73             | 9,11 ± 0,04             | 719,33  | 64,48 ± 0,34             |
| B8          | 4,83                    | 15,44                   | 39,49 ± 1,13             | 9,58 ± 0,07             | 789,75  | 60,13 ± 0,62             |

<sup>a</sup>Cada valor representa a média ± dp (n = 6); PD<sub>20h</sub> = Percentagem de IBP dissolvido até 20 horas.

As matrizes constituídas por HPMC (K15M ou K100M), na concentração utilizada nas formulações, apresentaram valores de ED muito baixos. Por outro lado, as matrizes contendo HPC (A3, A4, B3 e B4) evidenciaram valores de t<sub>25%</sub>, t<sub>50%</sub> e MDT muito baixos e valores de ED<sub>20h</sub> e AUC bastante elevados. A aplicação do teste de *Bonferroni* aos parâmetros de dissolução indicou a existência de uma diferença significativa entre as diferentes formulações estudadas (*P* <0,05). Foi possível verificar, que os valores de MDT podem caracterizar os

processos de libertação de fármacos e a eficácia de retardamento do polímero – um valor de MDT elevado indica uma maior capacidade do polímero em libertar lentamente o fármaco, verificando-se assim que os parâmetros de dissolução estão estreitamente relacionados com a natureza do polímero e a concentração deste na formulação.

#### **4. 3. 2. 6. 2. Cinética de Libertação dos Fármacos**

Os valores que exprimem os ajustes dos perfis de dissolução aos modelos apresentados na Tabela IV-3 podem ser encontrados nas Tabelas IV-14 e IV-15. Os resultados relativos às matrizes contendo MC25 (A1, A2, B1 e B2) não foram calculados, devido a rápida libertação dos fármacos verificado nestas formulações.

Para o caso das formulações A3 e A4, os expoentes de libertação  $n$  foram determinados como sendo 0,865 e 1,242, respectivamente (Tabela IV-14). Estes valores confirmam a dependência, anteriormente mencionada, do mecanismo de libertação de IBP em função do tipo de diluente para as matrizes que contêm HPC. Não obstante, para estes sistemas foram obtidos alguns resultados contraditórios – para A3, embora o valor de  $n = 0,865$  aponte para um mecanismo de libertação anómalo ou não-Fickiano, o modelo de Higuchi (Fickiano) apresentou um ajuste adequado ( $R^2 = 0,9965$ ). No caso de A4, o  $n = 1,242$ , indicou um mecanismo de transporte super Caso II; mas, o modelo de ordem zero também conduziu a um ajuste bastante bom ( $R^2 = 0,9991$ ).

**Tabela IV-14.** Resultados da linearização dos perfis de libertação de IBP segundo os vários modelos utilizados\*.

| Formulações | Ordem zero                             |                           | Ordem um                             |                           | Higuchi                                  |                           | Korsmeyer-Peppas                        |                  |                           |
|-------------|--|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|---|------------------|---------------------------|
|             | K <sub>0</sub><br>(% h <sup>-1</sup> ) | R <sup>2</sup>            | K <sub>1</sub><br>(h <sup>-1</sup> ) | R <sup>2</sup>            | K <sub>H</sub><br>(% h <sup>-1/2</sup> ) | R <sup>2</sup>            | K <sub>KP</sub><br>(% h <sup>-n</sup> ) | n                | R <sup>2</sup>            |
| A3          | 19,801<br>(0,519)                      | 0,9846<br>(0,0031)        | 0,433<br>(0,029)                     | <b>0,9946</b><br>(0,0003) | 53,480<br>(1,470)                        | <b>0,9965</b><br>(0,0005) | 25,505<br>(0,638)                       | 0,865<br>(0,003) | <b>0,9905</b><br>(0,0023) |
| A4          | 61,729<br>(1,505)                      | <b>0,9991</b><br>(0,0001) | 1,191<br>(0,015)                     | 0,9721<br>(0,0010)        | 107,786<br>(2,675)                       | 0,9897<br>(0,0009)        | 51,721<br>(2,084)                       | 1,242<br>(0,027) | <b>0,9975</b><br>(0,0003) |
| A5          | 2,513<br>(0,031)                       | 0,9690<br>(0,0005)        | 0,036<br>(0,001)                     | <b>0,9903</b><br>(0,0005) | 14,060<br>(0,174)                        | <b>0,9990</b><br>(0,0001) | 19,335<br>(0,314)                       | 0,423<br>(0,006) | <b>0,9970</b><br>(0,0002) |
| A6          | 2,363<br>(0,166)                       | 0,9418<br>(0,0190)        | 0,033<br>(0,003)                     | 0,9707<br>(0,0156)        | 13,355<br>(0,895)                        | <b>0,9948</b><br>(0,0053) | 23,013<br>(2,623)                       | 0,369<br>(0,040) | <b>0,9974</b><br>(0,0012) |
| A7          | 2,424<br>(0,119)                       | <b>0,9926</b><br>(0,0010) | 0,034<br>(0,002)                     | <b>0,9991</b><br>(0,0002) | 14,097<br>(0,683)                        | <b>0,9923</b><br>(0,0008) | 8,056<br>(0,399)                        | 0,650<br>(0,024) | <b>0,9982</b><br>(0,0002) |
| A8          | 2,471<br>(0,032)                       | <b>0,9908</b><br>(0,0021) | 0,035<br>(0,001)                     | <b>0,9980</b><br>(0,0004) | 13,861<br>(0,264)                        | <b>0,9922</b><br>(0,0016) | 11,660<br>(0,707)                       | 0,550<br>(0,020) | <b>0,9950</b><br>(0,0019) |

\*Cada valor em parêntesis representa a média ± dp (n = 6); R<sup>2</sup> é o coeficiente de correlação; melhores resultados em negrito.

**Tabela IV-15.** Resultados da linearização dos perfis de libertação de KTP segundo os vários modelos utilizados\*.

| Formulações | Ordem zero                             |                           | Ordem um                             |                           | Higuchi                                  |                           | Korsmeyer-Peppas                        |                  |                           |
|-------------|--|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|---|------------------|---------------------------|
|             | K <sub>0</sub><br>(% h <sup>-1</sup> ) | R <sup>2</sup>            | K <sub>1</sub><br>(h <sup>-1</sup> ) | R <sup>2</sup>            | K <sub>H</sub><br>(% h <sup>-1/2</sup> ) | R <sup>2</sup>            | K <sub>KP</sub><br>(% h <sup>-n</sup> ) | n                | R <sup>2</sup>            |
| B3          | 21,356<br>(0,917)                      | <b>0,9904</b><br>(0,0032) | 0,408<br>(0,035)                     | <b>0,9952</b><br>(0,0023) | 52,532<br>(2,279)                        | <b>0,9962</b><br>(0,0019) | 28,203<br>(1,251)                       | 0,816<br>(0,013) | <b>0,9966</b><br>(0,0015) |
| B4          | 19,752<br>(0,676)                      | <b>0,9924</b><br>(0,0011) | 0,390<br>(0,024)                     | <b>0,9941</b><br>(0,0021) | 51,675<br>(1,755)                        | <b>0,9971</b><br>(0,0011) | 25,453<br>(1,230)                       | 0,842<br>(0,007) | <b>0,9974</b><br>(0,0005) |
| B5          | 3,502<br>(0,089)                       | 0,9871<br>(0,0007)        | 0,056<br>(0,002)                     | <b>0,9991</b><br>(0,0002) | 18,609<br>(0,483)                        | <b>0,9958</b><br>(0,0009) | 12,047<br>(0,414)                       | 0,621<br>(0,011) | <b>0,9990</b><br>(0,0004) |
| B6          | 3,257<br>(0,070)                       | 0,9817<br>(0,0066)        | 0,056<br>(0,002)                     | <b>0,9987</b><br>(0,0008) | 19,084<br>(0,395)                        | <b>0,9988</b><br>(0,0007) | 9,884<br>(0,480)                        | 0,671<br>(0,018) | <b>0,9977</b><br>(0,0020) |
| B7          | 2,718<br>(0,032)                       | <b>0,9933</b><br>(0,0002) | 0,040<br>(0,001)                     | <b>0,9985</b><br>(0,0001) | 15,463<br>(0,181)                        | <b>0,9918</b><br>(0,0002) | 9,926<br>(0,209)                        | 0,621<br>(0,009) | <b>0,9978</b><br>(0,0011) |
| B8          | 2,524<br>(0,058)                       | <b>0,9928</b><br>(0,0018) | 0,037<br>(0,001)                     | <b>0,9985</b><br>(0,0003) | 14,974<br>(0,322)                        | <b>0,9947</b><br>(0,0015) | 8,446<br>(0,377)                        | 0,651<br>(0,017) | <b>0,9989</b><br>(0,0005) |

\*Cada valor em parêntesis representa a média ± dp (n = 6); R<sup>2</sup> é o coeficiente de correlação; melhores resultados em negrito.

Estas discrepâncias estão, provavelmente, relacionadas com a rápida libertação do fármaco (*burst effect*) a partir dos comprimidos matriciais, que é corroborado pelos valores altos de  $K_{KP}$  obtidos para estas formulações (Tabela IV-14). O facto da HPC poder formar uma fase líquida cristalina, também pode ser responsável por este comportamento pouco comum (Vázquez, 1992; Wang *et al.*, 2003). Tendo em atenção os valores de  $n$  obtidos para as formulações A5 e A6, pode deduzir-se que o IBP é transportado pelo mecanismo de difusão. Estes resultados são largamente confirmados com o ajuste do modelo de Higuchi a excelentes coeficientes de determinação.

Relativamente às formulações B3 e B4, aplicando a equação de Korsmeyer-Peppas e de acordo com os valores de  $n$  iguais a 0,816 e 0,842 (Tabela IV-15), pode concluir-se que o mecanismo de transporte de KTP, foi o anómalo. Apesar destes valores apontarem para este tipo de mecanismo de libertação, os modelos de ordem um e Higuchi evidenciaram ajustes de boa qualidade, tendo por base os coeficientes de determinação que foram superiores a 0,99.

As formulações B5 e B6, com valores de  $n$  que variaram entre 0,621 e 0,671, apontam para o transporte anómalo. Este mesmo comportamento foi observado para às formulações A7, A8, B7 e B8, o que evidencia uma conjugação de mecanismos de difusão e de relaxamento das macromoléculas (muitas vezes denominada difusão anómala). Para estes sistemas, todos os modelos cinéticos estudados demonstraram um bom ajuste ( $R^2 > 0.99$ ), em particular o modelo de ordem um.

De um modo geral, as formulações de IBP apresentaram diferentes cinéticas de libertação em função do tipo de polímero, enquanto que as matrizes de KTP exibiram um mecanismo de libertação anómalo ou não Fickiano.

#### 4. 4. Conclusões

Estas discrepâncias estão, provavelmente, relacionadas com a rápida libertação do fármaco (*burst effect*) a partir dos comprimidos matriciais, que é corroborado pelos valores altos de  $K_{KP}$  obtidos para estas formulações (Tabela IV-14). O facto da HPC poder formar uma fase líquida cristalina, também pode ser responsável por este comportamento pouco comum (Vázquez, 1992; Wang *et al.*, 2003). Tendo em atenção os valores de  $n$  obtidos para as formulações A5 e A6, pode deduzir-se que o IBP é transportado pelo mecanismo de difusão. Estes resultados são largamente confirmados com o ajuste do modelo de Higuchi a excelentes coeficientes de determinação.

Relativamente às formulações B3 e B4, aplicando a equação de Korsmeyer-Peppas e de acordo com os valores de  $n$  iguais a 0,816 e 0,842 (Tabela IV-15), pode concluir-se que o mecanismo de transporte de KTP, foi o anómalo. Apesar destes valores apontarem para este tipo de mecanismo de libertação, os modelos de ordem um e Higuchi evidenciaram ajustes de boa qualidade, tendo por base os coeficientes de determinação que foram superiores a 0,99.

As formulações B5 e B6, com valores de  $n$  que variaram entre 0,621 e 0,671, apontam para o transporte anómalo. Este mesmo comportamento foi observado para às formulações A7, A8, B7 e B8, o que evidencia uma conjugação de mecanismos de difusão e de relaxamento das macromoléculas (muitas vezes denominada difusão anómala). Para estes sistemas, todos os modelos cinéticos estudados demonstraram um bom ajuste ( $R^2 > 0.99$ ), em particular o modelo de ordem um.

## Referências Bibliográficas

- AHLNECK, C. e ZOGRAFI, G. - The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. **Int. J. Pharm.** 62 (1990) 87-95.
- ADLER, J. [et al.] - A method for quantifying differential expansion within hydrating hydrophilic matrices by tracking embedded fluorescent microspheres. **J. Pharm. Sci.** 88 (1999) 371-377.
- ALDERMAN, D.A. - A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms. **Int. J. Pharm. Techn. & Prod. Manuf.** 5 (1984) 1-9.
- AMADO, A.M. e RIBEIRO-CLARO, P.J.A. - Selection of substituted benzaldehyde conformers by the cyclodextrin inclusion process: a Raman spectroscopic study. **J. Raman Spectrosc.** 31 (2000) 971-978.
- AULTON, M.E. - *Pharmaceutics – The Science of dosage form design*. 2<sup>nd</sup> Edition, 2002.
- BAMBA, M. [et al.] - Release mechanisms in gelforming sustained release preparations. **Int. J. Pharm.** 2 (1979) 307-315.
- BAUMGARTNER, S. [et al.] - Physical and technological parameters influencing floating properties of matrix tablets based on cellulose ethers. **STP Pharma Sci.** 8 (1998) 285-290.
- BAUMGARTNER, S. [et al.] - Quantitative evaluation of polymer concentration profile during swelling of hydrophilic matrix tablets using <sup>1</sup>H NMR and MRI methods. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 59 (2005) 299-306.
- BAUMGARTNER, S. [et al.] - Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug release from their matrix tablets. **Eur. J. Pharm. Sci.** 27 (2006) 375-383.
- BI, Y. X. [et al.] - Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 25 (1999) 571-581.
- BIBBY, D.C. [et al.] - Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems. **Int. J. Pharm.** 197 (2000) 1-11.
- BONFERONI, M.C. [et al.] - Characterization of three hydroxypropylmethylcellulose substitution types: rheological properties and dissolution behaviour. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 41 (1995) 242-246.
- BRAGA, S.S. [et al.] - Solid state inclusion compound of S-ibuprofen in  $\beta$ -cyclodextrin: structure and characterisation. **New. J. Chem.** 3 (2003) 597-601.
- BURI, P. e DOELKER, E. - Formulation des comprimés à libération prolongée II. Matrices hydrophiles. **Pharm. Acta Helv.** 55 (1980) 189-197.
- CHEONG, L.W.S. [et al.] - Relationship between polymer viscosity and drug release release from a matrix system. **Pharm. Res.** 9 (1992) 1510-1514.
- COLOMBO, P. [et al.] - Drug diffusion from movement is important factor in drug release control from swellable matrix tablets. **J. Pharm. Sci.** 84 (1995) 991-997.
- COLOMBO, P. [et al.] - Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. **J. Control. Rel.** 39 (1996) 231-237.
- COLOMBO, P. [et al.] - Drug release from swelling-controlled systems. In *Handbook of Pharmaceutical Controlled-Release Technology*; Wise, D.L., Ed.; Marcel Dekker Inc: New York, 2000, p: 189-209.
- CORRIGAN, O.I. [et al.] - Influence buffer of composition on ketoprofen release from ER products and in vitro-in vivo correlation. **Int. J. Pharm.** 254 (2003) 147-154.

- CRISON, J.R. - Developing dissolution tests for modified release dosage forms: general considerations. *Dissol. Tech.* 1999, 6. Disponível em: [www.dissolutiontech.com](http://www.dissolutiontech.com).
- DABBAGH, M.A. [et al.] - Effects of polymerhydrophilic polymers particle size, compaction pressure and on drug release from matrices containing ethylcellulose. **Int. J. Pharm.** 140 (1996) 85-95.
- DAHL, T.C. [et al.] - Influence of physico-chemical properties of hydroxypropylmethylcellulose on naproxen release from sustained release matrix tablets. **J. Control. Rel.** 14 (1990) 1-10.
- DAVIDSON, G.W.R. e PEPPAS, N.A. - Solute and penetrant diffusion in swellable polymers V. Relaxation-controlled transport in p (HEMA-co-MMA) copolymers. **J. Control. Rel.** 3 (1986) 243-258.
- EBUBE, N.K. e JONES, A.B. - Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers. **Int. J. Pharm.** 272 (2004) 19-27.
- EFENTAKIS, M. [et al.] - Effects of excipients on swelling and drug release from compressed matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 23 (1997) 107-112.
- EL-ARINI, S.K. e LEUENBERGER, H. - Dissolution properties of Prazinquantel- $\beta$ -cyclodextrin systems. **Pharm. Dev. Tech.** 1 (1996) 307-315.
- EL-ARINI, S.K. e LEUENBERGER, H. - Dissolution properties of Prazinquantel-PVP systems. **Pharm. Acta Helv.** 73 (1998) 89-94.
- EUROPEAN PHARMACOPOEIA (Eur. Ph.) - 5<sup>th</sup> edition. Council of Europe, Strasbourg, 2005.
- FEELY, L.C. e DAVIS, S.S. - Influence of surfactants on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. **Int. J. Pharm.** 41 (1988) 83-90.
- FELL, J.T. e NEWTON, J.M. - Determination of tablet strength by diametral-compression test. **J. Pharm. Sci.** 59 (1970) 688-691.
- FORD, J. e MITCHELL, K. - Thermal analysis of gels and matrix tablets containing cellulose ethers. **Thermochim. Acta** 248 (1995) 329-345.
- FORD, J. L. [et al.] - Dissolution of a poorly water soluble drug, indomethacin, from hydroxypropylmethylcellulose controlled release tablets. **J. Pharm. Pharmacol.** 37-supplement (1985) 33P.
- FORD, J. L. [et al.] - Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropylmethylcellulose matrices. **Int. J. Pharm.** 24 (1985a) 327-338.
- FORD, J. L. [et al.] - Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose. **Int. J. Pharm.** 24 (1985b) 339-350.
- FORD, J.L. [et al.] - Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose. **Int. J. Pharm.** 40 (1987) 223-234.
- FORD, J.L. - Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets. **Int. J. Pharm.** 179 (1999) 209-228.
- FPVIII (FARMACOPEIA PORTUGUESA VIII) - Edição Oficial, Ministério da Saúde, Infarmed: Lisboa, Volume I. 2005.
- FYFE, C.A. e BLAZED, A.I. - Investigation of hydrogel formation from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) by NMR spectroscopy and NMR imaging techniques. **Macromolecules** 30 (1997) 6230-6237.
- GANDER, B. [et al.] - Matrices à libération contrôlée par le gonflement du polymère. Part II: Préparation des systèmes médicamenteux et analyse de la cinétique de libération. **Pharm. Acta Helv.** 61 (1986) 178-184.

- GAO, P. [*et al.*] - Swelling of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. 2. Mechanistic study of the influence of formulation variables on matrix performance and drug release. **J. Pharm. Sci.** 85 (1996) 732-740.
- GIBALDI, M. e FELDMAN, S. - Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations-theoretical considerations and application nondisintegrating dosage forms. **J. Pharm. Sci.** 56 (1967) 1238-1242.
- GUSTAFSSON, C. [*et al.*] - Characterisation of particle properties and compaction behaviour of hydroxypropylmethylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. **Eur. J. Pharm. Sci.** 9 (1999) 171-184.
- HANCOCK, B.C. [*et al.*] - The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. **Int. J. Pharm.** 148 (1997) 1-21.
- HATAKEYAMA, H. e HATAKEYAMA, T. - Interaction between water and hydrophilic polymers. **Thermochimica Acta** 308 (1998) 3-22.
- HENG, P.W.S. [*et al.*] - Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets. **J. Control. Rel.** 76 (2001) 39-49.
- HIGGINIS, J.D. [*et al.*] - Ibuprofen: In Florey, K. (Ed.) Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 27. New York: Academic Press, 2001, p: 265-299.
- HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. **J. Pharm. Sci.** 50 (1961) 874-875.
- HIGUCHI, T. - Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. **J. Pharm. Sci.** 52 (1963) 1145-1149.
- JACHOWICZ, R. - Solid dispersion of ketoprofen in pellets. **Int. J. Pharm.** 206 (2000) 13-21.
- KARASULU, H.Y. [*et al.*] - Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 49 (2000) 177-182.
- KARASULU, H.Y. e ERTAN, G. - Different geometric shaped hydrogel theophylline tablets: statistical approach for estimating drug release. **Il farmaco** 57 (2002) 939-945.
- KATZHENDLER, Y. [*et al.*] - Modeling of drug release from erodible tablets. **J. Pharm. Sci.** 86 (1997) 110-115.
- KHAN, K.A. - The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.** 27 (1975) 48-49.
- KHAN, K.A. e RHODES, C.T. - Effect of compaction pressure on the dissolution efficiency of some direct compression systems. **Pharmaceutica Acta Helv.** 47 (1972) 594-607.
- KHAN, M.Z.I. - Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities. **Int. J. Pharm.** 140 (1996) 131-143.
- KIM, H. e FASSIHI, R. - A new ternary polymeric matrix system for controlled drug delivery of highly soluble drugs: I. Diltiazem hydrochloride. **Pharm. Res.** 14 (1997) 1415-1421.
- KIORTSIS, S. [*et al.*] - Drug release from tableted wet granulations comprising cellulosic (HPMC or HPC) and hydrophobic component. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 59 (2005) 73-83.
- KORSMEYER, R.W. [*et al.*] - Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. **Int. J. Pharm.** 15 (1983) 25-35.

- KORSMEYER, R.W. e PEPPAS, N.A. - Macromolecular and modeling aspects of swelling-controlled systems. In: Roseman, T.J.; Mansdorf, S.Z., (Eds.) Controlled release delivery systems. New York: Marcel Dekker Inc., 1981. p: 77-90.
- KUMAR, V. e BANKER, G.S. - Chemically-modified cellulosic polymers. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 19 (1993) 1-31.
- LEINO, J. [*et al.*] - Evaluation of hard gelatin capsules as a rectal dosage form for a freely water-soluble model drug, metoclopramide hydrochloride. **STP Pharma Sci.** 13 (2003) 141-145.
- LEUNER, C. e DRESSMAN, J. - Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 50 (2000) 47-60.
- LEVINA, M e RUBINSTEIN, M.H - The Effect of ultrasonic vibration on the compaction characteristics of ibuprofen. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 28 (2002) 495-514.
- LEVIS, K.A. [*et al.*] - Effect of buffer media composition on the solubility and effective permeability coefficient of ibuprofen. **Int. J. Pharm.** 253 (2003) 49-59.
- LI, S. [*et al.*] - Effect of HPMC and Carbopol on the release and floating properties of Gastric Floating Drug Delivery System using factorial design. **Int. J. Pharm.** 253 (2003) 13-22.
- LINDENBERG, M. - Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 58 (2004) 265-278.
- LIVERSIDGE, G.G. - Ketoprofen: in Analytical Profiles of Drug Substances, Florey, K. Ed.; Vol. 22, Academic Press: New York, London, 1993.
- MELIA, C.D. [*et al.*] - The development of structural features in the surface gel layer of hydrating HPMC hydrophilic matrixes. Proc. 19<sup>th</sup> Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. 1992, p: 28-29.
- MELIA, C.D. e DAVIS, S.S. - Review article: mechanisms of drug release from tablets and capsules. 2. Dissolution. **Aliment. Pharmacol. Ther.** 3 (1989) 513-525.
- MERCK - The Merck Manual 17<sup>th</sup> ed. New Jersey: Merck & CO., 2005.
- MITCHELL, K. [*et al.*] - The influence of additives on the cloud point, disintegration and dissolution of hydroxypropylmethylcellulose gels and matrix tablets. **Int. J. Pharm.** 66 (1990) 233-242.
- MITCHELL, K. [*et al.*] - The influence of concentration on the release of drugs from gels and matrices containing Methocel®. **Int. J. Pharm.** 100 (1993) 155-163.
- MITCHELL, K. [*et al.*] - The influence of concentration on the properties of gels and swelling characteristics of matrices containing methylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose. **Int. J. Pharm.** 100 (1993a) 165-173.
- MONTI, S. [*et al.*] - Supramolecular photochemistry of 2-(3-benzoylphenyl) propionic acid (ketoprofen). A study in the  $\beta$ -cyclodextrin cavity. **New. J. Chem.** (1998) 597-601.
- MURA, P. [*et al.*] - Interactions of ketoprofen and ibuprofen with  $\beta$  - cyclodextrins in solution and in the solid. **Int. J. Pharm.** 166 (1998) 189-203.
- MURTY, K.S. e GHEBRE-SELLASSIE, I. - Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms. **J. Pharm. Sci.** 82 (1993) 113-126.
- NERURKAR, J. [*et al.*] - Controlled-release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 61 (2005) 56-68.

- NOKHODCHI, A. [et al.] - The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208. **Int. J. Pharm.** 126 (1995) 189-197.
- NOKHODCHI, A. [et al.] - The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethyl cellulose 2208. **Int. J. Pharm.** 129 (1996) 21-31.
- NOKHODCHI, A. [et al.] - The role of various surfactants and fillers in controlling the release rate of theophylline from HPMC matrices. **STP Pharma Sci.** 9 (1999) 555-560.
- NOKHODCHI, A. e RUBINSTEIN, M. H. - An overview on the compaction and compression properties of HPMC and ethylcellulose. **STP Pharma Sci.** 11 (2001) 195-202.
- OH, I. [et al.] - Spectroscopic characterization of ibuprofen/2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex. **Int. J. Pharm.** 175 (1998) 215-223.
- OJANTAKANEN, S. - Effect of viscosity grade of polymer additive and compression force on release of ibuprofen from hard gelatine capsules. **Acta Pharm. Fenn.** 101 (1992) 119-126.
- PALMIERI, G.F. [et al.] - Microencapsulation of semisolid ketoprofen/polymer microspheres. **Int. J. Pharm.** 242 (2002) 175-178.
- PIFFERI, G. [et al.] - Quality and functionality of excipients. **Il Farmaco** 54 (1999) 1-14.
- PIFFERI, G. e RESTANI, P. - The safety of pharmaceutical excipients. **Il Farmaco** 58 (2003) 541-550.
- PING, Z.H. [et al.] - States of water in different hydrophilic polymers – DSC and FTIR studies. **Polymer** 42 (2001) 8461-8467.
- POTTHAST, H. [et al.] - Biowaver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ibuprofen. **J. Pharm. Sci.** 94 (2005) 2121-2131.
- PRISTA, L.N. [et al.] - Tecnologia Farmacêutica, I Volume, 6ª Edição. 2002, p: 325-478.
- RAHMOUNI, M. [et al.] - Characterization of Binary Mixtures Consisting of Cross-Linked High Amylose Starch and Hydroxypropylmethylcellulose Used in the Preparation of Controlled Release Tablets. **Pharm. Dev. Tech.** 8 (2003) 335-348.
- RANGA RAO, K.V. [et al.] - Influence of molecular size and water solubility of the solute on its release from swelling and erosion controlled polymeric matrices. **J. Control. Rel.** 12 (1990) 133-141.
- RANGA RAO, K.V. e PADMALATHA DEVI, D.K. - Swelling controlled-release systems: recent developments and applications. **Int. J. Pharm.** 48 (1988) 1-13.
- REKHI, G.S. [et al.] - Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets. **J. Control. Rel.** 59 (1999) 327-342.
- REYNOLDS, T.D. [et al.] - Investigation of the effect of tablet surface area/volume on drug release from hydroxypropylmethylcellulose controlled release matrix tablets. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 28 (2002) 457-466.
- RICHARDSON, J.C. [et al.] - The influence of L -amino acid molecular structure on the phase transition temperature of hydroxypropyl methylcellulose. **Carbohydr. Polym.** 65 (2006) 22-27.
- RITGER, P.L. e PEPPAS, N.A. - A simple equation for description of solute release. II Fickian and anomalous release from swellable devices. **J. Control. Rel.** 5 (1987) 37-42.
- RODRIGUEZ, C.F. [et al.] - Hydrophilic cellulose derivatives as drug delivery carriers: Influence of substitution type on the properties of compressed matrix tablets. In Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology; D.L. Wise Ed.; Marcel Dekker, Inc.: New York/Basel, 2000, p: 1-30.

- ROLLI, R. - Automation of dissolution tests. *Dissol. Tech.* 2000, 7. Disponível em: [www.dissolutiontech.com](http://www.dissolutiontech.com)
- ROWE, R.C. [et al.] - Handbook of Pharmaceutical Excipients. 4<sup>th</sup> Ed. The Pharmaceutical Press, London, 2003.
- ROY, D.S. e RODERA, B.D. - Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. **Eur. J. Pharm. Sci.** 16 (2002) 193-199.
- SAKO, K. [et al.] - Influence of water soluble fillers in hydroxypropylmethylcellulose matrices on in vitro and in vivo drug release. **J. Control. Rel.** 81 (2002) 165-172.
- SALOMON, J.L. [et al.] - Importance de la technologie et de la formulation pour le mécanisme de libération du chlorure de potassium contenu dans des matrices hydrophiles. 1. Influence de la viscosité et du pourcentage de gélifiant. **Pharm. Acta Helv.** 54 (1979) 82-85.
- SALOMON, J.L. e DOELKER, E. - Formulation des comprimés à libération prolongée II. Matrices hydrophiles. **Pharm. Acta Helv.** 55 (1980) 189-197.
- SALSA, T. - A hidroxipropilmetilcelulose como polímero de matriz hidrófila em formas farmacêuticas orais de libertação controlada. Coimbra [s.n]. Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para a obtenção de Grau de Mestre. 1998.
- SALSA, T. [et al.] - Oral controlled-release dosage forms. Part 1. Cellulose ether polymers in hydrophilic matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 23 (1997) 929-938.
- SAMANI, S.M. [et al.] - The effect of polymer blends on release profiles of diclofenac sodium from matrices. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 55 (2003) 351-355.
- SANGALLI, M.E. [et al.] - Influence of betacyclodextrin on the release of poorly soluble drugs from inert and hydrophilic heterogeneous polymeric matrices. **Biomaterials** 22 (2001) 2647-2651.
- SARKAR, N. [et al.] - Thermal gelation properties of methyl and hydroxypropylmethylcellulose. **J. Appl. Polym. Sci.** 24 (1979) 1073-1087.
- SCHREINER, T. [et al.] - Immediate drug release from solid oral dosage forms. **J. Pharm. Sci.** 94 (2005) 120-133.
- SHAW, L.R. [et al.] - The effect of selected water-soluble excipients on the dissolution of paracetamol and ibuprofen. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 31 (2005) 515-525.
- SIEPMANN, J. [et al.] - HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. **Pharm. Res.** 16 (1999) 1748-1756.
- SIEPMANN, J. [et al.] - Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl methylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles. **Int. J. Pharm.** 201 (2000) 151-164.
- SUNG, K.C. [et al.] - Effect of formulation variables on drug and polymer release from HPMC-based matrix tablets. **Int. J. Pharm.** 142 (1996) 53-60.
- TAHARA, K. [et al.] - Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropylmethylcellulose sustained release tablets. **Int. J. Pharm.** 133 (1996) 17-27.
- TALUKDAR, M.M. [et al.] - In vivo evaluation of xanthan gum as a potential excipient for controlled-release matrix tablet formulation. **Int. J. Pharm.** 169 (1998) 105-113.
- TROS DE ILARDUYA, M.C. [et al.] - Oxazepam dissolution rate from hydroxypropylmethylcellulose matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 23 (1997) 393-396.

- USP 29/NF24 - The United States Pharmacopoeia. 29<sup>th</sup> edition. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2006.
- VALERO, M. [et al.] - Inclusion of non-steroidal anti-inflammatory agents into aqueous cyclodextrins: A UV-absorption spectroscopic study. **II Farmaco** 51 (1996) 525-533.
- VARELAS, C. [et al.] - Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. **J. Control. Rel.** 34 (1995) 185-192.
- VAZQUEZ, M.J. [et al.] - Influence of technological variables on release of drugs from hydrophilic matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 18 (1992) 1355-1375.
- VEIGA, F e BROJO, A.P. - Estudo de matrizes hidrófilas (HPMC) de teofilina. Influência de alguns parâmetros tecnológicos sobre a cinética de liberação. Boletim da Faculdade de Farmácia de Universidade, 1988.
- VELASCO, M.V. [et al.] - Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. **J. Control. Rel.** 57 (1999) 75-85.
- VERGNAUD, J.M. - Liquid transport controlled release processes in polymeric materials: applications to oral dosage forms. **Int. J. Pharm.** 90 (1993) 89-94.
- VERGOTE, G.J. [et al.] - An oral controlled release matrix pellet formulation containing nanocrystalline ketoprofen. **Int. J. Pharm.** 219 (2001) 81-87.
- WAGNER, J.G. [et al.] - Interpretation of percent dissolved-time plots derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules. **J. Pharm. Sci.** 58 (1969) 1253-1257.
- WAN, L.S.C. [et al.] - Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system. **Pharm. Res.** 9 (1992) 1510-1514.
- WAN, L.S.C. [et al.] - Relationship between swelling and drug release in a hydrophilic matrix. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 19 (1993) 1201-1210.
- WAN, L.S.C. [et al.] - Matrix swelling: a simple model describing extent of swelling of HPMC matrices. **Int. J. Pharm.** 116 (1995) 159-168.
- WANG, C. [et al.] - Study on lyotropic liquid-crystalline properties of trimethylsilyl hydroxypropylcellulose. **Carb. Res.** 338 (2003) 535-540.
- XU, G. e SUNADA, H. - Influence of formulation change on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. **Chem. Pharm. Bull.** 43 (1995) 483-487.
- YAMADA, T. [et al.] - Sustained release ketoprofen microparticles with ethylcellulose and carboxymethylethylcellulose. **J. Control. Rel.** 75 (2001) 271-282.
- YONG, C.S. [et al.] - Preparation of ibuprofen-loaded liquid suppository using eutectic mixture system with menthol. **Eur. J. Pharm. Sci.** 23 (2004) 347-353.
- YU, L.X. [et al.] - Biopharmaceutics Classification System: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharm. Res.** 19 (2002) 921-925.



# ***CAPÍTULO V***

---

*DESENVOLVIMENTO, OPTIMIZAÇÃO E  
AVALIAÇÃO IN VITRO DE FORMULAÇÕES  
DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA*



## **5. Introdução**

Existem diversos agentes gelificantes que podem ser utilizados na preparação de comprimidos de libertação modificada; contudo, no desenvolvimento desses comprimidos matriciais é indispensável a selecção de um ou vários agentes capazes de controlarem a libertação e sustentarem a acção terapêutica ao longo do tempo. Na verdade, a libertação dos fármacos a partir destas formas farmacêuticas é condicionada por vários factores dos quais destacamos a natureza e quantidade de polímero e de outros excipientes, por exemplo diluentes, que promovam uma cedência uniforme do fármaco, preferencialmente, seguindo uma cinética de ordem zero.

De acordo com Baumgartner e col. (2002), para avaliar a capacidade dos hidrogéis na veiculação de fármacos é essencial ter um conhecimento da estrutura e das propriedades da rede polimérica formada durante o processo de intumescimento; pois este fenómeno está associado à natureza química dos grupos substituintes da estrutura, ou seja, verifica-se maior capacidade de intumescimento nos polímeros com grupos hidrófilos relativamente aos que contêm grupos hidrófobos.

Com o intuito de se conseguirem cinéticas de libertação adequadas ao fim terapêutico a que os fármacos se destinam, tem-se recorrido com frequência à utilização de sistemas matriciais constituídos pela mistura de diversos tipos de polímeros preparados sob a forma de comprimidos obtidos por CD. Em particular, diversas formulações contendo combinações de polímeros como agentes gelificantes têm sido estudadas. Estas misturas incluem sistemas formados exclusivamente por derivados etercelulósicos (Vázquez *et al.*, 1996; Halsas *et al.*, 1998; Nokhodchi e Rubinstein, 1998; Dabbagh *et al.*, 1999; Eyjofsson, 1999; Khanvilkar *et al.*, 2002; Makhija e Vavia, 2002; Ebube *et al.*, 2004; Ohara *et al.*, 2005); carrageninas (Bonferoni *et al.*, 1994, 1998; Nerurkar *et al.*, 2005); polímeros do ácido acrílico (Rao *et al.*, 2001); GG (Jain *et al.*, 1992); derivados etercelulósicos e GX (Tudakar *et al.*, 1996); PVP

(Ebube *et al.*, 1996, 1997); PVA (Morita, *et al.*, 2000, 2000a), entre outros. Em todo o caso, as diversas combinações de polímeros perseguem o mesmo objectivo: obtenção de formulações que permitam manter um nível plasmático eficaz durante um período de tempo definido e prolongado.

Baveja e col. (1987) e Vázquez e col. (1995) referem porém que uma das desvantagens associada às formulações constituídas por sistemas poliméricos reside no facto de nem sempre ser possível obter uma cinética de ordem zero.

A optimização das matrizes foi feita com base nos resultados dos ensaios de dissolução, descritos no *Capítulo IV*, de acordo com o procedimento habitual para desenvolvimento, de uma formulação na indústria farmacêutica, em especial com características de libertação de modificada (Gohel e Panchal, 2002; Furtanetto *et al.*, 2003). Os ensaios de dissolução, permitem acompanhar o desenvolvimento e avaliar a necessidade de ajuste da formulação de forma a proporcionar boas condições para a sua absorção *in vivo* (El-Sayed *et al.*, 1996).

Para atingir os objectivos propostos avaliou-se a utilização de misturas de polímeros celulósicos de baixa – MC25 ou HPC – e alta viscosidade – HPMC K15M ou HPMC K100M – na preparação de comprimidos. Várias proporções de polímeros foram testadas com o intuito de se obter uma cedência modificada dos fármacos com uma libertação de 80% ao fim de 8 horas.

### **5. 1. Materiais e Métodos**

#### **5. 1. 1. Materiais**

Nos estudos de desenvolvimento, optimização e avaliação *in vitro* de formulações de libertação prolongada, os materiais usados foram os descritos nos *Capítulos I e II*.

## 5. 1. 2. Métodos

### 5. 1. 2. 1. Preparação dos Comprimidos Matriciais

Com o objectivo de avaliar o efeito dos polímeros na velocidade de libertação dos fármacos – IBP e KTP –, procedeu-se ao estudo de comprimidos contendo diferentes proporções de polímeros de baixa e alta viscosidade, de acordo com o representado nas Tabelas V-1 a V-4. A preparação dos comprimidos seguiu a metodologia descrita no *Capítulo IV*.

**Tabela V-1.** Composição dos comprimidos de IBP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M.

| Formulações (mg) | Componentes |       |       |           |       |       |       |          |
|------------------|-------------|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|----------|
|                  | IBP         | MC25  | HPC   | HPMC K15M | LAC   | β-CD  | Talco | Est. Mg. |
| <b>C1</b>        | 200,00      | 14,00 | –     | 56,00     | 71,00 | –     | 6,00  | 3,00     |
| <b>C2</b>        | 200,00      | 14,00 | –     | 56,00     | –     | 71,00 | 6,00  | 3,00     |
| <b>C3</b>        | 200,00      | 17,50 | –     | 52,50     | 71,00 | –     | 6,00  | 3,00     |
| <b>C4</b>        | 200,00      | 17,50 | –     | 52,50     | –     | 71,00 | 6,00  | 3,00     |
| <b>C5</b>        | 200,00      | 21,00 | –     | 49,00     | 71,00 | –     | 6,00  | 3,00     |
| <b>C6</b>        | 200,00      | 21,00 | –     | 49,00     | –     | 71,00 | 6,00  | 3,00     |
| <b>D1</b>        | 200,00      | –     | 14,00 | 56,00     | 71,00 | –     | 6,00  | 3,00     |
| <b>D2</b>        | 200,00      | –     | 14,00 | 56,00     | –     | 71,00 | 6,00  | 3,00     |
| <b>D3</b>        | 200,00      | –     | 17,50 | 52,50     | 71,00 | –     | 6,00  | 3,00     |
| <b>D4</b>        | 200,00      | –     | 17,50 | 52,50     | –     | 71,00 | 6,00  | 3,00     |
| <b>D5</b>        | 200,00      | –     | 21,00 | 49,00     | 71,00 | –     | 6,00  | 3,00     |
| <b>D6</b>        | 200,00      | –     | 21,00 | 49,00     | –     | 71,00 | 6,00  | 3,00     |

**Tabela V-2.** Composição dos comprimidos de IBP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M.

| Formulações (mg) | Componentes |       |       |           |       |             |       |          |
|------------------|-------------|-------|-------|-----------|-------|-------------|-------|----------|
|                  | IBP         | MC25  | HPC   | HPMC K15M | LAC   | $\beta$ -CD | Talco | Est. Mg. |
| E1               | 200,00      | 14,00 | –     | 56,00     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| E2               | 200,00      | 14,00 | –     | 56,00     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| E3               | 200,00      | 17,50 | –     | 52,50     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| E4               | 200,00      | 17,50 | –     | 52,50     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| E5               | 200,00      | 21,00 | –     | 49,00     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| E6               | 200,00      | 21,00 | –     | 49,00     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| F1               | 200,00      | –     | 14,00 | 56,00     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| F2               | 200,00      | –     | 14,00 | 56,00     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| F3               | 200,00      | –     | 17,50 | 52,50     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| F4               | 200,00      | –     | 17,50 | 52,50     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| F5               | 200,00      | –     | 21,00 | 49,00     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| F6               | 200,00      | –     | 21,00 | 49,00     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |

**Tabela V-3.** Composição dos comprimidos de KTP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M.

| Formulações (mg) | Componentes |       |       |           |       |             |       |          |
|------------------|-------------|-------|-------|-----------|-------|-------------|-------|----------|
|                  | IBP         | MC25  | HPC   | HPMC K15M | LAC   | $\beta$ -CD | Talco | Est. Mg. |
| G1               | 200,00      | 14,00 | –     | 56,00     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| G2               | 200,00      | 14,00 | –     | 56,00     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| G3               | 200,00      | 17,50 | –     | 52,50     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| G4               | 200,00      | 17,50 | –     | 52,50     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| G5               | 200,00      | 21,00 | –     | 49,00     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| G6               | 200,00      | 21,00 | –     | 49,00     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| H1               | 200,00      | –     | 14,00 | 56,00     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| H2               | 200,00      | –     | 14,00 | 56,00     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| H3               | 200,00      | –     | 17,50 | 52,50     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| H4               | 200,00      | –     | 17,50 | 52,50     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| H5               | 200,00      | –     | 21,00 | 49,00     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| H6               | 200,00      | –     | 21,00 | 49,00     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |

**Tabela V-4.** Composição dos comprimidos de KTP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M.

| Formulações (mg) | Componentes |       |       |           |       |             |       |          |
|------------------|-------------|-------|-------|-----------|-------|-------------|-------|----------|
|                  | IBP         | MC25  | HPC   | HPMC K15M | LAC   | $\beta$ -CD | Talco | Est. Mg. |
| <b>I1</b>        | 200,00      | 14,00 | –     | 56,00     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| <b>I2</b>        | 200,00      | 14,00 | –     | 56,00     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| <b>I3</b>        | 200,00      | 17,50 | –     | 52,50     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| <b>I4</b>        | 200,00      | 17,50 | –     | 52,50     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| <b>I5</b>        | 200,00      | 21,00 | –     | 49,00     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| <b>I6</b>        | 200,00      | 21,00 | –     | 49,00     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| <b>J1</b>        | 200,00      | –     | 14,00 | 56,00     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| <b>J2</b>        | 200,00      | –     | 14,00 | 56,00     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| <b>J3</b>        | 200,00      | –     | 17,50 | 52,50     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| <b>J4</b>        | 200,00      | –     | 17,50 | 52,50     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |
| <b>J5</b>        | 200,00      | –     | 21,00 | 49,00     | 71,00 | –           | 6,00  | 3,00     |
| <b>J6</b>        | 200,00      | –     | 21,00 | 49,00     | –     | 71,00       | 6,00  | 3,00     |

### 5. 1. 2. 2. Avaliação dos Comprimidos

A avaliação dos comprimidos – *massa, dimensões, dureza, friabilidade, força tênsil, porosidade, área superficial, dosagem dos fármacos, desagregação, intumescimento e dissolução* – foi feita de modo idêntico ao descrito no *Capítulo IV*.

### 5. 1. 2. 3. Doseamento dos Fármacos

A quantificação de IBP ou KTP nos diferentes comprimidos foi realizada por HPLC. No caso das formulações contendo IBP, procedeu-se à trituração de 5 comprimidos previamente pesados, do mesmo lote de cada formulação, num almofariz de porcelana. Retirou-se uma quantidade correspondente a 20 mg de IBP que foi colocada num balão volumétrico de 100 ml e completado o volume com ACN. A solução foi colocada num banho de ultrassons durante 10 minutos. Seguidamente, tomou-se uma alíquota de 1 ml, filtrada através de um de filtro de 0,45  $\mu$ m, para um balão volumétrico de 10 ml; adicionou-se 1ml de FNP (300  $\mu$ g/ml)

e completou-se o volume com ACN. Finalmente, 20µl da amostra foram injectados no sistema cromatográfico, sob as condições descritas no *Capítulo II*.

Os comprimidos de KTP, foram sujeitos a trituração de modo idêntico. Retirou-se uma quantidade correspondente a 10 mg de KTP que foi colocada num balão volumétrico de 100 ml, adicionando-se a fase móvel. A solução foi colocada num banho de ultrassons durante 10 minutos. Seguidamente, tomou-se uma alíquota de 1ml, filtrada através de um de filtro 0,45µm, para um balão volumétrico de 10 ml, tendo-se completado o volume com FN (padrão interno) previamente dissolvido em KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (100 µg/ml). Por último, 20µl foram injectados no sistema de HPLC de acordo com o descrito no *Capítulo II*.

A quantificação do IBP e KTP realizou-se pela integração das áreas dos picos do fármaco e respectivo padrão interno. Todas as determinações foram realizadas em triplicado.

#### **5. 1. 2. 4. Ensaio de Intumescimento**

A avaliação do perfil de intumescimento de cada formulação foi efectuada de acordo com as condições previamente descritas no *Capítulo IV*.

#### **5. 1. 2. 5. Optimização das Formulações, Ensaio de Dissolução e Avaliação dos Parâmetros de Dissolução**

Várias proporções de misturas de polímeros de baixa e alta viscosidade foram ensaiadas para se atingir o efeito pretendido: uma cedência controlada de fármaco que ao fim de cerca de 8 horas permitisse obter uma libertação superior a 80% do fármaco a partir do comprimido matricial. Assim, a quantidade da mistura dos polímeros foi sempre calculada em função da quantidade de fármaco – 200 mg – e mantiveram-se constantes as quantidades dos diluentes – 71 mg de LAC ou β-CD – e dos lubrificantes – 6 mg de talco e 3mg de Est.Mg – de modo a obter-se uma massa total de 350 mg.

Os ensaios de dissolução e a avaliação dos diferentes parâmetros de dissolução –  $t_{10\%}$ ,  $t_{50\%}$ ,  $ED_{20h}$ , MDT e AUC – de todas as formulações foram realizados de acordo com o descrito no *Capítulo IV*.

#### **5. 1. 2. 6. Cinética de libertação dos fármacos**

A aplicação dos distintos modelos matemáticos (ordem zero, ordem um, Higuchi e Korsmeyer-Peppas) foi efectuada de acordo com condições previamente descritas no *Capítulo IV*.

#### **5. 1. 2. 7. Análise Estatística dos Resultados**

Todos os resultados obtidos no presente estudo, foram analisados estatisticamente por análise de variância (ANOVA) acoplada ao teste de *Bonferroni*, usando o programa Sigma Stat<sup>®</sup> (Windows version 2.03 software, 1992-1997 SPSS Inc). As diferenças entre os resultados foram consideradas significativas para  $P < 0,05$ .

### **5. 2. Resultados e Discussão**

#### **5. 2. 1. Avaliação dos Comprimidos**

##### **5. 2. 1. 1. Uniformidade de Massa**

A análise referente aos resultados estatísticos da uniformidade de massa dos comprimidos formulados, encontram-se representados nas Tabelas V-5 a V-8.

Os resultados correspondem à média de 20 comprimidos e os limites máximo e mínimo correspondem a valores de 5,0 % relativo ao valor médio.

**Tabela V-5.** Resultados referentes à uniformidade de massa para comprimidos de IBP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M.

| Formulações | Parâmetros |      |        |              |           |             |             |             |             |
|-------------|------------|------|--------|--------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|             | Média (mg) | DP   | CV (%) | Mediana (mg) | Variância | Máximo (mg) | Mínimo (mg) | Limite máx. | Limite mín. |
| <b>C1</b>   | 348,44     | 0,64 | 0,18   | 348,35       | 0,41      | 347,30      | 349,60      | 365,86      | 331,02      |
| <b>C2</b>   | 348,14     | 0,75 | 0,21   | 348,20       | 0,56      | 347,00      | 349,20      | 365,55      | 330,73      |
| <b>C3</b>   | 349,84     | 0,60 | 0,17   | 349,80       | 0,36      | 348,70      | 350,80      | 367,33      | 332,35      |
| <b>C4</b>   | 349,83     | 0,90 | 0,26   | 350,00       | 0,81      | 348,20      | 350,90      | 367,32      | 332,34      |
| <b>C5</b>   | 348,45     | 0,79 | 0,23   | 348,40       | 0,63      | 347,30      | 350,90      | 365,87      | 331,03      |
| <b>C6</b>   | 349,75     | 0,95 | 0,27   | 350,10       | 0,91      | 348,10      | 350,90      | 367,24      | 332,26      |
| <b>D1</b>   | 348,59     | 0,62 | 0,18   | 348,60       | 0,39      | 347,10      | 349,60      | 366,01      | 331,17      |
| <b>D2</b>   | 348,76     | 0,75 | 0,21   | 348,90       | 0,56      | 347,20      | 350,50      | 366,17      | 331,35      |
| <b>D3</b>   | 348,44     | 0,74 | 0,21   | 348,45       | 0,55      | 347,10      | 349,50      | 365,93      | 330,95      |
| <b>D4</b>   | 349,31     | 0,62 | 0,18   | 349,25       | 0,39      | 348,20      | 350,90      | 366,80      | 331,82      |
| <b>D5</b>   | 348,78     | 0,89 | 0,26   | 348,75       | 0,80      | 347,20      | 350,50      | 366,20      | 331,36      |
| <b>D6</b>   | 349,40     | 0,79 | 0,22   | 349,30       | 0,62      | 348,00      | 350,80      | 366,89      | 331,91      |

**Tabela V-6.** Resultados referentes à uniformidade de massa para comprimidos de IBP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M.

| Formulações | Parâmetros |      |        |              |           |             |             |             |             |
|-------------|------------|------|--------|--------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|             | Média (mg) | DP   | CV (%) | Mediana (mg) | Variância | Máximo (mg) | Mínimo (mg) | Limite máx. | Limite mín. |
| <b>E1</b>   | 349,42     | 0,58 | 0,17   | 349,50       | 0,34      | 350,40      | 348,10      | 366,89      | 331,95      |
| <b>E2</b>   | 349,01     | 0,72 | 0,21   | 390,00       | 0,52      | 350,70      | 347,40      | 366,46      | 331,56      |
| <b>E3</b>   | 350,13     | 0,70 | 0,20   | 349,95       | 0,49      | 351,60      | 348,70      | 367,64      | 332,62      |
| <b>E4</b>   | 350,31     | 0,62 | 0,18   | 350,20       | 0,38      | 351,90      | 349,30      | 367,83      | 332,79      |
| <b>E5</b>   | 349,50     | 0,46 | 0,13   | 349,55       | 0,21      | 350,30      | 348,70      | 366,98      | 332,03      |
| <b>E6</b>   | 349,26     | 0,63 | 0,18   | 349,25       | 0,39      | 350,50      | 348,10      | 366,72      | 331,80      |
| <b>F1</b>   | 349,22     | 0,37 | 0,11   | 349,25       | 0,14      | 349,90      | 348,55      | 366,68      | 331,76      |
| <b>F2</b>   | 349,52     | 0,41 | 0,12   | 349,50       | 0,17      | 350,23      | 348,73      | 367,00      | 332,04      |
| <b>F3</b>   | 349,57     | 0,54 | 0,15   | 349,60       | 0,29      | 350,70      | 348,45      | 367,05      | 332,09      |
| <b>F4</b>   | 350,22     | 0,47 | 0,13   | 350,30       | 0,22      | 350,90      | 349,25      | 367,73      | 332,71      |
| <b>F5</b>   | 349,90     | 0,27 | 0,08   | 349,88       | 0,07      | 350,35      | 349,35      | 367,40      | 332,41      |
| <b>F6</b>   | 349,38     | 0,43 | 0,12   | 349,50       | 0,19      | 349,95      | 348,40      | 366,85      | 331,91      |

**Tabela V-7.** Resultados referentes à uniformidade de massa para comprimidos de KTP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M.

| Formulações | Parâmetros |      |        |              |           |             |             |             |             |
|-------------|------------|------|--------|--------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|             | Média (mg) | DP   | CV (%) | Mediana (mg) | Variância | Máximo (mg) | Mínimo (mg) | Limite máx. | Limite mín. |
| G1          | 349,35     | 1,18 | 0,34   | 349,40       | 1,40      | 351,40      | 346,30      | 366,82      | 331,88      |
| G2          | 348,94     | 0,95 | 0,27   | 348,85       | 0,90      | 350,60      | 346,30      | 366,39      | 331,49      |
| G3          | 347,92     | 1,01 | 0,29   | 348,15       | 1,02      | 349,50      | 345,30      | 365,32      | 330,52      |
| G4          | 347,19     | 0,96 | 0,28   | 347,25       | 0,93      | 348,60      | 345,60      | 364,55      | 329,83      |
| G5          | 348,60     | 1,42 | 0,41   | 348,65       | 2,02      | 350,90      | 345,10      | 366,03      | 331,17      |
| G6          | 348,72     | 1,17 | 0,33   | 348,65       | 1,36      | 351,90      | 345,70      | 366,16      | 331,28      |
| H1          | 348,96     | 1,18 | 0,34   | 348,75       | 1,38      | 350,90      | 347,00      | 366,41      | 331,51      |
| H2          | 349,75     | 1,18 | 0,34   | 350,00       | 1,39      | 351,60      | 347,10      | 367,24      | 332,26      |
| H3          | 348,68     | 1,25 | 0,36   | 349,00       | 1,57      | 350,80      | 346,10      | 366,11      | 331,25      |
| H4          | 349,69     | 1,46 | 0,42   | 349,50       | 2,13      | 352,10      | 347,40      | 367,17      | 332,21      |
| H5          | 348,88     | 0,85 | 0,24   | 348,90       | 0,72      | 350,90      | 347,60      | 366,32      | 331,44      |
| H6          | 350,41     | 0,84 | 0,24   | 350,35       | 0,70      | 351,90      | 348,70      | 367,93      | 332,89      |

**Tabela V-8.** Resultados referentes à uniformidade de massa para comprimidos de KTP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M.

| Formulações | Parâmetros |      |        |              |           |             |             |             |             |
|-------------|------------|------|--------|--------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|             | Média (mg) | DP   | CV (%) | Mediana (mg) | Variância | Máximo (mg) | Mínimo (mg) | Limite máx. | Limite mín. |
| I1          | 349,29     | 0,46 | 0,13   | 349,40       | 0,21      | 351,40      | 348,40      | 366,76      | 331,82      |
| I2          | 349,89     | 0,71 | 0,20   | 350,00       | 0,51      | 350,90      | 348,30      | 367,34      | 332,44      |
| I3          | 349,21     | 0,45 | 0,13   | 349,10       | 0,20      | 349,90      | 348,40      | 366,61      | 331,81      |
| I4          | 349,26     | 1,15 | 0,33   | 349,45       | 1,32      | 350,90      | 345,30      | 366,62      | 331,90      |
| I5          | 349,41     | 0,54 | 0,16   | 349,50       | 0,30      | 350,30      | 348,10      | 366,84      | 331,98      |
| I6          | 350,49     | 0,65 | 0,19   | 350,35       | 0,43      | 351,50      | 349,20      | 367,93      | 333,05      |
| J1          | 348,52     | 1,10 | 0,32   | 348,75       | 1,21      | 350,00      | 345,40      | 365,95      | 331,09      |
| J2          | 349,92     | 1,06 | 0,30   | 350,15       | 1,13      | 351,10      | 346,70      | 367,42      | 332,42      |
| J3          | 348,61     | 0,59 | 0,17   | 348,80       | 0,35      | 349,40      | 346,80      | 366,04      | 331,18      |
| J4          | 348,25     | 1,26 | 0,36   | 348,50       | 1,59      | 350,10      | 345,30      | 365,66      | 330,84      |
| J5          | 348,85     | 0,89 | 0,25   | 349,00       | 0,79      | 350,10      | 346,80      | 366,29      | 331,41      |
| J6          | 351,12     | 0,81 | 0,23   | 348,80       | 0,65      | 352,10      | 348,80      | 368,68      | 333,56      |

Relativamente à uniformidade de massa, verificou-se uma homogeneidade de todas as formulações em relação ao valor teórico (350,00 mg), que foi confirmada pelo resultado do coeficiente de variação ( $CV < 0,5\%$ ). Os resultados estiveram de acordo com os estabelecidos pela FPVIII (2005).

### **5. 2. 1. 2. Caracterização dos Comprimidos**

Os resultados relativos à espessura, dureza, força tênsil, friabilidade, densidade aparente, densidade real, percentagem de porosidade e área superficial, correspondentes às diferentes formulações estudadas, encontram-se sumariados nas Tabelas (V-9 a V-12).

Em relação aos parâmetros avaliados, os valores da *espessura* variaram entre 3,81 mm e 3,85 mm para os comprimidos de IBP e entre 3,51 mm e 3,59 mm para os de KTP. A aplicação do teste de *Bonferroni* aos resultados obtidos, revelou ter havido diferenças estatisticamente significativas ( $P < 0,05$ ). Em relação à *dureza* dos comprimidos, foi verificado também uma diferença significativa com uma variação de 50,63 N a 100,35 N ( $P < 0,05$ ) para os comprimidos de IBP e entre 113,82 N e 211,76 N ( $P < 0,05$ ) para os comprimidos de KTP., Variabilidade idêntica apresenta a *força tênsil*, tendo em conta que existe uma proporcionalidade entre estes dois parâmetros (Levina e Rubinstein, 2002). No teste de *friabilidade*, os comprimidos cumpriram o estabelecido na FPVIII (2005) – inferior a 1%. Quanto à *porosidade*, observou-se uma maior percentagem de porosidade para o caso dos comprimidos que continham LAC em relação às formulações com a  $\beta$ -CD, o que foi corroborado com o teste de *Bonferroni* que revelou diferenças estatisticamente significativas ( $P < 0,05$ ). Relativamente à análise da *área superficial* foram observadas diferenças em todos os comprimidos estudados. Contudo, e tal como referido no *Capítulo IV*, ligeiras diferenças de SA não têm influência significativa no processo de libertação de fármacos (Ford *et al.*, 1985; Ford *et al.*, 1987; Rekhi *et al.*, 1999).

Tabela V-9. Caracterização física dos comprimidos de IBP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M.

| Formulação | Espessura (mm)<br>n = 10 | Dureza (N)<br>n = 10 | Friabilidade (%)<br>n = 20 | Força tênsil (MPa)<br>n = 10 | Densidade aparente (g/cm <sup>3</sup> )<br>n = 10 | Densidade real (g/cm <sup>3</sup> )<br>n = 10 | Porosidade (%)<br>n = 10 | Área superficial (mm <sup>2</sup> )<br>n = 10 |
|------------|--------------------------|----------------------|----------------------------|------------------------------|---|---|--------------------------|---|
| <b>C1</b>  | 3,81 ± 0,03              | 94,03 ± 1,55         | 0,70                       | 1,571 ± 0,027                | 1,1652 ± 0,0018                                   | 1,2424 ± 0,0004                               | 6,21 ± 0,14              | 276,81 ± 0,10                                 |
| <b>C2</b>  | 3,83 ± 0,01              | 86,92 ± 1,91         | 0,89                       | 1,446 ± 0,030                | 1,1593 ± 0,0028                                   | 1,2330 ± 0,0003                               | 5,98 ± 0,23              | 277,31 ± 0,31                                 |
| <b>C3</b>  | 3,80 ± 0,01              | 97,13 ± 1,66         | 0,87                       | 1,626 ± 0,027                | 1,1640 ± 0,0021                                   | 1,2436 ± 0,0002                               | 6,40 ± 0,17              | 276,56 ± 0,21                                 |
| <b>C4</b>  | 3,83 ± 0,03              | 94,53 ± 1,90         | 0,95                       | 1,571 ± 0,032                | 1,1629 ± 0,0024                                   | 1,2365 ± 0,00043                              | 6,00 ± 0,19              | 277,43 ± 0,10                                 |
| <b>C5</b>  | 3,81 ± 0,04              | 99,47 ± 1,81         | 0,62                       | 1,661 ± 0,007                | 1,1638 ± 0,0030                                   | 1,2456 ± 0,0002                               | 6,57 ± 0,24              | 276,84 ± 0,13                                 |
| <b>C6</b>  | 3,83 ± 0,04              | 91,62 ± 3,25         | 0,84                       | 1,524 ± 0,056                | 1,1629 ± 0,0025                                   | 1,2376 ± 0,0003                               | 6,03 ± 0,20              | 277,34 ± 0,13                                 |
| <b>D1</b>  | 3,84 ± 0,03              | 88,12 ± 1,37         | 0,86                       | 1,461 ± 0,023                | 1,1546 ± 0,0018                                   | 1,2325 ± 0,0003                               | 6,11 ± 0,66              | 277,75 ± 0,10                                 |
| <b>D2</b>  | 3,85 ± 0,03              | 54,92 ± 1,29         | 0,94                       | 0,908 ± 0,021                | 1,1529 ± 0,0016                                   | 1,2244 ± 0,0001                               | 5,83 ± 0,13              | 278,00 ± 0,10                                 |
| <b>D3</b>  | 3,83 ± 0,05              | 86,02 ± 1,63         | 0,83                       | 1,428 ± 0,026                | 1,1572 ± 0,0026                                   | 1,2322 ± 0,0001                               | 6,09 ± 0,21              | 277,53 ± 0,16                                 |
| <b>D4</b>  | 3,84 ± 0,01              | 78,32 ± 0,95         | 0,92                       | 1,297 ± 0,015                | 1,1566 ± 0,0035                                   | 1,2285 ± 0,0003                               | 5,85 ± 0,29              | 277,84 ± 0,26                                 |
| <b>D5</b>  | 3,84 ± 0,03              | 80,45 ± 1,35         | 0,54                       | 1,334 ± 0,023                | 1,1576 ± 0,0040                                   | 1,2323 ± 0,0001                               | 6,06 ± 0,33              | 277,69 ± 0,10                                 |
| <b>D6</b>  | 3,85 ± 0,03              | 50,63 ± 1,43         | 0,76                       | 0,838 ± 0,023                | 1,1569 ± 0,0020                                   | 1,2260 ± 0,0001                               | 5,75 ± 0,16              | 277,87 ± 0,50                                 |

Tabela V-10. Caracterização física dos comprimidos de IBP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M.

| Formulação | Espessura (mm)<br>n = 10 | Dureza (N)<br>n = 10 | Friabilidade (%)<br>n = 20 | Força ténsil (MPa)<br>n = 10 | Densidade aparente (g/cm <sup>3</sup> )<br>n = 10 | Densidade real (g/cm <sup>3</sup> )<br>n = 10 | Porosidade (%)<br>n = 10 | Área superficial (mm <sup>2</sup> )<br>n = 10 |
|------------|--------------------------|----------------------|----------------------------|------------------------------|---|---|--------------------------|---|
| <b>E1</b>  | 3,82 ± 0,01              | 96,97 ± 0,12         | 0,73                       | 1,615 ± 0,004                | 1,1618 ± 0,0020                                   | 1,2439 ± 0,0002                               | 6,60 ± 0,16              | 277,15 ± 0,25                                 |
| <b>E2</b>  | 3,83 ± 0,01              | 88,03 ± 0,99         | 0,87                       | 1,463 ± 0,016                | 1,1578 ± 0,0038                                   | 1,2374 ± 0,0001                               | 6,43 ± 0,32              | 277,47 ± 0,41                                 |
| <b>E3</b>  | 3,81 ± 0,01              | 99,81 ± 2,49         | 0,64                       | 1,667 ± 0,040                | 1,1616 ± 0,0028                                   | 1,2494 ± 0,0002                               | 7,03 ± 0,23              | 276,81 ± 0,23                                 |
| <b>E4</b>  | 3,84 ± 0,01              | 97,96 ± 0,04         | 0,93                       | 1,626 ± 0,002                | 1,1613 ± 0,0022                                   | 1,2398 ± 0,0002                               | 6,33 ± 0,18              | 277,59 ± 0,16                                 |
| <b>E5</b>  | 3,82 ± 0,01              | 100,35 ± 1,91        | 0,75                       | 1,675 ± 0,031                | 1,1629 ± 0,0035                                   | 1,2471 ± 0,0004                               | 6,75 ± 0,28              | 276,93 ± 0,17                                 |
| <b>E6</b>  | 3,84 ± 0,02              | 93,49 ± 2,35         | 0,91                       | 1,551 ± 0,036                | 1,1602 ± 0,0052                                   | 1,2387 ± 0,0004                               | 6,34 ± 0,42              | 277,62 ± 0,26                                 |
| <b>F1</b>  | 3,84 ± 0,01              | 90,79 ± 3,71         | 0,71                       | 1,504 ± 0,062                | 1,1545 ± 0,0026                                   | 1,2329 ± 0,0001                               | 6,36 ± 0,21              | 277,81 ± 0,21                                 |
| <b>F2</b>  | 3,85 ± 0,01              | 57,86 ± 0,30         | 0,82                       | 0,957 ± 0,005                | 1,1527 ± 0,0021                                   | 1,2264 ± 0,0001                               | 6,01 ± 0,17              | 278,00 ± 0,10                                 |
| <b>F3</b>  | 3,84 ± 0,01              | 88,09 ± 0,33         | 0,64                       | 1,462 ± 0,005                | 1,1569 ± 0,0033                                   | 1,2332 ± 0,0003                               | 6,19 ± 0,27              | 277,56 ± 0,17                                 |
| <b>F4</b>  | 3,85 ± 0,01              | 74,99 ± 2,49         | 0,86                       | 1,241 ± 0,042                | 1,1536 ± 0,0023                                   | 1,2221 ± 0,0002                               | 5,61 ± 0,19              | 277,91 ± 0,22                                 |
| <b>F5</b>  | 3,83 ± 0,01              | 83,79 ± 3,01         | 0,52                       | 1,391 ± 0,051                | 1,1572 ± 0,0026                                   | 1,2356 ± 0,0001                               | 6,34 ± 0,21              | 277,53 ± 0,16                                 |
| <b>F6</b>  | 3,85 ± 0,01              | 55,07 ± 1,79         | 0,73                       | 0,911 ± 0,016                | 1,1528 ± 0,0020                                   | 1,2234 ± 0,0002                               | 5,78 ± 0,18              | 278,00 ± 0,10                                 |

**Tabela V-11.** Caracterização física dos comprimidos de KTP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/HPMC K15M.

| Formulação | Espessura (mm)<br>n = 10 | Dureza (N)<br>n = 10 | Friabilidade (%)<br>n = 20 | Força tênsil (MPa)<br>n = 10 | Densidade aparente (g/cm <sup>3</sup> )<br>n = 10 | Densidade real (g/cm <sup>3</sup> )<br>n = 10 | Porosidade (%)<br>n = 10 | Área superficial (mm <sup>2</sup> )<br>n = 10 |
|------------|--------------------------|----------------------|----------------------------|------------------------------|---|---|--------------------------|---|
| <b>G1</b>  | 3,55 ± 0,01              | 190,22 ± 2,01        | 0,21                       | 3,414 ± 0,037                | 1,2425 ± 0,0066                                   | 1,3594 ± 0,0001                               | 7,87 ± 0,49              | 268,53 ± 0,45                                 |
| <b>G2</b>  | 3,56 ± 0,02              | 187,27 ± 1,43        | 0,29                       | 3,349 ± 0,025                | 1,2480 ± 0,0092                                   | 1,3417 ± 0,0002                               | 6,98 ± 0,68              | 268,92 ± 0,55                                 |
| <b>G3</b>  | 3,55 ± 0,01              | 195,47 ± 2,63        | 0,37                       | 3,505 ± 0,051                | 1,2499 ± 0,0040                                   | 1,3581 ± 0,0002                               | 7,97 ± 0,30              | 268,61 ± 0,37                                 |
| <b>G4</b>  | 3,56 ± 0,01              | 183,26 ± 3,50        | 0,46                       | 3,281 ± 0,070                | 1,2457 ± 0,0043                                   | 1,3426 ± 0,0001                               | 7,22 ± 0,32              | 268,80 ± 0,42                                 |
| <b>G5</b>  | 3,56 ± 0,02              | 199,96 ± 3,87        | 0,24                       | 3,579 ± 0,081                | 1,2516 ± 0,0067                                   | 1,3610 ± 0,0001                               | 8,04 ± 0,48              | 268,82 ± 0,51                                 |
| <b>G6</b>  | 3,54 ± 0,02              | 181,28 ± 3,27        | 0,33                       | 3,259 ± 0,080                | 1,2547 ± 0,0080                                   | 1,3546 ± 0,0004                               | 7,37 ± 0,59              | 268,32 ± 0,50                                 |
| <b>H1</b>  | 3,59 ± 0,01              | 117,80 ± 1,30        | 0,31                       | 2,091 ± 0,025                | 1,2372 ± 0,0063                                   | 1,3689 ± 0,0001                               | 9,62 ± 0,46              | 269,77 ± 0,45                                 |
| <b>H2</b>  | 3,57 ± 0,01              | 148,79 ± 3,88        | 0,37                       | 2,655 ± 0,069                | 1,2494 ± 0,0039                                   | 1,3701 ± 0,0001                               | 8,81 ± 0,29              | 269,16 ± 0,55                                 |
| <b>H3</b>  | 3,58 ± 0,01              | 137,14 ± 2,37        | 0,27                       | 2,438 ± 0,045                | 1,2397 ± 0,0060                                   | 1,3683 ± 0,0001                               | 9,40 ± 0,44              | 269,58 ± 0,37                                 |
| <b>H4</b>  | 3,56 ± 0,02              | 126,19 ± 2,49        | 0,43                       | 2,259 ± 0,046                | 1,2482 ± 0,0096                                   | 1,3722 ± 0,0002                               | 9,04 ± 0,70              | 268,80 ± 0,47                                 |
| <b>H5</b>  | 3,58 ± 0,02              | 139,16 ± 3,18        | 0,25                       | 2,472 ± 0,062                | 1,2397 ± 0,0070                                   | 1,3756 ± 0,0001                               | 9,88 ± 0,51              | 269,69 ± 0,50                                 |
| <b>H6</b>  | 3,56 ± 0,01              | 123,01 ± 1,23        | 0,41                       | 2,202 ± 0,021                | 1,2583 ± 0,0035                                   | 1,3618 ± 0,0001                               | 7,60 ± 0,25              | 268,83 ± 0,30                                 |

Tabela V-12. Caracterização física dos comprimidos de KTP contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M.

| Formulação | Espessura (mm)<br>n = 10 | Dureza (N)<br>n = 10 | Friabilidade (%)<br>n = 20 | Força ténsil (MPa)<br>n = 10 | Densidade aparente (g/cm <sup>3</sup> )<br>n = 10 | Densidade real (g/cm <sup>3</sup> )<br>n = 10 | Porosidade (%)<br>n = 10 | Área superficial (mm <sup>2</sup> )<br>n = 10 |
|------------|--------------------------|----------------------|----------------------------|------------------------------|---|---|--------------------------|---|
| <b>I1</b>  | 3,51 ± 0,03              | 205,96 ± 1,30        | 0,26                       | 3,736 ± 0,034                | 1,2661 ± 0,0127                                   | 1,3646 ± 0,0002                               | 7,22 ± 0,93              | 267,35 ± 0,84                                 |
| <b>I2</b>  | 3,53 ± 0,02              | 178,08 ± 3,88        | 0,31                       | 3,216 ± 0,069                | 1,2626 ± 0,0101                                   | 1,3527 ± 0,0003                               | 6,66 ± 0,75              | 267,82 ± 0,66                                 |
| <b>I3</b>  | 3,53 ± 0,02              | 209,74 ± 2,37        | 0,23                       | 3,785 ± 0,048                | 1,2579 ± 0,0067                                   | 1,3659 ± 0,0003                               | 7,91 ± 0,49              | 267,90 ± 0,58                                 |
| <b>I4</b>  | 3,54 ± 0,02              | 173,86 ± 2,49        | 0,29                       | 3,129 ± 0,050                | 1,2603 ± 0,0111                                   | 1,3539 ± 0,0004                               | 6,91 ± 0,82              | 268,21 ± 0,76                                 |
| <b>I5</b>  | 3,54 ± 0,02              | 211,76 ± 3,18        | 0,28                       | 3,812 ± 0,058                | 1,2562 ± 0,0089                                   | 1,3674 ± 0,0002                               | 8,13 ± 0,65              | 268,17 ± 0,68                                 |
| <b>I6</b>  | 3,53 ± 0,01              | 170,68 ± 1,23        | 0,36                       | 3,080 ± 0,026                | 1,2649 ± 0,0094                                   | 1,3612 ± 0,0002                               | 7,07 ± 0,69              | 267,91 ± 0,69                                 |
| <b>J1</b>  | 3,58 ± 0,01              | 149,28 ± 2,49        | 0,37                       | 2,649 ± 0,025                | 1,2369 ± 0,0051                                   | 1,3709 ± 0,0003                               | 9,78 ± 0,37              | 269,78 ± 0,15                                 |
| <b>J2</b>  | 3,56 ± 0,01              | 121,22 ± 1,87        | 0,49                       | 2,169 ± 0,071                | 1,2530 ± 0,0046                                   | 1,3714 ± 0,0003                               | 8,64 ± 0,34              | 268,85 ± 0,38                                 |
| <b>J3</b>  | 3,58 ± 0,02              | 152,88 ± 2,03        | 0,34                       | 2,719 ± 0,044                | 1,2404 ± 0,0081                                   | 1,3699 ± 0,0002                               | 9,46 ± 0,59              | 269,52 ± 0,67                                 |
| <b>J4</b>  | 3,55 ± 0,02              | 117,00 ± 2,17        | 0,56                       | 2,100 ± 0,048                | 1,2516 ± 0,0102                                   | 1,3731 ± 0,0003                               | 8,85 ± 0,74              | 268,50 ± 0,55                                 |
| <b>J5</b>  | 3,58 ± 0,01              | 154,90 ± 2,46        | 0,22                       | 2,757 ± 0,060                | 1,2424 ± 0,0067                                   | 1,3787 ± 0,0003                               | 9,88 ± 0,49              | 269,44 ± 0,47                                 |
| <b>J6</b>  | 3,55 ± 0,01              | 113,82 ± 1,79        | 0,55                       | 2,043 ± 0,027                | 1,2620 ± 0,0054                                   | 1,3630 ± 0,0004                               | 7,41 ± 0,40              | 268,50 ± 0,37                                 |

### 5. 2. 1. 3. Doseamento dos Fármacos

A determinação quantitativa dos fármacos nas matrizes em estudo foi realizada por HPLC e permitiu demonstrar que o teor de IBP ou KTP nas diferentes formulações se encontra compreendido no intervalo 95-105% em relação à composição teórica. Os valores dos resultados convertidos em percentagem de p.a. estão representados nas Tabelas V-13 a V-16.

**Tabela V-13.** Teor de IBP referente aos comprimidos contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M.

| Formulações | Conc. teórica (mg) | Conc. obtida (mg) | Teor de IBP (%) | CV (%) |
|-------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------|
| C1          | 20,00              | 19,86 ± 0,05      | 99,30           | 0,25   |
| C2          | 20,00              | 19,87 ± 0,03      | 99,35           | 0,15   |
| C3          | 20,00              | 19,99 ± 0,01      | 99,95           | 0,05   |
| C4          | 20,00              | 19,88 ± 0,02      | 99,40           | 0,10   |
| C5          | 20,00              | 20,05 ± 0,21      | 100,25          | 1,05   |
| C6          | 20,00              | 20,26 ± 0,02      | 99,95           | 0,10   |
| D1          | 20,00              | 20,14 ± 0,15      | 100,70          | 0,74   |
| D2          | 20,00              | 20,30 ± 0,46      | 101,50          | 1,27   |
| D3          | 20,00              | 20,21 ± 0,29      | 101,05          | 1,43   |
| D4          | 20,00              | 20,19 ± 0,01      | 100,95          | 0,05   |
| D5          | 20,00              | 20,24 ± 0,01      | 101,20          | 0,05   |
| D6          | 20,00              | 20,29 ± 0,03      | 101,45          | 0,15   |

**Tabela V-14.** Teor de IBP referente aos comprimidos contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M.

| Formulações | Conc. teórica (mg) | Conc. obtida (mg) | Teor de IBP (%) | CV (%) |
|-------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------|
| E1          | 20,00              | 20,21 ± 0,11      | 101,05          | 0,55   |
| E2          | 20,00              | 20,15 ± 0,13      | 100,75          | 0,64   |
| E3          | 20,00              | 20,11 ± 0,07      | 100,55          | 0,35   |
| E4          | 20,00              | 20,06 ± 0,08      | 100,30          | 0,40   |
| E5          | 20,00              | 20,11 ± 0,10      | 100,55          | 0,49   |
| E6          | 20,00              | 19,98 ± 0,21      | 99,90           | 1,03   |
| F1          | 20,00              | 20,14 ± 0,15      | 100,70          | 0,74   |
| F2          | 20,00              | 20,19 ± 0,06      | 100,95          | 0,30   |
| F3          | 20,00              | 20,15 ± 0,06      | 100,75          | 0,30   |
| F4          | 20,00              | 20,09 ± 0,09      | 100,45          | 0,45   |
| F5          | 20,00              | 20,07 ± 0,01      | 100,35          | 0,05   |
| F6          | 20,00              | 19,95 ± 0,12      | 99,75           | 0,59   |

**Tabela V-15.** Teor de KTP referente aos comprimidos contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K15M.

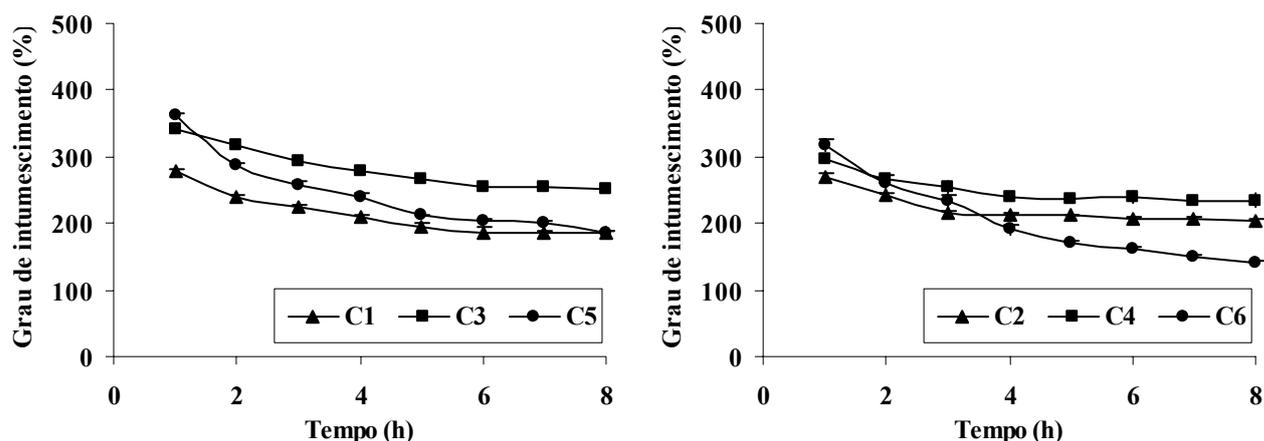
| Formulações | Conc. teórica (mg) | Conc. obtida (mg) | Teor de KTP (%) | CV (%) |
|-------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------|
| G1          | 10,00              | 9,97 ± 0,22       | 99,72           | 1,21   |
| G2          | 10,00              | 10,03 ± 0,04      | 100,28          | 0,40   |
| G3          | 10,00              | 9,98 ± 0,07       | 99,76           | 0,70   |
| G4          | 10,00              | 10,04 ± 0,16      | 100,37          | 1,59   |
| G5          | 10,00              | 10,01 ± 0,19      | 100,13          | 1,90   |
| G6          | 10,00              | 10,03 ± 0,12      | 100,34          | 1,20   |
| H1          | 10,00              | 10,03 ± 0,08      | 100,30          | 0,80   |
| H2          | 10,00              | 10,01 ± 0,06      | 100,10          | 0,60   |
| H3          | 10,00              | 10,07 ± 0,11      | 100,70          | 1,09   |
| H4          | 10,00              | 10,05 ± 0,12      | 100,50          | 1,19   |
| H5          | 10,00              | 10,06 ± 0,23      | 100,60          | 1,29   |
| H6          | 10,00              | 10,02 ± 0,18      | 100,20          | 1,80   |

**Tabela V-16.** Teor de KTP referente aos comprimidos contendo diferentes proporções de MC25 ou HPC/ HPMC K100M.

| Formulações | Conc. teórica (mg) | Conc. obtida (mg) | Teor de KTP (%) | CV (%) |
|-------------|--------------------|-------------------|-----------------|--------|
| I1          | 10,00              | 10,18 ± 0,16      | 101,80          | 1,57   |
| I2          | 10,00              | 10,13 ± 0,13      | 101,30          | 1,28   |
| I3          | 10,00              | 10,21 ± 0,11      | 102,10          | 1,08   |
| I4          | 10,00              | 10,16 ± 0,12      | 101,60          | 1,18   |
| I5          | 10,00              | 10,11 ± 0,08      | 101,10          | 0,79   |
| I6          | 10,00              | 10,09 ± 0,14      | 100,90          | 1,39   |
| J1          | 10,00              | 10,14 ± 0,07      | 101,40          | 0,69   |
| J2          | 10,00              | 9,93 ± 0,16       | 99,30           | 1,61   |
| J3          | 10,00              | 10,15 ± 0,31      | 101,50          | 1,26   |
| J4          | 10,00              | 9,99 ± 0,22       | 99,90           | 1,20   |
| J5          | 10,00              | 9,96 ± 0,12       | 99,96           | 1,20   |
| J6          | 10,00              | 10,05 ± 0,19      | 100,50          | 1,89   |

#### 5. 2. 1. 4. Ensaio de Intumescimento

Os resultados obtidos nos ensaios de intumescimento estão representados nas Figuras V-1 a V-8.



**Figura V-1.** Perfis de intumescimento das formulações de IBP, MC25/HPMC K15M (C1-C6).

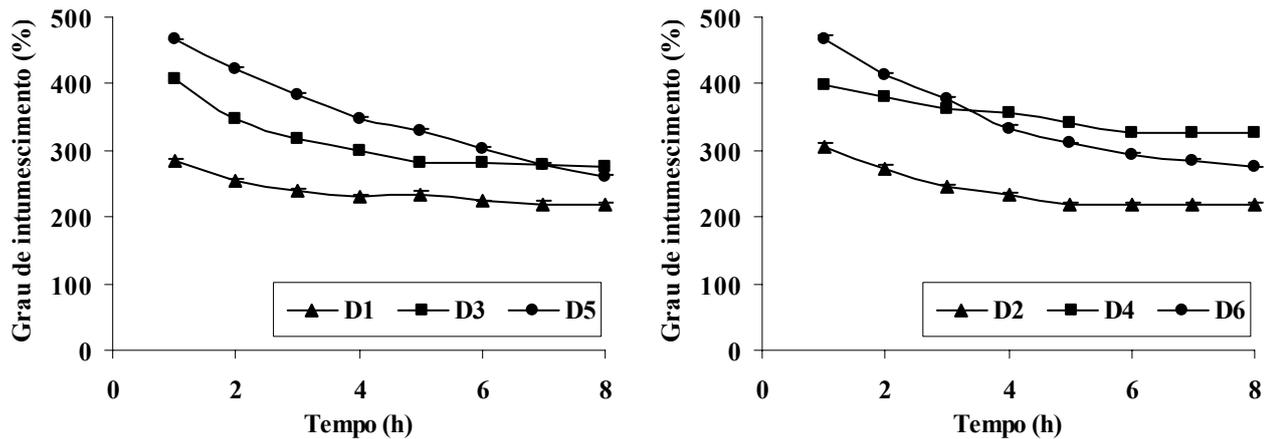


Figura V-2. Perfis de intumescimento das formulações de IBP, HPC/HPMC K15M (D1-D6).

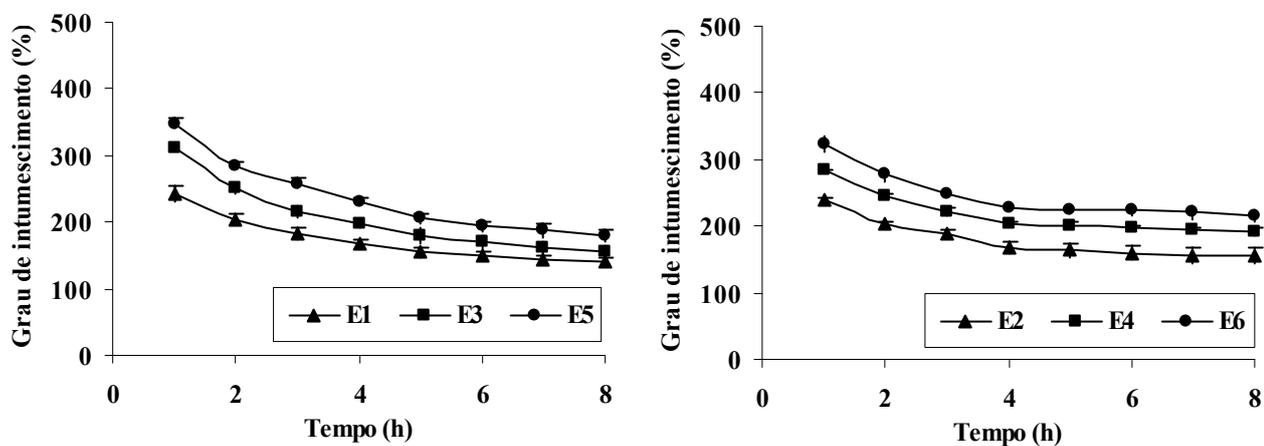


Figura V-3. Perfis de intumescimento das formulações de IBP, MC25/HPMC K100M (E1-E6).

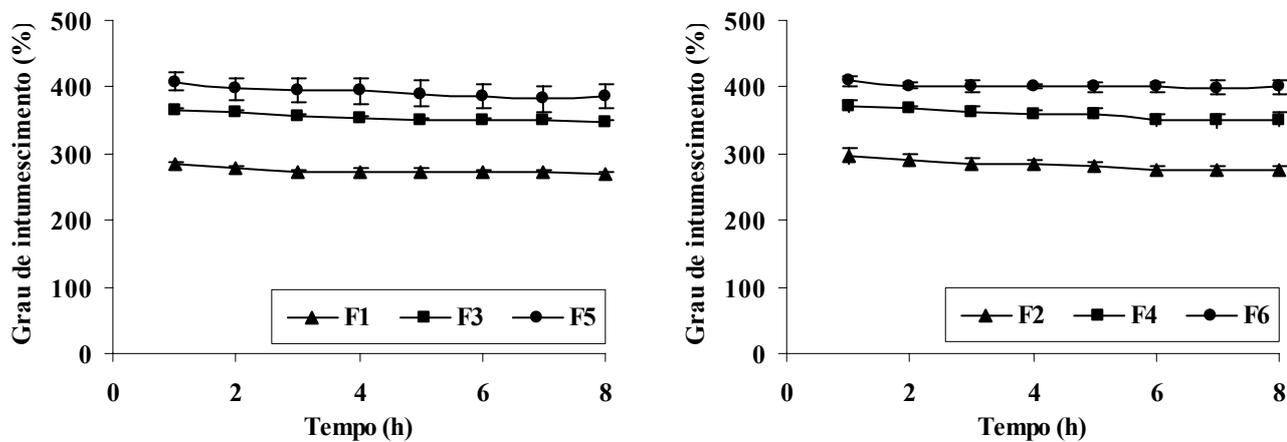


Figura V-4. Perfis de intumescimento das formulações de IBP, HPC/HPMC K100M (F1-F6).

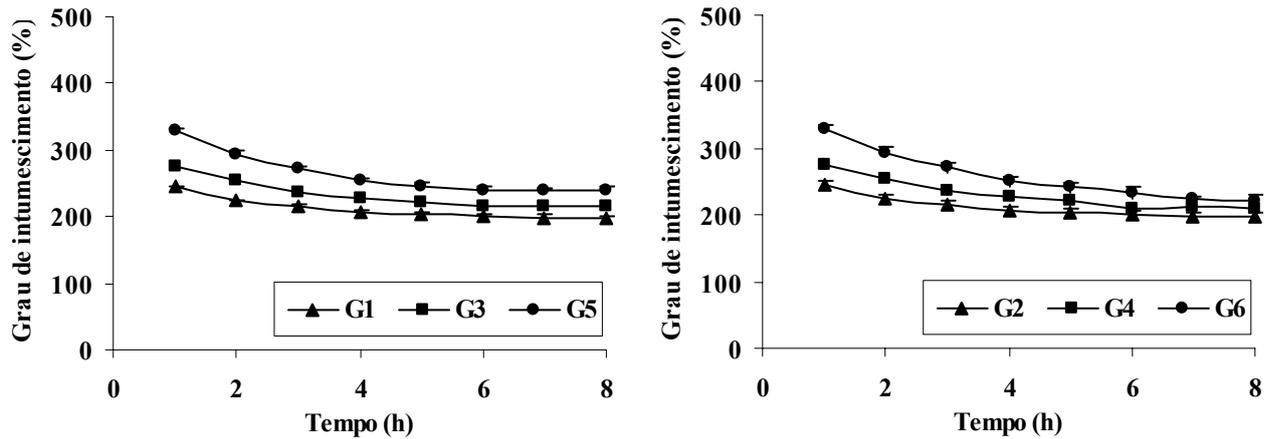


Figura V-5. Perfis de intumescimento das formulações de KTP, MC25/HPMC K15M (G1-G6).

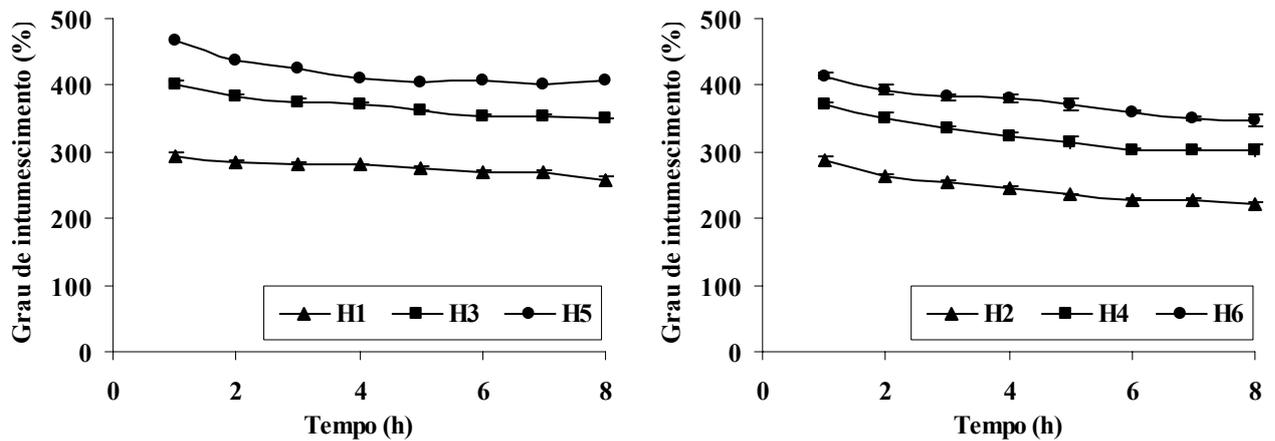


Figura V-6. Perfis de intumescimento das formulações de KTP, HPC/HPMC K15M (H1-H6).

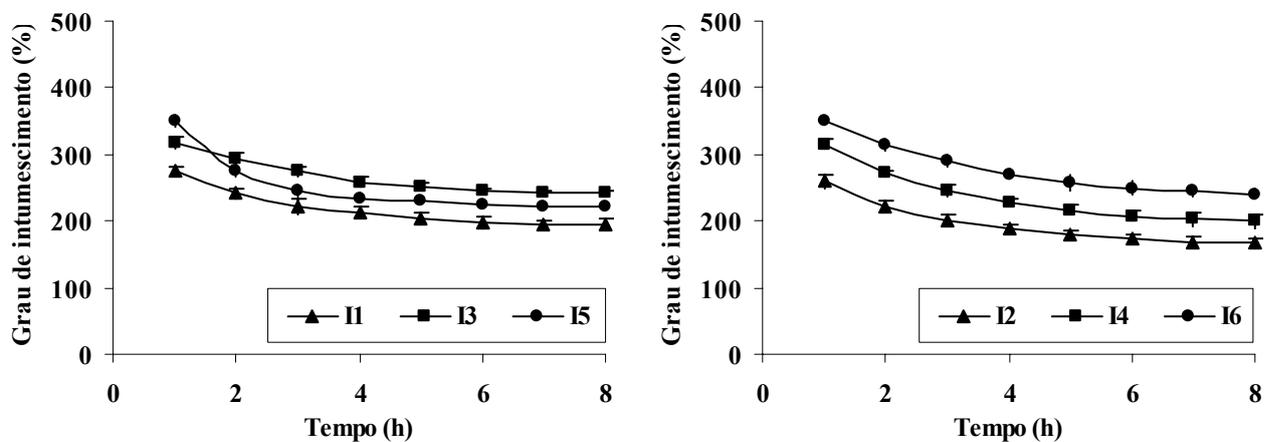


Figura V-7. Perfis de intumescimento das formulações de KTP, MC25/HPMC K100M (I1-I6)

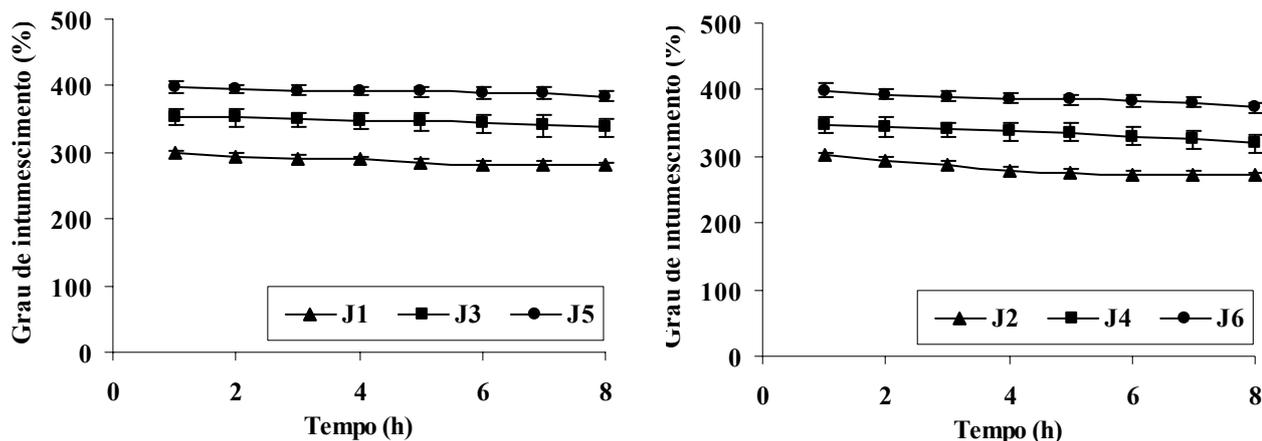


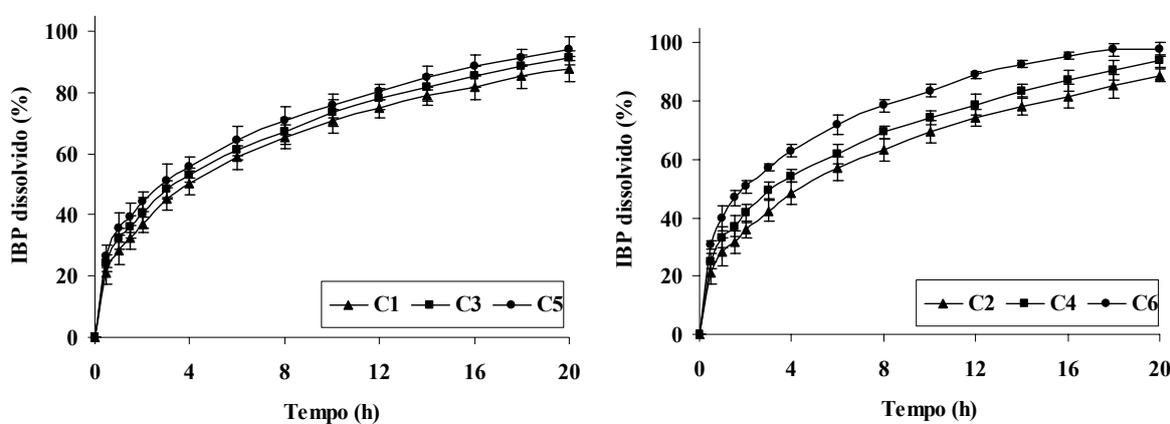
Figura V-8. Perfis de intumescimento das formulações de KTP, HPC/HPMC K100M (J1-J6).

Pela análise dos diferentes perfis de intumescimento, é possível verificar que todas as formulações constituídas por sistemas de polímeros apresentaram uma elevada capacidade de absorção do meio aquoso e, conseqüentemente revelam um grau de intumescimento muito superior relativamente às formulações avaliadas no *Capítulo IV*. De facto, todas as formulações exibiram uma grande capacidade de hidratação após de 1 hora de imersão no meio de dissolução; embora, fosse observada uma desagregação gradual destas matrizes fundamentalmente naquelas que contêm a MC25, como evidenciado claramente nas figuras anteriormente representadas.

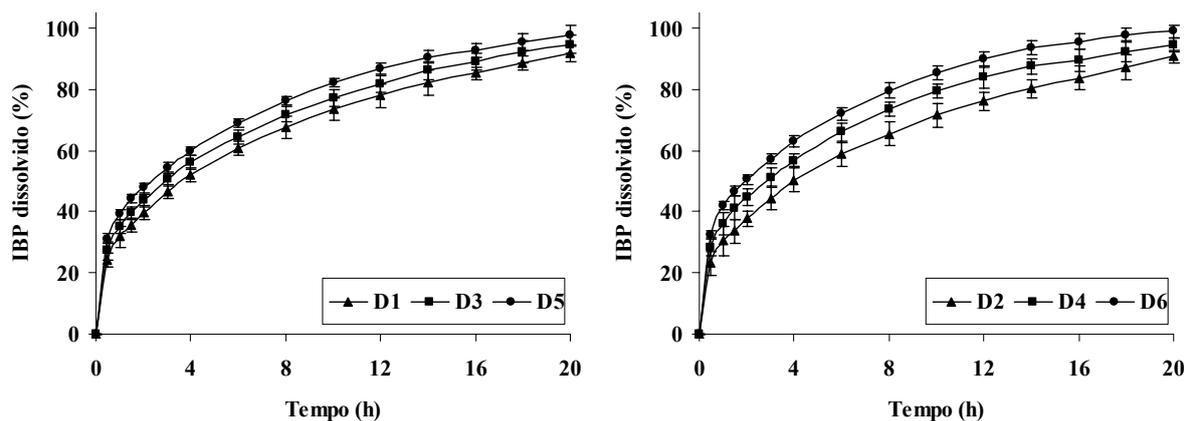
Por outro lado, foi notório que no caso das matrizes que continham misturas de HPC/HPMC K15M ou HPC/HPMC K100M, os perfis de intumescimento foram superiores quando comparados com as formulações contendo misturas de MC25/HPMC K15M ou MC25/HPMC K100M. Estes resultados podem ser explicados pelas características estruturais da MC25 e HPC, previamente descritas no *Capítulo* e, também pela maior capacidade de hidratação da HPC em relação à MC25.

### 5. 2. 1. 5. Otimização das Formulações, Ensaios de Dissolução e Avaliação dos Parâmetros de Dissolução

Os perfis de dissolução das formulações contendo os diferentes tipos de sistemas poliméricos – MC25/HPMC K15M, HPC/HPMC K15M, MC25/HPMC K100M, HPC/HPMC K100M – podem ser observados nas Figuras V-9 a V-16, e os parâmetros de dissolução estão descritos nas Tabelas V-17 a V-20.



**Figura V-9.** Perfis de dissolução das formulações de IBP, MC25/HPMC K15M (C1-C6).



**Figura V-10.** Perfis de dissolução das formulações de IBP, HPC/HPMC K15M (D1-D6).

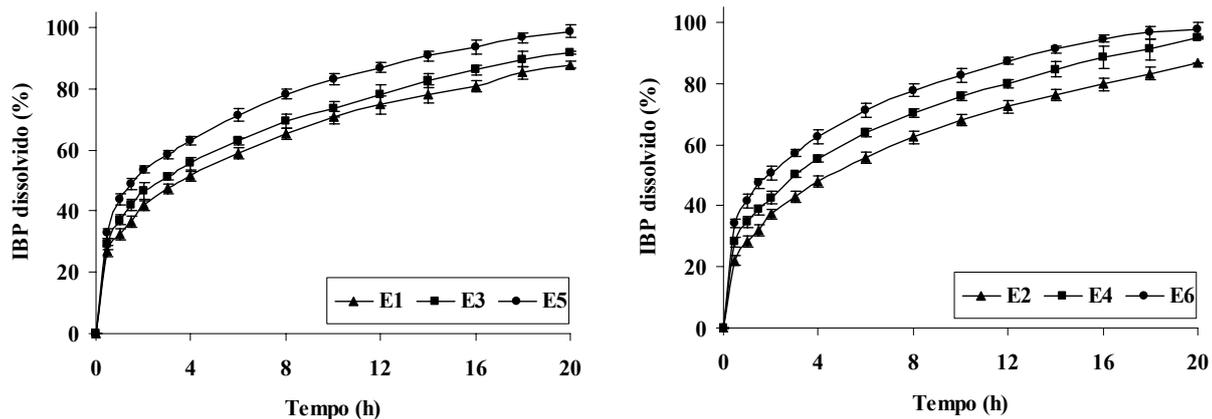


Figura V-11. Perfis de dissolução das formulações de IBP, MC25/HPMC K100M (E1-E6).

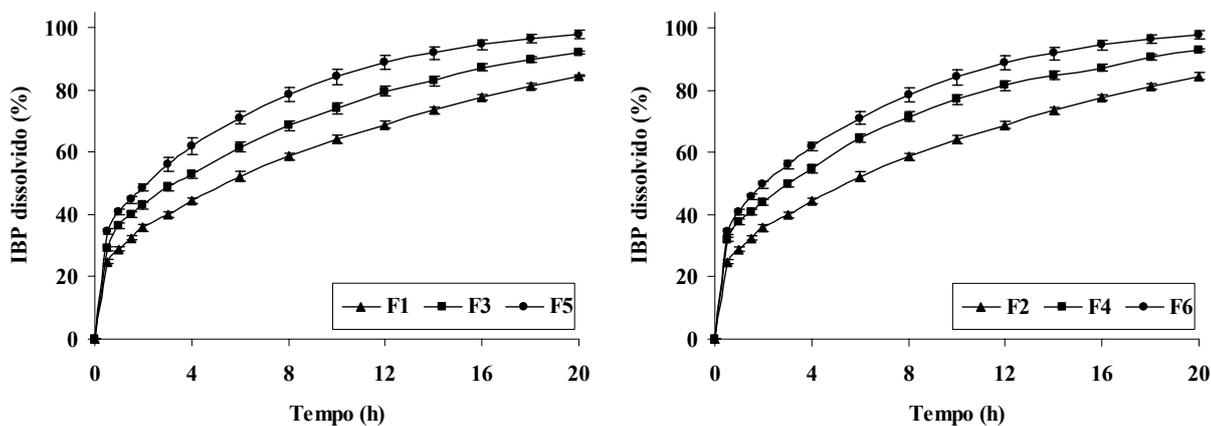


Figura V-12. Perfis de dissolução das formulações de IBP, HPC/HPMC K100M (F1-F6).

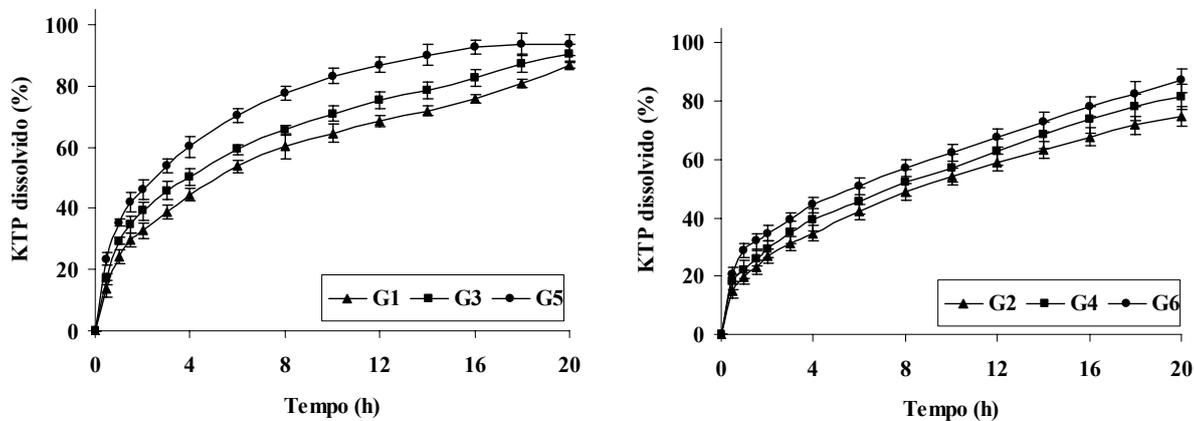
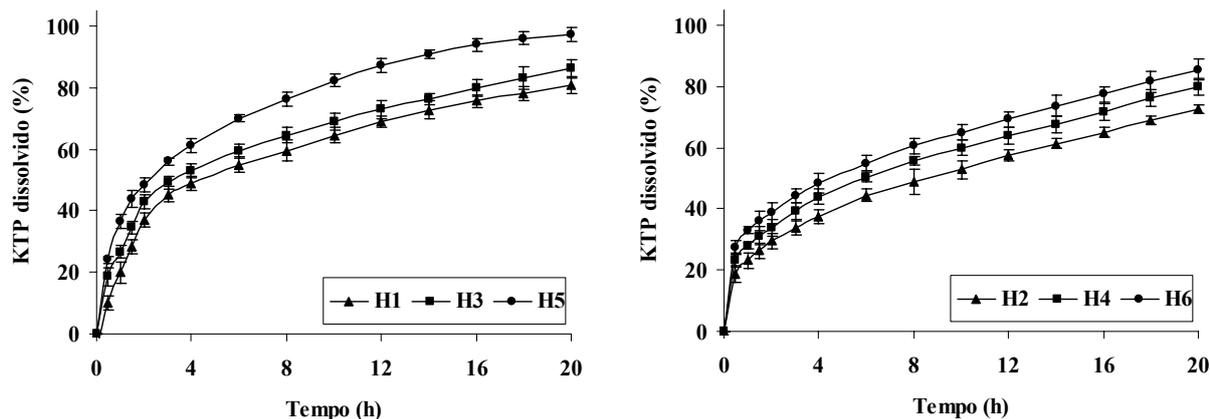
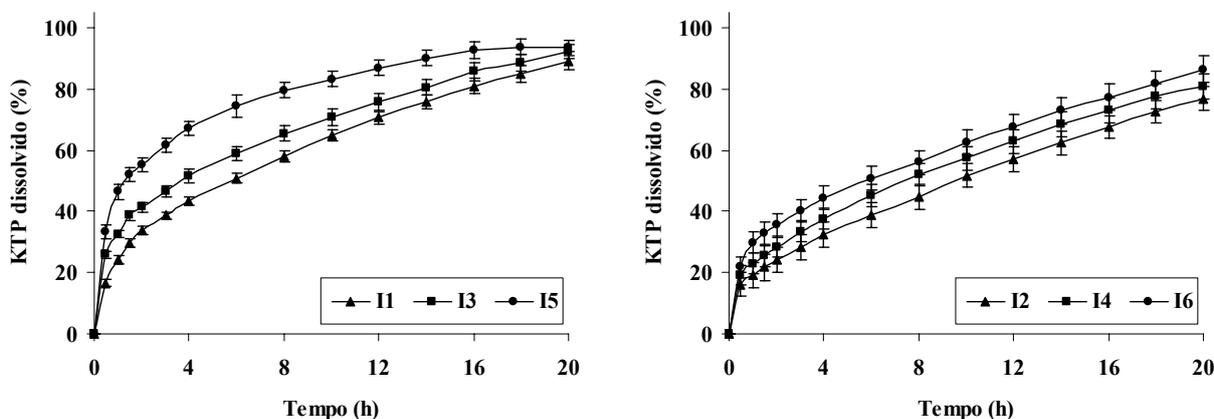


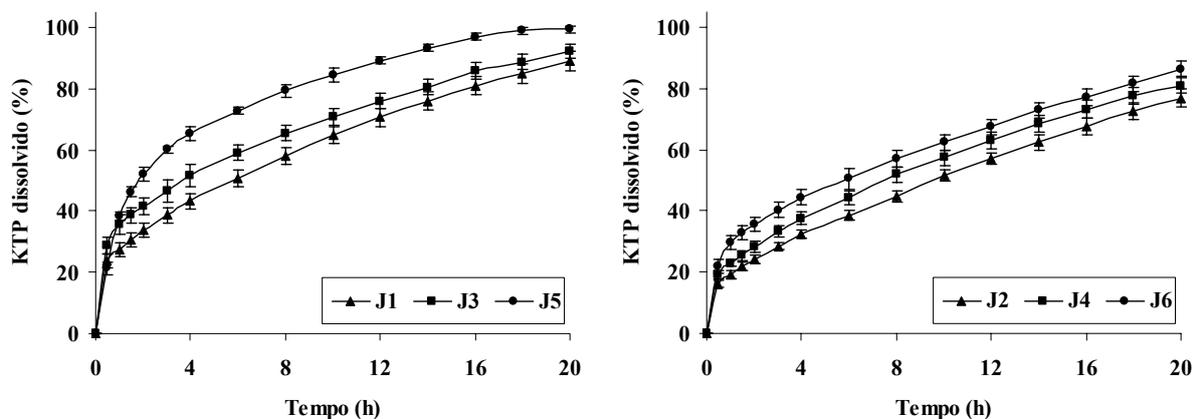
Figura V-13. Perfis de dissolução das formulações de IBP, MC25/HPMC K15M (G1-G6).



**Figura V-14.** Perfis de dissolução das formulações de IBP, HPC/HPMC K15M (H1-H6).



**Figura V-15.** Perfis de dissolução das formulações de IBP, MC25/HPMC K100M (I1-I6).



**Figura V-16.** Perfis de dissolução das formulações de IBP, HPC/HPMC K100M (J1-J6).

**Tabela V-17.** Parâmetros de dissolução dos comprimidos de IBP<sup>a</sup>, MC25 ou HPC/HPMC K15M (C1-C6 e D1-D6).

| Formulações | t <sub>25%</sub><br>(h) | t <sub>50%</sub><br>(h) | ED <sub>20h</sub><br>(%) | MDT<br>(h)  | AUC     | PD <sub>20h</sub><br>(%) |
|-------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------|---------|--------------------------|
| C1          | 0,72                    | 4,27                    | 66,23 ± 1,09             | 3,29 ± 0,11 | 1324,57 | 87,81 ± 1,93             |
| C2          | 0,76                    | 4,48                    | 66,41 ± 1,23             | 3,23 ± 0,08 | 1328,24 | 88,81 ± 0,27             |
| C3          | 0,51                    | 3,54                    | 68,16 ± 0,98             | 3,66 ± 0,04 | 1363,18 | 91,44 ± 1,27             |
| C4          | 0,47                    | 3,30                    | 66,50 ± 1,44             | 3,16 ± 0,04 | 1329,96 | 93,74 ± 0,31             |
| C5          | 0,38                    | 2,95                    | 71,69 ± 1,21             | 3,62 ± 0,07 | 1433,85 | 94,26 ± 1,08             |
| C6          | 0,22                    | 2,02                    | 66,98 ± 1,19             | 2,76 ± 0,09 | 1339,68 | 97,83 ± 0,64             |
| D1          | 0,54                    | 3,62                    | 66,82 ± 1,65             | 3,36 ± 0,19 | 1336,45 | 91,73 ± 0,46             |
| D2          | 0,63                    | 3,99                    | 69,76 ± 1,05             | 2,93 ± 0,03 | 1395,21 | 92,81 ± 1,70             |
| D3          | 0,38                    | 2,90                    | 69,85 ± 1,11             | 2,87 ± 0,04 | 1396,99 | 94,66 ± 0,23             |
| D4          | 0,59                    | 2,70                    | 72,58 ± 1,10             | 2,44 ± 0,10 | 1451,64 | 96,55 ± 0,35             |
| D5          | 0,25                    | 2,22                    | 73,79 ± 1,92             | 2,38 ± 0,09 | 1475,71 | 97,58 ± 0,95             |
| D6          | 0,44                    | 1,88                    | 77,45 ± 1,02             | 1,89 ± 0,17 | 1549,06 | 98,81 ± 1,75             |

<sup>a</sup>Cada valor representa a média ± dp (n = 6).

PD<sub>20h</sub> = Percentagem de IBP dissolvido até 20 horas.

**Tabela V-18.** Parâmetros de dissolução dos comprimidos de IBP<sup>a</sup>, MC25 ou HPC/HPMC K100M (E1-E6 e F1-F6).

| Formulações | t <sub>25%</sub><br>(h) | t <sub>50%</sub><br>(h) | ED <sub>20h</sub><br>(%) | MDT<br>(h)  | AUC     | PD <sub>20h</sub><br>(%) |
|-------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------|---------|--------------------------|
| E1          | 0,69                    | 5,73                    | 56,60 ± 1,67             | 5,29 ± 0,02 | 1132,03 | 76,31 ± 2,14             |
| E2          | 0,71                    | 5,58                    | 58,13 ± 1,48             | 4,79 ± 0,06 | 1162,59 | 83,73 ± 1,97             |
| E3          | 0,57                    | 4,17                    | 61,76 ± 1,67             | 3,46 ± 0,12 | 1235,13 | 83,34 ± 3,13             |
| E4          | 0,38                    | 3,07                    | 68,01 ± 1,32             | 2,71 ± 0,13 | 1360,23 | 91,64 ± 3,44             |
| E5          | 0,15                    | 1,67                    | 73,79 ± 2,16             | 1,91 ± 0,01 | 1475,79 | 94,97 ± 2,76             |
| E6          | 0,17                    | 1,53                    | 75,49 ± 1,79             | 1,73 ± 0,01 | 1509,83 | 97,16 ± 2,09             |
| F1          | 0,66                    | 5,59                    | 57,54 ± 0,33             | 4,95 ± 0,15 | 1150,71 | 80,73 ± 1,30             |
| F2          | 0,56                    | 4,86                    | 60,87 ± 1,03             | 4,24 ± 0,10 | 1217,33 | 84,56 ± 1,10             |
| F3          | 0,34                    | 2,96                    | 68,90 ± 1,71             | 2,90 ± 0,09 | 1378,09 | 90,84 ± 2,11             |
| F4          | 0,28                    | 2,81                    | 71,10 ± 1,27             | 2,53 ± 0,01 | 1422,06 | 93,79 ± 0,49             |
| F5          | 0,19                    | 1,80                    | 79,09 ± 1,64             | 1,81 ± 0,01 | 1581,90 | 96,41 ± 1,03             |
| F6          | 0,18                    | 1,81                    | 79,26 ± 1,78             | 1,66 ± 0,01 | 1585,26 | 98,84 ± 1,15             |

<sup>a</sup>Cada valor representa a média ± dp (n = 6).

PD<sub>20h</sub> = Percentagem de IBP dissolvido até 20 horas.

**Tabela V-19.** Parâmetros de dissolução dos comprimidos de KTP<sup>a</sup>, MC25 ou HPC/HPMC K15M (G1-G6 e H1-H6).

| Formulações | t <sub>25%</sub><br>(h) | t <sub>50%</sub><br>(h) | ED <sub>20h</sub><br>(%) | MDT<br>(h)  | AUC     | PD <sub>20h</sub><br>(%) |
|-------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------|---------|--------------------------|
| G1          | 1,24                    | 5,71                    | 62,75 ± 1,19             | 4,42 ± 0,05 | 1254,92 | 86,91 ± 1,29             |
| G2          | 1,70                    | 8,34                    | 49,22 ± 1,45             | 7,06 ± 0,01 | 984,49  | 74,84 ± 1,17             |
| G3          | 0,79                    | 4,30                    | 68,67 ± 1,02             | 3,37 ± 0,03 | 1373,34 | 90,57 ± 0,79             |
| G4          | 1,30                    | 6,81                    | 53,06 ± 1,64             | 6,13 ± 0,09 | 1061,18 | 81,57 ± 2,20             |
| G5          | 0,40                    | 2,72                    | 78,98 ± 1,89             | 1,74 ± 0,13 | 1579,64 | 93,45 ± 0,42             |
| G6          | 0,81                    | 5,16                    | 57,67 ± 1,38             | 4,91 ± 0,05 | 1153,50 | 87,07 ± 2,02             |
| H1          | 0,88                    | 4,53                    | 66,68 ± 1,48             | 3,41 ± 0,16 | 1333,51 | 85,99 ± 2,47             |
| H2          | 1,81                    | 8,12                    | 50,76 ± 1,14             | 6,77 ± 0,14 | 1015,25 | 72,45 ± 0,45             |
| H3          | 0,42                    | 3,16                    | 65,08 ± 1,21             | 3,75 ± 0,01 | 1301,60 | 91,16 ± 0,41             |
| H4          | 0,73                    | 5,66                    | 52,68 ± 1,07             | 6,26 ± 0,01 | 1053,55 | 79,72 ± 1,39             |
| H5          | 0,20                    | 1,93                    | 74,10 ± 1,19             | 2,27 ± 0,02 | 1482,03 | 97,33 ± 1,70             |
| H6          | 0,44                    | 4,09                    | 62,37 ± 1,87             | 3,79 ± 0,15 | 1247,41 | 85,54 ± 0,11             |

<sup>a</sup>Cada valor representa a média ± dp (n = 6).

PD<sub>20h</sub> = Percentagem de IBP dissolvido até 20 horas.

**Tabela V-20.** Parâmetros de dissolução das formulações de KTP<sup>a</sup>, MC25 ou HPC/HPMC K100M (I1-I6 e J1-J6).

| Formulações | t <sub>25%</sub><br>(h) | t <sub>50%</sub><br>(h) | ED <sub>20h</sub><br>(%) | MDT<br>(h)  | AUC     | PD <sub>20h</sub><br>(%) |
|-------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------|---------|--------------------------|
| I1          | 1,12                    | 2,11                    | 61,74 ± 1,37             | 4,74 ± 0,08 | 1234,77 | 87,34 ± 3,00             |
| I2          | 1,88                    | 9,01                    | 46,66 ± 1,84             | 7,86 ± 0,16 | 933,28  | 76,90 ± 0,68             |
| I3          | 0,46                    | 3,50                    | 67,86 ± 1,54             | 3,52 ± 0,02 | 1357,19 | 92,21 ± 2,46             |
| I4          | 1,27                    | 6,94                    | 52,14 ± 1,35             | 6,43 ± 0,14 | 1042,78 | 80,91 ± 1,19             |
| I5          | 0,11                    | 1,50                    | 78,98 ± 1,32             | 1,75 ± 0,03 | 1579,62 | 96,48 ± 0,64             |
| I6          | 0,73                    | 5,05                    | 54,25 ± 1,21             | 4,92 ± 0,10 | 1144,93 | 86,44 ± 1,44             |
| J1          | 0,81                    | 5,00                    | 67,77 ± 1,02             | 3,66 ± 0,09 | 1355,35 | 89,12 ± 2,63             |
| J2          | 1,90                    | 9,02                    | 47,17 ± 1,23             | 7,70 ± 0,04 | 943,33  | 76,90 ± 1,95             |
| J3          | 0,33                    | 3,12                    | 71,93 ± 1,34             | 2,71 ± 0,02 | 1438,56 | 95,12 ± 0,12             |
| J4          | 1,29                    | 6,95                    | 53,81 ± 0,97             | 6,08 ± 0,01 | 1076,21 | 80,91 ± 2,68             |
| J5          | 0,17                    | 1,76                    | 78,26 ± 1,49             | 2,21 ± 0,06 | 1565,19 | 99,35 ± 2,00             |
| J6          | 0,64                    | 4,90                    | 58,18 ± 1,56             | 5,28 ± 0,07 | 1163,59 | 86,44 ± 0,77             |

<sup>a</sup>Cada valor representa a média ± dp (n = 6).

PD<sub>20h</sub> = Percentagem de IBP dissolvido até 20 horas.

Perante as curvas de dissolução obtidas, foi possível verificar que as mistura dos polímeros – MC25/HPMC K15M; HPC/HPMC K15M; MC25/HPMC K100M e HPC/HPMC K100M – nas diferentes proporções ensaiadas – 20%/80%, 25%/75%, 30%/70% – originam alterações significativas nos perfis de libertação dos fármacos. Estatisticamente foram observadas diferenças entre as diferentes formulações estudadas ( $P < 0,05$ ).

Ao analisarmos os resultados relativos às formulações de IBP (Figuras V-9 a V-12), verificamos que os perfis de dissolução são mais elevados quando a percentagem do polímero de baixa viscosidade – MC25 ou HPC – foi aumentada – formulações C5, C6, D5, D6, E5, E6, F5 e F6. Na realidade, foi observada uma rápida dissolução do IBP nas duas primeiras horas de ensaio, seguida de uma libertação mais lenta numa segunda fase o que reflecte a presença de dois componentes (polímeros) na formulação com características de dissolução distintas. Para as formulações C1, C2, E1 e E2 obtiveram-se resultados de dissolução na ordem de 76,31% – 88,81%, enquanto que nas formulações D1, D2, F1 e F2 os valores se situaram entre 80,73% e 92,81%.

Analisando os valores apresentados nas Tabelas V-17 e V-18, é possível verificar que os diferentes parâmetros de dissolução obtidos –  $PD_{20h}$  e  $ED_{20h}$  – possuem valores significativamente superiores aos das formulações que contêm somente HPMC K15M ou K100M, previamente analisadas no *Capítulo IV*. Estes resultados confirmam uma vez mais a importância da combinação de polímeros de baixa e elevada viscosidade na modelação da cinética de libertação dos fármacos. Quanto à incorporação da LAC ou  $\beta$ -CD, tal como verificado no *Capítulo IV*, os perfis de libertação obtidos para as formulações contendo IBP foram ligeiramente superiores na presença de  $\beta$ -CD. Esta observação foi confirmada pelos baixos valores de MDT obtidos para essas formulações. Com efeito, este parâmetro proporciona informações que permitem relacionar a libertação do fármaco e a eficácia do polímero em retardar essa

libertação, ou seja, valores elevados de MDT indicam uma maior capacidade do polímero em prolongar a liberação do fármaco.

Particular atenção merecem os resultados obtidos com as formulações contendo KTP – G1-G6, H1-H6, I1-I6 e J1-J6 – pois a quantidade de fármaco libertado ao fim de 20 horas foi totalmente influenciado pelo tipo de diluente usado em cada formulação. De facto, verificaram-se perfis de dissolução significativamente superiores com a LAC, relativamente aos obtidos com  $\beta$ -CD (Figuras V-13 a V-16). Comparando as formulações G1, H1, I1 e J1 com G2, H2, I2 e J2, observaram-se dissoluções na ordem de 85,99% – 89,12% e 72,45% – 76,90%, respectivamente, que reflectem claramente a superioridade de dissolução das formulações da LAC relativamente às que contêm  $\beta$ -CD (Tabelas V-19 e V-20). Este fenómeno foi observado em todas as demais formulações de KTP analisadas e a sua explicação já foi abordada no *Capítulo IV*.

Da análise dos perfis (Figuras V-9 a V-16) e dos parâmetros (Tabelas V-17 a V-20) de dissolução das várias combinações estudadas, em termos de tempo de liberação, foi possível verificar que as formulações C6, D6 e F6 – para IBP – e as H5 e J5 – para KTP – podem ser consideradas optimizadas, proporcionando perfis de liberação desejáveis para uma formulação de liberação prolongada, segundo às especificações geralmente definidas: cedência < 45% às 2 horas; 45%–65% às 4 horas; 75%–90% às 8 horas e mais de 90% às 12 horas, (Sood e Panchagnula, 1999; Mahaguna *et al.*, 2003; Huang *et al.*, 2004). Os resultados dos ensaios de dissolução destas formulações, em termos de percentagens dos fármacos, encontram-se resumidos na Tabela V-21 e comprovam o que se acabou de afirmar.

**Tabela V-21.** Cedência dos fármacos (IBP ou KTP) no suco entérico a partir de formulações otimizadas.

| Fomulações | Cedência do fármaco (%) |         |         |          |          |
|------------|-------------------------|---------|---------|----------|----------|
|            | 2 horas                 | 4 horas | 8 horas | 12 horas | 20 horas |
| <b>C6</b>  | 44,69                   | 62,90   | 79,49   | 88,99    | 97,83    |
| <b>D6</b>  | 47,71                   | 63,91   | 79,50   | 90,02    | 98,81    |
| <b>F6</b>  | 46,42                   | 61,83   | 78,51   | 89,11    | 98,84    |
| <b>H5</b>  | 45,06                   | 60,05   | 77,36   | 89,93    | 97,33    |
| <b>J5</b>  | 44,29                   | 65,27   | 80,27   | 90,16    | 99,35    |

#### 5. 2. 1. 6. Cinética de Liberação dos Fármacos

A aplicação de modelos matemáticos de linearização dos perfis de dissolução dos fármacos, a partir das várias formulações, está representada nas Tabelas (V-22 a V-25). Os valores do expoente de liberação ( $n$ ), derivados da equação de Korsemeyer-Peppas, são indicativos do mecanismo de liberação, cuja interpretação já foi apresentada no *Capítulo IV*.

**Tabela V-22.** Resultados da linearização dos perfis de liberação de IBP, contendo MC25 ou HPC/HPMC K15M (C1-C6 e D1-D6)\*.

| Formulações | Ordem zero                    |                    | Ordem um                    |                    | Higuchi                         |                           | Korsemeyer-Peppas                |                  |                    |
|-------------|-------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------|--------------------|
|             | $K_0$<br>(% h <sup>-1</sup> ) | R <sup>2</sup>     | $K_1$<br>(h <sup>-1</sup> ) | R <sup>2</sup>     | $K_H$<br>(% h <sup>-1/2</sup> ) | R <sup>2</sup>            | $K_{KP}$<br>(% h <sup>-n</sup> ) | <i>n</i>         | R <sup>2</sup>     |
| <b>C1</b>   | 4,431<br>(0,104)              | 0,9379<br>(0,0036) | 0,061<br>(0,002)            | 0,9654<br>(0,0031) | 17,650<br>(0,400)               | <b>0,9952</b><br>(0,0012) | 32,998<br>(1,608)                | 0,325<br>(0,014) | 0,9975<br>(0,0002) |
| <b>C2</b>   | 4,425<br>(0,034)              | 0,9403<br>(0,0018) | 0,062<br>(0,001)            | 0,9684<br>(0,0015) | 17,908<br>(0,131)               | <b>0,9964</b><br>(0,0004) | 31,708<br>(0,846)                | 0,340<br>(0,008) | 0,9986<br>(0,0001) |
| <b>C3</b>   | 4,495<br>(0,068)              | 0,9426<br>(0,0004) | 0,064<br>(0,001)            | 0,9736<br>(0,0010) | 18,461<br>(0,274)               | <b>0,9963</b><br>(0,0001) | 32,175<br>(0,974)                | 0,344<br>(0,003) | 0,9967<br>(0,0005) |
| <b>C4</b>   | 4,275<br>(0,050)              | 0,9571<br>(0,0015) | 0,059<br>(0,001)            | 0,9787<br>(0,0012) | 17,439<br>(0,192)               | <b>0,9981</b><br>(0,0001) | 30,904<br>(0,401)                | 0,342<br>(0,005) | 0,9949<br>(0,0003) |
| <b>C5</b>   | 5,179<br>(0,075)              | 0,9435<br>(0,0011) | 0,071<br>(0,001)            | 0,9707<br>(0,0010) | 19,066<br>(0,274)               | <b>0,9970</b><br>(0,0003) | 35,313<br>(0,716)                | 0,321<br>(0,007) | 0,9972<br>(0,0002) |
| <b>C6</b>   | 4,001<br>(0,140)              | 0,9581<br>(0,0058) | 0,054<br>(0,002)            | 0,9748<br>(0,0043) | 16,467<br>(0,526)               | <b>0,9938</b><br>(0,0004) | 30,938<br>(1,203)                | 0,329<br>(0,018) | 0,9890<br>(0,0014) |
| <b>D1</b>   | 3,908<br>(0,060)              | 0,9481<br>(0,0043) | 0,052<br>(0,001)            | 0,9703<br>(0,0038) | 15,757<br>(0,255)               | <b>0,9974</b><br>(0,0011) | 36,152<br>(1,000)                | 0,280<br>(0,009) | 0,9930<br>(0,0009) |
| <b>D2</b>   | 4,623<br>(0,238)              | 0,9473<br>(0,0123) | 0,064<br>(0,005)            | 0,9723<br>(0,0069) | 18,031<br>(1,025)               | <b>0,9966</b><br>(0,0020) | 35,129<br>(1,425)                | 0,314<br>(0,014) | 0,9948<br>(0,0032) |
| <b>D3</b>   | 4,433<br>(0,136)              | 0,9313<br>(0,0013) | 0,059<br>(0,001)            | 0,9579<br>(0,0010) | 16,877<br>(0,943)               | <b>0,9968</b><br>(0,0014) | 38,029<br>(1,101)                | 0,277<br>(0,008) | 0,9979<br>(0,0006) |
| <b>D4</b>   | 5,433<br>(0,234)              | 0,9453<br>(0,0042) | 0,072<br>(0,004)            | 0,9679<br>(0,0019) | 18,870<br>(0,807)               | <b>0,9962</b><br>(0,0010) | 37,958<br>(1,219)                | 0,295<br>(0,011) | 0,9959<br>(0,0016) |
| <b>D5</b>   | 5,190<br>(0,054)              | 0,9351<br>(0,0040) | 0,068<br>(0,002)            | 0,9600<br>(0,0039) | 17,813<br>(0,401)               | <b>0,9949</b><br>(0,0017) | 41,900<br>(0,974)                | 0,257<br>(0,004) | 0,9955<br>(0,0001) |
| <b>D6</b>   | 6,435<br>(0,074)              | 0,9350<br>(0,0019) | 0,085<br>(0,005)            | 0,9594<br>(0,0017) | 20,246<br>(0,334)               | <b>0,9931</b><br>(0,0012) | 42,330<br>(0,984)                | 0,275<br>(0,007) | 0,9965<br>(0,0004) |

\*Cada valor em parêntesis representa a média ± dp (n = 6); R<sup>2</sup> é o coeficiente de correlação; melhores resultados a negrito.

**Tabela V-23.** Resultados da linearização dos perfis de libertação de IBP\*, contendo MC25 ou HPC/HPMC K100M (E1-E6 e F1-F6)\*.

| Formulações | Ordem zero                             |                    | Ordem um                             |                    | Higuchi                                  |                           | Korsmeyer-Peppas                        |                   |                    |
|-------------|--|--------------------|--------------------------------------|--------------------|--|---------------------------|---|-------------------|--------------------|
|             | K <sub>0</sub><br>(% h <sup>-1</sup> ) | R <sup>2</sup>     | K <sub>1</sub><br>(h <sup>-1</sup> ) | R <sup>2</sup>     | K <sub>H</sub><br>(% h <sup>-1/2</sup> ) | R <sup>2</sup>            | K <sub>KP</sub><br>(% h <sup>-n</sup> ) | n                 | R <sup>2</sup>     |
| <b>E1</b>   | 2,839<br>(0,061)                       | 0,9523<br>(0,0017) | 0,040<br>(0,001)                     | 0,9792<br>(0,0012) | 14,314<br>(0,294)                        | <b>0,9949</b><br>(0,0006) | 27,151<br>(0,997)                       | 0,342<br>(0,004)  | 0,9895<br>(0,0016) |
| <b>E2</b>   | 3,188<br>(0,092)                       | 0,9581<br>(0,0009) | 0,044<br>(0,002)                     | 0,9812<br>(0,0006) | 15,251<br>(0,449)                        | <b>0,9988</b><br>(0,0001) | 26,493<br>(0,999)                       | 0,359<br>(0,009)  | 0,9954<br>(0,0009) |
| <b>E3</b>   | 3,364<br>(0,125)                       | 0,9417<br>(0,0067) | 0,045<br>(0,002)                     | 0,9637<br>(0,0063) | 14,926<br>(0,535)                        | <b>0,9913</b><br>(0,0026) | 32,147<br>(1,300)                       | 0,302<br>(0,014)  | 0,9909<br>(0,0008) |
| <b>E4</b>   | 4,293<br>(0,147)                       | 0,9334<br>(0,0085) | 0,057<br>(0,003)                     | 0,9544<br>(0,0080) | 16,628<br>(0,554)                        | 0,9861<br>(0,0039)        | 35,954<br>(1,323)                       | 0,289<br>(0,013)  | 0,9888<br>(0,0014) |
| <b>E5</b>   | 5,469<br>(0,173)                       | 0,8985<br>(0,0006) | 0,070<br>(0,003)                     | 0,9235<br>(0,0012) | 17,752<br>(0,559)                        | 0,9765<br>(0,0003)        | 44,167<br>(1,650)                       | 0,236<br>(0,001)  | 0,9945<br>(0,0003) |
| <b>E6</b>   | 5,630<br>(0,256)                       | 0,8965<br>(0,0017) | 0,073<br>(0,003)                     | 0,9212<br>(0,0011) | 18,248<br>(0,506)                        | 0,9753<br>(0,0003)        | 45,547<br>(1,304)                       | 0,235<br>(0,001)  | 0,9948<br>(0,0004) |
| <b>F1</b>   | 3,103<br>(0,097)                       | 0,9552<br>(0,0065) | 0,043<br>(0,002)                     | 0,9785<br>(0,0051) | 15,020<br>(0,433)                        | <b>0,9983</b><br>(0,0012) | 27,043<br>(1,160)                       | 0,351<br>(0,016)  | 0,9973<br>(0,0003) |
| <b>F2</b>   | 3,674<br>(0,040)                       | 0,9655<br>(0,0030) | 0,051<br>(0,001)                     | 0,9861<br>(0,0015) | 16,320<br>(0,195)                        | <b>0,9984</b><br>(0,0004) | 27,757<br>(0,967)                       | 0,360<br>(0,008)  | 0,9923<br>(0,0007) |
| <b>F3</b>   | 4,654<br>(0,222)                       | 0,9538<br>(0,0062) | 0,062<br>(0,004)                     | 0,9740<br>(0,0056) | 17,612<br>(0,807)                        | <b>0,9966</b><br>(0,0013) | 35,411<br>(2,144)                       | 0,305<br>(0,0023) | 0,9926<br>(0,0013) |
| <b>F4</b>   | 5,460<br>(0,118)                       | 0,9547<br>(0,0005) | 0,074<br>(0,002)                     | 0,9740<br>(0,0005) | 19,365<br>(0,417)                        | <b>0,9944</b><br>(0,0002) | 35,457<br>(0,835)                       | 0,322<br>(0,001)  | 0,9911<br>(0,0004) |
| <b>F5</b>   | 8,136<br>(0,471)                       | 0,9633<br>(0,0026) | 0,109<br>(0,009)                     | 0,9800<br>(0,0028) | 23,299<br>(1,334)                        | <b>0,9949</b><br>(0,0004) | 40,606<br>(1,643)                       | 0,316<br>(0,013)  | 0,9881<br>(0,0007) |
| <b>F6</b>   | 7,306<br>(0,270)                       | 0,9273<br>(0,0035) | 0,098<br>(0,005)                     | 0,9516<br>(0,0029) | 22,055<br>(0,811)                        | 0,9864<br>(0,0006)        | 41,797<br>(0,941)                       | 0,295<br>(0,007)  | 0,9932<br>(0,0010) |

\*Cada valor em parêntesis representa a média ± dp (n = 6); R<sup>2</sup> é o coeficiente de correlação; melhores resultados a negrito.

**Tabela V-24.** Resultados da linearização dos perfis de libertação de KTP\*, contendo MC25 ou HPC/HPMC K15M (G1-G6 e H1-H6)\*.

| Formulações | Ordem zero                    |                    | Ordem um                    |                           | Higuchi                         |                           | Korsmeyer-Peppas                 |                  |                    |
|-------------|-------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------------|------------------|--------------------|
|             | $K_0$<br>(% h <sup>-1</sup> ) | R <sup>2</sup>     | $K_1$<br>(h <sup>-1</sup> ) | R <sup>2</sup>            | $K_H$<br>(% h <sup>-1/2</sup> ) | R <sup>2</sup>            | $K_{KP}$<br>(% h <sup>-n</sup> ) | <i>n</i>         | R <sup>2</sup>     |
| <b>G1</b>   | 3,037<br>(0,449)              | 0,9599<br>(0,0114) | 0,036<br>(0,001)            | 0,9734<br>(0,0057)        | 12,892<br>(0,321)               | <b>0,9976</b><br>(0,0014) | 36,023<br>(2,392)                | 0,252<br>(0,017) | 0,9857<br>(0,0017) |
| <b>G2</b>   | 2,982<br>(0,048)              | 0,9683<br>(0,0001) | 0,044<br>(0,001)            | <b>0,9919</b><br>(0,0004) | 16,028<br>(0,262)               | <b>0,9994</b><br>(0,0001) | 17,169<br>(0,277)                | 0,483<br>(0,001) | 0,9993<br>(0,0001) |
| <b>G3</b>   | 3,513<br>(0,125)              | 0,9488<br>(0,0026) | 0,044<br>(0,002)            | 0,9686<br>(0,0016)        | 13,923<br>(0,496)               | <b>0,9966</b><br>(0,0025) | 41,445<br>(0,960)                | 0,225<br>(0,011) | 0,9839<br>(0,0015) |
| <b>G4</b>   | 3,355<br>(0,137)              | 0,9780<br>(0,0041) | 0,049<br>(0,003)            | <b>0,9929</b><br>(0,0017) | 16,646<br>(0,726)               | <b>0,9959</b><br>(0,0025) | 18,823<br>(0,982)                | 0,471<br>(0,008) | 0,9947<br>(0,0026) |
| <b>G5</b>   | 6,727<br>(0,029)              | 0,9712<br>(0,0001) | 0,083<br>(0,001)            | 0,9829<br>(0,0001)        | 18,586<br>(0,080)               | <b>0,9965</b><br>(0,0001) | 49,310<br>(0,249)                | 0,210<br>(0,001) | 0,9730<br>(0,0001) |
| <b>G6</b>   | 3,314<br>(0,057)              | 0,9682<br>(0,0001) | 0,046<br>(0,001)            | 0,9852<br>(0,0003)        | 16,162<br>(1,182)               | <b>0,9967</b><br>(0,0001) | 24,634<br>(0,422)                | 0,382<br>(0,001) | 0,9918<br>(0,0001) |
| <b>H1</b>   | 3,546<br>(0,039)              | 0,9302<br>(0,0120) | 0,046<br>(0,001)            | 0,9534<br>(0,0086)        | 14,516<br>(0,198)               | <b>0,9922</b><br>(0,0024) | 38,577<br>(1,807)                | 0,250<br>(0,009) | 0,9941<br>(0,0036) |
| <b>H2</b>   | 2,529<br>(0,044)              | 0,9628<br>(0,0050) | 0,036<br>(0,001)            | 0,9840<br>(0,0026)        | 13,856<br>(0,222)               | <b>0,9986</b><br>(0,0007) | 21,958<br>(1,280)                | 0,389<br>(0,017) | 0,9964<br>(0,0020) |
| <b>H3</b>   | 3,217<br>(0,057)              | 0,9283<br>(0,0018) | 0,042<br>(0,001)            | 0,9523<br>(0,0020)        | 13,800<br>(0,240)               | <b>0,9927</b><br>(0,0007) | 37,701<br>(1,360)                | 0,249<br>(0,010) | 0,9957<br>(0,0006) |
| <b>H4</b>   | 2,649<br>(0,047)              | 0,9395<br>(0,0001) | 0,038<br>(0,001)            | 0,9686<br>(0,0006)        | 14,147<br>(0,253)               | <b>0,9947</b><br>(0,0001) | 23,177<br>(0,410)                | 0,377<br>(0,001) | 0,9976<br>(0,0001) |
| <b>H5</b>   | 4,895<br>(0,124)              | 0,9371<br>(0,0025) | 0,061<br>(0,002)            | 0,9583<br>(0,0022)        | 16,206<br>(0,408)               | <b>0,9949</b><br>(0,0009) | 45,895<br>(2,090)                | 0,216<br>(0,014) | 0,9909<br>(0,0013) |
| <b>H6</b>   | 3,393<br>(0,091)              | 0,9365<br>(0,0072) | 0,046<br>(0,002)            | 0,9631<br>(0,0067)        | 15,273<br>(0,369)               | <b>0,9946</b><br>(0,0022) | 31,692<br>(1,698)                | 0,311<br>(0,018) | 0,9975<br>(0,0002) |

\*Cada valor em parêntesis representa a média ± dp (n = 6); R<sup>2</sup> é o coeficiente de correlação; melhores resultados a negrito.

**Tabela V-25.** Resultados da linearização dos perfis de libertação de KTP\*, contendo MC25 ou HPC/HPMC K100M (I1-I6 e J1-J6)\*.

| Formulações | Ordem zero                             |                           | Ordem um                             |                           | Higuchi                                  |                           | Korsmeyer-Peppas                        |                  |                    |
|-------------|--|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|--|---------------------------|---|------------------|--------------------|
|             | K <sub>0</sub><br>(% h <sup>-1</sup> ) | R <sup>2</sup>            | K <sub>1</sub><br>(h <sup>-1</sup> ) | R <sup>2</sup>            | K <sub>H</sub><br>(% h <sup>-1/2</sup> ) | R <sup>2</sup>            | K <sub>KP</sub><br>(% h <sup>-n</sup> ) | n                | R <sup>2</sup>     |
| <b>I1</b>   | 4,605<br>(0,177)                       | 0,9839<br>(0,0015)        | 0,056<br>(0,004)                     | <b>0,9953</b><br>(0,0008) | 17,190<br>(0,748)                        | <b>0,9937</b><br>(0,0011) | 25,732<br>(1,265)                       | 0,393<br>(0,018) | 0,9838<br>(0,0021) |
| <b>I2</b>   | 3,317<br>(0,500)                       | <b>0,9902</b><br>(0,0038) | 0,047<br>(0,001)                     | <b>0,9983</b><br>(0,0004) | 16,625<br>(0,141)                        | <b>0,9902</b><br>(0,0010) | 13,357<br>(0,946)                       | 0,566<br>(0,021) | 0,9947<br>(0,0008) |
| <b>I3</b>   | 4,131<br>(0,137)                       | 0,9740<br>(0,0003)        | 0,055<br>(0,002)                     | <b>0,9900</b><br>(0,0013) | 16,301<br>(0,539)                        | <b>0,9976</b><br>(0,0003) | 34,885<br>(1,501)                       | 0,296<br>(0,003) | 0,9801<br>(0,0008) |
| <b>I4</b>   | 3,427<br>(0,060)                       | 0,9803<br>(0,0001)        | 0,053<br>(0,001)                     | <b>0,9974</b><br>(0,0002) | 17,603<br>(0,271)                        | <b>0,9985</b><br>(0,0001) | 16,414<br>(0,244)                       | 0,518<br>(0,001) | 0,9989<br>(0,0001) |
| <b>I5</b>   | 6,738<br>(0,049)                       | 0,9782<br>(0,0001)        | 0,063<br>(0,002)                     | 0,9888<br>(0,0003)        | 18,595<br>(0,136)                        | <b>0,9943</b><br>(0,0004) | 49,309<br>(0,360)                       | 0,234<br>(0,006) | 0,9789<br>(0,0003) |
| <b>I6</b>   | 3,520<br>(0,060)                       | 0,9337<br>(0,0001)        | 0,051<br>(0,001)                     | 0,9863<br>(0,0003)        | 16,843<br>(0,292)                        | <b>0,9968</b><br>(0,0001) | 22,349<br>(0,383)                       | 0,420<br>(0,001) | 0,9942<br>(0,0001) |
| <b>J1</b>   | 4,570<br>(0,160)                       | 0,9695<br>(0,0049)        | 0,063<br>(0,003)                     | 0,9890<br>(0,0029)        | 17,941<br>(0,168)                        | <b>0,9990</b><br>(0,0010) | 31,458<br>(1,850)                       | 0,344<br>(0,019) | 0,9899<br>(0,0024) |
| <b>J2</b>   | 3,109<br>(0,139)                       | 0,9840<br>(0,0009)        | 0,048<br>(0,003)                     | <b>0,9989</b><br>(0,0003) | 16,860<br>(0,756)                        | <b>0,9968</b><br>(0,0003) | 13,878<br>(0,852)                       | 0,555<br>(0,025) | 0,9987<br>(0,0008) |
| <b>J3</b>   | 4,983<br>(0,074)                       | 0,9585<br>(0,0031)        | 0,065<br>(0,001)                     | 0,9784<br>(0,0025)        | 17,581<br>(0,234)                        | <b>0,9987</b><br>(0,0003) | 39,534<br>(1,316)                       | 0,272<br>(0,011) | 0,9884<br>(0,0002) |
| <b>J4</b>   | 3,149<br>(0,102)                       | 0,9802<br>(0,0001)        | 0,046<br>(0,004)                     | <b>0,9956</b><br>(0,0017) | 15,570<br>(0,504)                        | <b>0,9949</b><br>(0,0001) | 21,024<br>(0,718)                       | 0,426<br>(0,001) | 0,9893<br>(0,0001) |
| <b>J5</b>   | 6,099<br>(0,163)                       | 0,9592<br>(0,0040)        | 0,079<br>(0,003)                     | 0,9788<br>(0,0028)        | 19,108<br>(0,500)                        | <b>0,9970</b><br>(0,0011) | 44,265<br>(2,050)                       | 0,253<br>(0,014) | 0,9831<br>(0,0006) |
| <b>J6</b>   | 3,785<br>(0,071)                       | 0,9791<br>(0,0016)        | 0,055<br>(0,001)                     | <b>0,9945</b><br>(0,0009) | 17,472<br>(0,312)                        | <b>0,9973</b><br>(0,0004) | 21,796<br>(0,997)                       | 0,443<br>(0,017) | 0,9946<br>(0,0003) |

\*Cada valor em parêntesis representa a média ± dp (n = 6); R<sup>2</sup> é o coeficiente de correlação; melhores resultados a negrito.

Os ajustes da equação de Korsmeyer-Peppas aos perfis de liberação das formulações de IBP (Tabelas V-22 e V-23) apresentaram valores que variaram entre 0,235 e 0,360 para o expoente de liberação ( $n$ ). Estes valores sugerem que nas preparações contendo misturas de polímeros e IBP, a difusão é o mecanismo predominante de liberação do fármaco. Estes resultados são confirmados com o ajuste ao modelo de Higuchi que produz excelentes coeficientes de correlação. Foram verificados valores elevados de  $K_{KP}$  quando comparados com os obtidos no *Capítulo IV*, provavelmente, devido à mistura de polímeros.

Por outro lado, em relação às formulações contendo o KTP, obtiveram-se praticamente os mesmos resultados ( $0,210 \leq n \leq 0,393$ ) nas preparações contendo a LAC (G1, G3, G5, H1, H3, H5, I1, I3, I5, J1, J3 e J5). No entanto, para as formulações contendo  $\beta$ -CD (G2, G4, G6, H2, H4, H6, I2, I4, I6, J2, J4 e J6) este comportamento não foi observado como pode ser verificado nas Tabelas V-24 e V-25. O expoente de liberação ( $n$ ) para estas formulações apresenta valores entre 0,311 e 0,566, evidenciando uma conjunção dos mecanismos de difusão e relaxamento das macromoléculas – muitas vezes denominado de difusão anômala. Para estes sistemas, os modelos de Higuchi e ordem um demonstraram um bom ajuste ( $R^2 > 0.99$ ).

De um modo geral, pode afirmar-se que a liberação de IBP a partir das formulações testadas ocorre através de um mecanismo de difusão, enquanto que o mecanismo de liberação de KTP depende do diluente utilizado: difusão quando este é a LAC ou difusão anômala, ou não Fickiana, quando é usada  $\beta$ -CD.

### **5. 3. Conclusões**

Os resultados obtidos neste *Capítulo* demonstraram que os polímeros de baixo e elevado grau de viscosidade podem ser criteriosamente misturados, em diferentes proporções, para produzir matrizes com características de dissolução otimizadas.

A avaliação de diferentes parâmetros dos comprimidos (*espessura, dureza, friabilidade, força tênsil, porosidade e área superficial*) evidenciou diferenças significativas devido às características inerentes aos diferentes componentes das formulações.

Perante as curvas de dissolução obtidas, foi possível verificar que as matrizes constituídas por misturas poliméricas evidenciaram uma melhoria nos perfis de libertação do p.a. e, com o aumento da concentração do polímero de baixa viscosidade obtiveram-se percentagens de libertação mais elevadas. Adicionalmente, a influência da natureza do diluente foi também evidenciada. Com efeito, as formulações contendo a  $\beta$ -CD como diluente mostraram uma melhor cedência em relação às que possuíam LAC no caso do IBP, enquanto que este comportamento se revelou inverso nas formulações de KTP, onde foram visualizados perfis mais elevados nas matrizes com LAC.

De acordo com o modelo de Korsmeyer-Peppas, foi possível verificar que a libertação de IBP a partir das matrizes testadas ocorre por um mecanismo de difusão, enquanto que para o KPT algumas matrizes exibiram um mecanismo de difusão (quando o diluente era a LAC) e, outras um mecanismo de libertação anómalo ou não Fickiano (com diluente  $\beta$ -CD).

Deveras interessante o facto de os perfis/mecanismos de libertação dependerem do fármaco testado devido a interacções específicas fármaco/excipiente.

O facto de ter sido demonstrado *in vitro* um comportamento de cedência prolongada do IBP ou KTP optimizado na velocidade e extensão de libertação nas formulações apresentadas anteriormente na Tabela V-21, não dispensa a sua confirmação em estudos *in vivo*. Em face do exposto estas formulações foram submetidos a estudos de estabilidade e a formulação J5 foi seleccionada para estudos cintigrafia gama de acordo com os *Capítulos* seguidamente apresentados

## Referências Bibliográficas

- BAUMGARTNER, S. [et al.] - Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and at equilibrium. **Pharm. Res.** 19 (2002) 1084-1090.
- BAVEJA, S.K. [et al.] - Zero-order release hydrophilic matrix tablets of  $\beta$ -adrenergic blockers. **Int. J. Pharm.** 39 (1987) 39-45.
- BONFERONI, M.C. [et al.] - On the employment of  $\lambda$ -carrageenan in a matrix system. II.  $\lambda$ -Carrageenan and hydroxypropylmethylcellulose mixtures. **J. Control. Rel.** 30 (1994) 175-182.
- BONFERONI, M.C. [et al.] - On the employment of  $\lambda$  carrageenan in a matrix system. III. Optimization of a  $\lambda$  carrageenan-HPMC hydrophilic matrix. **J. Control. Rel.** 51 (1998) 231-239.
- DABBAGH, M.A. [et al.] - Release of propranolol hydrochloride from matrix tablets containing sodium carboxymethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. **Pharm. Dev. Tech.** 4 (1999) 313-324.
- EBUBE, N.K. [et al.] - Effect of formulation and process variables on granulation and compaction characteristics of heterogeneous matrices. Part II. HPMC and PVP systems drug release. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 22 (1996) 561-567.
- EBUBE, N.K. [et al.] - Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous matrix tablets: Influence of polymer ratio, polymer loading and co-active on drug release. **Pharm. Dev. Tech.** 2 (1997) 161-170.
- EBUBE, N.K. e JONES, A.B. - Sustained release of acetaminophen from a heterogeneous mixture of two hydrophilic non-ionic cellulose ether polymers. **Int. J. Pharm.** 272 (2004) 19-27.
- EL-SAYED, G. [et al.] - Comparative bioavailability of theophylline from tablets with different sustained release kinetics. **STP Pharma Sci.** 6 (1996) 398-402.
- EYJOFSSON, R. Hydroxypropylmethylcellulose mixtures: effects and kinetics of release of an insoluble drug. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 25 (1999) 667-669.
- FPVIII (FARMACOPEIA PORTUGUESA VIII). Edição Oficial, Ministério da Saúde Infarmed: Lisboa, Volume I. 2005.
- FORD, J. L. [et al.] - Dissolution of a poorly water soluble drug, indomethacin, from hydroxypropylmethylcellulose controlled release tablets. **J. Pharm. Pharmacol.** 37-supplement (1985) 33P.
- FORD, J.L. [et al.] - Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose. **Int. J. Pharm.** 40 (1987) 223-234.
- FURTANETTO, S. [et al.] - Optimization of dissolution test precision for a ketoprofen oral extended-release product. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 23 (2003) 159-165.
- GOHEL, M.C. e PANCHAL, M.K. - Novel use of similarity factors  $f_2$  and  $S_d$  for the development of diltiazem HCl modified-release tablets using a  $3^2$  factorial design. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 28 (2002) 77-87.
- HALSAS, M. [et al.] - Effect of different combinations of hydroxypropylmethylcellulose on bioavailability of ibuprofen from press-coated time-controlled tablets. **STP Pharma Sci.** 8 (1998) 155-161.
- HUANG Y.B. [et al.] - Once-daily propranolol extended-release tablet dosage form: formulation design and in vitro/in vivo investigation. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 56 (2004) 607-614.
- JAIN, N.K. [et al.] - Controlled-release tablet formulation of isoniazid. **Pharmazie** 47 (1992) 277-278.
- KHANVILKAR, K.H. [et al.] - Influence of hydroxypropylmethylcellulose mixture, apparent viscosity, and tablet hardness on drug release using a  $2^3$  Full factorial design. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 28 (2002) 601-608.

- LEVINA, M e RUBINSTEIN, M.H - The Effect of ultrasonic vibration on the compaction characteristics of ibuprofen. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 28 (2002) 495-514.
- MAHAGUNA, V. [*et al.*] - Influence of hydroxypropylmethylcellulose polymer on iv vitro abd in vivo performance of controlled release tablets containing alprazolam. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 56 (2003) 461-468.
- MAKHIJA, S.N. e VAVIA, P.R. - One daily sustained tablets of venlafaxine, a novel antidepressant. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 54 (2002) 9-15.
- MORITA, R. [*et al.*] - Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS). I. Design of SCRS and its release controlling factor. **J. Control. Rel.** 63 (2000) 297-304.
- MORITA, R. [*et al.*] - Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS). II. In vitro and in vivo evaluation. **J. Control. Rel.** 68 (2000a) 115-120.
- NERURKAR, J. [*et al.*] - Controlled-release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 61 (2005) 56-68.
- NOKHODCHI, A. e RUBINSTEIN, M.H. - The effect of moisture on the compaction properties of the binary mixture of hydropropylmethylcellulose K4M/ibuprofen. **STP Pharma Sci.** 8 (1998) 349-356.
- OHARA, T. [*et al.*] - Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. **Int. J. Pharm.** 302 (2005) 95-102.
- RAO, Y.M. [*et al.*] - Formulation and evaluation of diclofenac sodium using hydrophilic matrices. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 27 (2001) 759-766.
- REKHI, G.S. [*et al.*] - Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets. **J. Control. Rel.** 59 (1999) 327-342.
- SOOD, A. e PANCHAGNULA, R. - Role of dissolution studies in controlled release drug delivery systems. **STP Pharma Sci.** 9 (1999) 157-168.
- TALUKDAR, M.M. [*et al.*] - Comparative study on xanthan gum and hydroxypropyl methylcellulose as matrices for controlled-release drug delivery. I. Compaction and in vitro drug release behaviour. **Int. J. Pharm.** 129 (1996) 233-241.
- VÁZQUEZ, M.J. [*et al.*] - Relationships between drug dissolution profile and gelling agent viscosity in tablets prepared with hydropropylmethylcellulose (HPMC) and sodium carboxymethylcellulose (NaCMC) mixtures. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 21 (1995) 1859-1874.
- VÁZQUEZ, M.J. [*et al.*] - Atenolol release from hydrophilic matrix tablets with hydropropylmethylcellulose (HPMC) mixtures as gelling agent: effects of the viscosity of the HPMC mixture. **Eur. J. Pharm. Sci.** 4 (1996) 39-48

# ***CAPÍTULO VI***

---

## *ESTABILIDADE DOS COMPRIMIDOS MATRICIAIS*



## **6. Introdução**

Os estudos de estabilidade de substâncias activas ou de produtos acabados consistem na realização de ensaios que permitem a sua caracterização, sob determinadas condições de conservação, revelando-se uma ferramenta indispensável na Indústria Farmacêutica.

A eficácia e segurança de um medicamento estão relacionadas com o tempo (dias, meses ou anos), durante o qual a especialidade farmacêutica ou mesmo a matéria-prima isoladamente mantém as suas características físico-químicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados sem que ocorra um aumento da sua toxicidade e conseqüente formação de possíveis produtos de degradação (Wessels *et al.*, 1997; Matthews, 1999).

Existem vários factores que podem afectar a estabilidade de um produto farmacêutico, destacando-se: estabilidade das substâncias activas, interacções entre os componentes envolvidos na formulação, processo de preparação da forma farmacêutica, acondicionamento e factores ambientais (temperatura, humidade, luz e gases como o oxigénio ou o dióxido de carbono), entre outros (Vadas, 2000).

O armazenamento de determinados fármacos em presença ou não de excipientes pode induzir modificações físicas e químicas, diminuição do grau de cristalinidade, alteração da solubilidade, alteração dos perfis de dissolução e biodisponibilidade de fármacos (James, 1988; Lieberman *et al.*, 1989; Yoshihashi *et al.*, 2000).

Com a finalidade de estabelecer períodos de reanálise das substâncias activas ou prazos de validade de produtos acabados e respectivas condições de conservação, são realizados por rotina ensaios de estabilidade na Indústria Farmacêutica (Matthews, 1999).

A USP29/NF24 (2006) reconhece cinco tipos de estabilidade dos medicamentos, tais como: química, física, microbiológica, terapêutica e toxicológica, que estão representadas na Tabela VI-1.

**Tabela VI-1.** Critérios de estabilidade para medicamentos (USP29/NF24, 2006).

| <b>Tipos de estabilidade</b> | <b>Condições a manter durante o prazo de validade</b>   |
|------------------------------|---|
| Química                      | O produto mantém a sua integridade química (doseamento e impurezas/produtos de degradação) dentro dos limites especificados.  |
| Física                       | O produto mantém a integridade física original, incluindo aspecto, sabor, uniformidade, dissolução.   |
| Microbiológica               | O produto mantém dentro dos limites a sua esterilidade ou resistência ao crescimento microbológico. Se estão presentes agentes antimicrobianos, estes devem manter a sua eficácia dentro dos limites especificados. |
| Terapêutica                  | O efeito terapêutico deve permanecer inalterado.  |
| Toxicológica                 | Não deve ocorrer um aumento significativo da toxicidade.  |

---

Os requisitos de estabilidade dos produtos farmacêuticos para uso humano na Comunidade Europeia estão definidos numa série de directivas e exigências regulamentares que são periodicamente actualizadas (Matthews, 1999).

Entre as diversas metodologias adoptadas para a realização de ensaios de estabilidade, destaca-se a Directiva do Comité Internacional de Harmonização ICH Q1AR2, que é um documento orientador para a realização de ensaios de estabilidade de substâncias activas novas e produtos acabados no âmbito de introdução no mercado na Comunidade Europeia, Estados Unidos e Japão (ICH Q1AR2, 2003).

O principal objectivo desta parte do presente trabalho, foi a avaliação da estabilidade de diferentes formulações (C6, D6, F6, H5 e J5) previamente preparadas e caracterizadas no

Capítulo V, após a sua conservação a diferentes condições de temperatura e humidade relativa (RH) ilustradas na Tabela VI-2 e de acordo com a Directiva referida.

A influência de temperatura e da humidade de armazenamento na estabilidade físico-química das diferentes formulações, foi avaliada de acordo com as directrizes do comité internacional de harmonização (ICH – *International Conference on Harmonization*) pelo método de DSC, doseamento dos fármacos por HPLC e o comportamento dos perfis de dissolução.

**Tabela VI-2.** Condições a testar nos ensaios de estabilidade (Matthews, 1999).

| <b>Tipo de ensaio</b> | <b>Condições de conservação</b> | <b>Tempo de ensaio</b> |
|-----------------------|---------------------------------|------------------------|
| Longo termo           | 25 ± 2°C/60 ± 5%RH              | 12 meses               |
| Acelerado             | 40 ± 2°C/75 ± 5%RH              | 6 meses                |

## 6. 1. Materiais e Métodos

### 6. 1. 1. Materiais

Neste capítulo, procedeu-se ao estudo da estabilidade das formulações optimizadas no Capítulo V, que estão descritas na Tabela VI-3.

**Tabela VI-3.** Composição dos comprimidos matriciais optimizados.

| <b>Componentes</b> | <b>Formulações (mg)</b> |           |           |           |           |
|--------------------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                    | <b>C6</b>               | <b>D6</b> | <b>F6</b> | <b>H5</b> | <b>J5</b> |
| IBP                | 200,00                  | 200,00    | 200,00    | —         | —         |
| KTP                | —                       | —         | —         | 200,00    | 200,00    |
| MC                 | 21,00                   | —         | —         | —         | —         |
| HPC                | —                       | 21,00     | 21,00     | 21,00     | 21,00     |
| HPMC K15M          | 49,00                   | 49,00     | —         | 49,00     | —         |
| HPMC K100M         | —                       | —         | 49,00     | —         | 49,00     |
| LAC                | —                       | —         | —         | 71,00     | 71,00     |
| β-CD               | 71,00                   | 71,00     | 71,00     | —         | —         |
| Talco              | 6,00                    | 6,00      | 6,00      | 6,00      | 6,00      |
| Est. Mg.           | 3,00                    | 3,00      | 3,00      | 3,00      | 3,00      |

### 6. 1. 2. Métodos

#### **6. 1. 2. 1. Condições de Conservação**

As diferentes formulações foram acondicionadas em frascos de plástico bem fechados com rolhas de plástico e mantidos na estufa, a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$  durante 6 meses e à temperatura ambiente a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60\% \pm 5\%\text{RH}$  durante 12 meses, de acordo com o descrito na ICH Q1AR2 (2003). Em cada período de tempo (tempo 0 e ao fim de 1, 3, 6 e 12 meses), os comprimidos foram submetidos a análise por DSC, dosagem da substância activa e ensaios de dissolução.

#### **6. 1. 2. 2. Calorimetria Diferencial de Varrimento**

O estudo referente à análise térmica dos diferentes comprimidos foi realizado por DSC. Para o efeito, procedeu-se à trituração de 5 comprimidos do mesmo lote de cada uma das formulações num almofariz de porcelana. Retirou-se uma quantidade de pó correspondente a 3 mg de fármaco (IBP ou KTP) exactamente pesada que foi colocada em cápsula de alumínio hermeticamente fechada. A análise foi efectuada de acordo as condições previamente estabelecidas no *Capítulo III*.

#### **6. 1. 2. 3. Avaliação da Estabilidade Química dos Fármacos**

A quantidade de IBP ou KTP e a eventual presença de produtos de degradação nas diferentes formulações, foram avaliadas por HPLC, pelo método descrito no *Capítulo II*.

#### **6. 1. 2. 4. Ensaio de Dissolução**

Os ensaios de dissolução foram realizados de acordo com as condições previamente descritas no *Capítulo IV*. Utilizaram-se os métodos de espectrofotometria UV, anteriormente definidos para IBP e KTP no *Capítulo II*.

#### **6. 1. 2. 5. Comparação dos Perfis de Libertação**

A avaliação dos perfis de dissolução constitui um meio importante para seleccionar formulações durante o processo farmacotécnico, optimizar formulações, avaliar a estabilidade, avaliar o efeito em determinadas formulações já comercializadas, como ferramenta no controlo de qualidade lote a lote e, também para estabelecer semelhanças entre uma nova formulação genérica e o seu produto de referência. A grande dificuldade em relação a esta comparação, é como quantificar o grau em que duas curvas são ou não semelhantes (Moore e Flanner, 1996; Adams *et al.*, 2001). Na maioria dos casos existe uma comparação de um lote de referência com um lote de ensaio.

Os métodos propostos para a comparação dos perfis de dissolução podem ser classificados em duas categorias principais, como: modelo dependente e modelo independente. Alguns métodos de modelo dependente aplicáveis à comparação dos perfis de dissolução são os modelos matemáticos, a partir dos quais se pode construir um intervalo de confiança (Polli, *et al.*, 1996; Costa, 2001; Costa *et al.*, 2003). Os modelos independentes relacionam-se com procedimentos baseados em ANOVA, percentagem de fármaco dissolvido, tempo médio de dissolução, área sob a curva ou testes combinados que recorrem a um factor de diferenciação ( $f_1$ ) e a um de semelhança ( $f_2$ ).

De todos os métodos propostos na literatura para a comparação dos perfis de dissolução, julga-se que, os factores de ajuste (*fit factors*) são os de mais fácil aplicação e interpretação, razões que levam várias organizações, como o Centro de Avaliação e Desenvolvimento de Medicamentos (CEDER) da FDA (1997, 1997a) e o Comité de Especialidades Farmacêuticas (CPMC) da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos (EMEA) (EMEA, 1999) a adoptá-los como critério de avaliação da semelhança entre dois perfis de dissolução *in vitro*, especialmente o factor de diferenciação  $f_2$ . Estes factores foram propostos por Moore e Flanner (1996) e são expressos, por duas equações que avaliam a diferença entre a percentagem de

fármaco dissolvida por unidade de tempo entre um produto teste e outro de referência (Moore e Flanner, 1996).

De modo geral, acredita-se que os métodos estatísticos baseados na ANOVA, apesar de terem aplicação mais complexa, fornecem melhores resultados (Sathe *et al.*, 1996; Yuksel *et al.*, 2000).

O factor de diferenciação é definido pela seguinte equação:

$$f1 = \left( \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right) \times 100 \quad (\text{Eq.17})$$

onde  $R_t$  representa a percentagem do produto de referência libertado ao fim do tempo  $t$ ;  $T_t$  percentagem dissolvida do produto em estudo ao fim do mesmo tempo;  $n$  é o número de pontos experimentais.

Esta equação calcula a diferença percentual de duas curvas de dissolução a cada tempo de leitura e é uma medida do erro relativo entre duas curvas. Para que duas curvas de dissolução sejam consideradas equivalentes, os valores de  $f1$  devem situar-se o mais próximo de 0 (de 0 a 50) e os valores de  $f2$  devem situar-se perto de 100 (de 50 a 100) (Moore e Flanner, 1996).

O factor de semelhança  $f2$  é definido pela seguinte equação:

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n |R_t - T_t|^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (\text{Eq.18})$$

onde  $R_t$  representa a percentagem do produto de referência libertado ao fim do tempo  $t$ ;  $T_t$  percentagem dissolvida do produto em estudo ao fim do mesmo tempo;  $n$  número de pontos

experimentais. O resultado é 100 quando as curvas são idênticas e diminui podendo chegar a 0, conforme a diferença entre os perfis aumenta. Assim, dois perfis serão, então, considerados semelhantes caso o valor de  $f_2$  obtido não seja inferior a 50 (Moore e Flanner, 1996).

Foram determinados os valores de  $f_1$  e  $f_2$ , através das equações (Eq.17) e (Eq.18), respectivamente, de forma a não incluir mais do que um valor correspondente a uma dissolução superior a 85% (Shah *et al.*, 1998) e considerando sempre a formulação após preparação como referência.

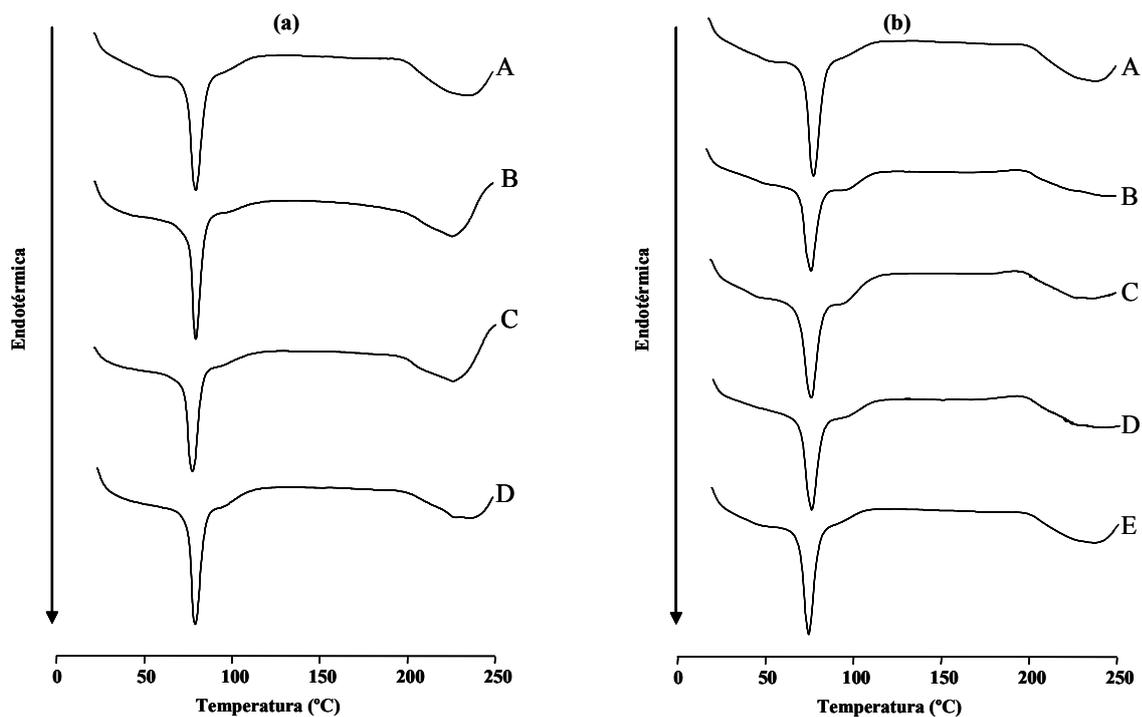
#### **6. 1. 2. 6. Análise Estatística dos Resultados**

Todos os resultados obtidos no presente estudo, foram analisados estatisticamente por análise de variância (ANOVA) acoplada ao teste de *Bonferroni*, usando o programa Sigma Stat<sup>®</sup> (Windows version 2.03 software, 1992-1997 SPSS Inc). As diferenças entre os resultados foram consideradas significativas para  $P < 0,05$ .

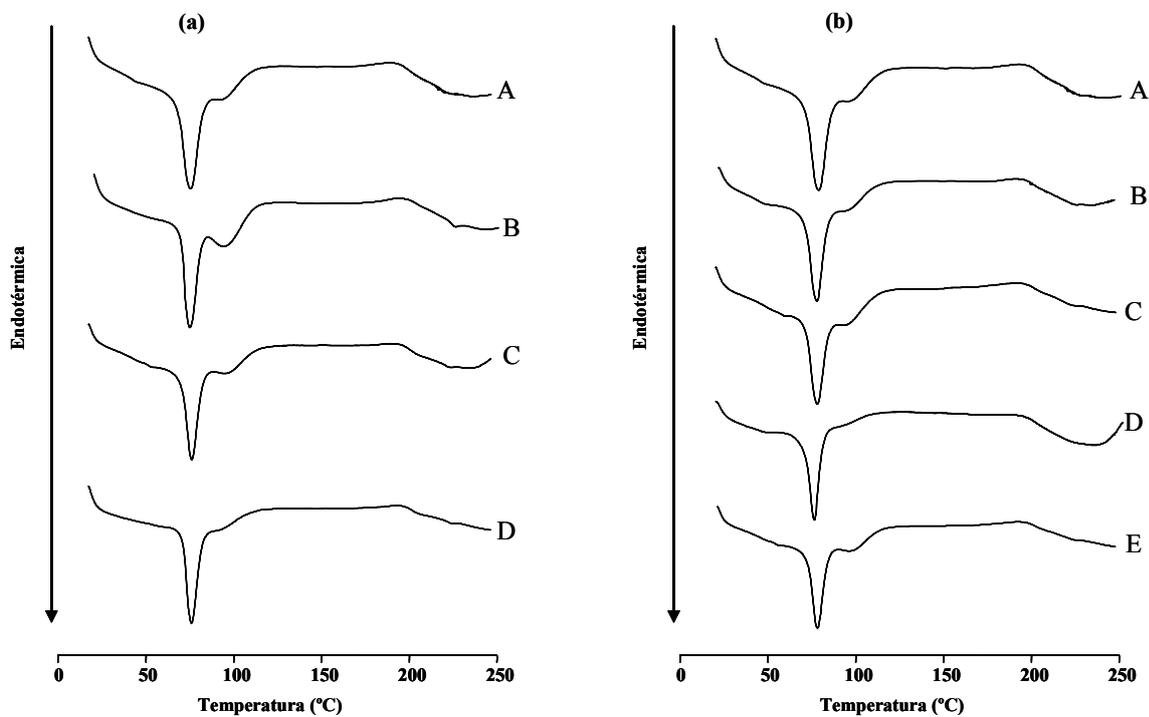
### **6. 2. Resultados e Discussão**

#### **6. 2. 1. Calorimetria Diferencial de Varrimento**

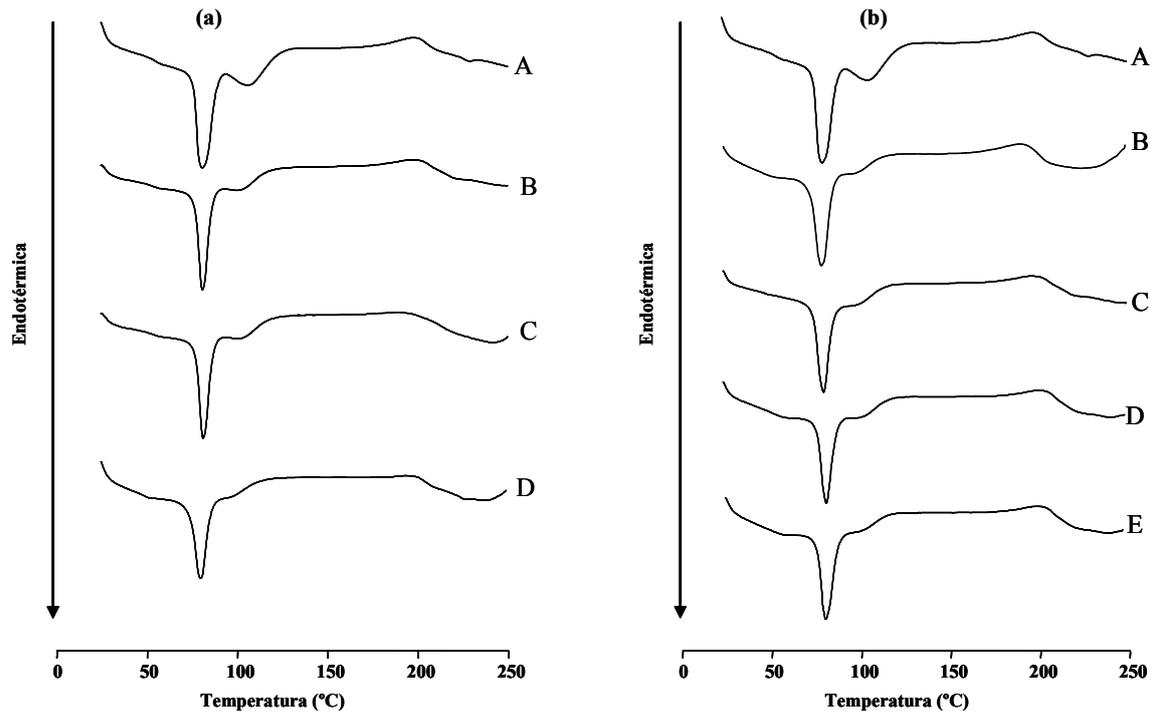
Os termogramas de DSC referentes às diferentes formulações aquando da preparação (tempo 0) e após as diferentes condições de conservação, estão representados nas Figuras VI-1 a VI-5.



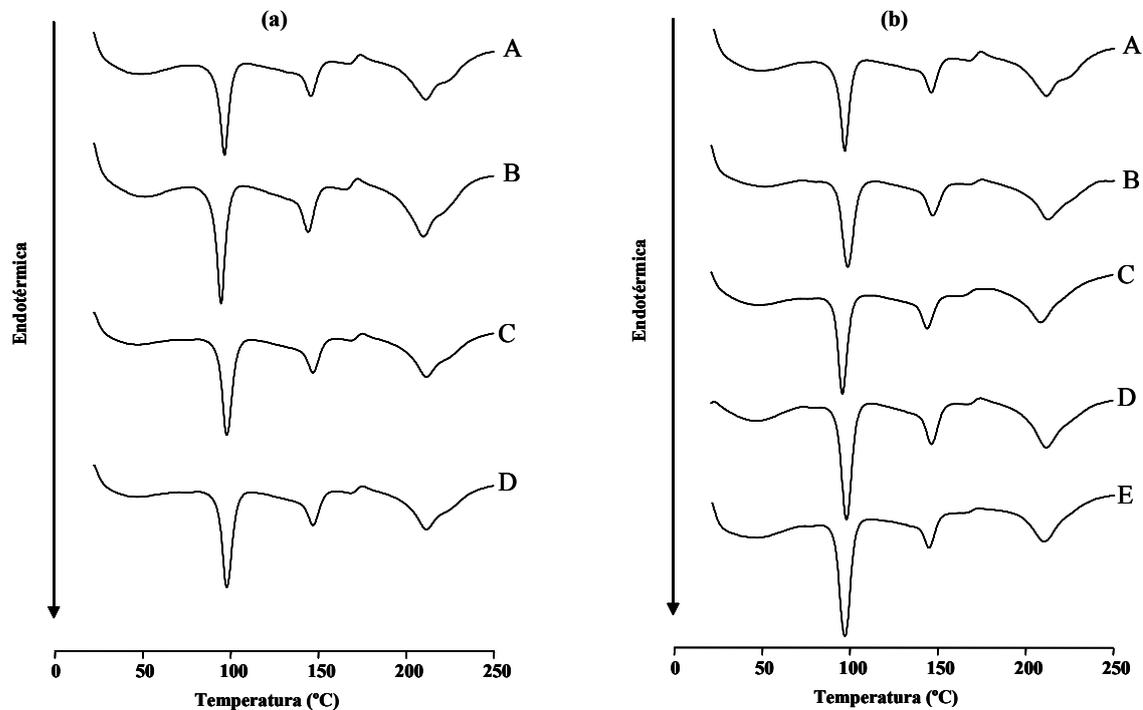
**Figura VI-1.** Termogramas de DSC rrespondente à formulação C6: (a) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses e (D) 6 meses a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$  e (b) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses; (D) 6 meses e (E) 12 meses a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .



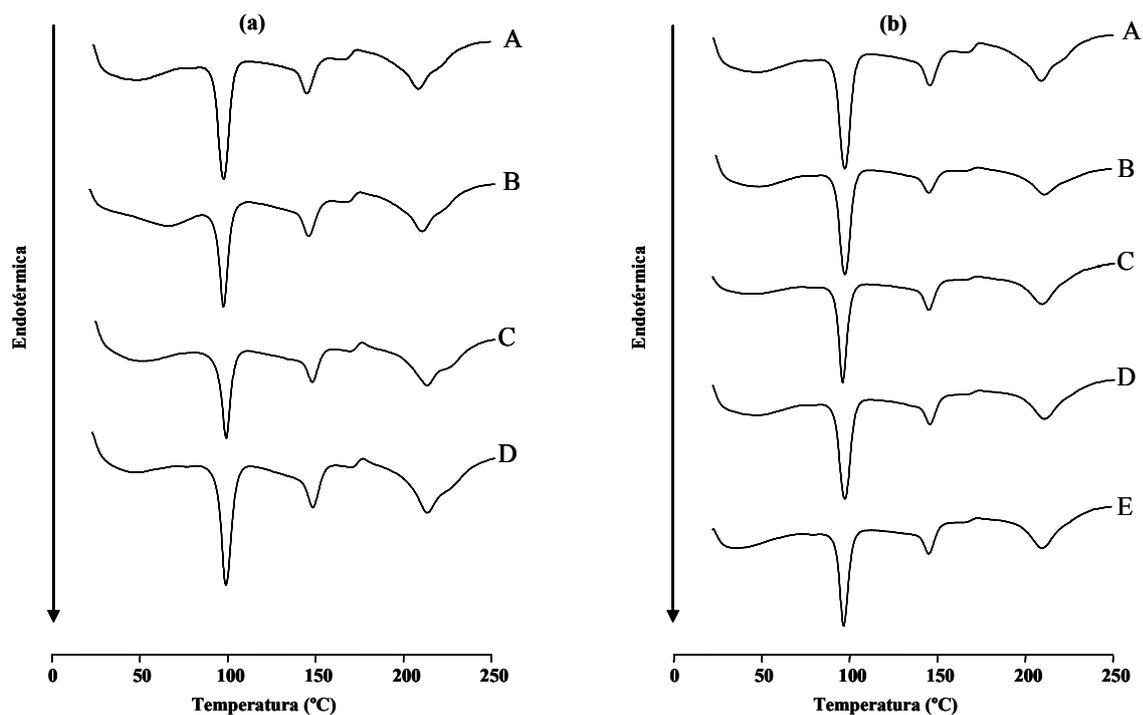
**Figura VI-2.** Termogramas de DSC correspondente à formulação D6: (a) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses e (D) 6 meses a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$  e (b) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses; (D) 6 meses e (E) 12 meses a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .



**Figura VI-3.** Termogramas de DSC correspondente à formulação F6: (a) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses e (D) 6 meses a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$  e (b) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses; (D) 6 meses e (E) 12 meses a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .



**Figura VI-4.** Termogramas de DSC correspondente à formulação H5: (a) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses e (D) 6 meses a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$  e (b) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses; (D) 6 meses e (E) 12 meses a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .



**Figura VI-5.** Termogramas de DSC correspondente à formulação J5: (a) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses e (D) 6 meses a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$  e (b) (A) tempo 0; (B) 1 mês; (C) 3 meses; (D) 6 meses e (E) 12 meses a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .

Comparando-se as curvas de DSC da mistura física dos componentes da formulação anteriormente apresentadas no *Capítulo III*, com os termogramas após compressão (comprimidos), pode-se observar que não houve alterações significativas que sugerissem modificações no comportamento térmico (manutenção do pico endotérmico) ou no grau de cristalinidade das propriedades do fármaco decorrentes do processo de compressão e nas diferentes condições de temperatura e humidade (Figuras VI-1 a VI-5).

Todos os eventos térmicos característicos permaneceram e não foram observadas alterações na forma e área do pico correspondente à fusão do IBP e KTP. Estes resultados encontram-se em concordância com os anteriormente obtidos por outros autores, que verificaram estabilidade do IBP e KTP em condições semelhantes de estudo (Abd-el-Bary *et al.*, 1999; Higgins *et al.*, 2001; Vaithiyalingam *et al.*, 2002).

Com o intuito de uma análise mais aprofundada, foram determinados os valores de temperatura e entalpia dos picos endotérmicos que se encontram descritos nas Tabelas (VI-4 a VI-7).

Os resultados obtidos relativos à temperatura e entalpia do pico endotérmico de cada um dos fármacos, demonstraram não existirem diferenças significativas entre os valores ao longo do tempo nas várias condições controladas de temperatura e humidade e, estão em concordância com os limites descritos (Liversidge, 1993; Higginis *et al.*, 2001).

**Tabela VI-4.** Valores de temperatura e entalpia do pico de IBP em comprimidos conservados a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ .

| Formulações | Tempo (meses) | T pico (°C) | T onset (°C) | T endset (°C) | $\Delta H_f \text{ corr}$ (J/g <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup> |
|-------------|---------------|-------------|--------------|---------------|---|
| <b>C6</b>   | Inicial       | 76,75       | 70,68        | 84,20         | 78,88   |
|             | 1             | 77,51       | 71,23        | 83,30         | 60,24   |
|             | 3             | 78,10       | 72,01        | 84,41         | 99,67   |
|             | 6             | 77,07       | 70,05        | 83,61         | 74,17   |
| <b>D6</b>   | Inicial       | 77,76       | 69,57        | 84,83         | 90,30   |
|             | 1             | 77,41       | 72,24        | 82,02         | 60,20   |
|             | 3             | 77,83       | 71,03        | 83,59         | 99,81   |
|             | 6             | 77,13       | 69,10        | 85,23         | 100,04  |
| <b>F6</b>   | Inicial       | 77,15       | 68,30        | 83,45         | 84,13   |
|             | 1             | 78,18       | 72,37        | 84,77         | 85,37   |
|             | 3             | 77,11       | 70,51        | 83,93         | 75,66   |
|             | 6             | 76,18       | 69,48        | 81,97         | 55,09   |

<sup>a</sup> $\Delta H_f \text{ corr} = \Delta H_f \text{ obs} / \% \text{ fármaco na amostra} \times 100$  (Verma e Garg, 2004).

**Tabela VI-5.** Valores de temperatura e entalpia do pico de IBP em comprimidos conservados a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .

| Formulações | Tempo (meses) | $T_{\text{pico}}$ ( $^\circ\text{C}$ ) | $T_{\text{onset}}$ ( $^\circ\text{C}$ ) | $T_{\text{endset}}$ ( $^\circ\text{C}$ ) | $\Delta H_f \text{ corr}$ ( $\text{J/g}^{-1}$ ) |
|-------------|---------------|--|---|--|---|
| <b>C6</b>   | Inicial       | 76,75                                  | 70,68                                   | 84,20                                    | 78,88   |
|             | 1             | 77,70                                  | 69,97                                   | 84,84                                    | 84,59   |
|             | 3             | 77,57                                  | 72,20                                   | 83,44                                    | 60,22   |
|             | 6             | 78,22                                  | 71,54                                   | 85,78                                    | 99,74   |
|             | 12            | 77,87                                  | 71,97                                   | 84,18                                    | 87,11   |
| <b>D6</b>   | Inicial       | 77,76                                  | 69,57                                   | 84,83                                    | 90,30   |
|             | 1             | 77,18                                  | 71,96                                   | 84,59                                    | 81,51   |
|             | 3             | 77,82                                  | 70,75                                   | 85,57                                    | 72,81   |
|             | 6             | 77,61                                  | 71,40                                   | 85,25                                    | 87,67   |
|             | 12            | 77,72                                  | 72,08                                   | 85,34                                    | 64,63   |
| <b>F6</b>   | Inicial       | 77,15                                  | 68,30                                   | 83,45                                    | 84,13   |
|             | 1             | 78,13                                  | 71,33                                   | 84,93                                    | 83,05   |
|             | 3             | 76,93                                  | 70,79                                   | 83,32                                    | 66,515  |
|             | 6             | 76,97                                  | 70,50                                   | 82,02                                    | 93,705  |
|             | 12            | 77,09                                  | 71,57                                   | 84,02                                    | 75,87   |

<sup>a</sup> $\Delta H_f \text{ corr} = \Delta H_f \text{ obs} / \% \text{ fármaco na amostra} \times 100$  (Verma e Garg, 2004).

**Tabela VI-6.** Valores de temperatura e entalpia do pico de KTP em comprimidos conservados a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ .

| Formulações | Tempo (meses) | T pico (°C) | T onset (°C) | T endset (°C) | $\Delta H_f$ corr (J/g <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup> |
|-------------|---------------|-------------|--------------|---------------|---|
| <b>H5</b>   | Inicial       | 96,10       | 86,10        | 105,93        | 69,76   |
|             | 1             | 95,81       | 89,74        | 102,38        | 83,53   |
|             | 3             | 96,13       | 94,17        | 106,98        | 68,08   |
|             | 6             | 95,20       | 93,84        | 101,45        | 79,04   |
| <b>J5</b>   | Inicial       | 97,06       | 87,17        | 104,13        | 81,52   |
|             | 1             | 96,89       | 86,09        | 106,78        | 76,59   |
|             | 3             | 97,01       | 88,43        | 106,56        | 75,64   |
|             | 6             | 96,97       | 87,32        | 103,73        | 80,06   |

<sup>a</sup> $\Delta H_f$  corr =  $\Delta H_f$  obs/ % fármaco na amostra  $\times 100$  (Verma e Garg, 2004).

**Tabela VI-7.** Valores de temperatura e entalpia do pico de KTP em comprimidos conservados a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .

| Formulações | Tempo (meses) | T pico (°C) | T onset (°C) | T endset (°C) | $\Delta H_f$ corr (J/g <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup> |
|-------------|---------------|-------------|--------------|---------------|---|
| <b>H5</b>   | Inicial       | 96,10       | 86,10        | 105,93        | 69,76   |
|             | 1             | 98,13       | 92,01        | 104,23        | 75,64   |
|             | 3             | 96,93       | 90,45        | 103,40        | 80,06   |
|             | 6             | 98,20       | 89,70        | 107,33        | 71,86   |
|             | 12            | 97,03       | 90,19        | 103,50        | 79,55   |
| <b>J5</b>   | Inicial       | 97,06       | 87,17        | 104,13        | 81,52   |
|             | 1             | 97,19       | 85,08        | 108,90        | 78,58   |
|             | 3             | 96,91       | 89,11        | 104,65        | 78,33   |
|             | 6             | 98,30       | 88,23        | 108,37        | 73,75   |
|             | 12            | 97,08       | 88,53        | 105,72        | 79,81   |

<sup>a</sup> $\Delta H_f$  corr =  $\Delta H_f$  obs/ % fármaco na amostra  $\times 100$  (Verma e Garg, 2004).

**6. 2. 2. Avaliação da Estabilidade Química dos Fármacos por HPLC**

Os resultados obtidos no doseamento por HPLC do IBP e KTP nas diferentes formulações em estudo, antes e após o armazenamento estão sumariados nas Tabelas (VI-8 a VI-11).

**Tabela VI-8.** Quantidade de IBP, expressa em percentagem nas diferentes formulações conservadas a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ .

| <b>Formulações</b> | <b>Tempo (meses)</b> | <b>Conc. teórica de IBP (mg)</b> | <b>Conc. obtida de IBP (mg)</b> | <b>Teor (%)</b> | <b>CV (%)</b> |
|--------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------|
| <b>C6</b>          | Inicial              | 20,00                            | $20,26 \pm 0,02$                | 101,30          | 0,10          |
|                    | 1                    | 20,00                            | $20,19 \pm 0,01$                | 100,95          | 0,05          |
|                    | 3                    | 20,00                            | $19,74 \pm 0,12$                | 98,70           | 0,61          |
|                    | 6                    | 20,00                            | $19,69 \pm 0,01$                | 98,45           | 0,05          |
| <b>D6</b>          | Inicial              | 20,00                            | $20,14 \pm 0,06$                | 100,70          | 0,30          |
|                    | 1                    | 20,00                            | $19,99 \pm 0,01$                | 99,95           | 0,50          |
|                    | 3                    | 20,00                            | $19,68 \pm 0,07$                | 98,40           | 0,36          |
|                    | 6                    | 20,00                            | $19,87 \pm 0,03$                | 99,35           | 0,15          |
| <b>F6</b>          | Inicial              | 20,00                            | $20,29 \pm 0,03$                | 101,45          | 0,15          |
|                    | 1                    | 20,00                            | $20,01 \pm 0,07$                | 100,05          | 0,35          |
|                    | 3                    | 20,00                            | $19,88 \pm 0,04$                | 99,40           | 0,20          |
|                    | 6                    | 20,00                            | $19,77 \pm 0,06$                | 98,85           | 0,31          |

Cada valor representa a média  $\pm$  desvio padrão (n = 6).

**Tabela VI-9.** Quantidade de IBP, expressa em percentagem nas diferentes formulações conservadas a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .

| <b>Formulações</b> | <b>Tempo (meses)</b> | <b>Conc. teórica de IBP (mg)</b> | <b>Conc. obtida de IBP (mg)</b> | <b>Teor (%)</b>  | <b>CV (%)</b> |
|--------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------|---------------|
| <b>C6</b>          | Inicial              | 20,00                            | 20,26 $\pm$ 0,02                | 101,30           | 0,10          |
|                    | 1                    | 20,00                            | 20,21 $\pm$ 0,04                | 101,05           | 0,20          |
|                    | 3                    | 20,00                            | 20,01 $\pm$ 0,03                | 100,05           | 0,15          |
|                    | 6                    | 20,00                            | 19,97 $\pm$ 0,07                | 99,85            | 0,35          |
|                    | 12                   | 20,00                            | 19,88 $\pm$ 0,06                | 99,40            | 0,30          |
|                    | <b>D6</b>            | Inicial                          | 20,00                           | 20,14 $\pm$ 0,06 | 100,70        |
| 1                  |                      | 20,00                            | 20,04 $\pm$ 0,02                | 100,20           | 0,10          |
| 3                  |                      | 20,00                            | 20,06 $\pm$ 0,06                | 100,30           | 0,30          |
| 6                  |                      | 20,00                            | 20,03 $\pm$ 0,01                | 100,15           | 0,05          |
| 12                 |                      | 20,00                            | 20,11 $\pm$ 0,01                | 100,55           | 0,05          |
| <b>F6</b>          |                      | Inicial                          | 20,00                           | 20,29 $\pm$ 0,03 | 101,45        |
|                    | 1                    | 20,00                            | 20,22 $\pm$ 0,02                | 101,10           | 0,10          |
|                    | 3                    | 20,00                            | 19,91 $\pm$ 0,01                | 99,55            | 0,05          |
|                    | 6                    | 20,00                            | 20,07 $\pm$ 0,02                | 100,35           | 0,10          |
|                    | 12                   | 20,00                            | 20,01 $\pm$ 0,03                | 100,05           | 0,15.         |

Cada valor representa a média  $\pm$  desvio padrão (n = 6).

**Tabela VI-10.** Quantidade de KTP, expressa em percentagem nas diferentes formulações conservadas a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ .

| Formulações | Tempo (meses) | Conc. teórica de KTP (mg) | Conc. obtida de KTP (mg) | Teor (%) | CV (%) |
|-------------|---------------|---------------------------|--------------------------|----------|--------|
| <b>H5</b>   | Inicial       | 10,00                     | $10,11 \pm 0,13$         | 101,10   | 0,18   |
|             | 1             | 10,00                     | $10,02 \pm 0,03$         | 100,20   | 0,12   |
|             | 3             | 10,00                     | $10,09 \pm 0,17$         | 100,90   | 0,21   |
|             | 6             | 10,00                     | $10,08 \pm 0,07$         | 100,80   | 0,08   |
| <b>J5</b>   | Inicial       | 10,00                     | $9,96 \pm 0,17$          | 99,96    | 0,32   |
|             | 1             | 10,00                     | $9,92 \pm 0,06$          | 99,92    | 0,46   |
|             | 3             | 10,00                     | $9,94 \pm 0,06$          | 99,94    | 0,06   |
|             | 6             | 10,00                     | $10,08 \pm 0,03$         | 99,80    | 0,27   |

Cada valor representa a média  $\pm$  desvio padrão (n = 6).

**Tabela VI-11.** Quantidade de KTP, expressa em percentagem nas diferentes formulações conservadas a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .

| Formulações | Tempo (meses) | Conc. teórica de KTP (mg) | Conc. obtida de KTP (mg) | Teor (%) | CV (%) |
|-------------|---------------|---------------------------|--------------------------|----------|--------|
| <b>H5</b>   | Inicial       | 10,00                     | $10,11 \pm 0,13$         | 101,10   | 0,18   |
|             | 1             | 10,00                     | $10,09 \pm 0,01$         | 100,90   | 0,13   |
|             | 3             | 10,00                     | $10,07 \pm 0,05$         | 100,70   | 0,07   |
|             | 6             | 10,00                     | $9,97 \pm 0,08$          | 99,70    | 0,46   |
|             | 12            | 10,00                     | $10,03 \pm 0,01$         | 100,30   | 0,58   |
| <b>J5</b>   | Inicial       | 10,00                     | $9,96 \pm 0,17$          | 99,96    | 0,32   |
|             | 1             | 10,00                     | $9,95 \pm 0,21$          | 99,50    | 0,49   |
|             | 3             | 10,00                     | $9,90 \pm 0,17$          | 99,00    | 0,28   |
|             | 6             | 10,00                     | $9,92 \pm 0,09$          | 99,20    | 0,67   |
|             | 12            | 10,00                     | $9,94 \pm 0,10$          | 99,40    | 0,89   |

Cada valor representa a média  $\pm$  desvio padrão (n = 6).

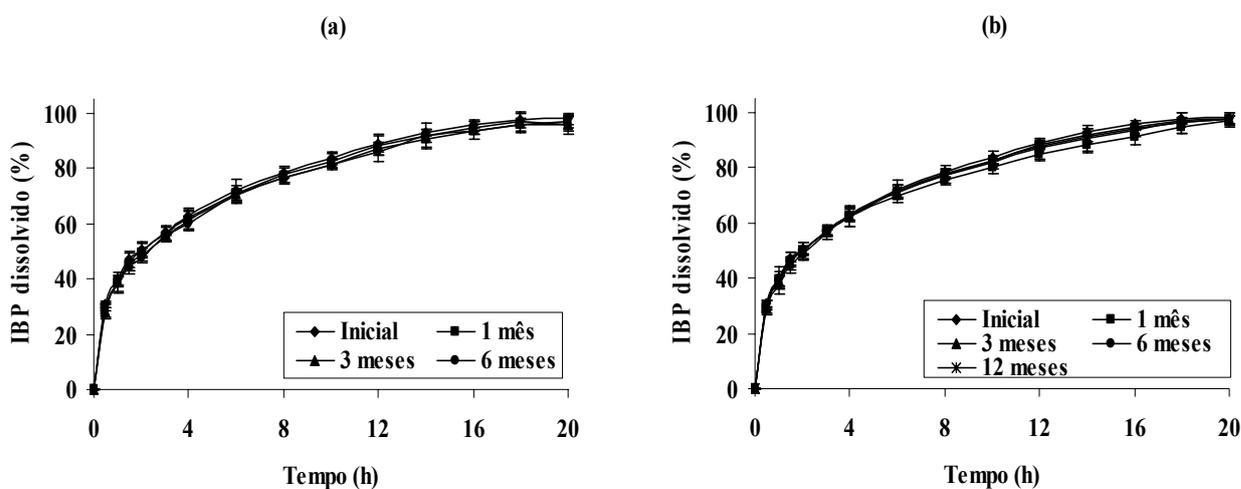
Como pode ser observado nas Tabelas (VI-8 a VI-11), todas as formulações apresentam um conteúdo de fármaco, de acordo com a sua composição teórica, compreendida entre 98%-102%, após armazenamento nas diferentes condições de conservação de temperatura e humidade. A aplicação de ANOVA revelou não existirem diferenças significativas entre a quantidade de fármaco antes e após as condições de armazenamento ( $P > 0,05$ ) e valores de CV ( $< 1\%$ ).

Por outro lado, os cromatogramas obtidos exibiram apenas os picos correspondentes aos fármacos e padrões internos, evidenciando a ausência de produtos de degradação.

### 6. 2. 3. Ensaio de Dissolução

Considerando que as formas farmacêuticas sólidas são susceptíveis de apresentar modificações na dissolução ao longo do tempo de armazenagem que podem influenciar a respectiva biodisponibilidade, procedeu-se à análise do comportamento de dissolução dos fármacos após conservação, sob as condições descritas.

Os perfis de dissolução do IBP e KTP antes e após as diferentes condições de conservação, no suco entérico (pH 7,2) estão apresentados nas Figuras (VI-6 a VI-10).



**Figura VI-6.** Perfis de dissolução da formulação C6 (a) após conservação 40±2°C/75 ± 5%RH e (b) 25 ± 2°C/60 ± 5%RH.

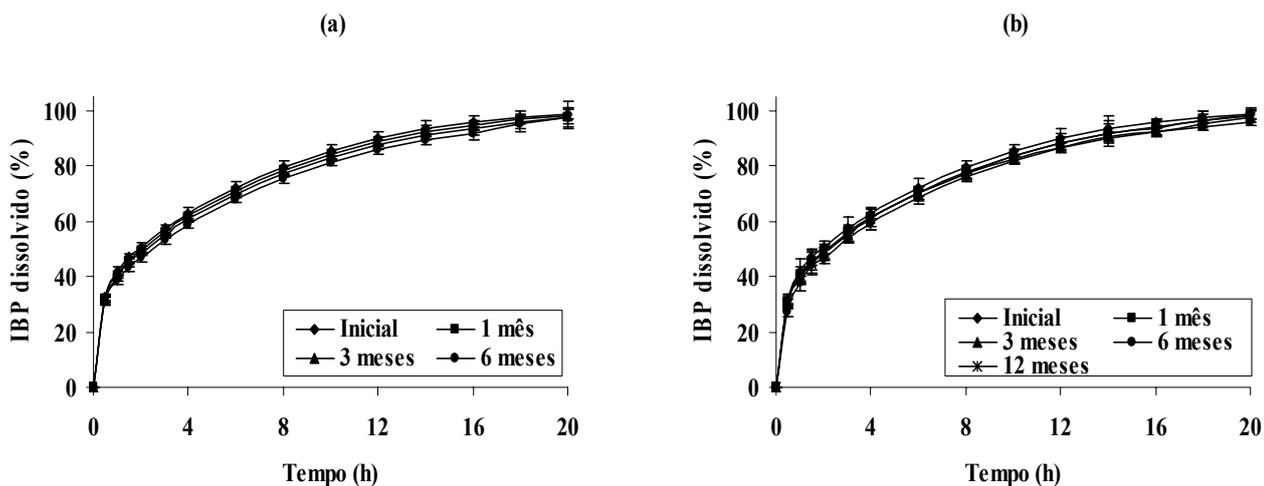


Figura VI-7. Perfis de dissolução da formulação D6 (a) após conservação  $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$  e (b)  $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%\text{RH}$ .

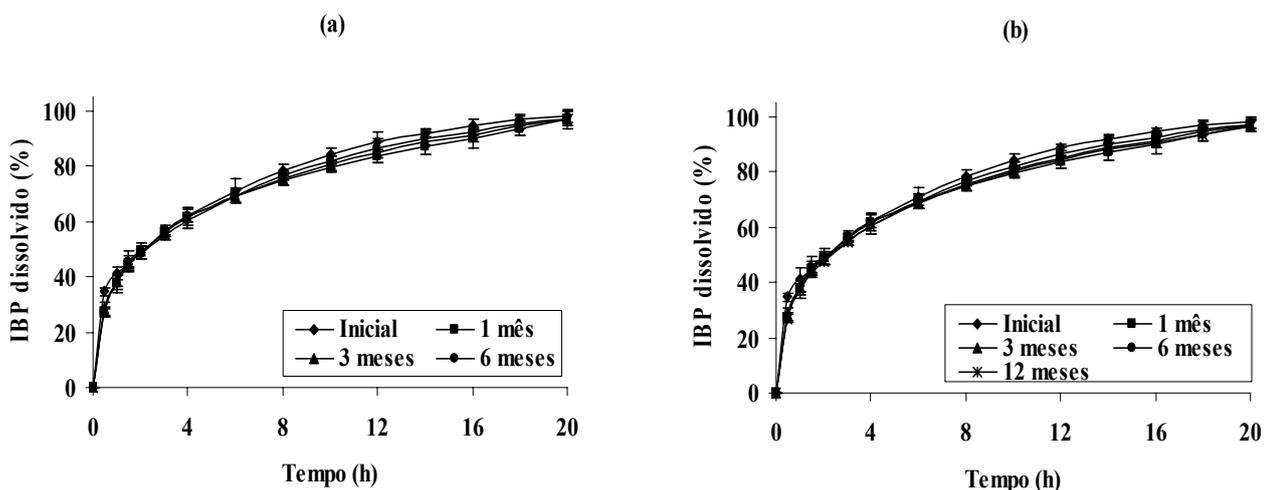


Figura VI-8. Perfis de dissolução da formulação F6 (a) após conservação  $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$  e (b)  $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%\text{RH}$ .

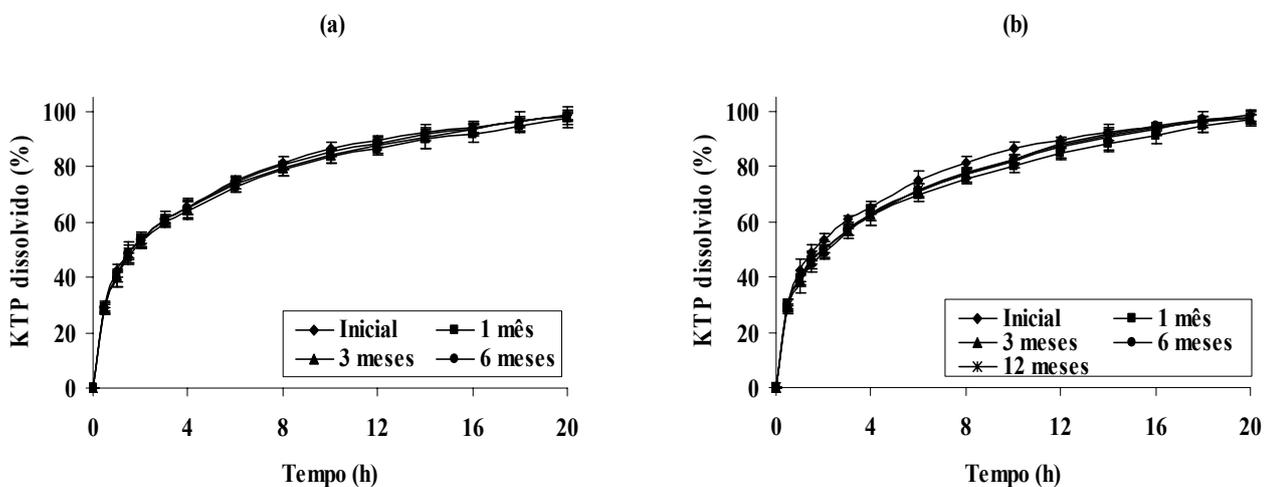
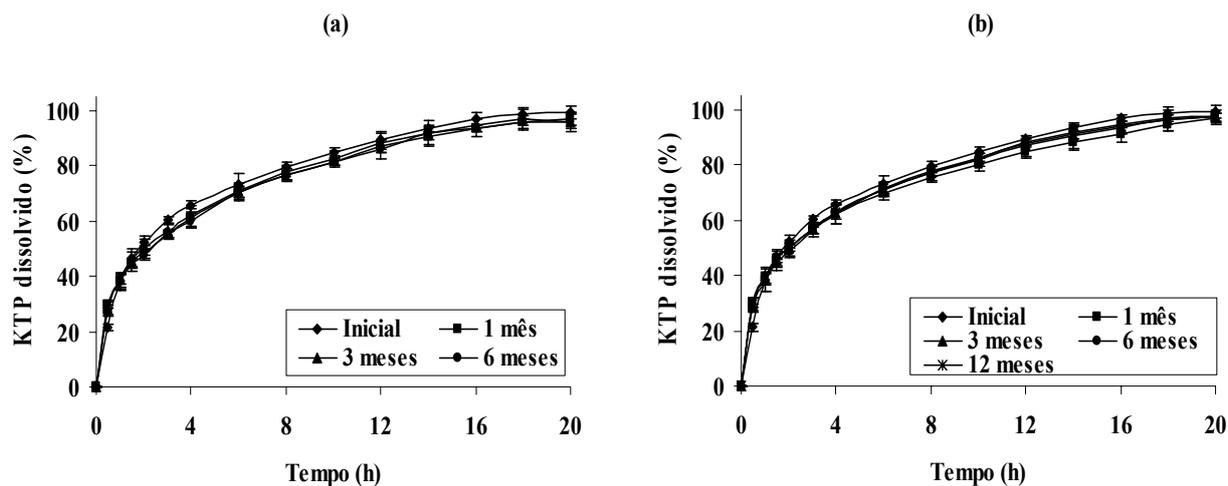


Figura VI-9. Perfis de dissolução da formulação H5 (a) após conservação  $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$  e (b)  $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%\text{RH}$ .



**Figura VI-10.** Perfis de dissolução da formulação J5 (a) após conservação  $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$  e (b)  $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%\text{RH}$ .

Pela análise de todas as figuras, é possível constatar que as formulações estudadas, após armazenamento a  $40\pm 2^{\circ}\text{C}/75\pm 5\%\text{RH}$  e  $25\pm 2^{\circ}\text{C}/60\pm 5\%\text{RH}$ , apresentaram perfis de dissolução idênticos aos obtidos antes do processo de armazenamento, o que permitiu evidenciar estabilidade dos fármacos durante as condições de estudo estabelecidas. Com efeito, o facto de não terem sido anteriormente observadas diferenças significativas nas propriedades físico-químicas pela técnica de DSC ou no doseamento das formulações armazenadas nestas condições, justifica a manutenção do seu comportamento de dissolução. As percentagens dos fármacos dissolvidas nas diferentes formulações, não foram significativamente afectadas ( $P > 0,05$ ). Estes resultados encontram-se em perfeita concordância com os anteriormente obtidos por análise de HPLC, onde não foi possível verificar diminuição ou degradação dos fármacos durante o armazenamento.

Nas Tabelas (VI-12 a VI-15), estão representados os valores dos factores  $f_1$  e  $f_2$  relativos aos perfis de dissolução de todas as formulações estudadas.

A análise dos parâmetros combinados em todas as formulações mostrou que, os valores de  $f_1$  foram inferiores a 15, e superiores a 50 para  $f_2$ , indicando semelhança das formulações estudadas no respeitante à dissolução.

**Tabela VI-12.** Comparação dos perfis de dissolução das diferentes formulações de IBP conservadas a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ .

| Formulações | Comparações      | Factores  |           |
|-------------|------------------|-----------|-----------|
|             |                  | <i>f1</i> | <i>f2</i> |
| C6          | Inicial /1 mês   | 2,99      | 81,63     |
|             | Inicial /3 meses | 3,15      | 77,11     |
|             | Inicial /6 meses | 5,22      | 69,49     |
| D6          | Inicial /1 mês   | 4,17      | 75,30     |
|             | Inicial /3 meses | 7,74      | 62,63     |
|             | Inicial /6 meses | 10,37     | 56,25     |
| F6          | Inicial /1 mês   | 4,66      | 72,63     |
|             | Inicial /3 meses | 6,89      | 64,74     |
|             | Inicial /6 meses | 10,47     | 55,19     |

**Tabela VI-13.** Comparação dos perfis de dissolução das diferentes formulações de IBP conservadas a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .

| Formulações | Comparações       | Factores  |           |
|-------------|-------------------|-----------|-----------|
|             |                   | <i>f1</i> | <i>f2</i> |
| C6          | Inicial /1 mês    | 2,78      | 82,33     |
|             | Inicial /3 meses  | 3,46      | 76,99     |
|             | Inicial /6 meses  | 4,98      | 68,19     |
|             | Inicial /12 meses | 5,13      | 70,09     |
| D6          | Inicial /1 mês    | 4,23      | 76,13     |
|             | Inicial /3 meses  | 7,13      | 61,94     |
|             | Inicial /6 meses  | 9,12      | 57,16     |
|             | Inicial /12 meses | 10,11     | 56,98     |
| F6          | Inicial /1 mês    | 4,87      | 72,83     |
|             | Inicial /3 meses  | 6,56      | 65,79     |
|             | Inicial /6 meses  | 10,01     | 56,09     |
|             | Inicial /12 meses | 9,99      | 55,88     |

**Tabela VI-14.** Comparação dos perfis de dissolução das diferentes formulações de KTP conservados a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ .

| Formulações | Comparações      | Factores  |           |
|-------------|------------------|-----------|-----------|
|             |                  | <i>f1</i> | <i>f2</i> |
| <b>H5</b>   | Inicial /1 mês   | 2,34      | 82,43     |
|             | Inicial /3 meses | 3,36      | 78,91     |
|             | Inicial /6 meses | 5,78      | 68,12     |
| <b>J5</b>   | Inicial /1 mês   | 4,68      | 76,36     |
|             | Inicial /3 meses | 6,12      | 63,79     |
|             | Inicial /6 meses | 9,89      | 57,15     |

**Tabela VI-15.** Comparação dos perfis de dissolução das diferentes formulações de KTP conservados a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ .

| Formulações | Comparações       | Factores  |           |
|-------------|-------------------|-----------|-----------|
|             |                   | <i>f1</i> | <i>f2</i> |
| <b>H5</b>   | Inicial /1 mês    | 2,34      | 82,14     |
|             | Inicial /3 meses  | 2,95      | 79,14     |
|             | Inicial /6 meses  | 4,12      | 70,17     |
|             | Inicial /12 meses | 4,92      | 70,14     |
| <b>J5</b>   | Inicial /1 mês    | 4,65      | 76,21     |
|             | Inicial /3 meses  | 7,24      | 63,64     |
|             | Inicial /6 meses  | 9,17      | 57,07     |
|             | Inicial /12 meses | 9,34      | 56,98     |

### 6. 3. Conclusão

Os resultados obtidos para os parâmetros avaliados, após conservação dos comprimidos matriciais a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$  e a  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$  foram idênticos aos obtidos logo após a preparação, evidenciando estabilidade das formas farmacêuticas.

### Referências Bibliográficas

- ABD-EL-BARY, A. [et al.] - Solid state stability of ketoprofen in the presence of different excipients. **Pharmazie** 54 (1999) 202-206.
- ADAMS, E. [et al.] - Application of linear mixed effects models to the evaluation of dissolution profiles. **Int. J. Pharm.** 226 (2001) 107-125.
- COSTA, F.O. [et al.] - Comparison of dissolution profiles of ibuprofen pellets. **J. Control. Rel.** 89 (2003) 199-212.
- COSTA, P. - An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing. **Int. J. Pharm.** 220 (2001) 77-83.
- EMA - Note for guidance on quality of modified release products: A: Oral dosage forms; B: Transdermal dosage forms (section I quality) EMA, London, 1999, p:1-16.
- FDA - Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. FDA – Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Rockville, 1997, p:1-17.
- FDA - Guidance for Industry: SUPAC–MR: Modified release oral dosage forms. FDA – Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Rockville, 1997a, p:1-52.
- HIGGINIS, J. D. [et al.] - Ibuprofen. In: K. Florey (Ed.), Analytical Profiles of Drug substances. Vol. 27. New York: Academic Press, 2001, p: 265-299.
- ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Stability Testing Of New Drug Substances And Products Q1A(R2), 2003.
- JAMES, I.W. - In: Pharmaceutical preformulation, the physicochemical properties of drug substances, Ellis Howood N.Y. 1988.
- LIEBERMAN, H.A. [et al.] - In: Pharmaceutical dosage forms tablets Vol. 1, 2<sup>nd</sup> Ed. Marcel Dekker, Inc, N.Y. 1989.
- LIVERSIDGE, G. G. Ketoprofen. - In: K. Florey (Ed.), Analytical Profiles of Drug Substances. Vol. 22. Academic Press: New York, London. 1993, p: 443-471.
- MATTHEWS, B.R. - Regulatory aspects of stability testing in Europe. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 25 (1999) 831-856.
- MOORE, J.W. e FLANNER, H.H. - Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. **Pharm. Tech.** 20 (1996) 64-74.
- POLLI, J.E. [et al.] - Methods to compare dissolution profiles. **Drug Inf. J.** 30 (1996) 1113-1120.
- SATHE, P.M. [et al.] - In vitro dissolution profile comparison: statistics and analysis, model dependent approach. **Pharm. Res.** 13 (1996) 1799-1803.
- SHAH, V.P. [et al.] - In vitro dissolution profile comparison – statistics and analysis of the similarity factor, f2. **Pharm. Res.** 15 (1998) 889-896.
- USP XXIX - The United States Pharmacopoeia. 29<sup>th</sup> edition. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2006.
- VADAS, E.B. - Stability of pharmaceutical products in: Genaro, A.R. *Remington's: The science and practice of pharmacy*. 20 ed. Easton Pennsylvania: Mack Publishing Company, 2000, p: 986-994.

- VAITHIYALINGAM, S.R. [*et al.*] - Formulation and stability evaluation of ketoprofen sustained-release tablets prepared by fluid bed granulation with Carbopol<sup>®</sup> 917 solutions. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 28 (2002) 1231-1240.
- VERMA, R.K. e GARG, S. - Compatibility studies between isosorbide mononitrate and selected excipients used in the development of extended release formulations. **J. Pharm. Biomed. Anal.** 35 (2004) 449-458.
- WESSELS, P. [*et al.*] - Statistical evaluation of stability data pharmaceutical products for specification setting. **Drug Dev. Ind. Pharm.** 23 (1997) 427-439.
- YOSHIHASHI, Y. [*et al.*] - Quantitative correlation between initial dissolution rate and heat of fusion substance. **Int. J. Pharm.** 204 (2000) 1-6.
- YUKSEL, N. [*et al.*] - Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and – independent methods. **Int. J. Pharm.** 209 (2000) 57-67.



# ***CAPÍTULO VII***

---

*ESTUDOS DE CINTIGRAFIA GAMA NA  
ANÁLISE DO COMPORTAMENTO DOS  
COMPRIMIDOS MATRICIAIS*



## **7. Introdução**

A medicina nuclear (MN) é uma especialidade médica com uma vertente relacionada com a imagiologia que se ocupa de técnicas de imagem para o diagnóstico e terapêutica utilizando nuclídeos radioactivos. Estas técnicas permitem observar o estado fisiológico dos tecidos e a função de órgãos de forma não invasiva, através da marcação de moléculas participantes nesses processos fisiológicos (marcadores radioactivos) e a sua localização com a emissão de partículas detectáveis ou raios gama. A detecção e localização dos fótons gama com uma gama câmara (equipamento usado na MN para detectar e localizar a origem espacial de raios gama emitidos pelos radiofármacos administrados ao doente ou voluntário), permite formar imagens ou filmes que informam acerca do estado funcional dos órgãos. A maioria das técnicas usa ligações covalentes ou iónicas entre os elementos radioactivos e as substâncias alvo, mas hoje já existem marcadores mais sofisticados, como o uso de anticorpos específicos para uma determinada proteína marcados radioactivamente. A emissão de partículas alfa ou beta, que possuem alta energia, pode ser útil terapêuticamente em pequenas doses para destruir células ou estruturas indesejáveis.

Os radionuclídeos mais usados em MN são o Tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), o Iodo-131 ( $^{131}\text{I}$ ), o Iodo-123 ( $^{123}\text{I}$ ), o Tálcio-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ), o Gálio-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ) e o Índio-111 ( $^{111}\text{In}$ ) (Wilson e Washington, 2000). Estes radionuclídeos são usados para obter imagem em MN pois emitem, de forma contínua, um sinal – raios gama, que é detectado pela gama câmara que, por sua vez, tem associados sistemas de computadores que transformam a radiação gama emitida pelo doente ou voluntário numa imagem e permitem o seu processamento.

A importância deste tipo de exames tem demonstrado um incremento notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes na indústria farmacêutica (Wilson, 1994, 2001; Perkins e Frier, 1996). A principal limitação à maior utilização da MN é o custo. No entanto, é impossível observar muitos processos fisiológicos de forma não invasiva

sem a MN. A quantidade de radiação que o doente recebe num exame de MN não é maior que a radiação recebida numa radiografia convencional ou tomografia axial computadorizada (TAC). A quantidade e actividade da substância administrada é normalmente tão baixa que não há perigo de interferir significativamente com os processos fisiológicos normais. Os casos mais graves, embora raros, são muitas vezes os casos de hipersensibilidade (alergia) com choque anafilático do doente em reacção ao agente químico estranho.

Existem radiofármacos para praticamente todos os órgãos e sistemas de órgãos e, como tal, actualmente, a MN é útil num vasto campo de áreas médicas, que permite estudar e avaliar praticamente todo o organismo, especificamente na Oncologia, Cardiologia, Nefrologia, Pediatria, Neurologia, Gastro-enterologia, Ortopedia, entre outros.

Em Portugal, são realizados anualmente milhares de estudos cintigráficos. São estudos seguros, não dolorosos (requerem na maioria das vezes apenas uma simples injeção intravenosa) e não provocam, habitualmente, qualquer tipo de reacção alérgica (CNMN, 2005).

Em termos farmacêuticos, a cintigrafia gama consiste em administrar uma formulação farmacêutica contendo uma pequena quantidade de uma substância (radiofármaco) emissora de radiações gama. O radiofármaco incorporado na formulação farmacêutica permite quantificar parâmetros de dissolução e desagregação da formulação, assim como a sua cinética de biodistribuição e determinar os locais de libertação (Wilson e Perkins, 1992). É importante a selecção criteriosa do radiofármaco, sendo o  $^{99m}\text{Tc}$  dos mais utilizados devido às suas propriedades físicas e químicas (Anexo B) que lhe proporcionam uma alta eficiência na aquisição de imagens e ao seu curto período de semivida de 6 horas que é compatível com baixas doses absorvidas pelo doente e/ou voluntário (Terán *et al.*, 2000; Wilson e Washington, 2000).

A aplicação da técnica de cintigrafia gama no desenvolvimento de uma forma farmacêutica de libertação modificada tem suscitado interesse, no estudo das características morfológicas e fisiológicas de diferentes regiões do TGI, e mais recentemente na avaliação do

comportamento de formas farmacêuticas orais, como a libertação e subsequente biodisponibilidade do fármaco que dependem destes factores e que tem vindo a ser referido na literatura (Davis, 1986; Honkanen *et al.*, 2004; Maggi *et al.*, 2004; Terán *et al.*, 2004; Sakkinen *et al.*, 2004, 2006). A utilização desta técnica encontra justificação na localização do fármaco no TGI durante um determinado tempo sendo particularmente aplicada em formas farmacêuticas de libertação modificada (Billa *et al.*, 2000). A literatura refere diversas aplicações de estudos com comprimidos, cápsulas, inaladores, gotas oftálmicas e supositórios (Hardy *et al.*, 1987; Meseguer *et al.*, 1993; Terán *et al.*, 2000; Honkanen *et al.*, 2004).

O principal objectivo do presente *Capítulo*, foi avaliar a importância dos estudos cintigráficos *in vitro* e *in vivo* nas etapas de desenvolvimento de comprimidos matriciais. Para o efeito, foi seleccionado como marcador o  $^{99m}\text{Tc}$ , que foi incorporado em três formulações seleccionadas de KTP que apresentaram diferentes perfis de dissolução. A formulação B1 (*Capítulo IV*) caracterizou-se por cedência rápida do fármaco, enquanto que as formulações J3 e J5 (*Capítulo V*) exibiram uma cedência lenta, durante as 20 horas de estudo. Previamente aos estudos de cintigrafia, foram realizados ensaios *in vitro* das três formulações com o radiofármaco incorporado para certificar se o  $^{99m}\text{Tc}$  interferia ou não no comportamento dos perfis de dissolução do fármaco.

## **7. 1. Materiais e Métodos**

### **7. 1. 1. Materiais**

Nos estudos de cintigrafia gama aplicados à análise do comportamento dos comprimidos matriciais, os materiais utilizados foram algumas formulações de KTP previamente preparadas e avaliadas nos *Capítulos IV e V*.

Foi utilizado o marcador  $^{99m}\text{Tc}$  obtido a partir do gerador Tc-99M 21,50 Gbq (Mallinckrodt, Medical BV, Holanda).

Na análise dos ensaios *in vitro* e *in vivo*, foi utilizada a gama câmara (CAMSTAR, General Electric), enquanto que o aparelho de dissolução foi usado apenas nos *ensaios in vitro*. A solução tampão fosfato (pH =7,2) utilizada como meio de dissolução, foi preparada de modo idêntico ao descrito no *Capítulo II*.

As formulações seleccionadas e que foram submetidas aos estudos de cintigrafia gama, encontram-se sumariadas na Tabela VII-1.

**Tabela VII-1.** Composição dos comprimidos matriciais.

| Componentes | Formulações (mg) |        |        |
|-------------|------------------|--------|--------|
|             | B1               | J3     | J5     |
| KTP         | 200,00           | 200,00 | 200,00 |
| MC          | 21,00            | —      | —      |
| HPC         | —                | 14,00  | 21,00  |
| HPMC K100M  | —                | 56,00  | 49,00  |
| LAC         | 71,00            | 71,00  | 71,00  |
| Talco       | 6,00             | 6,00   | 6,00   |
| Est. Mg.    | 3,00             | 3,00   | 3,00   |

## 7. 1. 2. Métodos

### 7. 1. 2. 1. Preparação dos Comprimidos Matriciais

A preparação das formulações foi realizada de acordo com o descrito anteriormente no *Capítulo IV*. Paralelamente, foram preparadas três formulações semelhantes designadas como B1a, J3a e J5a da seguinte forma: inicialmente foi introduzida na câmara de compressão uma fracção de 50 % da massa total previamente pesada (350 mg); seguidamente, com o auxílio de

uma espátula desenhou-se uma cavidade no centro do pó que permitiu introduzir uma gota de  $^{99m}\text{Tc}$  usando uma agulha de 21G (0,8 mm) e por fim, colocou-se o resto da massa.

As matrizes foram obtidas por CD numa prensa hidráulica Speca Press, exercendo-se uma pressão de compactação de 624 Mpa, usando punções de 10 mm de diâmetro. Posteriormente, os comprimidos foram submetidos a uma medição da actividade incorporada utilizando um calibrador de dose (CANPINTEC CRC<sup>®</sup>15R, 1998, USA).

### 7. 1. 2. 2. Ensaio de Dissolução

Os ensaios de dissolução das formulações sem  $^{99m}\text{Tc}$  (B1, J3 e J5) e com o  $^{99m}\text{Tc}$  (B1a, J3a e J5a), foram realizados de acordo com as condições previamente descritas no *Capítulo IV*. Utilizou-se a curva de calibração de absorvância UV de KTP descrita no *Capítulo II*.

Foram utilizados 6 comprimidos de cada para formulação. A quantidade de  $^{99m}\text{Tc}$  incorporada em cada comprimido, encontra-se representada na Tabela VII-2.

**Tabela VII-2.** Quantidade de  $^{99m}\text{Tc}$  incorporada em cada formulação nos ensaios de dissolução.

| Comprimidos                       | Formulações ( $\mu\text{Ci}$ ) |       |       |
|-----------------------------------|--------------------------------|-------|-------|
|                                   | B1a                            | J3a   | J5a   |
| C1                                | 1,04                           | 1,08  | 0,91  |
| C2                                | 0,92                           | 0,959 | 0,94  |
| C3                                | 0,84                           | 0,913 | 0,88  |
| C4                                | 0,98                           | 0,987 | 0,99  |
| C5                                | 0,99                           | 0,919 | 0,96  |
| C6                                | 1,11                           | 0,947 | 1,16  |
| <i>Parâmetros Estatísticos</i>    |                                |       |       |
| <b>Média</b>                      | 0,99                           | 0,98  | 0,96  |
| <b><math>\pm\text{dp}</math></b>  | 0,02                           | 0,02  | 0,03  |
| <b>CV (%)</b>                     | 1,87                           | 2,41  | 3,10  |
| <b><math>\alpha = 0,05</math></b> | 0,015                          | 0,019 | 0,023 |

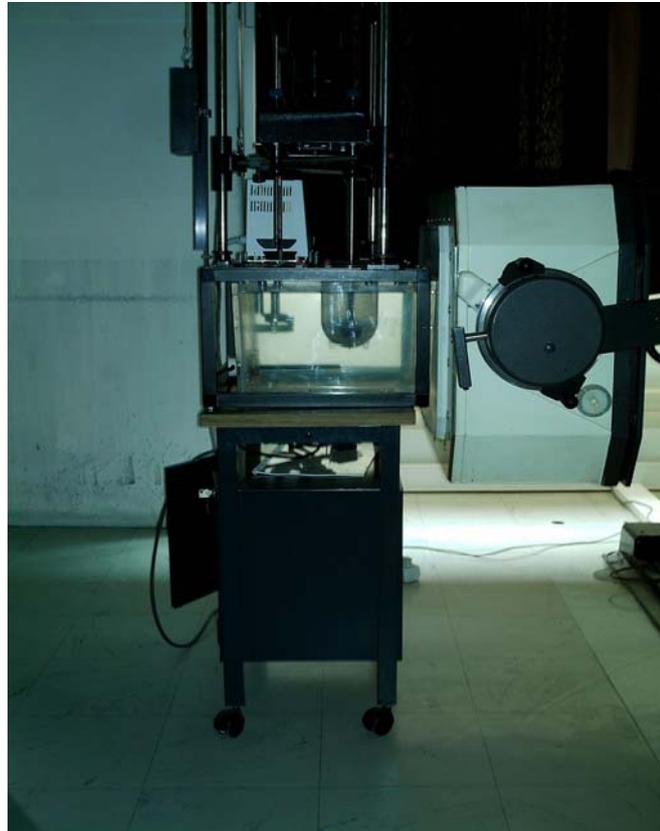
### **7. 1. 2. 3. Comparação dos Perfis de Libertação**

Os perfis de dissolução obtidos nas formulações sem e com  $^{99m}\text{Tc}$ , foram avaliados de acordo com o descrito no epígrafe 6. 1. 2. 5. do *Capítulo VI*.

### **7. 1. 2. 4. Estudos Cintigráficos *in vitro***

As formulações (B1a, J3a e J5a), foram submetidos a estudos cintigráficos *in vitro* tendo sido usados 6 comprimidos de cada formulação. Utilizou-se um sistema formado pelo aparelho de dissolução à velocidade de 100rpm e, por uma bomba peristáltica funcionando em fluxo contínuo, posicionado à frente da gama câmara (Figura VII-1). O meio de dissolução utilizado foi o suco entérico artificial sem enzimas de 1000 ml de solução tampão fosfato 7,2 pH, mantido à temperatura de  $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Procedeu-se à aquisição de imagens seriadas na câmara gama (Figura VII-2) durante 16 horas, tendo sido obtidas 480 imagens de 120 segundos cada com uma matriz  $64 \times 64$ , sem zoom na aquisição. No processamento de imagens (Figuras VII-3 e VII-4) foram delimitadas três regiões de interesse de igual área: uma compreendendo o comprimido, outra a parte superior do meio de dissolução onde se verificou a acumulação do  $^{99m}\text{Tc}$  ao longo do tempo e por último, na parte central do meio de dissolução correspondente ao fundo. Seguidamente, procedeu-se à subtração da actividade obtida na área do comprimido à da actividade do fundo, com o intuito de corrigir a influência do meio de dissolução sobre o comprimido (Ofori-kwakye *et al.*, 2004). Posteriormente, estes valores foram corrigidos para anular a influência do tempo ou decaimento radioactivo natural do  $^{99m}\text{Tc}$  (Bernier *et al.*, 1994). Os valores obtidos na região do comprimido após as correcções anteriormente referidas foram transformados em percentagem da dose inicial considerando 100% a actividade na primeira imagem adquirida. Para cada formulação foi gerada uma curva de actividade da dose inicial (%) em função do tempo com a média de valores de 6 comprimi-

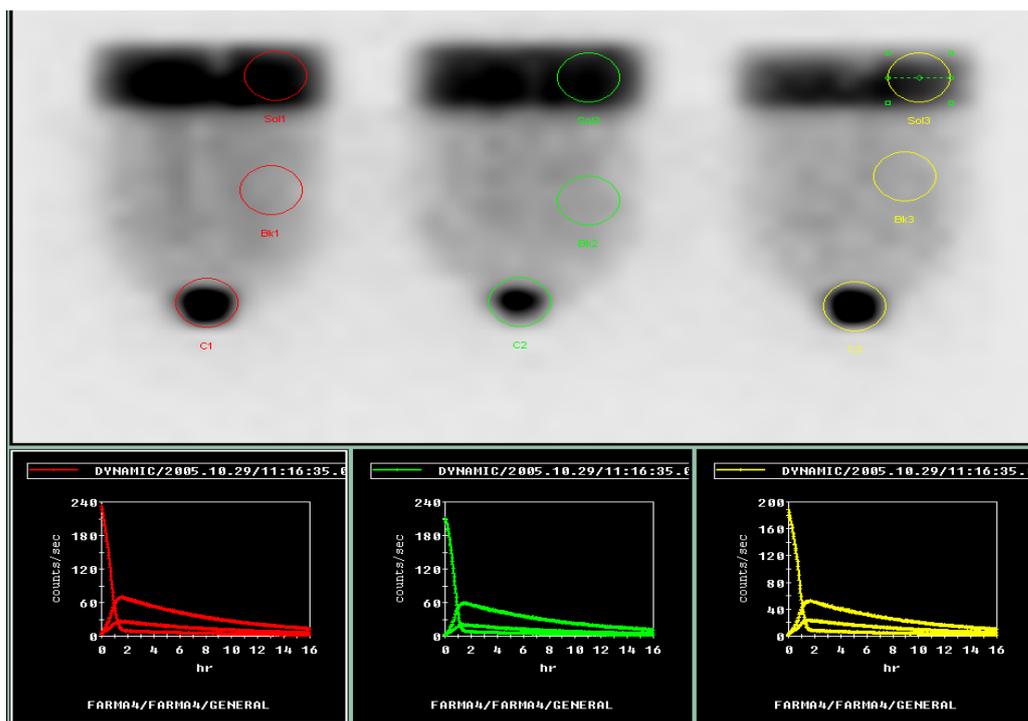
dos. Os valores correspondentes à actividade incorporada nos 6 comprimidos de cada formulação, encontram-se representados na Tabela VII-3.



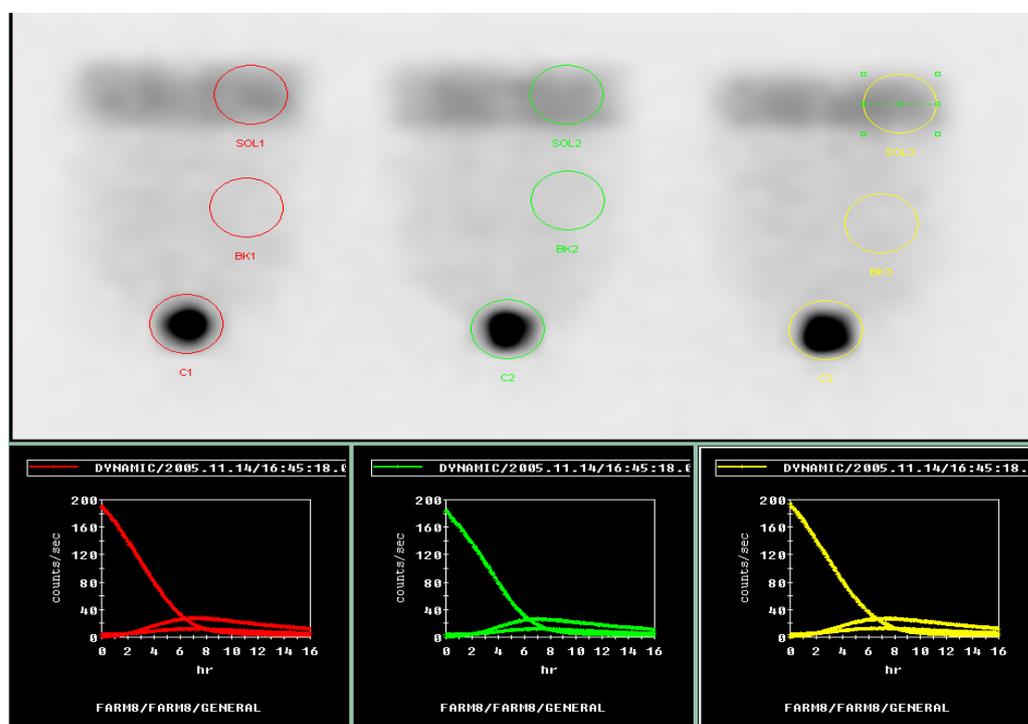
**Figura VII-1.** Sistema formado pelo aparelho de dissolução e bomba peristáltica posicionado à frente da gama câmara.



**Figura VII-2.** Sistema computadorizado que transforma a radiação gama emitida pelo doente ou voluntário numa imagem.



**Figura VII-3.** Processamento das imagens obtidas durante os ensaios cintigráficos *in vitro* da formulação B1a, apresentando as três regiões de interesse desenhadas e um gráfico de actividade em função do tempo obtido automaticamente.



**Figura VII-4.** Processamento das imagens obtidas durante os ensaios cintigráficos *in vitro* da formulação J5a, apresentando as três regiões de interesse desenhadas e um gráfico de actividade em função do tempo obtido automaticamente.

**Tabela VII-3.** Quantidade de  $^{99m}\text{Tc}$  incorporada em cada formulação nos ensaios cintigráficos *in vitro*.

| Comprimidos                       | Formulações ( $\mu\text{Ci}$ ) |       |       |
|-----------------------------------|--------------------------------|-------|-------|
|                                   | B1a                            | J3a   | J5a   |
| <b>C1</b>                         | 1,01                           | 0,893 | 0,96  |
| <b>C2</b>                         | 0,97                           | 0,907 | 0,93  |
| <b>C3</b>                         | 0,98                           | 0,919 | 0,98  |
| <b>C4</b>                         | 0,99                           | 0,923 | 0,99  |
| <b>C5</b>                         | 0,99                           | 0,957 | 0,98  |
| <b>C6</b>                         | 1,04                           | 0,988 | 0,94  |
| <i>Parâmetros Estatísticos</i>    |                                |       |       |
| <b>Média</b>                      | 1,00                           | 0,95  | 0,96  |
| <b><math>\pm\text{dp}</math></b>  | 0,03                           | 0,02  | 0,02  |
| <b>CV (%)</b>                     | 2,50                           | 2,23  | 2,51  |
| <b><math>\alpha = 0,05</math></b> | 0,020                          | 0,017 | 0,019 |

#### **7. 1. 2. 5. Estudos Cintigráficos *in vivo***

As formulações B1a e J5a, foram submetidas a estudos *in vivo* em cinco voluntários saudáveis (quatro homens e uma mulher), com idades compreendidas entre 34 e 52 anos, com um peso médio de  $81 \pm 15$  Kg. Nenhum dos voluntários apresentava história prévia de doenças crónicas ou cirurgias do aparelho digestivo, nem fazia qualquer medicação. Antes de iniciar o estudo, os voluntários fizeram um jejum de 8 horas e ingeriram uma dieta líquida de 200 ml. O estudo foi realizado de acordo com a ICH, Guia de Boas Práticas Clínicas e a Declaração de Helsínquia para investigações biomédicas e emendas subsequentes, assim como as resoluções XXIX e XXXV da Assembleia Mundial de Medicina (1964). Os comprimidos foram administrados com 150 ml de água. Os valores correspondentes à actividade incorporada nos 6 comprimidos de cada formulação (B1a e J5a), encontram-se representados na Tabela VII-4. Durante o tempo de estudo, os voluntários não ingeriram alimentos e perma-

neceram sempre sentados ou na posição de pé para a aquisição de imagens. Foram adquiridas imagens de 60 segundos cada, com uma matriz 128×128 em cada 15 minutos durante as primeiras 3 horas, e em cada 30 minutos até às 7 horas e 30 minutos para a formulação J5a, e em cada 15 minutos até às 2 horas e meia para a formulação B1a. Os estudos tiveram lugar no Laboratório de MN da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

No processamento de imagens foi delimitada uma região de interesse no comprimido e determinada a actividade correspondente. Os valores obtidos para cada imagem foram corrigidos para anular a influência do tempo. Tal como descrito nos ensaios cintigráficos *in vitro*, foi gerada uma curva de actividade (%) em função do tempo, para as formulações avaliadas.

Adicionalmente, num dos voluntários foi aplicado um marcador positivo (uma gota de <sup>99m</sup>Tc no interior de um penso rápido) que foi colocado na pele na região anatómica correspondente ao apêndice xifóide e mantido ao longo do estudo da formulação J5a. Na aquisição de imagens foi sempre incluído este marcador. Para demonstrar o trajecto do comprimido ao longo do TGI, foi composta uma imagem de sobreposição de todas as imagens obtidas, tendo como referência o marcador positivo.

**Tabela VII-4.** Quantidade de <sup>99m</sup>Tc incorporada em cada formulação nos ensaios cintigráficos *in vivo*.

| Comprimidos                    | Formulações (μCi) |       |
|--------------------------------|-------------------|-------|
|                                | B1a               | J5a   |
| C1                             | 1,12              | 1,01  |
| C2                             | 1,13              | 0,99  |
| C3                             | 1,17              | 0,98  |
| C4                             | 1,14              | 1,04  |
| C5                             | 1,15              | 1,02  |
| <i>Parâmetros Estatísticos</i> |                   |       |
| <b>Média</b>                   | 1,14              | 1,01  |
| <b>±dp</b>                     | 0,02              | 0,02  |
| <b>CV (%)</b>                  | 1,70              | 0,024 |
| <b>α = 0,05</b>                | 0,015             | 0,019 |

## 7. 2. Resultados e Discussão

### 7. 2. 1. Ensaios de Dissolução

Os perfis de dissoluções do KTP nas formulações sem e com  $^{99m}\text{Tc}$  no suco entérico artificial (pH 7,2) após 20 horas de ensaio, foram estudadas no sentido de avaliar a interferência ou não deste radiofármaco no comportamento dos perfis de liberação do fármaco, a partir dos comprimidos matriciais (Figuras VII-5, VII-6 e VII-7).

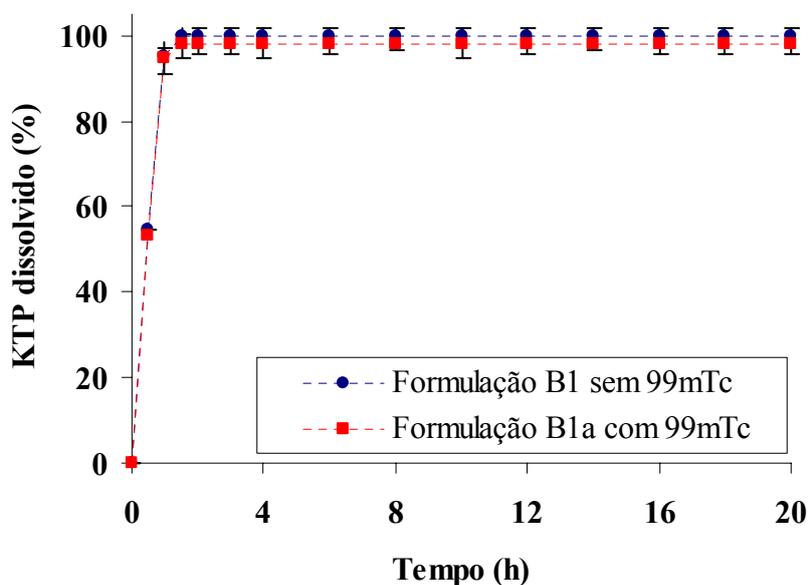


Figura VII-5. Perfis de dissolução da formulação B1 e B1a, sem e com  $^{99m}\text{Tc}$ .

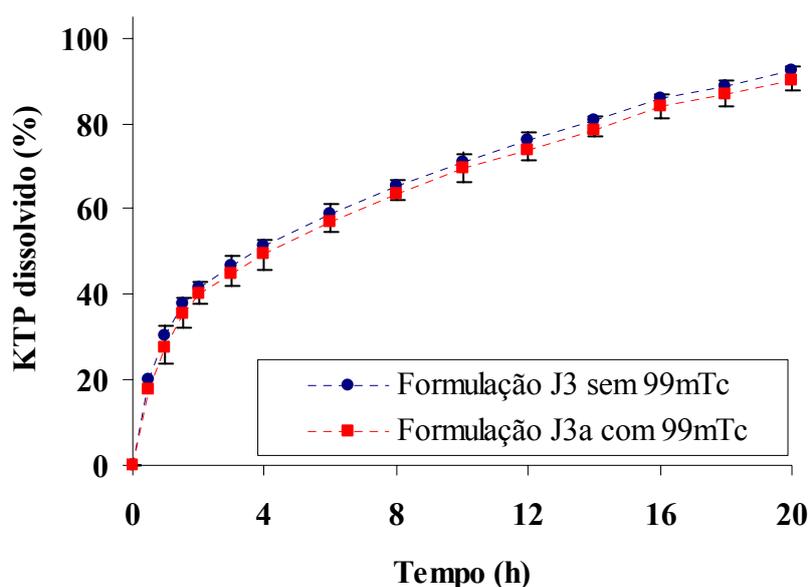
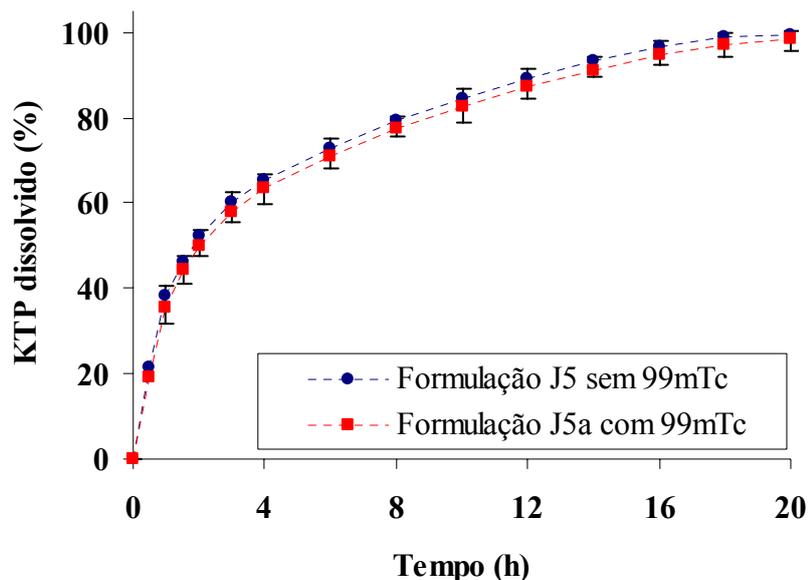


Figura VII-6. Perfis de dissolução da formulação J3 e J3a, sem e com  $^{99m}\text{Tc}$ .



**Figura VII-7.** Perfis de dissolução da formulação J5 e J5a, sem e com  $^{99m}\text{Tc}$ .

Pela análise dos resultados obtidos nas Figuras (VII-5, VII-6 e VII-7), foi possível verificar que o  $^{99m}\text{Tc}$  não interferiu na cinética de liberação do fármaco nem no meio de dissolução.

Os pares de formulações (B1/B1a, J3/J3a e J5/J5a) (sem e com  $^{99m}\text{Tc}$ ) após 20 horas de ensaio, apresentaram perfis de dissolução praticamente sobreponíveis. As percentagens de KTP libertadas a partir das distintas formulações foram as seguintes: B1/B1a ( $100,04 \pm 1,49$ ;  $98,18 \pm 2,49$ ), J3/J3a ( $92,21 \pm 1,20$ ;  $90,18 \pm 2,63$ ) e J5/J5a ( $99,35 \pm 2,01$ ;  $98,46 \pm 1,12$ ).

Estes resultados encontram-se em conformidade com os anteriormente obtidos por outros autores, que estudaram e avaliaram a influência do  $^{99m}\text{Tc}$  nos comprimidos matriciais de GX de diclofenaco de sódio e verificaram a não interferência deste radionuclídeo (Billa *et al.*, 2000).

Na Tabela VII-5 estão representados os valores dos factores de diferenciação e de semelhança (Eqs.17 e 18, *Capítulo VI*) relativos aos perfis de dissolução. Tal como foi elucidado no *Capítulo IV*, devido à rápida liberação do KTP na formulação B1, não foi possível o cálculo destes factores.

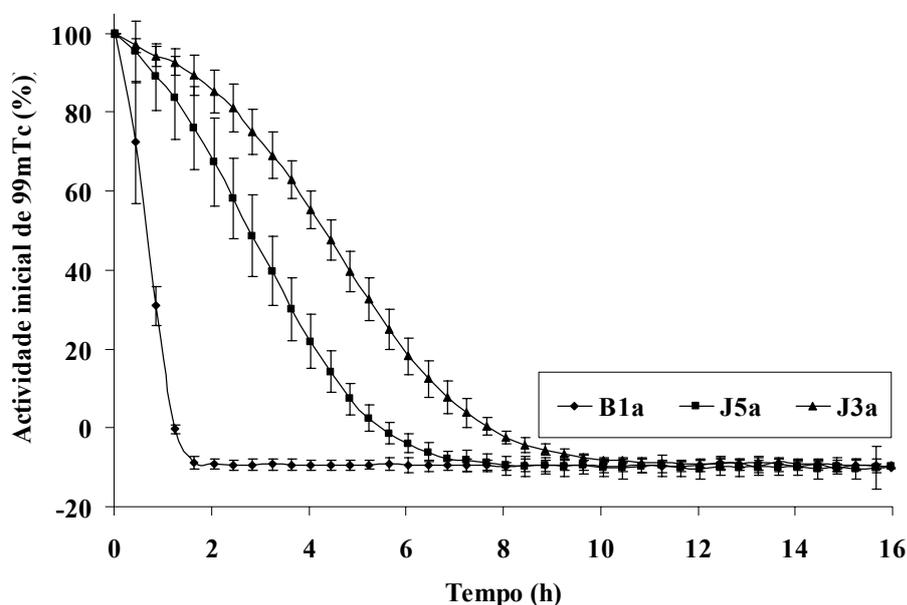
Por outro lado, como pode ser observado no caso das formulações (J3/J3a e J5/J5a), os valores de  $f_2$  foram superiores a 50, e os de  $f_1$  inferiores a 15, o que indicou semelhança nos perfis das formulações estudadas.

**Tabela VII-5.** Comparação dos perfis de dissolução das diferentes formulações sem e com  $^{99m}\text{Tc}$ .

| Formulações | Comparações | Factores |       |
|-------------|-------------|----------|-------|
|             |             | $f_1$    | $f_2$ |
| B1          | B1 e B1a    | –        | –     |
| J3          | J3 e J3a    | 3,02     | 84,04 |
| J5          | J5 e J5a    | 2,66     | 85,59 |

### 7. 2. 2. Estudos Cintigráficos *in vitro*

Os resultados obtidos nos estudos cintigráficos *in vitro*, das diferentes formulações estudadas, encontram-se representados na Figura VII-8.



**Figura VII-8.** Representação gráfica da actividade inicial do  $^{99m}\text{Tc}$  em função do tempo ( $n = 6$ ).

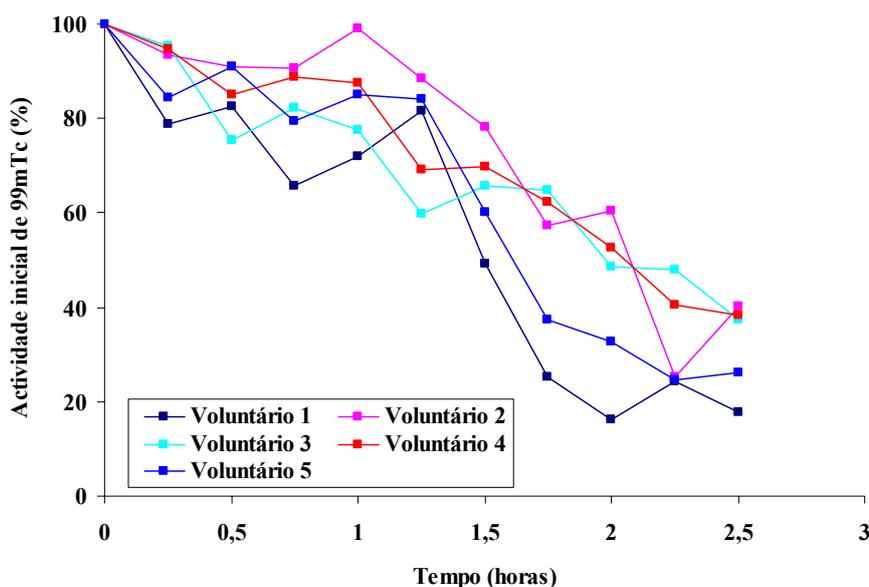
Tal como representado na Figura VII-8, observou-se uma diminuição da actividade do radionuclídeo ao longo do tempo. Este decréscimo foi muito mais evidente no caso da formulação B1a, devido às características estruturais da MC25 previamente descritas nos *Capítulos*

I e IV, ao contrário das formulações J3a e J5a, onde se observou um decaimento mais lento do  $^{99m}\text{Tc}$ , atribuído a uma maior capacidade de intumescimento observada anteriormente nestas matrizes.

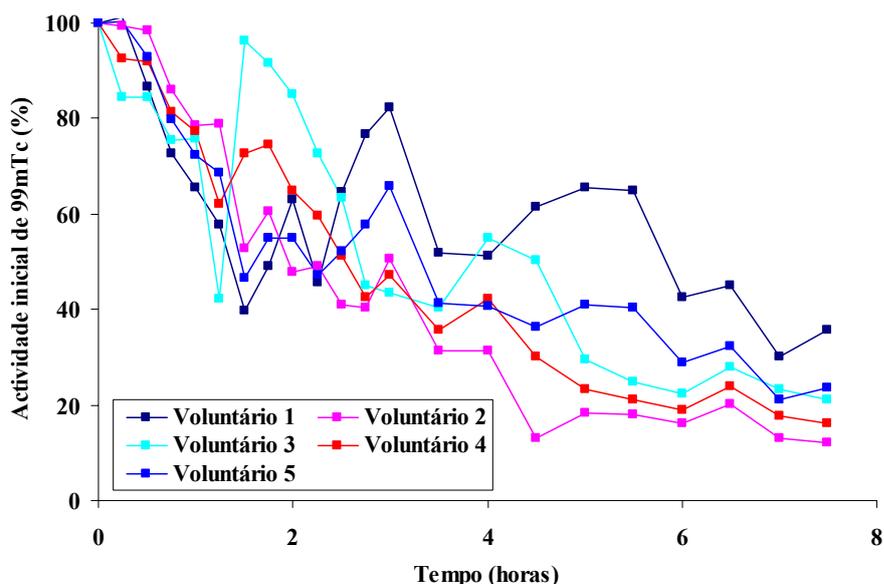
A diferença observada nos três perfis pode ser também verificada em termos do tempo em que cada uma das formulações atinge o zero de actividade. Cerca de 1 hora e meia para a formulação B1a, 5 horas e meia e 8 horas e meia para as formulações J3a e J5a, respectivamente. Os valores negativos observados para cada uma das formulações (Figura VII-8), deve-se ao facto de se ter procedido à subtracção da actividade do comprimido ao fundo. Com efeito, em virtude da tendência do  $^{99m}\text{Tc}$  se acumular à superfície, o meio de dissolução não é homogéneo no marcador e a actividade do fundo ultrapassa naqueles tempos a actividade registada no comprimido.

### 7. 2. 3. Estudos Cintigráficos *in vivo*

Os resultados referentes aos estudos cintigráficos *in vivo*, encontram-se representados nas Figuras VII-9 e VII-10.



**Figura VII-9.** Representação gráfica da actividade inicial de  $^{99m}\text{Tc}$  (%) da formulação B1a em função do tempo, ao longo do TGI durante 2 horas e 30 minutos dos cinco voluntários.



**Figura VII-10.** Representação gráfica da actividade inicial do  $^{99m}\text{Tc}$  (%) da formulação J5a em função do tempo, ao longo do TGI durante 7 horas e 30 minutos dos cinco voluntários.

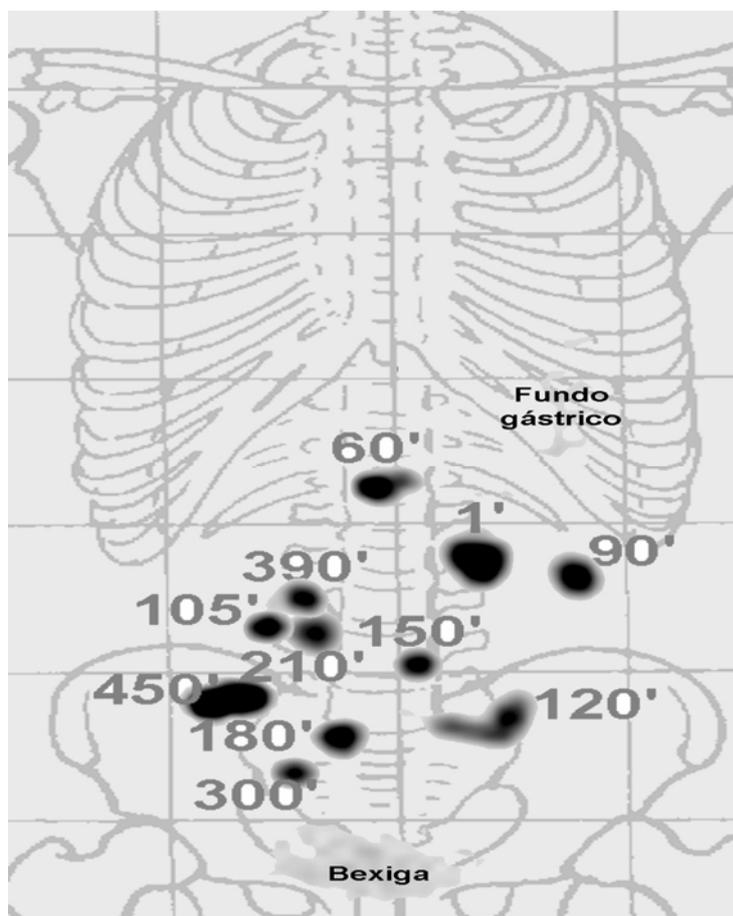
Analisando os resultados obtidos, foi possível verificar a existência de uma relação entre a percentagem da actividade inicial nos comprimidos e o tempo após administração nos cinco voluntários para as duas formulações (B1a e J5a).

Por outro lado, foram observadas diferenças significativas no decaimento dos perfis da percentagem da actividade inicial em ambas formulações à medida que o comprimido atravessou o TGI. Estes resultados estão de acordo com os observados anteriormente por outros autores, que verificaram este mesmo comportamento no  $^{99m}\text{Tc}$  num estudo realizado com comprimidos revestidos de ácido dietilenotriaminopentacético ao longo do TGI (Ofori-Kwakye *et al.*, 2004).

Com efeito, aproximadamente às 2 horas e meia de estudo da formulação B1a (Figura VII-9), verificaram-se valores da percentagem da dose inicial entre 18-40%, enquanto que para a formulação J5a (Figura VII-10) ao fim de 7 horas e meia de ensaio, apresentou valores compreendidos entre 12-36%.

Observou-se durante o estudo pequenos aumentos e diminuições consecutivas de actividade. Tal facto, deve-se à localização mais anterior ou posterior do comprimido ao longo do TGI e à diferente distância no posicionamento do voluntário em frente do colimador da gama câmara entre cada aquisição de imagem. Como a actividade registada varia grandemente com a distância a que se encontra o comprimido do colimador, detectaram-se variações pontuais na actividade do comprimido para cada voluntário ao longo do estudo.

A Figura VII-11, apresenta o trajecto da formulação J5a ao longo do TGI durante o tempo de estudo que foi estabelecido.



**Figura VII-11.** Representação anatómica da localização de um comprimido da formulação J5a, ao longo do TGI durante 450 minutos de captação de imagens.

Pelo facto ter sido observado uma constante variação da forma farmacêutica ao longo do TGI, revela claramente que não houve aderência às paredes do TGI. Estes resultados estão em concordância com os obtidos por outros autores que verificam este mesmo fenómeno (Honkanen *et al.*, 2004; Säkkinen *et al.*, 2006).

De acordo com Rekhi e Jambhekar (1996), para que uma formulação seja considerada de acção prolongada é essencial que obedeça a alguns critérios como: a velocidade de eliminação do fármaco deve ser reduzida, por prolongamento das fases de absorção ou de distribuição do fármaco, reflectindo-se num aumento do tempo de acção. Portanto, tendo em conta o ilustrado na Figura VII-11, esta formulação satisfaz as condições enunciadas, podendo ser considerada como um comprimido com comportamento de libertação modificada.

### **7. 3. Conclusões**

Os resultados obtidos no presente *Capítulo*, permitiram demonstrar que a inclusão do  $^{99m}\text{Tc}$  como marcador nas diferentes formulações não alterou os perfis de dissolução, o que foi corroborado com os valores calculados pelos factores de diferenciação e de semelhança. As percentagens de KTP libertadas a partir das formulações estudadas sem e com  $^{99m}\text{Tc}$ , revelaram-se bastante similares.

Os estudos cintigráficos *in vitro*, evidenciaram uma diminuição da actividade do radionuclídeo rápido para a formulação B1a e lento para as formulações J3a e J5a.

As imagens cintigráficas demonstraram um perfil de libertação modificada da formulação J5a ainda que se tenha verificado uma grande variabilidade interindividual no trânsito do TGI.

Apesar do  $^{99m}\text{Tc}$ , não ser adequado para avaliar a cinética de libertação dos fármacos, de acordo com os resultados obtidos *in vitro* e *in vivo*, os ensaios cintigráficos permitiram estabelecer uma correlação *in vitro* e *in vivo* para as formulações B1a e J5a.

A cintigrafia gama acoplada a um sistema computarizado, revelou-se como uma técnica bastante adequada para o estudo do comportamento dos comprimidos matriciais com a incorporação do radionuclídeo.

## Referências Bibliográficas

- BERNIER, D.R. [et al.] - Nuclear medicine. Technology and techniques. 1994, pp: 10-13.
- BILLA, N. [et al.] - Gamma-scintigraphy study of the gastrointestinal transit and in vivo dissolution of the controlled release diclofenac sodium formulation in xanthan gum matrices. **Int. J. Pharm.** 201 (2000) 109-120.
- CNMN – CONGRESSO NACIONAL DE MEDICINA NUCLEAR (X), Lisboa, 5 a 7 de Novembro de 2005.
- DAVIS, S.S. - Evaluation of the gastrointestinal transit of pharmaceutical dosage forms using the technique of gamma scintigraphy. **STP Pharm.** 2 (1986) 1015-1022.
- HARDY, J.G. [et al.] - The application of  $\gamma$ -scintigraphy for the evaluation of the relative spreading of suppository bases in rectal hard gelatin capsules. **Int. J. Pharm.** 38 (1987) 103-108.
- HONKANEN, O. [et al.] - Gamma scintigraphy evaluation of the fate of hydroxypropylmethylcellulose capsules in the human gastrointestinal tract. **Eur. J. Pharm. Sci.** 21 (2004) 671-671.
- MAGGI, L. [et al.] - Polymers–gamma ray interaction. Effects of gamma irradiation on modified release drug delivery systems for oral administration. **Int. J. Pharm.** 269 (2004) 343-351.
- MESEGUER, G. [et al.] - Gamma scintigraphic study of precorneal drainage and assessment of miotic response in rabbits of various ophthalmic formulations containing pilocarpine. **Int. J. Pharm.** 95 (1993) 229-234.
- OFORI-KWAKYE, K. [et al.] - Gamma scintigraphy evaluation of film-coated tablets intended for colonic or biphasic release. **Int. J. Pharm.** 270 (2004) 307-313.
- PERKINS, A.C. e FRIER, M. - Nuclear medicine in pharmaceutical research, Taylor & Francis, London. 1992, pp: 154-162.
- PERKINS, A.C. e FRIER, M. - Nuclear medicine techniques in the evaluation of pharmaceutical formulations. **Pharm. World Sci.** 18 (1996) 97-104.
- REKHI, G.S. e JAMBHEKAR, S.S. - Bioavailability and in vitro/in vivo correlation for propranolol hydrochloride extended-release bead products prepared using aqueous polymeric dispersions. **J. Pharm. Pharmacol.** 48 (1996) 1276-1284.
- SÄKKINEN, M. [et al.] - Gamma scintigraphy evaluation of the fate of microcrystalline chitosan granules in human stomach. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 57 (2004) 133-143.
- SÄKKINEN, M. [et al.] - Are chitosan formulations mucoadhesive in the human small intestine? An evaluation based on gamma scintigraphy. **Int. J. Pharm.** 307 (2006) 285-291.
- TERÁN, M.A. [et al.] - Centellografía en el desarrollo farmacéutico: estudios *in vitro* e *in vivo* de comprimidos de ranitidina. **Acta Farm. Bonaerense** 19 (2000) 217-224.
- TERÁN, M. [et al.] - Usage of radiopharmaceuticals in the development of pharmaceutical drug delivery systems: validation of [ $^{99m}\text{Tc}$ ]DTPA and [ $^{99m}\text{Tc}$ ]ECD. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** 19 (2004) 347-352.
- WILSON, C.G e PERKINS, A.C. - Gamma scintigraphy and the study of drug deposition. Academic Press, London. 1992, pp. 1-32.
- WILSON, C.G e WASHINGTON, N. - Gamma scintigraphy in the analysis of the behavior of controlled release systems. In: *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*; New York, Wise, D.L., Ed.; Marcel Dekker Inc. 2000, p: 551-565.

WILSON, C.G. - Application of gamma scintigraphy to modern dosage form design. **Eur. J. Pharm. Sci.** 2 (1994) 47-49.

WILSON, C.G. - Use of imaging techniques to interpret variability in drug delivery. Drug delivery supplement. <http://www.pharmabriefing.com/businessbriefing/pdf/pharmatech2001/reference/reference16.pdf>

# *CAPÍTULO VIII*

---

## *CONCLUSÕES GERAIS*



## **8. Conclusões Gerais**

Apesar das conclusões terem vindo a ser referidas ao longo da apresentação dos resultados e da sua interpretação, parece-nos importante salientar as mais significativas como forma de lhes atribuir maior proeminência. Assim sendo, a análise e a reflexão, permitiu-nos resumir as seguintes conclusões gerais:

⇒ A espectrofotometria UV/VIS e HPLC demonstraram ser métodos simples e eficazes para o doseamento dos fármacos utilizados nas diversas formulações. Os estudos dos parâmetros analíticos validados revelaram-se aceitáveis no intervalo de concentração ensaiado para cada método (*Capítulo II*).

⇒ As preferências conformacionais dos fármacos KTP e IBP foram determinadas recorrendo à utilização complementar da Espectroscopia Vibracional e de cálculos mecânico-quânticos. A concordância entre os resultados dos cálculos de orbitais moleculares e os espectroscópicos demonstraram que a a teoria dos funcionais de densidade (DFT) e em particular o método híbrido B3LYP/6-31G\* constitui uma metodologia extremamente adequada ao estudo sistemático de fármacos do tipo AINEs.

As técnicas de difracção de Raios X e Espectroscopia de Raman foram exploradas nas suas capacidades para fornecer informações, a nível molecular, em relação à compatibilidade entre os componentes envolvidos na formulação dos comprimidos. De acordo com os resultados obtidos através de difracção de Raios X, não foi observada a ocorrência de alterações significativas na cristalinidade dos fármacos. A espectroscopia de Raman demonstrou a importância das ligações de hidrogénio dos fármacos no estado sólido e permitiu realçar a ausência de mudanças expressivas nas principais bandas características dos fármacos quando misturados com os excipientes. Por seu turno, a temperatura e a entalpia das transições nas

curvas de DSC constituem dados cujo interesse foi verificado na análise dos sinais obtidos em diferentes condições experimentais estudadas. Os resultados obtidos evidenciaram a não ocorrência de incompatibilidades entre os fármacos e vários excipientes, nomeadamente polímero, diluentes e lubrificantes, confirmando as conclusões de difracção de Raios X e Espectroscopia de Raman. (*Capítulo III*).

⇒ Para o estudo da modelação da cedência dos fármacos – IBP ou KTP – a partir de comprimidos, foram utilizados quatro polímeros – MC25, HPC, HPMC K15M e HPMC K100M. A análise preliminar das características de viscosidade, desagregação e intumescimento revelou-se bastante importante para a um melhor conhecimento dos mecanismos de libertação dos fármacos a partir deste tipo de matrizes. Os polímeros que apresentam maior capacidade de absorção de água – HPMC K15M e HPMC K100M – evidenciam maior viscosidade, perfis de intumescimento mais elevados e originam perfis de libertação dos fármacos mais baixos. A utilização dos diferentes tipos de agentes modeladores isoladamente não permitiu a obtenção de uma formulação de libertação prolongada com as características desejadas. Por outro lado, os resultados demonstraram que a presença dos lubrificantes – LAC ou  $\beta$ -CD – nas formulações provoca alterações no comportamento dos perfis de dissolução dos fármacos, isto é, tem influência significativa na cinética de libertação nas matrizes estudadas (*Capítulo IV*).

⇒ Com base nos resultados obtidos aquando da utilização dos polímeros isolados e com a finalidade de melhorar os perfis de dissolução a partir dos comprimidos matriciais, procedeu-se ao estudo do efeito da mistura de polímeros de baixa e alta viscosidade em diferentes proporções. Os resultados obtidos sugerem que a combinação dos diferentes tipos de agentes modeladores, em proporções adequadas, pode originar sistemas de libertação de fármacos

muito promissores, ou seja, uma libertação do fármaco de aproximadamente 80% ao fim de 8 horas. Obtiveram-se os melhores resultados com a  $\beta$ -CD para o IBP e com a LAC no caso do KTP. O mecanismo de libertação dos fármacos verificado foi predominantemente o de difusão, apesar das matrizes de KTP contendo  $\beta$ -CD exibirem um mecanismo de libertação anômalo ou não Fickiano (*Capítulo V*).

⇒ A estabilidade das diferentes formulações otimizadas revelou não ser influenciada pelas condições de armazenamento. Essas formulações demonstraram ser estáveis a  $40 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$  e  $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$  durante 6 e 12 meses, respectivamente. Não foi observado qualquer tipo de alteração no seu grau de cristalinidade, nos perfis térmicos ou nos perfis de dissolução após a sua conservação (*Capítulo VI*).

⇒ Após administração oral de uma formulação lenta – J5a – e uma rápida – B1a – em humanos, obtiveram-se imagens cintigráficas que demonstraram um perfil de libertação modificado da formulação J5a e, de acordo com os resultados obtidos nos ensaios cintigráficos *in vitro*, foi possível estabelecer uma correlação *in vitro/in vivo* para as formulações avaliadas (*Capítulo VII*).

Em face dos resultados apresentados ao longo deste trabalho, poderá afirmar-se que os polímeros celulósicos apresentam características multifuncionais que permitem a sua aplicação na preparação de comprimidos de libertação prolongada com qualidade, segurança e bio-disponibilidade adequada.



# ***ANEXOS***

---



## Anexo A

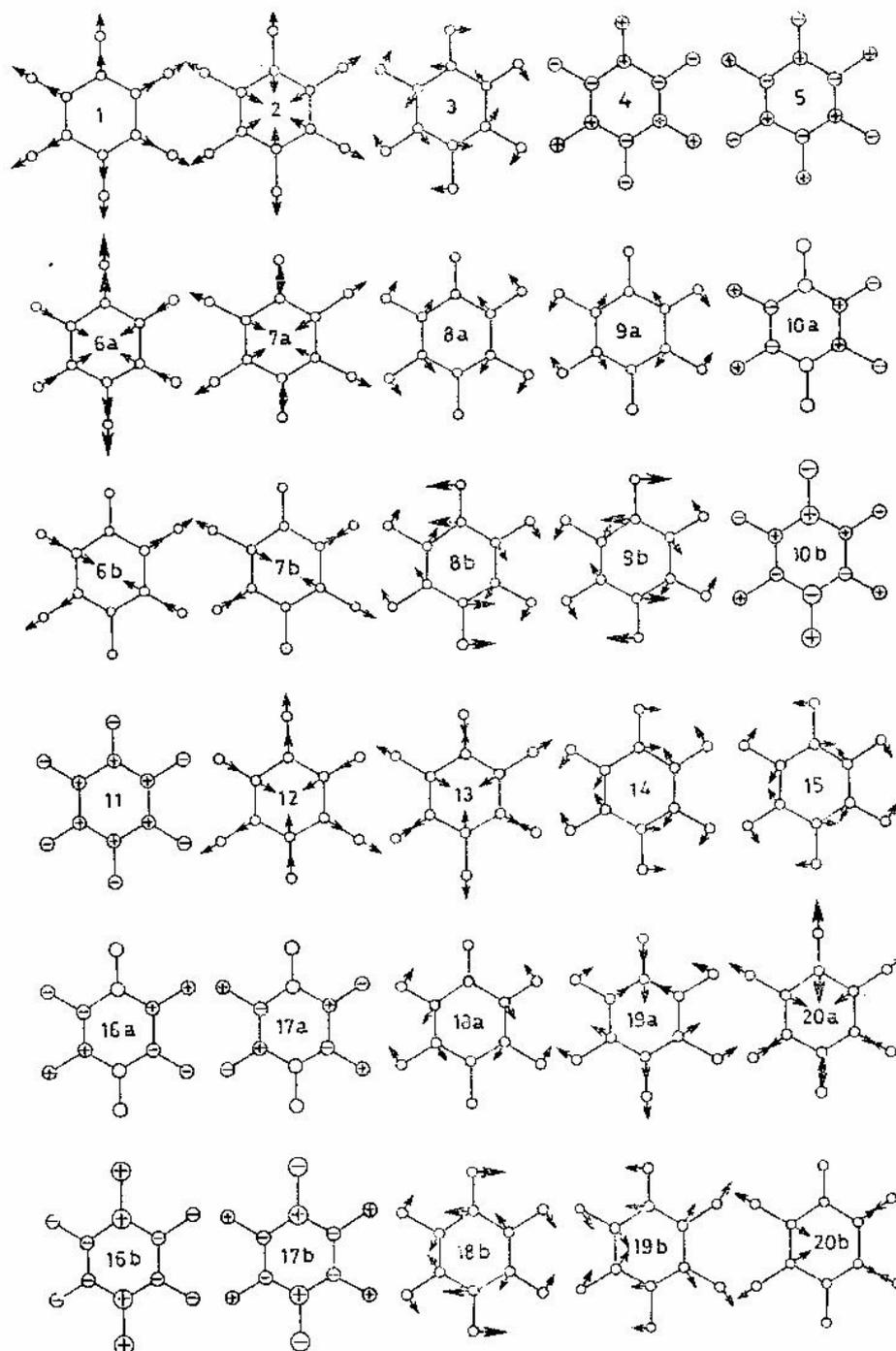


Figura A. Vibrações normais de Benzeno de acordo com Varsányi, 1974.

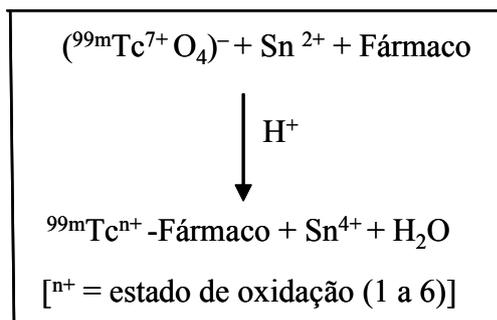
## **Anexo B**

O tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) e os seus isótopos radioactivos foram inicialmente descobertos por Perrier e Segré (1937) na Universidade de California – Berkeley, tendo sido obtido após a irradiação do molibdénio (Mo) por deuterões. Encontra-se situado no grupo VIIb do quadro periódico, apresentando características metálicas; cor cinzenta – prateada, ponto de fusão aos 216 °C e cristaliza no sistema hexagonal (Dewanjee, 1990).

Nos últimos 30 anos, os radiofármacos de  $^{99m}\text{Tc}$  tornaram-se importantes ferramentas para o diagnóstico de várias doenças ou disfunções de órgãos e sistemas que compõem o organismo humano. Hoje em dia, existem aproximadamente 30 destes compostos sendo utilizados em MN (Dewanjee, 1990; Jurrisson *et al.*, 1993), gerando um volume de exames correspondente a 80% da rotina clínica de um serviço de MN.

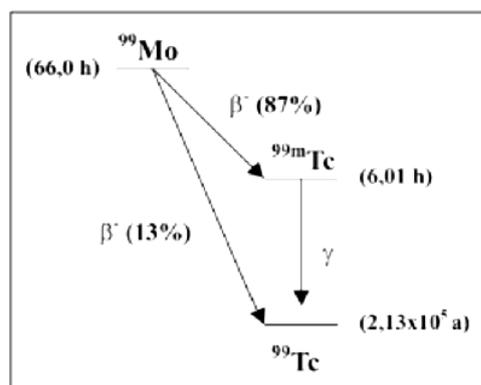
O elevado índice de utilização destes compostos é consequência das propriedades físicas e químicas ideais do radioisótopo, nomeadamente: semi-vida de 6,01 horas; decaimento por emissão de radiação gama pura, com fótons de 140 keV, praticidade da obtenção do radioisótopo a partir de um sistema gerador de molibdénio-99/tecnécio-99m ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ); é muito reactivo quimicamente e reage com muitos tipos de moléculas orgânicas, possibilidade do metal atingir vários estados de oxidação e de coordenação, dando origem a diferentes radiofármacos, a partir da simples reconstituição de conjuntos de reactivos liofilizados ("kits"), conforme apresentado na Figura B1.

Além disto, o baixo índice de reacções adversas complexadas do radioisótopo e o fármaco, favorecem a sua utilização.



**Figura B1.** Esquema geral da reação de oxidação-redução e complexação para obtenção dos radiofármacos de  ${}^{99m}\text{Tc}$ .

Relativamente ao gerador  ${}^{99}\text{Mo}/{}^{99m}\text{Tc}$ , é um sistema composto por uma coluna cromatográfica empacotada com óxido de alumínio ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), onde é depositado o molibdato ( ${}^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ ), o qual decai a ( ${}^{99m}\text{TcO}_4^-$ ), tal como ilustrado na Figura B2.



**Figura B2.** Diagrama do decaimento do  ${}^{99}\text{Mo}$  a  ${}^{99m}\text{Tc}$ .

Estas duas espécies apresentam diferentes afinidades pelo ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), possibilitando que o  ${}^{99m}\text{TcO}_4^-$  juntamente com seu isômero "não-radioativo" ou carreador  ${}^{99}\text{TcO}_4^-$ , sejam extraídos do gerador. Contudo, algumas vezes também são extraídos excessos de íons  $\text{Al}^{3+}$ ,  ${}^{99}\text{MoO}_4^{2-}$  e compostos de tecnécio com outros estados de oxidação, que são considerados impurezas presentes no eluato e devem ser quantificados antes da utilização, para que sejam

respeitados os limites descritos nas principais Farmacopeias, de acordo com o representado na Tabela B.

**Tabela B.** Limites estabelecidos pela Farmacopeias Americana e Europeia quanto à qualidade do eluato do gerador de  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

| Parâmetros                                 | USP29/NF24 (2006)              | Eur. Ph. (2005)               |
|--|--------------------------------|-------------------------------|
| Eficiência de eluição                      | 90%                            | 90–110%                       |
| Pureza radionuclídica ( $^{99}\text{Mo}$ ) | 0,15 $\mu\text{Ci}/\text{mCi}$ | 1,0 $\mu\text{Ci}/\text{mCi}$ |
| Pureza radioquímica                        | 95%                            | 95%                           |
| Pureza química ( $\text{Al}^{3+}$ )        | 10 ppm                         | 10 ppm                        |
| pH   | 4,0–7,0                        | 4,0–8,0                       |

---

### Referências Bibliográficas

DEWANJEE, MK. - The chemistry of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled radiopharmaceuticals. **Semin. Nucl. Med.** 20 (1990) 5-27.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA (Eur. Ph.) - 5<sup>th</sup> edition. Council of Europe, Strasbourg, 2005.

JURRISSON, S. [*et al.*] - Coordination compounds in nuclear medicine. **Chem. Rev.** 93 (1993) 1137-56.

PERIER, C e SERGRE, E. - Radioactive aspects of element 43. **Nature** 140 (1937) 193.

USP XXIX - The United States Pharmacopoeia. 29<sup>th</sup> edition. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, Inc., 2006.

VARSÁNYI, G. - Assignments for Vibrational Spectra of Seven Hundred Benzene Derivatives. Akadémiai Kiadó, Budapest/Adam Hilger Ltd., London, 1974.