

**CRISTINA WÖHLKE VENDRUSCOLO**

**GOMA XANTANA E GALACTOMANANA (*M.*  
*scabrella*): DESENVOLVIMENTO DE MATRIZES  
HIDROFÍLICAS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA  
DE TEOFILINA**

**ITAJAÍ – 2005**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**UNIVERSIDADE DO VALE DO ITAJAÍ**  
**CENTRO DE EDUCAÇÃO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE MESTRADO ACADÊMICO EM**  
**CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**GOMA XANTANA E GALACTOMANANA (*M.*  
*scabrella*): DESENVOLVIMENTO DE MATRIZES**  
**HIDROFÍLICAS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA**  
**DE TEOFILINA**

Dissertação submetida à Universidade do Vale do Itajaí como parte dos requisitos  
para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**CRISTINA WÖHLKE VENDRUSCOLO**

Itajaí, Outubro de 2005

**GOMA XANTANA E GALACTOMANANA (*M. scabrella*): DESENVOLVIMENTO DE MATRIZES HIDROFÍLICAS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE TEOFILINA**

Cristina Wöhlke Vendruscolo

‘Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, *Área de Concentração em Biopolímeros*, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Vale do Itajaí.’

---

Tania Mari Bellé Bresolin, Dra.  
Orientadora

---

Joana Lea Meira da Silveira Ganter  
Co-Orientadora

---

Tania Mari Bellé Bresolin, Dra.  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Banca Examinadora:

---

Tania Mari Bellé Bresolin, Dra.  
Presidente

---

Clóvis Antônio Rodrigues, Dr.  
Banca

---

Oswaldo Albuquerque Cavalcanti, Dr.  
Banca

## AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado forças e me guiado por este longo caminho.

Ao meu marido Ledo por toda colaboração, paciência e compreensão durante mais essa etapa de nossas vidas.

À minha orientadora Tania Mari Bellé Bresolin por sua inesgotável dedicação a esse trabalho, mesmo nos momentos mais difíceis, por sua persistência e determinação. Muito do que aprendi e aplico em minha vida profissional devo a ela. Obrigada por tudo!

Ao Amigo, Prof<sup>o</sup> e colaborador Itamar Francisco Andreazza, sua ajuda, humanidade e paciência, foram fundamentais para a realização deste. Terei sempre uma dívida de gratidão.

Ao Rilton, pelo seu altruísmo, por sua verdadeira vocação e preocupação com o nosso aprendizado. O mundo seria melhor se existissem mais pessoas como ele.

À minha amiga Rosângela Westerlon, que foi quem me acompanhou desde o começo deste mestrado, e me deu muita força para que eu não desistisse.

À professora Fany Reicher pela colaboração e acesso ao Laboratório de Química de Carboidratos do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal do Paraná.

À professora Joana Lea Meira Silveira Ganter pela co-orientação e apoio neste trabalho.

Às professoras Maria Rosa Jiméns Castellanos Ballesteros e Maria Carmen Ferrero Rodrigues do Departamento de Farmácia e Tecnologia Farmacêutica da Universidade de Sevilha (Espanha), pelas contribuições prestadas nas análises micromeríticas.

Ao Prof<sup>o</sup> Clóvis por todas as “n” dúvidas esclarecidas, por ter acompanhado e colaborado em muitos dos testes realizados.

Ao Prof<sup>o</sup> Rogério Correia por quem eu tenho muita admiração, por ter sido a

primeira pessoa a me incentivar a fazer este curso.

Ao Prof<sup>o</sup> Sílvio Miro Franchi da PUC (Curitiba), pelo gentil empréstimo do Spray Dryer, o qual foi fundamental para realização de nossos experimentos.

Ao amigo Pedro Araldi de Mattos por toda sua colaboração e prestatividade ao longo deste trabalho.

À amiga Rosélia, por sua dedicação, persistência, presença e disposição para nos ouvir sempre.

À todos os funcionários do LAPAM em especial à Daniela, Luciana, Roberta e Prof<sup>a</sup> Josiane que prestaram uma contribuição constante em toda parte analítica. Muito obrigada meninas!!!

As amigas Rô, Juli, Juzinha, Cristi, Márcia Maria e Enói pelos vários momentos divertidos (e outros nem tanto) que passamos juntas. Ter convivido com vocês foi, e ainda é muito importante pra mim.

Ao Joel, Felipe Fernanda, Patrícia, e demais funcionários do curso de Farmácia por toda colaboração prestada.

Ao Tio Beto, por sua constante preocupação comigo, e pela revisão gramatical deste trabalho.

À minha família, Pai, Mãe, Marina, Roberto, Rodrigo, Rafa, Gabi, Ledo, Leda, Cado, Lisa, Leandro e Jana que de uma forma ou de outra sempre estiveram presentes, e tenho certeza, estão tão felizes quanto eu, por ter finalizado mais esta etapa.

Resumo da Dissertação apresentada à UNIVALI como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**GOMA XANTANA E GALACTOMANANA (*M. scabrella*):  
DESENVOLVIMENTO DE MATRIZES HIDROFÍLICAS PARA  
LIBERAÇÃO MODIFICADA DE TEOFILINA**

**Cristina Wöhlke Vendruscolo**

Outubro/2005

Orientador: Tania Mari Bellé Bresolin, Dra.

Área de Concentração: Biopolímeros

Palavras-chave: xantana, galactomanana, liberação controlada

Número de páginas: 112

O uso de biopolímeros como sistema matricial para controlar a liberação de agentes terapêuticos tem crescido (MUNDAY & COX, 2000; TALUKDAR et al., 1998; BILLA et al., 2000; BHARDWAJ et al., 2000). Foram elaborados comprimidos de teofilina 100 mg, contendo xantana (X) (Keltrol®) e galactomanana (G) de sementes de *Mimosa scabrella*, variedade Argentina (conhecida como bracinga), como agentes de controle de liberação do fármaco e lactose como diluente. Os biopolímeros X e G foram utilizados em mistura (X:G 1:1) ou isoladamente nas concentrações de 8, 12,5, 25 e 50%. A galactomanana foi extraída em escala piloto, utilizando-se dois processos de secagem: estufa a vácuo (EV) ou *spray dryer* (SD). A G(SD) apresentou cor mais clara, com aspecto pulverulento e menor granulometria em comparação com a G(EV), originando comprimidos de aspecto mais uniforme. A liberação de teofilina *in vitro* foi avaliada por 8 horas, utilizando o aparato tipo I USP, a 37°C e 100 rpm. O meio de dissolução sofreu aumento progressivo de pH, iniciando em 1,4 para 4,0 e 6,8, após 2 e 3 h, respectivamente. O fármaco foi quantificado por espectrofotometria de absorção UV. Em algumas formulações, houve uma completa erosão (como aquelas contendo G(EV) em baixas concentrações), enquanto outros demonstraram rápida hidratação e intumescimento quando em contato com o meio de dissolução. Foi observada uma diminuição na liberação da teofilina com o aumento da concentração dos polímeros, sendo que todas as formulações contendo 25% ou mais de polímeros, demonstraram uma excessiva retenção do fármaco. As formulações contendo xantana isolada mostraram excessiva retenção do fármaco em todas as concentrações, enquanto que aquelas contendo G isolado liberaram muito rapidamente a teofilina. Os comprimidos elaborados com a mistura X:G 8% apresentaram o perfil de dissolução mais adequado, liberando cerca de 90% do fármaco em 8 h, produzindo uma cinética de ordem zero, com maior predominância do mecanismo de erosão.

Abstract of Dissertation presented to Univali as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Pharmaceutical Sciences

## **XANTHAN AND GALACTOMANANN FROM SEEDS OF *M. scabrella* AS HYDROPHYLIC MATRICES OF THEOPHYLLINE**

**Cristina Wöhlke Vendruscolo**

October/2005

Advisor: Tania Mari Bellé Bresolin

Area of Concentration: Biopolymers

Keywords: Xanthan, Galactomanann, Drug Release

Number of Pages: 112

Directly compressed theophylline tablets were produced containing commercial Xanthan (X) (Keltrol®) and a highly hydrophylic galactomannan (G) from the seeds of *Mimosa scabrella*, (a Brazilian leguminous tree, called bracinga) as a release-controlling agent, isolated or in mixture (X:G 1:1), at 8, 12.5 and 25% of gums. In the galactomannan extraction process the biopolymer was dried by vacuum oven (VO) or spray dryer (SD) in a pilot scale. The drug release *in vitro* was evaluated at different time intervals during 8h using apparatus I USP, 100 rpm. The dissolution medium of pH 1.4 was altered to 4.0 and 6.8 after 2 and 3h, respectively. The tablets containing G(SD) resulting in more uniform tablet than G(VO) due to less average size of the former particles. The drug release decreased with the increase of polymer concentration and all formulations at 25% of gums showed excessive sustained release effect. The matrices made with isolated X showed higher drug retention in all concentration while the G matrices released too fast the drug. The XG matrices were capable to produce near zero order drug release. The XG(SD) 8% provided the required release rate, with liberation kinetics of zero order (it liberated about 90% at the end of 8 h). In some there was a complete erosion (tablets made with G(VO) in low concentration), while the others demonstrated fast hydration and swellable in contact with the dissolution medium. The predominant mechanism of release varies with matrices composition and was both the diffusion and relaxation. The XG(SD) 8% matrix showed higher contribution of polymer relaxation.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>17</b>
3.1 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS: COMPRIMIDOS.....	17
3.1.1 <i>Micromerítica</i> .....	20
3.1.2 <i>Formas farmacêuticas orais de liberação controlada</i> .....	24
3.2 SISTEMAS MATRICIAIS .....	28
3.3 GOMA XANTANA .....	34
3.4 GALACTOMANANA .....	37
3.5 TEOFILINA.....	44
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>46</b>
4.1 OBTENÇÃO DAS SEMENTES DE <i>M. SCABRELLA</i> .....	46
4.2 OBTENÇÃO DA GALACTOMANANA.....	46
4.2.1 <i>Moagem das sementes</i> .....	46
4.2.2 <i>Análise do perfil granulométrico das sementes moídas</i> .....	46
4.2.3 <i>Obtenção em escala laboratorial</i> .....	47
4.2.4 <i>Purificação das amostras extraídas em escala laboratorial</i> .....	47
4.2.5 <i>Análise viscosimétrica da dispersão das sementes</i> .....	48
4.3 ANÁLISE DA GALACTOMANANA OBTIDA EM ESCALA LABORATORIAL .....	49
4.3.1 <i>Análise da relação manose:galactose</i> .....	49
4.3.2 <i>Viscosidade Intrínseca</i> .....	50
4.3.3 <i>Massa molar e conformação</i> .....	52
4.3.4 <i>Determinação do conteúdo de carboidratos e proteínas</i> .....	54
4.3.5 <i>Análise farmacopéica da galactomanana</i> .....	54
4.4 OBTENÇÃO DA GALACTOMANANA EM ESCALA PILOTO .....	55
4.5 ANÁLISE DA GALACTOMANANA OBTIDA EM ESCALA PILOTO .....	57
4.5.1 <i>Análise granulométrica</i> .....	57
4.5.2 <i>Difração de raios X</i> .....	57
4.5.3 <i>Morfologia das Partículas</i> .....	57
4.5.4 <i>Densidade aparente da partícula</i> .....	58
4.5.5 <i>Medidas de fluidez</i> .....	58
4.5.5.1 <i>Métodos indiretos</i> .....	58
4.5.5.2 <i>Métodos diretos</i> .....	59

4.6 ANÁLISE FARMACOPÉICA DA XANTANA .....	59
4.7 ANÁLISE FARMACOPÉICA DA TEOFILINA.....	59
4.8 ANÁLISE FARMACOPÉICA DA LACTOSE .....	60
4.9 ELABORAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MISTURAS .....	60
4.10 ELABORAÇÃO DOS COMPRIMIDOS .....	61
4.11 ANÁLISE DA FORMA FARMACÊUTICA A GRANEL.....	61
4.11.1 Determinação da uniformidade de doses unitárias.....	61
4.11.2 Dureza .....	62
4.11.3 Friabilidade.....	62
4.12 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO.....	62
4.13 CÁLCULO DA CINÉTICA DAS REAÇÕES DE LIBERAÇÃO E MECANISMOS QUE CONTROLAM A LIBERAÇÃO .....	64
4.14 DETERMINAÇÃO DA EROÇÃO DA MATRIZ.....	65
4.15 TESTE DE INTUMESCIMENTO DA MATRIZ (MEDIDA RADIAL) .....	65
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>66</b>
5.1 OBTENÇÃO DAS SEMENTES.....	66
5.2 OBTENÇÃO DA GALACTOMANANA .....	67
5.2.1 Moagem e análise do perfil granulométrico das sementes moídas .....	67
5.2.2 Obtenção em escala laboratorial .....	68
5.3 ANÁLISE DA GALACTOMANANA OBTIDA EM ESCALA LABORATORIAL .....	70
5.4 ANÁLISE DA GALACTOMANANA EM ESCALA PILOTO .....	75
5.5 CARACTERIZAÇÃO FARMACOPÉICA DA XANTANA.....	77
5.6 CARACTERIZAÇÃO MICROMERÍTICA DA XANTANA E GALACTOMANANA.....	77
5.6.1 Difração de raios X.....	79
5.6.2 Morfologia das partículas .....	79
5.6.3 Densidade aparente da partícula .....	79
5.6.4 Medidas de fluidez.....	80
5.7 ANÁLISE FARMACOPÉICA DA TEOFILINA ANIDRA.....	81
5.8 LACTOSE .....	82
5.9 ELABORAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MISTURAS DOS PÓS .....	83
5.9.1 Elaboração das misturas de polímeros .....	83
5.9.2 Elaboração dos granulados .....	83
5.9.3 Elaboração da mistura final.....	83
5.10 ANÁLISE DAS MISTURAS.....	83
5.11 ANÁLISE DOS COMPRIMIDOS .....	84
5.12 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO <i>IN VITRO</i> .....	86
5.13 DETERMINAÇÃO DO INTUMESCIMENTO E DA EROÇÃO DA MATRIZ .....	91
5.14 CÁLCULO DA CINÉTICA DAS REAÇÕES DE LIBERAÇÃO E MECANISMOS QUE CONTROLAM A LIBERAÇÃO .....	93

**6 CONCLUSÕES.....98**

**7 REFERÊNCIAS.....101**

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Granulação úmida .....	19
Figura 2: Granulação a seco.....	19
Figura 3: Compressão direta .....	20
Figura 4: Perfis plasmáticos em diferentes condições de administração (VEIGA, 1988).....	25
Figura 5: Representação esquemática do processo de liberação de fármacos através de matrizes hidrofílicas (adaptação de CAVALCANTI, 2001).....	31
Figura 6: Estrutura genérica da xantana. Unidades de: glucose não-substituída (a), glucose substituída (b), manose interna com substituinte acetil (c), ácido glucurônico (d) e manose externa com substituição por grupo piruvato (e).....	34
Figura 7: Estrutura genérica de galactomananas: manose (M), galactose (G) .....	38
Figura 8: estrutura da teofilina.....	44
Figura 9: Fluxograma da obtenção da galactomanana de <i>Mimosa scabrella</i> Bentham em escala laboratorial.....	48
Figura 10: Determinação gráfica da viscosidade intrínseca (TAGER, 1978). .....	52
Figura 11: Classificação das populações poliméricas quanto a dispersão.....	53
Figura 12: Tanque de mistura marca Genial®.....	55
Figura 13: Filtro prensa.....	56
Figura 14: Mecanismo de funcionamento do spray dryer .....	56
Figura 15: Vista panorâmica do bracatingal ( <i>Mimosa scabrella</i> Bentham), Bocaiúva do Sul – PR .....	66
Figura 16: Vagem das sementes de bracatinga.....	66
Figura 17: Sementes de bracatinga .....	67
Figura 18: Perfil granulométrico das sementes moídas de bracatinga.....	68
Figura 19: fração da galactomanana bruta.....	69
Figura 20: fração da galactomanana tratada com hipoclorito de sódio .....	69
Figura 21: fração da galactomanana tratada com quitina .....	69
Figura 22: cromatograma da amostra de galactomanana não tratada (G), com detecção por espalhamento de luz (vermelho) e por índice de refração (azul).....	73
Figura 23: Cromatograma da amostra de galactomanana tratada com hipoclorito (GH), com detecção por espalhamento de luz (vermelho) e por índice de refração (azul) .....	73
Figura 24: Cromatograma da amostra de galactomanana tratada com quitina (GQ), com detecção por espalhamento de luz (vermelho) e por índice de refração (azul) .....	74

Figura 25: galactomanana precipitada após adição de etanol.....	75
Figura 26: Galactomanana obtida em escala piloto, seca por <i>spray dryer</i> (GSD).....	76
Figura 27: Cromatograma da galactomanana obtida em escala piloto (G1).....	77
Figura 28: Perfil de distribuição granulométrica dos polímeros X, GSD e GEV.....	78
Figura 29: comprimidos contendo GSD.....	84
Figura 30: comprimidos contendo GEV.....	84
Figura 31: Perfil de liberação das matrizes contendo G (SD) em diferentes concentrações..	87
Figura 32: Perfil de liberação de matrizes contendo xantana em diferentes proporções.....	88
Figura 33: Perfil de liberação das misturas XG (SD) em diferentes proporções.....	90
Figura 34: Perfil de liberação das misturas XG (EV) em diferentes proporções.....	90
Figura 35: Análise das matrizes contendo XG (SD) 8% - Intumescimento.....	91
Figura 36: Análise das matrizes contendo XG (SD) 8% - Erosão.....	92
Figura 37: matrizes contendo XG (SD) 8% após 7h de ensaio.....	92
Figura 38: Aumento radial da matriz contendo XG (SD) 8%.....	93
Figura 39: Porcentagem de contribuição de difusão fickiniana (símbolo vazio) e do mecanismo de relaxação (símbolo cheio) sobre os 60% iniciais de fármaco das matrizes de teofilina contendo XG (SD) - (a): 8%; (b):12,5% e (c): 25% concentração de polímero.....	96
Figura 40: Porcentagem de contribuição de difusão fickiniana (símbolo vazio) e do mecanismo de relaxação (símbolo cheio) sobre os 60% iniciais de fármaco das matrizes de teofilina contendo xantana isolada - (a): 8%; (b):12,5% e (c): 25% concentração de polímero.....	97

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Influência do tamanho da partícula nas propriedades de fluxo.....	21
Tabela 2: Indicação das propriedades da fluidez de pós, através do índice de Carr.....	23
Tabela 3: Vantagens dos sistemas de liberação controlada .....	26
Tabela 4: Classificação dos sistemas matriciais .....	29
Tabela 5: Expoente de difusão e mecanismo de liberação do soluto para formas cilíndricas ..	33
Tabela 6: Composição (mg) dos comprimidos de teofilina (100 mg) .....	61
Tabela 7: Meio de dissolução com variação gradual de pH, contendo solução tampão 0,05M, adicionado de solução de NaOH 20M.....	63
Tabela 8: Análise da viscosidade do extrato de sementes de bracatinga em função da temperatura a $80\text{ s}^{-1}$ .....	70
Tabela 9: Análise farmacopéica da galactomanana obtida em escala laboratorial.....	70
Tabela 10: Características químicas e físico-químicas da galactomanana obtida em escala laboratorial.....	72
Tabela 11: Análise da galactomanana seca por <i>spray dryer</i> (GSD) obtida em escala piloto ...	76
Tabela 12: Análise farmacopéica da xantana .....	77
Tabela 13: Distribuição granulométrica dos polímeros isolados.....	78
Tabela 14: Densidade aparente das partículas de X e G.....	79
Tabela 15: Medidas de Fluidez de X e G.....	80
Tabela 16: Velocidade de fluxo de máximo coeficiente de correlação (V).....	81
Tabela 17: Análise farmacopéica da teofilina anidra.....	82
Tabela 18: Análise farmacopéica da lactose monoidratada.....	82
Tabela 19: Análise das formulações de pós.....	84
Tabela 20: Ensaio físicos das formulações comprimido de teofilina (100 mg) .....	85
Tabela 21. Ensaio da uniformidade de doses unitárias – método de uniformidade de conteúdo .....	86
Tabela 22: Características de liberação da teofilina nas diferentes formulações.....	93
Tabela 23: Resultados de n (expoente para cinética de liberação) .....	95
Tabela 24: Valores de $k_1$ e $k_2$ para as matrizes .....	96

**LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

$\eta$	<i>Viscosidade intrínseca</i>
$\dot{\gamma}$	<i>Velocidade de cisalhamento</i>
$\eta_{rel}$	<i>Viscosidade relativa</i>
$\eta_{sp}$	<i>Viscosidade específica</i>
C	<i>Índice de Carr</i>
$c^*$	<i>Concentração crítica</i>
CA	<i>Coefficiente de assimetria</i>
CC	<i>Coefficiente de curtose</i>
CV	<i>Coefficiente de variação</i>
DPR	<i>Desvio padrão relativo</i>
EV	<i>Estufa a vácuo</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G	<i>Galactomanana</i>
GEV	<i>Galactomanana seca em estufa a vácuo</i>
GLC	<i>Cromatografia líquido gasosa</i>
GSD	<i>Galactomanana seca por spray dryer</i>
HPMC	<i>Hidroxi Propil Metil Celulose</i>
HPSEC	<i>High Pressure Size Exclusion</i>
IH	<i>Índice de Haussner</i>
$K_H$	<i>Constante de Huggins</i>
LALLS	<i>Low angle laser light scattering</i>
LB	<i>Locust bean</i>
LS	<i>Light scattering</i>
psi	<i>Unidade de pressão do sistema inglês (equivale a 6,89KPa)</i>
SD	<i>Spray dryer</i>
TFA	<i>Ácido trifluoroacético</i>
$T_m$	<i>Temperatura de transição conformacional</i>
X	<i>Xantana</i>

# 1 INTRODUÇÃO

Matrizes hidrofílicas são dispositivos utilizados em algumas formulações de liberação controlada, nas quais o fármaco está dissolvido ou disperso num suporte resistente à degradação; podem ser classificados quanto a sua estrutura e a sua cinética de liberação (PRISTA et al., 1990). Neste contexto, os biopolímeros têm sido empregados com promissores resultados.

A xantana é um exopolissacarídeo de origem microbiana secretado pela *Xanthomonas campestris*, com um consumo de cerca de 20.000 toneladas ao ano nos EUA (YALPANI, 1987). No Brasil, segundo dados do Ministério do Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior, foram importadas 5.200 toneladas deste polímero no período de 1996 a 2002. Este polímero tem sido estudado para a fabricação de matrizes de liberação de fármacos, tais como diclofenaco sódico, cafeína e indometacina, (BAIRD et al., 1983; BAVEJA et al., 1990; TALUKDAR et al., 1993; TALUKDAR et al., 1998; COX et al., 1999; MUNDAY et al., 2000 e BILLA et al., 2000).

A galactomanana é um polissacarídeo que atua como reserva de energia no endosperma das sementes de plantas leguminosas, sendo composta de uma cadeia principal formada por unidade  $\beta$ -D- manopiranosose (Man) unidas por ligações glicosídicas do tipo (1 $\rightarrow$ 4), substituídas em O-6, por unidades simples de  $\beta$ -D- galactopiranosose (Gal), em graus variados, dependendo da espécie (DEA e MORRISON, 1975). O nível e a distribuição de galactose ocupa um papel importante nas propriedades físico-químicas do polímero (CAIRNS et al., 1986; LUNDIN e HERMANSSON, 1995; GANTER et al. 1988; 1992; BRESOLIN et al., 1997, 1999). Comercialmente são utilizadas as galactomananas de guar (*Cyamopsis tetragonolobus* L. Taub, Man:Gal 2:1), locust bean gum (*Ceratonia siliqua*, Man:Gal 2:1) e goma tara (*Caesalpineia spinosa*, Man:Gal 3:1) (MAIER et al., 1993).

A principal fonte comercial de galactomanana é a semente de guar, planta originária da Índia e do Paquistão, também cultivada nos Estados Unidos. São estes países os principais fornecedores mundiais de galactomanana (DEA et al., 1975 e DEY, 1978). Segundo os dados do ministério do Desenvolvimento Indústria e Comércio Exterior (2002), o Brasil tem importado nos últimos 8 anos 3.100 toneladas desse produto. O potencial da galactomanana do guar para liberação controlada tem sido estudado (NÜRNBERG et al., 1974; BAVEJA et al., 1991; KHULLAR et al., 1998; DÜRIG e FASSIHI, 2002; KRISHNAIAH et al., 2002).

O laboratório de química de macromoléculas vegetais do Departamento de Bioquímica da UFPR caracterizou a estrutura de galactomananas de sementes de mais de 30 espécies brasileiras, sendo que em algumas delas foi elucidada a estrutura fina do polissacarídeo. Entre elas, a de *Mimosa scabrella* (GANTER, 1988; 1991; GANTER et al, 1992; 1993; 1995), *Stryphnodendron barbatimam* (LEITNER, 1991), *Senna multijuga* (RECCHIA, 1992), *Schizolobium amazonicum* (PETKOWICZ, 1993), *Schizolobium parahybae* (ZAWADZKI-BAGGIO, 1994), *Cassia fastuosa* (TAVARES, 1994) e *Apuleia leiocarpa* (LUCYSZYN, 1994), todas nativas e com alto rendimento em galactomanana relativamente às sementes, em torno de 30 % (m/m), comparável ao rendimento das galactomananas importadas.

Foram realizados estudos reológicos preliminares destas espécies, sendo que o comportamento de fluxo e demais propriedades reológicas da galactomanana de *Mimosa scabrella*, estão estabelecidos (GANTER et al., 1992). Outras espécies relacionadas à *M. scabrella* Bentham, abundantes na região metropolitana de Curitiba (PR), como a *M. scabrella* variedade *aspericarpa*, *Mimosa flocculosa*, *Mimosa taimbensis* e *Mimosa bimucronata* foram investigadas (GANTER e REICHER, 1999). Os autores encontraram similaridade na estrutura química e propriedades reológicas das galactomananas de *M. scabrella*, *M. flocculosa* e *M. bimucronata*, sugerindo uma intercambiabilidade na sua aplicação industrial como espessante em produtos cosméticos e alimentícios, com a vantagem da disponibilidade das sementes durante todo o ano (CARVALHO, 1994), considerando que a *M. scabrella* Bentham produz sementes de novembro a março, a *M. bimucronata* de abril a julho e a *M. flocculosa* de julho a outubro.

A obtenção deste polímero em escala piloto foi estudada por GANTER et al. (1997), porém a produção regular desse insumo necessita de investidores que possibilitem a ampliação de escala.

A mistura xantana:galactomanana produz gel físico devido a um efeito sinérgico, devendo-se ressaltar que os polímeros isolados formam somente soluções (DEA et al., 1975). A interação destes polímeros (xantana e galactomanana de *M. scabrella*) foi avaliada em solução (BRESOLIN et al., 1998 e 1999). Tal sistema apresenta potencial no controle da liberação de fármaco.

Um sistema de liberação controlada de fármacos, composto por xantana e locust bean gum, (1:1) e dextrose (50%), conhecido como TIMERx®, foi desenvolvido pela empresa Penwest Pharmaceuticals Company (BAICHWALL e NEVILLE, 2002) cujo potencial no controle de liberação de fármacos *in vitro* e *in vivo* tem sido demonstrado (STANIFORTH e BAICHWALL, 1993; MCCALL e BAICHWALL, 1994).

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliação do controle da liberação de teofilina a partir de comprimidos elaborados com xantana, e galactomanana de sementes de *Mimosa scabrella* em mistura ou isoladas.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar as características químicas e físico-químicas da galactomanana de sementes de *M. scabrella* obtida em escala laboratorial (seca em estufa a vácuo) e em escala piloto (seca em Spray Dryer).
- Avaliar as características micromeríticas das galactomananas obtidas em escala piloto seca em estufa a vácuo ou spray dryer visando sua utilização como excipiente farmacêutico de compressão direta.
- Analisar as características físicas dos comprimidos de teofilina, contendo a mistura xantana:galactomanana (1:1) ou os polímeros isolados, e lactose.
- Analisar o perfil de dissolução *in vitro* dos comprimidos, avaliando o mecanismo de liberação do fármaco.

### **3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Os fármacos raramente são administrados isoladamente. Na maioria das vezes, são disponibilizados em combinação com um ou mais agentes, com funções variadas e específicas chamadas de excipientes farmacêuticos. A união do fármaco mais o excipiente resulta no que chamamos de “forma farmacêutica”. Cada tipo de forma é único em suas características físicas e farmacêuticas.

O desenvolvimento e a formulação apropriada da forma farmacêutica requer a consideração das características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas do fármaco e de todas as matérias primas usadas na elaboração do produto, assim como a anatomia fisiológica do local de administração e absorção. O fármaco e os excipientes utilizados devem ser compatíveis entre si para gerar um produto estável, eficaz, atraente, fácil de administrar e seguro. O produto deve ser fabricado de acordo com as boas práticas de fabricação e acondicionados em recipientes que contribuam para a estabilidade. O produto deve ser rotulado de modo a promover o uso correto, e ser armazenado sob condições que contribuam para um prazo máximo de validade (ANSEL et al., 2000).

#### **3.1 FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS: COMPRIMIDOS**

Comprimidos são formas farmacêuticas de consistência sólida, de forma variada, em geral discóide, de faces planas ou lenticulares, obtidas pela compressão de várias substâncias medicamentosas secas, com a participação ou não de excipientes adequados (LIBERALLI et al., 1972; PRISTA et al., 1991; ANSEL et al., 2000; BRITISH PHARMACOPOEIA, 2000).

Os comprimidos desempenham um papel muito importante na terapêutica. Eles representam a forma farmacêutica preferida pelos usuários, pelo fato de proporcionarem uma dose mais segura e exata, em comparação com os líquidos que necessitam de medidores e colheres onde o próprio usuário prepara sua dose. Além disso, são mais baratos para serem transportados (uma dose líquida pesa 5 g ou mais, versus 0,25 a 0,40 g de média de um comprimido) e oferecem um risco menor de quebra e vazamento em relação aos líquidos (LACHMAN et al., 1986).

Do ponto de vista terapêutico, os comprimidos podem destinar-se à administração por via hipodérmica (implante) ou desempenhar uma ação externa local, na pele ou nas mucosas.

Quando se destinam à administração oral possuem diferentes finalidades: dissolução na boca, administração sublingual, ingestão e desagregação no estômago ou no intestino, etc (PRISTA et al., 1991).

Como principais vantagens desta forma farmacêutica, pode-se então citar: precisão na dosagem; boa estabilidade ou pelo menos muito melhor do que das soluções; rapidez na preparação; economia, atendendo à facilidade de produção e rendimento; boa apresentação; fácil aceitação; fácil deglutição e volume reduzido (LACHMAN et al., 1986; PRISTA et al., 1991; THE PHARMACEUTICAL CODEX, 1994). Em contrapartida, as principais desvantagens são o fato de alguns fármacos resistirem à compressão, devido a suas características de natureza amorfa, floculenta ou baixa densidade. Fármacos com baixa molhabilidade, propriedades de dissolução lenta, grandes doses, absorção no trato gastro intestinal ou a combinação de alguns destes fatores podem dificultar ou impossibilitar a formulação, manipulação bem como não proporcionar a dosagem adequada e a biodisponibilidade completa (LACHMAN et al., 1986).

Os comprimidos podem ser preparados por via direta (compressão direta) ou indireta (granulação úmida ou granulação seca). A tecnologia recente permite a produção de grânulos para compressão com menor gasto de tempo, empregando-se processos em leito fluidizado (LIBERALLI et al., 1972; PRISTA et al., 1991; ANSEL et al., 2000).

O método de granulação úmida é amplamente empregado para a produção de comprimidos feitos por compressão. Neste caso, é realizada a mistura agregante das partículas do fármaco com as partículas do excipiente, utilizando uma substância adesiva para produzir um produto granular com melhoria das propriedades de fluxo e aumento da coesão entre as partículas quando estiverem sob pressão (Figura 1). As etapas da preparação por este método podem ser divididas em: pesagem e mistura dos componentes; preparo da granulação úmida; formação de glóbulos ou grânulos pela passagem da massa úmida em tela; secagem; calibração do grânulo seco; mistura do lubrificante e compressão (THE PHARMACEUTICAL CODEX, 1994; ANSEL et al., 2000).

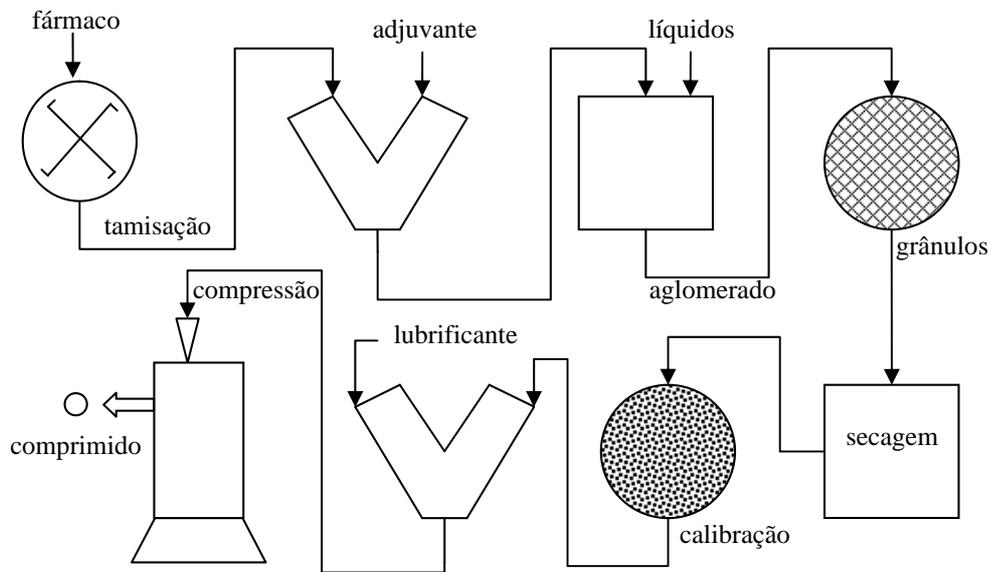


Figura 1: Granulação úmida

A granulação a seco, ao contrário da granulação úmida, é realizada por compactação na forma de grandes comprimidos e subsequente aglomeração e redução a grânulos menores, conforme figura 2. Este método é especialmente aplicável a materiais que não podem ser preparados por granulação úmida, devido ao fato de se degradarem com a umidade ou com as elevadas temperaturas necessárias na operação de secagem (PRISTA et al., 1991; ANSEL et al., 2000).

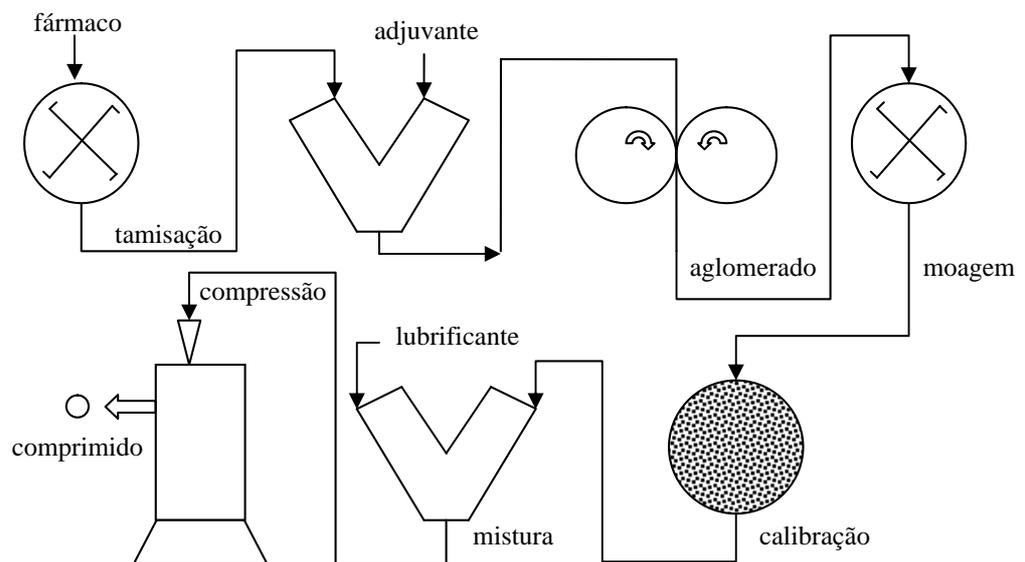


Figura 2: Granulação a seco

A compressão direta (figura 3) é um procedimento utilizado para poucas substâncias em especial aquelas que possuem fluxo livre e excelentes propriedades de coesão, que possibilitam que sejam compactadas diretamente, sem necessidade de processos de granulação. Quando o fármaco não for adequado à compressão direta, os excipientes utilizados devem ser materiais com propriedades de fluidez e compressibilidade (LACHMAN et al., 1986; THE PHARMACEUTICAL CODEX, 1994; ANSEL et al., 2000).

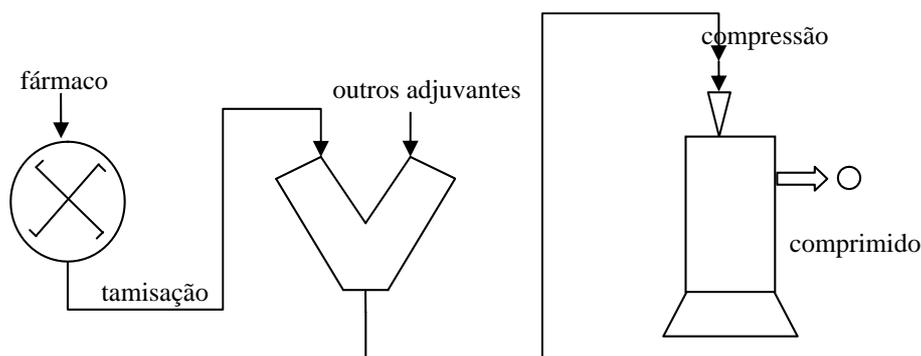


Figura 3: Compressão direta

A avaliação dos comprimidos deve ser feita quanto à aparência, ao tamanho, à forma, às propriedades organolépticas, à dureza e à friabilidade, conteúdo do fármaco e liberação, variação do peso, desintegração e dissolução.

### 3.1.1 Micromerítica

Micromerítica é a ciência que estuda os aspectos de pequenas partículas. Podem ser dispersões coloidais, que são caracterizadas por partículas que são muito pequenas para serem vistas em microscópio comum, considerando que as partículas de emulsões farmacêuticas, suspensões e os pós muito finos estão fora do alcance do microscópio óptico, ou partículas que têm o tamanho de pós mais grossos, granulações para comprimidos, e sais granulares.

As técnicas de caracterização de materiais para uso farmacêutico a granel podem trazer importantes informações para aplicação em larga escala. A determinação e controle da distribuição de partículas - seja análise por tamises, microscopia ou outros métodos - tornaram-se crucial na produção para compressão direta e outras formulações. Técnicas associadas à micromerítica (área superficial, densidade e porosidade) e características do pó (capacidade de escoamento e índice de compactação) são igualmente importantes (MARTIN,

1993)

As propriedades intrínsecas de cada componente da mistura que devem ser levadas em consideração são: composição (estrutura físico-química), tamanho (distribuição) e forma. A composição química é importante porque pode ocorrer interação entre o material usado como excipiente com os outros componentes da preparação medicamentosa. O tamanho de partículas e sua distribuição têm um impacto considerável na fluidez dos pós. A tabela 1 mostra, de modo geral, o efeito do tamanho da partícula. Partículas secas grandes (>250mm) têm uma certa tendência a fluir melhor que as partículas menores, devido a sua maior massa.

Tabela 1: Influência do tamanho da partícula nas propriedades de fluxo.

Tamanho da partícula	Tipo de fluidez	Motivo
200-250 $\mu\text{m}$	É usualmente boa, se a forma não interferir.	Massa individual das partículas é relativamente grande.
250-75 $\mu\text{m}$	Fluidez é um problema com muitas substâncias puras e misturas.	Massa individual das partículas é pequena e o aumento da área de contato aumenta o efeito das forças de superfície.
<100 - 75 $\mu\text{m}$	Fluidez vem a ser um problema com a maior parte das substâncias.	Forças de coesão são grandes como as forças eletrostáticas relacionadas com o número de partículas.

Fonte: Arantes et al. (2003)

Partículas menores (<150  $\mu\text{m}$ ) criam problemas nas misturas, devido à superfície de contato ser muito maior. Além disso, a maior área exposta das partículas finas em contato com a atmosfera cria problemas como a oxidação e/ou absorção/ adsorção que devem, se possível, ser evitados. Pós finos geram poeira e requerem o uso de máscaras para os operadores. Também oferecem risco potencial de explosão.

Com relação à forma, partículas ásperas de elevada superfície de contato mostram uma alta velocidade inicial de dissolução e excelentes características de aglutinação. Os cristais lisos, com poros visíveis na superfície, apresentam maior fluidez e propriedades de aglutinação superiores, a outros tipos de pós. Portanto, para que as características físicas dos

pós sejam relacionadas com parâmetros adequados de qualidade e eficiência, durante os primeiros estágios do desenvolvimento, devem ser caracterizados do modo mais complexo possível cada lote de substância ativa, excipiente e mistura formulada.

Em uma coleção de partículas com mais de um tamanho (em uma amostra polidispersa) algumas propriedades são importantes: a forma, a área de superfície individual das partículas, o tamanho e o peso.

Existem vários métodos para realizar essas determinações, os principais são: microscopia, tamisação, sedimentação e determinação do volume de partícula. Nenhuma destas determinações é um método verdadeiramente direto. Entretanto, a microscopia permite ao observador ver as partículas, e os resultados obtidos são provavelmente os mais “diretos” que aqueles que resultam de outros métodos. O método de sedimentação proporciona um tamanho de partícula relativo através da taxa de quais partículas sedimentam. Essa é uma medida muito importante no desenvolvimento de emulsões e suspensões. A medida do volume das partículas, utilizando um equipamento chamado “Coulter”, permite apenas o cálculo de um diâmetro de volume equivalente. Entretanto, esta técnica não dá nenhuma informação sobre a forma das partículas. Este instrumento opera através do princípio onde a partícula é suspensa em um líquido condutor e este líquido passa por um pequeno orifício que contém eletrodos em ambos os lados, e com a passagem da partícula ocorre uma mudança na resistência elétrica (MARTIN, 1993).

Já, o método de tamização utiliza uma série de tamizes calibrados. Eles geralmente são utilizados para classificar partículas maiores e mais grossas. Se forem tomados cuidados extremos, este método pode ser empregado para classificar um material em torno de 44µm.

Para calcular a forma e a área superficial de uma partícula, utiliza-se o valor do diâmetro supondo partículas esféricas. Como há uma dificuldade maior em se coletar dados de partículas assimétricas, sua caracterização é feita através de um diâmetro equivalente, substituindo os dados nas seguintes equações (MARTIN, 1993):

$$\text{Superfície de área} = \pi d^2 \quad \text{Eq. 1}$$

$$\text{Volume} = \frac{\pi d^3}{6} \quad \text{Eq. 2}$$

Para caracterizar a fluidez destes pós, uma medida bastante utilizada é o índice de Carr, ele relaciona a densidade aparente (massa de um determinado volume) com o valor da

densidade compactada, após eliminar o ar contido entre as partículas, conforme a equação abaixo:

$$\text{Índice de Carr} = \frac{\text{Densidade Compactada} - \text{Densidade Aparente}}{\text{Densidade Aparente}} \times 100 \quad \text{Eq. 3}$$

Valores abaixo de 15 poderão indicar um excelente fluxo, entretanto, pós com valores acima de 20 a 30 apresentarão um fluxo debilitado (THE PHARMACEUTICAL CODEX, 1994).

De acordo com o resultado, o pó teve sua fluidez classificada conforme a tabela 2.

Tabela 2: Indicação das propriedades da fluidez de pós, através do índice de Carr.

Índice Carr (%)	Fluidez
5-11	Excelente
12-17	Bom
18-22	Satisfatório
23-32	Pobre
33-39	Muito Pobre
>40	Extremamente Pobre

Fonte: Wells e Auton, 1996

A determinação do grau de fluidez de uma composição de grânulos pode também ser realizada através de medições indiretas, tais como o índice de Hausner. Esta medição considera a máxima variação do volume de uma composição granulométrica provocada por impactos consecutivos que provocam a reordenação dos grânulos que inicialmente haviam preenchido livremente um recipiente sem vibrações. No entanto, pouco se conhece a respeito da sensibilidade desta determinação, tornando-se necessária uma medição direta da fluidez, capaz de simular o fluxo dos grânulos durante o preenchimento dos moldes da prensa. Esta medição é feita através do cálculo da velocidade de fluxo do pó em um funil de dimensões padronizadas (ARANTES et al., 2003).

E quanto a sua distribuição estatística, ainda podemos classificar os pós quanto as suas medidas de curtose. Segundo Silva (2003), denominamos curtose o grau de achatamento de uma distribuição em relação a uma distribuição padrão, denominada curva normal (curva correspondente a uma distribuição teórica de probabilidade).

Quando a distribuição apresenta uma curva de frequência mais fechada que a normal (ou mais aguda ou afilada em sua parte superior), ela recebe o nome de leptocúrtica.

Quando a distribuição apresenta uma curva de frequência mais aberta que a normal (ou mais achatada em sua parte superior), ela recebe o nome de platicúrtica.

A curva normal, que é a base referencial, recebe o nome de mesocúrtica. O coeficiente de curtose (CI) é calculado conforme a equação 4.

$$CI = \frac{Q3 - Q1}{2(P90 - P10)} \quad \text{Eq. 4}$$

Relativamente a curva normal:  $CI = 0,263 \Rightarrow$  curva mesocúrtica;  $CI < 0,263 \Rightarrow$  curva leptocúrtica;  $CI > 0,263 \Rightarrow$  curva platicúrtica.

### 3.1.2 Formas farmacêuticas orais de liberação controlada

As formas farmacêuticas sólidas, de uso oral, chamadas de convencionais, destinam-se a liberar o fármaco no organismo, de modo que a duração da sua atividade seja bastante diversa, o que possibilita uma ação de alguns minutos a algumas horas, provocando uma oscilação nos níveis plasmáticos (VOIGT, 1982).

Para obtenção de um tratamento efetivo, é necessário que o fármaco atinja o local de ação e esteja na concentração terapêutica adequada (GARCIA et al., 1987).

A administração de uma forma farmacêutica de liberação controlada ou de um sistema de liberação tem como objetivo a liberação de um ou mais fármacos durante um período prolongado de 0 a 12 horas (VOIGT, 1982; LONGER et al., 1987; AIACHE et al., 1992; ANSEL et al., 2000).

Os medicamentos com liberação controlada são conhecidos há aproximadamente dois séculos e estão representados pelas diferentes formas farmacêuticas: emulsões, suspensões, supositórios, implantes, granulados etc. A existência destas formas farmacêuticas se justifica pelas distintas necessidades do paciente. Existem muitos quadros patológicos onde o acesso do fármaco ao local de ação é dificultado. O tratamento destas doenças exige elevadas doses e freqüentes administrações dos agentes terapêuticos. Estes procedimentos podem conduzir desde manifestações indesejáveis a efeitos tóxicos. As principais vantagens dos dispositivos de liberação modificada (sustentada, prolongada ou controlada) consistem na tentativa da manutenção de concentrações plasmáticas do fármaco a níveis terapêuticos, através de cinética de liberação de ordem zero. Estas restringem as flutuações da dose administrada, eliminando a necessidade das administrações freqüentes (DAR, 1981;

CAVALCANTI, 2001).

Segundo Veiga (1988), a terminologia dos medicamentos de liberação controlada está cada vez mais ambígua e controversa. Uma ampla variedade de termos designa estes medicamentos. O termo liberação controlada denomina todas as formas farmacêuticas que não liberam imediatamente o seu conteúdo, opondo-se assim aos medicamentos clássicos ou convencionais de liberação rápida. As formas farmacêuticas podem ser classificadas conforme a figura 4:

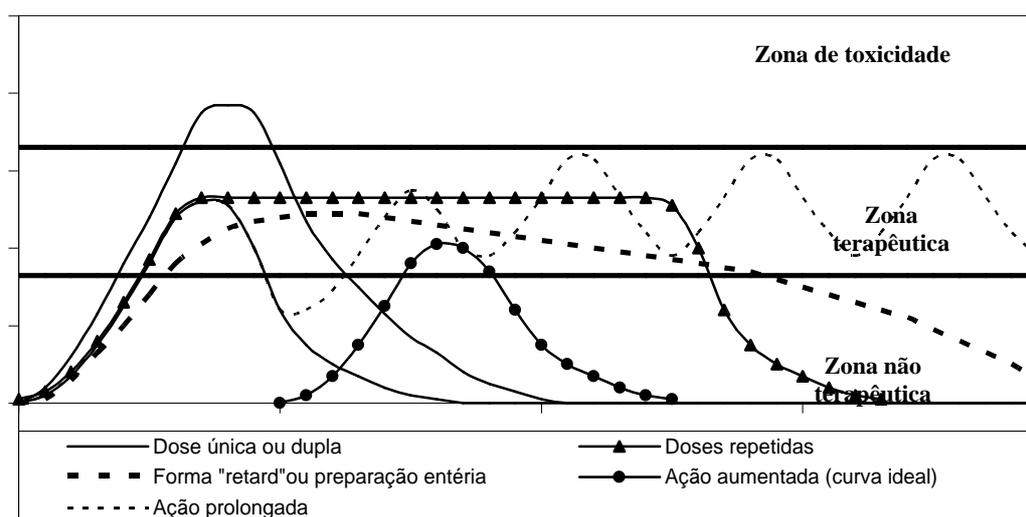


Figura 4: Perfis plasmáticos em diferentes condições de administração (VEIGA, 1988)

O medicamento convencional é caracterizado por uma absorção rápida e pelo aparecimento de um pico plasmático, não mantendo os níveis sanguíneos dentro do intervalo terapêutico por tempos prolongados. A breve duração da ação é devida às formas farmacêuticas convencionais que não podem controlar a liberação dentro de um determinado período de tempo (VEIGA, 1998; LONGER et al., 1987). O medicamento convencional pode possuir um pico plasmático um pouco mais elevado. Na ação sustentada, a concentração plasmática é mantida constante durante um tempo maior do que o de uma forma convencional, representando a situação ideal (liberação de ordem zero). Este sistema consegue manter níveis terapêuticos do fármaco no sangue ou nos tecidos a que se destina (HEILMANN, 1978; LONGER et al., 1987; HIR, 1995). As formas de ação prolongada ou progressiva são constituídas de duas doses de fármaco, a primeira chamada de dose inicial de liberação imediata, e a segunda chamada de dose de manutenção, com os quais a concentração plasmática eficaz é obtida e mantida durante um tempo prolongado (LONGER et al., 1987; VEIGA, 1998; ANSEL, 2000).

Na forma farmacêutica "retard", ou de ação tardia, a liberação do fármaco da forma

farmacêutica é retardada intencionalmente por algum motivo até que atinja o meio intestinal. Um dos motivos para o uso desta forma “retard” pode estar no fato de o fármaco ser destruído pelo suco gástrico ou de ser muito irritante para a mucosa estomacal ou causar náuseas, ou ainda assim, de ser mais bem absorvido no intestino do que no estômago. Assim o termo “Retard” não proporciona necessariamente uma ação prolongada, sendo ele destinado às formas farmacêuticas gastro resistentes, ou entéricas, em que a liberação não se processa em função do tempo, mas sim em função do local de absorção (VEIGA, 1998; ANSEL, 2000).

Todo o produto de liberação prolongada tem o objetivo comum de aprimorar a terapia medicamentosa. Esta melhoria está representada por várias vantagens em relação às formas farmacêuticas convencionais, conforme ilustra a tabela 3.

Tabela 3: Vantagens dos sistemas de liberação controlada

Tipo	Vantagens
Farmacológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manter o nível terapêutico sem oscilação;</li> <li>- Impedir níveis tóxicos e efeitos colaterais;</li> <li>- Evitar subníveis terapêuticos;</li> <li>- Aumentar concentrações plasmáticas de princípios ativos de semi vida biológica relativamente curta;</li> </ul>
Eficácia do tratamento (aderência do paciente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior comodidade pela diminuição do número de administrações diárias;</li> <li>- Maior cooperação do paciente no tratamento, diminuindo falhas no tratamento por esquecimento;</li> <li>- Não interrompe o descanso noturno dos pacientes;</li> <li>- Diminuir os efeitos colaterais locais ou sistêmicos;</li> </ul>
Econômica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminuir o custo total do tratamento (menor quantidade de fármaco utilizado);</li> <li>- Redução do tempo dispensado pelos profissionais da saúde no atendimento, administração e monitorização dos pacientes;</li> <li>- Diminuir custos com transporte e armazenamento;</li> <li>- Nova patente.</li> </ul>

Fonte: Adaptação de Remington, 1995

Como desvantagens destas formas farmacêuticas, poderíamos considerar os seguintes inconvenientes: dificuldade ou impossibilidade de interromper a ação do medicamento em

caso de intoxicação ou reação adversa; risco de intoxicação, se a velocidade de liberação for muito lenta; a reprodutibilidade e a eficácia da ação dependem da velocidade de esvaziamento gástrico e da capacidade de absorção da mucosa intestinal; tamanho e integridade da forma farmacêutica influenciam na cinética de liberação; custos geralmente mais elevados que as demais formas farmacêuticas (VEIGA, 1998; LONGER *et al* 1987).

As formas de liberação controlada exigem uma maior dedicação no preparo e requerem métodos de avaliação mais rigorosos do que as demais formas farmacêuticas convencionais (BILLA *et al.*, 2000).

Nem todos os fármacos podem ser veiculados por estes sistemas. Para manter o nível constante de fármaco no organismo, ele deve ser liberado em velocidade tal que promova a reposição da quantidade de fármaco metabolizada e excretada. Em termos gerais, os fármacos que mais se adaptam a estes sistemas possuem as seguintes características (ANSEL *et al.*, 2000): velocidades médias de absorção e excreção (não são muito rápidas, nem muito lentas); absorção uniforme no trato gastro-intestinal; absorção em doses relativamente pequenas; margem de segurança relativamente larga; utilização no tratamento de doenças crônicas em vez de agudas.

As principais limitações ao desenvolvimento de um sistema de liberação controlada estão relacionadas às vias de administração do fármaco, e as suas propriedades, como pH, pKa, solubilidade, dose (GARCIA *et al.*, 1978; LONGER *et al.*, 1987; VEIGA, 1998).

A via oral é, sem dúvida, a mais utilizada na administração de medicamentos. Embora seja a mais aceita pelos pacientes, nem sempre é a mais adequada à administração controlada de fármacos, já que substâncias pouco solúveis ou formas farmacêuticas mal elaboradas podem não ser completamente absorvidas. Em circunstâncias normais, pode-se esperar que o fármaco permaneça no estômago por 2 a 4 horas (tempo de esvaziamento gástrico) e no intestino delgado durante 4 a 10 horas. Desta forma, deve-se dar atenção a fatores capazes de modificar estes tempos médios, dentre os quais destacam-se, volume e consistência do bolo alimentar, teor em certos produtos ingeridos, tonicidade, condições fisiopatológicas, estado emotivo e atividade física (VEIGA, 1998; ANSEL, 2000).

Em relação às propriedades físico-químicas dos fármacos, deve-se levar em consideração diversos fatores no desenvolvimento de uma nova formulação: (ANSEL, 2000; VEIGA, 1998; LONGER *et al.*, 1987).

Em uma forma farmacêutica de liberação controlada, a dosagem do fármaco é cerca de 2 a 3 vezes a quantidade utilizada em uma forma farmacêutica convencional, Isso muitas vezes, pode dar origem a uma forma farmacêutica impossível de ser administrada em um

paciente, devido ao seu tamanho exagerado. Nestes casos, a solução mais indicada é a utilização de métodos de revestimento, com diminuição dos excipientes, uma vez que representam de 5 a 10% do peso total da forma farmacêutica.

Para um fármaco ser absorvido, ele deve, primeiramente, dissolver-se na fase aquosa que permeia seu sítio de administração e, somente depois, fazer a partição nas membranas absorventes. Sendo assim a solubilidade do fármaco, influencia a velocidade de dissolução, que proporciona a concentração certa do fármaco, permitindo a difusão através das membranas.

Deve-se levar em consideração o coeficiente de partição óleo/água de um fármaco, o qual revela sua afinidade pelos meios lipídicos, ou seja, pelas membranas biológicas e interfere, portanto, na escolha da formulação; o pKa, que indica o grau de ionização de uma determinada substância e está intimamente relacionado com o pH do meio em que se encontra; o grau de ionização, uma vez que as substâncias apolares não são ionizadas, portanto, são lipossolúveis e atravessam a membrana celular. Já as substâncias polares, quando ionizadas são hidrossolúveis e não atravessam a membrana celular.

A hipótese da partição do pH afirma que a forma não ionizada de um fármaco é absorvida, preferencialmente, de forma passiva. Como os fármacos fracamente ácidos permanecem no estômago (pH 1 – 2), principalmente na forma não ionizada, sua absorção é favorecida por este meio ácido, diferentemente dos fármacos fracamente básicos, que se apresentam, em sua maior parte, na forma ionizada (ácido conjugado), prejudicando sua absorção. Na porção superior do intestino delgado, o pH é mais alcalino (pH 5-7), ocorrendo o inverso para os ácidos e as bases fracas.

Também, como a maioria dos medicamentos orais de liberação controlada cedem o fármaco ao longo do trato gastrointestinal, é exigido que este seja estável nos meios biológicos. Caso contrário, recorre-se a artifícios que evitem colocá-lo em contato com a região do tubo digestivo, onde é instável.

Ainda deve-se considerar a massa molecular, uma vez que a difusão de uma molécula através de uma membrana é função de seu tamanho molecular, sendo menor o coeficiente de difusão quanto maior for o tamanho molecular.

### **3.2 SISTEMAS MATRICIAIS**

Sistemas matriciais são sistemas elaborados com o intuito de prolongar a liberação de um fármaco, dissolvido ou disperso num suporte resistente à degradação. São considerados

dispositivos monolíticos, nos quais o fármaco é disperso em uma matriz polimérica e sua liberação é controlada por difusão a partir desta matriz. Do ponto de vista tecnológico, a utilização de sistemas matriciais apresenta muitas vantagens. Com esse tipo de sistema, são obtidas formas de liberação prolongada que podem ser classificadas quanto à estrutura da matriz e sua cinética de liberação (PRISTA et al., 1990). Segundo Buri (apud VEIGA, 1987), podemos classificar os sistemas matriciais conforme o tabela abaixo:

Tabela 4: Classificação dos sistemas matriciais

Tipo	Modo de ação
Matrizes minerais	Fármaco retido no suporte. Fármaco adsorvido sobre o suporte.
Matrizes hidrófilas	Intumescimento ilimitado, liberação por difusão. Intumescimento limitado, liberação controlada pelo intumescimento.
Matrizes inertes	Liberação controlada por difusão.
Matrizes lipídicas	Liberação por difusão. Liberação por erosão.
Matrizes biodegradáveis não lipídicas.	Bio-erosão.

Fonte: Le Hir (1986)

A produção das matrizes hidrofílicas poderá ser realizada por compressão direta ou, granulação por via úmida, sendo esta última geralmente escolhida devido à melhoria das propriedades de compactação, além da otimização das características de escoamento dos granulados (LE HIR, 1986).

Para confecção de matrizes hidrofílicas, são utilizados diversos tipos de matérias-primas, que são classificados em: polímeros do ácido acrílico (carbopol); derivados celulósicos (metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose sódica); e derivados não celulósicos (goma guar, goma alfarrobo, goma arábica, alginato de sódio e de potássio, agar-agar, carragenana e xantana) (VEIGA, 1987; ALBUQUERQUE, 2001).

As gomas naturais, na forma de comprimidos, absorvem a água do meio e formam um gel antes de se dissolverem (BHARDWAJ et al. 2000). Estes hidrogéis são redes tridimensionais hidrofílicas, mantidas juntas por ligações físicas ou químicas (PEPPAS et al.

2000a e 2000b). Se existe espaço intersticial suficiente na rede, moléculas de água podem ficar aprisionadas e imobilizadas. O fármaco contido no comprimido é então liberado através da camada de gel e ocorre um prolongamento em sua liberação sendo estudados como matrizes para o controle da liberação, de fármacos (DURSO, 1980).

São vários os fatores que podem interferir no processo de liberação dos fármacos inseridos nestes sistemas, incluindo faixas de pH dos meios de dissolução, presença de eletrólitos, influência do peso molecular, viscosidade do polímero, relação concentração polímero fármaco e o formato da matriz (COLOMBO et al., 1992; TALUKDAR et al., 1996). Entretanto o fator central que condiciona o processo de liberação do fármaco é a camada do gel formada na hidratação ao redor da matriz (Figura 5), exercendo a prevenção da desintegração. A espessura desta camada gelatinosa poderá condicionar os fenômenos relacionados à penetração dos fluidos, intumescimento do polímero, velocidades de dissolução, difusão do fármaco e erosão do sistema (COLOMBO et al., 1996).

Em contato com um meio aquoso, uma matriz polimérica hidrofílica gradualmente começa a hidratar-se da periferia em direção ao centro, formando uma massa gelatinosa intumescida, a qual controla a difusão de moléculas do fármaco, através do material polimérico, em direção ao sistema aquoso. A penetração do solvente produz uma frente claramente definida (frente de penetração do solvente) na interface entre o polímero seco e o hidratado. A espessura do gel hidratado determina a extensão do caminho difusional do fármaco (Figura 5).

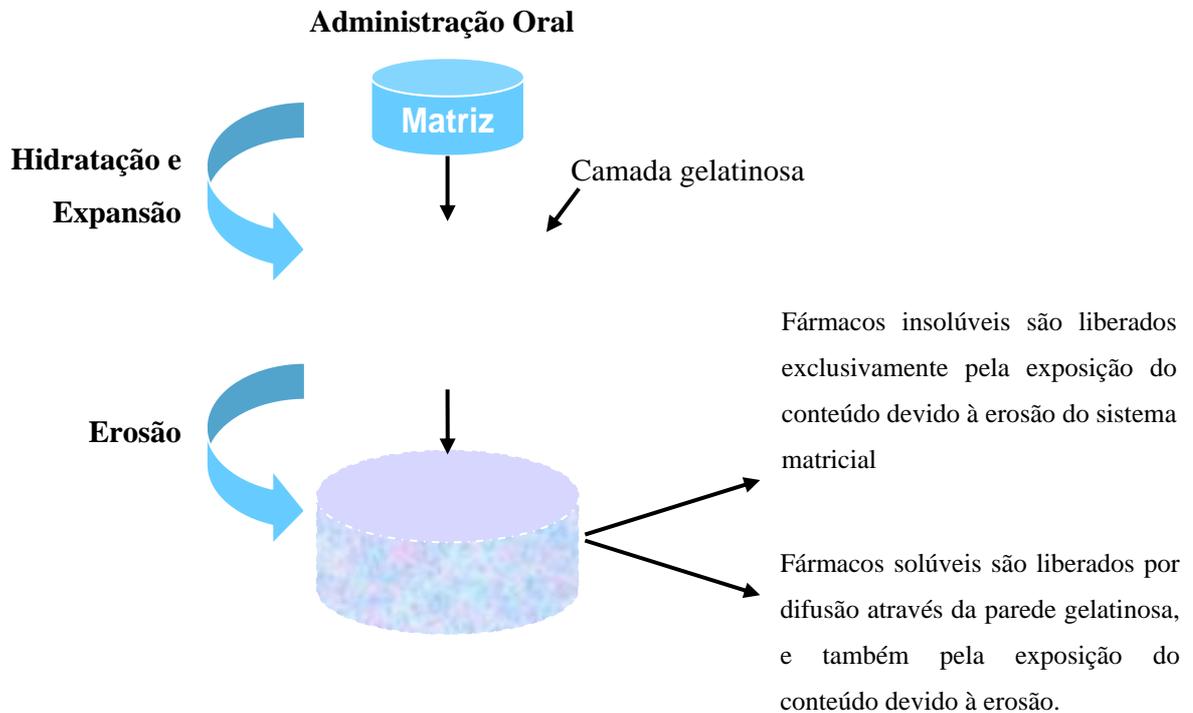


Figura 5: Representação esquemática do processo de liberação de fármacos através de matrizes hidrofílicas (adaptação de CAVALCANTI, 2001)

Se a difusão fickiniana é o único mecanismo de liberação que ocorre, a velocidade de liberação segue a Equação de Higuchi (HIGUCHI, 1961), que relaciona a liberação do fármaco com a raiz quadrada do tempo:

$$100 - M = -K.t^{0,5} \quad \text{Eq. 5}$$

Onde M é a concentração de fármaco em solução (%); K é a constante de velocidade de dissolução, que é uma função complexa, que leva em consideração a concentração inicial do fármaco, a solubilidade, o coeficiente de difusão, a porosidade e a tortuosidade do polímero; e t é o tempo.

Segundo Cardot (1997), a difusão fickiniana é o processo pelo qual a molécula dissolve-se na membrana, antes de atravessar, sendo que este fenômeno não necessita de energia, é de ordem um, isto é, atinge o equilíbrio quando as concentrações se tornam iguais de um lado e de outro da membrana e quando a velocidade de passagem é proporcional à quantidade que permanece por absorver. Ou seja, ocorre a difusão molecular do fármaco devido ao gradiente de potencial químico. Este tipo de passagem refere-se, principalmente, aos ácidos e bases fracos, assim como a todas as substâncias orgânicas não eletrolíticas. É

descrito pela primeira lei de Fick:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{DS\Delta C}{e} \quad \text{Eq. 6}$$

Onde  $dQ/dT$  é a velocidade ao atravessar a membrana;  $D$  é o coeficiente de difusão;  $S$  é a superfície de contato entre a solução e a membrana;  $\Delta C$  é a diferença de concentração da molécula, de um lado e do outro da membrana;  $e$  é a espessura desta.

Entretanto, geralmente, a difusão não é o único mecanismo que controla esta liberação. Tem sido demonstrado que a liberação de fármacos a partir de matrizes hidrofílicas é uma interação complexa entre intumescimento, difusão e erosão (KORSMEYER, 1983; LEE, 1985; PEPPAS e SAHLIN, 1989; COLOMBO, 1995). A liberação por erosão ou relaxação, tipo Caso II, é o mecanismo de transporte do fármaco associado com o estresse, e a transição de estado que ocorre em polímeros hidrofílicos vítreos, os quais incham em água ou fluídos biológicos (PEPPAS, 1985). Este último processo inclui a erosão e desentrelaçamento polimérico. Como estes dois mecanismos (difusão e erosão) podem operar simultaneamente, eles podem contribuir para a velocidade global de liberação do fármaco. As cadeias poliméricas podem se desemaranhar gradualmente da interface. Esta relaxação da cadeia polimérica pode aumentar a velocidade de liberação do fármaco pelo decréscimo da extensão do caminho difusional para o fármaco. Então, é importante quantificar o grau de erosão da superfície da matriz intumescida. Em particular, um cuidadoso balanço entre difusão e erosão é necessário para otimizar uma cinética de liberação de ordem zero, à medida que a água do meio penetra na interface entre o gel e o meio que o cerca (SUJJA-AREEVATH et al., 1998). Desta forma, deve ocorrer uma liberação linear do fármaco devido à sincronização entre o inchamento e a erosão do polímero, mantendo uma camada constante de gel (LEE e PEPPAS, 1987). Pela determinação e ajuste da velocidade de erosão do sistema matricial, pode-se alcançar uma liberação de ordem zero para um dispositivo oral eficiente de liberação controlada de fármacos (MUNDAY e COX, 2000).

Korsmeyer et al. (1983), deduziram uma relação simples que descreve a liberação do fármaco, a partir de um sistema polimérico.

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = Kt^n \quad \text{Eq. 7}$$

Onde  $Mt$  = quantidade de droga liberada no tempo  $t$ ;  $M_{\infty}$ =quantidade total de droga;

$K$  = constante de cinética;  $n$  = expoente para cinética de liberação.

Esta equação pode ser utilizada para analisar os primeiros 60% de fármaco liberado, a partir da curva onde a liberação é linearmente relacionada para  $t^n$ , indiferente da forma geométrica.

Sinclair e Peppas (1984) e Peppas (1985) têm também demonstrado a avaliação dos dois mecanismos competitivos no processo de liberação: a liberação difusional fickiniana e o caso II- liberação por relaxamento, conforme os valores de  $n$  (Tabela 5), para as formas cilíndricas como os comprimidos:

Tabela 5: Expoente de difusão e mecanismo de liberação do soluto para formas cilíndricas

Expoente de difusão (n)	Mecanismo de difusão do soluto
0,45	Liberação fickiniana
$0,45 < n < 0,89$	Difusão anômala (não-fickiniana)
0,89	Transporte caso II
$n > 0,89$	Transporte Super caso II

Fonte: Cox et al. (1999).

Alfrey et al. (1966), desenvolveram uma aproximação para o caso de transporte de solvente em um polímero. Os dois fenômenos controladores da liberação podem ser considerados como aditivos. Por esta razão, a equação 7 pode ser estendida (PEPPAS e SAHLIN, 1989).

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K_1 t^m + K_2 t^{2m} \quad \text{Eq. 8}$$

Onde o primeiro termo, do lado direito, representa a contribuição fickiniana e o segundo termo representa a contribuição caso II – relaxamento. O coeficiente  $m$  é puramente o expoente para a difusão fickiniana para qualquer forma geométrica que venha exibir uma liberação controlada. A equação 8 pode ser reescrita como:

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K_1 t^m \left[ 1 + \frac{K_2}{K_1} t^m \right] \quad \text{Eq. 9}$$

A porcentagem de fármaco, devido ao mecanismo de difusão fickiniana  $F$ , é claramente calculado como:

$$F = \frac{1}{1 + \frac{K_2}{K_1} t^m} \quad \text{Eq. 10}$$

e a relação da taxa de relaxação sobre a contribuição fickiniana é:

$$\frac{R}{F} = \frac{K_2}{K_1} t^m \quad \text{Eq. 11}$$

### 3.3 GOMA XANTANA

A xantana é um polissacarídeo produzido pela bactéria *Xantomonas campestris* e é produzida comercialmente com o nome de goma xantana. Sua fórmula química consiste de uma cadeia celulósica principal de unidades D – glucopiranosil, unidas por ligações  $\beta(1 \rightarrow 4)$  e substituída em O- 3, a cada unidade alternada de glucose, por uma cadeia lateral composta de um trissacarídeo. A cadeia lateral consiste de um ácido glucurônico entre duas unidades D - manopiranosil. A unidade de manose terminal pode ser substituída em O-4 e O-6 por um grupamento piruvato. Um grupo O-acetil está freqüentemente presente em O-6 da unidade de manose interna (JANSON ET AL., 1975; SANDERSON, 1982; CRAIG et al., 1996) e sua massa molar é de  $2 \times 10^6$  (JANSON ET AL., 1975)

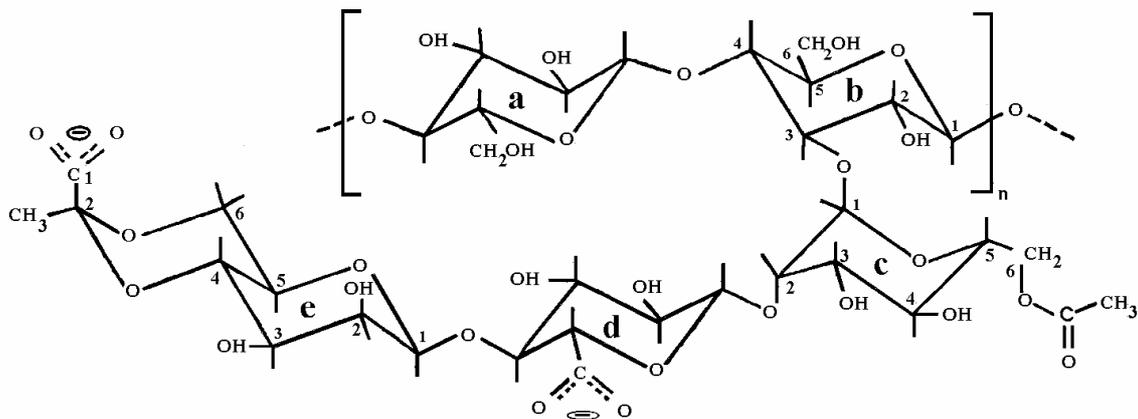


Figura 6: Estrutura genérica da xantana. Unidades de: glucose não-substituída (a), glucose substituída (b), manose interna com substituinte acetil (c), ácido glucurônico (d) e manose externa com substituição por grupo piruvato (e)

Em soluções, tem sido largamente estudada não apenas pela sua importância comercial, mas também por sua característica de sofrer transição conformacional devido à alterações de temperatura força iônica, pH e concentrações poliméricas (RINAUDO et al., 1983;1999; MILAS et al., 1979; JANSSON et al., 1975; SANDERSON et al., 1982).

A goma xantana é utilizada como aditivo em alimentos e devido as suas propriedades originais, como acentuada pseudoplasticidade, a qual permite gerar elevados valores de viscosidade, relativamente insensíveis ao pH, temperatura e força iônica (YALPANI, 1987).

Este polímero foi aprovado pela “Food and Drugs Administration” (FDA), para uso em alimentos, desde 1969 (MORRIS, 1995). É utilizado em formulações farmacêuticas orais e tópicas e produtos cosméticos e é, geralmente, considerado como não-tóxico ou não-irritante nos níveis empregados como excipiente (WANDE et al., 1994). As doses de DL<sub>50</sub> para ratos e cães é de 45g/kg e 20 g/kg, respectivamente, não tendo sido observada toxicidade, mudança nos órgãos internos ou mortalidade (FAO/WHO, 1986). Além das aplicações diretas em alimentos, são citados usos na estabilização de suplementos de alimentação bovina, de herbicidas agrícolas, fungicidas e fertilizantes. A xantana pode conceder interessantes propriedades reológicas a preparações de dentrífcios. O controle do tamanho de gotículas em vaporizadores pode permitir o monitoramento do processo de pulverização de preparações agrícolas. A xantana é também usada em embalagens de papel e papelão para alimentos (MORRIS, 1995).

Este polímero tem sido estudado para a fabricação de matrizes de liberação de fármaco por vários autores. Sujja-areevath et al. (1998) utilizaram a goma xantana (X) em um sistema de mini matrizes contendo locust bean gum (LB), goma karaya (K) e diclofenaco como modelo de fármaco em proporções de 1:1 (fármaco:goma), bem como formulações do fármaco com a xantana em proporções de 2:1, 2:3 e 1:2. Foram avaliadas as propriedades de intumescimento, erosão e penetração da frente do solvente. A xantana apresentou o maior índice de intumescimento no sentido radial e axial e todas as gomas mostraram comportamento de inchamento do tipo Fickiniano. Entretanto, a ordem de diminuição da liberação do fármaco foi LB>X>K e todas as formulações mostraram cinética de liberação do tipo anômala (não-fickiniana). Os autores concluíram que a liberação do fármaco ocorreu por difusão e erosão do polímero, simultaneamente, sendo que o mecanismo dominante mostrou dependência com a natureza e conteúdo de goma, bem como do estágio de tempo durante a dissolução. A contribuição da difusão fickiniana para o processo de liberação do fármaco diminuiu com a diminuição da proporção de xantana na formulação, havendo um aumento correspondente da contribuição erosional à medida que aumentou a proporção de fármaco em relação a xantana. A contribuição erosional foi superior a difusional para a formulação contendo LB, durante todo o período de avaliação da dissolução (720 min), enquanto que na formulação contendo X, a liberação do fármaco ocorreu por difusão durante a maior parte do estudo de dissolução.

Talukdar et al. (1998) demonstraram que a xantana pode ser considerada como um potencial excipiente para a formulação de comprimidos orais de liberação controlada, elaborados por compressão direta. Os autores avaliaram a dissolução *in vitro*, com gradiente de pH (1,2 a 7,4), durante 8 h e através de metodologia *in vivo* em voluntários humanos. Foram avaliadas duas formulações contendo indometacina (A) (pouco solúvel) e indometacina sódica (B) (solúvel). Essas formulações foram confrontadas com uma terceira formulação comercial (C) Flexin<sup>®</sup>. As formulações A e C demonstraram o mesmo perfil de liberação, enquanto que a formulação B obteve uma liberação mais rápida.

Comprimidos de mini matrizes, posteriormente encapsulados, de S(+)-ibuprofeno, contendo xantana e diferentes aditivos como lactose, Encompress<sup>®</sup>, Avicel<sup>®</sup> PH101, talco e Lubritab<sup>®</sup>, preparados através de granulação úmida, foram avaliados por Cox et al. (1999). Os autores argumentam que o uso dos aditivos foi incluído para resolver problemas de *capping* e também regular a velocidade de liberação do fármaco. Avaliando o processo de dissolução do fármaco *in vitro*, em pH 7,0 e com aumento gradual de pH (1,5-7,2), foi observado, no primeiro caso, um mecanismo de liberação do tipo anômalo, mas próximo do tipo erosão (Transporte Caso II) para as formulações de xantana contendo lactose, Encompress<sup>®</sup> e Avicel<sup>®</sup>, sendo que cada excipiente promoveu um comportamento de inchamento e erosão diferente. Para as mini matrizes de xantana, contendo Encompress<sup>®</sup>, a contribuição fickiniana predominou durante as primeiras 8,5 h de dissolução, diminuindo gradualmente até que a relaxação do polímero tornou-se predominante ao final. Enquanto para as mini matrizes contendo lactose, a contribuição fickiniana predominou somente até as 2 h iniciais, diminuindo gradualmente até que a relaxação do polímero tornou-se predominante. Já para as mini matrizes com Avicel<sup>®</sup>, a contribuição erosional ocorreu predominantemente durante todo o período de dissolução. Na avaliação da dissolução com mudança de pH, as mini matrizes de xantana ou HPMC e lactose (1:1) apresentaram perfil de liberação muito similar, com cinética próxima de ordem zero, porém as mini matrizes de HPMC liberaram mais rapidamente o fármaco.

Munday e Cox (2000) compararam matrizes hidrofílicas preparadas com goma xantana e goma karaya, utilizando cafeína e diclofenaco como modelo de fármaco, devido as suas diferenças de solubilidade. Estas duas matrizes foram avaliadas em relação à erosão da goma, hidratação e liberação controlada do fármaco. Ambas as gomas demonstraram ser capazes de produzir liberação próxima de ordem zero pelos mecanismos de difusão e erosão, embora a última desempenhou um papel predominante na liberação do fármaco. A goma xantana exibiu um alto grau de intumescimento e um pequeno grau de erosão, em contraste

com a goma karaya, que demonstrou uma capacidade de hidratação muito baixa e uma alta taxa de erosão. Ambas as gomas foram muito afetadas pela velocidade de agitação. A liberação do fármaco, a partir dessas matrizes, foi dependente da velocidade de agitação, solubilidade e proporção do fármaco.

Billa e Yuen (2000) avaliaram as variáveis no processo de escala piloto e escala laboratorial que poderiam afetar as taxas de hidratação das matrizes, contendo goma xantana e diclofenaco de sódio para liberação controlada. Os comprimidos do processo em escala laboratorial e escala piloto foram feitos por granulação úmida. Os índices de intumescimento das formulações preparadas com goma xantana, adicionando diferentes quantidades de água, foram medidas dentro da água com uma lente de aumento. Os grânulos foram tratados termicamente em estufas à 60°C, 70°C e 80°C para avaliar os efeitos de temperaturas elevadas na liberação do fármaco, a partir das matrizes de goma xantana. Os grânulos provenientes das formulações em escala piloto foram preparados em um granulador, resultando em partículas mais porosas e mais leves. A liberação do fármaco foi linear a partir das matrizes de goma xantana, preparadas na escala laboratorial e escala piloto. Entretanto, a liberação foi mais rápida na escala piloto. O tratamento térmico nos grânulos não afetou o índice de intumescimento e a taxa de liberação do fármaco em ambas as formulações. Por outro lado a liberação em ambos os processos foi afetada pela quantidade de água utilizada na granulação, e a velocidade do granulador, durante o processo de granulação. Os dados sugerem que estas variáveis no processo são afetadas pelo grau de umidade durante a granulação, tal como aumento na velocidade de agitação e o aumento na quantidade de água usada para granulação, também podem aumentar o índice de intumescimento das matrizes e, conseqüentemente, a taxa de liberação do fármaco.

### **3.4 GALACTOMANANA**

Quimicamente as galactomananas apresentam como estrutura genérica uma cadeia principal de unidades D-manopiranosil unidas entre si por ligações glicosídicas do tipo  $\beta(1\rightarrow4)$ , com substituições em O-6 por unidades simples D-galactopiranosil ligadas  $\alpha(1\rightarrow6)$ , conforme ilustra a figura 7:

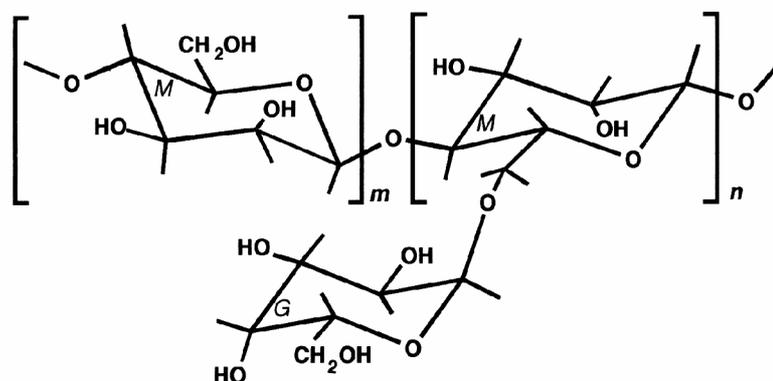


Figura 7: Estrutura genérica de galactomananas: manose (M), galactose (G)

A galactomanana é um polissacarídeo que atua como reserva, presente nas leguminosas. Há também fontes microbianas em particular as leveduras e os fungos (DEA et al., 1975).

As análises químicas das galactomananas de sementes tiveram o seu início no fim do século XIX e hoje são inúmeras as fontes conhecidas, inclusive as de plantas brasileiras como a *Mimosa scabrella* (GANTER, 1988; GANTER et al, 1992; 1995; 1997; 1999), *Stryphnodendron barbatimam* (LEITNER, 1991), *Senna multijuga* (RECCHIA, 1992), *Schizolobium amazonicum* (PETKOWICZ, 1993), *Schizolobium parahybae* (ZAWADZKI-BAGGIO, 1994), *Cassia fastuosa* (TAVARES, 1994) e *Apuleia leiocarpa* (LUCYSZYN, 1994). No entanto, as duas principais espécies utilizadas para a produção de galactomanana em nível industrial: a *Cyamopsis tetranolobus* (guar) e a *Ceratonia siliqua* (alfarrobo, locust bean gum ou carob), sendo a Índia, o Paquistão e os Estados Unidos os maiores exportadores.

A bracinga (*Mimosa scabrella* Bentham) é cultivada em altitudes superiores a 900 m. O nome comum “bracinga” tem origem indígena e significa “árvore ou mata de muitas plumas brancas”. É uma árvore abundante no Estado do Paraná, Sul do Brasil, especialmente na região metropolitana de Curitiba. Em cada propriedade, a área total ocupada pela bracinga gira em torno de 20 hectares, distribuída em talhões com 2 a 3 hectares. Este ordenamento permite o corte anual de bracinga para comercialização ou consumo de lenha e, conseqüentemente, liberação de áreas para cultivos agrícolas (LAURENT, 1990).

Os bracingais implantados na Região de Curitiba ocupam uma área aproximada de 50.000 hectares, concentrando-se na área norte da capital paranaense (MAZUCHOWSKI, 1990). A *Mimosa scabrella*, variedade Argentina, é uma árvore perenefólia, comumente com 5 a 15m de altura, com folhas de coloração mais clara (argêntea ou prateada), que pode estar

relacionada à origem do seu nome vulgar, já que esta espécie não é originária da Argentina. Tem fenologia reprodutiva própria e floresce de setembro a janeiro no Paraná, e de dezembro a janeiro, em Santa Catarina (CARVALHO, 1994).

É uma espécie florestal do tipo pioneiro, ou seja, pode ser plantada em áreas onde ela ainda não existe. Tem um crescimento rápido, principalmente nos primeiros quatro anos de vida e uma vida curta, entre 10 e 20 anos. É resistente a geadas, mas não aceita sombreamento, crescendo bem a céu aberto. Sendo árvore de clima temperado, não se desenvolve em regiões quentes. A quantidade de sementes produzidas é muito pequena diante da florada. Cerca de 10% das flores dão frutos, tendo de 3 a 4 sementes cada vagem. A semente madura é de cor preta. Ao atingir o ponto de maturação, as vagens da bracatinga se abrem e derrubam as sementes, em um processo muito rápido.

Assim, o conhecimento exato da época de maturação, em cada ano, é fundamental para a coleta de sementes. O atraso de poucos dias na coleta pode acarretar a perda total da produção de sementes do ano. Árvores, com copas bem desenvolvidas, e tendo livre crescimento, em média, produzem de 1 a 2 quilos de sementes por ano e por árvore (MAZUCHOVSKI, 1989).

A galactomanana possui várias outras aplicações, incluindo o uso na indústria cosmética (GIBBONS, 1963; WANDE et al., 1994); em papelaria, promovendo aumento da força de papel molhado (CHRISP, 1969); na indústria têxtil, como espessante para tinturas; em minérios, como agente floculante; na indústria petroquímica, como agente de fraturação e auxiliar na perfuração (SEAMAN, 1980); na impermeabilização de explosivos (YANCIK et al., 1972); como coagulante no tratamento da água (GOLDSTEIN et al., 1973; LESCHZINER e CEREZO, 1970). A galactomanana, também é usada na terapia de *diabete mellitus* como auxiliar para o tratamento (dieta), reduzindo o pico de concentração sanguínea de glicose que ocorre após a ingestão de alimentos (REYNOLDS, 1989; WANDE et al., 1994; BRUNETON, 1991).

Inúmeros trabalhos têm sido publicados, descrevendo sistemas de liberação controlada utilizando um fármaco associado a galactomanana. A avaliação da galactomanana como matriz hidrofílica de liberação controlada de propranolol foi estudada por Baveja et al. (1990). Eles investigaram o comportamento de gomas extraídas de várias espécies de sementes *Bauhinia racemosa* (BR); *Bauhinia variegata* (BV); *Cássia fistula* (CF); *Cássia alata* (CA); *Cassia grandis* (CG); *Cassia tora* (CT); *Crotalaria juncea* (CJ); *Parkinsonia aculeata* (PA) e *Ponciana regra* (PR). Os estudos de dissolução feitos com comprimidos preparados a partir da galactomanana, proveniente destas espécies, demonstraram que as

galactomananas (BR) e (PA) retardaram a liberação do cloridrato de propranolol por apenas 10 – 15 minutos. Entretanto, as matrizes preparadas com a galactomanana da (CG), (CJ), e (CF) demonstraram possuir propriedades de liberação significativamente mais lentas. As gomas provenientes da (PR), (BV), (CT) e (CA) exibiram um comportamento de liberação intermediário que variou de 1-9 horas. Fatores como a taxa de erosão, capacidade de hidratação e formação de uma camada protetora de gel ao redor dos comprimidos poderiam explicar a diferença destes comportamentos, bem como o grau de ramificação da galactomanana proveniente de cada uma destas espécies.

Berta et al. (1994) evidenciaram as propriedades da galactomanana obtida comercialmente, o Meyprogat®, distribuído pela firma Suíça Meyhall, como agente de liberação controlada em comprimidos, utilizando teofilina como modelo de fármaco. Após os testes de pré-formulação, processo de granulação por via úmida e elaboração dos comprimidos, verificou-se que esta galactomanana produz comprimidos com uma boa dureza, pode ser utilizado como agente de liberação, e que a taxa de dissolução pode ser influenciada de acordo com o objetivo proposto. Vários sistemas colônicos de liberação, utilizando dexametasona e budesonida, foram avaliados quanto a sua dissolução em diferentes meios de liberação, (fluido gástrico simulado, fluido intestinal simulado e fluido colônico simulado) por Wong et al. (1997). A liberação da dexametasona e da budesonida no fluido colônico simulado foi, marcadamente, aumentada pela presença de concentrações maiores que 0,01mg/mL de galactomananase. Os resultados deste trabalho sugeriram que comprimidos elaborados com a goma guar podem ser um ótimo material para elaboração de matrizes biodegradáveis para liberação de fármacos no íleo distal, cecum e cólon. A aceleração da liberação do fármaco depende da concentração da galactomananase, e o sistema proposto por eles, segundo os próprios pesquisadores é simples e de fácil utilização.

A liberação *in vitro* e *in vivo* de sistemas de liberação controlada em comprimidos revestidos com goma guar, contendo indometacina, foi avaliada por Krishnaiah et al. (1998). Foram desenvolvidos comprimidos contendo indometacina revestida por compressão com várias quantidades de goma guar (100 a 200mg). Os testes *in vitro* foram realizados em um fluido gastrintestinal simulado e a suscetibilidade do revestimento de goma guar à ação enzimática das bactérias colônicas foi realizada em tampão fosfato, contendo 4% m/v de conteúdo cecal de ratos. Foram realizados estudos de cintigrafia *in vivo*, em voluntários saudáveis do sexo masculino, utilizando tecnécio <sup>99m</sup> DTPA (<sup>99m</sup> Tc-DTPA) como marcador em comprimidos de cloreto de sódio, revestidos com goma guar. Ao entrar no cólon ascendente, os comprimidos começaram a liberar o marcador, o que indicou a degradação do

revestimento pela ação enzimática de bactérias colônicas. Os comprimidos desintegraram-se no cólon ascendente de todos os voluntários, excluindo um, e resultaram na distribuição do fármaco pelo cólon inteiro. Este estudo estabelece claramente a goma guar como um potencial carreador de fármaco no cólon.

Khullar et al. (1998) propuseram um estudo para examinar a maneira pela qual a goma guar exerce seus efeitos no processo de intumescimento, e a correlação com o comportamento de liberação de fármacos. Para isso foram elaborados comprimidos contendo teofilina, amido e goma guar. Estes componentes foram previamente granulados e secos em um sistema de secagem por leito fluidizado ( $50^{\circ} - 60^{\circ}\text{C}$ ), uniformizados em uma peneira de 20 mesh, e receberam a adição de talco (2%) e estearato de magnésio (1%). Foram também realizados estudos de erosão, liberação do fármaco, a partir de um gel formado com goma guar (5%) e teofilina nas quantidades de 2, 4, 6,8 e 10% (m/m). O gel formado foi colocado em um meio aquoso e a teofilina liberada foi posteriormente quantificada por HPLC. Foi realizado também um estudo do volume do comprimido em função do tempo, medindo-se as dimensões de cada comprimido. Para determinar o seu aumento de volume, o comprimido foi mergulhado em água durante um tempo determinado e depois foi retirado em um filme plástico onde seu aumento linear, diâmetro e espessura foram monitorados. A goma guar demonstrou ser efetiva no controle de liberação do fármaco, e o processo predominante foi o de difusão. Os autores observaram que a liberação do fármaco, a partir da matriz, depende da área de liberação produzida e é proporcional a sua concentração no gel, mantendo a quantidade de goma constante, porém o processo de difusão do fármaco permanece constante. O intumescimento da goma atinge um estado fixo depois da hidratação inicial, e o fármaco é liberado de forma constante por um período longo de tempo.

Um novo modelo matemático para expressar quantitativamente o desvio em um perfil de liberação de fármaco de ordem zero, utilizando a galactomanana como polímero para formulação da matriz de liberação, foi proposto por Gohel et al. (2001). Os autores exemplificam o perfil de liberação de uma formulação contendo cloridrato de diltiazem, álcool cetílico, goma guar, talco e estearato de magnésio, através de estudo de dissolução *in vitro*. Para descrever a cinética de liberação do fármaco, a partir da formulação teste, vários modelos matemáticos foram utilizados. O critério de seleção para o modelo mais apropriado foi baseado no melhor ajuste dos dados práticos e teóricos. O método proposto pode ser utilizado para comparação de produtos formulados durante o estágio de pesquisa e desenvolvimento e controle de qualidade dos comprimidos matriciais. Ele também pode ser estendido para formas linearizadas como o modelo de liberação de 1<sup>a</sup> ordem e o modelo de

Higuchi.

Krishnaiah et al. (2002) avaliaram um novo conceito no desenvolvimento de uma forma farmacêutica oral com propriedades de controle de liberação, desenvolvendo uma matriz hidrofílica composta de 3 camadas, utilizando a goma guar como agente controlador de liberação. Como fármaco de escolha foi utilizado o cloridrato de trimetazidina por ser altamente solúvel em água. Os grânulos utilizados no preparo destas matrizes foram elaborados, contendo 30, 40 e 50% de goma guar, e foram preparados por granulação úmida, utilizando uma pasta de amido como excipiente. As matrizes com três camadas de fármaco foram preparadas por compressão, em ambos os lados, de 200mg de grânulos, contendo 65, 75 e 85% de goma guar. Estas matrizes foram avaliadas quanto à dureza, espessura, uniformidade de droga, e estudos de liberação. A quantidade de fármaco liberado a partir das matrizes em diferentes intervalos de tempo foram determinados por HPLC. Estudos de estabilidade também foram realizados. A matriz elaborada com 200 mg de goma guar a 85% sobre formulação que continha 50% de goma guar, demonstrou possuir a taxa de liberação mais adequada, em concordância com a liberação teórica e constantes calculadas, baseadas nas propriedades farmacocinéticas do fármaco. Os autores argumentam que a goma guar utilizada nas matrizes contendo três camadas é um potencial excipiente para ser utilizado no controle de liberação.

Durig et al. (2002) investigaram o efeito de excipientes iônicos e não-iônicos como controladores do intumescimento, em comprimidos de Verapamil. Estudos de dissolução, erosão e absorção de água foram realizados, utilizando uma modificação do aparato 2 (USP 23). A cinética da força do gel formado e aumento da textura foram analisados através de um *Texture Analyzer*. Os dados foram analisados por análise de variância seguidos pelo teste Tukey's e Newman-Keuls. Uma liberação aproximadamente linear foi obtida num período de 24 h para aquelas formulações que continham excipientes solúveis em água como o cloreto de sódio e a glicina. A contribuição da liberação fickiniana para a liberação de fármaco foi mais baixa para estas formulações e correlacionada com a maior força do gel e menor aumento de absorção de água no período inicial. Para os açúcares solúveis (lactose e sacarose), a contribuição fickiniana foi maior e associada a um perfil curvilíneo pronunciado. O incremento de água foi maior para estes aditivos (450% em 6h). O menor incremento de água e a menor taxa de erosão da matriz foram observados para a celulose microcristalina. A liberação a partir dessa formulação foi predominantemente fickiniana. Os pesquisadores concluíram que a natureza físico-química dos excipientes adicionados influenciaram significativamente na cinética de liberação das formulações com goma guar. Materiais

solúveis e iônicos como cloreto de sódio e glicina, reduzem a hidratação inicial da matriz e limitam a rápida difusão inicial do fármaco, sustentando a liberação por períodos superiores a 24h, de forma aproximadamente linear.

Com relação à interação sinérgica da xantana com galactomananas, diversos estudos mostram que esta interação é mais forte com galactomananas menos substituídas (BRESOLIN et al., 1998; 1999). A interação entre a xantana e o locust bean gum foi estudada por Cheetham et al. (1986), que demonstraram a formação de um complexo por cromatografia de gel permeação, onde evidencia a preferência da xantana pelas cadeias de locust bean gum, que possuem uma maior relação manose:galactose. A influência da conformação da xantana no seu comportamento físico-químico, nas misturas com *Schizolobium parahybae* (guapuruvu) com uma relação M:G de 3, foram estudadas por Bresolin et al. (1998). Os resultados sugerem uma interação mais efetiva de galactomanana com segmentos desordenados de xantana, que é mais abundante em baixas concentrações de sal, mas ainda está presente em mais baixa proporção à temperaturas abaixo da temperatura de transição conformacional da xantana ( $T_m$ ). Os estudos de Doublier et al. (1991) ressaltaram essa capacidade de aumento das propriedades viscosimétricas, quando uma mistura de xantana e galactomanana é elaborada. Brownsey et al. (1988) propuseram um estudo mais aprofundado para investigar as bases moleculares do comportamento sinérgico dos géis de xantana e galactomanana e xantana e glucomanana. Medidas reológicas revelam a necessidade de desnaturar o sistema helicoidal da xantana para obter uma ligação intermolecular e a formação de gel. Seus dados sugerem um favorecimento da ligação entre o esqueleto celulósico da xantana com o esqueleto estereoquimicamente compatível da galactomanana e glucomanana.

Bresolin et al., (1999) avaliaram a influência M/G da galactomanana sobre a temperatura de formação de gel  $T_g$  com a xantana, através de medidas viscoelásticas de calorimetria de varredura diferencial. Os autores usaram uma galactomanana altamente substituída de sementes de *M. scabrella* (M/G=1,1), e outra, menos substituída do endosperma de *S. parahybae* (M/G = 3). O sistema xantana: galactomanana (4:2g/L, em 5mM de NaCl) apresentou uma  $T_g$  de 20°C para a galactomanana de *Mimosa scabrella* e de 25°C de galactomanana de *S. parahybae* os autores sugerem que as galactomananas mais substituídas necessitam de temperaturas inferiores para estabilização das zonas de junção com a xantana.

Um sistema de liberação controlada de fármacos, composto por xantana e locust bean gum, (1:1) e dextrose (50%), conhecido como TIMERx®, foi desenvolvido pela empresa Penwest Pharmaceuticals Company (BAICHWALL e NEVILLE, 2002), cujo potencial de

controle de liberação de fármacos como a fenilpropanolamina e metoprolol *in vitro* e *in vivo* tem sido demonstrado (STANIFORTH e BAICHWALL, 1993; MCCALL e BAICHWALL, 1994).

A mistura xantana:galactomanana de *M. scabrella* (1:1) foi utilizada na elaboração de comprimidos e cápsulas contendo diclofenaco de sódio (UGHINI, 1999, UGHINI et al., 2003). Neste trabalho foi observada uma excessiva retenção de fármacos.

### 3.5 TEOFILINA

A teofilina, originalmente extraída de folhas, foi sintetizada em 1900. A teofilina é uma metilxantina, com estrutura similar a cafeína e teobromina. Em 1930, teve sua ação broncodilatadora demonstrada em vias aéreas de porcos e em pacientes asmáticos. Há mais de 50 anos, a aminofilina (sal etilodiamina da teofilina) foi introduzida por via venosa como terapêutica para exacerbações da asma (SEGAL et al., 1949).

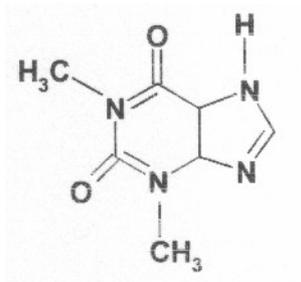


Figura 8: estrutura da teofilina

A teofilina se apresenta como um pó cristalino branco; sem odor ou com um fraco odor amínico. Possui ponto de fusão na faixa de 270 a 274°C, constante de dissociação  $pK_a < 1,86$ . É solúvel em 120 partes de água (é mais solúvel em água quente), 80 partes de etanol, 200 partes de clorofórmio, muito fracamente solúvel em éter. A teofilina dissolve em soluções de álcalis, soluções aquosas de amônia e em ácidos minerais. A teofilina é sensível à luz, mas é estável em presença de ar (THE PHARMACEUTICAL CODEX, 2000).

As metilxantinas, incluindo a teofilina, são absorvidas prontamente após administração oral, retal ou parenteral. A teofilina administrada em líquidos ou comprimidos sem revestimento entérico é absorvida rápida e totalmente. A absorção de algumas, mas não todas as formulações de liberação prolongada, também são completas. Na ausência de alimento, as soluções de comprimidos não revestidos de teofilina produzem concentrações

máximas no plasma dentro de 2 horas. Várias preparações de liberação prolongada de teofilina estão disponíveis, programadas para intervalos de dose de 8, 12 ou 24 horas. Estas preparações causam uma acentuada variação entre os pacientes com relação à taxa e magnitude de absorção, e especialmente o efeito do alimento e tempo de administração nestes parâmetros. Portanto, torna-se necessário ajustar determinada preparação em um paciente e evitar a substituição de um produto aparentemente similar por outro.

Em geral, os alimentos diminuem a taxa de absorção de teofilina, mas não limitam sua extensão. Com preparações de liberação prolongada, os alimentos podem diminuir a biodisponibilidade de teofilina em alguns produtos, mas podem aumentar em outros. A recumbência ou sono também podem reduzir a taxa ou a magnitude da absorção em grau importante. Estes fatores tornam difícil manter uma concentração relativamente constante de teofilina no plasma durante o dia. Felizmente, também se tornou claro que as concentrações necessárias para aliviar os sintomas asmáticos não permanecem constantes, e a ênfase mudou para projetar esquemas posológicos que garantam concentrações máximas nas primeiras horas da manhã, quando os sinais e sintomas costumam piorar. A teofilina exibe menor ligação às proteínas do plasma em menor extensão que a cafeína, e a fração ligada declina à medida que a concentração de metilxantinas aumenta. Em concentrações terapêuticas, a ligação da teofilina às proteínas plasmáticas é, em média, de cerca de 60%, mas é diminuída para cerca de 40% em neonatos e adultos com cirrose hepática (GOODMAN e GILMAM, 1996).

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 OBTENÇÃO DAS SEMENTES DE *M. SCABRELLA***

As sementes de *M. scabrella* foram adquiridas em parceria com o laboratório de carboidratos vegetais do Departamento de Bioquímica da UFPR, (Universidade Federal do Paraná) por meio da EMATER – Empresa Paranaense de Assistência Técnica e Extensão Rural através do Produtor João Cecon da Silva, em Bocaiúva do Sul – PR. O produtor possui, aproximadamente, um hectare de bracinga variedade Argentina.

### **4.2 OBTENÇÃO DA GALACTOMANANA**

#### **4.2.1 Moagem das sementes**

Inicialmente, as sementes de bracinga foram moídas em um moinho de martelo da marca Marconi®. Logo após, foram tomadas amostras das sementes moídas para execução da granulometria.

#### **4.2.2 Análise do perfil granulométrico das sementes moídas**

Na análise granulométrica, foi utilizado o método de tamisação através do agitador de tamises (Bertel), utilizando amostras randômicas em um conjunto de tamises de aço inox (Bertel) com aberturas de 35, 48, 60, 80 e 100 mesh.

Os tamises sofreram vibração durante 15 min, e o peso da amostra retida em cada tamis foi registrado e calculado sua porcentagem em relação ao peso total da amostra (GOHEL et al., 2000), através da equação abaixo.

$$\% = \frac{M_2 \times 100}{M_1} \quad \text{Eq. 12}$$

onde  $M_1$  é a massa total da amostra e  $M_2$  é a massa da amostra retida em cada tamis.

### **4.2.3 Obtenção em escala laboratorial**

Foram adicionados 50g de sementes moídas em um béquer de 1000 mL, sob agitação mecânica, o qual continha 400 mL de água destilada fervente para inativação enzimática por 10 minutos. Esta dispersão foi imediatamente resfriada a 25°C com 300 mL de água gelada e 300 g de gelo. A extração aquosa da galactomanana foi realizada durante 4 horas, em temperatura entre 30 e 40°C, sob agitação mecânica. Em seguida, foi feita a filtração através de uma rede de fitoplancton de 20 µm de diâmetro de poro. Ao filtrado foi adicionado etanol 50% (v/v), sob agitação mecânica até a ocorrência de precipitação. O precipitado resultante (galactomanana) foi então separado da mistura etanólica através da rede de fitoplancton. A galactomanana foi lavada em concentrações crescentes de etanol de 70, 80, 90 e 100% e secada em um sistema a vácuo a 30°C durante 4 h , conforme ilustra a figura 9.

### **4.2.4 Purificação das amostras extraídas em escala laboratorial**

Amostras de galactomanana, extraídas em escala laboratorial, foram submetidas à branqueamento com o objetivo de minimizar o efeito da oxidação dos compostos fenólicos presentes (BRESOLIN, 1998), e o seu conseqüente escurecimento. A amostra não tratada (G) serviu como parâmetro de comparação. A fração denominada de GH foi obtida utilizando-se 60 mL da dispersão etanólica de galactomanana precipitada (Figura 9) com 6 mL de hipoclorito de sódio a 10%, sob agitação. Após 30 minutos, a amostra foi enxaguada com etanol para retirar o cloro residual e secada conforme descrito para a G.

A fração denominada GQ foi obtida, tratando-se 350 mL do filtrado das sementes moídas com 7g de quitina (NIQFAR). Este sistema ficou sob agitação mecânica por 30 min e, após, adicionou-se etanol a 96% para precipitação. O precipitado foi filtrado, enxaguado com etanol e secado conforme descrito para a G.

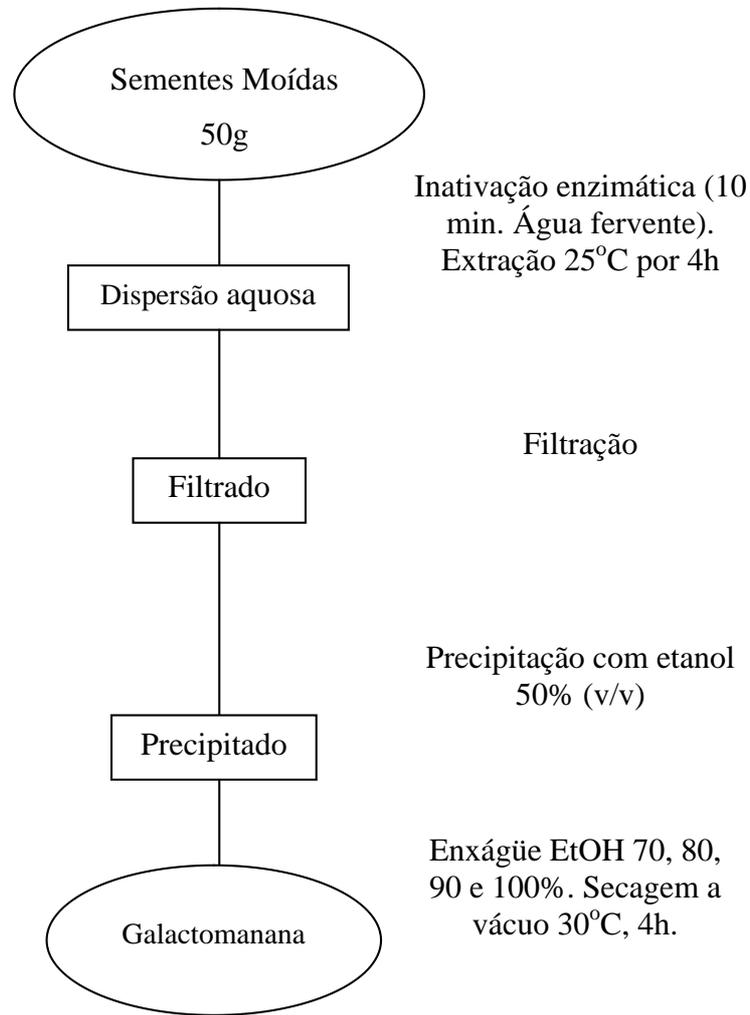


Figura 9: Fluxograma da obtenção da galactomanana de *Mimosa scabrella* Bentham em escala laboratorial

#### 4.2.5 Análise viscosimétrica da dispersão das sementes

Com o objetivo de verificar a viscosidade do filtrado, proveniente da extração das sementes de galactomanana em água, e o seu comportamento reológico em função da temperatura, frações do filtrado foram aquecidas nas temperaturas de 25, 30, 40 e 50°C e, posteriormente, analisadas no viscosímetro rotacional VT 550, tipo cilindro coaxial, Haake, utilizando o sensor tipo MV 1.

### 4.3 ANÁLISE DA GALACTOMANANA OBTIDA EM ESCALA LABORATORIAL

#### 4.3.1 Análise da relação manose:galactose

A análise da relação manose:galactose foi realizada no laboratório de química de carboidratos vegetais do Departamento de Bioquímica (UFPR). A galactomanana foi solubilizada em 1 mL de água destilada e a este material solúvel foi acrescido 1 mL de ácido trifluoroacético (TFA) 2N, e hidrolisado em tubos hermeticamente fechados, em banho a 100°C por 4h. Após a hidrólise, o excesso de TFA foi removido por evaporação em capela à temperatura ambiente.

As frações submetidas à hidrólise ácida total foram reduzidas com borohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ), na temperatura ambiente por, no mínimo, 2 horas. O excesso do agente redutor decomposto e a remoção dos íons sódio ( $\text{Na}^+$ ), realizado pela adição da resina trocadora de cátions na forma ácida Lewattit S – 100 ( $\text{H}^+$ ), até pH 5. As soluções foram filtradas com algodão e evaporadas em um balão de evaporação em rota-evaporador (40°C). Ao balão foi adicionado metanol (aproximadamente 3 mL) para a retirada de íons boro, com a formação de tetraborato de metila, um composto volátil. O sistema foi novamente evaporado em rota-evaporador. Esta operação foi repetida 3 vezes. Assim, os monossacarídeos constituídos por um grupo funcional aldeído passam a álcoois, com a adição de 2 átomos de  $\text{H}^+$  na extremidade da molécula, denominados alditóis.

Após a redução da amostra, esta foi submetida ao processo de acetilação. Ao alditol foram adicionados 1 mL de piridina e 1 mL de anidrido acético, em tubo hermeticamente fechado, e o sistema deixado em capela à temperatura ambiente por 24 horas. A reação de esterificação foi interrompida pela adição de gelo, para a degradação do excesso de anidrido acético, e os produtos acetilados foram extraídos da solução pela adição de 2 mL de clorofórmio. O excesso de piridina, presente na fase clorofórmica do sistema, foi eliminado através de sucessivas aplicações de sulfato de cobre ( $\text{CuSO}_4$ ) 5% e água destilada, alternadamente, (formando um complexo azul escuro, o sulfato de piridina, que passa para a fase aquosa e é eliminado). A fase clorofórmica, contendo os acetatos de alditóis, foi coletada e levada à secura para análise em cromatografia líquida – gasosa (GLC).

A GLC foi realizada em um cromatógrafo Hewlett Packard 5890, série II, com detector de ionização de chama (FID), utilizando-se nitrogênio como gás de arraste, com fluxo de 3,0 mL/minuto, a 220°C, e a temperatura do detector e do injetor de 300°C, para a análise quantitativa e qualitativa da fração polissacarídica. O aparelho estava equipado com

uma coluna capilar (0,25mm X 30), modelo DB-225, com espessura de filme de 0,25 $\mu$ M. Através do GLC foram identificados e quantificados os monossacarídeos presentes e determinados as razões Manose: Galactose das amostras.

#### 4.3.2 Viscosidade Intrínseca

A viscosidade de sistemas poliméricos aumenta rapidamente com a concentração, em virtude das interações intermoleculares e das formas de entrelaçamento. É possível distinguir, em geral, três domínios de concentração: regime diluído, semi diluído e concentrado (GRAESSLEY, 1984; MENJIVAR, 1986).

Para as soluções diluídas, pode-se considerar que o comportamento de uma macromolécula é independente das outras que a cercam. Para soluções mais concentradas, o movimento de cada molécula é perturbado pela presença das outras. Os entrelaçamentos entre as cadeias aparecem nas concentrações mais elevadas. A concentração crítica ( $c^*$ ) é a concentração que separa o regime diluído do regime semi diluído e corresponde à ocupação total do volume disponível para o polímero, sem que haja entrelaçamento das cadeias. Acima deste valor crítico ( $c^*$ ), o entrelaçamento é significativo (GRAESSLEY, 1984; MENJIVAR, 1986).

A viscosidade intrínseca de uma solução ( $[\eta]$ ) serve para caracterizar, no regime diluído, as dimensões das cadeias ou o volume hidrodinâmico de uma cadeia isolada. A  $[\eta]$  depende de algumas variáveis como massa molecular, estrutura química e conformação das moléculas, da qualidade do solvente, temperatura e, por vezes, da velocidade de cisalhamento.

O método mais freqüente de determinação da viscosidade baseia-se no tempo de escoamento de líquidos através de capilares (viscosímetros de Ostwald, Ubbelohde, Baumé e Engler) ou queda livre de esferas, através de tubos contendo o líquido sob ensaio (tipo Höppler), devido ao preço acessível e à simplicidade destes aparelhos. Porém, tais aparelhos destinam-se a medir a viscosidade de fluidos com comportamento newtoniano, cuja viscosidade não é influenciada pela velocidade de cisalhamento. Para os demais tipos de comportamento, são necessários equipamentos com controle da velocidade de cisalhamento, como os de rotação de eixos metálicos imersos no fluido (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1998).

Para o cálculo da  $[\eta]$ , calcula-se inicialmente a viscosidade relativa de diversas concentrações, no regime diluído, a qual representa a razão entre a viscosidade da solução e a

do solvente:

$$\eta_{\text{relativa}} = \frac{\eta_{\text{solução}}}{\eta_{\text{solvente}}} \quad \text{Eq. 13}$$

Em soluções diluídas, mesmo fluidos não newtonianos em regimes mais concentrados, apresentam comportamento newtoniano, podendo-se determinar a viscosidade da solução em viscosímetros capilares ou tipo queda de bola. Nestes equipamentos, calcula-se a viscosidade relativa através da taxa do tempo de escoamento (t) da amostra e do solvente, normalmente a água:

$$\eta_{\text{relativa}} = \frac{t_{\text{solução}}}{t_{\text{solvente}}} \quad \text{Eq. 14}$$

ou

$$\eta_{\text{relativa}} = \frac{\eta_{\text{solução}}}{\eta_{\text{solvente}}} \quad \text{Eq. 15}$$

onde t = tempo de escoamento.

Já nos viscosímetros rotacionais, calcula-se a  $\eta_{\text{relativa}}$  através da equação 15, extrapolando-se a viscosidade obtida para  $\gamma = 0$ .

A viscosidade das soluções de galactomanana, em concentração de 0,2 a 1,0 g/L, foram determinadas nos dois tipos de equipamentos, em viscosímetro capilar (*Ostwald*, nº 100) através do tempo de escoamento. Os tempos de escoamento foram cronometrados, e foram consideradas válidas aquelas medidas onde ao menos duas medidas consecutivas não variaram entre si mais do que 1%, calculando-se a média (PHARMACOPOEA HELVÉTICA, 1995). A  $\eta_{\text{relativa}}$  também foi determinada em reômetro rotacional (RS75, cilindro co-axial, sensor DG 41, Haake, do Departamento de Bioquímica da UFPR), ambas as análises a 25°C.

A partir desta determinação, calculou-se a viscosidade específica ( $\eta_{\text{sp}}$ ) das soluções. Estes valores representam a viscosidade devido à presença do polímero, descontando-se o efeito do solvente.

$$\eta_{\text{sp}} = \frac{\eta_{\text{solução}} - \eta_{\text{solvente}}}{\eta_{\text{solvente}}} = \eta_{\text{relativa}} - 1 \quad \text{Eq. 16}$$

Então foi calculada a viscosidade reduzida ( $\eta_{\text{red}}$ ) que é a razão entre  $\eta_{\text{sp}}$  e a concentração da solução (c):

$$\eta_{\text{red}} = \frac{\eta_{\text{sp}}}{c} \quad \text{Eq. 17}$$

O valor da  $[\eta]$  foi determinado a partir da representação gráfica (figura 10) da relação de Huggins (viscosidade reduzida em função da concentração em polímero (c) extrapolando-se a reta à concentração nula. A  $[\eta]$  corresponde ao coeficiente linear da reta, e  $K_H$  representa o coeficiente angular, sendo  $K_H$  a constante de Huggins, cujo valor depende da qualidade do solvente e da conformação das moléculas (MARTIN et al., 1993):

$$\eta_{\text{red}} = K_H \cdot c \cdot [\eta]^2 + [\eta] \quad \text{Eq. 18}$$

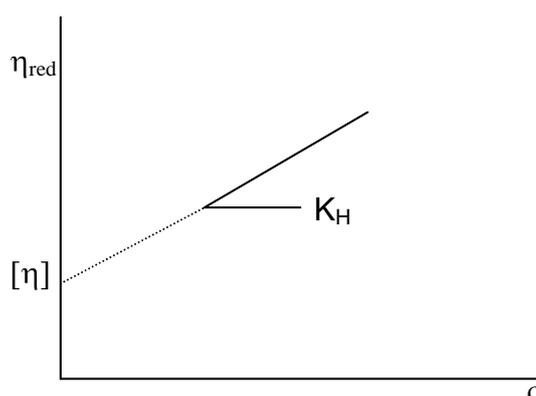


Figura 10: Determinação gráfica da viscosidade intrínseca (TAGER, 1978).

#### 4.3.3 Massa molar e conformação

O espalhamento de luz ou “*Ligth scattering*” (LS) tem retornado ao arsenal da química analítica com um impacto raramente imaginável, há décadas atrás. Com o advento da cromatografia de exclusão de alta eficiência (HPSEC) e a variedade de outras técnicas para separação molecular, foram de particular significância, estimulando a aplicação do espalhamento de luz laser em ângulos baixos, “low angle laser light scattering” (LALLS) para determinação da massa molecular de polímeros, suas médias e sua distribuição (WYATT, 1993).

Segundo Lucas et al. (2001), um meio perfeitamente homogêneo não é capaz de

espalhar a luz. Isto seria uma situação ideal. No caso de um meio não-homogêneo, a luz é espalhada em todas as direções. Esta situação é a mais comum, visto que, mesmo solventes puros como água ou tolueno, espalham a luz devido às flutuações locais de densidade promovidas pelo movimento browniano. Soluções de macromoléculas são consideradas como meio não homogêneo. A mobilidade aleatória e difusa das macromoléculas provoca a formação de áreas de diferentes concentrações. Estas áreas possuem diferentes constantes dielétricas e, portanto, diferentes índices de refração em relação ao fluido como um todo. Estas áreas agem, então, como centros de espalhamento de luz. Quanto maior for o tamanho destes centros, maior será a assimetria na distribuição das intensidades de luz em torno destes centros.

Segundo Strelitzki (2000), populações de polímeros, nos quais as cadeias possuem massas idênticas, são denominadas “monodispersas”. Entretanto populações de polímeros que contém uma larga distribuição de massas molares são denominadas “polidispersos”. Estes polímeros podem ainda ser classificados quanto à distribuição destas populações de massa molar. Quando duas subpopulações estão distintamente separadas, a distribuição do polímero é classificada como bimodal, quando formam apenas uma distribuição é denominado unimodal.

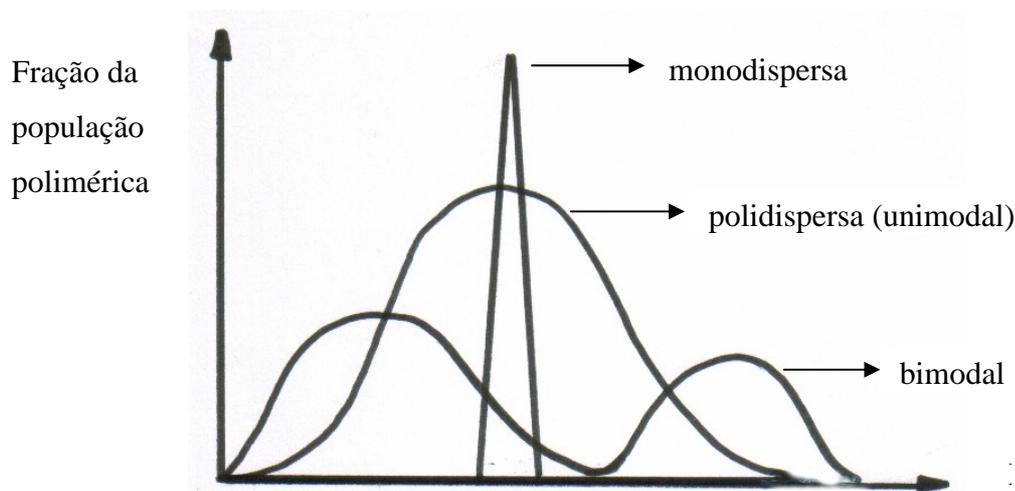


Figura 11: Classificação das populações poliméricas quanto a dispersão  
Fonte: Strelitzki (1999)

Entretanto, vêm sendo mais recentemente introduzidos sistemas em linha de medidas de espalhamento de luz de uma larga faixa de ângulos de espalhamento, que permitem muitas deduções importantes da teoria do espalhamento de luz. Isto inclui a determinação do raio de giro e suas médias, a conformação molecular e a estrutura, grau de ramificação, uma melhor

caracterização de co-polímeros bem como alguns polímeros solúveis somente em altas temperaturas (WYATT, 1993).

Esta análise foi realizada no Departamento de Bioquímica da UFPR. As amostras foram solubilizadas em H<sub>2</sub>O, por 4 h a uma concentração de 1 mg/mL, filtradas por uma membrana de acetato de celulose 0,22µm e injetadas 0,5mL da solução contendo as amostras, para garantir que o solvente não ficasse aderido às paredes da coluna, utilizando-se um *loop* de 200µL.

Foi utilizada uma bomba injetora 515 HPLC Waters, e utilizado um “Detector diferencial de índice de refração” (Waters 2410). Ao aparelho estão conectadas 4 colunas (em série) de ultrahydrogel 120, 250, 500 e 2000, com limites de exclusão  $5 \times 10^3$ ,  $8 \times 10^4$ ,  $4 \times 10^5$ , e  $7 \times 10^6$ , respectivamente. A massa molar foi calculada pelo software Astra for Windows.

#### **4.3.4 Determinação do conteúdo de carboidratos e proteínas**

O conteúdo de carboidratos foi determinado através do método de fenol - sulfúrico (DUBOIS et al., 1956) utilizando-se como padrão uma mistura de D-manose e D-galactose (Sigma) na mesma proporção que a presente nas galactomananas de *M. scabrella* (1,1:1), anteriormente descrito (GANTER et al., 1992), devido à diferença na absorvidade dos dois monossacarídeos. A concentração de fenol utilizada na detecção destes monossacarídeos foi de 40mg/mL. A curva-padrão foi construída com 5 concentrações (10 - 80µg/mL), em triplicata. A amostra, também foi analisada em triplicata. Após a adição dos reagentes, os tubos permaneceram 10 min na temperatura ambiente e mais 20 min a 30°C, ao abrigo da luz. Em seguida os valores de absorbância foram lidos em espectrofotômetro UV-1601 Shimadzu, no comprimento de onda de 490 nm.

A quantificação de proteínas presentes nas amostras de galactomanana foi determinada através do Método de Bradford (BRADFORD, 1976), usando soro albumina bovina (Sigma) como referência, de acordo com a sensibilidade do método (20 – 100 µg/mL). A absorbância das soluções foi determinada em 595 nm, após 30 min., utilizando espectrofotômetro UV – 1601 Shimadzu. Cada concentração também foi lida em triplicata.

#### **4.3.5 Análise farmacopéica da galactomanana**

Além das análises acima, a galactomanana de *M. scabrella* foi analisada conforme monografia farmacopéica da goma guar. Foram analisados o pH, a perda por dessecação

(Mettler Toledo LJ16 *Moisture Analyser*), limite de metais pesados e o teor de cinzas sulfatadas (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1998).

#### 4.4 OBTENÇÃO DA GALACTOMANANA EM ESCALA PILOTO

A metodologia da extração em escala foi adaptada de Cardoso (1995). O material moído (1,25 kg) foi colocado em um tanque de aço inox com capacidade para 30 litros (Genial®), provido de pás e motor para agitação (figura 12), contendo água destilada fervente, 100°C (10 L) para realização da inativação enzimática, sob agitação mecânica, durante 10 min. Esta dispersão foi imediatamente resfriada a 25°C, com adição de 10 L de água gelada e 5 kg de gelo. A extração aquosa da galactomanana foi realizada durante 4 horas, em temperatura entre 30 e 40°C, sob agitação mecânica.



Figura 12: Tanque de mistura marca Genial®

Em seguida foi feita a filtração através de um sistema de filtração em filtro prensa (LG) (figura 13), utilizando como elemento filtrante uma membrana de nylon de 25µm de diâmetro de poro (membrana de fitoplancton).



Figura 13: Filtro prensa

Ao filtrado, foi adicionado etanol 96% para atingir concentração final de 50% (v/v), sob agitação mecânica até a ocorrência de precipitação. Para a secagem da galactomanana foram selecionados dois processos: por estufa a vácuo (EV) a 30°C (modelo MA 030, Marconi), durante 3 h, e por *Spray Dryer* (SD), cujo processo está esquematizado na figura 14. Foi utilizado um *spray dryer* (modelo SD 05, Marca Lab Plant), pertencente à usina piloto da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR). Neste último método, a galactomanana precipitada foi moída em um liquidificador e armazenada em etanol 96%, de tal modo a obter uma dispersão com cerca de 40% de material sólido para posterior secagem.

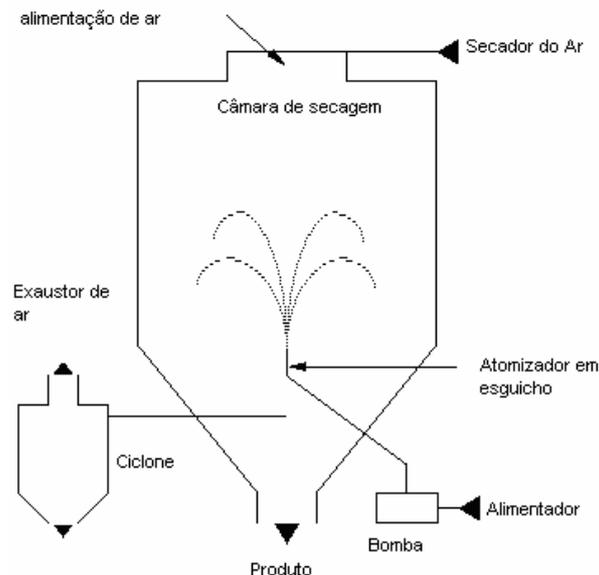


Figura 14: Mecanismo de funcionamento do spray dryer

## **4.5 ANÁLISE DA GALACTOMANANA OBTIDA EM ESCALA PILOTO**

As galactomananas (EV e SD) obtidas em escala piloto foram analisadas com relação aos parâmetros de identificação e pureza, conforme realizado para a escala laboratorial. Além disso, foram realizadas análises micromeríticas, em colaboração com as Professoras Doutoras Maria Rosa Jiménez Castellanos Ballesteros e Maria Carmen Ferrero Rodriguez, do Departamento de Farmácia e Tecnologia Farmacêutica da Universidade de Sevilha (Espanha), tais como: análise granulométrica, difração de raios X, morfologia, densidade aparente e análises de fluidez.

### **4.5.1 Análise granulométrica**

A análise granulométrica dos polímeros (aproximadamente 50g) foi realizada por tamisação em cascata em uma tamisadora Retsch Vibro (Haan, Alemanha) durante 30 minutos. Foram utilizados tamises calibrados (Cisa, Barcelona, Espanha) de aço inoxidável (Norma ISO 3310.1) com abertura nominal de malha ( $\mu\text{m}$ ) de 500, 355, 250, 180, 125, 90, 63, 45 e 38 (FARMACOPÉIA EUROPÉIA, 1997).

### **4.5.2 Difração de raios X**

Os estudos foram realizados em um equipamento Siemens Kristalloflex D – 5000 (Haan, Alemanha). A radiação empregada foi  $\text{CuK}\alpha$ , eliminando-se a radiação  $\text{K}\beta$  com um filtro de níquel. A tensão de aceleração foi de 36kV e a intensidade de 26mA. Foi empregada uma velocidade de varredura de  $1^\circ(2\theta)/\text{min}$ .

### **4.5.3 Morfologia das Partículas**

Foram obtidas microfotografias das partículas em um microscópio eletrônico de varredura Philips XL – 30 (Eindhoven, Holanda) em uma magnitude adequada para cada tamanho de partícula. As amostras foram preparadas com revestimento em ouro em um evaporador Edwards AUTO – 306. As imagens foram analisadas mediante a um processador digital de imagens de 512 X 512 pixels (Softimage GmbH), e o fator de forma ( $S_f$ ) dessas partículas foi determinado de acordo com a seguinte equação:

$$Sf = \frac{4\pi A}{P^2} \quad \text{Eq. 19}$$

onde A e P são, respectivamente, a área e o perímetro projetados.

#### 4.5.4 Densidade aparente da partícula

Foi empregado um picnômetro de Hélio Ultrapycnometer 1000 (Quantachrome, Boyton Beach, Estados Unidos). O volume da amostra de peso conhecido foi determinado mediante leituras de pressão do gás inerte utilizado (Hélio). Foi fixada uma pressão de 17 psig, e foram usados dois porta-amostras, com volumes nominais de 48,1 e 10,8 cm<sup>3</sup>, que foram cheios com, aproximadamente, 75% de sua capacidade. Antes de serem realizadas as medidas, as amostras foram purificadas com Hélio durante 15 min. Os resultados correspondem à média de três replicatas (com três medidas consecutivas com CV ≤ 0,5 para cada uma delas) (FARMACOPÉIA EUROPÉIA, 1997).

#### 4.5.5 Medidas de fluidez

Para avaliação das propriedades de fluxo destes materiais foram empregados tanto métodos diretos como indiretos.

##### 4.5.5.1 Métodos indiretos

###### a) Medidas de volume aparente

Foram realizadas três determinações para cada produto em um voluminômetro (Vol – SBS, Barcelona, Espanha), provido de uma proveta de 250 mL, graduada em intervalos de 2 mL com 40 g de amostra. Foi determinado o volume aparente antes de sedimentar (volume bruto, V<sub>0</sub>). O volume aparente foi avaliado em três etapas: 10 golpes (V<sub>10</sub>), 500 golpes (V<sub>500</sub>) e 1250 golpes (V<sub>1250</sub>).

A partir destes valores, calculou-se a densidade correspondente aos volumes V<sub>0</sub> e V<sub>1250</sub> (d<sub>0</sub>, d<sub>1250</sub>), a capacidade de sedimentação (V<sub>10</sub>-V<sub>500</sub>), a porcentagem de compressibilidade (%C) e o índice de Hausner (IH).

#### b) Ângulo de repouso estático

Foi determinado, de acordo com o método de altura fixa do funil e cone de base variável. Foi deixada cair uma quantidade suficiente de pó, o mais regularmente possível, em um funil de 8,3 cm de diâmetro superior e 0,7 cm de diâmetro inferior, situado a 2 cm de altura (H), até formar um cone, cujo vértice superior toca a parte inferior do funil. O diâmetro (2R) do cone formado se determinou sobre papel milimetrado. A tangente do ângulo de repouso é dada por  $\tan \alpha = H/R$ , onde  $\alpha$  é o ângulo de repouso. Foi calculado o valor médio de seis determinações.

#### 4.5.5.2 Métodos diretos

##### a) Capacidade de fluxo

O estudo da velocidade de fluxo se realizou mediante um sistema que constitui uma patente de aplicação do grupo de investigação da Universidade de Sevilla. A velocidade de fluxo foi determinada através de um funil de vidro (diâmetro interno de 10mm e ângulo de 30° em relação à uma linha na posição vertical), e através de um funil metálico com orifícios intercambiáveis de 5, 10, 15 e 20 mm de diâmetro. Ambos os sistemas cumprem as especificações da Farmacopéia Européia (1997). Uma balança analítica (Mettler LJ16, Zürich, Suíça), conectada a um computador, permitiu a aquisição e tratamento dos dados. Foram realizadas três determinações de cada polímero no ensaio.

### 4.6 ANÁLISE FARMACOPÉICA DA XANTANA

A xantana (Keltrol®) foi analisada conforme monografia farmacopéica (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1998), quanto à identificação, perda por dessecação, teor de cinzas sulfatada e ensaio-limite de metais pesados para o controle de qualidade do produto.

### 4.7 ANÁLISE FARMACOPÉICA DA TEOFILINA

A teofilina anidra (All Chemistrty, China, Lote S991209) foi analisada conforme monografia farmacopéica (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 1998), quanto à identificação, ponto de fusão, acidez, teor de cinzas sulfatadas e ensaio-limite de metais pesados, para o controle de qualidade do produto.

#### **4.8 ANÁLISE FARMACOPÉICA DA LACTOSE**

A Lactose monoidratada (Gerbrás, Lote 1073) foi analisada conforme monografia farmacopéica (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1998), quanto à identificação visual e com reação de cor, solubilidade, pH, acidez/alcalinidade, teor de cinzas sulfatadas, ensaio-limite de metais pesados e presença de proteínas e impurezas que absorvem no ultravioleta, para o controle de qualidade do produto.

#### **4.9 ELABORAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MISTURAS**

Foram elaborados granulados de teofilina e lactose, conforme as quantidades indicadas na tabela 6, pela mistura em um gral e adição de etanol 70%. A massa formada foi passada por um tamis 20 mesh (850 $\mu$ m). Os grânulos formados foram secados em estufa a 25°C e, posteriormente, padronizados em um tamis 32 mesh (abertura de 500  $\mu$ m).

A xantana e a galactomanana (EV ou SD) isoladas ou em mistura, na proporção de 1:1, foram diluídas com o restante da formulação (granulado de fármaco mais lactose) na proporções de 8; 12,5; 25 e 50%, conforme a tabela 6. Tais misturas foram caracterizadas quanto à perda por dessecação e índice de Carr, a fim de avaliar o seu potencial como excipiente para compressão direta.

Foram elaboradas também, formulações branco (sem adição do fármaco), para cada proporção de polímero utilizada. Cada lote, suficiente para elaborar 500 comprimidos de 200 mg, contendo 100 mg de teofilina, foi misturado em um misturador em “V” (Marconi®) por um tempo de 20 minutos.

Apesar de vários trabalhos encontrados utilizarem excipientes como lubrificantes melhoradores de fluxo e diluentes, estes não foram utilizados, pois segundo Cox et al. (1999), os diferentes excipientes utilizados resultam em diferentes perfis de liberação, conseqüentemente, esta seria mais uma variável a ser analisada.

Tabela 6: Composição (mg) dos comprimidos de teofilina (100 mg)

<b>Formulação</b>	<b>Lactose</b>	<b>Xantana</b>	<b>Galactomanana</b>
XG(SD) 8%	84	8	8
XG(EV) 8%	84	8	8
XG(SD) 12.5%	75	12.5	12.5
XG(EV) 12.5%	75	12.5	12.5
XG(SD) 25%	50	25	25
XG(EV) 25%	50	25	25
XG(SD) 50%	25	37.5	37.5
XG(EV) 50%	25	37.5	37.5
X 4%	92	8	--
X 8%	84	16	--
X 12.5%	75	25	--
X 25%	50	50	--
G(SD) 8%	84	--	16
G(SD) 12.5%	75	--	25
G(SD) 25%	50	--	50

X=xantana; G=galactomanana, XG=mistura de xantana e galactomanana (1:1), SD=spray dryer, EV=estufa a vácuo

#### **4.10 ELABORAÇÃO DOS COMPRIMIDOS**

Os comprimidos das quinze formulações elaboradas foram obtidos por compressão direta em máquina de compressão rotativa (Lawes, modelo 2000 10 PSC), com velocidade de 40 Hz utilizando-se punção plano de 6 mm. O ajuste foi feito para que os comprimidos tivessem uma massa final de 200 mg.

#### **4.11 ANÁLISE DA FORMA FARMACÊUTICA A GRANEL**

##### **4.11.1 Determinação da uniformidade de doses unitárias**

Foram pesados, individualmente, 10 comprimidos na balança analítica Metler Toledo AG 204, transferidos para balões de 100 mL, completados com solução tampão pH 1,4. A solução foi sonicada por 2 horas em Ultrasonic Cleaner (Thornton), em seguida filtrada,

diluída e lida em espectrofotômetro Shimadzu UV – 1601 PC. A partir do resultado do doseamento, do lote por espectrofotometria de absorção UV em 268 nm, calculou-se o conteúdo do fármaco, assumindo distribuição homogênea desse componente e calculando-se o Desvio Padrão Relativo (DPR) (FARMACOPÉIA BRASILEIRA,1998).

#### **4.11.2 Dureza**

Dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional a sua porosidade. O teste consistiu em submeter o comprimido à ação de um durômetro (Erweka TBH 20), que mediu a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-lo, com sensibilidade para 4N. Fez-se a medida da dureza dos comprimidos em triplicata, expressando-se a média e desvio padrão. A dureza mínima deve ser de 30N (FARMACOPÉIA BRASILEIRA,1998).

#### **4.11.3 Friabilidade**

Os comprimidos devem apresentar resistência à friabilidade, ou seja, devem resistir a choques mecânicos, manipulação, embalagem e transporte. A resistência da superfície do comprimido à abrasão pode ser tomada como o parâmetro mais relevante (LACHMAN et al., 1986).

Pesaram-se exatamente, os vinte comprimidos da amostra, e colocaram-se dentro do tambor do friabilômetro (Erweka TA 20), submetendo a amostra à rotação de 20 rpm. Após a remoção, os fragmentos e pó dos comprimidos foram removidos com um pincel, e a amostra foi pesada, excluindo-se os comprimidos fragmentados.

Geralmente, o teste é feito uma vez. Se os resultados forem incertos ou a perda for maior que 1%, o teste deverá ser repetido duas vezes, e a média das três vezes é determinada. A perda máxima não deverá ser maior que 1% do peso dos comprimidos testados (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000).

### **4.12 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO**

O ensaio de dissolução foi baseado no método proposto por Webster et al. (1999). O meio de dissolução utilizado foi uma solução tampão, resultante da mistura de ácido

clorídrico 0,05M, ácido acético glacial 0,05M e ácido fosfórico 0,05M. O equipamento utilizado foi um dissolutor Erweka DT 80. O ensaio se iniciou, ajustando o pH a 1,4, sendo este ajustado no tempo de 1h, com hidróxido de sódio 20M, para pH 4,0, e no tempo de 2h, para pH 6,8 (WEBSTER et al., 1999).

O perfil de dissolução foi feito em triplicata e repetido, em um outro dia com três amostras de cada uma das quinze formulações, sendo estas colocadas uma em cada vaso, utilizando-se as seguintes condições: temperatura do meio de dissolução igual a  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , volume do meio igual a 900 mL, agitação através do sistema de pá, velocidade de agitação de 100 rpm, tempo das retiradas e de reposição de alíquotas do meio, conforme a tabela a seguir.

Tabela 7: Meio de dissolução com variação gradual de pH, contendo solução tampão 0,05M, adicionado de solução de NaOH 20M.

<b>Solução tampão 0,05M (vol. Final) (mL)</b>	<b>Volume de NaOH 20M adicionado (mL)</b>	<b>Alíquotas retiradas (mL)</b>	<b>Valor de pH do meio</b>	<b>Tempo (horas)</b>
900	---	- 5	1,4	0,5
895	+ 3,0	- 5	1,4	1
898	+2,0	- 5	4,0	2
900	---	- 5	6,8	3
895	---	- 5	6,8	4
890	---	- 5	6,8	5
885	---	- 5	6,8	6
880	---	- 5	6,8	7
875	---	- 5	6,8	8

Ao final dos tempos programados (Tabela 7), foram coletados amostras que foram diluídas em balões volumétricos de 5 e 25 mL, com solução tampão pH 1,4, corrigindo, quando necessário, o pH para 4,0 e 6,8. As diluições foram realizadas para uma concentração teórica entre 5-69,9  $\mu\text{g/mL}$ , valor este compreendido no intervalo de linearidade do método que é de 10-70  $\mu\text{g/mL}$ , previamente avaliado. Em seguida, foi realizada uma leitura espectrofotométrica em 268 nm. Para cada formulação foi analisado paralelamente a formulação branco, descontando-se a absorbância desta.

#### 4.13 CÁLCULO DA CINÉTICA DAS REAÇÕES DE LIBERAÇÃO E MECANISMOS QUE CONTROLAM A LIBERAÇÃO

A cinética das reações de liberação foi analisada utilizando os modelos de ordem zero (concentração dissolvida em função do tempo), de 1ª ordem (log da porcentagem remanescente não dissolvida em função do tempo) (KHALIL e SALLAM,1999). Para o mecanismo de matriz, foi usada a equação de Higuchi (JANTZEN e ROBINSON, 1995) considerando a difusão do fármaco, a partir de um complexo fármaco – polímero, conforme a equação 5 (p. 31):

$$100 - M = -K.t^{0,5}$$

Onde M é a concentração de fármaco em solução (%); K é a constante de velocidade de dissolução, que é uma função complexa, que leva em consideração a concentração inicial do fármaco, a solubilidade, o coeficiente de difusão, a porosidade e a tortuosidade do polímero; e t é o tempo.

Além desta avaliação, foi calculado o valor de *n*, a partir da equação de Korsmeyer et al. (1983) (equação 7, p. 32)

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = Kt^n$$

Onde Mt = quantidade de droga liberada no tempo t; M<sub>∞</sub>=quantidade total de droga; K = constante de cinética; *n* = expoente para cinética de liberação.

Os valores de *k1* e *k2* foram obtidos da equação 8 (p. 33) (PEPPAS e SAHLIN, 1989).

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = K_1 t^m + K_2 t^{2m}$$

Onde o primeiro termo, do lado direito, representa a contribuição fickiniana e o segundo termo representa a contribuição caso II – relaxamento. O coeficiente m é puramente o expoente para a difusão fickiniana para qualquer forma geométrica que venha exibir uma liberação controlada.

#### 4.14 DETERMINAÇÃO DA EROSIÃO DA MATRIZ

Essa determinação foi feita baseando-se no trabalho publicado por Efentakis et al. (2000). A taxa de penetração do meio do teste dentro das matrizes e a taxa de erosão foram determinadas depois da imersão destas no meio do teste.

As amostras foram pesadas e colocadas dentro de cestas (utilizadas no aparato de dissolução, dissolutor Erweka DT 80), com rotação de 50 rpm, contendo tampão fosfato pH = 5,8 a  $37 \pm 0,2^\circ\text{C}$ . Após o intervalo de tempo selecionado para cada dissolução, a cesta foi retirada e seca para remover o excesso de água e pesada na balança analítica Metler Toledo AG 204. As amostras foram então secas em estufa a vácuo (Marconi MA 030)  $60^\circ\text{C}$ , com pressão de 600 mm de Hg, até massa constante. Três diferentes amostras foram medidas para cada intervalo de tempo, e amostras frescas foram usadas individualmente para cada tempo plotado.

O aumento de peso devido à absorção de líquidos (Q) foi estudada para cada tempo plotado, seguindo a equação:

$$Q = 100 \frac{(W_w - W_f)}{W_f} \quad \text{Eq. 20}$$

Onde  $W_w$  é a massa hidratada da amostra, e  $W_f$  o peso final da amostra seca e parcialmente erodida. A porcentagem de erosão (E) foi estimada a partir da equação:

$$E = 100 \frac{(W_1 - W_f)}{W_1} \quad \text{Eq. 21}$$

Onde  $W_1$  é o peso de início do processo de secagem. Todos os experimentos foram feitos em triplicata.

#### 4.15 TESTE DE INTUMESCIMENTO DA MATRIZ (MEDIDA RADIAL)

Os três comprimidos da formulação X:G(SD) 8% foram colocados em uma placa de petri, contendo 10 mL de tampão fosfato pH 5,8 este sistema foi colocado sobre uma folha de papel milimetrado para que as medidas fossem feitas. Os comprimidos foram fotografados de hora em hora (Canon E – 05) por um período total de 420 minutos, o mesmo tempo utilizado para o teste de erosão. As medidas da triplicata foram feitas e a porcentagem de seu crescimento radial foi calculada.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 OBTENÇÃO DAS SEMENTES

A fim de visualizar o aspecto da bracatinga, vagem e suas sementes estão expostas na figura 15, figura 16 e figura 17 respectivamente.



Figura 15: Vista panorâmica do bracatingal (*Mimosa scabrella* Bentham), Bocaiúva do Sul – PR



Figura 16: Vagem das sementes de bracatinga



Figura 17: Sementes de bracatinga

## 5.2 OBTENÇÃO DA GALACTOMANANA

### 5.2.1 Moagem e análise do perfil granulométrico das sementes moídas

As sementes de bracatinga foram moídas para posterior extração da galactomanana. O perfil granulométrico foi realizado, utilizando o método de tamisação (GOHEL et al., 2000). O perfil granulométrico está representado na figura 18, mostrando que a maior fração das sementes moídas (43,71%) apresenta tamanho superior a 425  $\mu\text{m}$ , o restante possui tamanho inferior a essa medida (57,52%). Isso, possivelmente, deve-se ao fato de que o endosperma de semente, que está em maior quantidade possui consistência macia e maior facilidade de moagem.

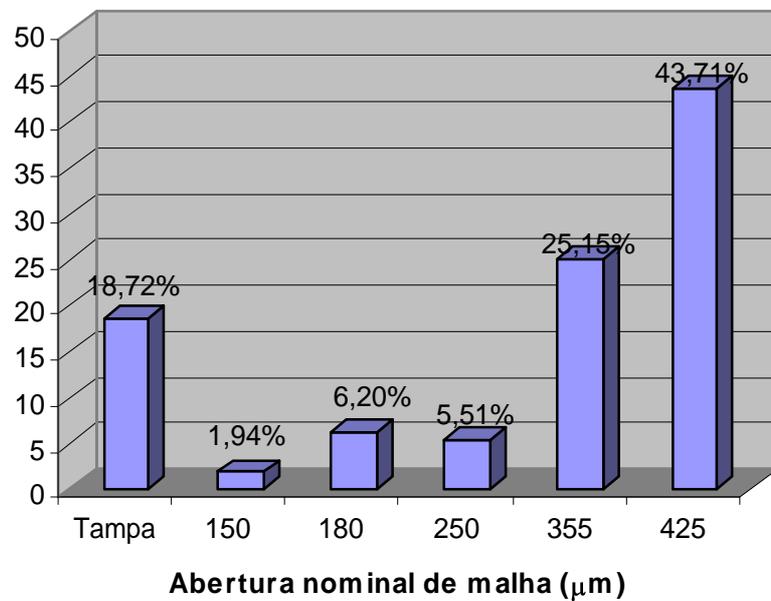


Figura 18: Perfil granulométrico das sementes moídas de bracinga

### 5.2.2 Obtenção em escala laboratorial

A galactomanana, obtida em escala laboratorial, segundo o método apresentado na Figura 9, apresentou-se como um pó fibroso acinzentado, provavelmente devido à oxidação de compostos fenólicos presentes na semente, que precipitam junto com a galactomanana (BRESOLIN, 1998). Como este aspecto não é desejável para o uso industrial, foram realizados processos de branqueamento, na tentativa de clarear o produto. A amostra de galactomanana bruta (G) foi tratada com hipoclorito de sódio, e com quitina, resultando nas frações GH e GQ, respectivamente. O rendimento obtido de cada uma das várias extrações foi de 16%.

Estas frações apresentaram um aspecto mais claro em comparação à galactomanana bruta, conforme a figura 19, figura 20 e figura 21, sendo que a amostra GH apresentou coloração levemente amarelada.



Figura 19: fração da galactomanana bruta



Figura 20: fração da galactomanana tratada com hipoclorito de sódio



Figura 21: fração da galactomanana tratada com quitina

Durante o processo extrativo das sementes, a solução resultante apresenta um aumento de viscosidade. Esta característica, bem como os altos teores de partículas pequenas ocasionam dificuldades de filtração. Uma das estratégias adotadas no sentido de facilitar a filtração é o aumento da temperatura da dispersão. Visando o posterior aumento de escala, foram avaliadas diferentes temperaturas para o processo de filtração das sementes, após a extração da galactomanana.

A dispersão das sementes de galactomanana em água, após 4 h de extração a 25°C, apresentou viscosidade elevada na temperatura ambiente como mostra a tabela abaixo.

Tabela 8: Análise da viscosidade do extrato de sementes de bracinga em função da temperatura a 80 s<sup>-1</sup>

Temperatura (°C)	Viscosidade (mPas)	
	Tempo 0	Após 24 horas
25	106	100
30	84,7	89
40	64,45	67
50	52,15	50

Os resultados evidenciaram a redução da viscosidade, sendo que houve uma redução de 50% da viscosidade, quando se dobrou o valor da temperatura da dispersão. Foi selecionada a temperatura de filtração em torno de 40°C, pois neste valor a filtração é mais facilitada pela diminuição da viscosidade. Deve-se considerar também o efeito de degradação do polímero com a temperatura, não sendo recomendadas temperaturas muito elevadas. Após 24 h, os extratos não sofreram uma diminuição significativa de viscosidade, mostrando a estabilidade da solução de galactomanana.

### 5.3 ANÁLISE DA GALACTOMANANA OBTIDA EM ESCALA LABORATORIAL

Com a finalidade de caracterizar este potencial excipiente farmacêutico, a galactomanana obtida em escala laboratorial, foi analisada quanto às especificações farmacopéicas (PHARMACOPEIA HELVETICA, 1995; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000), tomando-se como critério de comparação a monografia da goma guar com os resultados expostos na tabela 9.

Tabela 9: Análise farmacopéica da galactomanana obtida em escala laboratorial

<b>Ensaio</b>	<b>Especificações</b>	<b>Resultado</b>
pH	5,5 – 7,5 <sup>a</sup>	7,3
	5,0 – 7,0 <sup>b</sup>	
Relação manose: galactose (M:G)	1,4:1- 2:1 <sup>a</sup>	1,3:1
Perda por dessecação	Máx. 15% <sup>a, b</sup>	9,8%
Cinzas Sulfatadas	Máx. 1,8% <sup>a</sup>	3,7%
	1,5% <sup>b</sup>	
Conteúdo de carboidratos	≥66,0% <sup>b</sup>	91,5%
Conteúdo de proteínas	Não pode ser superior à 5% <sup>a</sup>	5,4%
	≤ 10% <sup>b</sup>	
Metais pesados	Máx. 0,002% <sup>b</sup>	Conforme

<sup>a</sup> Pharmacopeia Helvetica (1995); <sup>b</sup> United States Pharmacopeia (2000)

Embora as monografias das duas farmacopéias difiram quanto às especificações, de modo geral, a galactomanana de *M. scabrella* apresentou um perfil semelhante ao do guar. Porém a primeira apresenta um número maior de substituições por unidades de galactose, conforme publicado anteriormente (GANTER et al., 1992), resultando em menor relação (M:G). Outro parâmetro diferente entre as duas galactomananas é o teor de cinzas sulfatadas, maior na galactomanana de *M. scabrella*. Tal fato pode ser atribuído à diferente constituição da semente do guar e da *M. scabrella*, sendo a última uma semente pequena, com casca escura e bastante lignificada, já o guar apresenta uma semente maior, com casca mais clara. Devido a esta constituição, a galactomanana de *M. scabrella*, é mais passível de contaminação com os constituintes das cascas, pela impossibilidade de separação física do endosperma antes da extração da galactomanana, como ocorre com o guar.

A galactomanana obtida em escala laboratorial foi analisada, comparando-a com as outras frações tratadas, sendo os resultados expostos na tabela a seguir.

Tabela 10: Características químicas e físico-químicas da galactomanana obtida em escala laboratorial

Amostra	Massa molar <sup>a</sup>	Relação manose: galactose <sup>b</sup>	Viscosidade intrínseca $[\eta]^{25}$ (mL/g) <sup>c</sup>	Conteúdo de proteínas (%) <sup>d</sup>	Conteúdo de carboidratos (%) <sup>e</sup>	Perda por dessec. (%) <sup>f</sup>
GH	$1,149 \times 10^6$	1,3:1	490,1	6,4	83,2	11,8
GQ	$1,291 \times 10^6$	1,5:1	328,5	6,4	81,6	10,8
G	$8,210 \times 10^5$	1,3:1	498,0	5,4	91,5	9,8

<sup>a</sup> Light scattering; <sup>b</sup> Cromatografia Líquido Gasosa; <sup>c</sup> viscosímetro capilar; <sup>d</sup> Perterson et al. (1977); <sup>e</sup> Dubois et al. (1956); <sup>f</sup> secagem em balança IV até massa constante; GH: Galactomanana tratada com hipoclorito de sódio; GQ: Galactomanana tratada com quitina; G:Galactomanana não tratada

A massa molar ficou em torno de  $1,0 \times 10^6$ , e o conteúdo protéico em torno de 6%, característico deste biopolímero, porém a viscosidade intrínseca encontrada foi inferior ao valor de 740 mL/g relatado para esta espécie (GANTER et al., 1993; BRESOLIN et al., 1997; GANTER e REICHER, 1999), o que pode estar relacionado com a maturação das sementes. Após os tratamentos com hipoclorito de sódio e quitina, a galactomanana apresentou um aumento da massa molar (Tabela 10), que pode ser atribuído à formação de agregados moleculares. O aumento da relação M:G da amostra GQ, provavelmente indica uma depleção de unidades de galactose do polímero durante o tratamento.

A análise por cromatografia de gel permeação, acoplada a detector de espalhamento de luz e índice de refração (HPSEC), mostra um perfil bastante homogêneo para a galactomanana não tratada, figura 22. Esta amostra apresentou um grau de polidispersão de  $1,1704 \pm 0,248$ , com distribuição unimodal.

O gráfico em vermelho representa o perfil da galactomanana pelo detector posicionado em  $90^\circ$  do espalhamento de luz, e o gráfico em azul representa o perfil captado pelo detector diferencial de índice de refração (IR), indicando a concentração do polímero, a partir dos quais foi possível obter a determinação da massa molar.

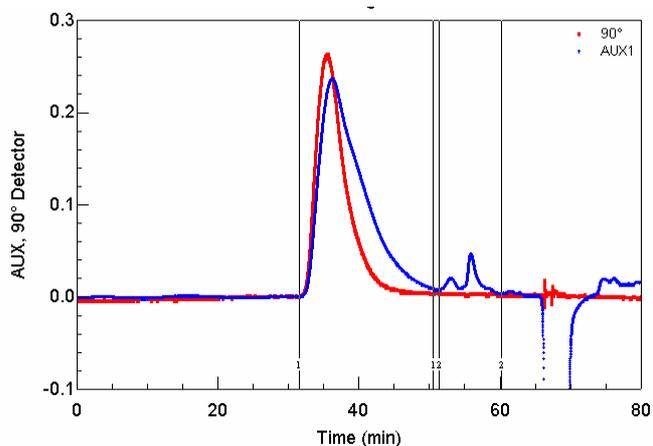


Figura 22: cromatograma da amostra de galactomanana não tratada (G), com detecção por espalhamento de luz (vermelho) e por índice de refração (azul)

A fração GH, que apresentou aspecto visual diferenciado (amarelado ao invés de acinzentado) e, aparentemente, maior dificuldade em dissolver e filtrar, provavelmente pela formação de agregados, o que pode ser também sugerido pelo aumento da massa molar (Tabela 10). Na análise por GPC desta amostra (Figura 23) pode-se observar a presença de um pico adicional (indicado pela seta), pelo detector de IR, em 25 min, de menor massa, provavelmente indicando a ocorrência de degradação da amostra pelo agente oxidante. Esta amostra mostrou maior grau de polidispersão, de  $2,639 \pm 0,445$ . O pico com tempo de retenção de cerca de 35 min, representa 85,4% da amostra. Os demais picos acima de 60min, sugerem a presença de outras substâncias como proteínas ou outros contaminantes, mais evidentes nesta amostra, em comparação com a amostra não tratada.

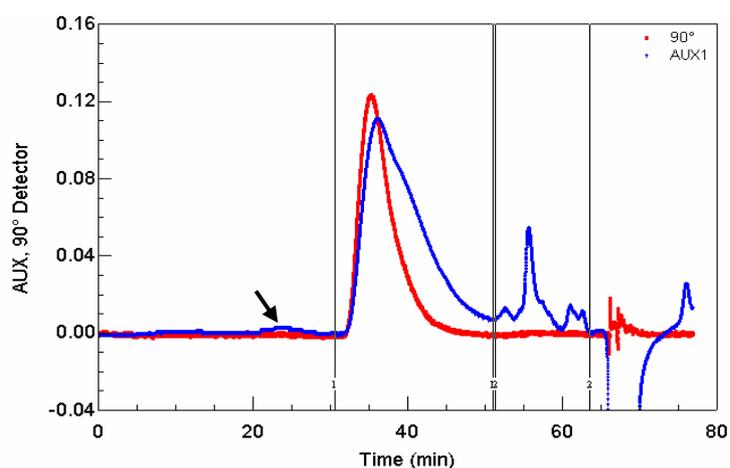


Figura 23: Cromatograma da amostra de galactomanana tratada com hipoclorito (GH), com detecção por espalhamento de luz (vermelho) e por índice de refração (azul)

A análise por GPC da amostra tratada com quitina (Figura 24), mostra um perfil

relativamente homogêneo, com 91,6% da amostra presente na fração em torno de 40 min. Esta amostra apresentou o maior grau de polidispersão, de  $3,242 \pm 0,722$ , com distribuição unimodal. Os resultados mostram que as três amostras têm muita semelhança.

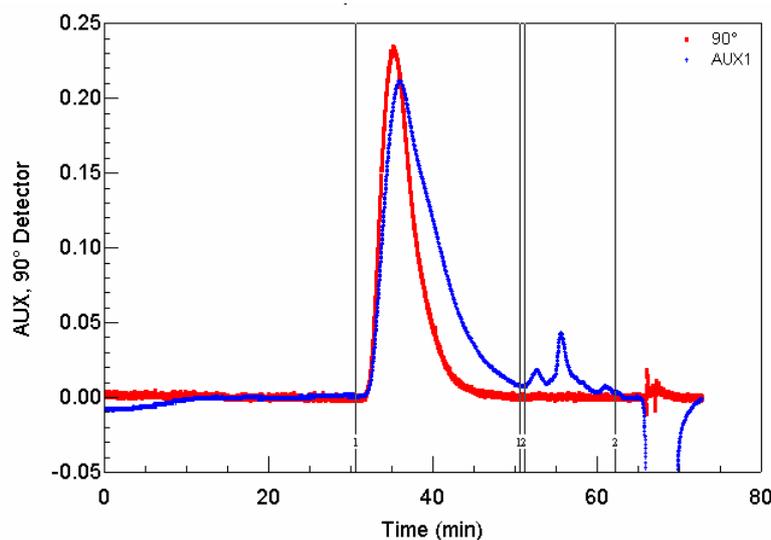


Figura 24: Cromatograma da amostra de galactomanana tratada com quitina (GQ), com detecção por espalhamento de luz (vermelho) e por índice de refração (azul)

Segundo Lloyd et al. (1996), a inclinação da reta do gráfico (dados não mostrados) de massa molar *versus* Raio de Giro (RMS) pode ser usada para fornecer uma indicação da conformação da molécula. Quando as moléculas possuem uma conformação compacta e esférica, a inclinação da reta esperada é aproximadamente 0,33. Se a conformação for do tipo *random coil* ou emaranhado ao acaso, a inclinação da reta apresenta valores entre 0,5 – 0,6. E se a inclinação da reta apresentar ângulo próximo à  $90^\circ$ , isto indica um polímero rígido com a conformação de bastão. Sendo polímeros neutros, as galactomananas apresentam conformação *random coil*. A inclinação calculada foi de 0,58; 0,65 e 0,62, para as amostras G, GQ e GH, respectivamente, sugerindo que o tratamento não modificou significativamente a conformação molecular, do tipo *random coil*, porém, em função das demais alterações observadas, recomenda-se investigar condições mais apropriadas de branqueamento deste insumo.

#### 5.4 ANÁLISE DA GALACTOMANANA EM ESCALA PILOTO

A galactomanana de *M. scabrella* foi submetida à extração em escala piloto, no equipamento extrator (Figura 12) e filtro-prensa (Figura 13). A etapa de precipitação em etanol está demonstrada na figura abaixo, resultando em um precipitado fibroso, na forma de “barbantes”.



Figura 25: galactomanana precipitada após adição de etanol

Inicialmente, foram efetuadas nove extrações em escala piloto, com a intenção de obter material suficiente para as demais análises. Para cada extração, foram gastos 1,25 kg de sementes, 25 litros de água e 25 litros de etanol.

A secagem em estufa a vácuo resultou na galactomanana, denominada GEV, um polímero de cor mais acinzentada, aspecto fibroso, com rendimento de 16,55%, em relação à quantidade de sementes utilizadas, estando de acordo com o rendimento obtido em escala laboratorial (16%).

A secagem por *spray-dryer* resultou em um pó branco, levemente acinzentado, de fina granulometria (GSD), conforme a figura 26. O rendimento inicial obtido foi de 2,04%. Em trabalho anterior (GANTER et al., 1997), foi obtido um rendimento de 18%, em escala piloto, deste polímero, secando em estufa a vácuo. Foram realizadas novas extrações, porém o processo de secagem do material foi realizado em equipamento de menor escala, (Spray Dryer SD 05 Marca Lab Plant), com rendimento superior, porém ainda baixo (7,63%), provavelmente devido à perda na recuperação do material do equipamento de *spray dryer*, e durante a etapa de filtração, no filtro-prensa.

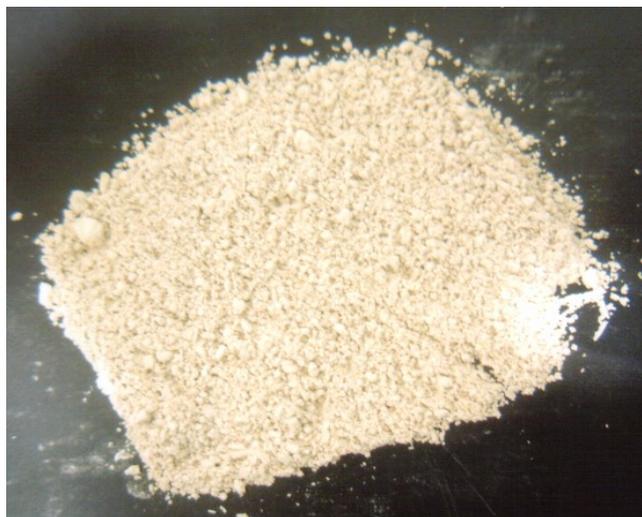


Figura 26: Galactomanana obtida em escala piloto, seca por *spray dryer* (GSD)

Como a galactomanana, obtida em escala laboratorial, foi secada a vácuo, a GSD (escala laboratorial), foi submetida à análise farmacopéica:

Tabela 11: Análise da galactomanana seca por *spray dryer* (GSD) obtida em escala piloto

Ensaio	Especificações	Resultado (média de duplicata)
pH	5,5–7,5 <sup>a</sup> 5,0–7,0 <sup>b</sup>	7,1
Perda por dessecação <sup>g</sup>	Máx. 15% <sup>a, b</sup>	7,5
Cinzas Sulfatadas	Máx. 1,8% <sup>a</sup> 1,5% <sup>b</sup>	5,02
Conteúdo de carboidratos <sup>f</sup>	≥66,0% <sup>b</sup>	73,5
Conteúdo de proteínas <sup>e</sup>	≤ 5% <sup>a</sup> ≤ 10% <sup>b</sup>	4,3
Metais pesados	Máx. 0,002% <sup>b</sup>	Conforme
Massa molar <sup>c</sup>	--	1,120 x 10 <sup>6</sup>
Viscosidade intrínseca [η] <sup>25</sup> (mL/g) <sup>d</sup>	900 mL/g <sup>h</sup>	366,7

<sup>a</sup> Pharmacopeia Helvetica (1995); <sup>b</sup> United States Pharmacopeia (2000), <sup>c</sup> Light scattering; <sup>d</sup> viscosímetro capilar; <sup>e</sup> Peterson et al. (1977); <sup>f</sup> Dubois et al. (1956); <sup>g</sup> secagem em balança IV até massa constante; <sup>h</sup> Ganter et al. (1997) G1 galactomanana obtida nas primeiras 9 extrações. G2 Galactomanana obtida nas quatro extrações; <sup>i</sup> Dea I.C.M e Morrison (1975).

A GSD apresentou características semelhantes à galactomanana obtida em escala laboratorial, porém com viscosidade intrínseca um pouco inferior (Tabela 11). Essa queda no valor da viscosidade intrínseca pode ser devida ao processo de secagem utilizado (Spray dryer) e também ao grau de maturação das sementes, porém os valores de massa molar observados foram semelhantes aos relatados anteriormente (BRESOLIN et al, 1999). O perfil

das amostras obtidas por secagem em SD, mostrou-se relativamente homogêneo, com grau de polidispersão de cerca de 1,3, superior à da galactomanana obtida em escala laboratorial.

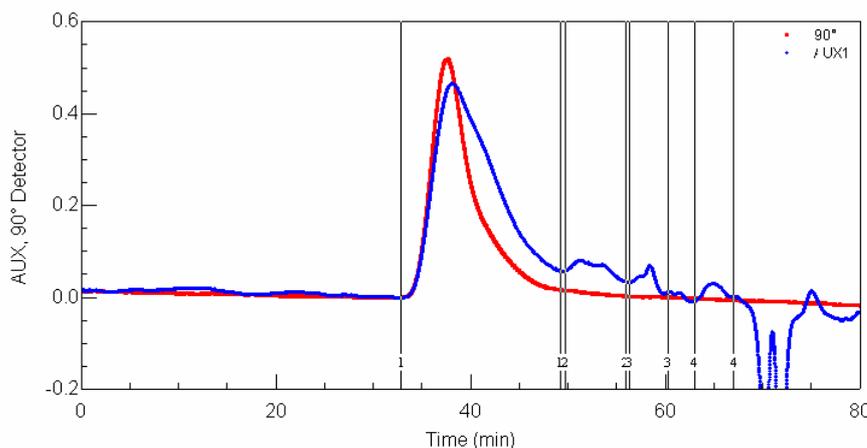


Figura 27: Cromatograma da galactomanana obtida em escala piloto (G1)

## 5.5 CARACTERIZAÇÃO FARMACOPÉICA DA XANTANA

A xantana (Keltrol) foi analisada para verificar sua autenticidade e cumprimento aos requisitos farmacopéicos. Os resultados expostos na tabela 12 mostram que a xantana cumpre os requisitos para ser usada como excipiente farmacêutico.

Tabela 12: Análise farmacopéica da xantana

Ensaio	Especificações	Resultado
Identificação	Em presença da mesma quantidade de goma alfarroba forma um gel <sup>a</sup>	Cumpe o teste
Perda por dessecação	≤ 15,0% <sup>a,b</sup>	11,01%
Cinzas sulfatadas	6,5 -16% <sup>a,b</sup>	10,32%
Metais pesados	≤0,003% <sup>a,b</sup>	Conforme

USP NF XVII<sup>a</sup> e Wade - Handbook of Pharmaceutical excipients, 1994<sup>b</sup>

## 5.6 CARACTERIZAÇÃO MICROMERÍTICA DA XANTANA E GALACTOMANANA

Os resultados correspondentes à distribuição granulométrica dos polímeros estão demonstrados na tabela abaixo:

Tabela 13: Distribuição granulométrica dos polímeros isolados

Abertura nominal de malha ( $\mu\text{m}$ )	Xantana (%)	GSD (%)	GEV (%)
500	0,30	1,11	3,94
355	0,28	3,28	16,13
250	0,26	10,99	17,93
180	0,61	20,55	17,7
125	1,42	31,00	20,79
90	1,74	17,81	13,17
63	28,27	12,50	8,15
45	42,68	2,72	2,15
38	15,22	0,04	0,04
< 38	9,22	0,00	0,00
Diâmetro Médio	61 (38) $\mu\text{m}$	173 (84) $\mu\text{m}$	227,6 (115) $\mu\text{m}$
C.C.	42,60	0,69	-1,17
C.A.	5,47	1,03	0,37

O menor tamanho de partícula foi obtido para a xantana, seguido pela GSD. A GEV demonstrou um tamanho médio superior. Quanto à forma da distribuição granulométrica com base nos coeficientes de Curtose (CC) e de assimetria (CA) obtidos, a xantana caracterizou-se por uma distribuição leptocúrtica e assimétrica. A GSD mostrou uma distribuição praticamente normocúrtica e mais simétrica que a anterior. A GEV apresentou uma distribuição platicúrtica e bastante simétrica.

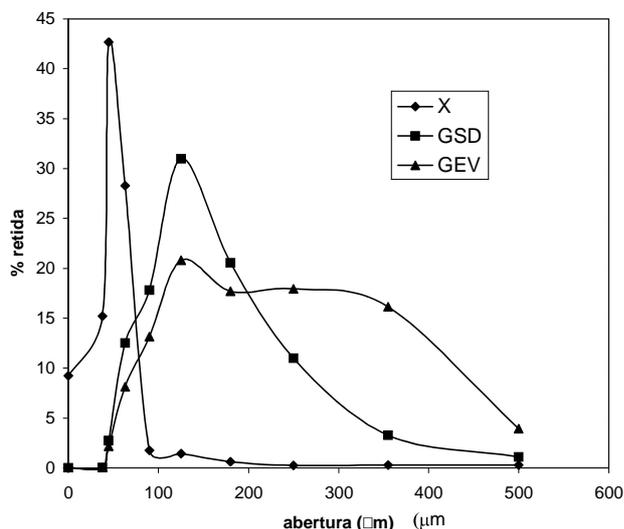


Figura 28: Perfil de distribuição granulométrica dos polímeros X, GSD e GEV por tamização

### 5.6.1 Difração de raios X

Tanto a X quanto a GSD mostraram-se produtos claramente amorfos pela análise de difração de raios X. A GEV também apresentou características amorfas, mas maior tendência à cristalização do que a GSD (dados não mostrados).

### 5.6.2 Morfología das partículas

As partículas de xantana apresentaram uma forma arredondada, destacando a presença de grande quantidade de cavidades em sua superfície. A análise estatística de 178 partículas deste produto gerou um fator de forma de 0,577 ( $\pm 0,237$ ).

As partículas de GSD apareceram como formas mais esféricas, o que estaria de acordo com o fator de forma de 0,650 ( $\pm 0,233$ ) obtido através de análises estatísticas de 165 partículas. A superfície externa destas partículas mostrou zonas lisas e outras lobuladas.

As partículas de GEV mostraram um tamanho claramente superior a seu homólogo seco por *spray dryer*, observando-se partículas arredondadas, alargadas ou com forma irregular, de estrutura lobulada. Esta grande variedade de formas e texturas fez com que uma análise estatística não se tornasse viável.

### 5.6.3 Densidade aparente da partícula

As densidades aparentes das partículas dos polímeros avaliados estão expostas na tabela a seguir:

Tabela 14: Densidade aparente das partículas de X e G

Porta -amostras	X	GSD	GEV
48,1 cm <sup>3</sup>	1,560 (0,002) CV = 0,10%	1,009 (0,003) CV = 0,30%	1,527 (0,003) CV = 0,23%
10,8 cm <sup>3</sup>	1,571 (0,007) CV = 0,42%	0,977 (0,004) CV = 0,43%	1,545 (0,007) CV = 0,42%

Neste estudo, é importante destacar a maior dificuldade para alcançar pressões estáveis, e no caso da GSD, isso pode dever-se a sua baixa densidade. Por este motivo, neste caso, foi necessário fixar um tempo de equilíbrio de 10 segundos para a leitura dos valores de

pressão. Também, pode-se observar a dependência dos resultados segundo o tipo de porta-amostras empregado. Assim, as medidas são mais reprodutíveis (menor CV) quando se utiliza o porta-amostras de maior volume. As pesquisadoras obtiveram valores de densidade inferiores, salvo os casos de GSD.

Contudo, pode-se observar com os dois porta-amostras a mesma tendência. A densidade superior corresponde à xantana, seguida da GEV. É importante destacar o considerável aumento da densidade desse produto em comparação com o material seco por *spray dryer*, o que coloca em evidência a importância do método de secagem sobre as propriedades da galactomanana.

#### 5.6.4 Medidas de fluidez

A seguinte tabela, mostra os resultados obtidos a partir das medidas de volume aparente e ângulo de repouso estático para os polímeros ensaiados:

Tabela 15: Medidas de Fluidez de X e G

Parâmetro	X	GSD	GEV
$d_0$ (g/ml)	0,533 (0,007)	0,305 (0,003)	0,554 (0,014)
$d_{1250}$ (g/ml)	0,745 (0,008)	0,449 (0,000)	0,629 (0,006)
$V_{10}$ - $V_{500}$ (ml)	16 (1)	35 (1)	5 (0)
% C	22,3 (0,7)	28,2 (0,7)	7,7 (0,1)
IH	1,287 (0,012)	1,393 (0,013)	1,083 (0,001)
ângulo (°)	40,16 (1,45)	35,51 (3,10)	39,7 (0,73)

$d_0$  = densidade aparente;  $d_{1250}$  = densidade compactada após 1250 golpes; V = volume, C = índice de Carr; IH = índice de Hausner

As medidas de volume aparente colocaram em evidência as pobres propriedades de fluidez da xantana e GSD, ao obter-se valores de %C superiores a 15 e IH, muito distantes da unidade. O comportamento melhora no caso da GEV.

Por outro lado, a tendência observada no parâmetro  $d_{1250}$  (densidade compactada) coincide com o valor encontrado para densidade aparente da partícula.

O ângulo de repouso não permitiu estabelecer diferenças de comportamento entre as diferentes substâncias ensaiadas. Todavia os valores obtidos permitiram classificá-las como substâncias com pobres propriedades de deslizamento.

Na tabela a seguir, estão demonstradas a velocidade de fluxo de máximo coeficiente

de correlação (V), bem como o tempo necessário para que fluam 100g de material ( $t_{100}$ ):

Tabela 16: Velocidade de fluxo de máximo coeficiente de correlação (V)

Funil (orifício)	X		GSD		GEV	
	V (g/s)	$t_{100}$ (s)	V (g/s)	$t_{100}$ (s)	V (g/s)	$t_{100}$ (s)
Vidro (10 mm)	----	4	----	4	19,24 (0,45)	6,1 (0,3)
Metálico (5 mm)	----	4	----	4	----	4
Metálico (10 mm)	----	4	----	4	----	4
Metálico (15 mm)	----	4	----	4	----	4
Metálico (20 mm)	----	4	----	4	30,56 (2,79)	4,3 (0,1)

V = velocidade; t= tempo

Os resultados obtidos mostraram a ausência de fluidez, no caso da xantana e GSD, para todos os funis empregados, o que poderia ser associado a seu fino tamanho de partícula.

No caso da GEV pode-se distinguir um comportamento diferente, segundo o tipo de funil empregado. Assim, para o funil de vidro, observou-se um comportamento mais ou menos linear, com velocidade de fluxo em torno de 17-19g/s. Entretanto, estes pós não fluíram em funis metálicos com orifícios inferiores a 20mm, onde maiores forças de fricção poderiam se manifestar, ao contrário do que aconteceu com o funil de vidro.

A fluidez através do funil metálico com orifício de 20mm oscilou entre 30 e 33g/s, e pôde-se observar um perfil de duas fases, indicando uma maior fricção estática. Suas propriedades de fluxo são melhores do que a de seu homólogo seco em spray dryer, devido ao maior tamanho das partículas e densidade aparente em relação aos primeiros.

## 5.7 ANÁLISE FARMACOPÉICA DA TEOFILINA ANIDRA

A Teofilina Anidra (lote S991209 All Chemistry) foi analisada para verificar sua autenticidade e cumprimento aos requisitos farmacopéicos. Os resultados expostos na tabela 17 mostram que a amostra analisada cumpriu os requisitos, indicando qualidade adequada com relação a sua identidade e pureza.

Tabela 17: Análise farmacopéica da teofilina anidra

Ensaio	Especificações	Resultado
Características	Pó cristalino, branco, inodoro (THE PHARMACEUTICAL CODEX) <sup>b</sup>	De acordo
Ponto de fusão	270°C a 274°C <sup>a</sup>	271°C a 272°C
Acidez	Máx. 1 mL NaOH 0,02N <sup>a</sup>	Passa o teste
Metais pesados	≤ 20 ppm <sup>a</sup>	De acordo
Cinzas Sulfatadas	< 0,1% <sup>a</sup>	De acordo

<sup>a</sup>United States Pharmacopeia (2000), <sup>b</sup>The Pharmaceutical Codex

## 5.8 LACTOSE

A lactose monoidratada foi analisada para verificar sua autenticidade e cumprimento aos requisitos farmacopéicos. Os resultados expostos na tabela 18 mostram que este produto cumpre os requisitos para ser usado como excipiente farmacêutico.

Tabela 18: Análise farmacopéica da lactose monoidratada

Ensaio	Especificações	Resultado
Odor	Desprende odor de açúcar queimado pela ação do calor <sup>a</sup>	Cumprido o teste
Formação de precipitado	A 5 mL da solução a 1% (p/v), adicionar 2 mL de hidróxido de sódio SR e 3 gotas de sulfato cúprico SR: a solução torna-se azul e límpida. Aquecer à fervura. Forma-se precipitado vermelho abundante <sup>a</sup>	Conforme
Desenvolv. de cor	Aquecer 5 mL de solução a 5% (p/V), com 5 mL de amônia em banho-maria a 80°C durante 10 minutos. Desenvolve-se cor vermelha. <sup>a</sup>	Cumprido o teste
Aspecto da solução	Dissolver 1 g em 10 mL de água fervente. A solução deverá ser límpida, praticamente incolor e inodora.	Cumprido o teste
pH	4,0 - 6,5 em solução a 10% <sup>a</sup>	4,61
Acidez ou alcalinidade	Dissolver 6 g de lactose em 25mL de água livre de dióxido de carbono por fervura, resfriar e adicionar 0,3 mL de fenolftaleína SI. A solução deve permanecer incolor e exigir não mais que 0,4 mL de hidróxido de sódio 0,1 M SV para formar cor rósea permanente <sup>a b c</sup>	Cumprido o teste
Perda por dessecação	1,0% de seu peso na forma monoidratada <sup>c</sup>	0,9%
Cinzas sulfatadas	Não mais que 0,1% <sup>a b c</sup>	0,12%
Metais pesados	No máximo 5 ppm (0,0005%) <sup>a b c</sup>	Cumprido o teste
Proteínas que absorvem UV	A absorção de solução a 1% entre 210 e 300 nm deve ser no máx .0,25; entre 210 a 220nm no máx. 0,07 e entre 270 a 300 nm. <sup>a b c</sup>	Cumprido o teste

<sup>a</sup>Farmacopéia Brasileira IV (1996); <sup>b</sup>British Pharmacopeia (2000); <sup>c</sup>United States Pharmacopeia (2000)

A amostra analisada cumpriu os requisitos acima, indicando qualidade adequada com relação a sua identidade e pureza.

## **5.9 ELABORAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MISTURAS DOS PÓS**

### **5.9.1 Elaboração das misturas de polímeros**

A mistura feita entre a GSD e X resultou em um pó levemente amarelado e de fina granulometria. Já a GEV possuía aparência mais escura e granulometria visivelmente maior, resultando em um pó branco com pontos escuros.

### **5.9.2 Elaboração dos granulados**

Como em testes prévios, algumas formulações apresentaram propriedades de fluxo muito pobres, houve a necessidade de granular a teofilina com a lactose no intuito de melhorar as propriedades de fluxos destas.

Os granulados feitos com a lactose e a teofilina ficaram firmes e com forma bem definida, coloração branca e seu teor de umidade depois de pronto não ultrapassou 5%. Esse granulado foi posteriormente padronizado para que pudesse ser incorporado na mistura final.

### **5.9.3 Elaboração da mistura final**

A mistura final resultou em um pó de fina granulometria diferenciando apenas na tonalidade da cor em relação às proporções de polímeros utilizados. As misturas que continham galactomanana seca a vácuo (EV), apresentaram pontos escuros. As demais misturas apresentaram aparência homogênea com cores que variaram do branco ao bege.

## **5.10 ANÁLISE DAS MISTURAS**

As misturas de pós (granulado de teofilina e lactose, adicionada aos polímeros) foram analisadas quanto à perda por dessecação e índice de Carr, conforme a tabela 19.

A mistura de pós de todas as formulações resultou em uma fluidez, variando de extremamente pobre a pobre, portanto, os comprimidos foram elaborados individualmente.

Tabela 19: Análise das formulações de pós

Formulações	% de umidade	Índice de Carr	Fluidez
XG (SD) 8%	5,92	37	Muito pobre
XG (EV) 8%	6,14	34	Muito pobre
XG (SD) 12,5%	6,97	30	Pobre
XG (EV) 12,5%	6,07	29	Pobre
XG (SD) 25%	7,19	43	Extremamente pobre
XG (EV) 25%	7,88	44	Extremamente pobre
XG (SD) 50%	8,20	39	Muito pobre
XG (EV) 50%	9,33	51	Extremamente pobre
X 4%	1,40	36	Muito pobre
G (SD) 8%	6,24	24	Pobre
X 8%	6,28	46	Extremamente pobre
G (SD) 12,5%	6,20	37	Muito pobre
X 12,5%	6,59	31	Pobre
G (SD) 25%	6,55	27	Pobre
X 25%	7,84	28	Pobre

### 5.11 ANÁLISE DOS COMPRIMIDOS

Os comprimidos resultantes das formulações com 200 mg cada, apresentaram 11 mm de diâmetro e 5 mm de altura, com aspecto liso e cor amarelada. As formulações contendo GSD apresentaram aspecto uniforme (Figura 29), enquanto aquelas contendo GEV apresentaram pontos escuros (Figura 30), devido aos grânulos de GEV, os quais apresentaram maior tamanho de partícula em relação aos de GSD e, provavelmente, não alcançaram distribuição homogênea no comprimido.



Figura 29: comprimidos contendo GSD



Figura 30: comprimidos contendo GEV

Os comprimidos foram submetidos à análises tais como dureza, friabilidade e uniformidade de conteúdo. Apesar de não ser uma exigência farmacopéica para a formulação em questão, uma vez que cada comprimido apresenta 100 mg de teofilina, e esta dose representa 50% da formulação, o ensaio de uniformidade de conteúdo foi realizado, a fim de melhor interpretar o ensaio de dissolução. Os resultados dos testes físicos estão expostos na tabela 20.

Tabela 20: Ensaio físicos das formulações comprimido de teofilina (100 mg)

<b>Formulações</b>	<b>Dureza (N) (<math>\pm</math> dp) <sup>a</sup></b>	<b>Friabilidade (%) <sup>b</sup></b>
XG(SD) 8%	111,7 ( $\pm$ 28,9)	0,3
XG(VO) 8%	98,1 ( $\pm$ 16,6)	0,2
XG(SD) 12,5%	143,1 ( $\pm$ 22,8)	0,1
XG(VO) 12,5%	148,0 ( $\pm$ 13,1)	0,2
XG(SD) 25%	127,7 ( $\pm$ 40,6)	0,3
XG(VO) 25%	132,2 ( $\pm$ 30,6)	0,2
XG(SD) 50%	139,0 ( $\pm$ 50,6)	0,2
XG(VO) 50%	138,3 ( $\pm$ 43,5)	0,1
X 4%	45,8 ( $\pm$ 6,3)	<i>Capping</i>
X 8%	123,4 ( $\pm$ 23,4)	0,2
X 12,5%	127,9 ( $\pm$ 17,5)	0,1
X 25%	158,1 ( $\pm$ 25,5)	0,1
G(SD) 8%	79,1 ( $\pm$ 23,4)	<i>Capping</i>
G(SD) 12,5%	110,3 ( $\pm$ 43,3)	<i>Capping</i>
G(SD) 25%	79,3 ( $\pm$ 52,6)	<i>Capping</i>
Controle*	115,2 (18,9)	0,2

\* ausência de teofilina; valores representam a média  $\pm$  desvio padrão; <sup>a</sup>média 10 comprimidos; <sup>b</sup>média 20 comprimidos

\*\* *Capping* – processo de quebra do comprimido, onde ele apresenta rachaduras nas extremidades de sua superfície soltando parte que se assemelha muito à uma tampa.

Os valores de dureza ficaram acima de 30 N e as formulações apresentaram friabilidade inferior a 0,5%, exceto as matrizes contendo G(SD) isolada, e a matriz contendo X 4%, as quais apresentaram *capping* durante a determinação da friabilidade.

Quanto ao ensaio de uniformidade de conteúdo, os resultados estão expostos na tabela 21.

Tabela 21. Ensaio da uniformidade de doses unitárias – método de uniformidade de conteúdo

Proporção dos polímeros	Média <sup>a</sup>	Desvio	Desvio Padrão
		Padrão	Relativo
XG(SD) 8%	95,79	0,81	0,84
XG(EV) 8%	97,43	1,25	1,28
XG(SD) 12,5%	95,639	1,57	1,64
XG(EV) 12,5%	94,48	1,48	1,56
XG(SD) 25%	95,49	1,71	1,79
XG(EV) 25%	93,60	1,66	1,77
XG(SD) 50%	92,75	1,89	2,03
XG(EV) 50%	90,39	2,5	2,76
X 4%	100,44	1,37	1,37
G(SD) 8%	99,17	1,70	1,71
X 8%	96,25	0,86	0,89
G(SD) 12,5%	97,49	0,96	0,98
X 12,5%	94,90	1,64	1,73
G(SD) 25%	94,65	2,39	2,50
X 25%	93,55	1,05	1,12

<sup>a</sup>Média de 10 determinações independentes

Segundo a USP 24, o comprimido de Teofilina deve conter não menos que 90% e não mais que 110% de fármaco, e a variação de conteúdo ficou na faixa de 90,4 a 100,5 %, com desvio padrão relativo inferior a 6,0%. Portanto, todas as formulações foram aprovadas neste ensaio, pois nenhuma deve ficar fora da faixa indicada de 85 a 115%, com DPR  $\leq$  6,0%.

## 5.12 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO *IN VITRO*

O ensaio de dissolução foi realizado a 37°C, com 900 mL de meio de dissolução em diferentes valores de pH. O ensaio iniciou com pH de 1,4 com uma mistura de ácido clorídrico 0,05M, ácido acético glacial 0,05M e ácido fosfórico 0,05M, sendo o pH ajustado no tempo de 1h com hidróxido de sódio 20M para pH 4,0, e no tempo de 2h para pH 6,8 (WEBSTER, 1999). As amostras (seis unidades para cada formulação) foram colocadas em cubas contendo o meio de dissolução. As matrizes obtidas apresentaram resultados bem diferentes. Em algumas houve a completa desagregação (G(SD) 8%, G(SD)12,5%, X 4% e

X:G(EV) 8%) antes mesmo do final do ensaio, enquanto outras apresentaram rápida hidratação e intumescimento na exposição ao fluido, mantendo sua forma.

O mecanismo de liberação do fármaco a partir de matrizes poliméricas pode ser descrito através de dois fenômenos: o primeiro ocorre quando moléculas do solvente se movem em direção ao interior da matriz polimérica, definindo uma frente do solvente, com velocidade particular e, simultaneamente, ocorre um intumescimento, que aumenta com o tempo em direção contrária; o segundo mecanismo envolve o desenrolamento e a erosão do polímero (VARGAS et al., 1999).

Segundo Efentakis (2000), quando polímeros hidrofílicos entram em contato com o líquido, eles se hidratam e uma camada de gel é formada. A formação dessa camada é essencial para manutenção da liberação controlada, a partir de um polímero em formas farmacêuticas sólidas. A espessura da camada hidratada determina a difusão das moléculas do fármaco através da massa do polímero dentro do meio líquido, mas difusão não é o único mecanismo que controla a liberação. A taxa e a extensão da liberação do fármaco também dependem do intumescimento e da erosão provocada em uma preparação polimérica hidratada.

Inicialmente, foram avaliadas as formulações, contendo os polímeros isolados. Na figura 31, estão representados os perfis de dissolução das formulações contendo galactomanana em diferentes concentrações.

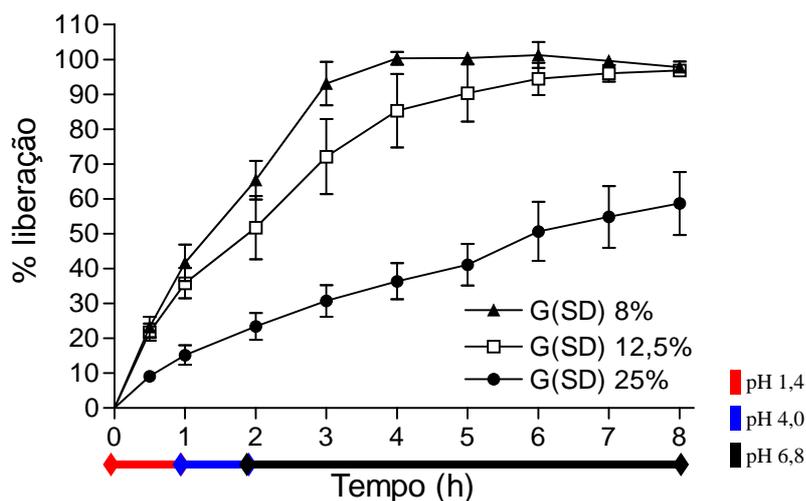


Figura 31: Perfil de liberação das matrizes contendo G (SD) em diferentes concentrações.

De modo geral, com o aumento de concentração de polímero, diminui a liberação de fármaco, semelhante ao observado por outros autores que utilizaram xantana isolada como

matriz (TALUKDAR e PLAIZIER-VERCAMMEN, 1993; BILLA e YUEN, 2000). Os autores argumentam que o aumento da quantidade de goma na matriz aumenta o grau de hidratação e, simultaneamente, o intumescimento desta goma. Isto pode resultar em um correspondente aumento no caminho difusional do fármaco e reduzir sua velocidade de liberação.

As formulações contendo G(SD)8% e G(SD)12,5% não demonstraram boa capacidade para a diminuição da liberação de teofilina, como se pode observar na figura 31, pois ao final de 4 e 6 h, respectivamente, liberaram cerca de 100% do fármaco. Segundo Prista et al. (1990), uma forma farmacêutica de liberação, com tempo de atuação de 8 h, deve liberar  $30 \pm 10\%$  do total de fármaco ao fim da 1<sup>a</sup> h,  $60 \pm 10\%$ , ao fim da 4<sup>a</sup> h e  $90 \pm 10\%$ , ao final da 8<sup>a</sup> h. Ambas as formulações apresentaram a formação de grumos isolados na estrutura matricial que intumesceram e desintegraram antes da quarta hora de ensaio, com liberação bastante irregular, o que justifica os altos valores do desvio padrão. A formulação G(SD) 25% também apresentou a formação de grumos, mas devido à maior quantidade de polímero, eles eram em número suficiente para cobrir quase totalmente a matriz e, desta forma, manter a integridade do comprimido até o final do ensaio. Porém, esta formulação apresentou um efeito de excessiva retenção da teofilina, liberando somente cerca de 50% do fármaco ao final de 8 h de ensaio.

A avaliação das matrizes, contendo xantana isolada em diferentes concentrações, resultou em perfis de liberação bastante diferenciados daqueles contendo somente galactomanana, como pode-se observar na figura a seguir:

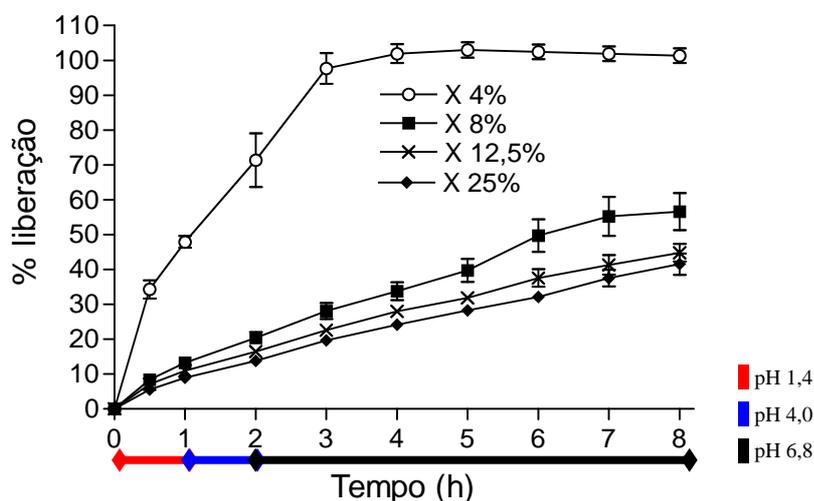


Figura 32: Perfil de liberação de matrizes contendo xantana em diferentes proporções

Novamente, pode-se observar o efeito da concentração polimérica na liberação do fármaco, como mostrado anteriormente para as matrizes contendo somente galactomanana. A liberação do fármaco a partir das matrizes contendo xantana isolada (8-25%) foi mais lenta do que a partir dos comprimidos contendo galactomanana isolada, nas mesmas concentrações. Porém, em concentrações superiores a 12,5% não houve uma diminuição tão elevada na liberação do fármaco, como observado em concentrações proporcionalmente menores (Figura 32). Provavelmente, a capacidade de intumescimento da matriz chegou a um limite, ou o mecanismo de liberação do fármaco foi alterado neste nível de concentração.

A xantana isolada resultou em matrizes com boa capacidade de intumescimento, havendo a formação de uma fina camada translúcida nos bordos dos comprimidos ao longo do ensaio, visivelmente menor do que o observado com as matrizes contendo galactomanana isolada. Estas formulações permaneceram integras até o término do ensaio, com baixo desvio padrão no teor liberado, considerando-se as 6 unidades analisadas por lote (Figura 32). Provavelmente, a melhor uniformidade das matrizes contendo xantana isolada, em comparação com aquelas contendo galactomanana isolada, deve-se ao menor tamanho médio das partículas ( $61 \pm 38 \mu\text{m}$ ) de xantana, permitindo uma melhor distribuição do pó na formulação e conseqüente uniformidade na hidratação dos polímeros no meio de dissolução.

A formulação contendo X4% praticamente não mostrou capacidade de retenção do fármaco, liberando cerca de 100% ao final de 3 h de ensaio. Já as concentrações mais elevadas apresentaram retenção excessiva de teofilina, liberando somente cerca de 40 ou 50% de teofilina ao final de 8h.

A fim de avaliar o perfil de liberação com a mistura dos dois polímeros anteriores, foram elaboradas matrizes contendo XG (SD ou EV), em diferentes concentrações (Figura 33 e Figura 34). Novamente, houve uma diminuição da liberação com o aumento da concentração de goma. Entre as formulações contendo XG(SD), a menor proporção de polímero (8%) apresentou o perfil mais adequado de liberação, pois esta formulação liberou quase 90% do fármaco em um período de 8 horas, enquanto que a formulação XG(SD) 25% liberou no mesmo período a metade. As três formulações contendo XG(SD) sofreram intumescimento e mantiveram sua integridade até o final do ensaio.

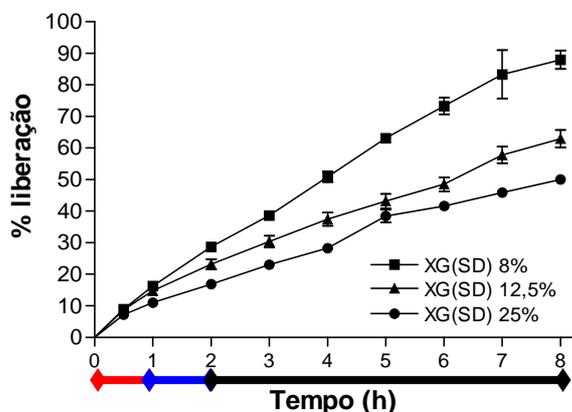


Figura 33: Perfil de liberação das misturas XG (SD) em diferentes proporções

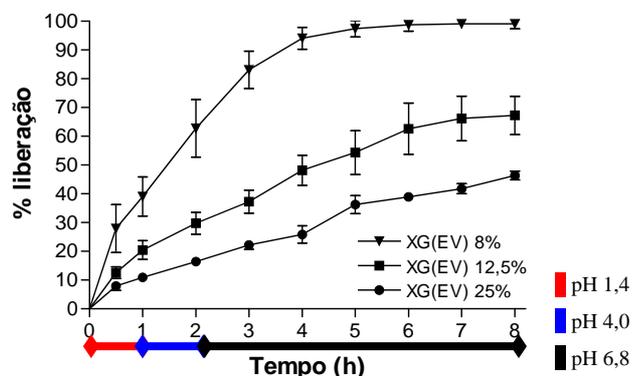


Figura 34: Perfil de liberação das misturas XG (EV) em diferentes proporções

Na figura 34, observa-se o perfil de liberação da teofilina a partir dos comprimidos XG(EV). Pode-se observar a grande influência do processo de secagem da galactomanana, no perfil de liberação do fármaco a partir das matrizes, pois, na mesma concentração de polímero, as formulações XG(EV) liberaram o fármaco mais rapidamente do que as formulações contendo XG(SD). Na quarta hora de ensaio, a matriz contendo XG(EV) 8% liberou quase a totalidade de seu conteúdo. Provavelmente, nesta formulação, a galactomanana não se distribuiu uniformemente, permanecendo em pontos isolados e não foi capaz de reter o fármaco, nem a integridade da matriz, pois, na segunda hora do ensaio, esta havia se desintegrado. As formulações XG (EV) 12,5% e XG (EV) 25% mantiveram sua integridade até o final do ensaio. A distribuição granulométrica dos polímeros foi de fundamental importância no processo de liberação do fármaco. A xantana que possuía um perfil de distribuição leptocúrtico e menor tamanho de partícula, apresentou melhor homogeneidade na granulação e conseqüentemente na compressão, demonstrando um perfil de liberação mais uniforme. Já a galactomanana (SD), com sua superfície lisa e lobulada com propriedades extremamente pobres de fluxo, apresentou uma dificuldade maior no processo de compressão, mas a matriz elaborada apresentou características homogêneas principalmente quando em contato com a xantana, ao contrário do que ocorreu com a G(EV). Devido a polidispersão e maior tamanho das partículas, a distribuição nas matrizes apresentou-se heterogênea, formando aglomerados em pontos isolados, fato que levou à desintegração total de algumas formulações durante o ensaio de dissolução.

A liberação do fármaco foi mais lenta a partir das matrizes contendo xantana isolada (8-25%), comparada com as matrizes contendo XG, na mesma concentração polimérica, destacando o papel majoritário da xantana, no controle da liberação do fármaco, uma vez que

as matrizes contendo galactomanana isolada não apresentaram muita capacidade de retenção.

Na concentração de 25% de polímero, independente de sua natureza, isolado ou em mistura, os comprimidos mostraram uma excessiva retenção do fármaco.

O melhor perfil de liberação foi apresentado pela formulação XG(SD)8% a qual se encaixa perfeitamente no conceito de Prista et al. (1990) onde uma forma farmacêutica de liberação, com tempo de atuação de 8 h, deve liberar  $30 \pm 10\%$  do total de fármaco ao fim da 1a h,  $60 \pm 10\%$ , ao fim da 4a h e  $90 \pm 10\%$ , ao final da 8ª hora.

### 5.13 DETERMINAÇÃO DO INTUMESCIMENTO E DA EROSÃO DA MATRIZ

Como a matriz contendo XG(SD) 8% apresentou o perfil mais adequado de liberação da teofilina, esta formulação foi avaliada quanto ao processo de absorção de água e de erosão, a fim de compreender melhor o processo de liberação do fármaco.

A observação visual mostrou que estas matrizes intumesceram desde o início até o final do ensaio e formou-se uma massa viscosa de gel, quando em contato com o líquido, sendo que as matrizes permaneceram íntegras até o final do ensaio. O aumento da massa (Q), representado pela absorção de água ocorreu até a última hora do ensaio, como pode ser observado através da figura 35.

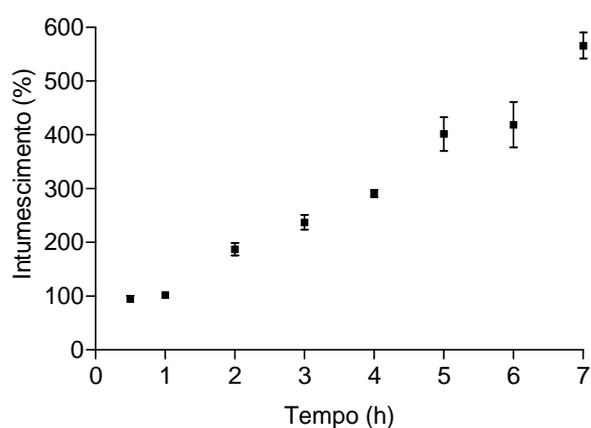


Figura 35: Análise das matrizes contendo XG (SD) 8% - Intumescimento

A erosão da matriz, medida através da perda de massa dos comprimidos imersos no meio de dissolução em função do tempo pode ser analisada na figura abaixo.

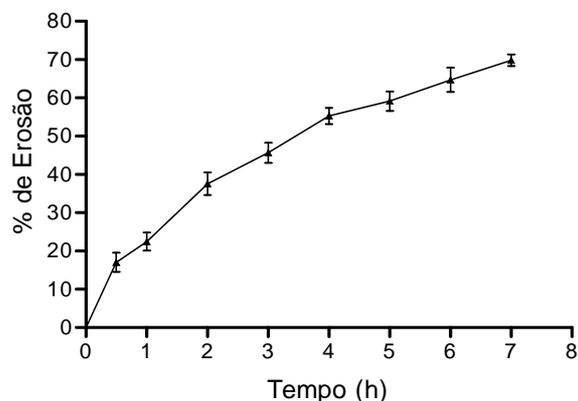


Figura 36: Análise das matrizes contendo XG (SD) 8% - Erosão

A perda de massa dos comprimidos ocorreu de forma progressiva até o final do ensaio (Figura 36), e foi de cerca de 70%. Billa e Yuen (2000) observaram um perfil similar com matrizes de xantana obtidas por granulação via úmida, contendo diclofenaco de sódio.

O intumescimento da matriz, através do crescimento radial dos comprimidos foi medido, conforme representado na Figura 37.

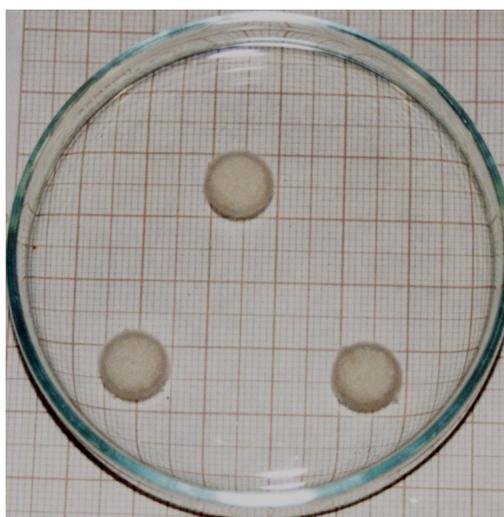


Figura 37: matrizes contendo XG (SD) 8% após 7h de ensaio

Este teste foi realizado apenas como um auxiliar dos demais testes, com intuito de demonstrar o intumescimento da matriz. As imagens foram coletadas com um intervalo de uma hora, e a taxa de intumescimento radial da matriz pode ser observada na figura 38. Assim como foi demonstrado nos testes de intumescimento (Figura 35), as matrizes tiveram um crescimento considerável na primeira hora do ensaio (21,43%).

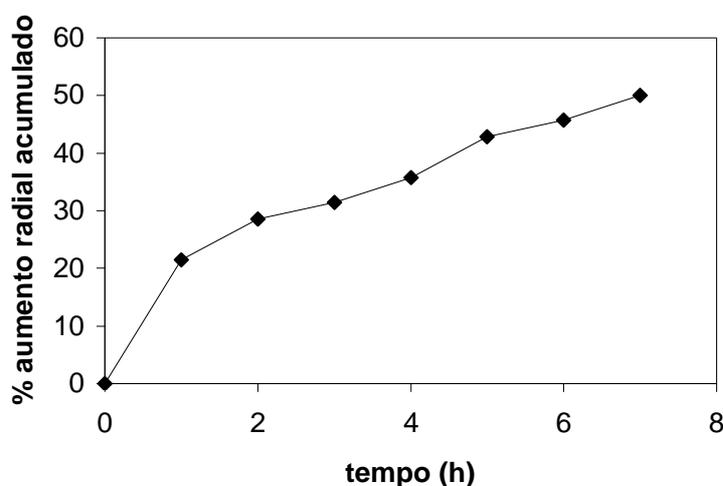


Figura 38: Aumento radial da matriz contendo XG (SD) 8%

#### 5.14 CÁLCULO DA CINÉTICA DAS REAÇÕES DE LIBERAÇÃO E MECANISMOS QUE CONTROLAM A LIBERAÇÃO

A fim de analisar a cinética e os mecanismos de liberação da teofilina, a partir das formulações que apresentaram características de diminuição desta liberação, foi avaliado o coeficiente de correlação ( $r^2$ ) das curvas resultantes, aplicando-se as diferentes equações matemáticas aos dados de dissolução. Os resultados estão na tabela abaixo.

Tabela 22: Características de liberação da teofilina nas diferentes formulações

Formulação	$r^2_0$	$r^2_1$	$r^2$
X:G(SD) 8%	<b>0,9928</b>	0,9647	0,9862
X:G(SD) 12,5%	<b>0,9941</b>	0,9895	0,9871
X:G(EV) 12,5%	0,9656	0,9878	<b>0,9911</b>
X:G(SD) 25%	0,9887	<b>0,9928</b>	0,9802
X:G(EV) 25%	0,9851	<b>0,9884</b>	0,9759
X 4%	0,6887	<b>0,7620</b>	0,8227
X 8%	0,9886	<b>0,9884</b>	0,9815
X 12,5%	0,9921	<b>0,9989</b>	0,9917
X 25%	0,9966	<b>0,9982</b>	0,9859
G(SD) 25%	0,9875	<b>0,9946</b>	0,9912

$r^2_0$  coeficiente correlação usando cinética de ordem zero (concentração dissolvida em função do tempo);  $r^2_1$  coeficiente correlação usando cinética de 1ª ordem (log da percentagem remanescente não dissolvida em função do tempo);  $r^2$  coeficiente de correlação, usando cinética de raiz quadrada do tempo (equação de Higuchi).

A tabela 22 mostra os valores de  $r^2$  (coeficiente de correlação) dos gráficos de tempo em função da porcentagem dissolvida (modelo de ordem zero), comparada com o gráfico de tempo e o log da porcentagem remanescente não-dissolvida (modelo de primeira ordem), e entre a raiz quadrada do tempo e a porcentagem de droga dissolvida (modelo de controle de difusão).

As formulações contendo polímeros isolados (X ou G), e nas matrizes contendo XG 25%, o gráfico de cinética de primeira ordem apresentou os maiores valores de  $r^2_1$ . Para as formulações XG(SD) 8%, XG(SD) 12,5%, a melhor linearidade foi alcançada no gráfico de ordem zero, enquanto que a formulação XG(EV) 12,5% foi a única que seguiu o modelo de difusão de Higuchi.

Estes resultados sugerem que o mecanismo de liberação do fármaco pode diferir com a mudança nas formulações das matrizes.

O processo de liberação de fármacos inseridos num sistema matricial hidrofílico pode sofrer a interferência de vários fatores, incluindo as faixas de pH dos meios de dissolução, presença de eletrólitos, peso molecular, viscosidade do polímero, formato da matriz e a relação concentração polímero – fármaco. A concentração de polímero, entretanto é o fator principal por condicionar a formação da camada de gel que circunda a matriz. A espessura desta camada condiciona a velocidade de dissolução, difusão do fármaco e da erosão do sistema (CAVALCANTI, 1999).

Para a galactomanana do guar, o processo de liberação envolve a penetração de água na matriz seca, hidratação e inchamento do polímero, e difusão do fármaco dissolvido na matriz (KHULLAR, KHAR e AGARWAL, 1998).

Usando o modelo de Korsmeyer e Peppas (1981), foi plotado  $M_t/M$  versus log de t e obtido os valores de  $n$  entre 0,63 e 0,83 (Tabela 23), caracterizando uma cinética do tipo anômala (não-fickiniana) para todas as formulações, sugerindo a existência de mais de um mecanismo envolvido no processo de liberação do fármaco. Porém, na maioria dos casos, os valores de  $n$  ficaram mais próximos do mecanismo tipo erosional (transporte Caso II) do que do difusional.

Tabela 23: Resultados de  $n$  (expoente para cinética de liberação)

<b>Formulação</b>	<b><math>n</math></b>
X:G (SD) 8%	0,8341
X:G (SD) 12,5%	0,6968
X:G (EV) 12,5%	0,6194
X:G (SD) 25%	0,7202
X:G (EV) 25%	0,6617
X 8%	0,7062
X 12,5%	0,6741
X 25%	0,7275
G (SD) 25%	0,6664

Estes resultados estão em concordância com aqueles publicados por Sujja-areevath et al. (1998), que estabeleceu uma correlação entre o intumescimento, erosão e liberação do fármaco em matrizes hidrofílicas, elaboradas a partir de gomas naturais como a xantana, a goma karaya e o locust bean. A cinética anômala também foi observada por Cox et al. (1999) para comprimidos de mini matrizes de xantana contendo S(+)-ibuprofeno preparados pelo método de granulação úmida.

A fim de elucidar melhor a participação dos diferentes mecanismos de liberação, foi aplicada a equação de Peppas e Sahlin (equação 8). Foi utilizado o coeficiente  $m$  de 0,45 para as matrizes. O valor de  $k_1$  relaciona-se com a contribuição fickiniana (difusão), enquanto o valor de  $k_2$ , representa a contribuição erosional. A tabela 24 mostra que os valores  $k_1$  e  $k_2$  calculados são muito similares para a maioria das formulações. A formulação contendo XG(EV)12,5% mostra um valor de  $k_1$  significativamente maior que  $k_2$ , sugerindo que a contribuição difusional é o principal fator de liberação do fármaco, em concordância com os valores calculados para o modelo de difusão de Higuchi.

Considerando as formulações com a mistura XG (SD), especialmente a 12,5 e 25% de polímeros, e para as matrizes contendo xantana isolada, os valores de  $k_1$  e  $k_2$  são muito similares e, provavelmente, os mecanismos de erosão e difusão podem coexistir, ambos contribuindo para a liberação do fármaco. Para a matriz contendo XG (SD) 8% a contribuição erosional predomina, em concordância com os estudos de intumescimento e erosão anteriores (Figura 35 e Figura 36).

Tabela 24: Valores de  $k_1$  (Contribuição difusional) e  $k_2$  (contribuição erosional) para as matrizes segundo o modelo de Peppas

Formulações	$k_1$	$k_2$	$r^2$
XG (SD)8%	0,037154	<b>0,125643</b>	0,99872
XG (SD)12.5%	<b>0,071759</b>	0,067007	0,99698
XG (EV)12.5%	<b>0,117503</b>	0,069618	0,99607
XG (SD)25%	0,040080	<b>0,062359</b>	0,99211
XG (EV)25%	0,032359	<b>0,056890</b>	0,98820
X 8%	0,054779	<b>0,068374</b>	0,99242
X 12.5%	<b>0,070626</b>	0,042898	0,99878
X 25%	0,026245	<b>0,052023</b>	0,99915
G (SD)25%	<b>0,115386</b>	0,048789	0,99629

A porcentagem de contribuição de difusão fickiniana (F) e relaxacional (R) sobre os 60% iniciais de fármaco liberado, a partir das matrizes contendo XG (SD) e X isolada, estão expostos na figura 39 e figura 40, respectivamente.

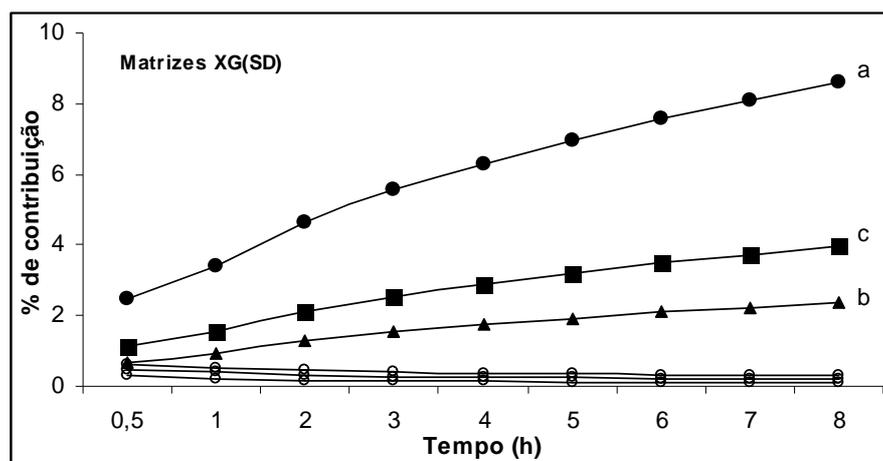


Figura 39: Porcentagem de contribuição de difusão fickiniana (símbolo vazio) e do mecanismo de relaxação (símbolo cheio) sobre os 60% iniciais de fármaco das matrizes de teofilina contendo XG (SD) - (a): 8%; (b):12,5% e (c): 25% concentração de polímero

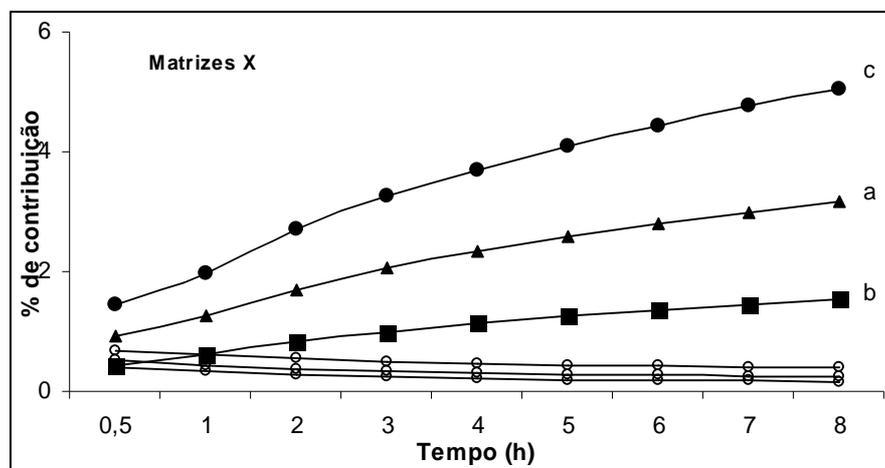


Figura 40: Porcentagem de contribuição de difusão fickiniana (símbolo vazio) e do mecanismo de relaxação (símbolo cheio) sobre os 60% iniciais de fármaco das matrizes de teofilina contendo xantana isolada - (a): 8%; (b):12,5% e (c): 25% concentração de polímero

Para ambas as matrizes de teofilina (XG e X) a contribuição da erosão do polímero predominou durante o ensaio. Este fato também pode explicar os valores de  $n$ , mais próximos do mecanismo erosional, para a maioria das matrizes. A contribuição erosional é maior para as formulações com maiores valores de  $n$  (Tabela 23).

Os comprimidos com 12,5% de goma, tanto contendo XG como a xantana isolada, mostraram menores valores de  $n$  e R/F, aproximando-se do mecanismo de difusão fickiniana.

A formulação contendo XG (SD) 8% apresentou a maior contribuição erosional, em concordância com os valores calculados pela equação de Peppas e Sahlin (Tabela 24) e com os experimentos de intumescimento e erosão (Figura 35 e Figura 36).

Tais resultados indicam o potencial do sistema xantana: galactomanana de *M. scabrella* na elaboração de matrizes hidrofílicas, oportunizando a utilização de um biopolímero proveniente de uma espécie nativa da flora brasileira, justificando o investimento na exploração sustentável deste produto.

## 6 CONCLUSÕES

A galactomanana de sementes de *M. scabrella*, variedade Argentina, obtida em escala laboratorial, apresentou aspecto acinzentado e foi aprovada com relação aos critérios farmacopéicos para a galactomanana de guar, exceto nos parâmetros de relação manose:galactose, cujo valor difere da galactomanana de referência, sendo de 1,3:1 e teor de cinzas sulfatadas, de 3,7%, em função da semente de *M. scabrella* apresentar diferente constituição. A viscosidade intrínseca determinada foi de 498 mL/g e a massa molar de  $8,82 \times 10^5$ , valores um pouco inferiores aos citados na literatura para este polímero, provavelmente, devido ao grau de maturação das sementes. A amostra apresentou perfil homogêneo com baixo grau de polidispersão e conformação do tipo *random coil*, conforme a literatura.

Nos processos de branqueamento utilizados (tratamento com hipoclorito de sódio e quitina), obteve-se pós de cores mais claras, porém com aumento da massa molar e alteração na viscosidade intrínseca, além de aumento no grau de polidispersão das amostras, recomendando uma maior investigação quanto às condições de branqueamento.

A etapa de secagem da galactomanana obtida em escala piloto foi realizada por *Spray Dryer* (GSD) e por estufa a vácuo (GEV), com rendimento de 7,6 e 16,6%, respectivamente. A GEV apresentou aspecto acinzentado e fibroso e a GSD apresentou aspecto pulverolento e amarelo claro, com valores semelhantes aos da escala laboratorial, nos ensaios da monografia farmacopéica, utilizando o guar como referência. A viscosidade intrínseca é de 366,7 mL/g e a massa molar de  $1,12 \times 10^6$ , com perfil homogêneo, por GPC/SEC, porém com maior grau de polidispersão em relação à galactomanana de escala laboratorial.

A xantana e as galactomananas obtidas em escala laboratorial (GSD e GEV), apresentaram diâmetro médio de partícula de 61, 173 e 227,8  $\mu\text{m}$ , respectivamente. Quanto à forma da distribuição granulométrica, apresentaram perfil leptocúrtico/assimétrico, normocúrtico/simétrico e platicúrtico/simétrico, respectivamente. A xantana e a GSD são pós amorfos, enquanto a GEV apresentou maior tendência à cristalização. As partículas de xantana apresentaram forma arredondada, com cavidades na superfície, com fator de forma de 0,577. As partículas de GSD apresentaram forma esférica, com fator de forma de 0,650 e a

GEV apresentou partículas arredondados, ou com forma irregular, de estrutura lobulada, sendo que sua análise estatística não pode ser realizada. A xantana apresentou densidade superior, seguida pela GEV e depois pela GSD. Os três polímeros não apresentaram boas propriedades de fluidez, porém a GEV apresentou melhores propriedades de fluxo quando comparada com a GSD, devido ao maior tamanho de partícula e densidade.

Os comprimidos de teofilina 100 mg, apresentaram uma massa final de 200 mg, com 11 mm de diâmetro e 5 mm de altura, com aspecto liso e cor amarelada. As formulações contendo GSD apresentaram aspecto uniforme, enquanto aquelas contendo GEV apresentaram pontos escuros, devido aos grânulos de galactomanana. Na análise física, todas as formulações apresentaram dureza superior a 30 N, e friabilidade inferior a 0,5%, exceto as matrizes contendo GSD isolada e a matriz contendo X4%, as quais apresentaram *capping*. As formulações apresentaram uniformidade de conteúdo de fármaco, na faixa de 90,4-100,5%, com desvio padrão relativo inferior a 6%.

No estudo de dissolução *in vitro*, para todas as formulações foi observado uma diminuição da liberação do fármaco com o aumento da concentração do polímero. Na concentração de 25%, houve uma excessiva retenção da teofilina para todas as formulações.

As matrizes de teofilina contendo galactomanana isolada (GSD), liberaram muito rapidamente o fármaco (cerca de 100% ao final de 4 e 6h, nas concentrações de 8 e 12,5%, respectivamente). Já as matrizes contendo xantana isolada, nas mesmas concentrações apresentaram excessiva retenção da teofilina.

Entre as formulações contendo a mistura X:G (SD ou EV), a matriz contendo XG (SD) 8% foi a que apresentou o melhor perfil de dissolução (liberou cerca de 90% ao final de 8 h). Esta matriz manteve sua integridade até o final do ensaio, com intumescimento contínuo, com aumento radial de 50%, ao final do ensaio, e erosão de 70% da matriz.

As formulações XG (SD) 8% e 12,5% apresentaram cinética de liberação de ordem zero, enquanto a formulação XG (EV) 12,5% apresentou cinética de liberação do tipo difusão fickiniana e as demais cinética de liberação de primeira ordem.

Todas as formulações apresentaram cinética do tipo anômala ( $n$  entre 0,63 e 0,83), sugerindo a presença de mais de um mecanismo de liberação envolvido. Porém, a maioria apresentou valores de  $n$  mais próximos ao do mecanismo erosional (transporte Caso II).

Os valores de  $k_1$  e  $k_2$  calculados foram muito próximos para a maioria das formulações, indicando a presença de ambos os mecanismos, difusional e erosional, porém na matriz contendo XG (SD) 8% houve predomínio do mecanismo erosional, em concordância com os ensaios de intumescimento e erosão. A formulação contendo XG (EV) 12,5% apresentou predomínio do mecanismo difusional, em concordância com a cinética calculada anteriormente (tipo difusão, modelo de Higuchi).

O mecanismo de liberação variou de acordo com a composição e a concentração de polímero nas matrizes.

## 7 REFERÊNCIAS

AIACHE, J. **Biodisponibilidade de Medicamentos**. Santiago: Universitária San Francisco, 1992, v.1, p. 219 – 227.

ALFREY, T. JR; GURNEE, E. F.; LLOYD, W. G. Diffusion in glassy polymers. **Journal of Polymer Science**, C12, p.249-261, 1966.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN Jr, L. V. **Farmacotécnica**: Formas de liberação farmacêutica e Sistemas de liberação de fármacos. São Paulo: Premier, 2000.

ARANTES, F. J. S.; SOTÉRIO, J.; MELCHIADES, F.G.; BOSCHI, A. O. **Desenvolvimento de metodologia para avaliação da fluidez de composições granulométricas**. (DEMa/UFSCar). <[http://www.propp.ufscar.br/publica/vicic/c\\_tecnologia/te119.html](http://www.propp.ufscar.br/publica/vicic/c_tecnologia/te119.html)>. acesso em 25 de out.2003.

BAICHWALL, A.; NEVILLE, D.A. Culturing innovation and enhancing medications using oral drug delivery. **Drug Delivery Technology**, v.2(3), p.65-68, 2002.

BAIRD, J. K., SANDFORD, P. A.; COTTRELL, I. W. Industrial applications of some new microbial polysaccharides. **Biotechnology**, v.1, p.778, 1983.

BAVEJA, S. K., RAO, R. K. V.; ARORA, J.; MATHUR, N. K.; VINAYAK, V. K. Chemical investigations of some galactomannan gums as matrix tablets for sustained drug delivery. **Indian Journal Chemical**, v.3, p.133-137, 1991.

BERTA, E.; HODI, K.; REVESZ, P.; MISETA, M.; SELMECZI, B. Use of galactomannan to produce hydrophilic matrix tablets. **Acta Pharm. Hung.** v. 64(1), p. 26-9, 1994.

BHARDWAJ, T. R.; KANWAR, M.; LAL, R.; GUPTA, A. Natural gums and modified Natural gums as sustained-release carriers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**. v. 26(10), p.1025-1038, 2000.

BILLA, N.; YUEN, K.-H. Formulation variables affecting drug release from xanthan gum matrices at laboratory scale and pilot scale. **AAPS Pharma Sci. Tech.**, v. 1 (4), 2000.

BILLA, N.; YUEN, K. H.; KHADER, M. A. A.; OMAR, A. Gamma – scintigraphic study of gastrointestinal transit and in vivo dissolution of a controlled release diclofenac sodium formulation in xanthan gum matrices. **International Journal of Pharmaceutics** v.201, p.109 – 120, 2000.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. **Analytical Biochemistry** v.72, p.248 -254, 1976.

BRESOLIN, T. M .B; SANDER, P. C.; REICHER, F.; SIERAKOWSKI, M. R.; RINAUDO, M. e GANTER, J. L. M. S. Viscosimetric studies on xanthan and galactomannan systems. **Carbohydrate Polymers**, v.33, p.131-138, 1997.

BRESOLIN, T. M. B. **Propriedades Físico químicas de Biopolímeros: xantana/galactomananas**. Tese de doutorado apresentada ao Curso de Pós Graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 1998.

BRESOLIN, T. M. B.; MILLAS, M.; RINAUDO, M.; GANTER, J. L. M. S. Xanthan – galactomannan interactions as related to xanthan conformations. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.23, p.263 – 275, 1998.

BRESOLIN, T. M. B.; MILLAS, M.; RINAUDO, M.; REICHER, F. e GANTER, J. L. M. S. Role of galactomannan composition on the binary gel formation with xanthan. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.26, p. 225 –231, 1999.

BRITISH **Pharmacopeia**, London: The Stationery Office, 2000.

BROWNSEY, G. J.; CAIRNS, P.; MORRIS, V. J. Studies on the mechanism of gelation for xanthan – galactomannan and xanthan – glucomannan mixed gels. In:**Gums and stabiliseres for the food industry 4**. Washington: IRL Press, 1987, p.157-173.

BRUNETON, J. **Elementos de fitoquímica e farmacognosia**. Espanha:Acribia,1991.

CABRAL, L. M.; SILVA, A. F.; PRADO, F. A. R. Evaluation of galactomannan extracted from *Prosopis juliflora* DC as a new excipient for pharmaceutical solid dosage forms. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 80(3/4), p.83-86, 1999.

CAIRNS, P.; MILES. M. J.; MORRIS, V. J. Intermolecular bonding of xanthan gum and carog gum. **Nature**, v.322, p.89, 1986.

CARDOSO, A. T. M. **Desenvolvimento do processo de obtenção de galactomanana em escala piloto a partir de sementes de bracatinga**. 1995. 143f. Tese (Mestrado em Tecnologia Química) – Setor de Tecnologia da Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

CARDOT, J. M. **Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética**. Quebec: Ciência e técnica, 1997.

CARVALHO, P. E. R. **Recomendações Silviculturais, potencialidades e uso da madeira**. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, Centro Nacional de Pesquisa de Florestas – Colombo – EMBRAPA- CNPF; Brasília: EMBRAPA – SPI, 1994 p.639.

CAVALCANTI, O. A. **Sistemas de liberação modificada de fármacos**, Módulo de farmacotécnica da Pós – Graduação em Ciências Farmacêuticas. UNIVALI, Fevereiro de 2001.

CAVALCANTI, O. A. **Polissacarídeos no desenvolvimento de filmes cólon** – específicos e de sistemas matriciais para liberação modificada: São Paulo, 1999. Dissertação (Doutorado em Produção e controle de produtos farmacêuticos), Depto. Curso de pós – graduação em Fármaco e Medicamentos – Universidade de São Paulo.

CHEETHAM, N. W. H., McCLEARY, B. V., TENG, G., LUM, F. Gel – Permeation Studies on Xanthan – Galactomannan Interactions. **Carbohydrate Polymers**, v. 6, p.257-268. 1986.

CHRISP, J. D. Galactomannan gum gels for explosive compositions and for textile or paper sizing. **Chemical Abstract**, v.67, p.92485 w, 1969.

CHRISTIANAN, M. A.; PUI-KAI, L. **Anal. Prof. Drug Subst.** New York: Academic Press, 1990, p. 123.

COLOMBO, P.; CATELLANI, P. L.; PEPPAS, N.A.; MAGGI, L.; CONTE, U. Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release. New dimensionless number to describe the swelling and release behavior. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v.88, p.99 – 109, 1992.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P.; DE ASCENTIIS, A.; PEPPAS, N.A. Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v.39, p.231 – 237, 1996.

CONTE, U.; COLOMBO, P.; GAZZANIGA, A.; SANGALLI, M. E.; LA MANNA, A. Swelling-activated drug delivery systems. **Biomaterials**, v 9, p. 489-493. 1988.

COX, P. J.; KHAN, K. A.; MUNDAY, D. L.; SUJJA-AREEVATH, J. Development and evaluation of a multiple-unit release dosage form for S (+)-ibuprofen: preparation and release kinetics. **International Journal of Pharmaceutics**, v.193, p.73-84, 1999.

CRAIG, D. Q. M.; KEE, A.; TAMBURIC, S.; BARNES, D. An investigation into the temperature dependence of the rheological synergy between xanthan gum and locust bean gum mixtures. **J. Biomater. Sci. Polymer Edn.**, v.8, n.5, p.377-389, 1997.

DÄR, A. **Tecnologia Farmacêutica**. 4ed. Zaragoza :Acribia, 1984.

DALBE, B. Interactions between xanthan gum and konjac mannan. In: **Gums and stabilisers for the food Industry**, v.6., p.201, 1992.

DEA, I. C. M.; MORRISSON, A. Chemistry and interactions of seed galactomannans. **Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry**, New York, v.31, p.241-312, 1975.

DEY, P.M. Biochemistry of plant galactomannans. **Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry**, New York, v.35, p.341-376, 1978.

DOUBLIER J. L.; LLAMAS G. Flow and viscoelastic Properties of Mixed Xanthan Gum + Galactomannan Systems. **Food Polym. Gels and colloids**, n.82, Cambridge, 1991.

DUBOIS, M., GILLES, K.A.; HAMILTON, J.K.; REBERS, P.A.; SMITH, F. Colorimetric method for determination of sugars and related substances. **Anal. Chem.**, v.28, p.350, 1956.

DÜRIG, T., FASSIHI, R. Guar-based monolithic matrix systems: effect of ionizable and non-ionizable substances and excipients on gel dynamics and release kinetics. **Journal of Controlled Release**. v. 80, p. 45-56, 2002.

DURSO, D. F. **Handbook of water soluble gums and resins**. New York: McGraw Hill,

1980.

EFENTAKIS, M.; KOUTLIS, A. Release of Furosemide from Multiple-Unit and Single-Unit Preparations Containing Different Viscosity Grades of Sodium Alginate **Pharmaceutical Development and Technology**, v.6(1), p.91 -98, 2001.

FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty – ninth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. Tech. Rep. Ser. Wld. Hlth.1986,n.733.

FARMACOPÉIA **Brasileira**, 4ed. São Paulo: Atheneu, 1998.

FARMACOPÉIA **Européia**, 3ed. Strasbourg:Conseil de L`Europe,1997.

GANTER, J. L. M. S. **Galactomanana de sementes de *Mimosa scabrella* (bracatinga)**, Curitiba, 1988. Dissertação de Mestrado em Bioquímica – Departamento de Bioquímica, UFPR.

GANTER, J.L.M.S.; CORRÊA, J. B. C.; SIERAKOWSKI, M. R.; REICHER, F. Galactomanna from the seeds of *Mimosa scabrella* (bracatinga):estruure and properties. **VI Polymer seminar (Sempol) Brasil-França, Proceedings**, Setembro, Rio de Janeiro, p. 169-179, 1988.

GANTER, J. L. M. S. **Estudo dos carboidratos de sementes de *Mimosa scabrella* (bracatinga). Análise Estrutural dos Oligossacarídeos e Propriedades Reológicas da galactomanana**. Curitiba, 1991. Tese de Doutorado em Bioquímica – Departamento de Bioquímica, UFPR.

GANTER, J. L. M. S.; MILAS, M.; CORRÊA, J. B. C.; REICHER, F.; RINAUDO, M. Study of solution properties of galactomannan from the seeds of *Mimosa scabrella*. **Carbohydrate Polymer**, v.17, p.171, 1992.

GANTER, J. L. M. S.; ZAWADSKI-BAGGIO, S.F.; LEITNER, S.C.S; SIERAKOWSKI, M. R.; REICHER, F. Structural studies of galactomannans from brasilian seeds. **J. Carbohydr. Chem.** New York, v.12 (6), p.753-767,1993.

GANTER, J. L. M. S.; HEYRAUD, A.; PETKOWICZ, C. L. O.; RINAUDO, M; REICHER, F. Galactomannans from Brazilian seeds: characterization of the oligossacarides produced by mild acid hydrolysis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.17 (1), p.13 – 19, 1995.

GANTER, J. L. M. S.; CARDOSO, A. T. M.; KAMINSKI,M.; REICHER, F. Galactomannan from the seeds of *Mimosa scabrella*: a scale – up process. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.21, p. 137 – 140. 1997.

GANTER, J. L. M. S. and REICHER, F. Water-soluble galactomannans from seeds of *Mimosaceae* spp. **Bioresource Technology**, v.68, p.55-62, 1999.

GARCIA, C. R.; SIQUEIROS, A.; BENET, L. Z. Oral Controlled Release Preparations *in*: **Pharm. Acta Helv.** 53 Nr. ¾, 1978.

GIBBONS, R. A. Polydispersity. **Nature**. London, v.2000, p.665, 1993.

GOODMANN e GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9.ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 1996, p.465.

GOHEL, M. C.; PATE, L.D.; MODL, C. J.; JOGANI, P. D. Teste de funcionalidade de um diluente co-processado contendo lactose e cellulose microcristalina. **Pharmaceutical Technology**, p.20-27. 2000.

GOHEL, M. C.; PANCHAL, M. K., A novel mathematical method for quantitative expression of deviation from zero-order drug release. **Pharmaceutical Technology**; Cleveland; sep. v. 25, p.62-74, 2001.

GOLDSTEIN, A M.; ALTER, E. N., SEAMAN, J. K. Guar gum. In: WHISTLER, R.L. **Industrial Gums**. New York: Academic Press, 1973, p.303.

GOYCOOLEA, F. M.; RICHARDSON, R. K.; MORRIS, E. R. Stoichiometry and conformation of xanthan in synergistic gelation with locust bean gum or konjac glucomannan: evidence for Heterotypic Binding. **Macromolecules**, v.28, p. 8308 – 8320, 1995.

GRAESSLEY, W. W. Viscoelasticity and flow in polymer melts and concentrated solutions. In: **Physical Properties of Polymers**. Washington: American Chemical Society, 1984, p.97.

HEILMANN, K. **Therapeutic Systems**, Pattern - Specific Drug Delivery: concept and development. Stuttgart: Thieme,1978.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.50, p.874-875, 1961.

HIR, L. A. **Farmácia Galênica**. Barcelona: Masson, 1995.

HIRSCH, S.; BINDER, V.; SCHEHLMANN, V.; KOLTER, K.; BAUER, K. H. Lauroyldextran and crosslinked galactomannan as coating materials for site-specific drug delivery to the colon, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** v.47 p.61-71, 1999.

HOGAN, J. E. **Drug Developmente and Industrial Pharmacy**, v.15, p.975,1989.

JANSSON, P. E.; KENNE, L.; LINDBEG, B. Structure of the polysaccharide from *Xantomonas campestris*. **Carbohydrate Research**,v.45,p.275,1975.

JANTZEN, G. M.; ROBINSON, JR. Sustained and controlled-release drug delivery systems. In: **Modern Pharmaceutics**. 3.ed. New York: Marcell Dekker, 1995, p.575 – 609.

KHALIL, E.; SALLAM, A. Interaction of Two diclofenac acid salts with copolymers of ammoniomethacrylate: effect of additives and release profiles. **Drug development and Industrial Pharmacy**, v.25, n.4, p. 419 – 427. 1999.

KORSMEYER, R. W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of**

**Pharmaceutics**, v.15, p.25-35, 1983.

KHULLAR, P.; KHAR, R.; AGARWAL, S.P. Evaluation of guar gum in the preparation of sustained-release matrix tablets. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.24 (11), p.1095-1099, 1998.

KRISHNAIAH, Y. S. R.; SATYANAARAYANA, S.; PRASAD Y. V. R.; RAO S. N. Evaluation of guar gum as a compression coat for drug targeting to colon. **International Journal of Pharmaceutics**, v.171, p. 137-146, 1998.

KRISHNAIAH, Y. S. R.; KARTHIKEYAN, R. S.; SANKAR V. G.; SATYANARAYANA V. Three-layer guar gum matrix tablet formulations for oral controlled delivery of highly soluble trimetazidine dihydrochloride. **Journal of Controlled Release**. v. 81, p. 45-56, 2002.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**. 3ed. Philadelphia: Lea e Febiger, 1986.

LAURENT, J.M.E.; PEDREIRA, M.R.O.; CARPANEZZI, O.T.B.; BITTENCOURT, S.M. Projeto FAO-GCP/BRA/025/FRA Convênio BRASIL/Paraná – FRANÇA – FAO. Melhoramento do Sistema Agroflorestal da bracatinga, Série Estudos Florestais nº6, EMATER, Curitiba – PR, 1990.

LE HIR, A. **Abrégé de Pharmacie Galénique**. 5 ed. Paris: Masson, 1986, 381p.

LEE, P.I. Kinetics of drug release from hydrogel matrices. **Journal of Controlled Release**, v.2, p.277-288, 1985.

LEE, P.I.; PEPPAS, N.A. Prediction of polymer dissolution in swellable controlled-release systems. **Journal of Controlled Release**, v.6, p.207-215. 1987.

LEITNER, S. C. S. **Estudo De Polissacarídeos da semente de *Stryphnodendron barbatimam* (Barbatimão)**. Curitiba, 1991. Dissertação de Mestrado em Bioquímica – Departamento de Bioquímica, UFPR.

LESCHZINER, C.; CEREZO, A. S. The structure of a galactomannan from the seeds of *Gleditsia triacanthos*. **Carbohydrate Research**, v.15, p.291-299, 1970.

LIBERALLI, C. H.; HELOU, J. H.; CIMINO, J. S.; DE OLIVEIRA, F.; ZAMUR, J. Farmacotécnica, São Paulo, 1972. **Apostila das aulas de Farmacotécnica Departamento de Farmácia**, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

LIMA, E. M. Propriedades reológicas aplicáveis à tecnologia de formas farmacêuticas sólidas . **Fármaco e medicamentos**, 2001.

LONGER, M. A.; ROBINSON, J.R. Sistema de liberación sostenida de drogas: in: GENARO, A. R. “**Remington Farmácia**”, 17 ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1995. v.2.

LLOYD, A. H; MURPHY, E. J.; ROSENBERGER, T. A. Separation of Neutral Lipids by High-Performance Liquid Chromatography: Quantification by Ultraviolet, Light Scattering and Fluorescence Detection, **Journal of Chromatography B**, 685, p.9-14, 1996.

LU, M. F.; WOODWARD, L.; BORODKIN, S. Xanthan gum and alginate based controlled release theophylline formulations. **Drug Development Industrial Pharmacy**, v. 17, p. 1987-2004, 1991.

LUCAS, E. F; SOARES, B.G.; MONTEIRO, E .C. **Caracterização de Polímeros: determinação de peso molecular e análise térmica**. Rio de Janeiro: E – papers, 2001.

LUCYSZYN, N. Galactomananas: **Novas fontes do biopolímero e aplicações na Indústria Alimentícia**. Curitiba, 1994. Dissertação de Mestrado em Tecnologia Química – Departamento de tecnologia Química, UFPR.

LUNDIM, L.; HERMANSSON, A. M. Supermolecular aspects of xanthan- locust bean gum gels base don rheology and electron microscopy. **Carbohydrate Polymer**, v.26, p. 129,1995.

MARTIN, A.; BUSTAMANTE, P.; **Physical Pharmacy: Physical chemical principles in the pharmaceutical sciences**. 4 ed. Philadelphia: Lea e Febiger, 1993.

MARTINDALE , **The Extra Pharmacopeia**. 31.ed. London: Pharmaceutical Press, 1996.

MAZUCHOWSKI, J. Z. In: Análise Técnico – Econômica do Sistema Agroflorestal da bracinga na Região Metropolitana de Curitiba. Projeto FAO-GCP/BRA/025/FRA Convênio BRASIL/Paraná – FRANÇA – FAO. EMATER, Curitiba – PR, 1990.

MAZUCHOWSKI, J. Z. **Exploração da bracinga: recomendações silviculturais serie extensão n.4**. EMATER, Curitiba – PR, 1989.

McCALL, T. W.; BAICHWALL, A.R. In vitro-in vivo correlation of TIMERx-metoprolol products. **Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.**, v.21, p.812-813. 1994.

MENJIVAR, J. A. **Use of gelation theory to characterize metal cross- linked polymer gels**. In: Water soluble Polymers. ACS Advances in Chemistry Series, 1986, v. 213, p.209.

MLLAS, M.; RINAUDO, M. Conformational investigation on the bacterial polysaccharide xanthan. **Carbohydrate Research**, v.76, p. 189 – 196. 1979.

MORRIS, E. R. Polysaccharide rheology and in mouth perception. In: STEPHEN, A.M. **Food Polysaccharides and their Application**, 1995, 654 p.

MUNDAY, D. L.; COX, P.J. Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydration, erosion and drug release mechanisms. **International Journal of Pharmaceutics**, v.203, p. 179-192, 2000.

NAVARRO, A.; BALLESTEROS, M. P. **STP Pharma Pratiques**, v. 4, p. 108, 1994.

NEWMAN, A. W. Micromeritics in: **Physical Characterization of Pharmaceutical Solids**.

v. 70, New York :Marcel Dekker, 1995.

NÜRNBERG, E.; RETTING, E. On the characterisation of hydrocolloidal slow-release tablets illustrated for the example “Danaden ® retard” tablets. **Drugs Made Germany**, v.17, p.26-32, 1974.

PALOMO, M. E.; BALLESTEROS, M. P.; FRUTOS, P. Diclofenac sodium microcapsules: in vitro testing considerations. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.23,n.3, p. 273 – 283, 1997.

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

PEPPAS, N. A.; SAHLIN, J. J. A simple equation for the description of solute release. III Coupling of diffusion and relaxation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 57, p.169 – 172, 1989.

PEPPAS, N. A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmacy and Biopharmacy**, v.50, p.27-46, 2000a.

PEPPAS, N. A.; HUANG, Y.; TORRES-LUGO, M.; WARD, J. H.; ZANG, J. Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medicin and biology. **Annu. Rev. Biomed. Eng.** ,v.2, p.2-29, 2000b.

PETERSON, G. L. A simplification of the Protein Assay Method of Lowry et al. Which is more Generally applicable. **Analytical Biochemistry**, v.83. p.346 – 356, 1977.

PETKOWICZ, C. L. O. **Biopolímeros da Semente de *Schizolobium amazonicum* (Pinho cuiabano): galactomananas e Arabinanas.** Curitiba, 1993. Dissertação de Mestrado em Bioquímica – Departamento de Bioquímica, UFPR.

PHARMACOPOEA **Helvetica**. 7ed. Berne: Département Federal de l’Intérieur, 1995, v.6.7.1.

PILLAY, V.; FASSIHI, R. In vitro modulaion from crosslinked pellets for site-specific drug delivery to the gastrointestinal tract I. Comparison of pH-responsive drug release and associated kinetics. **Journal of Controlled Release**, v.59, p. 229- 242. 1999.

PRASAD, Y. V. R; KRISHNAIAH, Y. S. R; SATYANARAYANA, S. In vitro evaluation of guar gum as a carrier for colon-specific drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v.51, p.281-287, 1998.

PRISTA, L.N.; ALVES,A.C.; MORGADO,R.M.R. **Técnica Farmacêutica e farmácia galênica**. 3.ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990. v.3.

PRISTA, L.N.; ALVES,A.C.; MORGADO,R.M.R. **Técnica Farmacêutica e farmácia galênica**. 4. ed. Lisboa: Edição da Fundação Calouste Gulbenkian, 1991. v.I.

RECHIA, C.G.V. **Estudo de Polissacarídeos da Semente de *Senna multijuga***, Curitiba,

1992. Dissertação de Mestrado em Bioquímica – Departamento de Bioquímica, UFPR.

REYNOLDS, J.E.F. Guar gum. In: REYNOLDS, J.E.F. **Martindale: the Extra pharmacopoeia**. 29. ed., London: The Pharmaceutical Press, 1989, p.391.

RINAUDO, M.; MILAS, M.; LAMBERT, F.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR investigation of Xanthan Gum. **Macromolecules**, v.16, n.5, 1983.

RINAUDO, M.; MILAS, M.; BRESOLIN, T.M.B.; GANTER, J.L.M.S. Physical properties of xanthan, galactomannan and their mixtures in aqueous solutions. **Macromol. Simp.**, v.140, p.115-124, 1999.

SANDERSON, G. R. The interactions of Xanthan Gum in Food Systems. **Prog. Fd. Nutr. Sci.**, v.6 p.77-87, 1982.

SEAMAN, J. K. Guar Gum e locust bean gum. In: **Handbook of Water Soluble Gums and Resins**. New York: Mc Graw – Hill, 1980.

SEGAL, M. S.; LEVINSON, L.; BRESNIK, E. Evaluation of therapeutic substances employed for the relief of bronchospasm. Vi. Aminophiline. **J. Clin. Invest.**, v. 28, p.1190. 1949.

SILVA, P. C. R. **Medidas de Curtose**. Aula Net n.18 Faculdade de ciências Econômicas de Vitória, Introdução à estatística Econômica. ><http://www.geocities.com/Paris/Rue/5045/2A18htm>, acessado em 20/10/2003.

SINCLAIR, G. W.; PEPPAS, N. A. Analysis of non – Fickian transport in polymers using simplified exponential expressions. **J. Memb. Sci.**, v. 17, p. 329 – 331, 1984.

STANIFORTH, J.N.; BAICHWALL, A.R. Synergistically interacting heterodisperse Polysaccharides: Function in achieving controlled drug delivery. **ACS Symp.** Ser. No. 520. Chapter 24, 327-350. 1993.

STRELITZKI, R.; REED, W. F. Automated batch characterization of polymer solutions by static light scattering and viscosimetry. **J. Applied Polymer Science**, v.73, p. 2359 – 2368, 1999.

SUJJA-AREEVATH, J.; MUNDAY, D.L.; COX, P.J.; KHAN, K.A. Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 207-217, 1998.

TAGER, A. Mechanical properties of polymer solutions of macromolecules. In: **Physical Chemistry of Polymers**. 2. ed., Moscou: Mir Publ., 1978, 652 p.

TALUKDAR, M. M ; PLAIZIER-VERCAMMEN, J. Evaluation of xanthan gum as a hydrophilic matrix for controlled-release dosage forms. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.19 (11), p. 1037-1046, 1993.

TALUKDAR, M. M.; MICHEL, A.; ROMBAUT, P.; KINGET, R. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled – release drug

delivery. I. Compaction and in vitro drug release behaviour. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v.129, p.233-241, 1996.

TALUKDAR, M. M.; VAN DEN MOOTER, G.; AUGUSTIJNS, P.; TJANDRA-MAGA, T.; VERBEKE, N.; KINGET, R. In vivo evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 169, p. 105-113, 1998.

TAVARES, G. A. **Estrutura e propriedades Físico – Químicas da Galactomanana de Sementes de *Cássia fastuosa*, Willd (Cássia)**. 1994. Dissertação de Mestrado em Bioquímica – Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Paraná, 1994.

THE PHARMACEUTICAL **CODEX**. 12.ed. Londres: The pharmaceutical press. 1994.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. XXII. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc. p.1573. 1990.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, USP 24/NF 19. United States Pharmacopeie and National Formulary Rockville:United States Pharmacopeial Convention, INC. 2000.

TOBYN, M. J.; STANIFORTH, J.N.; BAICHWAL, A.R.; McCALL, T.W. Prediction of physical properties of a novel polysaccharide controlled release system **International Journal of Pharmaceutics**, v.128, p. 113-122, 1996.

VARGAS, C. I.; GHALY, E.S. Kinetic release of teophylline from hydrophilic swellable matrices. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.25(9), p.1045-1050, 1999.

VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de libertação controlada – comprimidos matriciais hidrófilos. **Boletim da Faculdade de Farmacia**, Coimbra.v.12,n.2, p.17 – 87, jul/dez.1988.

VELASCO, M. V.; MUÑOZ-RUIZ, A.; MONDERO, M.C.;e JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M.R. Flow studies on maltodextrins as directly compressible vehicles. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, p. 1235 – 1243, 1995.

VOIGT, R. **Tratado de Tecnologia Farmacêutica**. Zaragoza: Acribia, 1982.

WANDE, A. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 2. ed., Washington: American Pharmaceutical Association, 1994.

WEBSTER, K. D. In Vitro Studies on the release of morfine – Sulfate Capsules. **International Journal of Pharmaceutical Componding**. v.3, n.5, p. 409-411,1999.

WELLS, J. I.; AULTON, M.E. Preformulation. In: AULTON, M.E. (ed) **Pharmaceutics the science of dosage form design**, p.223-253, 1996.

WONG, D.; LARRABEE, S.;CLIFFORD, K.;TREMBLAY, J.; FRIEND, DR. USP dissolution apparatus III (reciprocating cylinder) for screening of guar – based colonic delivery formulations. **Journal of Controlled Release** v.47, p.173-179, 1997.

WYATT, P. J. Light scattering and the absolute characterization of macromolecules.

**Analytical Chimica Acta**, Amsterdam: Elsevier, v.272, p.1 – 40, 1993.

YALPANI, M. Comercial polysaccharides: Recent trends and developments. In M. YALPANI. **Industrial Polysaccharides: Genetic Engineering Property, Relations and Application**. Amsterdam: Elsevier, v.3, p. 311,1987.

YANCIK, J. J.; SCHULZE, R.E.; RYDLUND, P.H. Blasting agents containing guar gum. **Chemical Abstract**, v. 76, p. 101828, 1972.

ZAWADZKI – BAGGIO, S.F. **Arabinana e Galactomanana de *Schizolobium parahybum*: Estudo de Biossíntese de Galactomananas**.1994 (Doutorado em Bioquímica) - Universidade Federal do Paraná.1994.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)