UNIVERSIDADE DO VALE DO ITAJAÍ

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

ROBERTA LAMIM

QUITOSANA E N-CARBOXIMETILQUITOSANA: DESENVOLVIMENTO DE BIOFILMES PARA APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS

Itajaí - 2006

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

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

QUITOSANA E N-CARBOXIMETILQUITOSANA: DESENVOLVIMENTO DE BIOFILMES PARA APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS

Roberta Lamim

Dedico este trabalho a Deus e a minha amada família, que durante todo este tempo me deram forças e incentivo para enfrentar este desafio.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me guiado por este longo caminho.

À minha orientadora e amiga Tania Mari Bellé Bresolin pela confiança, disposição e paciência. Você sempre será um exemplo de profissional para mim, é realmente uma honra tê-la como minha orientadora.

Ao meu marido Deivis Adrie Sardá, pelo incentivo e paciência durante essa etapa de minha vida.

À minha mãe Vanir F. Lamim, por ter sempre me mostrado o caminho da luz e nunca ter me deixado desanimar.

À minha amiga e companheira Daniela da Silva, que sempre esteve do meu lado durante a realização deste trabalho, me dando força e coragem para finalizá - lo.

Aos amigos do Lapam pelo grande apoio, e em especial aos meus companheiros incansáveis Aires e Giovanna pela grande ajuda com meus experimentos.

Ao amigo e parceiro de pesquisa Rafael Antelo Lopez pela grande colaboração.

Aos membros da banca interna Prof. Dr. Clóvis Antônio Rodrigues e Profa Dra. Ruth Meri Lucinda da Silva, pelo indispensável apoio e total disponibilidade para engrandecer meu trabalho.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Albuquerque Cavalcante que tão bem me acolheu em seu laboratório (UEM – Maringá-PR), colaborando com a obtenção e análise de filme isolado, inspirando-me a realizar este trabalho.

À amiga Denise Cordella da Blanver Farmoquímica Ltda, pelo grande apoio na obtenção dos comprimidos revestidos.

Ao Prof. Dr. Rilton Alves de Freitas, exemplo de dedicação, pelo grande apoio e colaboração em muitas fases deste trabalho.

À Profa Dra. Helena Maria Vilhelm e Dr. Gabrial Pinto de Souza do LACTEC-COPL pela colaboração na realização das análises térmicas.

Ao Prof. Elimar Ivan Rudek do Curso de Odontologia da Univali, pela colaboração com as análises de resistência mecânica.

As amigas Rosélia e Vania do PMCF pelo grande apoio e total disponibilidade.

Em todos os lugares por onde passei na execução de meu trabalho, muitas pessoas colaboraram prontamente. Portanto, quero expressar minha gratidão a todos que de uma forma ou de outra contribuíram para o sucesso deste trabalho.

“Deus permitiu a existência das quedas d'água para aprendermos quanta força de trabalho e renovação podemos extrair de nossas próprias quedas".
"O trabalho bem executado, traz-nos a alegria do dever cumprido."
(autor desconhecido)

QUITOSANA E N-CARBOXIMETILQUITOSANA: DESENVOLVIMENTO DE BIOFILMES PARA APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS

Roberta Lamim
Setembro/2006

Orientador: Tania M. B. Bresolin, Dra.
Área de Concentração: Produtos Naturais e Substâncias Bioativas.
Número de Páginas: 78

A quitosana (QTS) é um derivado hidrolizado da quitina, disponível comercialmente, com diversas aplicações industriais na área de biomateriais, alimentos, cosméticos e medicamentos. A QTS e a N-carboximetilquitosana (N-CMQ), entre outros derivados, têm sido estudadas quanto à propriedade de formação de filmes. Este trabalho visou a avaliação de formulações filmogênicas, contendo QTS, N-CMQ, com ou sem plastificantes (Glicerol-G ou PEG 400-PEG), para potenciais aplicações farmacêuticas dos respectivos filmes. O polímero original e derivatizado foram caracterizados (teor de proteínas e de carboidratos, grau de desacetilação da QTS e grau de substituição da N-CMQ, perda por dessecação, teor de cinzas, diâmetro médio de partícula, massa molar, análise termogravimétrica, espectro de IV e viscosidade). Foram elaboradas formulações contendo 1-2% de biopolímero, contendo plastificante (PEG ou G -15 % em relação ao polímero) e sem plastificante. Os filmes foram obtidos através do método de *casting* com secagem em estufa de ar circulante a 40°C, por 10 h. Os filmes (triplicata) foram analisados quanto ao aspecto, espessura, análise mecânica, transmissão de vapor d' água (TVA) e solubiidade. Foi obtido um valor de viscosidade de cerca de 140 mPa.s nas soluções contendo 1% de N-CMQ em água e 2% de QTS em ácido acético 2 % (v/v), solventes nos quais os respectivos polímeros são solúveis, demonstrando a maior viscosidade do derivado. De modo geral os plastificantes afetaram as propriedades dos filmes. Os filmes de QTS apresentaram aspecto mais resistente e amarelado, em comparação com os filmes de N-CMQ, incolores, ambos levemente opalescentes. Quanto à espessura, os filmes de QTS são mais espessos do que os filmes de N-CMQ e a adição de plastificantes, especialmente o G, aumentou a espessura dos filmes. Na avaliação das propriedades de resistência e taxa de transmissão de vapor dos filmes, os filmes de N-CMQ apresentaram menor capacidade de alongamento, porém maior resistência à ruptura, comparados aos filmes de QTS. Os filmes com plastificantes apresentaram menor força necessária para a ruptura e um aumento da elongação (%E), na seguinte ordem: G > PEG > filme sem plastificante. A adição dos plastificantes aumentou a saturação de água do filme (TVA), na seguinte ordem: G > PEG > filmes sem plastificantes, sendo mais pronunciado nos filmes de N-CMQ, provavelmente devido à formação de pontes de hidrogênio. A solubilidade dos filmes também foi afetada pela sua composição. As características evidendenciadas oportunizam diversas potenciais aplicações farmacêuticas dos filmes propostos. No caso da aplicação dos filmes estudados para o revestimento de comprimidos, os filmes contendo QTS e N-CMQ 1% contendo 15% de PEG apresentaram caracteristiscas mecânicas adequadas, sem excessivo

aumento da hidrofilicidade dos mesmos. Tais formulações foram aplicadas através da técnica de revestimento peliculado em comprimidos de captopril 25 mg. Porém, o estudo de estabilidade acelerada e em tempo real (6 meses) de núcleos de captopril 25 mg revestidos com filmes de QTS ou N-CMQ contendo PEG não proporcionaram proteção aos núcleos, com o aumento da degradação do fármaco a dissulfeto de captopril nos núcleos revestidos, especialmente com N-CMQ, revelando que estas formulações provavelmente exacerbaram a degradação deste fármaco pelo aumento da incorporação de umidade nos núcleos.

Palavras-chave: Filmes de quitosana e N-carboximetilquitosana; Caracterização física e físico-química; comprimido revestido; captopril, dissulfeto de captopril, estabilidade.

CHITOSAN AND N-CARBOXYMETHYLCHITOSAN: DEVELOPMENT OF BIOFILMS FOR PHARMACEUTICAL APPLICATIONS

Roberta Lamim
September/2006

Supervisor: Tania M. B. Bresolin, Dr.
Area of Concentration: Natural Products and Bioactive Substances.
Number of Pages: 78

Chitosan (Ch) is a commercially available hydrolyzed derivative of chitin, with many industrial applications in different areas, such as biomaterials, food, cosmetics and pharmaceuticals. Ch and N-carboxymethylchitosan (N-CMCh), among other derivatives, have been studied for their film-forming properties. This work seeks to evaluate the filmogenic formulation containing Ch and N-Ch, with or without plasticizers (Glycerol-G or PEG 400-PEG) for potential pharmaceutical applications of the respective films. The original polymer and derivative were characterized (protein and carbohydrate content, level of Ch deacetilation, level of N-CMCh replacement, loss on drying, ash content, film diameter, molar mass, thermogravimetric analysis, IV spectrum content and viscosity). Formula were elaborated containing 1-2% biopolymer, containing plasticizer (PEG or G- 15% in relation to the polymer) and without plasticizer. The films were obtained through the casting method, drying in a forced air circulation oven at 40°C for 10 hours. The films (in triplicate) were analyzed in terms of appearance, thickness, mechanical analysis, water vapor transmission (WVT) and solubility. A viscosity value was obtained of around 140 mPa.s for the solutions containing 1% of N-CMCh in water and 2% Ch in 2% acetic acid (v/v), solvents in which the respective polymers are soluble, demonstrating higher viscosity of the derivative. In general, the plasticizers affected the film properties. The Ch films presented a stronger, yellowish appearance, compared with the N-CMCh films, which are colorless. Both were slightly opalescent. In terms of thickness, the Ch films were thicker than the N-CMCh films, and the addition of plasticizers, particularly G, increased the thickness of the films. In the evaluation of the properties of strength and rate of water vapor transmission through the films, the N-CMCh films showed a lower stretching capacity, but greater resistance to rupture, than the Ch films. The films with more plasticizers required less force to rupture, but showed an increase in stretching (%E), in the following order: G > PEG > film without plasticizer. The addition of the plasticizers increased the water saturation of the film (WVT) in the following order: G > PEG > film without plasticizer, the most pronounced being the N-CMCh films, probably due to the formation of hydrogen bonds. The solubility of the films was also affected by their composition. The characteristics shown suggest various potential pharmaceutical applications of the proposed films. In the case of the application of the films studied for tablet coatings, films containing 1% Ch and N-CMCh containing 15% PEG present adequate mechanical characteristics, without an excessive increase in their hydrophilicity. These formulae were applied through the technique of film coating of 25mg captopril tablets. However, the accelerated stability and real time studies (6 months) of 25mg captopril tablets coated with Ch or N-CMCH films containing PEG

did not provide protection, and caused an increase in degradation of the drug to captopril disulphide in the coated tablets, particularly with the N-CMCh, showing that these formulae probably exacerbate the degradation of the drug, by increasing the incorporation of moisture.

Keywords: chitosan and N-carboxymethylchitosan Films; physical and physiochemical characterization; coated tablets; captopril disulphide; stability

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 Estrutura química da quitina e quitosana 20

Figura 02 Estrutura química da N-carboximetilquitosana..... 22

Figura 03 Estrutura química do captopril..... 29

Figura 04 Degradação do captopril..... 29

Figura 05 Plataforma com orifícios de Teflon®..... 39

Figura 06 Conjunto cúpula + água + filme no estudo de TVA..... 41

Figura 07 Espectro de IV da N-CMQ..... 49

Figura 08 Análise por gel Permeação com detectores de índice de refração (IR) em azul, e de espalhamento de luz (LS), em vermelho 49

Figura 09 Primeira derivada das curvas termogravimetricas para QTS (a) mistura (1:1) com Glicerol e (b) mistura (1:1) com PEG 51

Figura 10 Primeira derivada das curvas termogravimetricas para N-CMQ (a) mistura com Glicerol (1:1) e (b) mistura com PEG (1:1) 51

Figura 11 Comportamento de viscosidade de (a) QTS 1% em ácido acético 2% (v/v) e (b) N-CMQ 1 % em água, a 25°C, 80 s^{-1}..... 54

Figura 12 Filmes de QTS e N-CMQ. 1 e 2 equivalem a porcentagem de concentração dos polímeros; A = ausência de plastificantes, B = com plastificante PEG 400 (15% m/m em relação ao polímero) e C = com plastificante glicerol (15% m/m em relação ao polímero)..... 55

Figura 13 Transmissão de Vapor d'água (TVA = g/m^2/dia) dos filmes de N-CMQ 1%(A) TVA em função do tempo e (B) perda de peso em função do tempo..... 62

Figura 14 Transmissão de Vapor d'água (TVA = g/m^2/dia) dos filmes de QTS 1% (A) TVA em função do tempo e (B) perda de peso em função do tempo..... 62

Figura 15 Estudo de saturação dos filmes de (a) N-CMQ 1 %, (b) QTS 2% e (c) QTS 1% à 30°C/70 % UR..... 65

Figura 16 Comprimidos de captopril N (Núcleo), comprimidos captoril revestido com quitosana (QTS) e comprimidos captoril revestido com N-carboximetilquitosana (N-CMQ)..... 66

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 Formulações, concentração de polímero e presença de plastificante..... 39
Tabela 02 Fórmula padrão para obtenção dos núcleos de captopril 25 mg..... 43
Tabela 03 Propriedades da QTS comercial (UFSC)..... 47
Tabela 04 Propriedades da N-CMQ obtida em escala laboratorial..... 48
Tabela 05 Temperaturas de degradação e percentagens de perda de massa dos componentes isolados e em misturas 1:1 com os plastificantes..... 53
Tabela 06 Viscosidade dinâmica (η) das soluções poliméricas..... 54
Tabela 07 Principais características macroscópicas dos filmes com diferentes composições..... 56
Tabela 08 Valores das médias das espessuras dos filmes..... 57
Tabela 09 Tensão máxima e deformação na ruptura dos filmes..... 58
Tabela 10 Taxa de transmissão de vapor d' água e valores das perdas totais dos pesos das cúpulas com os filmes..... 61
Tabela 11 Percentual de dissolução dos filmes em H_20, HCl 0,1 M e Tampão pH 7,4..... 64
Tabela 12 Análise dos comprimidos de captopril com e sem revestimento nos tempo zero e final do estudo de estabilidade à 40 ± 2 °C / 75 ± 5%UR..... 69

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

G – Glicerol

N-CMQ – N-carboximetilquitosana

N-O-CMQ – N-O- carboximetilquitosana

PEG – polietilenoglicol

QTN - quitina

QTS – quitosana

TVA – Transmissão de vapor de água

UR – Umidade relativa

TGA – Análises Termogravimétricas

Tm – Temperatura média

CLAE – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

DMA – Análises térmicas- dinâmico-mecânicas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 15
2 OBJETIVOS 18
2.1 Objetivo Geral 18
2.2 Objetivos específicos 18
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 19
3.1 Sistemas Poliméricos Naturais 19
3.2 Quitina e seus derivados 19
3.3 Desenvolvimento de filmes 24
3.4 Papel dos plastificantes 25
3.5 Revestimento de comprimidos 26
3.6 Captopril – Fármaco modelo 28
3.7 Estudo de estabilidade 30
4 MATERIAL E MÉTODOS 32
4.1 Caracterização da QTS 32
4.1.1 *Determinação do grau de desacetilação da QTS* 32
4.1.2 *Perda por dessecação e cinzas sulfatadas* 33
4.1.3 *Determinação do teor de proteínas* 33
4.1.4 *Granulometria* 33
4.2 Obtenção da N-CMQ 34
4.3 Caracterização da N-CMQ 35
4.3.1 *Determinação do grau de carboximetilação* 35
4.3.2 *Espectroscopia de infravermelho (FT-IR)* 36
4.3.3 *Perda por dessecação e cinzas sulfatadas* 36
4.3.4 *Viscosidade intrínseca* 36
4.3.5 *Determinação da distribuição da massa molar* 37
4.3.6 *Granulometria* 37
4.3.7 *Solubilidade* 37
4.4 Desenvolvimento e avaliação dos filmes de QTS e N-CMQ 38
4.4.1 *Viscosidade Dinâmica das soluções filmogênicas* 38
4.4.2 *Preparação dos filmes* 38
4.4.3 *Avaliação Macroscópica* 40
4.4.4 *Determinação da Espessura* 40
4.4.5 *Análise de resistência mecânica* 40
4.4.6 *Estudo da Transmissão de Vapor d`água (TVA)* 40
4.4.7 *Dissolução dos filmes* 41
4.4.8 *Estudo de saturação dos filmes com a umidade* 42
4.4.9 *Análises Térmicas (TGA)* 42
4.5 Elaboração de comprimidos de captopril 43
4.6 Análise dos comprimidos de captopril 43
4.7 Revestimento dos comprimidos de captopril 45
4.8 Estudo de estabilidade 46
5 RESULTADOS 47
5.1 Caracterização da QTS 47
5.2 Caracterização da N-CMQ 48
5.3 Analise Termogravimétrica dos polímeros isolados e misturados aos plastificantes 50
5.4 Análise da Viscosidade dinâmica das dispersões filmogênicas 53
5.5 Características Morfológicas dos Filmes 55
5.6 Determinação da espessura dos filmes 57

5.7 Resistência Mecânica 57
5.8 Transmissão de Vapor d'Água 60
5.9 Dissolução dos filmes 63
5.10 Estudo de saturação dos filmes com a umidade ambiente 64
5.11 Estudo de estabilidade do captopril 25 mg revestidos com N-CMQ e QTS 66
6 CONCLUSÕES 70
REFERÊNCIAS 72

1 INTRODUÇÃO

A quitina (QTN) é o segundo biopolímero mais abundante na natureza, após a celulose (SHAHIDE; ARACHCHI; JEON, 1999). A quitosana (QTS) é um derivado hidrolizado da quitina, é a forma desacetilada desta, composta principalmente de glicosamina 2-amino-2-desoxi-D-glicose, possuindo diferentes classes de desacetilações podendo ser solúvel em soluções ácidas em virtude de sua natureza policatiônica. Além disso, pode ser quimicamente modificada por possuírem grupamentos amino livres presente ao longo da cadeia principal para obtenção de novos derivados solúveis em água (DELBEN; LAPASIN; PRICL,1989).

A N-carboximetilquitosana (N-CMQ) é formada a partir da carboximetilação da quitosana, que consiste na reação do grupo amino livre da QTS com ácido glioxílico, produzindo um composto solúvel, com grupamentos imino passíveis de sofrer redução com cianoborohidreto. Assim, é produzida uma variedade de N-carboximetilquitosanas, contendo grupos acetil, carboximetil e amino livres formados em proporções controladas pela reação entre a quitosana e o ácido glioxílico (MUZZARELLI et al., 1982).

O NIQFAR (Núcleo de Investigações Químico Farmacêuticas) do Curso de Farmácia, da UNIVALI, através de seu grupo de pesquisa em “Tecnologia Farmacêutica e Garantia da Qualidade” vem desenvolvendo estudos relacionados à obtenção, caracterização e aplicações de quitina, quitosana e seus derivados. Tais aplicações relacionam-se com o uso de QTN e QTS como suporte cromatográfico, na separação de biflavonóides de extratos vegetais (RODRIGUES et al., 2000), utilização do complexo QTS-Fe como ligante de fosfato no tratamento da hiperfosfatemia (BURGUER et al., 2001) e como possível agente de purificação na remoção de fosfato da água (FAGUNDES; BERNARDI; RODRIGUES, 2001; FAGUNDES et al., 2002), entre outros. Derivados da QTS, especialmente a N-CMQ também tem sido estudados quanto à sua caracterização físico-química (MIRANDA et al., 2003) e sua propriedade de formação de filme (MACHADO; FARIAS, 2003). Paralelamente, foram desenvolvidos estudos de avaliação do potencial tóxico agudo e crônico deste derivado, uma vez que somente os dados toxicológicos da QTS eram conhecidos.

pesqueira, avaliando sua capacidade de proporcionar estabilidade ao medicamento em questão, na forma de comprimidos revestidos.

Tais filmes poderiam representar uma alternativa tecnológica como revestimento isolante ou para proporcionar uma proteção física aos comprimidos contendo um fármaco altamente instável em presença de água, então, a permeabilidade do filme ao vapor de água deve ser determinada. Outro ponto bastante importante é a avaliação da elasticidade e da força tensil ou resistência à ruptura dos filmes. O teste de resistência tensil proporciona informações para a otimização do nível de aditivos da formulação (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Desenvolver filmes aquosos de quitosana e N-carboximetilquitosana para aplicações farmacêuticas incluindo o revestimento de comprimidos de captopril.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Obter e caracterizar N-CMQ a partir de QTS comercial;
- ✓ Elaborar filmes de QTS e N-CMQ na ausência ou presença de agentes plastificantes;
- ✓ Analisar os filmes isolados quanto às suas propriedades físicas e físico-químicas;
- ✓ Desenvolver o revestimento de núcleos de captopril 25 mg através da técnica de *film coating*, a partir de soluções filmogênicas de QTS e N-CMQ com plastificante;
- ✓ Avaliar da estabilidade de comprimidos de captopril 25 mg revestidos com os biofilmes.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Sistemas Poliméricos Naturais

Polissacarídeos naturais e seus derivados representam um grupo de polímeros largamente utilizados em formas farmacêuticas, sendo preferidos, em detrimento de polímeros sintéticos, devido à baixa toxicidade, baixo custo e disponibilidade (BHARDWAJ et al., 2000). Aliado a isto, a biodegradabilidade, características filmogênicas e facilidade de derivatização têm constituído um elemento de elevado interesse e destaque nas investigações voltadas à sua inclusão no grupo de excipientes farmacêuticos (VANDAMME et al., 2002). Observa-se que muitos destes representantes, atualmente, competem com sucesso, após muitos anos esforços para substituí-los, devido ao balanço entre economia e performance (BHARDWAJ et al., 2000).

Entre os polímeros de origem animal mais aplicados como excipientes no controle da liberação de fármacos pode-se citar a QTN e a QTS (BRESOLIN et al., 2003).

3.2 Quitina e seus derivados

A QTN é o segundo biopolímero mais abundante encontrado na natureza, depois da celulose, sendo um polímero linear composto por unidades de 2-acetamino-2-deoxi-β-D-glicose (~95%) e 2-amino-2-deoxi- β-D-glicose (~5%) ligados através de ligações β(1→4). Sua estrutura é semelhante à da celulose diferenciando-se pela ausência da hidroxila no C2. Sua função principal é manter a estrutura de crustáceos, insetos e alguns fungos (MAJETI; KUMAR, 2000).

A QTS (figura 01) também é um polímero linear, composto de unidades 2-amino-2-deoxi-β-D-glicose (60~100%) 2-acetamino-2-deoxi- β-D-glicose (0~50%), constituindo o principal derivado da QTN, podendo ainda ser produzida por alguns fungos. Do ponto de vista econômico, a principal fonte de QTS é a QTN, que pode ser obtida partir da desacetilação da segunda através de processo químico ou químico-enzimático (MAJETI; KUMAR, 2000).

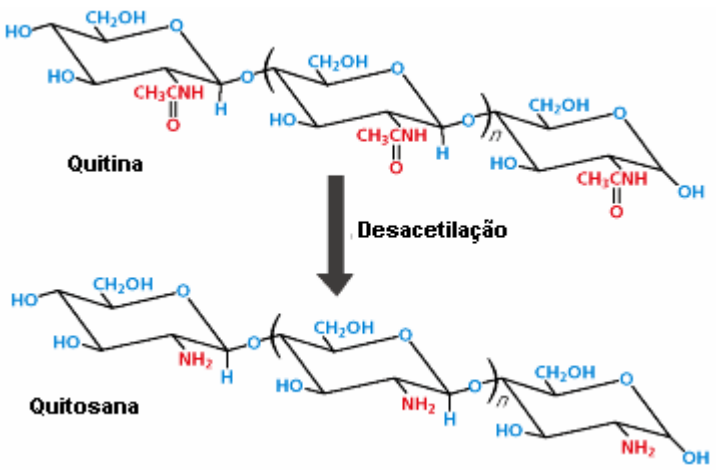


Figura 01 – Estrutura química da quitina e da quitosana.

Em um dos métodos de produção de QTS, a QTN bruta é desacetilada com hidróxido de sódio 40-50% a 110-115 ^{o}C. O grau de desacetilação é uma das características mais importantes da QTS, pois determina o conteúdo de grupos amino livres no polissacarídeo, diferenciando-o da QTN e influenciando principalmente em sua solubilidade. A QTN é insolúvel em ácidos fluídos, enquanto a QTS forma dispersão viscosa neste meio (PETER, 1995). A QTS é insolúvel em água, em solventes orgânicos e em bases, mas é solúvel na maioria das soluções de ácidos orgânicos, quando o pH destas soluções é menor que 6 (MUZZARELI, 1973).

A QTS apresenta propriedades de interesse na área de biomateriais e de produtos farmacêuticos (FELT; BURI; GURNY, 1998), tais como baixa toxicidade (DL50 de 16 g.Kg^{-1}, v.o, em estudos *in vivo*, utilizando camundongos), biodegradabilidade e ausência de alergenicidade; apresenta atividade anticoagulante, antifúngica, antimicrobiana, entre outras (ARAI; KUNUMAKI; FUGITA, 1968).

O caráter catiônico da QTS, a insolubilidade em água e solubilidade em meio ácido além da propriedade de formar filme, permitem a sua utilização em sistemas de liberação controlada de fármacos (BRESOLIN et al., 2003).

Na preparação de comprimidos, a QTS pode ser empregada na compressão direta, como diluente, aglutinante, lubrificante e desintegrante. Contudo, a sua aplicação é limitada pela falta de propriedades de fluidez e compressibilidade. A

mistura da QTS com outros excipientes convencionais, como o manitol, lactose ou amido, melhoram a fluidez das misturas de pós (SINGLA; CHAWLA, 2001).

ILango et al. (1999) observaram que comprimidos contendo 1,3 e 5,0 % de QTS, como aglutinante, comportaram-se como sistemas de liberação controlada empregando o ibuprofeno como fármaco modelo. Nos estudos *in vivo*, com cães, foi observado que esta matriz mantém os níveis de ibuprofeno no sangue constante durante 11 horas. Onal e Zilnioglu (2002) prepararam microcápsulas de QTS e alginato para a administração oral da insulina e, neste caso, foi empregado o glutaraldeído para aumentar a resistência do sistema e os resultados foram comparados com as microcápsulas preparadas sem glutaraldeído. O sistema preparado com glutaraldeído mostrou ser mais eficiente na proteção gástrica da insulina, uma vez que as microcápsulas mantiveram a sua integridade quando mantida em solução de pH 1,2.

Sinha e Kumria (2002) empregaram a QTS como aglutinante, na preparação de comprimidos para liberação colônica de fármacos. Os resultados mostraram que os comprimidos preparados com 3 % de QTS liberaram apenas 12,5 % de indometacina nas 5 horas iniciais, revelando que este polímero pode ser utilizado como aglutinante para liberação de fármacos insolúveis em água, na região do colo.

Filmes de QTS podem ser empregados no revestimento de comprimidos e cápsulas. Normalmente, os comprimidos são revestidos com filmes formados pela evaporação de solução de QTS dissolvida em ácido acético. A resistência do filme depende da temperatura e do tempo de secagem do comprimido. Foi observado que o comportamento de liberação da teofilina (fármaco modelo) não depende da temperatura de secagem (NUNTHANID et al., 2002). A QTS tem sido empregada na preparação de cápsulas revestidas com polímeros entero-resistente para a liberação colônica de fármaco. Tozaki et al. (1997) utilizaram cápsulas de QTS revestida com ftalato de hidroximetilpropilcelulose para a administração de insulina via oral. Os resultados mostraram que as cápsulas passaram intactas pelo estômago e pelo intestino delgado, observando-se o efeito hipoglicemiante, em ratos tratados com as cápsulas, no período de 6 a 16 horas após a administração. Yamamoto et al. (2000) e Tozaki et al. (2002) empregaram o mesmo sistema para a liberação de fármacos anti-inflamatórios usados no tratamento de colite ulcerativa. As cápsulas atingiram o intestino grosso dos ratos 3,5 horas após a sua administração. A ausência de ácido 5-aminosalicílico na mucosa gástrica e no intestino delgado mostrou que as cápsulas

passaram intactas pelo estômago, indicando que as cápsulas são eficientes para a liberação do ácido 5-aminosalicílico no intestino grosso. Também foi observada uma aceleração na cura de ratos com colite ulcerativa induzida pelo trinitrobenzenosulfonato de sódio.

A N-CMQ (Figura 02) é um derivado da QTS, que também apresenta grupamentos acetatos, tendo característica de polieletrólito negativo. Quimicamente é uma glicana $\beta(1\rightarrow4)$, de unidades 2-amino-2-desoxi-D-glucose e 2-carboxi-amino-2-desoxi-D-glucose, sendo solúvel em água (PETER, 1995).

A N-CMQ é formada a partir da carboximetilação da QTS, que consiste na reação do grupo amino livre da QTS com ácido glioxílico, produzindo um gel solúvel, com grupamentos imino que sofrem redução com cianoborohidreto. Assim, é produzida uma variedade de N-CMQ, contendo acetil, carboximetil e grupamentos amino livres formados em proporções controladas pela reação entre a QTS e o ácido glioxílico (MUZZARELI et al., 1982).

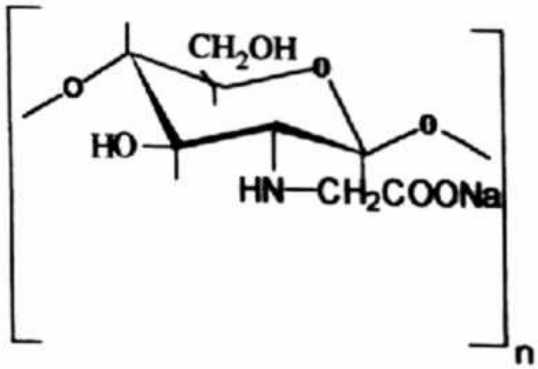


Figura 02 – Estrutura química da N-carboximetilquitosana

Para sintetizar a N-CMQ solúvel em água, deve haver uma razão equimolar entre o ácido glioxílico e o grupo amino. Quando um excesso de ácido glioxílico é usado obtém-se N-CMQ insolúvel. Isto ocorre pela presença da função aldeído que é altamente reativa (MUZZARELI; IIARI; PETRALURO, 1994).

O ácido glioxílico (HO_2CCHO), por possuir dois átomos de carbono na forma carbonila, é usado em síntese orgânica, especialmente no campo farmacêutico. Quando o ácido glioxílico é adicionado à suspensão aquosa de quitosana, esta é imediatamente dissolvida formando um gel com valores de pH de cerca de 3,9

aumentado para 4,5, com hidróxido de sódio formando N-(carboximetillideno)-quitosana. O pH de 4,5 é favorável à formação de iminas em temperatura ambiente. Esta base de schiff é então reduzida com cianoborohidreto de sódio, resultando na N-CMQ, um pó branco solúvel em água em todos os valores de pH. Uma série de N-CMQ pode apresentar vários graus de acetilação e devido a alta reatividade é inevitável sua di-substituição (MUZZARELI et al, 1982; MUZZARELI; IIARI; PETRALURO, 1994).

Devido às condições moderadas de preparo (meio aquoso neutro e temperatura ambiente), disponibilidade de reativos (ácido glioxílico, QTS e agente redutor) e rapidez do processo, a N-CMQ pode ser facilmente obtida. Pode ser preparado a partir de uma variedade de QTS, de diferentes tamanhos moleculares, distribuição de peso molecular e graus de desacetilação. As condições de preparação não degradam o polissacarídeo nem alteram o grau de acetilação, portanto a reação é rápida e completa (MUZZARELLI et al., 1982).

A N-CMQ não é somente solúvel em água, mas possui propriedades químicas, físicas e biológicas únicas, tais como, elevada viscosidade, grande volume hidrodinâmico, baixa toxicidade, biocompatibilidade e capacidade de formação de filme, o que a torna uma opção atraente no uso em produtos alimentícios e cosméticos (MUZZARELI, 1988; PAVLOV et al., 1998). Podem ser citadas outras funções para este polímero, tais como: floculação e coagulação no processamento de alimentos, recuperação de íons de metais pesados em resíduos de água, aplicações biotecnológicas e biomédicas (MUZZARELI et al., 1982).

Apesar das várias potenciais aplicações da N-CMQ, muitas em conseqüência da similaridade e das vantagens em relação ao polímero de origem, há poucos dados na literatura sobre este derivado, sendo suas propriedades físico-química avaliadas (MONAGAS et al., 1998; MIRANDA et al., 2003).

Foi avaliada a toxicidade aguda oral (dose única) da N-CMQ obtida conforme metodologia utilizada neste trabalho. Neste estudo não foram encontrados alterações ou danos atribuídos à administração da N-CMQ e a sobrevivência de 100% dos animais em doses de 2000 mg/kg indica que este pode ser considerado como “sem classificar” quanto à toxicidade e que, por analogia, a sua DL50 por via oral é superior a este valor (LOPES et al., 2005).

3.3 Desenvolvimento de filmes

As formulações dos filmes podem ser submetidas a um processo de triagem preliminar por aspersão ou por espalhamento. Os filmes podem ser obtidos por espalhamento sobre várias superfícies, tais como, t

coalescência das partículas poliméricas resultante da evaporação da água. A temperatura e evaporação da água são considerados os principais fatores que afetam as propriedades dos filmes dos materiais de revestimento. A coalescência ocorre de forma mais eficiente com evaporação do solvente na temperatura mínima de formação do filme (OBARA, 1995).

Os filmes podem ser submetidos aos testes de permeabilidade ao vapor de água, avaliação da elasticidade e da força tensil ou resistência à ruptura dos filmes. O teste de força tensil ou resistência a ruptura dos filmes, é indicado quando se pretende avaliar o efeito da variação da concentração de uma série de plastificantes, ou de outros aditivos, sobre o efeito em estudo. As composições de revestimento que dão origem a filmes quebradiços devem ser plastificadas para se conseguir obter um filme mais flexível que seja aceitável para o revestimento dos comprimidos. (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

3.4 Papel dos plastificantes

Os plastificantes são comumente empregados para melhorar a qualidade dos filmes poliméricos de interesse farmacêutico. Eles atuam normalmente através da diminuição da força tensil, aumento do alongamento e flexibilidade dos filmes. A adição de plastificantes adequados é primordial para eficiente performance do processo de revestimento para a maioria dos polímeros disponíveis no mercado (SATTURWAR et al., 2003).

À medida que o solvente é removido, a maioria dos polímeros tendem a empacotar-se. A escolha do plastificante depende da capacidade desse material para solvatar o polímero e alterar as interações entre as cadeias do polímero. Quando os plastificantes são usados na proporção correta em relação ao polímero, estes materiais conferem flexibilidade ao polímero por libertarem a rigidez das suas cadeias. O tipo de plastificante e a proporção usada em relação ao polímero podem ser otimizados para se alcançar as propriedades desejadas aos filmes. Deve-se levar em consideração que a viscosidade do plastificante influencia a formulação final do revestimento, em particular o seu efeito sobre a permeabilidade do filme, a adesividade, a flexibilidade, a solubilidade, o sabor, a toxicidade, a compatibilidade

com outros da solução de revestimento e a estabilidade do filme e do produto revestido final (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

Alterações na velocidade de secagem ou o uso de temperaturas elevadas podem alterar a influência do plastificante no processo de revestimento. A maioria dos polímeros que formam os filmes só tolera uma pequena quantidade de aditivos e, para além desse limite, as propriedades do filme são afetadas adversamente. A concentração de um plastificante é expressa em relação ao polímero que precisa ser plastificado. Os níveis de plastificante recomendados variam de 1 e 50 %, em massa do polímero. Com o aumento do interesse em sistemas para revestimento dispersos em água, podem ser usados plastificantes hidrossolúveis (ex. polietilenoglicol). Para que o plastificante externo seja eficaz ele deve ser solúvel no sistema de solventes usados. O plastificante e o polímero têm que estar pelo menos parcialmente dissolvidos ou serem miscíveis um no outro (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

A adição de PEG em filmes de QTS proporcionou maior biocompatibilidade ao material, através da análise de adsorção de proteína por metodologia de imunoensaio, dessorção, dicroísmo circular, espectroscopia de IV e cultura de células (ZHANG et al., 2002).

3.5 Revestimento de comprimidos

O revestimento de comprimidos consiste na aplicação de um material sobre a superfície externa de um comprimido com a intenção de conferir benefícios e propriedades à forma farmacêutica em relação à não-revestida (HOGAN, 2005).

Os comprimidos são revestidos por inúmeros motivos, inclusive: proteção do princípio ativo contra a exposição destrutiva ao ar e/ou umidade; mascarar sabor do fármaco quando é deglutido; proporcionar características especiais de liberação do fármaco; melhorar a estética e proporcionar peculiaridades distintivas ao produto. O processo de revestimento com película proporciona um revestimento fino e liso, com um material que se assemelha ao plástico dando maior resistência física aos comprimidos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

O revestimento de fármacos constitui uma adaptação dos métodos de conservação de alimentos e, as publicações francesas do século XVII descrevem o revestimento como uma forma de mascarar o sabor desagradável de fármacos. Os

princípios do revestimento de comprimidos são relativamente simples e consistem na aplicação de uma formulação de revestimento a comprimidos submetidos à fluidização com o uso concomitante de ar aquecido para facilitar a evaporação do solvente. A distribuição do revestimento é acompanhada pelo movimento perpendicular dos comprimidos (bacia de revestimento) ou verticalmente (revestimento por fluidização) à aplicação do material de revestimento (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

O sistema de solvente utilizado para formação do filme na superfície do comprimido, tem um papel importante no processo de revestimento. Dependendo da solubilidade, o polímero pode ser dissolvido em água, solvente orgânico ou mistura de ambos (RITTHIDEJ; PHAECHAMUD, 2003). As formulações típicas de película para revestimento com base aquosa são formadas de polímero formador de película (7-18%), plastificante (0,5-2,0%), corante, opacificante (2,5-8%) e veículo (água, para fazer 100%) (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

Para assegurar a facilidade de aplicação, estas formulações não devem ser nem muito viscosas, nem muito líquidas. Tem sido relatado que soluções com viscosidade de 125 mPas são ideais para o revestimento de comprimidos (RITTHIDEJ; PHAECHAMUD, 2003). A formação de filmes a partir de soluções é um processo relativamente simples. As gotículas do “spray” devem ser capazes de se espalhar na superfície do comprimido formando um filme homogêneo, contudo, a solução deve ser borrifada com cuidado (BAUER et al., 1998).

O revestimento peliculado envolve a deposição, normalmente por meio de um método de aspersão, de uma fina película de polímero ao redor do núcleo comprimido. O líquido de revestimento (solução ou suspensão) contém um polímero em um meio líquido apropriado, junto com outros adjuvantes, como pigmentos e plastificantes. Essa solução é aspergida sobre leito misturado de comprimidos em rotação ou leito fluidizado. As condições de secagem permitem a remoção do solvente, de modo a deixar um depósito do material de revestimento ao redor do núcleo (HOGAN, 2005).

A maioria dos processos de revestimento recorre a um de três tipos de equipamento: 1) uma bacia de revestimento tradicional, 2) uma bacia de revestimento perfurada ou 3) um equipamento de leito fluidizado (suspensão em ar). A evolução que tem ocorrido tem sido na direção de uma maior eficácia energética, de sistemas automatizados para diminuírem o tempo total de revestimento e reduzir

a intervenção do operador no processo de revestimento (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

O sistema de bacias perfuradas consiste num tambor perfurado ou parcialmente perfurado que gira sobre o seu eixo horizontal numa câmara fechada. Á medida que a bacia de revestimento roda, as barras deflectoras introduzidas no leito dos comprimidos possibilitam a passagem do ar seco através desse leito de comprimidos, fluidizando-o. A exaustão do ar é feita pela parte posterior da bacia através de um tubo de exaustão. A solução de revestimento é aplicada à superfície da bacia de rotação através de bicos de aspersão que se encontram posicionados dentro da bacia. A utilização de sistemas de atomização para aspergir o revestimento sobre os comprimidos produz rápida e melhor distribuição da solução ou suspensão. As bacias perfuradas são sistemas de secagem eficientes com uma grande capacidade de revestimento podendo ser completamente automatizadas para revestimento pelicular (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

De modo geral, os polímeros deverão possuir uma baixa viscosidade na concentração requerida. Isso permitirá uma aspersão fácil e livre de problemas durante o processo industrial, utilizando equipamentos de revestimento peliculado. Os comprimidos devem apresentar um revestimento contínuo de filme polimérico e uniformidade de cor. Não deverá ocorrer abrasão dos núcleos nem fenômeno de desprendimento da parte superior do núcleo. O comprimido deverá cumprir com as exigências relativas ao produto final e com toda exigência estabelecida pelos principais compêndios oficiais (HOGAN, 2005).

3.6 Captopril – Fármaco modelo

O captopril é um fármaco muito utilizado no tratamento da hipertensão arterial, podendo ainda ser utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, por ter ação vasodilatadora. Corresponde à D-2-metil-3-mercapto-propanol-L-prolina (Figura 03). Foi o primeiro inibidor do sistema renina angiotensina a ser introduzido na terapêutica. O captopril é encontrado comercialmente na forma de comprimidos com 12,5, 25 e 50 mg de fármaco (KOROLKOVAS, 1998).

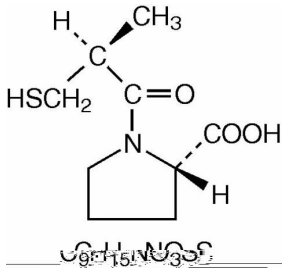


Figura 03 – Estrutura química do captopril (CONNORS; AMIDON; STELLA, 1986)

O captopril puro em sua forma sólida apresenta considerável estabilidade, mas quando misturado a excipientes que liberam a umidade e armazenados sob circunstâncias de umidade e temperatura elevadas pode ocorrer a sua degradação. Este fármaco apresenta elevada susceptibilidade a degradação oxidativa. Temperatura e umidade elevadas promovem a sua degradação, com conseqüente formação de seu produto de degradação, o dissulfeto de captopril, em um complexo mecanismo, envolvendo a função tiol, onde ½ mol de O_2 é suficiente para degradar 2 mols de captopril (Figura 04). A reação de degradação do captopril segue aparentemente cinética de ordem zero. O captopril é mais estável em soluções ácidas do que em soluções básicas. A oxidação é catalisada por íons metálicos sendo o cobre e ferro os principais catalizadores. Cobre e ferro são os contaminantes mais comumente encontrados nas formulações sendo que equipamentos de produção, utensílios e embalagens podem ser a fonte da contaminação. O efeito catalítico dos íons metálicos pode ser prevenido através da adição de edetato de sódio, um agente quelante (CONNORS; AMIDON; STELLA, 1986).

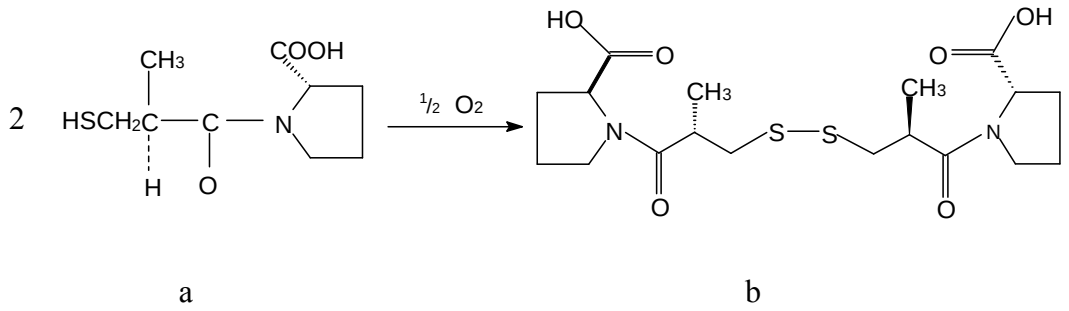


Figura 04– Degradação do captopril: a = captopril; b = dissulfeto captopril (CONNORS; AMIDON; STELLA, 1986)

3.7 Estudo de estabilidade

Uma vez feita a triagem inicial das variáveis da formulação, esta deve ser estudada nas condições em que vai ser usada no revestimento de comprimidos. Devem ser feitos estudos de estabilidade sobre comp

UR ± 5% UR. O estudo deve ser realizado com o produto em sua embalagem primária e a freqüência dos ensaios deve ser de 0, 3 e 6 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para os demais ensaios deve ser apresentado estudo aos 6 meses comparativo ao momento zero (BRASIL, 2005).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Caracterização da QTS

4.1.1 *Determinação do grau de desacetilação da QTS*

A determinação do grau de desacetilação da QTS, medido através do teor de grupos NH_2 presentes na molécula, foi realizado através do método de primeira derivada da espectrofotometria de UV descrito por Tan et al. (1998), utilizando espectrofotômetro Ultra violeta (1601 PC, Shimadzu). Este método necessita de uma pequena quantidade de amostra, utilizando reagentes simples e permitindo economia de tempo na determinação sensível de concentrações de N-acetilglucosamina em valores tão baixos quanto 0,5 μg/mL em ácido acético 0,01 M (KHAN et al., 2002).

Neste método, a QTS (amostra) e a N-acetil-glucosamina - NAG (substância de referência) foram dissolvidas em ácido acético 0,01 M. Para verificar a interferência deste solvente no espectro de absorção das amostras, foram preparadas três soluções de ácido acético em diferentes concentrações (0,01; 0,02 e 0,03M) e determinado o perfil de absorção destes solventes.

Todos os perfis foram traçados como primeira derivada da absorbância por comprimento de onda, fazendo-se a leitura a cada 1 nm na faixa de 190 a 250 nm, numa velocidade de 30 nm/min e caminho óptico de 1 cm.

Através da sobreposição do espectro das três concentrações de ácido acético, foi observada a convergência dos espectros para um ponto comum e o comprimento de onda onde se localiza este ponto comum é chamado de ponto zero para a análise e quantificação da NAG.

Para determinação do grau de desacetilação da amostra de QTS foi necessária a obtenção da curva de calibração da NAG. Para isto, foram preparados soluções de NAG, em ácido acético 0,01 M em diferentes concentrações: 0,005; 0,01; 0,015; 0,02; 0,025; 0,03; 0,035 e 0,04 mg/mL. Para esta análise foram usadas 5 replicatas de cada concentração. Todos os espectros foram sobrepostos em um diagrama e a altura do pico de cada concentração de NAG analisada foi medida acima do ponto zero para o ácido acético (202 nm).

A amostra de QTS foi previamente dissolvida em ácido acético 0,01M na concentração de 5 mg/mL, desta solução foi retirada uma alíquota de 1 mL e diluída em 100mL de ácido acético 0,01M, tornando a concentração 0,05 mg/mL. Seu espectro de absorção no UV foi determinado na mesma faixa (202 nm) e avaliado. A determinação da proporção de grupos NAG na amostra foi realizada a partir da curva de calibração descrita acima em percentual e o grau de desacetilação foi calculado descontando-se o % de NAG de 100.

4.1.2 *Perda por dessecação e cinzas sulfatadas*

A perda por dessecação foi determinada através de balança de secagem por infravermelho (LJ16, Mettler Toledo) utilizando-se alíquotas de 500 mg, até massa constante. O teor de cinzas sulfatadas foi determinado conforme Farmacopéia Brasileira (1988), utilizando mufla (Q-317D24, QUIMIS) a 800°C.

4.1.3 *Determinação do teor de proteínas*

As dosagens de proteínas foram realizadas através do método de Bradford (1976), utilizando-se como padrão albumina bovina.

4.1.4 *Granulometria*

A análise de granulometria foi realizada seguindo o método de tamisação, onde um conjunto de tamises de tamanho escolhido são previamente pesados e colocadas um sobre o outro sobre agitador de tamises para análise granulométrica, na seguinte ordem: 325, 200, 170, 80, 60, 35 e 20 µm de abertura de malha. Em seguida foram adicionados cerca de 5 g de amostra sobre o tamis superior e promovida a agitação durante 15 minutos. Após o término da agitação, os tamises foram pesados com a amostra e foi determinado o percentual retido. Foram elaborados gráficos de % retido em função da abertura de malha e o pó foi classificado de acordo com a Farmacopéia Brasileira (1988). Com base nestes valores também foi calculado o diâmetro médio do pó, segundo a equação 1, onde a abertura média (µm) é calculada para cada dois tamises (ANSEL; POPOVICH; ALLEN, 2000).

$d_{médio}=\sum(\%retida) \times (abertura\ média)/100$ Equação 01

4.2 Obtenção da N-CMQ

Os lotes de N-carboximetilquitosanas (N-CMQ) foram produzidos segundo modificações na metodologia descrita por Muzzarelli et al. (1982), onde em 10 g de quitosana (QTS), cedida pelo Departamento de Ciências e Tecnologia de Alimentos da UFSC, foram adicionados 5,75 g de ácido glioxílico com posterior diluição em 1300 mL de água destilada, levando-se as soluções a agitação mecânica por 48 horas, na temperatura ambiente. Logo após, ajustou-se o pH para 4,00 com auxílio de solução de hidróxido de sódio 1M, e com o auxílio de um funil de separação gotejou-se 100 mL de solução de borohidreto de sódio a 2% mantendo o sistema sob agitação mecânica por mais 24 horas, na temperatura ambiente. A N-CMQ foi precipitada, sob agitação, com 4 volumes de álcool etílico absoluto PA. Quando ocorreu a precipitação suspendeu-se a agitação e deixou-se decantar, resfriando a suspensão em banho de gelo, até atingir 20 °C. Retirou-se o excesso de álcool etílico absoluto e filtrou-se o polímero com tecido nylon®. A N-CMQ, então foi secada em estufa a vácuo a 40°C, por 6 h e mantida em dessecador. O ácido glioxílico foi acrescentado ao polissacarídeo, reagindo com o grupamento amino livre da quitosana em solução aquosa, produzindo um gel solúvel com grupamentos imino que sofreram redução pela adição de borohidreto de sódio. Posteriormente foi adicionado etanol absoluto para promover precipitação do biopolímero e posterior obtenção do resíduo seco de N-CMQ.

A N-CMQ também foi produzida em maior escala (100 g) visando obtenção do derivado em quantidade suficiente para revestimento dos núcleos de captopril. Para o aumento de escala foi utilizado tanque de aço inoxidável de 25 litros onde inicialmente foi adicionado 13 litros de água purificada e 115 g de ácido glioxílico 50 % e deixado em agitação mecânica por 15 minutos para homogeneização. Foi adicionado lentamente 100 g de QTS e deixado em agitação mecânica por 48 horas, na temperatura ambiente. Logo após, ajustou-se o pH para 4,00 com auxílio de solução de hidróxido de sódio 1M, e com o auxílio de um funil de separação gotejou-se 1000 mL de solução de borohidreto de sódio a 2% mantendo o sistema sob agitação mecânica por mais 24 horas, na temperatura ambiente. A solução foi

filtrada em tamis de 35 mesh resultando em rendimento de 13,6 litros. A solução filtrada foi transferida para um balde de 100 litros e imerso em banho de gelo. A N-CMQ foi precipitada, sob agitação, com 4 volumes de álcool etílico absoluto PA. Quando ocorreu a precipitação, suspendeu-se a agitação e deixou-se decantar, resfriando a suspensão em banho de gelo, até atingir 20 °C. Retirou-se o excesso de álcool etílico absoluto e filtrou-se o polímero com tecido nylon®. A N-CMQ, então foi secada em estufa de circulação a 40°C, por 24 h e mantida em dessecador. O tempo de secagem foi superior devido o grande volume de derivado obtido.

4.3 Caracterização da N-CMQ

4.3.1 *Determinação do grau de carboximetilação*

A determinação do % de grupamento carboxil na amostra de N-CMQ foi

4.3.2 *Espectroscopia de infravermelho (FT-IR)*

A N-CMQ obtida foi caracterizada por espectroscopia de IV utilizando aparelho FTIR (MB – 100, Bomen), através do método de pastilha de KBr.

4.3.3 *Perda por dessecação e cinzas sulfatadas*

A perda por dessecação e o teor de cinzas sulfatadas foi determinado conforme descrito para a QTS, item 4.1.2.

4.3.4 *Viscosidade intrínseca*

A viscosidade intrínseca-[η] da N-CMQ foi determinada dissolvendo-se o polímero em NaCl 0,1 M, na faixa de 0,1 a 0,7 mg/mL, em base anidra. Cada concentração foi analisada em viscosímetro capilar, cronometrando-se o tempo de escoamento. Cada ensaio foi repetido quantas vezes necessário até alcançar variação inferior a 0,5% (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

A partir do resultado de tempo de escoamento, foi calculada a viscosidade relativa através da equação 03.

$$\eta_{rel} = t_2/t_1 \qquad \text{Equação 03}$$

Onde η_{rel} = viscosidade relativa; t_2 e t_1 = tempo de escoamento da amostra e do líquido de referência, respectivamente.

A viscosidade específica (η_{sp}) foi obtida a partir da equação 04.

$$\eta_{sp} = \eta_{rel} - 1 \qquad \text{Equação 04}$$

A viscosidade reduzida (η_{red}) foi obtida a partir da razão entre a η_{sp} e a concentração (C) da amostra, para as diferentes concentrações de N-CMQ testadas (Equação 05).

$$\eta_{red} = \eta_{sp} / C \qquad \text{Equação 05}$$

A viscosidade intrínseca foi determinada a partir de representação gráfica da relação de Huggins, pela extrapolação da η_{red} em função da concentração em polímero (C), extrapolando a reta à concentração nula conforme ilustrado na equação 06 (LUCAS; SOARES; MONTEIRO, 2001).

$$[\eta] = \lim_{c \to 0} \eta_{red} / C \qquad \text{Equação 06}$$

4.3.5 *Determinação da distribuição da massa molar*

Esta análise foi realizada no departamento de Bioquímica da Universidade Federal do Paraná, utilizando-se cromatógrafo líquido de alta eficiência - CLAE (Waters). As amostras foram solubilizadas em nitrato de sódio 0,1 M e azida sódica 200 ppm, como conservante, por 4 h a uma concentração de 0,5 mg/mL e filtradas por uma membrana de 0,22 µm, sendo a solução sonicada durante 15 min. Foi injetado 0,5 mL da solução usando um *loop* de 200 µL e bomba injetora (515, Waters). O aparelho de CLAE utiliza 4 colunas acopladas de ultrahidrogel 120, 250, 500 e 2000 com limites de exclusão 5×10^3, 8×10^4, 4×10^5, e 7×10^6, respectivamente. A leitura foi feita utilizando uma conexão da bomba com o injetor, as colunas, um detector de espalhamento de luz (DAWN DSP) e um detector diferencial de índice de refração (Waters 2410). Foi utilizado o dn/dc de 0,135 mL/g, para o cálculo da massa molar (FREITAS et al., 2005).

4.3.6 *Granulometria*

A análise de granulometria foi realizada seguindo o método de tamisação conforme já descrito para análise da QTS, item 4.1.4.

4.3.7 *Solubilidade*

Também foi avaliada a solubilidade da N-CMQ em diferentes valores de pH, com o objetivo de verificar se este polímero, o qual é solúvel em água, também é solúvel em pH ácido, uma vez que este trabalho visa desenvolver filmes contendo N-CMQ, para revestimento de comprimidos com liberação gástrica. Foi adicionado,

lentamente, a partir de uma bureta, HCl 0,1 M, em uma solução aquosa de N-CMQ (1 g/L), monitorando o pH e observando-se o aspecto da solução.

4.4 Desenvolvimento e avaliação dos filmes de QTS e N-CMQ

4.4.1 *Viscosidade Dinâmica das soluções filmogênicas*

As medidas de viscosidade dinâmica foram realizadas em viscosímetro rotacional tipo cilindro coaxial, modelo VT 550, com sensor SV-DIN, (Haake), a 25°C, acoplado a termocontrolador DC30 (Haake) e software Rheowin, utilizando como solventes solução a 2% (v/v) de ácido acético para as formulações contendo QTS e água para as formulações de N-CMQ.

4.4.2 *Preparação dos filmes*

Os filmes foram preparados a partir de dispersões em base aquosa, usando um processo convencional para formação de membranas poliméricas, termoplásticas e termorrígidas, denominado “casting process” (VAN DEN MOOTER; SAMYN; KINGET, 1994; CAVALCANTI et al., 2002). Dispersões contendo QTS e N-CMQ, associadas ou não aos plastificantes (tabela 01), foram colocadas sob agitação por 6 horas num sistema acoplado a bomba de vácuo para desaeração. O solvente utilizado para a QTS foi o ácido acético 2% (v/v) e para a N-CMQ água purificada.

A concentração de plastificante (15 % com relação a concentração de polímero) escolhida, está de acordo com os níveis recomendados de 1 a 50 % (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001), sendo esta uma proporção bastante utilizada para conferir adequada flexibilidade aos filmes (WITTAYA-AREEKUL; PRAHSARN, 2006).

Tabela 01: Formulações, concentração de polímero e presença de plastificante

Formulação	Legenda
QTS 1 %	QTS 1A
QTS 1 % + PEG400 15 %	QTS 1B
QTS 1 % + Glicerol 15 %	QTS 1C
QTS 2 %	QTS 2A
QTS 2 % + PEG400 15 %	QTS 2B
QTS 2 % + Glicerol 15 %	QTS 2C
N-CMQ 1 %	N-CMQ 1A
N-CMQ 1 % + PEG400 15 %	N-CMQ 1B
N-CMQ 1 % + Glicerol 15 %	N-CMQ 1C

Para avaliação dos filmes, após completa homogeneização das dispersões, alíquotas de 10 g foram pesadas em balança analítica (DL38, Mettler Toledo) nos orifícios com áreas previamente demarcadas sobre placa de Nylon® revestida com Teflon® (Figura 05). Em seguida, a placa foi conduzida à estufa de renovação e circulação de ar (MA 037, MARCONI) por 10 horas a uma temperatura de 40°C. Foi observado ser esta a menor temperatura capaz de conduzir à formação de filme em um tempo razoável.

Figura 05: Plataforma com orifícios de Teflon®

4.4.3 *Avaliação Macroscópica*

Os filmes formados foram cuidadosamente removidos e avaliados quanto às suas características macroscópicas/morfológicas (ausência de bolha de ar, presença de rachaduras, separação de fase). Após análises, as membranas selecionadas foram armazenadas em dessecadores em condições de temperatura e umidade ambiente (23 ± 2°C e 50 ± 5%UR) até o momento dos experimentos.

4.4.4 *Determinação da Espessura*

A espessura dos filmes foi determinada em micrômetro (Mitutoyo, Nº 2046 F). Cada membrana foi avaliada em cinco pontos diferentes, escolhidos aleatoriamente.

4.4.5 *Análise de resistência mecânica*

As características de resistência mecânica dos filmes, incluindo a resistência a tração e a porcentagem de elongamento, foram determinados usando-se o equipamento Emic, modelo DL500, programa Mtest versão 2.00, célula Trd24, operado de acordo com o método padrão ASTM D 882-95A, com distância entre as garras de 35 mm e velocidade de ensaio de 5 mm/min e célula de carga de 500 kg, localizado no curso de Odontologia, da Univali, em colaboração com o Prof. Elimar Ivan Rudek. Os filmes foram cortados de modo a apresentarem 25,0 mm de largura e 35 mm de comprimento. As condições de temperatura e umidade relativa do ar do laboratório onde foram efetuados os testes foram de 23 ± 5°C e 60 ± 5 % de umidade relativa.

4.4.6 *Estudo da Transmissão de Vapor d`água (TVA)*

O estudo da TVA foi desenvolvido de acordo com método "B" da ASTM (EUA) designado E96-66. Inicialmente no interior de cada cúpula de permeabilidade (construídas de acordo com o modelo fabricado por *Payne permeability cup, Braive Instruments*, Liège, Bélgica, conforme figura 06) foram adicionados cerca de 5 mL de água purificada. Em seguida, os filmes com diâmetro de 10 cm^2, foram fixados nas cúpulas individualmente. O conjunto (cupula + água destilada + filme) foi pesado e

colocado em dessecador contendo sílica gel. O dessecador foi deixado a temperatura ambiente. As cúpulas (03 unidade para cada formulação) foram pesadas nos intervalos de 0; 24; 48; 72; 96 e 120 horas. A cada intervalo preestabelecido a sílica gel foi permutada por outra desidratada. O peso perdido pelas cúpulas nos respectivos intervalos de tempos, foi devidamente registrado para calcular a taxa de transmissão de vapor d`água das membranas. A TVA é padronizada para um período de 24 horas podendo ser calculada usando a equação 7 (VAN DEN MOOTER; SAMYN; KINGET ,1994):

$$TVA = \frac{g24}{ta} \qquad \text{Equação 7}$$

onde g é o peso perdido, t representa o tempo em horas durante o qual o peso perdido foi acompanhado, e a representa a área do filme (de 0,001 m^2). Posteriormente, os valores percentuais das perdas dos pesos foram graficamente plotados *versus* os respectivos intervalos de tempo.

Figura 06: conjunto cúpula + água + filme no estudo de TVA

4.4.7 *Dissolução dos filmes*

Inicialmente os filmes de QTS e N-CMQ sem plastificantes (círculos de 10 cm^2, n = 3) foram dessecados à 60°C, sob vácuo, até massa constante. Os filmes dessecados (n = 3) foram pesados (w_1) e então imersos em béquer contendo 100 mL de água purificada e/ou HCl (0,1 M) pH 1,4 e/ou tampão fosfato pH 7,4 (USP,

2000) à 37°C . Após 24 h, as soluções foram filtradas através de papel filtro qualitativo previamente tarado nas mesmas condições. Os filtros com o material insolúvel foram levados a estufa 60°C à vácuo e dessecados até massa constante para se obter a massa de material insolúvel (w_2). O porcentual do filme solubilizado (w) foi determinado através da equação 08:

$$w = (w_1 / w_2) \times 100 \qquad \text{Equação 08}$$

4.4.8 *Estudo de saturação dos filmes com a umidade*

Os filmes foram dessecados em estufa a 50°C até massa constante para determinar o tempo necessário para dessecação dos mesmos. Os filmes dessecados e pesados foram transferidos para dessecador com umidade relativa de 70 ± 2°C, promovida pela solução saturada de cloreto de sódio (JOUON et al., 1995) e mantidas em estufa com temperatura controlada de 30 °C. Os filmes foram pesados a cada duas 2 horas até as primeiras 8 h e então pesados a cada 24 horas até massa constante.

4.4.9 *Análises Térmicas (TGA)*

Foram conduzidos experimentos para investigar a estabilidade térmica, por termogravimetria (Netzsch equipment, TG 209) para os polímeros puros e para as misturas físicas dos polímeros com os agentes plastificantes (1:1). Foram utilizadas amostras de 9,9 ± 0,1 mg, numa taxa de aquecimento de 10ºC por minuto e fluxo de N_2 de 10 mL/min, com as amostras sendo aquecidas de 25 ºC a 750 ºC para a *N*-CMQ e a 500 °C para a QTS, devido à ocorrência de degradação, nesta faixa. O cadinho usado foi uma célula de platina (DICKENS; FLYNN, 1983). As curvas termogravimétricas dos polímeros puros e das associações, foram elaborados no LACTEC-COPEL (Curitiba-PR), em colaboração com a Dra. Helena Maria Vilhelm e Dr. Gabriel Pinto de Souza.

4.5 Elaboração de comprimidos de captopril

Os núcleos de captopril foram obtidos conforme formulação descrita a seguir (tabela 02).

Tabela 02: Fórmula padrão para obtenção dos núcleos de captopril 25 mg

Componentes	Massa (mg)*	(%)	Total (g)
Captopril	25,00	18,52	592,64
Microcel-200®	76,99	57,03	1824,96
Lactose *Spray Dried*	28,49	21,10	675,20
Ácido esteárico	4,52	3,35	107,07
Total	135,00	100,00	3200,00

* massa em miligramas por comprimido

O captopril e a lactose *Spray Dried* (previamente tamizados em malha 1,0 mm) e o Microcel 200® foram introduzidos em misturador tipo V e misturados por 20 minutos a 13 rpm. Foi adicionado então o ácido esteárico previamente tamizado em malha 0,5 mm e misturados por mais 5 minutos. Os comprimidos foram obtidos através de compressão direta em compressora rotativa (Lawes, modelo 2000 10 psc), com punção plano cilíndrico de 7 mm de diâmetro.

4.6 Análise dos comprimidos de captopril

O teor de captopril foi realizado conforme USP 24 através de CLAE (LC 10 VP, Shimadzu) equipado com coluna C_{18}, detector a 220 nm, com fluxo de 0,6 mL/min. A fase móvel foi composta de 600 mL de metanol R e 400 mL de água ultrapura R contendo 0,50 mL de ácido fosfórico R.

A solução amostra foi preparada transferindo-se 20 comprimidos de captopril para balão volumétrico de 100 mL, ao qual foi adicionado fase móvel até metade da capacidade do balão e sonicado por 15 minutos. O volume foi completado com a fase móvel, e a solução agitada mecanicamente por mais 15 min e filtrada em papel filtro qualitativo. Foi transferido 10 mL do filtrado para um balão volumétrico de 50 mL, para obter uma solução de concentração 1 mg/mL de captopril. A solução referência de captopril foi preparada pesando-se 25 mg de captopril (Farmacopéia Brasileira, Lote 1001) e dissolvendo-se na fase móvel em um balão volumétrico de

25 mL, para obter uma solução com concentração de 1 mg/mL de captopril padrão. A Solução referência do produto de degradação foi preparada dissolvendo 2,5 mg de dissulfeto de captopril (USP, lote G1B066) na fase móvel em um balão volumétrico de 50 mL, para obter uma solução com concentração de 0,05 mg/mL de captopril dissulfeto. A solução de adequabilidade do método foi preparada de forma a se obter uma solução com concentração de 1 mg/mL de captopril e 0,05 mg/mL de captopril dissulfeto, respectivamente. Para a aprovação do lote, o teor de captopril deve ficar compreendido entre 93% e 107% e não mais que 3,0% de dissulfeto de captopril deve ser encontrado e a resolução (R) entre o pico do captopril e do captopril dissulfeto não deve ser menor que 2,0 com desvio padrão relativo das replicatas menor que 2,0%. O tempo de retenção relativo deve ser de 0,5 para captopril e 1,0 para captopril dissulfeto.

Esta metodologia foi previamente validada pela Central Analítica do Laboratório de Produção e Análise de Medicamentos da UNIVALI (UNIVALI-LAPAM), de acordo com a RE 899 (BRASIL, 2003). O método de doseamento por CLAE do captopril apresentou linearidade na faixa de 0,2 a 1 mg/mL, com equação de reta $y = 2.10^7x + 529974$ e o coeficiente de correlação (r^2) de 0,9917. A precisão analisada ao nível de repetibilidade e precisão intermediária resultou em DPR de 1,3 % e 0,97 %, respectivamente, estando os desvios padrão dentro do valor máximo aceitável de 5 % (BRASIL, 2003). Quanto à exatidão o método demonstrou ser exato nas concentrações analisadas, e a porcentagem de recuperação foi de 100 %, dentro do limite de 100 ± 2%, para as concentrações de 0,8 e 1,0 mg/mL, recomendando-se trabalhar nesta faixa de concentração. O método mostrou-se específico para o analito (captopril), não apresentando interferência de produtos de degradação, de estrutura química assemelhada, como é o caso do dissulfeto de captopril, pois os picos de captopril e dissulfeto de captopril eluíram bem separados e o método apresentou uma resolução de 4,15.

O ensaio de dissolução foi realizado conforme USP 24, utilizando dissolutor (DT 80, Erweka) onde 06 comprimidos foram submetidos ao ensaio, usando ácido clorídrico 0,1 N como meio, dispositivo cesta, a 50 rpm, durante 20 min. Ao final do ensaio foi retirado alíquota de 20 mL e lida a absorbância da amostra em 212 nm, utilizando curva padrão de captopril desenvolvida pelo Laboratório de Produção e Análise de Medicamentos – LAPAM. Para ser aprovado neste ensaio, o lote deve

apresentar não menos que 80% da quantidade rotulada de captopril dissolvida em 20 minutos.

Os testes físicos foram realizados de acordo com critérios da Farmacopéia Brasileira (1988). Para ensaio de dureza foram utilizados 10 comprimidos e realizado em durômetro (TBH 20, Erweka). O ensaio de friabilidade foi realizado com 20 comprimidos em aparelho de Friabilidade (TA-20, Erweka). O ensaio de desintegração foi realizado com 6 comprimidos em equipamento de desintegração (ZT 32, Erweka).

4.7 Revestimento dos comprimidos de captopril

O revestimento dos comprimidos de captopril foi realizado em escala piloto, em colaboração com a Blanver Farmoquímica Ltda (São Paulo), através da farmacêutica Denise Cordela, utilizando o equipamento de *film coating* (Lawes Cota 07 Manu, Lawes). Para atomização da solução de revestimento, foi utilizada pistola BINKS 460, alimentada com bomba peristáltica. A câmara do revestimento é do tipo perfurada, com 8 travas de aço laterais, com capacidade para 3000 g de comprimidos (núcleos). Durante todo o processo de revestimento, foi mantida pressão do ar comprimido de atomização de 2,0 bar. A distância da pistola ao leito de comprimidos é de 12 a 15 cm. A temperatura de revestimento dos núcleos foi mantida entre 42°C e 45°C. O tempo de aplicação total do revestimento foi de 75 minutos, com aumento de peso teórico de 1,0 %.

A formulação do filme foi composta de 1 % do polímero (QTS ou N-CMQ), 0,15 % de PEG (15 % com relação ao polímero), 0,1 % de talco, em relação a massa total dos núcleos. A quantidade de água deionizada utilizada foi calculada para que se obtivessem 3,0% de polímero em solução. As soluções foram preparadas em recipiente de inox, onde a água deionizada (com ácido cítrico a 5 % para solução de QTS) foi aquecida até 60 – 70°C. Sob agitação, a QTS ou N-CMQ foi lentamente adicionada até total dispersão. A solução foi então mantida sob agitação e aquecimento durante 45 minutos, até total solubilização. O talco foi adicionado com auxílio de agitador (Fisatom) e mantido sob agitação por mais 15 minutos. A solução de revestimento foi imediatamente aplicada após o preparo, e mantida sob aquecimento e agitação manual esporádica durante todo o processo. A

presença de talco na suspensão de revestimento visou melhorar as características do filme, prevenindo adesão entre os núcleos.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da QTS

A QTS comercial foi analisada com relação às características químicas e físico-químicas e os resultados constam na tabela 03.

Tabela 03: Propriedades da QTS comercial (UFSC)

Ensaio	Resultado
Aspecto	Pó amarelado
Grau de desacetilação[a]	89,2 % ± 0,0
Perda por dessecação	11,9 %
Cinzas	1,3 % ± 0,1
Teor de proteína[b]	0,19% ± 0,06
Diâmetro médio[c]	26,1 μm

[a] Tan (1998) ; [b] Bradford (1976); [c] tamização

A QTS apresentou um grau de desacetilação dentro do especificado para fins farmacêuticos (70-95 %) (PHARMACOPÉE EUROPÉENNE, 1997). Apresentou valores ligeiramente superiores ao especificado na monografia farmacopeica para ensaio de perda por dessecação (no máximo 10 % em 1 g) e cinzas sulfatadas (máximo 1 % em 1g). O teor protéico apresentou um valor baixo, demonstrando a eficiência dos métodos de purificação na obtenção da QTS a partir da quitina.

A granulometria média foi calculada a partir dos dados de distribuição de tamanho de partícula. De acordo com a Farmacopéia Brasileira (1988), o pó foi classificado como pó fino, pois as partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 μm.

5.2 Caracterização da N-CMQ

Utilizando o método adaptado de Muzzarelli et al. (1982), a N-CMQ foi obtida a partir da QTS, em lotes laboratoriais, com a obtenção de cerca de 10 g/lote. Para a elaboração das soluções filmogênicas e análise dos filmes isolados, 3 lotes foram misturados (280504, 070604, 140504) originando um único lote denominado de 180604. Esta mistura foi analisada quanto às características químicas e físico-químicas, conforme mostra a tabela 04.

Tabela 4: Propriedades da N-CMQ obtida em escala laboratorial

Ensaio	Resultado
Aspecto	Pó levemente amarelado
Diâmetro médio[a]	266,2 µm
Cinzas	15 % ± 0,8
Grau de carboximetilação[b]	26% ± 1,6
Viscosidade intrínseca a 25°C	230,8 mL/g (R^2= 0,7175)
Perda por dessecação	10,0 %
Massa molar[c]	2,414 . 10^5 g/mol

[a] tamização; [b] Casu (1975); [c] GPC acoplado a IR e LS;.

O derivado apresentou diâmetro médio de partícula maior do que a QTS comercial, provavelmente devido ao processo de secagem do primeiro, que produziu partículas maiores. O teor de cinzas do derivado foi bastante superior ao do polímero de partida, conforme previamente observado em trabalhos anteriores (MIRANDA et al., 2006), indicando que o mesmo possa apresentar maior estabilidade térmica.

O grau de carboximetilação de 26,0 % determinado conforme Casu e Genaro (1975), encontrou-se dentro da faixa dos valores descritos por Muzzarelli et. al. (1982) de 14 – 58 %.

O espectro de IV da N-CMQ (Figura 07), corresponde ao citado por Muzzareli et al. (1982), com as bandas em 1580 e 1400 cm^{-1}, atribuídas ao íon carboxilato.

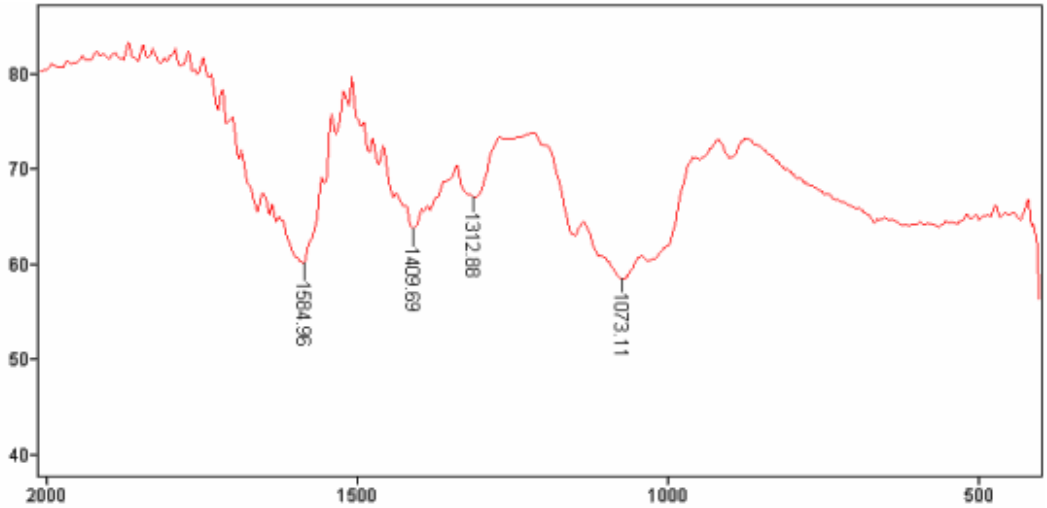


Figura 07: Espectro de IV da N-CMQ

Na figura 08, pode-se observar que a N-CMQ apresenta um perfil relativamente homogêneo na análise em gel Permeação, como mostram os detectores de índice de refração (IR), em azul, e de espalhamento de luz (LS), em vermelho, com um pico de material de menor massa molar, próximo a 75 min e um pequeno ombro, como mostra o LS, indicando um certo grau de agregação, mesmo após sonicar o material durante 15 min. Resultados anteriores, relatados com outra amostra de N-CMQ (DS = 18,5%), apresentou maior valor de massa molar (1,45 . 10^6 g/mol). Tais discrepâncias podem se dever à diferentes graus de agregação molecular (MIRANDA et al., 2006).

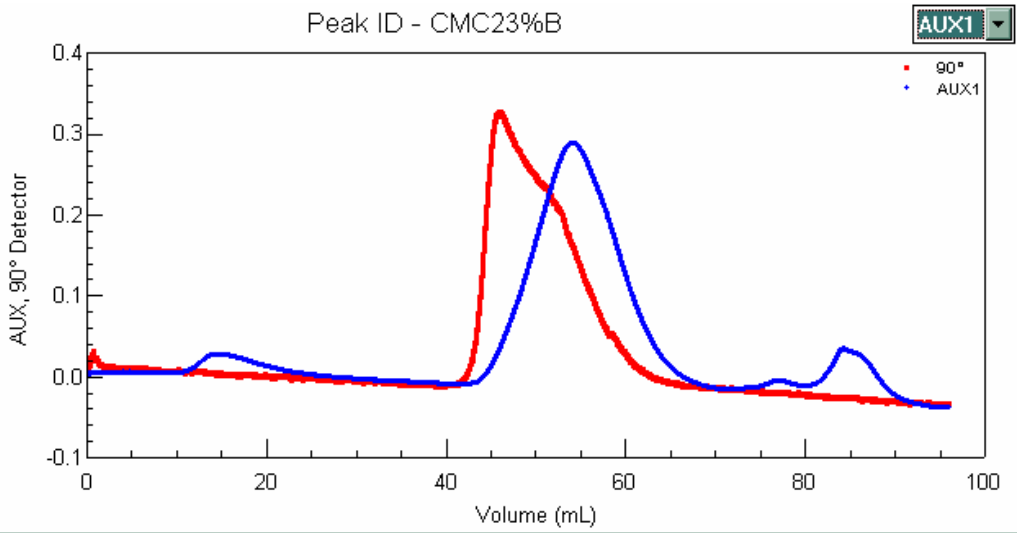


Figura 08: Análise por gel Permeação com detectores de índice de refração (IR) em azul, e de espalhamento de luz (LS), em vermelho.

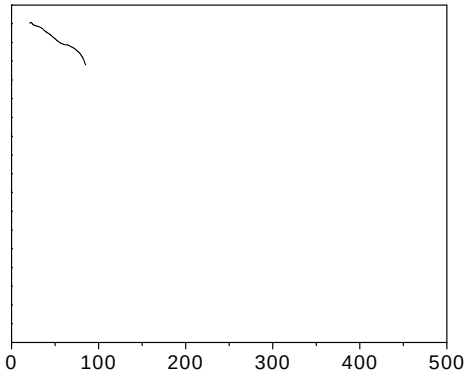
Na avaliação da a solubilidade da N-CMQ em diferentes valores de pH, foi observado, no volume adicionado de 1 mL de HCl 0,1 M, correspondente a pH próximo da neutralidade, uma turvação. Com a continuação da adição de ácido houve a ressolubilização, sendo que a solução permaneceu límpida em pH 1,2 (pH estomacal). A turvação que ocorreu em pH neutro provavelmente deve-se à total remoção dos íons Na^+ pelo Cl^- do ácido, dos grupamentos carboxílico do polímero, que estavam na forma sódica. Estes grupamentos substituintes ficaram na forma não ionizada e o polímero tornou-se insolúvel. Com a continuação da adição de ácido, o polímero tornou-se aparentemente solúvel devido à ionização dos grupamentos amino livres.

5.3 Analise Termogravimétrica dos polímeros isolados e misturados aos plastificantes

A estabilidade térmica dos biopolímeros isolados e das misturas 1:1 com os plastificantes (PEG 400 e glicerol) foi analisada por análise termogravimétrica (Figuras 9 e 10). A curva de primeira derivada da análise termogravimétrica da QTS isolada (Figura 9) e Tabela 5, mostra perda de massa em três etapas. A primeira, com uma perda de massa de 10,3%, em temperatura média - T_m de 60,9 °C, sendo atribuída à perda de água estruturalmente adsorvida no biopolímero, conforme relatado na literatura para outros biopolímeros (KITTUR et al., 2002). A uma T_m de 261,1 °C observou-se cerca de 50% de perda de massa, a qual pode ser atribuída à degradação da cadeia principal (DON; CHUANG; CHIU, 2002), semelhante à perda de massa relatada em outros experimentos na mesma temperatura (MIRANDA et al., 2006) de 62% para outra amostra de QTS, e um evento suplementar, a 450°C, com 38% de perda.

A N-CMQ apresentou maior perda de massa de água (16,28%) provavelmente devido à sua maior hidrofilicidade e capacidade de retenção de água, conforme relatado previamente (MIRANDA et al., 2006). Este derivado também mostrou uma estabilidade térmica diferente, como pode ser visualisado pela perda de massa em 230 °C, seguido por outro evento de perda de massa em 250 °C. Nestes dois eventos, a perda de massa foi menor (38%) que o observado para a QTS a 261,1 °C (48,7%). Cárdenas, Cuellar, e Neira (2004) relataram dois picos de

decomposição a 239,4 e 305,9 °C para uma amostra de N-O-CMQ, os quais foram atribuídos à decomposição dos grupos carboxílicos e às unidades glucosamina, respectivamente. A N-CMQ apresentou outros dois picos em temperaturas mais elevadas (>600°C) e um resíduo maior que o observado para a QTS indicando um comportamento térmico diferente para o derivado. Freitas et al. (2004) observaram eventos similares com a oxidação de uma galactoxiloglucana de sementes de *Hymenaea courbaril*, onde o polímero derivatizado mostrou comportamento mais termoestável em maiores níveis de oxidação, atribuído pelos autores à formação de compostos intermediários estáveis durante a degradação térmica.



(a) (b)

Figure 9: Primeira derivada das curvas termogravimétricas para QTS (a) mistura (1:1) com Glicerol e (b) mistura (1:1) com PEG

(a) (b)

Figura 10: Primeira derivada das curvas termogravimétricas para N-CMQ (a) mistura com Glicerol (1:1) e (b) mistura com PEG (1:1)

A mistura de QTS com glicerol (Figura 9a e Tabela 5) não apresentou mudança ou deslocamento nos processo de degradação da QTS. Ocorreram algumas modificações na volatilização do glicerol para temperaturas inferiores na mistura. A primeira derivada da curva termogravimetrica do PEG 400 apresentou uma perda de massa principal em 123,4 °C (Tabela 5, Figura 9b), correspondente à volatilização, em uma etapa única (BHATTARAI; KIM;

Tabela 5: Temperaturas de degradação e percentagens de perda de massa dos componentes isolados e em misturas 1:1 com os plastificantes

	T_m (°C) (% perda massa para os componentes puros)			
Etapas de degradação	QTS	PEG 400	G	N-CMQ
1°	60,9 (10,27)	69,7 (6,99)	42,5 (4,19)	57,2 (16,28)
2°	261,1 (48,68)	123,4 (84,50)	200,7 (95,63)	228,0 (13,54)
3°	457,2 (38,46)	162,8 (10,42)	-	252,8 (24,60)
4°	-	-	-	628,3 (28,16)
5°	-	-	-	665,5 (3,28)
	T_m (°C) (% perda massa para misturas 1:1)			
	QTS:G	QTS:PEG	N-CMQ:G	N-CMQ:PEG
1°	52,3 (2,3)	129,8 (11,4)	94,8 (12,6)	132,8 (42,4)
2°	182,5 (46,5)	249,1 (59,8)	193,0 (41,0)	208,7 (33,3)
3°	260,1 (20,8)	391,8 (27,9)	344,8 (8,2)	588,5 (16,4)
4°	-	-	569,4 (20,9)	-

5.4 Análise da Viscosidade dinâmica das dispersões filmogênicas

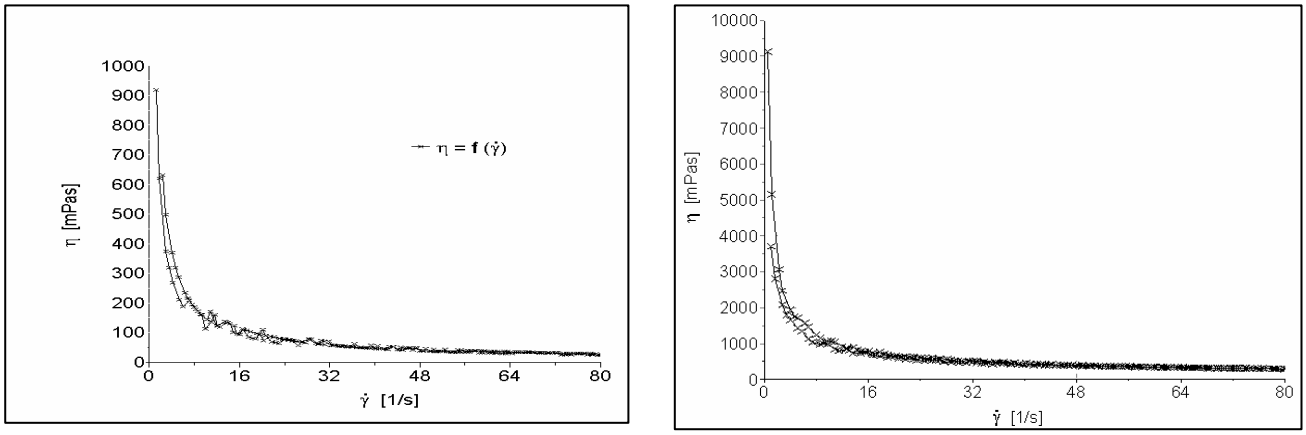
A fim de obter dispersões filmogênicas adequadas ao processo de revestimento com valor de viscosidade de 125 mPa.s (RITTHIDEJ et al., 2003), procedeu-se à análise de viscosidade dinâmica avaliando-se diferentes concentrações poliméricas, utilizando-se a QTS e a N-CMQ isoladas, solubilizadas em ácido acético 2% (V/V) e em água, respectivamente.

Tabela 06: Viscosidade dinâmica (η) das soluções poliméricas

Concentração de polímero	η(mPa.s) ± dp[a]
QTS 1 %	27,7 ± 0,0
QTS 1,5 %	85,4 ± 3,2
QTS 2,0 %	149,3 ± 0,5
QTS 2,5 %	263,0 ± 0,0
N-CMQ 0,5 %	52,3 ± 5,3
N-CMQ 0,7 %	87,4 ± 0,5
N-CMQ 1,0 %	146,3 ± 2,9

[a] viscosímetro rotacional a 25°C, a 80 $^{s-}$1, média de triplicata ± desvio padrão

Com o aumento da concentração de ambos os polímeros, houve um aumento de viscosidade das dispersões, sendo que a N-CMQ proporcionou viscosidade cerca de 5 vezes superior ao da QTS, na mesma concentração, sendo selecionadas as concentrações de QTS 2% e N-CMQ 1% para o preparo dos filmes. Para efeito de comparação, também foi escolhido a QTS 1%.



(a) **(b)**

Figura 11: Comportamento de viscosidade de (a) QTS 1% em ácido acético 2% (v/v) e (b) N-CMQ 1 % em água, a 25°C, 80 s^{-1}

Como mostra a figura 11, as soluções filmogênicas de QTS e N-CMQ, demonstraram comportamento tipo pseudoplástico, conforme citado por Di Colo et al. (2004).

5.5 Características Morfológicas dos Filmes

Os filmes obtidos pelo método de “casting process”, com ambos os polímeros, com ou sem plastificante, apresentaram aspecto transparente e resistente. A N-CMQ proporcionou filmes incolores, enquanto a QTS resultou em filmes amarelados, de cor mais intensa nas maiores concentrações, como mostra a figura 12.

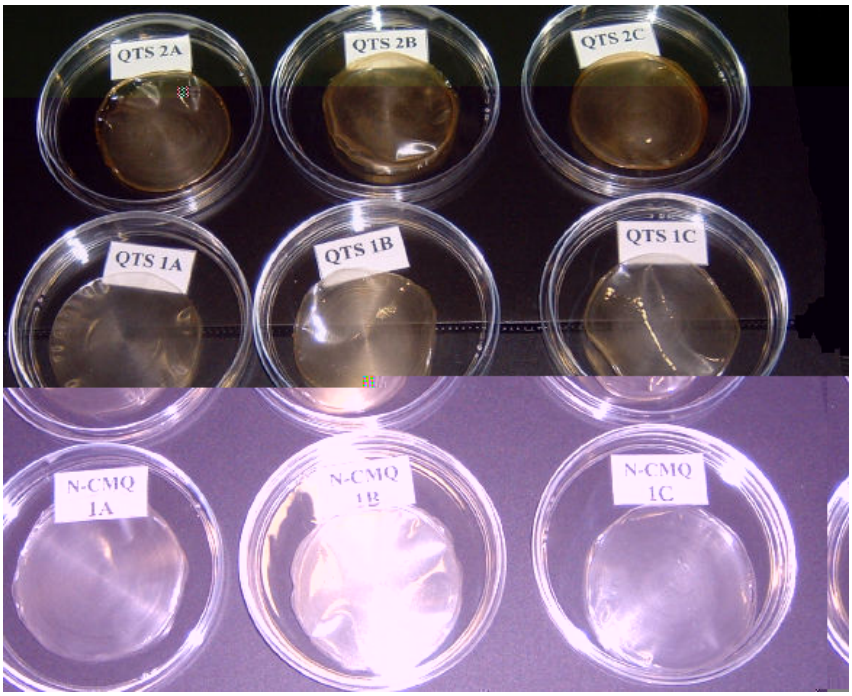


Figura 12: Filmes de QTS e N-CMQ . 1 e 2 equivalem a porcentagem de concentração dos polímeros; A = ausência de plastificantes, B = com plastificante PEG 400 (15% m/m em relação ao polímero) e C = com plastificante glicerol (15% m/m em relação ao polímero).

Na Tabela 07 estão representadas as características macroscópicas mais evidentes, relacionadas à integridade das membranas.

Tabela 07 : Principais características macroscópicas dos filmes com diferentes composições

Formulação	Separação de Fase	Presença de Rachadura	Bolha de ar	Transparência	Flexibilidade
QTS 1A	0	0	0	+++	0
QTS 1B	0	0	0	+++	++
QTS 1C	0	0	0	+++	+++
QTS 2A	0	0	0	+++	0
QTS 2B	0	0	0	+++	++
QTS 2C	0	0	0	+++	+++
N-CMQ 1A	0	0	0	+++	+
N-CMQ 1B	0	0	0	+++	++
N-CMQ 1C	0	0	0	+++	+++

0: não observado; +: levemente presente; ++: mediamente presente; +++: fortemente presente.

As composições poliméricas propostas, permitiram a obtenção de filmes adequados à realização dos experimentos previstos, todas semelhantes quanto aos aspectos de ausência de separação de fases, de bolhas e rachaduras. Os filmes contendo QTS na ausência de plastificantes apresentarem-se bastante coriáceos, não flexíveis, amarelados, porém transparentes. Com a adição dos agentes plastificantes observou-se significativo aumento da flexibilidade. Os filme de N-CMQ, já na ausência de agentes plastificantes, apresentaram-se mais flexíveis, evidenciado com a adição dos agentes plastificantes. A análise morfológica dos filmes demonstra a importância da adição de plastificante para a flexibilidade, especialmente no caso da QTS, sendo que o glicerol proporcionou filmes mais flexíveis, para ambos os polímeros.

5.6 Determinação da espessura dos filmes

Na tabela 08 estão apresentados os diferentes valores registrados na determinação das espessuras dos filmes. Os valores obtidos confirmaram a reprodutibilidade do método adotado, garantindo a confecção de membranas com espessuras homogêneas e apropriadas aos ensaios.

Tabela 08: Valores das médias das espessuras dos filmes

Formulação	Espessura (µm) *
QTS 1A	61,7 ± 0,003
QTS 1B	65,0 ± 0,005
QTS 1C	66,7 ± 0,006
QTS 2A	96,7 ± 0,006
QTS 2B	123,3 ± 0,006
QTS 2C	160,0 ± 0,006
N-CMQ 1A	56,7 ± 0,006
N-CMQ 1B	63,3 ± 0,006
N-CMQ 1C	83,3 ± 0,006

* média de 5 medidas ± desvio padrão

A espessura dos filmes foi diretamente proporcional à concentração de polímeros dos mesmos, sendo que a QTS proporcionou filmes mais espessos que a N-CMQ, mesmo em concentração idêntica. A adição de plastificantes resultou no aumento da espessura dos filmes, na ordem: filme com glicerol > filme com PEG 400 > filme sem plastificante. As espessuras obtidas são apropriadas aos ensaios previstos principalmente para a avaliação das propriedades mecânicas cujo método ASTM D 882-95[a] (1995) (*Standard Method for Properties of Thin Sheeting*) caracteriza filmes como membranas com espessura menor de 1,0 mm.

5.7 Resistência Mecânica

O teste de força tensil ou resistência a ruptura dos filmes, é indicado para avaliar a força necessária à ruptura e a sua elasticidade, a quais representam

importantes propriedade dos filmes, inclusive quando se pretende proporcionar proteção física aos comprimidos revestidos pelo filme polimérico.Tal teste é muito útil na avaliação do efeito da variação da concentração de uma série de plastificantes, ou de outros aditivos, sobre o efeito em estudo (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

A tabela 09 demonstra os resultados de tensão e alongamento dos filmes em sua diferentes composições.

Tabela 09: Tensão máxima e deformação na ruptura dos filmes

Descrição do filme	Força máxima suportada (N) ± dp[a]	Alongamento (%) ± dp[a]
QTS 1A	14,33 ± 3,749	15,63 ± 2,101
QTS 1B	12,70 ± 4,534	32,03 ± 4,770
QTS 1C	12,59 ± 1,283	33,91 ± 1,034
N-CMQ 1A	27,38 ± 1,352	5,53 ± 0,338
N-CMQ 1B	16,99 ± 2,764	10,08 ± 0,600
N-CMQ 1C	11,66 ± 3,387	26,05 ± 1,501
QTS 2A	37,70 ± 1,828	7,38 ± 0,773
QTS 2B	33,52 ± 18,62	8,573 ± 6,687
QTS 2C	20,18 ± 4,392	8,919 ± 1,507

[a] média de triplicata ± desvio padrão

A N-CMQ apresentou resistência superior à QTS na mesma concentração, porém menor elasticidade. Estes resultados podem ser atribuídos a diferenças no direcionamento e entrelaçamento das fibras no filme polimérico do derivado, em comparação com os filmes de quitosana, nos quais as fibras são unidirecionais conforme relatado por MIRANDA et al. (2006).

O aumento da concentração de polímero (QTS) proporcionou maior resistência à ruptura, porém menor elasticidade, provavelmente devido à maior rigidez dos filmes poliméricos mais concentrados.

Como já havia sido observado visualmente (Tabela 07) a presença de plastificante aumentou a elasticidade dos filmes. Como pode-se observar, na tabela 09 a elasticidade foi alterada na seguinte ordem: glicerol > PEG 400 > filme sem plastificante. Quanto à força de ruptura, o glicerol apresentou um efeito significativo

de diminuição deste parâmetro, já o PEG 400, na concentração utilizada, praticamente não alterou a força de ruptura dos filmes de QTS, e diminuiu cerca de 40% a resistência dos filmes de N-CMQ.

Resultados similares foram observados por Arvanitoyannis et al. (1997) com filmes de QTS/gelatina com e sem polióis, sorbitol e sacarose. A força tensil diminuiu proporcionalmente ao conteúdo de plastificante, enquanto a elongação aumentou consideravelmente, particularmente no caso do sorbitol. Gontard, Guilbert e Cuq (1993) sugeriram que o plastificante diminui a densidade de interações intermoleculares do polímero, o qual torna-se mais elástico e menos rígido. A plastificação de um polímero é geralmente atribuída a forças intermoleculares de valência secundária entre o plastificante e o polímero. Diferentes plastificantes, na mesma concentração afetarão a temperatura de transição vítrea, e, conseqüentemente, as propriedades mecânicas, em diferentes graus. A diminuição da temperatura de transição vítrea deve-se ao aumento do volume livre entre as cadeias poliméricas facilitando o movimento das cadeias umas em relação às outras.

De acordo com Monterrey e Sobral (1999), que avaliaram o efeito de plastificantes em filmes à base de polímeros protéicos, a presença de plastificantes diminui a densidade das interações proteína-proteína, aumentando a mobilidade das cadeias polipeptídicas, e conseqüentemente, tornando os filmes menos resistentes e mais elásticos. O mesmo parece ter ocorrido nos filmes contendo polissacarídeos.

Zhang et al. (2002), avaliando filmes de QTS 1% com PEG 4000 ou PEG 6000, nas proporções de 4:1 e 2:1 (QTS:PEG), observaram que, na proporção 4:1 (25% de PEG), houve um significativo aumento na força máxima de ruptura dos filmes. Os autores sugerem que muitos tipos de pontes de hidrogênio são formados na mistura de QTS e PEG, algumas são ligações intramoleculares e outras são intermoleculares, fazendo ligações cruzadas na mistura, porém, os mesmos autores, avaliando espectros de IV e através de análise por DSC (calorimetria diferencial de varredura), mostram que, as interações atrativas entre a QTS e o PEG são muito pequenas e não afetam significativamente as propriedades do material. Adicionalmente, estes autores demonstram que o aumento na concentração de PEG (proporção 2:1) inibe as interações atrativas e resulta na diminuição da força de ruptura de tais filmes.

Srinivasa et al. (2004) destacam que a elongação observada para filmes de QTS 2% é muito menor em comparação com filmes plásticos sintéticos, os quais

apresentam valores de 250-300% (BRODY; MARSH, 1997). Por outro lado, pode-se observar que a elongação medida para os filmes de QTS e N-CMQ é maior do que o observado para uma variedade de dispersões poliméricas baseada em polímeros aquosos utilizados para revestimento de formas farmacêuticas, tais como, o Eudragit® L 30/D55, Shin-Etsu AQOAT®. Aquateric® e Aquacoat®. Tais filmes são elaborados com citrato de trietila (TEC) a 20% e mostram uma elongação de 3% (OBARA; MCGINITY, 1995).

No presente estudo, a adição de PEG 400 (15%) não alterou de modo significativo a força de ruptura dos filmes, provavelmente devido ao menor peso molecular deste, no caso dos filmes de QTS, porém nos filmes de N-CMQ, a adição de plastificante diminuiu a força de ruptura, provavelmente devido à maior mobilidade das cadeias polissacarídicas, proporcionada pelos mesmos.

5.8 Transmissão de Vapor d'Água

A capacidade de impedir ou favorecer a transmissão de vapor d'água é uma importante propriedade dos filmes e está relacionada às suas possíveis aplicações. Quando se pretende proporcionar proteção física aos comprimidos contendo um fármaco instável em presença de água é importante o conhecimento da permeabilidade do filme ao vapor de água (SEITZ; MEHTA; YEAGER, 2001).

A partir dos valores apresentados na tabela 10, pode-se constatar que as taxas de transmissão de vapor d' água, foram influenciadas pelas composições das membranas.

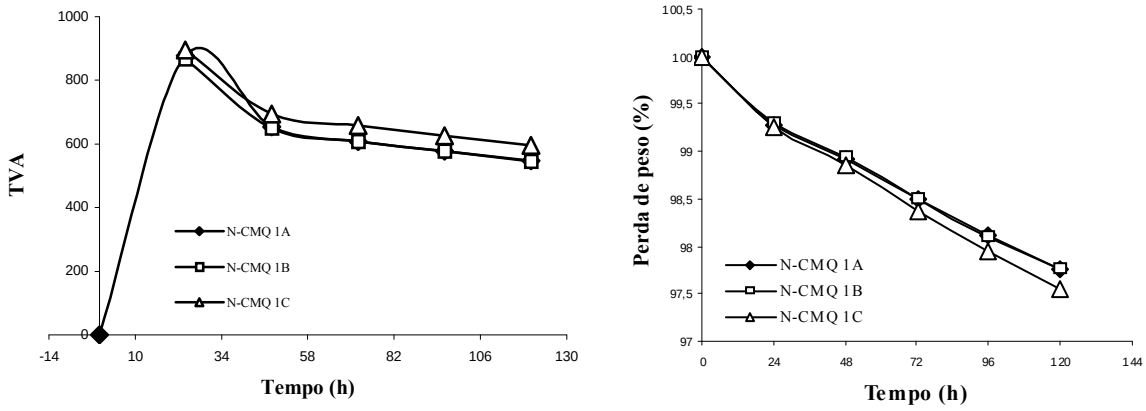
Tabela 10: Taxa de transmissão de vapor d' água e valores das perdas totais dos pesos das cúpulas com os filmes

Descrição do filme	Taxa de Transmissão de Vapor d' Água (g / m^2 / 24h)*	Peso perdido (g) ao final de 120 h*
QTS 1A	629,6133 ± 0,0190	3,1481 ± 0,0190
QTS 1B	631,3333 ± 0,0337	3,1567 ± 0,0337
QTS 1C	662,7733 ± 0,0953	3,3139 ± 0,0953
N-CMQ 1A	547,1733 ± 0,0566	2,7359 ± 0,0566
N-CMQ 1B	545,5933 ± 0,1011	2,7280 ± 0,1011
N-CMQ 1C	595,2467 ± 0,0227	2,9762 ± 0,0227
QTS 2A	849,3900 ± 0,0387**	4,2470 ± 0,0387
QTS 2B	874,24 ***	4,3712
QTS 2C	912,9 ± 0,0549**	4,5645 ± 0,0549

*Média de triplicatas ± desvio padrão com exceção de ** n=2 , ***n = 1

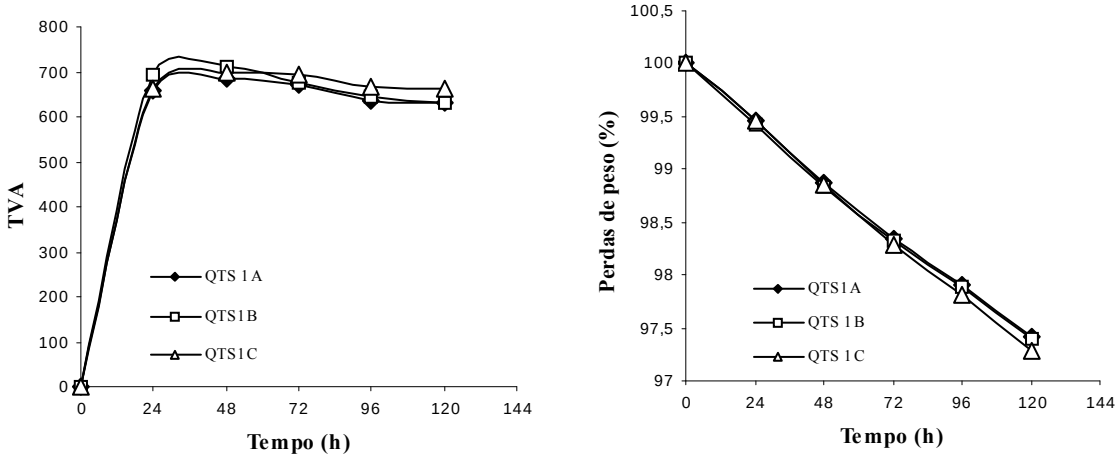
Os filmes contendo QTS a 2%, apresentaram comportamento de intumescimento, seguido pela ruptura de algumas membranas, durante o ensaio de TVA, o que impossibilitou a obtenção de triplicatas, dificultando a comparação desta formulação com as demais, porém pode-se observar que o aumento na concentração de QTS gerou um aumento na taxa de transmissão de vapor d'água. Tal fato aliado às altas taxas de TVA encontradas, pode ser explicado pela alta hidrofilicidade dos polissacarídeos. De modo geral, os filmes contendo QTS apresentaram um valor ligeiramente superior de TVA em relação à mesma concentração de N-CMQ, ao final de 120 h como pode-se observar na tabela 10. Porém, nas 24 h iniciais os filmes de N-CMQ atingiram um valor de TVA superior aos filmes de QTS, com valores inferiores de TVA (Figura 13).

Enquanto a adição de PEG 400 não modificou significativamente a TVA dos filmes, o glicerol facilitou a passagem do vapor d´água através dos filmes, para ambos os polímeros demonstrando sua maior hidrofilicidade.



(a) (b)

Figura 13: Transmissão de Vapor d'água (TVA = g/m^2/dia) dos filmes de N-CMQ 1% (a) TVA em função do tempo e (b) perda de peso em função do tempo.



(a) (b)

Figura 14: Transmissão de Vapor d'água (TVA = g/m^2/dia) dos filmes de QTS 1%. (a) TVA em função do tempo e (b) perda de peso em função do tempo.

Os resultados demonstram que o TVA é afetado pela composição do filme, variando de acordo com a concentração e polímero utilizado. Este estudo dos filmes isolados aponta que a N-CMQ ocasiona maior transmissão de vapor d´água inicial, em comparação com a QTS, embora, ao final do estudo, a taxa de transmissão de vapor do derivado tenha sido inferior ao do polímero de origem. Tal comportamento pode ser indesejável em aplicações onde é necessária uma barreira contra a umidade ambiente. Quanto ao plastificante, o PEG 400 parece apresentar resultados mais satisfatórios devido à menor influência na TVA dos filmes.

Tabela 11: Percentual de dissolução dos filmes em H_20, HCl 0,1 M e Tampão pH 7,4

Filmes	Solventes		
	H_2O (%)	Tampão 7,4 (%)	HCl 0,1M (%)
QTS 1A	100 +/- 0	5,38 +/- 1,13	100 +/- 0
QTS 2 A	100 +/- 0	8,2 +/- 0,76	100 +/- 0
N-CMQ 1A	67,17 +/- 7,1	10,05 +/- 3,9	81,9 +/- 3,1

Média de triplicatas ± desvio padrão

5.10 Estudo de saturação dos filmes com a umidade

Este estudo foi realizado com objetivo de determinar o tempo necessário para os filmes alcançarem a saturação com a umidade, sendo este um dado necessário para as futuras análises térmicas-dinâmico-mecânicas (DMA) e para simular os efeitos da umidade nos filmes, para futuros estudos de estabilidade, quando de uma aplicação industrial. A partir dos valores apresentados na figura 15, pode-se constatar que a incorporação de umidade foi fortemente influenciada pela composição das membranas.

Os filmes de QTS 2% demonstraram índices de umidade muito superior aos filmes de N-CMQ 1%. O primeiro necessitou de cerca de 24 h para alcançar a saturação, enquanto para o segundo, foram necessários cerca de 150 h (Figura 15). As duas formulações foram testadas em paralelo por apresentaram viscosidades semelhantes (~140 mPas). Quando comparados os filmes de QTS 1A e N-CMQ 1A, ou seja, na mesma concentração e sem adição de plastificante, não foi observada mudanças significativas no comportamento de incorporação de umidade, porém, os plastificantes modificaram bastante o perfil de hidratação dos filmes, especialmente os filmes de N-CMQ, comprovando sua maior hidrofilicidade. Os filmes contendo plastificante hidrataram-se mais rapidamente e alcançaram taxas maiores de umidade sendo que o glicerol alterou tais parâmetros de forma mais significativa.

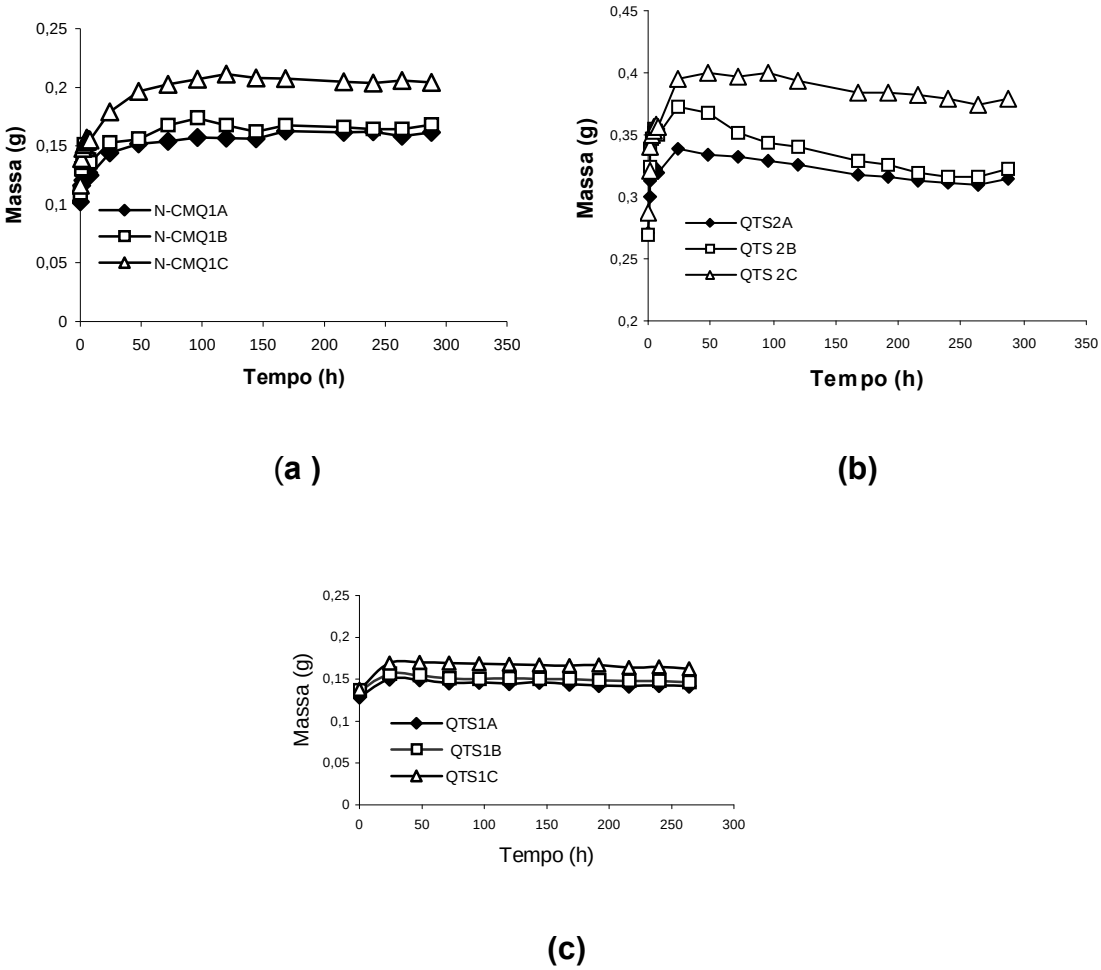


Figura 15: Estudo de saturação dos filmes de (a) N-CMQ 1 %, (b) QTS 2% e (c) QTS 1% à 30°C/70 % UR

Chen et al. (2003) comparando a propriedade de absorção e retenção de umidade da QTS e da O-CMQ (60% de grau de substituição), observaram que a adição de grupos carboximetil aumentou a capacidade do polímero de absorção e retenção de umidade, sugerindo o aumento na proporção de pontes de hidrogênio dos grupos carboxil com a água. No presente estudo, os filmes foram elaborados com N-CMQ (26% de grau de substituição) e a adição de grupos carboximetil no nitrogênio ligado ao carbono 2, na proporção citada, também demonstrou efeito semelhante no aumento de incorporação de umidade, sendo de forma mais acentuada para os filmes de N-CMQ associados aos plastificantes.

O tempo necessário para saturação dos filmes em estufa à 30°C/ 70% de umidade relativa, foi determinada em aproximadamente 48 horas para os de QTS e 150 horas para os filmes de N-CMQ.

5.11 Estudo de estabilidade do captopril 25 mg revestidos com N-CMQ e QTS

Os comprimidos de captopril 25 mg foram revestidos com QTS e N-CMQ, ambos a 1%, contendo PEG 400 (15% em relação ao polímero), em função da performance mais adequada deste plastificante, nos estudos com os filmes isolados, já que o Glicerol aumentou excessivamente a hidrofilicidade dos polímeros. Os núcleos revestidos (Figura 16), ficaram com aparência adequada, com boa aderência do revestimento, sendo que a QTS promoveu um filme mais amarelado, conforme tinha sido observado nos filmes isolados (Figura 12). Não foi utilizado nenhum corante ou opacificante neste estudo, a fim de analisar a performance dos polímeros, sem a possível interferência destes excipientes.

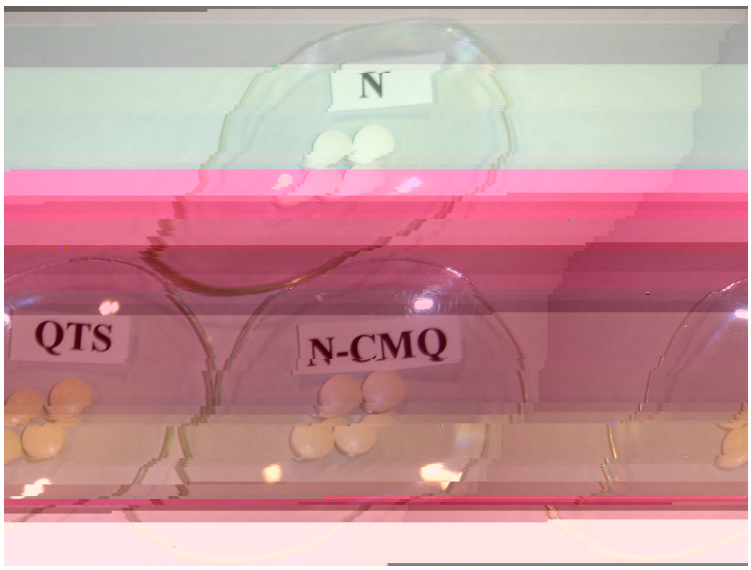


Figura 16: Comprimidos de captopril N (Núcleo), comprimidos captoril revestido com quitosana (QTS) e comprimidos captoril revestido com N-carboximetilquitosana (N-CMQ).

Os núcleos revestidos com N-CMQ:PEG apresentaram um percentual de dissulfeto de captopril inicial mais elevado (Quadro 01) provavelmente devido ao processo de hidrólise do fármaco ter sido mais pronunciado, em função da maior

hidroficilidade do derivado, o que pode ter provocado uma degradação inicial maior nos comprimidos revestidos com este polímero. Já os núcleos revestidos com QTS apresentaram teor de dissulfeto inicial semelhante aos do núcleo sem revestimento.

Todas as formulações foram reprovadas no estudo acelerado de 50 ± 2 °C / 90 ± 5% UR, indicando ser esta uma condição excessivamente estressante para o fármaco em questão. Esta condição não tem sido mais preconizada para o estudo de estabilidade acelerada no registro de medicamentos junto à ANVISA (BRASIL, 2005). No testes de estabilidade acelerada a 40 ± 2 °C / 75 ± 5% UR (Quadro 01), pode-se observar que a embalagem primária utilizada (blister Alumínio 25 µm/74,5 g/m^2 - PVC 250 µm cristal) não apresentou barreira de proteção suficiente, pois o núcleo sem revestimento, bem como as formulações revestidas, foram reprovados quanto ao teor de dissulfeto, o qual ultrapassou o limite permitido de 3% (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2006). Nesta condição, as formulações apresentaram estabilidade na seguinte ordem: núcleo sem revestimento > núcleo revestido com QTS > revestido com N-CMQ. Ambos os polímeros provocaram maior degradação do fármaco, com efeito mais pronunciado da N-CMQ, o que pode ser atribuído à maior hidrofilicidade deste polímero, conforme observado nos filmes isolados, conduzindo ao aumento do teor de dissulfeto de captopril, ao final do estudo. Provavelmente, os revestimentos poliméricos provocaram maior hidratação dos núcleos, aumentando a hidrólise do captopril a dissulfeto de captopril. O aumento do aparecimento do produto de degradação foi acompanhado pela diminuição do teor de captopril, reforçando a hipótese acima e contra indicando estes revestimentos em comprimidos contendo fármacos sensíveis à oxidação.

Quadro 01: Estudos de estabilidade dos comprimidos de captopril com e sem revestimento

TEMPERATURA 40 ± 2 °C / 75 ± 5%UR						
	Tempo	T zero	30 dias	90 dias	120 dias	180 dias
Núcleo	Teor captopril (%)	94,8	98,1	94,4	94,0	93,8
	Dissulfeto captopril (%)	0,8	1,2	3,4	3,7	3,7
QTS	Teor captopril (%)	96,2	97,8	93,7	93,0	91,2
	Dissulfeto captopril (%)	0,7	1,35	4,4	4,9	5,3
N-CMQ	Teor captopril (%)	96,0	95,5	89,9	89,1	85,8
	Dissulfeto captopril (%)	1,8	4,7	10,5	11,8	12,2

TEMPERATURA 50 ± 2 °C / 90 ± 5%UR					
	Tempo	T zero	30 dias	60 dias	90 dias
Núcleo	Teor captopril (%)	94,8	94,5	86,6	82,0
	Dissulfeto captopril (%)	0,8	4,1	10,6	14,5
QTS	Teor captopril (%)	96,2	86,3	53,5	33,5
	Dissulfeto captopril (%)	0,7	7,8	14,0	17,2
N-CMQ	Teor captopril (%)	96,0	93,6	75,6	60,9
	Dissulfeto captopril (%)	1,8	7,0	16,7	24,8

TEMPERATURA 30 ± 2 °C / 75 ± 5%UR					
	Tempo	T zero	30 dias	90 dias	180 dias
Núcleo	Teor captopril (%)	94,8	96,6	96,2	93,8
	Dissulfeto captopril (%)	0,8	0,95	1,8	2,5
QTS	Teor captopril (%)	96,2	99,4	95,1	96,6
	Dissulfeto captopril (%)	0,7	1,07	1,95	4,2
N-CMQ	Teor captopril (%)	96,0	97,8	90,3	90,8
	Dissulfeto captopril (%)	1,8	2,4	7,4	8,9

necessidade da pesquisa dos produtos de degradação ao introduzir modificações nas formulações.

Tabela 12: Análise dos comprimidos de captopril com e sem revestimento nos tempo zero e final do estudo de estabilidade à 40 ± 2 °C / 75 ± 5%UR

Ensaios	Especificação Produto	Núcleo		QTS		N-CMQ	
		T zero	180 dias	T zero	180 dias	T zero	180 dias
Cor / Odor	Núcleo branco e comprimidos revestidos levemente amarelados	conforme	conforme	conforme	Amarelo + intenso	conforme	Amarelo + intenso
Teor	100%(90-110%)	94,8	93,8	96,2	91,2	96,0	**85,8**
Desintegração	Max. 30 min	60 s	30 s	1min 20s	50 s	4 s	27 s
Dissolução	Min. 80% (20 min)	97,6	83,7	89,4	80,2	90,7	83,5
Dureza	Min. 30 N	51,6 N (46–73N)	46,7 N (32-54N)	56,9 N (44-78N)	49,8 N (33-60N)	69,1 N (43-92N)	45,4 N (27-52N)
Friabilidade	Max. 1,5%	0,04	0,12	0,0	0,16	0,0	0,06
Dissulfeto Captopril	Max. 3%	0,8	**3,7**	0,7	**5,3**	1,8	**12,2**

Como mostram os resultados acima, a utilização de biofilmes dos polímeros QTS e N-CMQ com o plastificante PEG 400 não se mostrou uma alternativa viável no revestimento de comprimidos contendo fármacos sensíveis à oxidação. Porém, tais biofilmes apresentam grande potencial em aplicações industriais, incluindo aplicações clínicas, tais como o revestimento de ferimentos na pele, que exige películas hidrofílicas e permeáveis, bem como filmes para liberação tópica modificada de fármacos antitumorais, tais como tumores cerebrais (DHANIKULA; PANCHAHNULA, 2004). Outra potencial aplicação seria na engenharia de tecidos que tem investigado o uso de polímeros naturais biocompatíveis para cobertura de tecidos ou orgãos danificados a fim de propocionar sua regeneração e ainda liberar fármacos específicos (LAZZERI et al., 2005).

6 CONCLUSÕES

- A N-CMQ sintetizada foi analisada e apresentou características de acordo com os dados da literatura, com razoável grau de carboximetilação (26%), sendo solúvel em pH ácido.
- A QTS 2% em ácido acético 2% (v/v) apresentou viscosidade similar à solução aquosa de N-CMQ 1% (cerca de 140 mPa.s a 25°C, 80 s^{-1}), sendo que ambos os polímeros apresentaram comportamento de viscosidade do tipo pseudoplástico
- Ambos os polímeros (QTS e N-CMQ) proporcionaram filmes sem bolhas, separação de fases ou ranhuras, transparentes e resistentes, sendo que a QTS resultou em filmes amarelados e a N-CMQ, incolores.
- Na mesma concentração polimérica, os filmes contendo QTS apresentaram maior espessura do que aqueles contendo N-CMQ, além disso, a adição de plastificantes aumentou a espessura na ordem: filme com glicerol > filme com PEG 400 > filme sem plastificante para ambos os polímeros.
- Em concentrações idênticas, os filmes contendo N-CMQ apresentaram menor capacidade de elongamento, porém maior resistência à ruptura, comparados aos filmes contento QTS.
- A adição dos plastificantes (PEG 400 ou glicerol) proporcionou aumento de elasticidade dos filmes elaborados com ambos os polímeros, sendo que a adição de glicerol nas formulações contendo N-CMQ resultou em maior elongamento dos filmes. Por outro lado, foi reduzida a força necessária para a ruptura dos filmes com a adição dos plastificantes.
- Os filmes contendo QTS apresentaram maior taxa de transmissão de vapor d'água (TVA), após 120 h comparados com os filmes de N-CMQ, na mesma concentração, porém nas horas iniciais observou-se o contrário. O aumento da concentração de polímero (QTS) aumentou a TVA. A adição de PEG 400 não modificou significativamente a TVA dos filmes, já o glicerol facilitou a passagem do vapor d´água através dos filmes, para ambos os polímeros.

- As soluções filmogênicas contendo QTS e N-CMQ 1% isoladas e contendo 15% de PEG 400 apresentaram características mais adequadas ao revestimento dos comprimidos.
- As características evidendenciadas oportunizam diversas potenciais aplicações farmacêuticas dos filmes propostos. No caso da aplicação dos filmes estudados para o revestimento de comprimidos, os filmes contendo QTS e N-CMQ 1% contendo 15% de PEG apresentaram caracteristiscas mecânicas adequadas, sem excessivo aumento da hidrofilicidade dos mesmos. Porém, o estudo de estabilidade acelerada e em tempo real (6 meses) de núcleos de captopril 25 mg revestidos com filmes de QTS ou N-CMQ contendo PEG revelou que tais revestimentos não proporcionaram proteção aos núcleos.
- As formulações apresentaram estabilidade na seguinte ordem: núcleo sem revestimento > núcleo revestido com QTS > revestido com N-CMQ. Ambos os polímeros provocaram maior degradação do fármaco, com efeito mais pronunciado da N-CMQ, o que pode ser atribuído à maior hidrofilicidade deste derivado.
- A utilização de biofilmes dos polímeros QTS e N-CMQ com o plastificante PEG 400 não se mostrou uma alternativa viável no revestimento de comprimidos contendo fármacos sensíveis à oxidação. Porém, tais biofilmes apresentam grande potencial em aplicações industriais.

REFERÊNCIAS

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L. V. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6ª ed. São Paulo: Premier, 2000.

ARAI, K.; KUNUMAKI, T.; FUGITA. T. Toxicity of chitosan. **Bull. Tokai Reg. Fish. Res. Lab**, v. 43, p. 89-94, 1968.

ARVANITOYANNIS, I., KOLOKURIS, I., NAKAYAMA, I., YAMANOTO, N., AIBA, S. Physico-chemical studies of chitosan-poly(vinyl alcohol) blends plasticized with sorbitol and sucrose. **Carbohydr. Polym.**, v. 34, p. 9-19,1997.

ASTM, Standard test methods for tensile properties of thim plastic sheeting, in Annual Book of ASTM standards. American Society for Testing and Materials, Philadelphia, p. 159-167, 1995.

BAUER, K. H.; LEHMANN, K; OSTERWALD, H, P; ROTHGANG, G. **Coated pharmaceutical dosage forms:** fundamentals, manufacturing techniques, biopharmaceutical aspects, test methods and raw materials. Stuttgart: Medpharm Scientific Publ., 1998.

BHARDWAJ, T. R.; MEENASKSHI, K.; ROSHAN, L.; GUPTA, A. Natural Gums and Modified Natural Gums as Sustained-Release Carriers. **Drug Dev. Ind. Pharm.,** v. 26, n. 10, p.1025-1038, 2000.

BHATTARAI, N; KIM, H. Y; LEE, D. R. Thermogravimetric study of copolymers derived from p-dioxanone, L-lactide and poly (ethylene glycol). **Polym. Degrad. Stabil,**, v. 78, p. 423-433, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n° 899, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, **D.O.U.**, 02.jun.2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n° 398, de 12 de novembro de 2004. Dispõe sobre o guia para a realização de estudos de estabilidade. **D.O.U.**, 16.nov.2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n° 1, de 29 de julho de 2005. Dispõe sobre o guia para a realização de estudos de estabilidade. **D.O.U.**, 29.jul.2005.

BRADFORD, M. M. A rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. **Anal. Biochem.**, v. 72, p. 248-254, 1976.

BRESOLIN, T. M. B.; RODRIGUES, C. A.; ANDREAZZA, I. F.; LUCINDA, R. M.; ANDREAZZA, R. C. S.; FREITAS, R. A.; MOURÃO, S. C. Sistemas de Liberação de Fármacos. In: CECHINEL, F. V.; BRESOLIN, T. M. B. **Ciências Farmacêuticas** - Contribuição ao Desenvolvimento de Novos Fármacos e Medicamentos. Itajaí: UNIVALI, 2003. p.192-214

BRODY A. L, MARSH K. S. **The Wiley´s encyclopedia of packaging technology**, 2. ed, New York: Wiley Interscience. 1997.

BURGER, C.; VALVARENGHI, D.; SANDRI, S.; RODRIGUES, C. A. Cross-linking chitosan-Fe (III), an oral phosphate binder: studies in vitro and in vivo. **Int. J. Pharm.**, p. 29-33, 2001.

CÁRDENAS, G.; CUELLAR, J. D.; NEIRA, K. FTIR and Studies of Chitosan composite Films. **J. Chil. Chem. Soc.**, v. 49, p. 291-295, 2004.

CASU, B.; GENNARO, U. A conductimetric method for the determination of sulphate and carboxyl groups in heparin and other mucopolysaccharides. **Carbohydr. Res.**, v. 39, p. 168-176, 1975.

CAVALCANTI, O. A.; MOOTER, G. V.; CARAMICO-SOARES, I.; KINGET, R. Polysaccharides as excipients for colon-specific coatings : Permeability and swelling properties of casted films. **Drug Develop. Ind. Pharm**., v. 28, n.2, p. 157-164, 2002.

CHEN L, DU Y, ZENG X. Relationships between the molecular structure and moisture-absorption and moisture-retention abilities of carboxymethyl chitosan II. Effect of degree of deacetylation and carboxymethylation. **Carbohydr. Res.**, v. 338, p. 333-340, 2003.

CONNORS, K. A.; AMIDON, G. L.; STELLA, V. J. **Chemical Stability of Pharmaceuticals:** A handbook for pharmacists. 2ed. New York: John Wiley & Sons, 1986.

DELBEN, F.; LAPASIN, R.; PRICL, S. Flow properties of N-(carboxymethyl) chitosan aqueous systems in the sol and gel domains. **Int. J. Biol. Macromol.**, v.12, p. 9-13, 1989.

DHANIKULA A. B.; PANCHAHNULA, R. Development and characterization of biodegradable chitosan films for local delivery of paclitaxel. **AAPS J.**, v. 06, p.27, 2004.

DI COLO , G.; ZAMBITO, Y.; BURGALASSI, S.; NARDINI, I.; SAETTONE, M. F. Effect of chitosan and N-carboxymethylchitosan on intraocular penetration of topically applied ofloxacin. **Int. J. Pharm**,, v. 273, p. 37-44, 2004.

DICKENS, B.; FLYNN, J. H. **Polymer Characterization**. ACS, New York, p. 209-232, 1983.

DON, T. M.; CHUANG, C. Y.; CHIU, W.Y. Studies on the degradation behavior of chitosan-g-Poly(acrylic acid) copolymers. **Tamkang J. Sci. Eng**., v. 5, p. 235-240, 2002.

FAGUNDES, T.; BERNARDI, E. L.; RODRIGUES, C. A. Phosphate adsorption on chitosan Fe^{III}-crosslinking: batch and column studies. **J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.**, v. 24, n. 8, p.1189-1198, 2001.

FAGUNDES, T.; COELHO, E.C.; SANTOS, K. F.; RODRIGUES, C. A. Chitosan-iro(III)-crosslinking (CH-FEIII-Cl) for pre-concentration of phosphate in simulated seawater**. J. Liq. Chrom. & Rel. Technol.**, v. 25, n. 7, p. 1085-1092, 2002.
FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed.. São Paulo: Atheneu, 1988. Parte I.

FELT, O.; BURI, P.; GURNY, R. Chitosan: A Unique Polysacharide for Drug Delivery. **Drug Dev. Ind. Pharm**., v. 24, p. 979, 1998.

FREITAS, R. A.; MARTIN, S.; SANTOS, G. L.; VALENGA, F.; BUCKERIDGE, M. S.; REICHER, F.; SIERAKOWSKI, M. R. Physico-chemical properties of seed xyloglucans from different sources. **Carbohydr. Polym.**, v. 60, p. 507-514, 2005.

FREITAS R. A; MARTIN S; PAULA R. C; FEITOSA J. P. A; SIERAKOWSKI M–R. Effects of the oxidant level on the thermogravimetric kinetics of an oxidized galatoxyloglucan from Hymneaea courbaril (Jatobá) seeds. **Thermochimica Acta**, v. 409, p. 41-47, 2004.

GABAS, V. G. S.; CAVALCANTI, O. A. Influência da adição de goma arábica em filmes isolados de polímero acrílico. Estudo das propriedades de intumescimento e de permeabilidade. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas,** v. 39, n. 4, p.441-448, 2003.

GONTARD N, GUILBERT S, CUQ JL. Water and glycerol as plasticizer affect mechanical and water vapor barrier properties of an edible wheat gluten film. **J. Food Sci**. v. 58. p. 206-211,1993.

HOGAN, J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2 ed. Artmed: Porto Alegre, 2005.

ILANGO, R.; KAVIMANI, S.; JAYKAR, B.; UMAMAHESHWARI, G. Dissolution studies on tablets of ibuprofen using chitosan. **Indian. J. Exp. Biol**., v. 37, N. 5, p.505, 1999.

JOUN, N.; RINAUDO M.; MILAS M.; DESBRIÈRES, J. Hydration of hyaluronic acid as a function of the counterion type relative humidity. **Carbohydr. Polym.**, v. 26, p. 69-73, 1995.

KHAN, T. A. Reporting degree of deacetylation values of chitosan: the influence of analytical methods. **J. Pharm. Phamaceut. Sci**., v. 5, n. 3, p 205-212, 2002.

KITTUR, F. S.; HARISH PRASHANTH, K. V.; UDAYA SANKAR, K.; THARANATHAN, R. N. Characterization of chitin, chotisan and their carboxymethyl derivatives by differential scanning calorimetry. **Carbohydr. Polym.**, v. 49, p. 185-193, 2002.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 1998/1999 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na industria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Caloute Gulbenkian, 2001. v.2

LAZZERI, L; CASCONE, M. G.; QUIRICONI, S.; MORABITO, L; GIUST, P. Biodegradable hollow microfibres to produce bioactive scaffolds. **Polym. Int.**, v. 54, p. 101-107, 2005.

LOPEZ, R. R. A.; LAMIM, R.; FREITAS, R. A.; BURGER, C.; BRESOLIN, T. M. B. Estudo de toxicidade aguda Oral (Dose Única) de N-Carboximetilquitosana. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 24, n. 2, p. 242-245, 2005.

LUCAS, F. E.; MONTEIRO, E. C. E.; SOARES, G. B. **Caracterização de Polímeros**. Rio de Janeiro: E-papers, 2001, p.365.

MACHADO, F. P.; FARIAS, F. P. **Efeito da N-carboximetilquitosana sobre os níveis plasmáticos de triglicerídeos, colesterol total e frações (HDL, LDL e VLDL-colesterol) e sobre excreção de gordura fecal em ratos adultos**. Itajaí, 2003. Monografia (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade do Vale do Itajaí.

MAJETI, N. V.; KUMAR, R. A review of chitin and chitosan applications. **React. Function. Polym**., v. 46, p.1-27, 2000.

MIRANDA, M. E. S.; RODRIGUES, C. A. ; BRESOLIN, T. M. B. ; FREITAS, R. A. ; TEIXEIRA, E. . Rheological aspects of N-carboximethylchitosan in diluited solutions. **Alimentos e Nutrição**, v. 14, n. 2, p. 141-147, 2003.

MIRANDA, M. E. S.; MARCOLLA, C.; RODRIGUES, C. A.; WILHELM, H. M.; SIERAKOWSKI, M. R.; BRESOLIN, T. M. B. ; FREITAS, R. A. Chitosan and N-carboxymethylchitosan: I. The role of N-carboxymethylation of chitosan in the thermal stability and dynamic mechanical properties of its films. **Polym. Int.**, v. 55, p. 961-969, 2006.

MONAGAS, S. A. F.; ALBADALEJO, M. D. R.; REVOREDO, O. B.; ACOSTA, O. M. N. Quitina y carboximetilquitosana como agentes desintegrantes. **Rev. Cubana Farm**., v. 32, p.120-124, 1998.

MONTERREY, E. S.; SOBRAL, P. J. A. Caracterização de propriedades mecânicas e óticas de biofilmes a base de proteínas miofibrilares de tilápia do nilo usando uma metodologia de superfície-resposta. **Ciênc. Tecnol. Aliment**., v. 19, n. 2, 1999.

MUZZARELI, R. A. A. **Natural chelating polymers**. Toronto: Pergamon of Canada, p. 83-95, 1973.

MUZZARELLI, R. A. A.; TANFANI, F.; EMANUELLI, M.; MARIOTTI, S. N-(caboxymethylidene)Chitosans: Novel Chelating polyampholytes obtained from chitosan glyoxylate. **Carboydr. Res.**, v. 107, p. 199-214, 1982.

MUZARELLI R. A. A. Carboxymethylated chitins and chitosans. **Carbohydr. Polym**., v. 8, p.1-21,1988.

MUZZARELI, R. A. A.; IIARI, P.; PETRARULO, M. Solubility and structure of N-

SEITZ, J. A.; MEHTA, S. P.; YEAGER, J. L. Revestimento de Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na Indústria Farmacêutica**. Fundação Caloute Gulbenkian: Lisboa, 2001. v. 2.

SHAHIDI, F.; ARACHCHI, J. K. V.; JEON, Y. J. Food Applications of chitin and chitosans. **Trends in food Science & Technology**, v. 10, p. 37-51, 1999.

SINGLA, A. K.; CHAWLA, M. and Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects – an update. **J. Pharm. Phamacol**., v.53, p.1047, 2001.

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Binders for colon specific drug delivery: an in vitro evaluation. **Int. J. Pharm**., v.249, p.23-31, 2002.

SRINIVASA P. C, RAMESH M. N, KUMAR K. R, THARANATHAN R. N. Properties of chitosan films prepared under different drying conditions. **J. Food Engineering**, v. 63, p. 79-85, 2004.

TAN, S. C.; KHOR, E.; TAN, T. K.; WONG, S. M. The degree of deacetylation of chitosan: advocating the first derivative UV-spectrophotometry method of determination. **Talanta**, v. 45, p. 713-719, 1998.

TANADA-PALMU, P.; FAKHOURI, F. M.; GROSSO, C. R. F. Filmes Biodegradáveis. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, n. 26, p. 12-17, 2002

TOZAKI H.; KOMOIKE, J.; TADA, C.; MARAYAMA, T.; TERABE, A.; SUZUKI, T.; YAMAMOTO, A.; MURANISHI, S. Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: Improvemente of insulin absorption from the rat colon. **J. Pharm. Sci**., v. 86, p.1016, 1997.

TOZAKI, H.; ODORIBA, T.; OKADA, N.; FUJITA, T.; TERABE, A.; SUZUKI, T.; OKABE, S.; MURANISHI, S.; YAMAMOTO, A. Chitosan capsules for colon – specific drug delivery: Enhanced localization of 5-aminosalicylic acid in the large intestine accelerates healing of TNBS-induced colits in rats. **J. Control. Release,** v.82, p.51-61, 2002.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 24 ed. THE NATIONAL FORMULARY. 19 ed. Rockville: The united States Pharmacopeia Convention, 1999, 2569 p.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 29 ed. THE NATIONAL FORMULARY. 24 ed. Rockville: The united States Pharmacopeia Convention, 2006, 3539 p.

VANDAMME, T. F.; LENOURRY, A.; CHARRUEAU, C.; CHAUMEIL, J-C. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carbohyd. Polym.**, v. 48, p. 219-231, 2002.

VAN DEN MOOTER, G.; SAMYN, C.; KINGET, R. Characterization of colon-specific azo polymers: a study of the swelling properties and permeability of isolated polymers films. **Int. J. Pharm.**, v. 111, p. 127-136, 1994.

WITTAYA-AREEKUL, S.; PRAHSARN, C. Developmente and in vitro evaluation of chitosan-polysaccharides composite wound dressings. **Int. J. Pharm.,** v. 313, p. 123-128, 2006.

YAMAMOTO, A.; TOZAKI, H.; OKADA, N.; FIGITA, T. Colon-specific delivery of peptide drugs and anti-inflamatory drugs using chitosan capsules. **S.T.P. Pharm Sci**., v.10, n.1, p.23-24, 2000.

ZHANG, M.; LI, X. H.; GONG, Y. D.; ZHAO, N. M., ZHANG, X. F. Properties and biocompatibility of chitosan films modified by blending with PEG. **Biomaterials**, v. 23, p. 2641-2648, 2002.

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