



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Giovana de Sousa Evangelista

*Estudo multi-instrumental do processo de
desintegração de comprimidos envolvendo
três classes de desintegrantes*

**BOTUCATU
2010**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Giovana de Sousa Evangelista

*Estudo multi-instrumental do processo de
desintegração de comprimidos envolvendo
três classes de desintegrantes*

**Dissertação apresentada ao Instituto de
Biotecnologia de Botucatu , Universidade
Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
como exigência parcial para obtenção do
título de Mestre em Ciências Biológicas (Área
de Concentração: Farmacologia)**

Orientador: Prof. Adj. José Ricardo de Arruda Miranda

**Botucatu
2010**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Evangelista, Giovana de Sousa.

Estudo multi-instrumental do processo de desintegração de comprimidos envolvendo três classes de desintegrantes / Giovana de Sousa Evangelista. - Botucatu, 2010

Dissertação (mestrado) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2010

Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

Capes: 21001006

1. Farmacologia. 2. Comprimidos (Medicina).

Palavras-chave: Biosusceptometria; Comprimidos; Desintegrantes; Força de desintegração; Imagens Magnéticas; Penetração de água.

Agradecimentos

Agradeço a Deus por tudo na minha vida.

Aos meus pais , Maria Teresa e Luís e minha querida irmã Heloísa por seu apoio ,
dedicação , amizade e amor .

“Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas, que já tem a forma do nosso corpo, e esquecer os nossos caminhos, que nos levam sempre aos mesmos lugares. É o tempo da travessia: e, se não ousarmos fazê-la, teremos ficado, para sempre, à margem de nós mesmos.”

Fernando Pessoa

Ao meu amigo e companheiro Gustavo A. B. Padilha , pela paciência , compreensão ,
apoio , amor e por estar ao meu lado sempre.

“O amor só é lindo, quando encontramos alguém que nos transforme no melhor que podemos ser.”

Mário Quintana

Aos meus avós Américo (*in memoriam*), Júlia, Dilce e Felício (*in memoriam*) pelo
exemplo de vida e carinho, e por me fazer acreditar que muita coisa é possível.

“Os ventos que as vezes tiram algo que amamos, são os mesmos que trazem algo que aprendemos a amar.

Por isso não devemos chorar pelo que foi tirado e sim, aprender a amar o que nos foi dado. Pois tudo aquilo que é realmente nosso nunca se vai para sempre”.

Bob Marley

Ao meu orientador , Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda , pela oportunidade
oferecida e pelo respeito profissional e por me instruir nos caminhos do
conhecimento científico e formação acadêmica.

“Se há algum segredo do sucesso, consiste na habilidade de aprender o ponto de vista do outro e ver as coisas tão bem pelo ângulo dele como pelo seu.”

Henry Ford

À Luciana Aparecida Corá por me ensinar todas as técnicas, pela imensa ajuda,
amizade , e por me co-orientar nesse trabalho, sem sua ajuda esse trabalho não
começaria e nem terminaria.

“A confiança que temos em nós mesmos, reflete-se em grande parte, na confiança que temos nos outros. “

François de La Rochefoucauld

À Madileine F. Américo , Uilian de Andreis , Paulo Fonseca e Marcelo Agostinho pela
amizade , grande ajuda e por terem proporcionado um ambiente de trabalho
acolhedor.

“A adversidade desperta em nós capacidades que, em circunstâncias favoráveis, teriam ficado adormecidas. ”

Horácio

À Marjorie do Val Ietsung e Leandro pela amizade , conselhos , apoio e por serem ótimos vizinhos.

“A alegria não está nas coisas: está em nós.”

Goethe

Aos meus queridos padrinhos Luciana e Dirceu pelo grande apoio em todos os momentos e aos meus tios Júlia, Lineu, Regina, Sidney, Roze ,João, José Américo,Catarina, Helena, Gaspar,Arnaldo , Maria Helena,Madalena,Bento(*in memorian*), Alice , João, Márcio e Alexandre pelo sempre apoio á minhas conquistas.

*“Numa casa portuguesa fica bem
pão e vinho sobre a mesa.
e se à porta humildemente bate alguém,
senta-se à mesa co'a gente.
Fica bem esta franqueza, fica bem,
que o povo nunca desmente.
A alegria da pobreza
está nesta grande riqueza
de dar, e ficar contente.*

...

*É uma casa portuguesa, com certeza!
É, com certeza, uma casa portuguesa!.”*

Amália Rodrigues

Aos meus primos, uns mais próximos outros um pouco mais distantes, por fazer parte da minha vida, da minha história e por parte da formação do que eu sou hoje.

*“ ... Saudade é amar um passado que ainda não passou,
É recusar um presente que nos machuca,
É não ver o futuro que nos convida ... ”*

Pablo Neruda

À Família Borges Padilha por estar sempre presente em minha vida, e aos sobrinhos Kauã e Rhaziel pela alegria que trouxe às nossas vidas.

“A felicidade é difícil de se atingir, pois só a atingimos tornando felizes os outros.”

Stuart Clock

“De sonhar ninguém se cansa, porque sonhar é esquecer, e esquecer não pesa e é um sono sem sonhos em que estamos despertos.”

Fernando Pessoa

Resumo

Comprimidos são as formas farmacêuticas mais utilizadas devido a facilidade de obtenção, baixo custo e estabilidade. A liberação do fármaco contido nos comprimidos ocorre por meio do processo de desintegração. A desintegração é um processo tempo-dependente que ocorre sob ação de desintegrantes e promove a fragmentação da forma farmacêutica em partículas passíveis de serem dissolvidas e absorvidas. É um parâmetro de qualidade extremamente importante, sendo influenciada por diversos fatores, incluindo o tipo de desintegrante utilizado e a força de compressão aplicada. Desintegrantes são compostos insolúveis que atuam por diferentes mecanismos e são excipientes essenciais para a obtenção de formas farmacêuticas sólidas. Para a maioria dos desintegrantes, a penetração de água na forma farmacêutica é um fator determinante para um bom desempenho, visto que resulta no intumescimento das partículas e no desenvolvimento da força que auxilia o processo de desintegração. A determinação experimental do processo de desintegração é realizada por meio de aparato específico, no entanto, não permite uma avaliação mais acurada dos mecanismos envolvidos no processo. Desse modo, foram introduzidos alguns métodos de análise que, associados aos métodos convencionais, permitem explorar outras características do processo e avaliar a eficiência de desintegrantes bem como a relação entre a desintegração e a força de compressão aplicada. O objetivo desse trabalho foi associar a Biosusceptometria AC com dispositivos para medir a força de desintegração e a quantidade de água absorvida e, assim, avaliar a influencia de três superdesintegrantes no processo de desintegração de comprimidos obtidos com cinco níveis de compressão distintos.

Palavras-chave: Biosusceptometria AC, desintegração, comprimidos, penetração de água , força de desintegração

Abstract

Tablet dosage forms are used due to ease of production, low cost and stability. The release of the drug contained in the tablets occurs through disintegration process. Disintegration is a time-dependent process that occurs under the action of disintegrants that promotes fragmentation of the dosage form particles capable of being dissolved and absorbed. It is an extremely important quality parameter, being influenced by several factors, including the type of disintegrant used and the compression force applied. Disintegrants are insoluble compounds that act by different mechanisms and are essential excipient for achieving solid dosage form. For most disintegrants, water penetration in the pharmaceutical form is an important factor for a good performance, since it results in particles swelling and the development of force that aids the disintegration process. The experimental determination of the disintegration process is accomplished by means of specific apparatus, however, does not allow a more accurate assessment of the mechanisms involved. Thus we have introduced some analytical methods, associated with conventional methods, allowing exploring other features of the process and evaluating the effectiveness of disintegrants as well as the correspondence between disintegration and compression force applied. The objective was to associate AC Biosusceptometry with devices to measure the force of disintegration and the amount of water absorbed, and thus evaluate the influence of three superdisintegrant in the process of disintegration of tablets obtained with five different levels of compression.

Keywords: AC Biosusceptometry, disintegration, tablets, water penetration, disintegration forces.

Lista de ilustrações

Figura 1 - Bobinas de detecção a) bobina de excitação b) bobina de detecção	15
Figura 2 - Esquema de funcionamento da Biosusceptometria AC	16
Figura 3 - Esquema do sistema BAC com 7 sensores.A)Bobina de excitação B)Bobinas de detecção	17
Figura 4 - Aparato utilizado para as medidas com comprimidos não revestidos, constituído pelo (a)recipiente contendo água, (b) êmbolo e transdutor de força, (c) balança digital e (d)sistema de BAC com multisensores	19
Figura 5 - Sinal magnético de três sensores da BAC e imagens magnéticas de comprimidos prensados a 50 kN em (a) t=0s, posição inicial;(b) t=160s, durante o processo de desintegração e (c) t=640s, final do processo de desintegração	24
Figura 6 - Perfis tempo-dependentes obtidos nas medidas com comprimidos produzidos com diferentes desintegrantes e níveis de compressão. Os parâmetros área, força e água variam de acordo com o nível de compressão aplicado e com o tipo de desintegrante utilizado: explosol (A), crosprovidona (B) e croscarmelose (C)	26
Figura 7 - Perfis tempo-dependentes para os parâmetros área magnética, força desenvolvida e água absorvida obtidos nas medidas com comprimidos contendo explosol (-●-), crosprovidona (-▲-) e croscarmelose (-□-) e níveis de compressão 10 kN e 50 kN	28
Figura 8 - Variação da área magnética e da força de desintegração avaliados em função da quantidade de água absorvida em medidas empregando comprimidos com 10 kN e 50 kN contendo explosol (A), crosprovidona (B) e croscarmelose (C) como desintegrantes	30
Figura 9 - Correlação entre os parâmetros avaliados para as medidas com comprimidos contendo explosol e obtidos com 10 kN e 50 kN de compressão.	31
Figura 10 - Correlação entre os parâmetros avaliados para as medidas com comprimidos contendo crosprovidona e obtidos com 10 kN e 50 kN de compressão. Observa-se que o melhor nível de correlação (R = 0,94) entre variação da área e força desenvolvida foi obtido para as medidas com comprimidos com 50 kN de compressão	32

Figura 11 - Correlação entre os parâmetros avaliados para as medidas com comprimidos contendo croscarmelose e obtidos com 10 kN e 50 kN de compressão. Observa-se que o melhor nível de correlação entre variação da área e força desenvolvida ($R = 0,96$) foi obtido para as medidas com comprimidos com 10 kN de compressão **33**

Sumário

Agradecimentos

Epígrafe

Resumo

Abstract

Lista de Ilustrações

Sumário

Capítulo I: Introdução	10
Capítulo II:Objetivos	15
Capítulo III:Material e Métodos.....	17
Capítulo IV: Resultados e Discussão	24
Capítulo V: Conclusão.....	39
Capítulo VI: Referências	41

Capítulo I

Introdução

"A curiosidade, instinto de complexidade infinita, leva por um lado a escutar atrás das portas e por outro a descobrir a América."

(Eça de Queiroz)

Do ponto de vista tecnológico, as formas farmacêuticas sólidas para administração oral como cápsulas, comprimidos e pellets, revestidos ou como matrizes hidrofílicas, são comumente utilizadas em detrimento de outras vias de administração (Pezzini et al., 2007). Comprimidos são formas farmacêuticas sólidas convencionais que podem ser obtidos por granulação ou compressão direta, sendo a escolha do método dependente das características do fármaco que será utilizado (Ansel et al., 2000).

A compressão direta consiste na mistura e compactação dos pós que, por sua vez, implica na redução do volume e no aumento da força mecânica, devido às interações entre as partículas (Ansel et al., 2000). Caracteriza-se por ser um método simples e econômico, pois requer menos tempo para o preparo da formulação, visto que envolve um menor número de etapas e unidades operacionais (Jivraj et al., 2000). Embora os princípios que governam a compressão direta sejam conhecidos há anos, apenas recentemente a técnica tornou-se mais estabelecida. Isso ocorreu devido à introdução de excipientes especificamente desenvolvidos, os quais apresentam, essencialmente, fluidez e compressibilidade, características exigidas para a obtenção de comprimidos por este método (Jivraj et al., 2000; Pifferi & Restani, 2003).

A liberação do fármaco contido em uma forma farmacêutica sólida ocorre por meio do processo de desintegração. A desintegração é caracterizada como um processo tempo-dependente que ocorre sob ação de um desintegrante e promove sua fragmentação em partículas passíveis de serem dissolvidas e absorvidas (Lowenthal, 1972; Melia & Davis, 1989). Se este processo for lento ou incompleto, a biodisponibilidade do fármaco será comprometida, portanto, a escolha dos excipientes apropriados é fundamental durante o desenvolvimento da formulação (Lipka e Amidon, 1999). Como o processo de desintegração está intimamente relacionado com a liberação do

fármaco, é imprescindível que ocorra numa razão adequada que possibilite a dissolução do ativo no meio, bem como sua absorção.

Atualmente, a indústria farmacêutica dispõe de desintegrantes cada vez mais efetivos e que desempenham um papel fundamental no controle da qualidade de seus produtos. Esses desintegrantes são importantes excipientes na obtenção de formas farmacêuticas sólidas, sobretudo os comprimidos, pois são compostos insolúveis com alta capacidade de intumescimento, decorrente da hidrofiliabilidade, (Zhao e Augsburger, 2005) e atuam por diferentes mecanismos, incluindo a expansão das partículas, efeitos de capilaridade, interações partícula-partícula e desintegração por camadas (Lowenthal, 1972; Rudinic et al., 1982; Schmidt e Zessin, 1997; Zhao e Augsburger, 2005). Para a maioria dos desintegrantes a penetração de água na forma farmacêutica é um fator determinante para um bom desempenho, visto que resulta no intumescimento das partículas e no desenvolvimento da força que auxilia o processo de desintegração (Colombo et al., 1984; Van Kamp et al., 1986; Caramella et al., 1988; Massimo et al., 2000).

O processo de desintegração, portanto, é um parâmetro de qualidade extremamente importante, visto que pode ser influenciado por diversos fatores incluindo os excipientes utilizados e, principalmente, a força de compressão aplicada (Colombo et al., 1981; Caramella et al., 1990; Lin et al., 2001). A determinação experimental do processo de desintegração é realizada por meio de aparato específico, no entanto, não permite uma avaliação mais acurada no que diz respeito aos mecanismos envolvidos no processo. Desse modo, foram introduzidos alguns métodos de análise que, associados aos métodos convencionais, permitem explorar outras características do processo.

Dentre essas abordagens, destaque para o desenvolvimento de um modelo matemático aplicado na quantificação da força de desintegração

desenvolvida durante a absorção de líquido pela forma farmacêutica sólida (Colombo et al.,1984;Caramella et al.,1986;Caramella et al.,1988) A absorção desses fluidos exerce uma força sobre os poros, porém, de intensidade muito baixa e não completamente efetiva para promover a desintegração. No entanto, a adição de desintegrantes faz com que essas forças se tornem suficientemente efetivas para promover a desintegração do comprimido. Assim, o processo de desintegração pode ser o resultado de dois mecanismos conjuntos, ou seja, o transporte de líquido por difusão entre as camadas, devido ao intumescimento das partículas do desintegrante, e a separação controlada interfacial das partículas da superfície do comprimido (Peppas e Colombo, 1989). Essas análises permitiram avaliar a eficiência de desintegrantes bem como a relação entre o processo de desintegração e a força de compressão aplicada aos comprimidos.

Nos últimos anos, a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) despontou como uma técnica bastante interessante para a pesquisa farmacêutica e tornou-se uma alternativa viável aos métodos tradicionalmente utilizados (Corá et al., 2003; 2005a; 2006a). A BAC utiliza bobinas de indução para registrar a variação temporal do fluxo magnético resultante da resposta de um material com alta susceptibilidade magnética ao campo aplicado (Miranda et al., 1992).

O aperfeiçoamento da técnica e a implementação de um sistema com multisensores permitiu a aquisição de sinais magnéticos em diferentes pontos para caracterizar o processo de desintegração de comprimidos *in vitro* e no estômago humano (Corá et al., 2003). Além disso, foi possível monitorar o tempo de trânsito gastrintestinal de comprimidos (Corá et al., 2006a) e cápsulas (Corá et al., 2006b), assim como o processo de desintegração destas formas farmacêuticas no cólon humano.

Com esse sistema com multisensores também foi possível obter imagens magnéticas para caracterizar o processo de desintegração de formas farmacêuticas sólidas, implementando um novo conceito em imagens dos sistemas biológicos (Corá et al., 2005b). Mais recentemente, essa técnica biomagnética foi introduzida como uma ferramenta auxiliar ao controle da qualidade de comprimidos, - visto que foi possível associá-la aos métodos convencionais para avaliar a influência da força de compressão no processo de desintegração de comprimidos efervescentes (Corá et al., 2008). Diante desse trabalho bem sucedido, foi possível aliar a BAC aos métodos tradicionais para avaliar a funcionalidade de desintegrantes adicionados aos comprimidos magnéticos.

Sendo assim, esse trabalho teve como objetivo principal associar a BAC com dispositivos para medir a força de desintegração e a quantidade de água absorvida para avaliar a influencia de três superdesintegrantes no processo de desintegração de comprimidos obtidos com cinco níveis de compressão distintos.

Capítulo II

Objetivos

"O aspecto mais triste da vida de hoje é que a ciência ganha em conhecimento mais rapidamente que a sociedade em sabedoria."

Isaac Asimov

Objetivos Gerais

- Associar a BAC com dispositivos para medir a força de desintegração e a quantidade de água absorvida para avaliar a influência de três superdesintegrantes no processo de desintegração de comprimidos obtidos com cinco níveis de compressão distintos.

Objetivos Específicos

- Obter comprimidos com diferentes superdesintegrantes e forças de compressão variando de 10 a 50 kN;
- Realizar medidas da força de desintegração durante a penetração de água em comprimidos não revestidos utilizando, simultaneamente, aparato modificado proposto por Catellani et al (1989) e a BAC multi-sensores;
- Avaliar o processo de desintegração de comprimidos in vitro e quantificar os tempos t_{50} , t_{90} e t_{99} em todas as medidas;
- Avaliar e quantificar o perfil da penetração de água, força de desintegração e variação da área magnética em todas as medidas.

Capítulo III

Material e Métodos

"Nada se pode criar num lado senão à custa da dissolução no outro."

Bertrand Russell

Biosusceptometria AC

A Biosusceptometria AC (BAC) é uma técnica biomagnética que consiste na utilização de bobinas de indução para registrar a variação temporal do fluxo magnético como sendo a resposta de um material magnético ao campo aplicado. É constituída por um conjunto de sensores que possuem dois pares de bobinas de indução separadas por uma linha de base fixa, sendo cada par de bobinas composto por uma bobina de excitação e uma bobina de detecção (Corá et al., 2005; 2010). As bobinas de detecção estão arranjadas em uma configuração gradiométrica de primeira-ordem e dispostas em um arranjo coaxial, ou seja, a bobina de excitação é externa, enquanto a bobina de detecção é interna (Fig. 1).

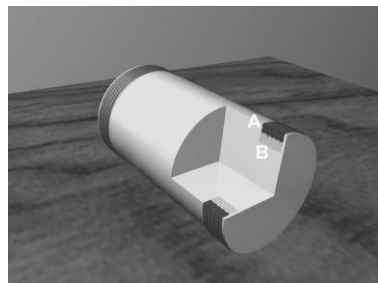


Figura 1- Bobinas de detecção a) bobina de excitação b) bobina de detecção

Essa configuração consiste no uso de duas bobinas em série, enroladas em sentidos contrários, de modo que, os fluxos magnéticos concatenados em cada bobina sejam subtraídos, eliminando os ruídos ambientais e tornando-as mais sensíveis (Miranda et al., 1992). Portanto, o sensor é montado como um transformador duplo de fluxo magnético, com núcleo de ar, sendo que o par de bobinas (excitação/ detecção) localizado mais distante do material magnético

atua como transformador de referência e o par mais próximo do material como transformador de medida (Fig. 2).

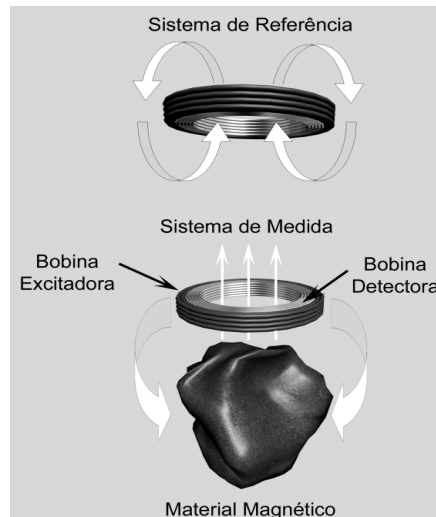


Figura 2 - Esquema de funcionamento da Biosusceptometria AC

Um amplificador gera o sinal para as bobinas de excitação que, por sua vez, induzem fluxo magnético nas bobinas de detecção. Ao aproximar o par de bobinas excitação/detecção do material magnético ocorre um desbalanceamento na voltagem. A diferença de fluxo magnético entre as bobinas de detecção pode ser monitorada e esse sinal detectado depende de alguns fatores, como a área das bobinas de detecção, da intensidade do campo magnético aplicado e da quantidade de material magnético presente na região a ser investigada. A amplitude do sinal magnético varia, ainda, com a distância entre o sensor e o material magnético dentro do órgão durante as contrações e relaxações (Miranda et al., 1997), tornando a BAC uma técnica muito sensível para monitorar a atividade contrátil do TGI e o trânsito de marcadores ou de traçadores magnéticos.

O desenvolvimento do sistema de BAC com multisensores possibilitou a aquisição dos sinais magnéticos em sete pontos diferentes, proporcionando um

mapeamento razoável da distribuição dos sinais nestas áreas. O sistema de BAC utilizado apresenta uma bobina de excitação e sete outras de detecção, arranjadas de forma concêntrica. Os sete sensores foram agrupados de forma tal que seis sensores ficaram dispostos nos vértices de um hexágono imaginário e um no centro deste (Fig. 3).

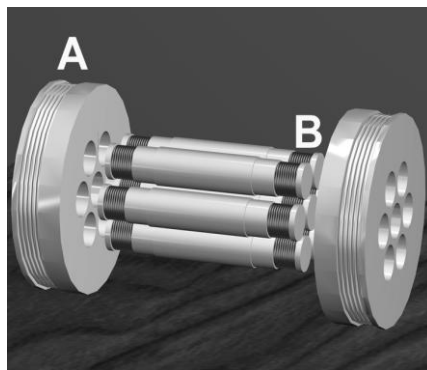


Figura 3 - Esquema do sistema BAC com 7 sensores. A) Bobina de excitação B) Bobinas de detecção

Comprimidos magnéticos

Os comprimidos foram obtidos por compressão direta em uma compressora de único punção (MA-098/1CPE, Marconi, Brasil) aplicando cinco diferentes níveis de compressão (10, 20, 30, 40, e 50 kN). Cada comprimido ($\phi = 11$ mm) era constituído por 500 mg de ferrita (MnFe_2O_3 , Imag, Brasil; $53 \leq \phi \leq 75$ μm); 4,00 mg de estearato de magnésio; 4,00 mg de dióxido de silício coloidal (Aerosil[®] 200, Degussa-Pharma, Alemanha); 300 mg de celulose microcristalina (Microcel[®], Blanver, Brasil) e 17 mg de desintegrante: glicolato

de amido sódico (Explosol[®], Blanver, Brasil), croscarmelose sódica (Solutab[®], Blanver, Brasil) ou crospovidona (Polyplasdone XL[®], ISP Technologies, Brasil).

O teste de dureza foi determinado em 10 comprimidos com o aparelho modelo THB 220 (Erweka Hardness testers, Brasil). A friabilidade dos comprimidos foi determinada usando um Friabilômetro automático EF-2 (eletrolab, Brasil) a 25 rpm/min por 4 min. Os comprimidos foram pesados e a perda de peso (em %) foi calculada.

Procedimento experimental

Estas medidas foram realizadas empregando-se um aparato modificado proposto por Catellani et al (1989). Um recipiente de vidro contendo 80 ml de água destilada e recoberto por um papel de filtro foi posicionado em uma balança eletrônica de precisão. Um transdutor de força (Modelo CI-6746, PASCO[®] Scientific, EUA) foi conectado na porção superior de um êmbolo, que foi posicionado no interior de um guia cilíndrico o qual permaneceu preso por uma alavanca, a fim de garantir seu posicionamento sempre no mesmo nível. Amostras de comprimidos (n = 3) obtidos com desintegrantes diferentes (croscarmelose sódica, crospovidona ou amido glicolato de sódio) para cada nível de compressão aplicado (10 a 50 kN) foram colocados na parte inferior desse êmbolo, conforme ilustrado na Fig. 4.

Com o sistema montado, um comprimido magnético foi inserido por meio da guia cilíndrica e os sinais do transdutor de força, da balança e da BAC foram registrados simultaneamente durante 10 min. Este procedimento foi repetido para cada um dos comprimidos

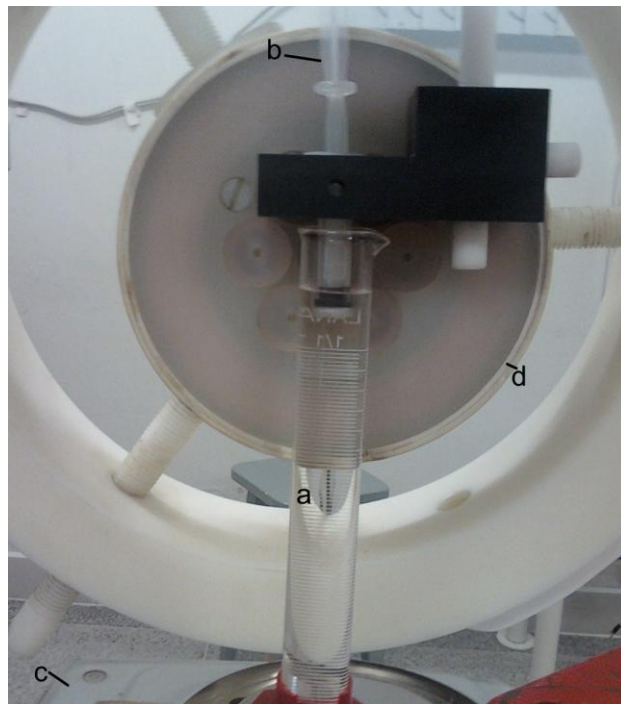


Figura 4: Aparato utilizado para as medidas com comprimidos não revestidos, constituído pelo (a)recipiente contendo água, (b) êmbolo e transdutor de força, (c) balança digital e (d)sistema de BAC com multisensores

Análise dos dados

Os sinais e imagens magnéticas foram processados utilizando-se o MatLab[®] (Mathworks, Inc., Natick, MA, EUA), de acordo com os procedimentos previamente descritos (CORÁ et al.,2005a). Resumidamente, os sinais magnéticos de cada um dos sete sensores foram representados espacialmente em uma matriz quadrada e amostrados na frequência de 10 Hz. Em intervalos de três segundos, calcula-se um valor médio para cada canal, os quais são atribuídos ao ponto da matriz correspondente. Obtendo-se os pontos fixos na matriz, os demais são calculados por média entre vizinhos e, em seguida, interpolados (256x256) pelo método spline. Essa matriz interpolada foi então

submetida à subtração de background, ajustes de brilho e contraste e segmentação, para calcular a área da imagem.

As curvas de absorção de água versus tempo, força de desintegração versus tempo e variação da área magnética versus tempo foram analisadas empregando-se o software Origin[®] (OriginLab Corporation, Northampton, MA, EUA).

Foram determinados os seguintes parâmetros: t50, como sendo o tempo necessário para obter 50% de variação na área, na força e na absorção de água; t90, como sendo o tempo necessário para obter 90% de variação; t99, sendo o tempo que corresponde a variação de 99%. Esses parâmetros temporais foram comparados em cada nível de compressão e entre cada desintegrante utilizado (Explosol[®], Crospovidona e Croscarmelose).

Capítulo IV

Resultados e Discussão

Este estudo mostrou que a Biosusceptometria AC associada aos métodos de análise convencionais é uma proposta interessante para avaliar os parâmetros físicos envolvido no processo de desintegração de comprimidos. Foi possível demonstrar que os diferentes níveis de compressão aplicados aos comprimidos, bem como o tipo de desintegrante utilizado, influenciam significativamente os parâmetros temporais do processo de desintegração.

De acordo com o esperado, os parâmetros dureza e friabilidade foram tipicamente dependentes da força de compressão aplicada e não tiveram relação com o tipo de desintegrante utilizado. Observou-se que quanto maior a força de compressão, maior a dureza do comprimido (variando de 105 a 487 N, $n = 10$) e menor sua friabilidade (variando de 3,9% a 0,02%, $n = 10$). Aumentando a dureza os comprimidos tornam-se menos friáveis e, conseqüentemente, tendem a desintegrar mais lentamente (Ibrahim, 1985; Riippi et al., 1998; Corá et al., 2008). Os parâmetros dureza e friabilidade estão, ainda, estritamente relacionados com a absorção de líquidos pela forma farmacêutica. A etapa principal do processo de desintegração de uma forma farmacêutica sólida é a absorção de água ou fluidos, que promove o desenvolvimento de uma força no seu interior que, por sua vez, contribui com a desintegração (Lowenthal, 1973). Portanto, a eficiência do processo de desintegração depende da força de compressão aplicada, bem como escolha do desintegrante apropriado.

Nesse contexto, a associação entre técnicas constituindo uma abordagem multi-instrumental para analisar o processo de desintegração de comprimidos, pode contribuir com informações que não estão disponíveis quando apenas os métodos farmacopéicos são empregados (Caramella et al., 1990; Massimo et al., 2003).

Empregando a BAC foi possível obter os sinais e as imagens do processo de desintegração dos comprimidos magnéticos e, ainda, utilizar o parâmetro variação da área para estimar a eficiência dos desintegrantes em transformar a quantidade de água absorvida em força de desintegração.

A desintegração de um comprimido magnético é caracterizada pela transição de um marcador (material magnético concentrado) para um traçador magnético (material espalhado no meio) (Corá et al.,2010a, b). São essas alterações observadas nos sinais registrados e permitem avaliar o processo de desintegração. A Figura 5 é um exemplo dos sinais magnéticos obtidos durante a medida utilizando um comprimido não revestido e o sistema de BAC com multisensores. Classicamente, os sinais magnéticos provenientes dos sensores mais próximos ao comprimido (na fase marcador) apresentam maior intensidade. Ao desintegrar, observa-se aumento na intensidade dos sinais provenientes dos sensores mais distantes, devido ao espalhamento do material no meio.

A partir dos sinais registrados são obtidas as imagens do comprimido durante o processo de desintegração. A Figura 5 é um exemplo das imagens processadas e segmentadas, ilustrando três instantes distintos registrados pelos sensores: um instante inicial ($t = 0$), no qual o comprimido ainda é caracterizado como um marcador; um instante intermediário ($t=160s$), no qual o comprimido está desintegrando; e um instante final ($t=640s$), onde se observa a completa desintegração do comprimido e consequente espalhamento do material magnético.

Conforme discutido anteriormente, o processo de desintegração é resultado da interação entre fatores que resultam na fragmentação da forma farmacêutica sólida. Assim, a forma farmacêutica absorve o fluido com o qual está em contato que, por sua vez, promove o desenvolvimento de uma força

responsável pela sua expansão, sendo essas etapas influenciadas pela força de compressão aplicada e pelo tipo de desintegrante utilizado (Lowenthal, 1972; Melia & Davis, 1989). O processo de desintegração, uma vez iniciado, não pode ser interrompido e culmina na completa fragmentação da forma farmacêutica em partículas passíveis de serem dissolvidas e absorvidas pela mucosa do trato gastrointestinal.

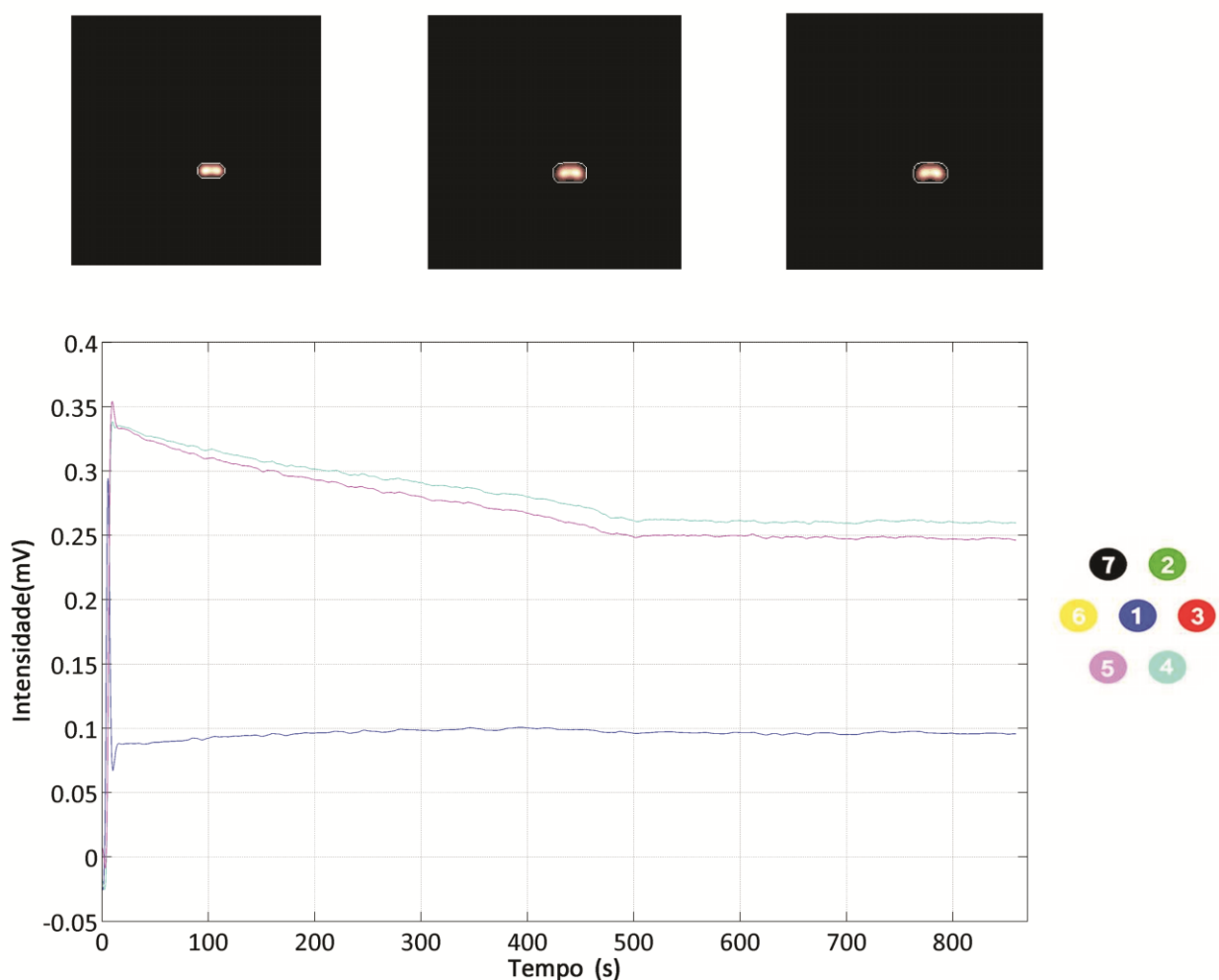


Figura 5- Sinal magnético de três sensores da BAC e imagens magnéticas de comprimidos prensados a 50 kN em (a) $t=0s$, posição inicial;(b) $t=160s$, durante o processo de desintegração e (c) $t=640s$, final do processo de desintegração

Nesse sentido, a avaliação da absorção de líquidos pela forma farmacêutica bem como a quantificação da força desenvolvida durante essa etapa, tem sido extensivamente empregada como um parâmetro essencial para o controle de qualidade desses produtos (Colombo et al., 1984; Caramella et al., 1986; 1988; Ferrari et al., 1981; Pena Romero et al., 1991). Ao combinar esses métodos com a BAC, foi possível avaliar a eficiência do desintegrante em promover a completa desintegração do comprimido por meio das imagens do processo e, além disso, obter a correlação entre esses parâmetros.

A Figura 6 ilustra os perfis tempo-dependentes obtidos para as medidas da quantidade de água absorvida e força desenvolvida realizadas simultaneamente no sistema de BAC com multisensores, utilizando-se comprimidos obtidos com diferentes níveis de compressão. Observa-se que os parâmetros área magnética, água e força variam de acordo com o nível de compressão e com o tipo de desintegrante utilizado: explosol (A), crospovidona (B) e croscarmelose (C). É plausível supor que o tempo necessário para que a quantidade de água que penetra a forma farmacêutica promova o desenvolvimento da força e, conseqüentemente, a variação da área das imagens, será maior quanto mais alto for o nível de compressão aplicado. É possível inferir que a escolha do desintegrante tem papel fundamental para a eficiência desse processo.

A Figura 7 mostra perfis tempo-dependentes obtidos para as medidas empregando comprimidos aplicando-se 10 kN e 50 kN de força de compressão. A variação nos parâmetros área magnética, força e água foram dependentes do nível de compressão e do tipo de desintegrante.

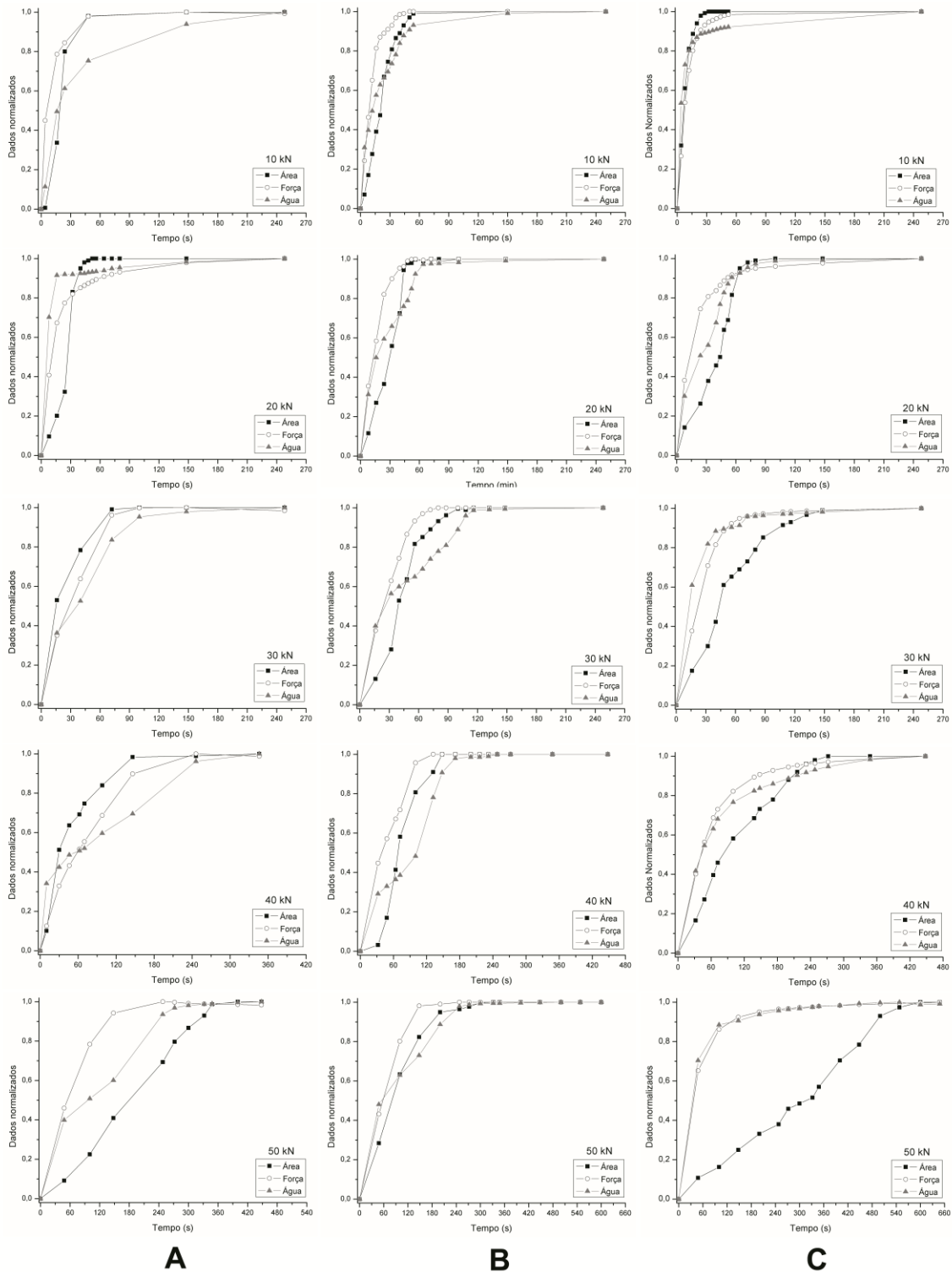


Figura 6- Perfis tempo-dependentes obtidos nas medidas com comprimidos produzidos com diferentes desintegrantes e níveis de compressão. Os parâmetros área, força e água variam de acordo com o nível de compressão aplicado e com o tipo de desintegrante utilizado: explosol (A), croscovidona (B) e croscarmelose (C)

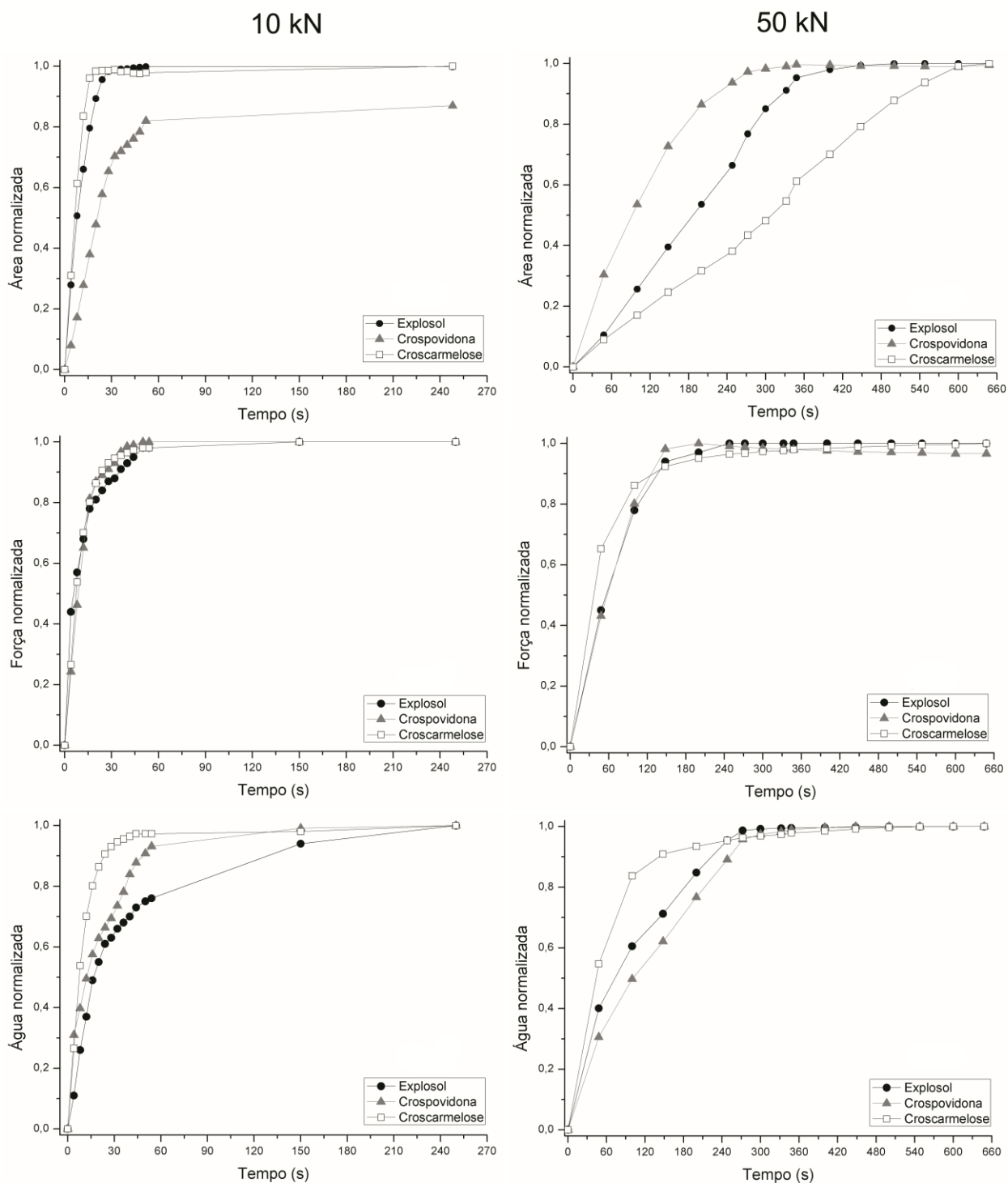


Figura 7- Perfis tempo-dependentes para os parâmetros área magnética, força desenvolvida e água absorvida obtidos nas medidas com comprimidos contendo explosol (-●-), crosprovidona (-▲-) e croscarmelose (-□-) e níveis de compressão 10 kN e 50 kN.

A Figura 8 ilustra a relação entre os parâmetros variação da área e da força de desintegração com a quantidade de água absorvida em medidas com comprimidos obtidos com 10 kN e 50 kN de compressão e com diferentes desintegrantes. Observa-se que os perfis são semelhantes para os comprimidos obtidos com 10 kN visto que, aumentando o nível de compressão, aumenta também a resistência da superfície que dificulta a absorção de água. Conseqüentemente, o desenvolvimento da força e a desintegração do comprimido serão processos mais lentos.

Os parâmetros variação da área, absorção de água e desenvolvimento de força foram correlacionados entre si. A Figura 9 mostra a correlação linear obtida entre esses parâmetros para comprimidos com 10 kN e 50 kN contendo o desintegrante explosol. Observa-se que a melhor correlação ($R= 0,96$) foi obtida para comprimidos com menor nível de compressão.

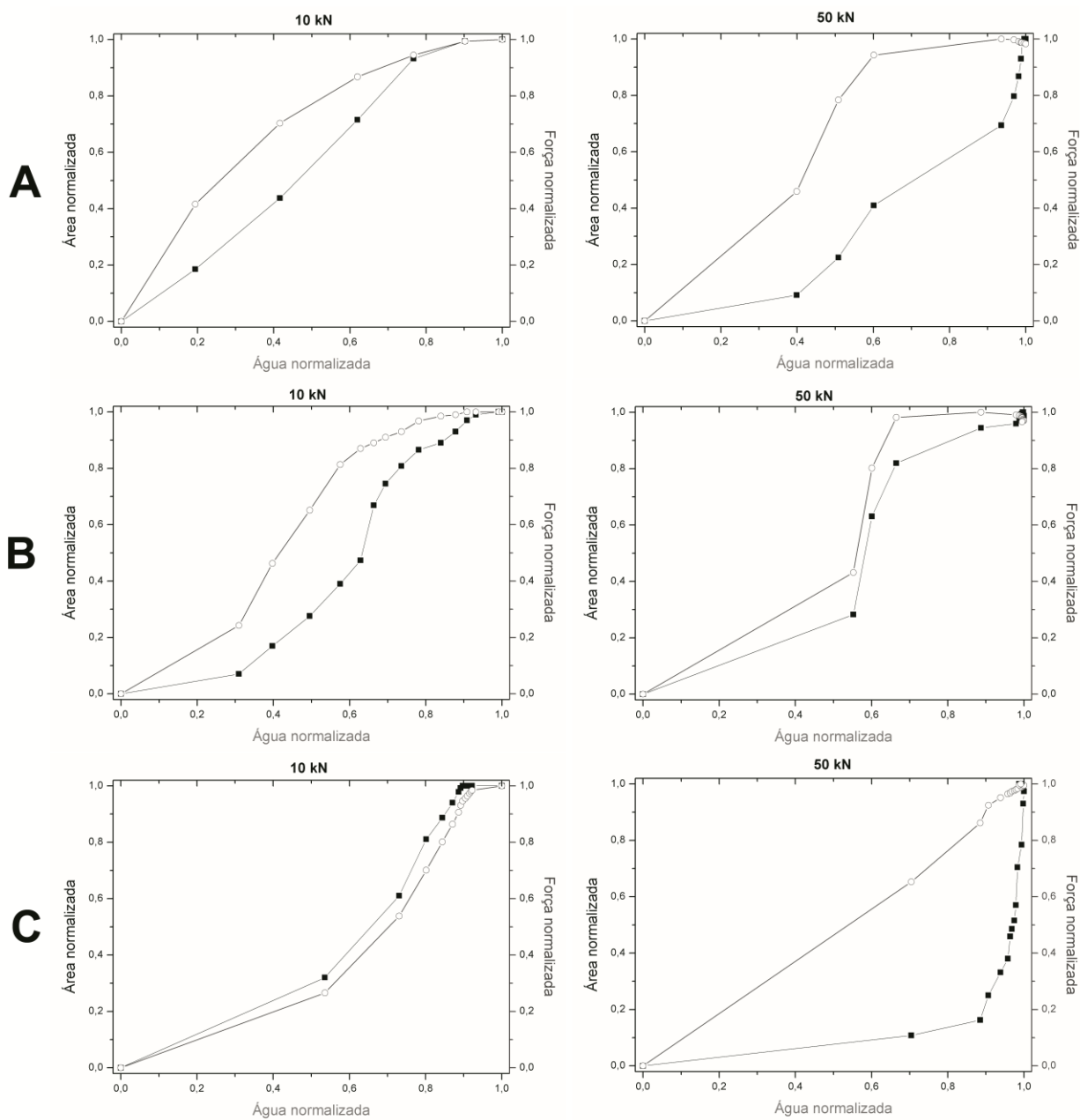


Figura 8- Variação da área magnética e da força de desintegração avaliados em função da quantidade de água absorvida em medidas empregando comprimidos com 10 kN e 50 kN contendo explosol (A), crospovidona (B) e croscarmelose (C) como desintegrantes.

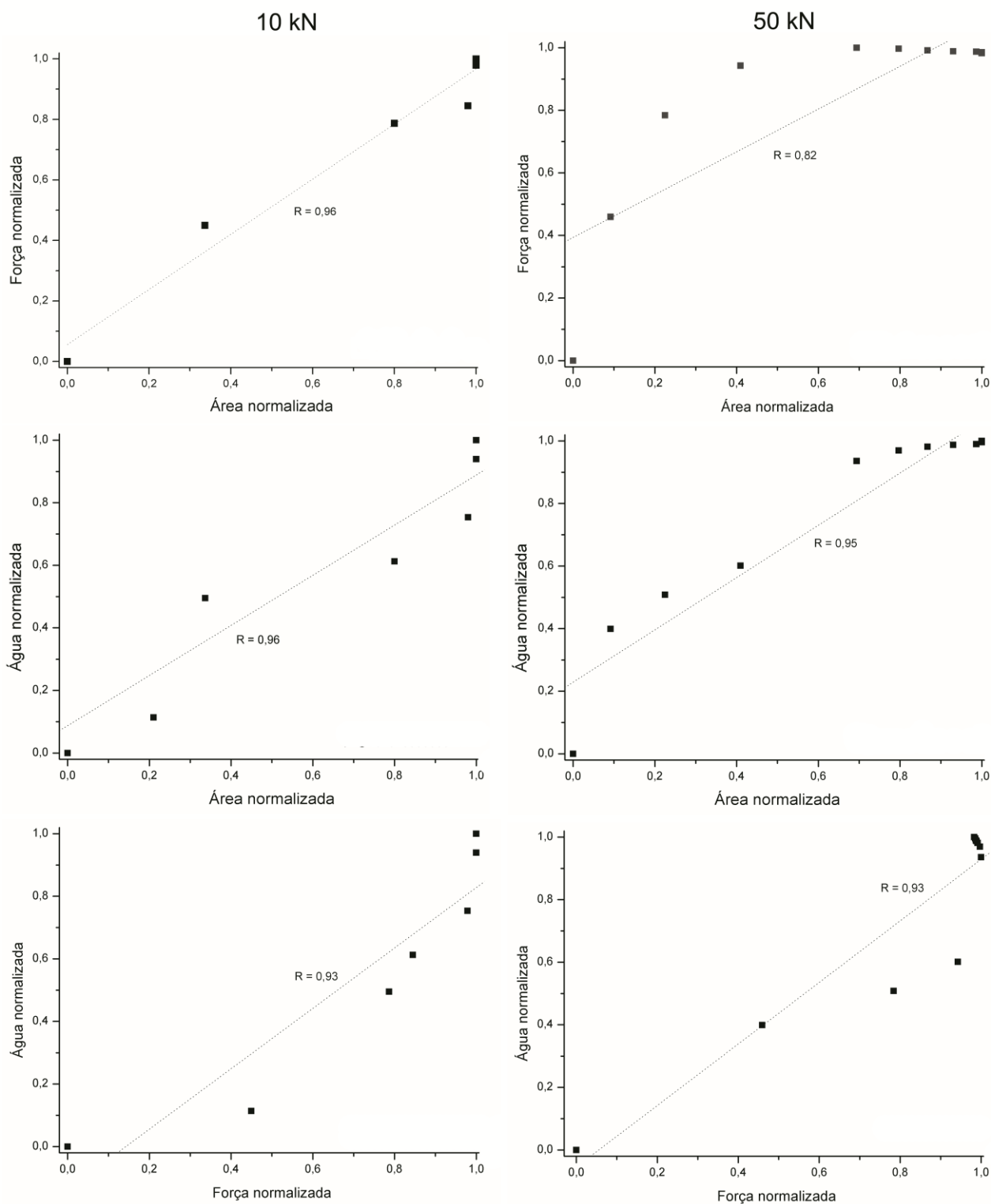


Figura 9- Correlação entre os parâmetros avaliados para as medidas com comprimidos contendo explosol e obtidos com 10 kN e 50 kN de compressão.

A Figura 10 e a Figura 11 mostram a correlação linear obtida para comprimidos contendo crospovidona e croscarmelose, respectivamente.

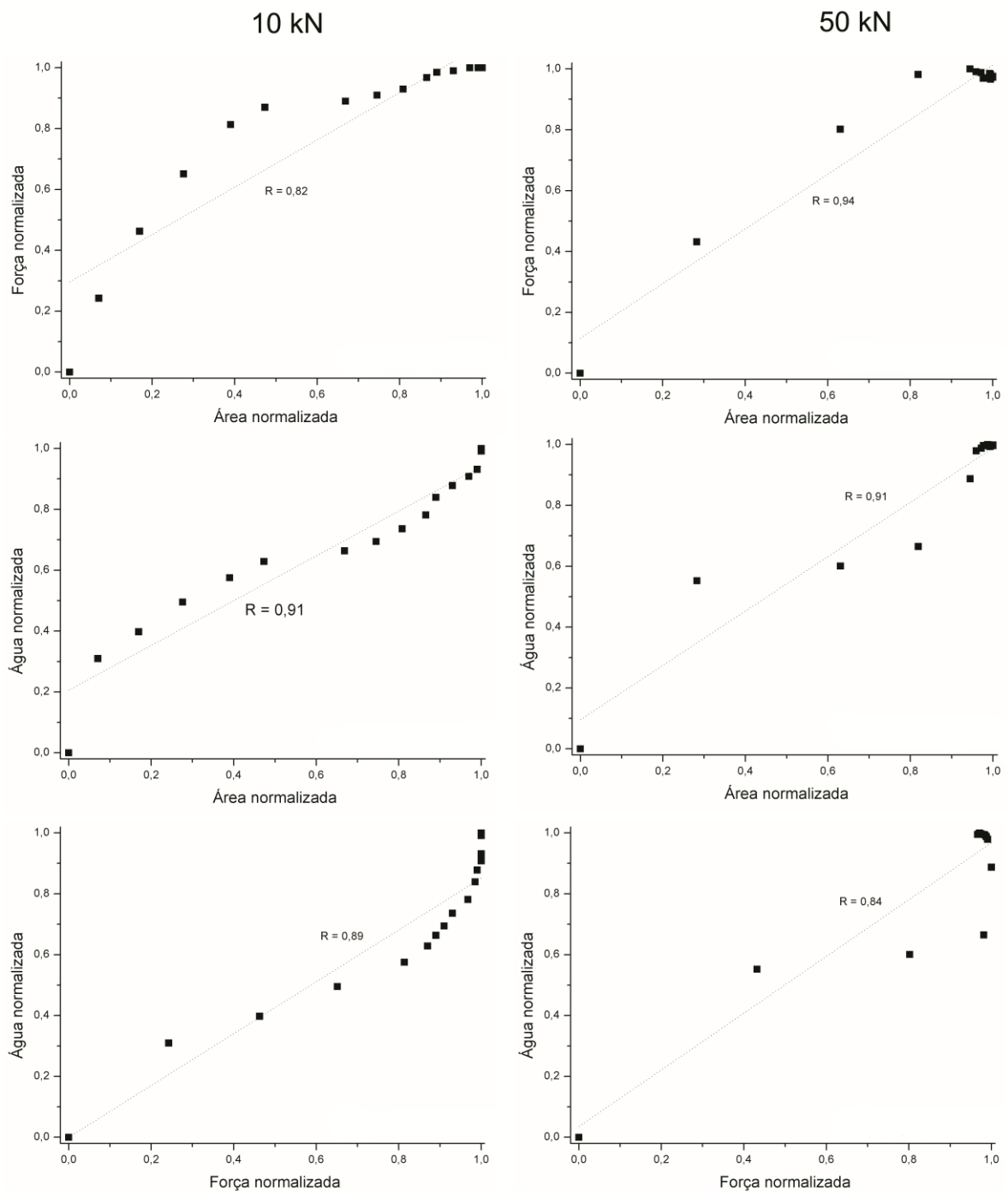


Figura 10- Correlação entre os parâmetros avaliados para as medidas com comprimidos contendo crospovidona e obtidos com 10 kN e 50 kN de compressão. Observa-se que o melhor nível de correlação ($R = 0,94$) entre

variação da área e força desenvolvida foi obtido para as medidas com comprimidos com 50 kN de compressão.

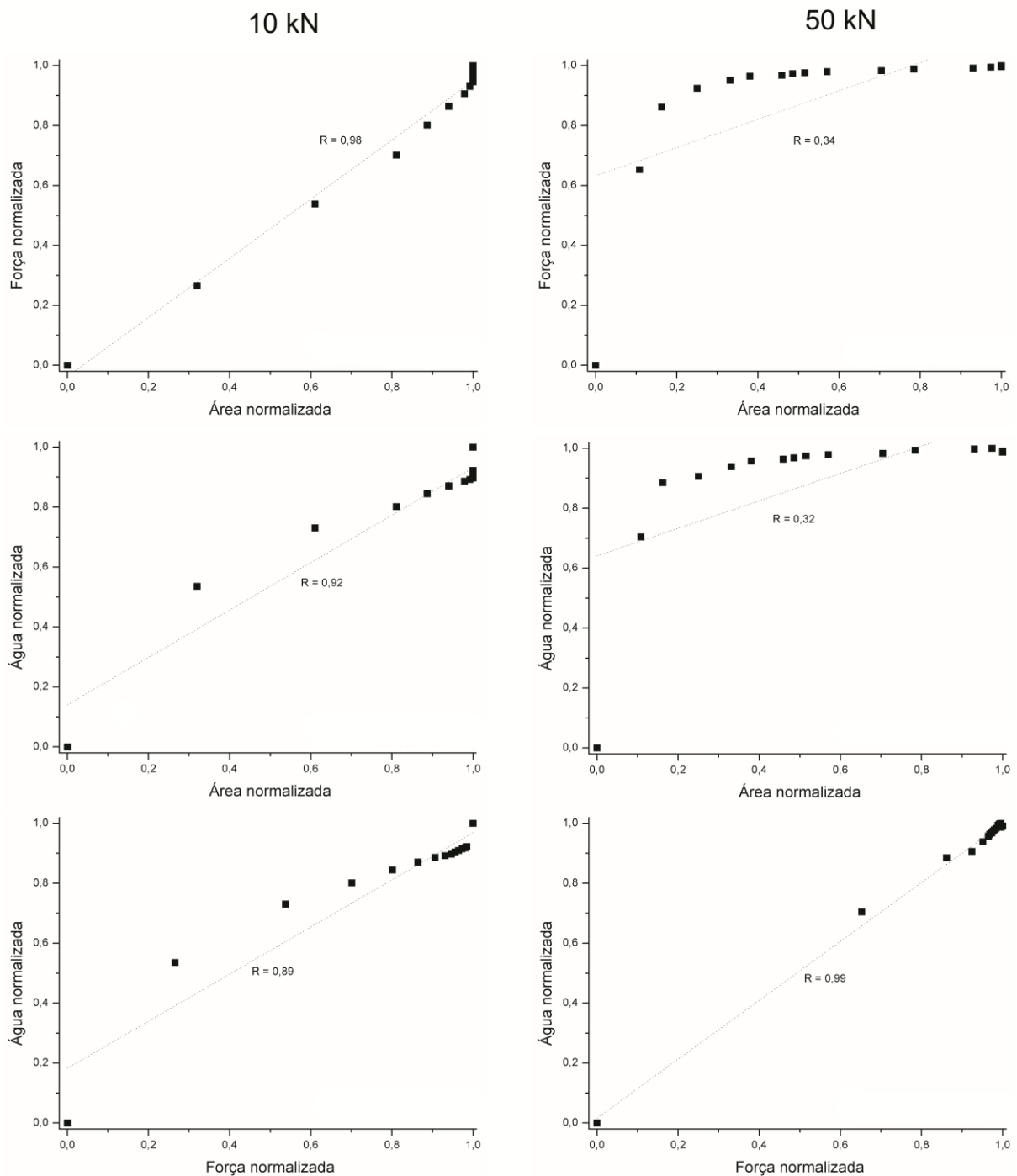


Figura 11- Correlação entre os parâmetros avaliados para as medidas com comprimidos contendo croscarmelose e obtidos com 10 kN e 50 kN de compressão. Observa-se que o melhor nível de correlação entre variação da

área e força desenvolvida ($R = 0,96$) foi obtido para as medidas com comprimidos com 10 kN de compressão.

A quantificação do processo de desintegração foi efetuada por meio da obtenção dos parâmetros t50, t90 e t99, que representam 50%, 90% e 99% de variação da área das imagens, da quantidade de água absorvida e força desenvolvida. A tabela 1 apresenta os valores temporais obtidos nas medidas com comprimidos contendo explosol, crospovidona e croscarmelose e diferentes níveis de compressão.

Tabela 1- Valores obtidos para os diferentes desintegrantes e níveis de compressão

<i>Explosol</i>															
Compressão (kN)	t50					t90					t99				
	10	20	30	40	50	10	20	30	40	50	10	20	30	40	50
Área	18,8	26,6	15,4	28,6	179,0	37,0	36,0	58,5	118,0	317,0	125,0	48,1	80,0	236,0	363,0
Força	5,9	11,0	28,3	58,0	53,4	33,5	59,4	66,3	146,0	135,0	125,0	195,0	95,6	236,0	235,0
Água	16,2	5,9	36,1	55,5	96,0	127,0	15,4	87,8	220,0	237,0	234,0	164,0	193,0	324,0	320,0

<i>Crospovidona</i>															
Compressão (kN)	t50					t90					t99				
	10	20	30	40	50	10	20	30	40	50	10	20	30	40	50
Área	20,6	29,7	39,2	68,5	78,6	40,0	42,6	72,8	128,0	179,0	59,8	54,6	97,8	147,0	291,0
Força	8,5	13,2	23,7	38,4	58,5	25,3	31,4	51,3	93,7	125,0	43,5	48,6	74,0	125,0	203,0
Água	12,0	15,9	25,4	100,0	54,4	47,7	53,8	101,3	146,0	203,0	153,0	108,0	122,0	204,0	281,0

<i>Croscarmelose</i>															
Compressão (kN)	t50					t90					t99				
	10	20	30	40	50	10	20	30	40	50	10	20	30	40	50
Área	6,5	43,5	43,1	80,2	312,7	17,2	61,6	101,7	208,0	249,0	26,7	79,7	143,0	257,0	581,0
Força	7,4	13,3	21,5	42,3	36,6	23,5	51,2	50,0	145,0	129,0	76,5	190,0	116,0	352,0	522,0
Água	3,4	23,6	12,9	42,3	34,4	35,4	55,5	46,5	208,0	129,0	227,7	100,4	162,0	385,0	600,0

A análise dos dados obtidos permitiu inferir que o desintegrante croscarmelose mostrou-se mais efetivo para o processo de desintegração de comprimidos obtidos em níveis de compressão mais baixos (10 kN), enquanto que para níveis mais elevados (50 kN), o desintegrante crospovidona apresentou melhor performance. Para os níveis intermediários os resultados foram inconclusivos, porém, foi possível observar a tendência do explosol em possuir melhor eficiência. Outros estudos demonstraram que esses desintegrantes apresentam semelhanças quanto ao perfil de desintegração e que esse processo é influenciado pelo nível de compressão, além do pH da solução (Zhao et al., 2005, 2005).

Finalizando, foi possível demonstrar que a associação da BAC aos métodos convencionais permitiu analisar o processo de desintegração em diferentes abordagens. Foram avaliados parâmetros físicos importantes para a desintegração, como a quantidade de água que penetra a forma farmacêutica sólida e, dessa forma, contribui para o desenvolvimento da força que promove sua fragmentação e conseqüente espalhamento das partículas. O espalhamento do material, conseqüente à transição de marcador para traçador, pode ser quantificado por meio do registro de sinais e obtenção da imagens magnéticas. Ademais, a associação entre esses métodos possibilitou a correlação entre os parâmetros e permitiu concluir que, embora esses desintegrantes utilizados pertençam a mesma classe, comportam-se de maneira diferente de acordo com o nível de compressão utilizado.

Outro fator importante a ser destacado é a inserção desses métodos no controle de qualidade farmacotécnico. Assim, avaliar a funcionalidade de um desintegrante contido na forma farmacêutica sólida e correlacionar esses

parâmetros com a dissolução do fármaco pode contribuir com informações relevantes para o desenvolvimento de produtos mais efetivos.

Capítulo V

Conclusão

"A ciência se compõe de erros que, por sua vez, são os passos até a verdade."

Julio Verne

A Biosusceptometria AC aliada aos métodos de análise convencionais mostrou-se uma ferramenta interessante para avaliar o processo de desintegração de comprimidos. Abordagens multi-instrumentais acrescentam informações que não estão disponíveis quando apenas os métodos farmacopéicos são empregados.

De um modo geral, foi observado que os desintegrantes utilizados apresentam comportamentos diferentes de acordo com os níveis de compressão aplicados aos comprimidos. Então, a análise dos dados permitiu concluir que:

- ✓ O tempo necessário para que a quantidade de água absorvida promova o desenvolvimento da força, a desintegração e, conseqüentemente, a variação da área das imagens, será maior quanto maior for o nível de compressão aplicado ao comprimido.
- ✓ Os perfis de variação da força e da área relativo a quantidade de água absorvida foram semelhantes para os três desintegrantes, quando foram aplicados níveis de compressão mais baixos.
- ✓ A melhor correlação obtida entre os parâmetros variação da força, da área e da quantidade de água absorvida pelos comprimidos que continham o desintegrante explosol ocorreu para baixos níveis de compressão.
- ✓ Para os comprimidos obtidos com o desintegrante crosprovidona, a melhor correlação foi observada para níveis de compressão mais elevados.
- ✓ Para os comprimidos obtidos com o desintegrante croscarmelose, a melhor correlação foi observada em níveis de compressão mais baixos.

Capítulo VI

Referências

ABRAHAMSSON, B.; et al. Food effects on tablet disintegration. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v.22 , p. 165-172, 2004.

ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G., ALLEN, L.V. Formas farmacêuticas: considerações biofarmacêuticas. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. São Paulo: Editorial Premier, 2000. 568p.

ASGHAR, L.F.A., CHANDRAN, S. Multiparticulate formulation approach to colon specific drug delivery: current perspectives. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, v.9, p.327-338, 2006.

AZARMI, S., ROA, W., LÖBENBERG, R. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *Int. J. Pharm.*, v.328, p.12–21, 2007.

BADAWY, S.I.F., HUSSAIN, M.A. Microenvironmental pH modulation in solid dosage forms. *J. Pharm. Sci.*, v.96, p.948-959, 2007

BAFFA, O., OLIVEIRA, R.B., MIRANDA, J.R.A., TRONCON, L.E.A. Analysis and development of an AC Biosusceptometer for oro-caecal transit time measurements. *Med. Biol. Eng. Comput.*, v.33, p.353-357, 1995.

BAHADUR, D., GIRI, J. Biomaterials and magnetism. *Sadhana*, v.28, p.639–656, 2003.

CARAMELLA, C.; COLOMBO, P.; CONTE, U.; FERRARI, F.; LA MANNA, A.; VAN KAMP, H.V.; BOLHUIS, G.K. Water uptake and disintegration force measurements: towards a general understanding of disintegration mechanisms. *Drug Develop Ind Pharm* ,v. 12, 1749-1766, 1986.

CARAMELLA, C., COLOMBO, P., CONTE, U., FERRARI, F., GAZZANIGA, A., LA MANNA, A., PEPPAS, N.A. A physical analysis of the phenomenon of tablet disintegration. *Int. J. Pharm.*, v. 44, p.177–186, 1988.

CARAMELLA, C.; FERRARI, F.; GAZZANIGA, A.; CONTE, U.; LA MANNA, A.; GEDDO, M. A new computer-aided apparatus for simultaneous measurements of water uptake and swelling force in tablets. *Drug Develop Ind Pharm* , v.14, p.2167-2177, 1988.

CARAMELLA, C.; FERRARI, F.; BONFERONI, M.C.; RONCHI, M. Disintegrants in solid dosage forms. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.16, 2561-2577, 1990.

CATELLANI, P.L. et al. Tablet water uptake and disintegration force measurements, *Int. J. Pharm.*, v. 51, p. 63-66, 1989.

COLOMBO, P. et al. Disintegrating force and tablet properties, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 7, p.135-153, 1981.

COLOMBO, P., CONTE, U., CARAMELLA, C., GEDDO, M., LA MANNA, A. Disintegration force as a new formulation parameter. *J. Pharm. Sci.*, v. 73, p.701-705, 1984.

CORÁ, L.A., AMÉRICO, M.F., OLIVEIRA, R.B., BAFFA, O., MORAES, R., ROMEIRO, F.G., MIRANDA, J.R.A. Disintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current Biosusceptometry. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.56, p.413-420, 2003.

CORÁ, L.A., ROMEIRO, F.G., STELZER, M., AMÉRICO, M.F., OLIVEIRA, R.B., BAFFA, O., MIRANDA, J.R.A. AC biosusceptometry in the study of drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v.57, p.1223-1241, 2005a.

CORÁ, L.A., ANDREIS, U., ROMEIRO, F.G., AMÉRICO, M.F., OLIVEIRA, R.B., BAFFA, O., MIRANDA, J.R.A. Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by AC Biosusceptometry. *Phys. Med. Biol.*, v.50, p.5523-5534, 2005b.

CORÁ, L.A., ROMEIRO, F.G., STELZER, M., AMÉRICO, M.F., OLIVEIRA, R.B., BAFFA, O., STELZER, M., MIRANDA, J.R.A. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by AC Biosusceptometry. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v.27, p.1-8, 2006a.

CORÁ, L.A., ROMEIRO, F.G., PAIXÃO, F.C., AMÉRICO, M.F., OLIVEIRA, R.B., BAFFA, O., MIRANDA, J.R.A. Enteric coated magnetic HPMC capsules evaluated in human gastrointestinal tract by AC Biosusceptometry. *Pharm. Res.*, v.23, p.1809-1816, 2006b.

CORÁ, L.A., FONSECA, P.R., AMÉRICO, M.F., OLIVEIRA, R.B., BAFFA, O., MIRANDA, J.R.A. Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.69, p.372-379, 2008b.

IBRAHIM, H.G. Observations on the dissolution behavior of a tablet formulation: effect of compression forces. *J. Pharm. Sci.*, v.74, 575-577, 1985.

JIVRAJ, M., MARTINI, L.G., THOMSON, C.M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Tech. Today*, v.3, p.58-63, 2000.

LIN, K.-H.; LIN, S.-Y.; LI, M.-J. Compression forces and amount of outer coating layer affecting the time-controlled disintegration of the compression-coated tablets prepared by direct compression with micronized ethylcellulose, *J. Pharm. Sci.*, v. 90, p. 2005-2009, 2001.

LOWENTHAL, W. Disintegration of tablets. *J. Pharm. Sci.*, v.61, p.1695–1711, 1972.

LOWENTHAL, W. Mechanism of action of tablets disintegrants. *Pharm. Acta Helv.*, v. 48, 589-609, 1973.

MASSIMO, G., CATELLANI, P.L., SANTI, P., BETTINI, R., VAONA, G., BONFANTI, A., MAGGI, L., COLOMBO, P. Disintegration propensity of tablets evaluated by means of disintegrating force kinetics. *Pharm. Develop. Technol.*, v.5, p.163–169, 2000.

MASSIMO, G.; SANTI, P.; COLOMBO, G.; NICOLI, S.; ZANI, F.; COLOMBO, P.; BETTINI, R. The suitability of disintegrating force kinetics for studying the effect of manufacturing parameters on spironolactone tablet properties. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, v.4, 1-7, 2003.

MELIA, C.D., DAVIS, S.S. Review article: mechanisms of drug release from tablets and capsules. I: Disintegration. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v.3, p.223–232, 1989.

MIRANDA, J.R.A., BAFFA, O., OLIVEIRA, R.B., MATSUDA, N.M. An AC Biosusceptometer to study gastric emptying. *Med. Phys.*, v.19, p.445-448, 1992.

MIRANDA, J.R.A, OLIVEIRA, R.B., SOUSA, P.L., BRAGA, F.J.H., BAFFA, O. A novel biomagnetic method to study antral contractions. *Phys. Med. Biol.*, v.42, p.1791-1799, 1997.

PENA ROMERO, A. et al. Water uptake and force development in an optimized prolonged release formulation, *Int. J. Pharm.*,v. 73, p. 239-248 , 1991.

PEPPAS, N.A.; COLOMBO, P. Development of disintegration forces during water penetration in porous pharmaceutical systems, *J. Control. Release*, v.10, p. 245-250, 1989.

PEZZINI, B.R., SILVA, M.A.S., FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v. 43, p.491-502, 2007.

PIFFERI, G., RESTANI, P. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*, v.58, p.541-550, 2003.

RIIPPI, M.; ANTIKAINEN, O.; NISKANEN, T.; YLIRUUSI, J. The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability and disintegration time of erythromycin ascistrate tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v.46, 339-345, 1998.

SASTRY, S.V., NYSHADHAM, J.R., FIX, J.A. Recent technological advances in oral drug delivery. *Pharm. Sci. Tech. Today*, v.3, p.138-145, 2000.

SCHMIDT, J., ZESSIN, G. Investigation of different vegetable cell wall as disintegrant in direct compressing of tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.6, p.527-532, 1997.

VAN KAMP, H.V., BOLHUIS, G.K., DE BOER, A.H., LERK, C.F., LIE- A-HUEN, L. The role of water uptake on tablet disintegration. *Pharm. Acta Helv.*, v.61, p.22-29, 1986.

ZAHIRUL, M., KHAN, I. Dissolution testing for sustained or controlled release oral dosage forms and correlation with in vivo data: challenges and opportunities. *Int. J.Pharm.*, v.140, p.131-143, 1996.

ZHAO, N., AUGSBURGER, L.L. Functionality comparison of 3 classes of superdisintegrants in promoting aspirin tablet disintegration and dissolution. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, v.6, p.634-640, 2005a.

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](#)