

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Campus de Araraquara
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos

Ana Cristina Diniz Recife

**AMIDO RETROGRADADO COMO EXCIPIENTE DE COMPRIMIDOS PARA
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS: OBTENÇÃO E
CARACTERIZAÇÃO**

Araraquara
2013

Ana Cristina Diniz Recife

**AMIDO RETROGRADADO COMO EXCIPIENTE DE COMPRIMIDOS PARA
LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS: OBTENÇÃO E
CARACTERIZAÇÃO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Raul Cesar Evangelista
Co-orientadora: Beatriz Stringhetti Ferreira Cury

Araraquara
2013

Ficha Catalográfica

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

Recife, Ana Cristina Diniz

R294a Amido retrogradado como excipiente de comprimidos para liberação controlada de fármacos: obtenção e caracterização / Ana Cristina Diniz
Recife. – Araraquara, 2013
115 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Raul César Evangelista

Coorientador: Beatriz Stringhetti Ferreira Cury

1. Amido resistente. 2. Diclofenaco de sódio. 3. Liberação controlada de fármacos. 4. Comprimidos matriciais. I. Evangelista, Raul César, orient. II. Cury, Beatriz Stringhetti Ferreira, coorient. III. Título.

CAPES: 40300005

AGRADECIMENTOS

A Deus, que permitiu concluir mais uma etapa de minha vida, estando presente nas horas certas e incertas,

Aos meus pais e irmãos, pelo amor incondicional, incentivo e carinho. Esses são os alicerces que me permitiram lutar para concluir o mestrado,

Ao meu esposo Francisco, pela paciência, compreensão e amizade. Foram várias madrugadas sem dormir na rodoviária, contribuindo para a realização dessa dissertação, e sempre me fazendo acreditar que tudo seria possível. Guardo seus conselhos e tento segui-los,

Em especial, ao meu orientador Prof. Dr. Raul Cesar Evangelista, por transmitir seus conhecimentos dando-me incentivo e responsabilidade para concluir com êxito esse trabalho,

À minha co-orientadora Beatriz Stringhetti Ferreira Cury, pela sua amizade, disponibilidade e pela ajuda a mim transmitida nos momentos mais difíceis. Suas críticas construtivas, discussões, ensinamentos serão fundamentais para meu crescimento profissional e pessoal,

À Prova. Dra. Ana Dóris de Castro e ao Prof. Dr. Marlus Chorilli, pela contribuição enriquecedora dada ao meu trabalho no exame de qualificação. Vocês transmitem o gosto pela pesquisa e pelo conhecimento,

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (UNESP), especialmente aos técnicos de Laboratório Margarete, Natália e Fátima pela ajuda dada na realização de meus experimentos,

Aos amigos do laboratório, que seguiram comigo este percurso de minha vida e em especial a Jéssica, Fernanda Carbinatto, Fernanda Kolenyak, Fabíola, Roberta, Liliane, Karisa e Lilian,

Aos meus alunos que me acompanharam e me incentivaram minha vida acadêmica. É maravilhoso olhar no olho do meu aluno e sentir que não estou sozinha e que alguma coisa dos ensinamentos fica guardada na memória,

À Prova. Dra. Hérica Regina Nunes Salgado e à Profa. Dra. Maria Virgínia Scarpa pela colaboração quanto ao uso de equipamentos do Laboratório de Controle de Qualidade,

À Seção de Pós-graduação, pelo apoio à nossa pesquisa, que resultou na presente dissertação,

Aos funcionários da Biblioteca e da Faculdade de Ciências Farmacêuticas pelo apoio. Foi de grande valia contar com a ajuda de pessoas que conheciam o acervo da instituição e que estavam dispostas a compartilhar este conhecimento,

“Gostaria de agradecer a todas as pessoas que contribuíram para meu sucesso e para meu crescimento como pessoa. Sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês” (Augusto Branco).

*“Nem tudo que se enfrenta pode ser modificado,
mas nada pode ser modificado até que seja enfrentado”*

Albert Einstein

RESUMO

RECIFE, A.C.D. **Amido retrogradado como excipiente de comprimidos para liberação controlada de fármacos: obtenção e caracterização.** 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara Universidade Estadual Paulista, 2013.

As matrizes hidrofílicas destacam-se como sistemas sólidos para a liberação controlada de fármacos destinados à via oral de administração de medicamentos, devido à relativa facilidade de processamento, possibilidade de incorporação de elevadas doses de fármaco e obtenção de perfis de liberação reprodutíveis. O amido resistente tipo 3 (AR3) e a pectina (P) são polímeros resistentes à ação das enzimas digestivas, sendo seletivamente degradados pela microbiota colônica, o que os tornam potenciais candidatos para a obtenção de sistemas de liberação controlada de fármacos. Nesse trabalho, o AR3 foi obtido através da retrogradação do amido por dois métodos diferentes: **Método 1 (M1)** – armazenamento sob resfriamento, por 8 dias (4°C) e **Método 2 (M2)** – armazenamento por 16 dias em ciclos alternados de temperatura (4°C e 30°C, 2 dias em cada temperatura). As propriedades físico-químicas dos materiais retrogradados (cristalinidade, comportamento térmico, intumescimento e porosidade) foram avaliadas e o conjunto de resultados evidenciou modificações estruturais promovidas pelo processo de retrogradação. As propriedades micromeríticas desses materiais (distribuição de tamanho, forma, densidade e fluxo) foram também avaliadas e mostraram-se favoráveis ao processo de compressão. O desempenho dos materiais como excipiente de comprimidos destinados à liberação controlada de fármacos foi avaliado através do ensaio de liberação *in vitro* do diclofenaco de sódio, em meios com diferentes valores de pH (1,2 e 7,4). A influência da incorporação da pectina aos sistemas no controle das taxas de liberação do fármaco foi avaliada. Os perfis de liberação obtidos demonstraram um efetivo controle das taxas de liberação do fármaco em meio ácido, visto que, em 120 min, os comprimidos obtidos por M1 ou M2 (20 e 40%) liberaram de 42% a 49,49% do fármaco, enquanto os comprimidos obtidos com APR e APM liberaram aproximadamente 34,5% e 22,8% do fármaco, respectivamente. Em meio entérico, os comprimidos obtidos com M1 ou M2 (20 e 40%) permitiram as mais elevadas taxas de dissolução do fármaco, de modo que o $t_{80\%}$ ocorreu em aproximadamente 60 min, enquanto que para os comprimidos obtidos com AA esse tempo foi de aproximadamente 120 min. Os comprimidos obtidos com APR e APM permitiram o controle mais efetivo das taxas de liberação do fármaco em meio entérico, de modo que $t_{80\%}$ do diclofenaco de sódio foi de 150 min e 210 min, respectivamente. Os dados de liberação, de modo geral, apresentaram melhor correlação com o modelo de Korsmeyer-Peppas, indicando que a liberação do diclofenaco de sódio foi controlada pelo relaxamento das cadeias poliméricas. As matrizes poliméricas estudadas permitiram diferentes graus de controle das taxas de liberação do fármaco, os quais podem se adequar a diferentes necessidades terapêuticas, comprovando a aplicabilidade desses materiais estudados na obtenção de sistemas de liberação controlada de fármacos.

Palavras-chave: Amido resistente. Diclofenaco de sódio. Liberação controlada de fármacos. Comprimidos matriciais.

ABSTRACT

RECIFE, A.C. **Retrograded starch as tablet excipient for controlled drug delivery: preparation and characterization.** 2013. (Master's Degree). School of Pharmaceutical Sciences, UNESP, Araraquara, Brazil, 2013.

Hydrophilic matrices represent important solid systems for controlled drug delivery intended to oral administration of drugs, because of the relative ease of processing, possibility of incorporating large amounts of drug, and obtaining reproducible release profiles. Resistant starch type 3 (AR3) and pectin (P) are polymers resistant to the action of digestive enzymes and are selectively degraded by colonic microbiota, making them potential candidates for drug delivery systems. In this work, retrograded starch (AR3) was prepared by starch retrogradation by two different methods: Method 1 (M1) - cooling for 8 days at 4° C and Method 2 (M2) - storage for 16 days in alternating temperature cycles (4° C and 30° C, 2 days at each temperature). The physico-chemical properties of the retrograded materials (crystallinity, thermal behavior, swelling and porosity) were evaluated and the results showed structural changes caused by the retrogradation process. Micromeritic properties of these materials (size distribution, shape, density and flow) were also evaluated and showed to be suitable to the compression process. The performance of the materials as tablet excipient intended for controlled drug release was evaluated through the *in vitro* release of sodium diclofenac in media with different pH values (1.2 and 7.4). The influence of the incorporation of pectin to the systems in controlling the drug release rates was evaluated. The release profiles of all obtained tablets demonstrated effective control of drug release in acid media since tablets prepared with M1 or M2 released from 42 to 49% of drug. Tablets prepared with APR and APM released about 34.5% and 22.8%, respectively. In enteric media, the tablets obtained by M1 or M2 (20 and 40%) showed an increased rate of drug release, so that the $t_{80\%}$ occurred at approximately 60 min, while for the tablets obtained with AA this time was of approximately 120 min. The tablets obtained with APR and APM enabled a more effective control over the drug release, so that $t_{80\%}$ of sodium diclofenac was 150 min and 210 min, respectively. The release data generally showed better correlation with the Korsmeyer-Peppas' model, indicating that the release of sodium diclofenac is controlled by relaxation of the polymer chains. The polymer matrices studied allowed different degrees of control over the drug release rate, which can suit different therapeutic needs, proving the applicability of these materials to compound drug delivery systems.

Keywords: Resistant starch. Sodium diclofenac Controlled drug delivery. Matrix tablets.

LISTA DE FIGURAS*

FIGURA 1- Estrutura da amilose (a) e amilopectina (b); SOARES, (2011)	25
FIGURA 2 - Eventos envolvidos na formação de comprimidos (adaptado de ALDERBORN, 2005)	30
FIGURA 3- Fórmula estrutural do diclofenaco de sódio	31
FIGURA 4 - Dispositivo de Enslin para determinação do perfil de intumescimento	38
FIGURA 5 - Distribuição granulométrica de M1 (20 e 40%)	48
FIGURA 6 - Distribuição granulométrica de M2 (20 e 40%)	48
FIGURA 7- Perfil de intumescimento de M1 e M2 (20 e 40%) e MF em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2)	53
FIGURA 8 - Perfil de intumescimento de M1 e M2 (20 e 40%) e MF em tampão fosfato (pH 6,0)	53
FIGURA 9 - Perfil de intumescimento de M1 e M2 (20 e 40%) em tampão fosfato (pH 7,4)	54
FIGURA 10 - Intumescimento (%) no equilíbrio (120 min) em diferentes meios	55
FIGURA 11 - Curvas de TG e DTG do AG	57
FIGURA 12 - Curvas de TG e DTG de M1 (20 e 40%)	57
FIGURA 13 - Curvas de TG e DTG de M2 (20 e 40%)	58
FIGURA 14 - Curva de DSC das amostras de M1 e M2 (20 e 40%)/ AG	60
FIGURA 15 - Difração de raios-X: (a) AA e (b) AG	62
FIGURA 16 - Difração de raios-X: (c) M1 20 e (d) 40%	62
FIGURA 17 - Difração de raios-X: (e) M2 20 e (f) 40%	62
FIGURA 18 - Espectro do diclofenaco de sódio em meio ácido (HCl 0,1N ; pH 1,2)	67
FIGURA 19 - Espectro do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 7,4)	68
FIGURA 20 - Espectro do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 6,0)	68
FIGURA 21 - Espectro do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 7,4)	69
FIGURA 22 - Curva analítica do diclofenaco de sódio em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2)	70
FIGURA 23 - Curva analítica do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 7,4)	71
FIGURA 24 - Curva analítica do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 6,0)	71
FIGURA 25 - Proporções de amido rapidamente digerível (ARD) lentamente digerível (ALD) e amido resistente (AR) das diferentes amostras	79
FIGURA 26 - Perfil de liberação do diclofenaco de sódio de comprimidos com AA, M1 e M2 (20 e 40%) em diferentes meios	81
FIGURA 27 - Perfil de liberação do diclofenaco de sódio de comprimidos com AA e APR em diferentes meios	81
FIGURA 28 - Perfil de liberação do diclofenaco de sódio de comprimidos de AA e APM em diferentes meios	82

*Segundo norma da ABNT 14724/11

LISTA DE TABELAS*

TABELA 1 - Número de tamises e abertura de malha (mm)	36
TABELA 2 - Teor de umidade da AA e M1 e M2 (20 e 40%)	47
TABELA 3 - Densidade aparente bruta (d_b) e compactada (d_c) de M1 e M2 (20% e 40%) e das MF	50
TABELA 4 - Ângulo de repouso ($^\circ$) das amostras	51
TABELA 5 - Percentual de massa degradada das amostras (250-400 $^\circ$ C)	59
TABELA 6 - Valores de área superficial, volume e tamanho de poro	66
TABELA 7 - Coeficiente de variação em diferentes meios	72
TABELA 8 - Percentual de recuperação do diclofenaco de sódio em diferentes meios	73
TABELA 9 - Limite de detecção e quantificação do diclofenaco de sódio em diferentes meios	74
TABELA 10 - Variação de peso dos comprimidos	75
TABELA 11 – Espessura dos comprimidos	76
TABELA 12 - Valores de dureza dos comprimidos	76
TABELA 13 - Valores de friabilidade (%) dos comprimidos	77
TABELA 14 - Digestão enzimática das amostras (%)	79
TABELA 15 - Percentual de diclofenaco de sódio liberado em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) dos comprimidos com M1 e M2 (20 e 40%), AA, APR e APM (120 min)	82
TABELA 16 - Percentual de diclofenaco de sódio liberado em tampão fostafo (pH 7,4) dos comprimidos com M1 e M2 (20 e 40%) (60 min), AA, APR e APM (240 min)	83
TABELA 17 – $T_{80\%}$ de liberação do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 7,4) dos comprimidos com M1 e M2 (20 e 40%), AA, APR e APM.	83
TABELA 18 – Coeficiente de liberação <i>in vitro</i> do diclofenaco de sódio obtidos através de diferentes modelos matemáticos dos comprimidos com AA, M1 e M2 (20 e 40%) em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2)	88
TABELA 19 - Coeficiente de liberação <i>in vitro</i> do diclofenaco de sódio obtidos através de diferentes modelos matemáticos dos comprimidos com APR em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2)	89
TABELA 20 - Coeficiente de liberação <i>in vitro</i> do diclofenaco de sódio obtidos através de diferentes modelos matemáticos dos comprimidos com APM em meio ácido (HCl 0,1 N; pH 1,2)	90
TABELA 21- Coeficiente de liberação <i>in vitro</i> do diclofenaco de sódio obtidos através de diferentes modelos matemáticos dos comprimidos com AA, M1 e M2 (20 e 40%) em tampão fosfato (pH 7,4)	91
TABELA 22 - Coeficiente de liberação <i>in vitro</i> do diclofenaco de sódio obtidos através de diferentes modelos matemáticos dos comprimidos com APR em tampão fostato (pH 7,4)	92
TABELA 23 - Coeficiente de liberação <i>in vitro</i> do diclofenaco de sódio obtidos através de diferentes modelos matemáticos dos comprimidos com APM em tampão fostafo (pH 7,4)	93

*Segundo norma da ABNT 14724/11

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Alta amilose
APR	Alta amilose e pectina retrogradada
AD	Amido disponível
ALD	Amido lentamente digerível
APM	Amido retrogradado e pectina mistura física
AR	Amido resistente
ARD	Amido rapidamente digerível
AR 2	Grânulos de amido resistente
AR 3	Amido retrogradado
AR4	Amido modificado quimicamente
BSC	Classificação Biofarmacêutica
Comp.	Comprimidos
DS	Diclofenaco de sódio
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTA	Análise térmica diferencial
DTG	Termogravimetria diferencial
DRX	Difração de raios-X
LD	Limite de detecção
LQ	Limite de quantificação
M1	Amostras obtida pelo método 1 (8 dias em 4° C)
M2	Amostras obtida pelo método 2 (16 dias em 4°C e 30°C; 2 dias em cada)
MF	Mistura física
P	Pectina
RPM	Rotação por minuto
S ²	Variância
TG	Termogravimetria
TGI	Trato gastrointestinal

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	14
2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
2.1 Formas Farmacêuticas Sólidas.....	17
2.1.1 Formas farmacêuticas de liberação modificada	17
2.1.2 Sistemas Matriciais de liberação de fármaco	19
2.1.3 Mecanismos de liberação de fármacos.....	21
2.2 Amido	24
2.2.1 Alta amilose	25
2.2.2 Amido resistente	25
2.2.3 Métodos de modificação do amido	27
2.3 Pectina.....	28
2.4 Obtenção dos comprimidos	28
2.5 Diclofenaco de sódio.....	31
3- OBJETIVO.....	33
3.1 Objetivo	33
4- MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1 Principais materiais, equipamentos e acessórios	34
4.1.1 Material	34
4.1.1.1 Matérias-primas e Reagentes.....	34
4.1.1.2 Equipamentos e utensílios	34
4.2 Métodos	35
4.2.1 Retrogradação do amido	35
4.2.2 Caracterização físico-química das amostras	35
4.2.2.1 Teor de umidade.....	35
4.2.2.2 Distribuição Granulométrica	36
4.2.2.3 Determinação da Densidade.....	36
4.2.2.4 Avaliação do ângulo de repouso	37
4.2.2.5 Determinação do perfil de intumescimento.....	38
4.2.3 Análise Térmica	39

4.2.3.1 Termogravimetria (TG/DTG).....	39
4.2.3.2 Colorimetria exploratória diferencial (DSC).....	39
4.2.4 Difração de raios-x (DRX).....	39
4.2.5 Determinação da porosidade	39
4.2.6 Metodologia de quantificação do diclofenaco de sódio por espectrofotometria UV-vísivel.....	40
4.2.6.1 Determinação do comprimento de onda do diclofenaco de sódio.....	40
4.2.7 Validação da metodologia analítica	40
4.2.7.1 Especificidade	40
4.2.7.2 Linearidade	41
4.2.7.3 Precisão	41
4.2.7.4 Recuperação	41
4.2.7.5 Limite de detecção e limite de quantificação	42
4.2.8 Obtenção dos comprimidos.....	43
4.2.9 Determinação dos parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos.....	43
4.2.9.1 Uniformidade de conteúdo	43
4.2.9.2 Espessura dos comprimidos	43
4.2.9.3 Dureza	43
4.2.9.4 Friabilidade.....	44
4.2.10 Teste de digestão enzimática.....	44
4.2.11 Determinação do perfil de liberação <i>in vitro</i> do diclofenaco de sódio	45
4.2.12 Análise dos mecanismos de liberação <i>in vitro</i> do diclofenaco de sódio.....	45
5- RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
5.1 Retrogradação do amido	46
5.2 Caracterização físico-química das amostras	46
5.2.1 Teor de umidade.....	46
5.2.2 Distribuição Granulométrica	47
5.2.3 Determinação da densidade	49
5.2.4 Avaliação do ângulo de repouso	50
5.2.5 Determinação do perfil de intumescimento	52
5.3 Análise térmica	56
5.3.1 Termogravimetria (TG/DTG)	56

5.3.2 Colorimetria exploratória diferencial (DSC)	59
5.4 Difração de raios-X (DRX)	61
5.5 Determinação da porosidade.....	65
5.6 Metodologia de quantificação do diclofenaco de sódio.....	67
5.6.1 Determinação do espectro de absorção máxima do diclofenaco de sódio ...	67
5.6.1.1 Determinação de absorção máxima do diclofenaco de sódio em meio ácido (HCl 0,1 H; pH1,2)	67
5.6.1.2 Determinação de absorção máxima do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 7,4 e 6,0).....	67
5.7 Validação da metodologia analítica.....	68
5.7.1 Especificidade	69
5.7.2 Linearidade	70
5.7.3 Precisão	71
5.7.4 Recuperação	72
5.7.5 Limite de Detecção e Limite de quantificação.....	73
5.8 Parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos	74
5.8.1 Uniformidade de peso	74
5.8.2 Teste de espessura do comprimido	75
5.8.3 Dureza	76
5.8.4 Friabilidade	77
5.9 Teste de digestão enzimática	78
5.10 Determinação do perfil de liberação <i>in vitro</i> do diclofenaco de sódio	80
5.11 Análise dos mecanismos de liberação <i>in vitro</i> do diclofenaco de sódio.....	85
6- CONCLUSÃO	95
7- REFERÊNCIAS	96

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos representa uma importante ferramenta farmacotécnica e tecnológica para a otimização do efeito terapêutico, por meio da maximização da biodisponibilidade de fármacos e redução dos efeitos colaterais (BANKER & ANDERSON, 2001). Esses sistemas são de grande importância para tecnologia farmacêutica e são aplicados para conseguir um controle temporal e/ou espacial da liberação do fármaco (LI & VERT, 1999; OLIVEIRA & LIMA, 2006).

Entre tais sistemas, destacam-se os comprimidos matriciais, os quais podem ser obtidos por tecnologia relativamente simples, que consiste basicamente na compressão de uma mistura do fármaco, do material controlador da liberação, geralmente polimérico, e outros adjuvantes que se façam necessários (BANKER & ANDERSON, 2001).

Para compor os sistemas matriciais intumescíveis, substâncias poliméricas hidrofílicas intumescíveis são utilizadas como material controlador da liberação, como por exemplo, os ésteres de celulose (hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), metilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose sódica), carbômeros (polímeros do ácido acrílico), alginato de sódio, entre outros (SIEPMANN & PEPPAS, 2001; LOPES; LOBO; COSTA, 2005). Esses carreadores vêm sendo utilizados para liberar uma grande variedade de fármacos com uma taxa controlada ao longo do trato gastrointestinal (ZHU, 2002; OLIVEIRA & LIMA, 2006).

O amido é um polímero amplamente empregado em medicamentos, alimentos e cosméticos devido à sua atoxicidade e baixo custo. Estruturalmente, o amido é composto por dois polímeros de glicose: a amilose, representando uma fração essencialmente linear com ligações glicosídicas α -1,4 e a amilopectina, que representa a porção ramificada com ligações α -1,6 (CHEBLI; CARTILIER; HARTMAN, 2001; RAVENELLE et al., 2002; LEVINA; RAJABI-SIAHBOOMI, 2004). A partir da década de 1980, foi observado que uma fração do amido não era digerida pelas enzimas humanas, escapando da digestão no intestino delgado e chegando ao cólon, onde servia como substrato para a microbiota ali presente (ENGLYST & CUMMINGS, 1987). A esta fração, com comportamento similar às fibras alimentares, inclusive no que diz respeito à ação benéfica à saúde, deu-se a denominação de amido resistente (AR)

(ENGLYST & CUMMINGS, 1987; EERLINGEN & DELCOUR, 1995; ASP, 1996; LOBO & SILVA, 2003).

Na verdade, para propósitos nutricionais o amido se divide em duas frações: amido disponível (AD), definido como aquele degradado à glicose por enzimas no trato gastrointestinal, podendo ainda ser classificado em rapidamente digerível (ARD) ou lentamente digerível (ALD), e amido resistente (AR), aquele que resiste à digestão no intestino delgado, mas é fermentado no intestino grosso pela microbiota dando origem a gases e ácidos graxos de cadeia curta (BERRY, 1986; ENGLYST; KINGMAN; CUMMINGS, 1992; SAJILATA; SINGHAL; KULKARNI, 2006).

O amido resistente (AR) subdivide-se em quatro frações, considerando-se sua resistência à digestão: amido fisicamente inacessível (AR1), grânulos de amido resistente (AR2), amido retrogradado (AR3) e o amido modificado quimicamente (AR4) (WALTER; SILVA; EMANUELLI, 2005).

Dentre essas frações, destaca-se o amido AR3, obtidos através da retrogradação do amido, por meio do resfriamento após a gelatinização (ENGLYST; KINGMAN; CUMMINGS, 1992; COLONNA; LELOUP; BULÉON, 1992; LOBO & SILVA, 2003). Assim, quando o amido é aquecido em excesso de água, a estrutura de seus grânulos é alterada pela perda da cristalinidade, seguida de lixiviação, hidratação e solubilização, processo este chamado de gelatinização. Quando o gel é resfriado, o AG forma novamente uma estrutura parcialmente cristalina, insolúvel e resistente à digestão enzimática, processo conhecido como retrogradação (ENGLYST; KINGMAN; CUMMINGS, 1992; MUIR; O'DEA, 1992; SAJILATA; SINGHAL; KULKARNI, 2006).

A pectina é um polissacarídeo comercialmente importante para a indústria alimentícia e farmacêutica e por apresentar boa biocompatibilidade, atóxico, de baixo custo, resistência à ação das enzimas digestivas, porém digerível pela microflora colônica tem sido utilizada como excipiente em novos sistemas de liberação controlada de fármacos para as vias de administração oral, nasal e intravaginal (VANDAMME, et al., 2002; SINHA; KUMRIA, 2003; MORRIS et al, 2010a).

Nos últimos anos, em nossos laboratórios a alta amilose (AA) tem sido estudada no desenvolvimento de matrizes poliméricas intumescíveis para liberação controlada de fármacos em formas farmacêuticas sólidas. Cury e colaboradores (2009 a,b) realizaram um estudo da AA reticulada com trimetafosfato de sódio (TMFS), originando sistemas sólidos não compactados que prolongaram a liberação do diclofenaco por até 24h.

Carbinatto (2010), obteve matrizes poliméricas de AA e P, reticuladas com TMFS em diferentes graus, contendo nimesulida incorporados a partir da mistura física (fármaco/polímero) resultando no prolongamento do tempo de liberação da nimesulida entre 5 e 6 horas. Soares (2011) obteve matrizes poliméricas constituídas de AA e P, reticulados com trimetafosfato de sódio, contendo diclofenaco de sódio incorporado por imersão, demonstrando que a incorporação do fármaco por imersão permite um controle mais efetivo das taxas de liberação do diclofenaco de sódio.

O uso da AA para a obtenção de produtos com elevados teores de AR, a partir do processo de retrogradação tem sido também relatado (FISHMAN; RODRIGUES; CHAU, 1996; DIMANTOV et al., 2003; HTOON et al., 2009).

Em nossos laboratórios, Meneguim (2012) obteve filmes de misturas de amido resistente e pectina que apresentaram elevados teores de amido resistente e baixas taxas de digestão enzimática em meio entérico, além de limitada dissolução em meio ácido, demonstrando que esse material apresenta grande potencial para aplicação como revestimento de formas farmacêuticas sólidas destinadas a liberação cólon específica de fármacos.

O diclofenaco de sódio (DS), é o sal do ácido benzoacético, 2-[(2,6-diclorofenil)amino], que possui fracas propriedades ácidas ($pK_a \sim 4$) e solubilidade, pH depende sendo ligeiramente solúvel (30 partes do soluto para 100 partes do solvente requerido em água), muito ligeiramente solúvel (100 partes do soluto para 1000 partes do solvente requerido em tampão fosfato pH 6,8) e praticamente insolúvel (mais de 10.000 partes do solvente requerido em ácido clorídrico pH 1,2) (BARTOLOMEI et al., 2006; MERCK INDEX, 2006; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Apresenta-se sob a forma de pó cristalino branco ou ligeiramente amarelado, com peso molecular de 318,13 g/mol e funde aproximadamente a 280°C com decomposição (MERCK INDEX, 2006; BRITISH PHARMACOPEIA, 2010).

O presente trabalho teve como objetivo comparar os métodos de M1 ou M2 (20 e 40%) e avaliar o comportamento de liberação do diclofenaco de sódio a partir de matrizes de amido retrogradado. Os materiais retrogradados foram caracterizados segundo suas propriedades físico-químicas e o desempenho como sistemas de liberação controlada de fármacos foi avaliado por meio de estudos de liberação de comprimidos do diclofenaco de sódio em meios com diferentes valores de pH.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Formas Farmacêuticas Sólidas Orais

Formas farmacêuticas são definidas como o estado final de apresentação que os princípios ativos farmacêuticos adquirem através de operações unitárias (pesagem, moagem ou trituração, tamisação, mistura ou homogeneização e filtração) com ou sem a adição de excipientes apropriados (FERREIRA, 2008; BRASIL, 2011).

Dentre as diversas formas farmacêuticas sólidas, destacam-se os comprimidos empregados na terapia por via oral, os quais representam as formas farmacêuticas mais comercializadas mundialmente. As vantagens inerentes a essas formas farmacêuticas se devem ao fato de apresentarem uma maior estabilidade química e física, precisão de dosagem, mascaramento de sabor, facilidade de escalonamento e possibilidade de obter medicamentos de liberação controlada (AULTON, 2005; FERREIRA, 2008).

Essas formas farmacêuticas são administradas por via oral, normalmente planejadas para obter um efeito sistêmico decorrente da absorção do fármaco por vários epitélios e mucosas do trato gastrointestinal (TGI) (YORK, 2005).

Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação convencional são delineadas para liberar rapidamente o fármaco após a sua administração, podendo ser utilizado nesses sistemas diluentes, desintegrantes e/ou outros adjuvantes que favorecem os processos de liberação e dissolução do fármaco. Entretanto, existem algumas limitações potenciais associadas a esses sistemas, tais como dificuldade de manter uma concentração de fármaco constante no(s) local(is) de ação e necessidade de administração de repetidas doses, o que pode dificultar a adesão ao tratamento e provocar sub ou superdosagens, resultando na ineficiência do tratamento ou na manifestação de efeitos adversos mais ou menos severos (COSTA; LOBO, 1999; RUDNIC & SCHWARTZ, 2000; COLLET & MORETON, 2005; ALDERBORN, 2005; AULTON, 2005).

2.1.1 Formas farmacêuticas de liberação modificada

Devido a algumas limitações associadas às formas farmacêuticas de liberação convencional, surgiu a necessidade do desenvolvimento de novas tecnologias e materiais. Pesquisadores começaram a estudar preparações de formas farmacêuticas

sólidas orais modificadas que permite a liberação retardada ou prolongada do fármaco. Nessas preparações são empregadas ferramentas farmacotécnicas e tecnológicas que no geral, são baseadas na modificação da velocidade de dissolução do fármaco pelo controle do acesso aos fluidos biológicos por meio de revestimentos, de matrizes, reações químicas ou interação física (COLLET & MORETON, 2005; ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

A terminologia utilizada para designar os medicamentos de liberação modificada é cada vez mais ambígua e controversa e a literatura apresenta uma variedade de expressões para descrever esses sistemas, tais como: liberação retardada, repetida, prolongada, sustentada, controlada e modificada (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2005; ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007; LYRA et al., 2007).

Medicamentos de liberação retardada são desenvolvidos para liberar o fármaco num tempo diferente daquele após a administração. O fármaco não é liberado imediatamente após a administração e apresenta um tempo de latência definido como o intervalo entre a administração e a absorção propriamente dita. O atraso pode ser determinado pelo tempo ou pela influência das condições do meio, como o pH gastrintestinal (PRISTA et al., 1995; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; COLLET & MORETON, 2005; ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Nos medicamentos de liberação sustentada ocorre uma liberação inicial do fármaco que disponibiliza a dose terapêutica logo após a administração e, em seguida, ocorre uma liberação gradual do fármaco, por um período de tempo maior (COLLET & MORETON, 2005).

Medicamentos de ação prolongada disponibilizam o fármaco para absorção por um período de tempo mais prolongado, quando comparado com os medicamentos de liberação convencional. O início da ação é retardado, por causa da velocidade de liberação mais lenta, permitindo uma redução na frequência de administração e nos efeitos tóxicos quando comparadas com as formas farmacêuticas de liberação convencional (COLLET & MORETON, 2005; AULTON, 2005; ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Já os medicamentos de liberação repetida são desenvolvidos de modo que uma dose é liberada regularmente logo após a administração e, subsequentemente, uma segunda ou terceira dose é liberada em intervalos intermitentes. São preparados contendo uma dose de liberação imediata na camada ou revestimento externo e uma segunda dose no seu núcleo, na qual de maneira geral são liberados de 4 a 6 horas após

a administração. Sendo assim, duas doses do fármaco são administradas sem a necessidade de ingestão de mais de um comprimido. (COLLET & MORETON, 2005; ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

2.1.2 Sistemas Matriciais de liberação de fármaco

Quanto aos sistemas disponíveis para controlar a liberação de fármacos destacam-se os *sistemas reservatório ou controlados por membrana, sistemas matriciais ou monolíticos e sistemas de bomba osmótica* (QIU & ZHANG, 2000; CHARMAN & CHARMAN, 2002; VERMA; KRISHNA; GARG, 2002; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

No sistema reservatório ou controlado por membrana, o núcleo contendo o fármaco é revestido por uma membrana polimérica (VERMA; KRISHNA; GARG, 2002; COLLET; MORETON, 2005; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007). Esta membrana protege e controla a taxa de liberação do fármaco e na maioria dos casos ela permanece íntegra durante todo o processo de liberação do fármaco (FAN & SINGH, 1989; EVANGELISTA, 2006).

No sistema de bombas osmóticas, utiliza-se pressão osmótica para modular a liberação do fármaco e são constituídos por um núcleo (comprimido, cápsula gelatinosa dura ou mole) revestido com uma membrana semipermeável, que possui um orifício feito a laser (VERMA; KRISHNA; GARG, 2002; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007). A membrana semipermeável, por sua vez, permite a entrada do meio de dissolução na forma farmacêutica que contém polímeros intumescíveis. Então, a pressão interna aumenta mediante expansão dos polímeros hidrofílicos, forçando a saída do fármaco por meio do orifício (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

No sistema matricial ou monolítico ocorre o controle da liberação da(s) substância(s) ativa(s), molecularmente dispersa(s) ou dissolvida(s) num suporte resistente à desintegração (polímero ou agente formador da matriz). São de fácil obtenção, versáteis, eficazes, apresentam baixo custo de produção e permitem a incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármacos, no entanto, pode ocorrer a liberação repentina do fármaco através de um colapso da matriz (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; LYRA et al., 2007).

A maneira mais tradicional de obter estes sistemas é por meio da mistura de um fármaco com um polímero em um reator de polimerização, utilizando-se da técnica de intumescimento ou através da compressão do polímero, fármacos e adjuvantes. Na técnica de intumescimento a matriz pré-formada intumescem em contato com uma solução altamente concentrada de fármaco, sendo, posteriormente, o solvente eliminado através de tratamentos físicos (COLOMBO; BETTINI; SANTI, 2000; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; GRASSI et al., 2006).

As matrizes poliméricas podem ser classificadas em *matrizes insolúveis ou inertes*, constituídas de polímeros insolúveis que não se modificam ao longo do TGI, sendo eliminados praticamente intactos nas fezes devido à sua insolubilidade; *matrizes insolúveis em água ou erodíveis*, constituídas por materiais insolúveis em água que são potencialmente erodíveis; e *matrizes hidrofílicas*, formadas por um polímero hidrofílico intumescível em água (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; LOPES; LOBO; COSTA, 2005; GRASSI et al., 2006).

Alguns autores classificam os polímeros hidrofílicos em: *hidrofílicos ou hidrodispersíveis* pela sua solubilidade em água e intumescimento e *hidrogéis insolúveis em água*, porém com elevada capacidade de intumescimento mantendo sua estrutura tridimensional (PEPPAS et al., 2000; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Portanto, em um sistema matricial os polímeros podem exercer ação decisiva na liberação de fármacos, por serem capazes de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou liberar o fármaco em um determinado tecido ou órgão alvo (LOPES; LOBO; COSTA, 2005). Estruturalmente, os polímeros são um conjunto de moléculas de composição similar denominada de monômeros, que resultam em substâncias de alto peso molecular devido ao fato de formarem imensas redes por meio da união de várias unidades monoméricas idênticas denominadas homopolímeros, ou da união de mais de um tipo de monômero denominado copolímero (CANEVAROLO & SEBASTIÃO; 2002; FLORENCE & ATTWOOD, 2003).

Quanto aos polímeros e suas classificações, quando a cadeia principal é formada por monômeros dispostos linearmente são ditos polímeros lineares, ou quando a cadeia principal apresenta ramificações são chamados ramificados (FLORENCE & ATTWOOD, 2003).

Para preparação dos sistemas matriciais pode-se recorrer ao uso de polímeros *naturais*, como os polissacarídeos. Apresentam como vantagem a biocompatibilidade, biodegradabilidade, além da possibilidade de bioadesão às mucosas, mas podem

apresentar variação em relação aos lotes devido ao processo de obtenção e purificação. No que diz respeito aos polímeros *sintéticos*, e destacam-se os polianídridos alifáticos, os poliorganofosfazenos, o poliestireno, os poliacrilatos e seus derivados, e estes por sua vez, apresentam um custo mais elevado e podem causar toxicidade quando degradados ou hidrolisados, mas mantém-se a reprodutibilidade em cada lote. Já os *semi-sintéticos*, são obtidos por reações químicas a partir de polímeros naturais, como por exemplo a caseína, etanoato de celulose e nitrato de celulose (PICOS; CARRIL; MENA, 2000; OLIVEIRA & LIMA, 2006; SINGH, 2010; SEVERINO et al., 2011).

Vários polímeros biodegradáveis estão disponíveis e têm sido estudados em sistemas de liberação controlada de fármacos. No entanto, o fato de os polímeros serem não-biodegradáveis não exclui sua utilização, mas limita-a, pois a liberação ocorrerá por meio de um processo de difusão lenta pela matriz (EVANGELISTA, 2006; LYRA et al., 2007).

2.1.3 Mecanismos de liberação de fármacos

A liberação de fármaco envolve processos físicos e químicos, incluindo penetração de água na matriz, difusão do fármaco pelos poros da matriz, degradação do polímero ou um ou mais desses processos, dependendo, portanto, do tipo de polímero empregado e das propriedades físico-químicas do fármaco (LYRA et al., 2007; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007). Assim, a erosão, a difusão e o intumescimento são mecanismos capazes de controlar a liberação de fármacos (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Nas matrizes *insolúveis* ou *inertes*, inicialmente, ocorre a penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial, seguido por uma difusão lenta do fármaco pelos canalículos até o exterior. Mantém a mesma superfície aparente ao longo de toda a etapa de dissolução, sendo eliminados praticamente intactos. Exemplos: etilcelulose, polietileno, cloreto de polivinila, entre outros (SALOMEN & DOELKER, 1980; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Nas matrizes *insolúveis em água* ou *erodíveis* a liberação do fármaco ocorre essencialmente por mecanismos de difusão através dos poros ou por erosão, prevalecendo um ou outro mecanismo de acordo com o fármaco ou excipiente utilizado. Exemplos: triglicerídeos, cera de carnaúba, óleo de rícino hidrogenado, entre outros (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Já nas *matrizes hidrofílicas*, em geral, a liberação é controlada pelos processos de intumescimento, difusão e/ou erosão (BETTINI et al., 2001). Neste caso, a liberação baseia-se na transição do estado vítreo (“glassy”) para o estado maleável (“rubbery”). No instante em que um polímero hidrofílico entra em contato com a água ocorre a mudança do estado vítreo para um estado maleável, associado com o processo de intumescimento/relaxamento. Exemplos: metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, alginato de sódio, carboximetilcelulose sódica, carbômeros, entre outros (COLOMBO et al., 1996; COSTA & LOBO, 1999; JUANG & STOREY, 2003; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Assim, quando em contato com os fluidos gastrintestinais, o polímero se hidrata e intumescer formando uma camada gel, que posteriormente pode se dissolver, causando geralmente a erosão do comprimido, portanto o fármaco é liberado por difusão através das camadas geleficadas e/ou erosão da matriz (COSTA & LOBO, 1999; COLOMBO; BETTINI; SANTI, 2000; COLLET & MORETON, 2005; LOPES; LOBO; COSTA, 2005; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Adolf Fick, em 1855, foi o primeiro a quantificar o processo de difusão, definido como o processo pelo qual a matéria é transportada de um local para outro situado no interior do próprio sistema e que resulta de movimentos moleculares aleatórios. Neste processo, a água difunde-se para a membrana ou para a matriz, o fármaco dissolve-se e difunde-se para o meio eluente (COSTA & LOBO, 1999; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Em se tratando de polímeros, a difusão segue geralmente a lei de Fick, porém, principalmente quando a substância penetrante provoca no polímero mudanças configuracionais com grande aumento de volume, eles podem apresentar comportamento não-Fickiano ou anômalo (COSTA & LOBO, 1999; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002). A difusão do solvente pode ser influenciada por diversas propriedades físicas e diversos comportamentos podem ser observados e estes, por sua vez, têm sido classificados conforme as velocidades relativas de difusão do solvente e de relaxamento do polímero, em difusão Fickiana (Caso-I) e difusão não-Fickiana (Caso-II e Transporte Anômalo) (PEPPAS, 1985; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; LOPES; LOBO; COSTA, 2005; EVANGELISTA, 2006).

Ao falar de difusão Fickiana ou Caso I, é pertinente salientar que este é um fenômeno que não necessita de energia, pois as cadeias poliméricas não são suficientemente móveis para permitir a imediata penetração do solvente no meio da

matriz e atinge o equilíbrio quando as concentrações se tornam iguais de um lado e de outro da membrana ou matriz. Então, com entrada de penetrante na matriz o fármaco se dissolve antes de atravessar a membrana e a liberação ocorre devido à diferença de concentração entre matriz e meio de dissolução (VEIGA, 1988; CARDOT, 1997; EVANGELISTA, 2006).

Já o transporte não-Fickiano ou Caso II, caracteriza-se por uma frente de difusão em que o penetrante substancialmente intumesce o polímero (THOMAS & WINDLE, 1982). Tal ocorrência faz com que cadeias poliméricas dos hidrogéis não permitam a penetração do solvente no núcleo vítreo da matriz. O transporte deste tipo é dividido em três classes: transporte anômalo, transporte caso II e transporte super-caso II. No transporte anômalo, as velocidades de difusão do solvente e do relaxamento do polímero são da mesma ordem de magnitude; no transporte caso II, a velocidade de difusão do solvente é maior que o relaxamento do polímero; e no transporte super-caso II, a velocidade de difusão do solvente é muito maior (aceleração na penetração do solvente) sendo fator determinante da difusão (SUJJA-AREEVATH et al., 1998; AGNES & ORTEGA, 2003).

Os sistemas cuja liberação é controlada por erosão são preparados pela incorporação do fármaco em polímeros hidrossolúveis, e a erosão do polímero ocorre devido a razões químicas e físicas, desempenhando um papel importante na cinética de erosão (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; GRASSI et al., 2006).

Algumas vezes, tanto a difusão como a erosão contribuem para a liberação do fármaco e tal dispositivo pode ser considerável como sendo erodível controlado por intumescimento, processo este que envolve o processo sequencial de difusão do meio para a matriz com conseqüente dilatação e formação de um gel e a erosão até a completa desagregação das cadeias polimérica em que todo o material é consumido liberando o fármaco para o meio de dissolução (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; GRASSI et al., 2006).

A erosão pode ocorrer apenas à superfície pelo qual é denominada erosão heterogênea (velocidade de liberação do fármaco é proporcional à taxa de degradação do polímero) ou no interior pelo qual é denominado erosão homogênea (degradação do sistema ocorre na estrutura de forma aleatória e a velocidade de liberação do fármaco é imprevisível) e que, segundo Mehuys e colaboradores (2005), pode ser influenciado pelos alimentos devido às alterações de forças mecânicas que ocorrem na motilidade do

trato gastrointestinal (COLOMBO, et al., 1995; COSTA & LOBO, 1999; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; LYRA et al., 2007; DAVID; ENDE, 2010).

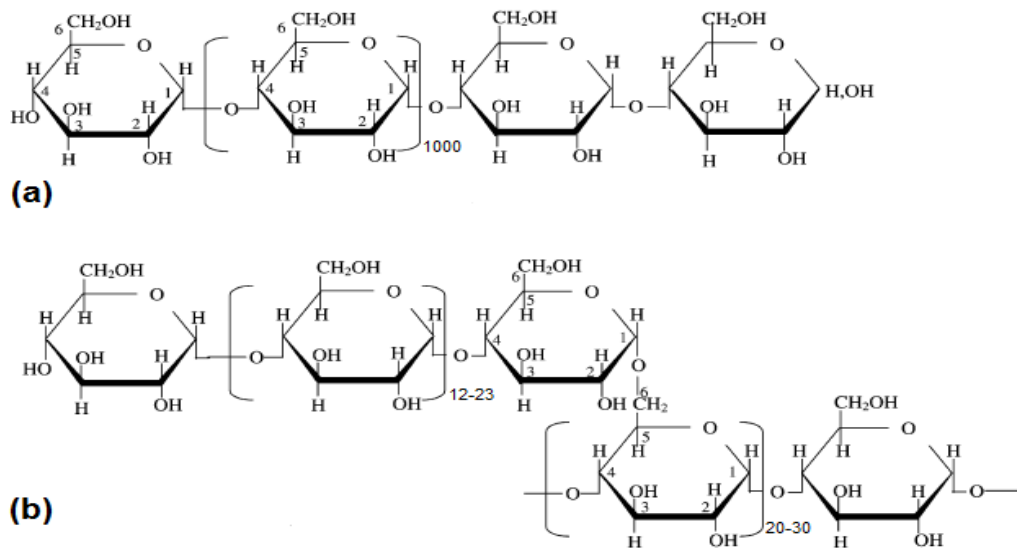
Por fim, compreende-se que, o total processo de liberação do fármaco e a contribuição de cada mecanismo podem ser influenciados tanto pela solubilidade do fármaco, como pelas propriedades físicas e mecânicas do polímero (ALDERMAN, 1984; CONTI et al., 2007).

2.2 Amido

O amido é uma fonte importante de carboidratos na alimentação humana e pode ser encontrado em tecidos e órgãos vegetais como as folhas, raízes, brotos, frutas, grãos e caules (LAJOLO & MENEZES, 2006). Este polissacarídeo apresenta grande aplicação na indústria, onde é utilizado para prover textura em alimentos, como espessante, estabilizante de colóides, agente geleificante e de volume, adesivo, na retenção de água, dentre outras aplicações (SINGH et al., 2003).

Os amidos existem naturalmente na forma de grânulos dentro das células de plantas e podem ser vistos parcialmente cristalinos e amorfos. Tal caráter cristalino dos grânulos de amidos comuns surge a partir da organização das moléculas de amilopectina, dentro dos grânulos, enquanto a amilose compõe as regiões amorfas que são aleatoriamente distribuídas entre os aglomerados de amilopectina. O amido convencional, de modo geral, é composto de 30% de amilose e 70% de amilopectina (FIGURA 1) (LE BAIL; MORIN; MARCHESSAULT, 1999; RAVENELLE et al., 2002)

Portanto, os amidos, estruturalmente são semicristalinos e, independente da fonte de planta ou do tecido, são homopolissacarídeos, compostos por cadeias de amilose e amilopectina. A amilose é um polímero linear composto por unidades de glicose unidas por ligações glicosídicas em α -(1,4), possuem peso molecular de aproximadamente 10^5 – 10^6 g/mol e um baixo grau de ramificação e a amilopectina é um polímero ramificado com 95% de ligações glicosídicas α -(1,4) e 5% ligações glicosídicas α -1,6, possuem um peso molecular de 10^7 – 10^9 g/mol e constitui aproximadamente 80% dos polissacarídeos existentes no grão de amido (CHEBLI; CARTILIER; HARTMAN, 2001; RAVENELLE et al., 2002; ELIASSON, 2004; TESTER; KARKALAS; QI, 2004; LEVINA & RAJABI-SIAHBOOMI, 2004; CORRADINI et al., 2005).

FIGURA 1. Estrutura da amilose (a) e amilopectina (b)

Fonte: SOARES, (2011)

2.2.1 Alta amilose

Vários polímeros têm sido empregados como adjuvantes para liberação específica de fármacos no cólon, dentre eles uma variedade híbrida de amido (HYLON VII[®]) composto de amilose:amilopectina (70:30), denominado alta amilose (AA), o qual é morfológicamente semelhante ao amido convencional (LE BAIL; MORIN; MARCHESSAULT, 1999; WILSON; BASIT, 2005).

A AA permite obter produtos com elevado teor de AR (FISHMAN; RODRIGUES; CHAU, 1996; DIMANTOV; KESSELMAN; SHIMONI, 2004; HTOON et al., 2009), pois os cristalitos formados ficam embebidos na matriz de amilose e, assim, protegidos da rápida exposição às enzimas digestivas (CUI & OATES, 1997; CHUNG; LIM; LIM, 2006).

2.2.2 Amido resistente

Amidos resistentes nativos, modificados e produtos a base de amido vêm sendo continuamente desenvolvidos e suas características são objeto de importantes estudos, atendendo a propriedades tecnológicas específicas (JAMBRAK et al. 2010). Em 1991,

Lenaerts, Dumoulin e Mateescu (1991) introduziram o uso da AA no desenvolvimento de matrizes poliméricas intumescíveis para avaliar sua aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos em formas farmacêuticas sólidas.

Englyst & Cummings (1987) foram, na década de 1980, os primeiros a fazer referência ao termo *amido resistente* iniciando estudos sobre as frações de amido, suas classificações, propriedades físico-químicas, bem como reconheceram frações do amido que não são digeridos e absorvidos no intestino delgado. Eles classificaram o amido de acordo com a velocidade em que é digerido *in vitro* e o tempo em que é convertido em glicose, em: *rapidamente digerível* (conversão em 20 minutos), *lentamente digerível* (conversão em 120 minutos) e *amido resistente* – AR resistente à ação das enzimas digestivas, mas que pode ser fermentado e desintegrado pela microflora colônica (HARALAMPU, 2000; THOMPSON, 2000; SAJILATA; SINGHAL; KULKARNI, 2006).

A partir daí, o AR foi classificado como AR1: o amido fisicamente aprisionado na matriz; AR2, amido granular nativo, que apresenta lenta digestibilidade e resistência às enzimas; AR3, aqueles obtidos por meio da retrogradação do amido, produzido quando o amido é resfriado após gelatinização, e o AR4, formado através de modificações químicas ou enzimáticas (YUAN; THOMPSON; BOYER, 1993; THOMPSON, 2000; HARALAMPU, 2000; SAJILATA; SINGHAL; KULKARNI, 2006; CHUNG; LIM; LIM, 2006).

A maioria do amido que ingerimos é submetido a tratamentos com calor e umidade, resultando no rompimento e gelatinização da estrutura do grânulo nativo, tornando-o digerível (BOTHAM et al., 1995; WALTER; SILVA; EMANUELLI, 2005). Após a gelatinização forma-se novamente uma estrutura parcialmente cristalina, insolúvel e resistente à digestão enzimática, diferente da conformação inicial, processo conhecido como retrogradação (ENGLYST; KINGMAN; CUMMINGS, 1992; MUIR; O'DEA, 1992, WALTER; SILVA; EMANUELLI, 2005).

Na retrogradação, moléculas do AG começam a se associar, através de *ligações de hidrogênio, forças de van der Waals* inter e intramoleculares e processos espontâneos, no intuito de alcançar uma forma metaestável de mais baixa energia livre (YUAN; THOMPSON; BOYER, 1993; TAKO, 1996; CHUNG; LIM; LIM, 2006; LIU et al., 2007). Essa forma metaestável é menos susceptível à hidrólise, o que resulta no aumento de sua resistência à ação enzimática (YUAN, THOMPSON; BOYER, 1993),

que pode ser intensificada pela aplicação repetida de resfriamento e descongelamento (LESZCZYNSKI, 2004; ZIEBA; SZUMMY; KAPELKO, 2011).

De maneira geral, nenhuma digestão significativa do amido ocorre no estômago. Ele passa para o intestino delgado e forma o quimo. Já no duodeno, a primeira parte do intestino delgado, o quimo é misturado com bÍlis e outras substâncias secretadas pelas células epiteliais do intestino delgado. O quimo que não foi hidrolisado no intestino delgado, como por exemplo, o amido que escapou da digestão move-se para o cólon e sofre fermentação bacteriana, pela qual aproximadamente 80 a 90% do AR passa para o cólon humano é fermentado e o restante é liberado com as fezes (PERERA; MEDA; TYLER, 2010), tornando o AR um importante objeto de estudo no desenvolvimento de sistemas de liberação cólon-especÍfica de fármacos.

2.2.3 Métodos de modificação do amido

Modificações do amido são realizadas com o intuito de melhorar suas características favoráveis e eliminar as deficiências do amido nativo, aumentando sua utilidade para aplicações industriais (KAUR et al., 2012). Essas alterações nas propriedades tecnológicas dos amidos podem ser obtidas através de processos químicos, físicos e enzimáticos (MARINELLI et al., 2000; BATISTA; SILVA; LIBERATO, 2010).

As modificações físicas consistem basicamente na pré-gelatinização e o tratamento com calor e não envolve a utilização de nenhum produto químico. Essas modificações podem melhorar a solubilidade do amido em água e alterar o tamanho de partÍcula (MARINELLI et al., 2000; KAUR et al., 2012).

Modificações químicas do amido são realizadas principalmente com o intuito de modificar suas propriedades naturais, possibilitando sua utilização em aplicações na área farmacêutica. Suas propriedades físico-químicas são alteradas apresentando modificações na estrutura química de algumas unidades glucopiranosídicas do polÍmero (BATISTA; SILVA; LIBERATO, 2010; KAUR et al., 2012), resultando, por exemplo, em produtos de viscosidade mais elevada ou apresentando grânulos mais resistentes ao intumescimento (RICHARDSON; JEFFCOAT; SHI, 2000; CEREDA, VILPOUX, 2003; VAN HUNG; MAEDA; MORITA, 2006;). Usualmente envolvem algumas reações de modificações químicas tais como: *oxidação, esterificação, eterificação, cloração, piroconversão, introdução de ligações cruzadas e principalmente o cross-*

linking, ou ligação cruzada (ainda chamada de reticulação) (RUTENBERG; SOLAREK, 1984; WURZBURG, 1989; BATISTA; SILVA; LIBERATO, 2010).

Nas modificações enzimáticas faz-se necessária a adição de enzima para produzir maltodextrina, ciclodextrina e oligossacarídeos (MARINELLI et al., 2000). Essas modificações são realizadas principalmente com o intuito de diminuir a viscosidade e melhorar a estabilidade do gel, sensação, aparência, textura e resistência ao calor (KAUR et al., 2012).

2.3 Pectina

A pectina quimicamente apresenta três tipos de polissacarídeos pectídicos designados: homogalacturonana e a ramnogalacturonana (dividida em tipo I e II). A Homogalacturonana, também designada por região lisa, consiste de resíduos de ácidos galacturônicos unidos por ligações glicosídicas do tipo (1→4), interrompidas por resíduos 1,2 L-raminose. As ramnogalacturonanas, que constituem a região ramificada das pectinas, são divididas em dois tipos: ramnogalacturonanas I (RG-I) e ramnogalacturonanas II (RG-II) (VRIESMANN, 2008. MORRIS et al., 2010b).

As Ramnogalacturonanas do tipo I consistem numa cadeia principal constituída pela repetição do dissacarídeo (1→4)- α -D-GalA-(1→2)- α -L-Ram-(1→), onde Ram significa Ramnose e as Ramnogalacturonanas do tipo II são compostas por uma cadeia principal de poli- α -(1→4)-(ácido Dgalacturónico) com cerca de 8 unidades de ácidos galacturônicos (SILVA & RAO, 2006; MORRIS et al., 2008; VRIESMANN, 2008).

Na área farmacêutica, a pectina quer simples ou quimicamente modificada vem sendo amplamente empregada na obtenção de sistemas de liberação controlada de fármacos, devido a sua bicompatibilidade, atoxicidade, capacidade de geleificar e formar película, além disso em meio ácido a pectina permanece como agregados macromoleculares e é resistente a protease e amilases presentes nas porções superiores do TGI, sendo seletivamente digerido pela microbiota colônica (VANDAMME et al., 2002; SINHA; KUMRIA, 2003; LIU et al. 2003;2005; LIU; FISHMAN; HICKS, 2007)

2.4 Obtenção dos comprimidos

O comprimido é a forma farmacêutica mais popular utilizada na indústria farmacêutica para liberação de fármacos, ocupando dois terços do mercado global de

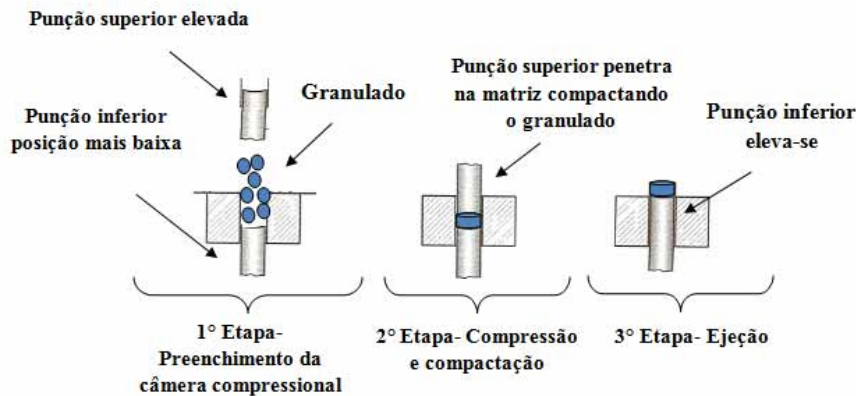
medicamentos. Apresenta estabilidade em longo prazo e boa estabilidade às variações de temperatura e umidade (WU; SEVILHA, 2009; BELIC et al., 2009; AHMAT; UGAIL; GONZÁLEZ, 2011).

Brockedon foi a primeira pessoa a usar o princípio da compactação do pó para substâncias medicamentosas. Ele patenteou a primeira máquina de comprimidos em 1843 como uma ferramenta usada “para a formação de comprimidos, pastilhas por pressão em um molde” (PODCZECK, 2012).

De maneira geral, a fabricação dos comprimidos pode ser dividida em três fases (FIGURA 2). Em primeiro lugar ocorre o preenchimento da cavidade da matriz (câmara compressional). Em segundo lugar, ocorre o processo de compressão (redução de volume do material particulado pela aplicação de força), e a consolidação do compacto (são formação de pontos de ligação entre as partículas levando a coesão do material particulado finalmente originando um compacto). Em terceiro lugar, o pó compactado é ejetado do molde, sob a forma de comprimido (ALDERBORN; 2005; WU et al., 2008; AHMAT; UGAIL; GONZÁLEZ, 2011).

O processo de compactação pode promover uma deformação do material particulado, e esta deformação pode apresentar comportamento do tipo elástico, plástico ou destrutivo, o que está relacionado com a intensidade e duração da força aplicada, assim como das propriedades físico-químicas do material (ANGIOLUCCI et al., 2012).

Quando o material particulado recupera seu volume inicial após remoção da força aplicada e a deformação das partículas é reversível aparece o *comportamento elástico*. Quando se observa uma deformação que não é mais reversível após remoção da força aplicada e as forças aplicadas ultrapassam certo limite aparece o *comportamento plástico*, em que a deformação é permanente. Porém, quando a força excede a capacidade de deformação elástica e plástica do material manifesta-se o *comportamento destrutivo*, caracterizado pela ruptura das partículas que compõem o material (WRAY, 1992; VAN DER VOORT MAARSCHALK; BOLHUIS, 1999; ANGIOLUCCI et al., 2012).

FIGURA 2- Eventos envolvidos na formação de comprimidos

Fonte: (adaptado de ALDERBORN, 2005)

O processo de obtenção dos comprimidos dispõe de técnicas diferentes de produção como: granulação por via úmida, granulação por via seca e compressão direta (ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

A compressão direta consiste em um processo rápido, econômico e simples no qual os comprimidos são compactados diretamente a partir das misturas do fármaco e excipientes adequados. A fabricação ocorre em três etapas: mistura, lubrificação e compressão (VILLANOVA; AYRES; ORÉFICE, 2011).

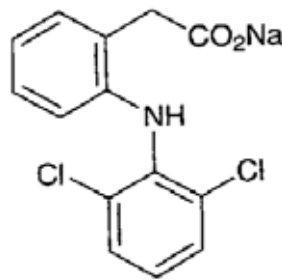
Já na granulação por via úmida, emprega-se um líquido de umedecimento (água, solventes orgânicos voláteis ou substâncias aglutinantes), adicionado a misturas de pós em misturadores ou malaxadores. Essa mistura úmida proporciona maior resistência à passagem pelo crivo do granulador e leva à obtenção de grânulos mais duros após a secagem. Um bom aglutinante conduz à obtenção de comprimidos de dureza apropriada, sem impedir a liberação do fármaco (COUTO; GONZÁLEZ ORTEGA; PETROVICK, 2000; ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Na granulação por via seca, as misturas de pós são compactadas em máquinas de comprimir ou outros equipamentos, seguido de um processo de moagem em que o tamanho é reduzido a grânulos. É aplicada em materiais que se degradam na presença de umidade ou em elevadas temperaturas usadas para a secagem dos grânulos (ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

2.5 Diclofenaco de sódio

O diclofenaco de sódio (DS) (FIGURA 3) é um fármaco bem conhecido e disponível em diferentes doses terapêuticas. É o sal do ácido benzenoacético, 2-[(2,6-diclorofenil)amino], um potente anti-inflamatório não esteroidal com atividade analgésica e antipirética, amplamente utilizado no tratamento a longo prazo de doenças degenerativas das articulações. Tem fracas propriedades ácidas (pK_a cerca de 4) e a sua solubilidade depende do pH do meio. Apresenta-se na forma de pó cristalino branco ou ligeiramente amarelado, pouco higroscópico, com peso molecular 318,12 e faixa de fusão: 283-285(°C) (BARTOLOMEI et al, 2006; MERCK INDEX, 2006; BRITISH PHARMACOPEIA, 2010).

FIGURA 3- Fórmula estrutural do diclofenaco de sódio



O sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS) estabelece quatro classes de fármacos de acordo com suas características de solubilidade e permeabilidade. Fármacos da classe I apresentam alta solubilidade e alta permeabilidade; fármacos da classe II apresentam baixa solubilidade e alta permeabilidade; fármacos da classe III apresentam alta solubilidade e baixa permeabilidade e fármacos da classe IV apresentam baixa solubilidade e baixa permeabilidade (AMIDON et al., 1995). Portanto, de acordo com o BCS o diclofenaco de sódio é um fármaco de classe II, que possui completa absorção através do intestino e baixa solubilidade em pH abaixo de 6,0, (CHUASUWAN et al., 2008).

A ação do diclofenaco de sódio ocorre devido a uma potente inibição da síntese de prostaglandina e tromboxanos, através da inibição das enzimas ciclo-oxigenase (COX-1 e COX-2), impedindo a transformação do ácido araquidônico em

prostaglandina (RANG et al., 2007; McCORMACK & SCOTT, 2008), tem gosto desagradável e pode provoca irritação gástrica irritação, sangramento, ulceração e, eventualmente, perfuração na parede gástrica (RANI et al., 2004; MULLER et al., 2004), ocasionando muitas vezes a interrupção ou a suspensão do tratamento comprometendo a qualidade de vida do paciente (TEIXEIRA; SOUZA; TEIXEIRA; DE ANDRADE, 2001).

Portanto, devido ao curto tempo de meia vida e a esses efeitos adversos relatados, o diclofenaco de sódio tem sido amplamente estudado como um potencial candidato no desenvolvimento de formulações de liberação controlada com o intuito de minimizar os efeitos adversos e aumentar a adesão do paciente ao tratamento (SAMANI; MONTASERI; KAZEMI, 2003; RANI et al., 2004; MOURÃO et al., 2010).

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo

Avaliar a influência do método de retrogradação nas propriedades do amido retrogradado e no seu desempenho como excipiente de comprimidos para liberação controlada de fármacos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Principais materiais, equipamentos e acessórios

4.1.1 Material

4.1.1.1 Matérias-primas e Reagentes

- Água purificada;
- Alta amilose - Hylon VII[®] (National Starch & Chemical), New Jersey;
- Diclofenaco de sódio (Henrifarma), São Paulo;
- Fosfato de sódio tribásico dodecahidratado (Henrifarma), São Paulo;
- Hidróxido de sódio (Grupo Química), Rio de Janeiro;
- Fosfato de potássio monobásico.
- Ácido Clorídrico (Quemis); São Paulo;
- Tween 80 % (Vetec), Rio de Janeiro;
- Pectina de baixo grau de metoxilação, tipo LM-5206CS (GP Kelco)

4.1.1.2 Equipamentos e utensílios

- Agitador mecânico (Quimis[®]);
- Agitador magnético, mod. 258 (Fanem[®]);
- Analisador termogravimétrico, SDT Q600 (TA Instruments);
- Analisador para Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), 2910 (TA Instruments);
- Autoclave (Fabbe);
- Balança Analítica, AL 500C (Marte[®]);
- Balança Analítica, AS 200 (OHAUS[®]);
- Balança com sistema de secagem infravermelho METTLER P160N LP11
- Difratorômetro de Raios-X, D5000 (Siemens)
- Dissolutor Hanson Research; New Hanson SR-8 Plus;
- Dispositivo para determinação de intumescimento segundo Enslin;

- Durômetro 6D (Schleuniger Pharmatron[®]);
- Estufa com circulação forçada de ar (Fabbe);
- Espectrofotômetro Ultravioleta Hewlett Packard-Kayak XA;
- Friabilômetro TA 20 (Erweka[®]);
- Micrômetro eletrônico (Mitutoyo MDC-M293, Tokyo, Japan);
- Porosímetro ASAP 2010 (Micrometrics[®]);
- Máquina de comprimir Korsh-Berlin AR 400 (Erweka[®]);
- Peagômetro digital, PG 1800 (Gehaka);
- Tamis 50; 60, 70, 80 E 120 (ABNT) (Granutest[®]);
- Volúmetro de compactação, *Tapped Volumeter*, SVM 12 (Erweka[®]).

4.2 Métodos

4.2.1 Retrogradação do amido

Para retrogradação do amido, a AA (20% ou 40%) foi dispersa em água destilada, sob agitação e aquecimento (80°C). Essas dispersões foram autoclavadas a 121°C por 15 minutos para completa gelatinização do amido. Posteriormente, foram empregados dois métodos de retrogradação do amido: **Método 1 (M1)** – resfriamento por 8 dias em temperatura de 4°C e **Método 2 (M2)** – armazenamento por 16 dias em ciclos alternados de temperatura (4°C e 30°C, 2 dias em cada temperatura)

4.2.2 Caracterização físico-química das amostras

4.2.2.1 Teor de umidade

Aproximadamente 1 g de M1 ou M2 (20 e 40%) foram pesadas e distribuídas uniformemente no prato de alumínio previamente dessecado e tarado e submetidas à secagem em balança com sistema de aquecimento por infravermelho. O teor de umidade das amostras foi avaliado por gravimetria até peso constante e em triplicata (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

4.2.2.2 Distribuição granulométrica

A determinação da distribuição granulométrica de M1 ou M2 (20 e 40%) foi realizada seguindo a metodologia prevista na Farmacopéia Brasileira (2010). Uma massa pré-determinada das amostras (30 g) foi submetida à tamisação sob vibração, durante 20 minutos, utilizando jogo de cinco tamises com abertura de malha decrescente (TABELA 1). Para a análise dos dados foi verificada a massa de amostra retida em cada tamis e calculado o diâmetro médio das partículas, conforme a (EQUAÇÃO 1) (PARROT, 1970):

$$dméd = \frac{\sum (AM \cdot Fr\%)}{100} \quad \text{(EQUAÇÃO 1)}$$

em que: $dméd$ = diâmetro médio aritmético (mm); AM = abertura média de malha (mm) de passagem e retenção e a Fr% = percentual fração retida em cada tamis.

TABELA 1- Número de tamises e abertura de malha (mm)

NÚMERO DO TAMIS	ABERTURA DA MALHA (mm) ABNT
50	0,297
60	0,250
70	0,210
80	0,177
120	0,125

4.2.2.3 Determinação da densidade

As densidades aparentes bruta e compactada foram determinadas a partir das medidas de volume aparente livre e compactado das amostras. Uma massa pré-determinada (10g) de M1 ou M2 (20 e 40%) foi cuidadosamente introduzidas em uma proveta com capacidade para 25 ml. O volume aparente livre foi determinado após o livre empacotamento das partículas e, para determinação do volume compactado, as amostras foram submetidas a ciclos de 1250 compactações até que a diferença entre duas medidas consecutivas fosse inferior a 2%

A MF de M1 ou M2 (20 e 40%) foi realizada com o diclofenaco de sódio para posterior análise das densidades aparentes brutas e compactada seguindo a mesma metodologia.

O cálculo da densidade foi realizado através das EQUAÇÕES 2 e 3:

$$d_b = \frac{m}{V} \quad (\text{EQUAÇÃO 2})$$

$$d_c = \frac{m}{V_c} \quad (\text{EQUAÇÃO 3})$$

em que: d_b = densidade aparente bruta, m = massa (g), V = volume aparente livre (mL), e d_c = densidade aparente compactada V_c = volume aparente compactado (mL).

4.2.2.4 Avaliação do ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi determinado pela técnica do cone de base livre (TRAIN, 1958). Uma massa pré-determinada (20 g) de M1 ou M2 (20 e 40%) foi disposta em funil de aço inox com abertura de 12 mm sobre uma superfície plana. Após o livre escoamento do material foram avaliadas as medidas de raio e altura do cone formado, para a determinação do valor da tangente de α (EQUAÇÃO 4) e posterior conversão do valor do ângulo em graus. Foi também determinado o ângulo de repouso, das MF de M1 ou M2 (20 e 40%) com o diclofenaco de sódio seguindo a mesma metodologia.

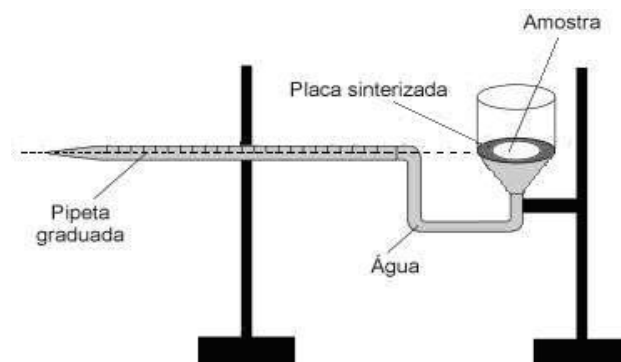
$$\text{tg } \alpha = \frac{h}{r} \quad (\text{EQUAÇÃO 4})$$

em que: h = altura do cone (cm) e r = raio do cone (cm)

4.2.2.5 Determinação do perfil de intumescimento

Foi determinado o perfil de intumescimento de M1 ou M2 (20 e 40%) em meio ácido (HCl; 0,1N; pH 1,2), tampão fosfato (pH 7,4 e 6,0), mimetizando os valores de pH dos diferentes ambientes do trato gastrointestinal (TGI). Aproximadamente 0,05g das amostras foram dispostas na placa sinterizada do funil do dispositivo de Enslin (FIGURA 4) (VOIGT, 2000) e o volume do meio absorvido foi determinado nos intervalos de 1, 2, 5, 10, 15 e 30 minutos, em triplicata. Posteriormente, a leitura dos volumes foi realizada em intervalos de 30 minutos até a obtenção de três leituras constantes consecutivas. As extremidade do dispositivo de Enslin permaneceu fechado durante toda a realização do ensaio com auxílio de filme plástico e laminado metálico para evitar a evaporação da água. Os resultados foram expressos em porcentagem de líquido absorvido em relação à massa da amostra. Foi também determinado o perfil de intumescimento das MF de M1 ou M2 (20 e 40%) com o diclofenaco de sódio seguindo a mesma metodologia.

FIGURA 4 - Dispositivo de Enslin para determinação do perfil de intumescimento



Os ensaios foram realizados em triplicata e os resultados expressos em % de meio absorvido em relação à massa inicial da amostra, de acordo com a EQUAÇÃO 5:

$$\% I = \frac{V (mL)}{m (g)} \times 100 \quad (\text{EQUAÇÃO 5})$$

em que: %I = porcentagem de intumescimento, V (mL) = volume de meio absorvido e m (g) = massa inicial da amostra.

Os resultados foram tratados estatisticamente pela análise de variância (ANOVA), seguida por comparações múltiplas pelo método de Tukey. O nível de significância adotado foi ($p < 0,05$).

4.2.3 Análise térmica

4.2.3.1 Termogravimetria (TG/DTG)

As curvas de TG/DTG da AA, AG e de M1 ou M2 (20 e 40%) foram registradas em equipamento TA Instruments SDT Q600 a uma taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, sob fluxo de nitrogênio de $100\text{ mL}/\text{min}$, na faixa de aquecimento de 25 a 600°C . Os experimentos foram conduzidos utilizando-se cadinho de alumínio contendo cerca de 5 mg de amostra.

4.2.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas de DSC da AA, AG e de M1 ou M2 (20 e 40%), foram registradas em equipamento TA Instruments DSC 2910 a uma taxa de aquecimento de $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$, sob fluxo de nitrogênio de $100\text{ mL}/\text{min}$, na faixa de aquecimento de 25 a 200°C . Os experimentos foram conduzidos utilizando cadinho de alumínio contendo cerca de 5 mg de amostra.

4.2.4 Difração de raios-x (DRX)

Os difratogramas da AA, AG e de M1 ou M2 (20 e 40%) foram obtidos em difratômetro de raios-X Siemens, D5000, com velocidade do goniômetro de $0,05^{\circ}/\text{s}$, sob radiação de $\text{Cu-K}\alpha$ ($\lambda = 1,5406\text{ \AA}$) e com varredura de raios-X de ângulo aberto 2θ entre 2° e 40° .

4.2.5 Determinação da porosidade

As amostras da AA, AG e de M1 ou M2 (20 e 40%) foram avaliadas por meio da técnica de adsorção e dessorção de nitrogênio (N_2) ($T = 77,35\text{K}$), em equipamento ASAP 2010 (Micrometrics®). As amostras foram degaseificadas a 70°C .

A área superficial, assim como o volume de poros e tamanho médio de poros, foi determinada pelo método proposto por Brunauer, Emmett e Teller (BET) em uma faixa de pressão relativa de 0,05 a 0,25 (TEIXEIRA, COUTINHO, GOMES, 2001).

4.2.6 Metodologia de quantificação do diclofenaco de sódio por espectrofotometria UV-visível

4.2.6.1 Determinação do comprimento de onda do diclofenaco sódio

Para determinar o comprimento de onda de máxima absorção do diclofenaco de sódio, preparou-se uma solução do fármaco na concentração de 40 µg/mL, a qual foi submetida à varredura entre 200 e 400 nm, em espectrofotômetro. Foram preparadas soluções em meios com diferentes valores de pH: ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) , tampão fosfato (pH 7,4 e pH 6,0).

Devido a insolubilidade do diclofenaco de sódio em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) adicionou-se tensoativo (Tween 80 – 1,5%) (MERCK INDEX, 2006).

4.2.7 Validação da metodologia analítica

Os parâmetros analíticos estudados para a validação foram: especificidade, linearidade, precisão, recuperação, limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ) (BRASIL, 2003).

4.2.7.1 Especificidade

A especificidade foi estabelecida comparando os resultados obtidos das amostras com 40 µg/mL de diclofenaco de sódio adicionadas de 100 µg/mL de polímero, com os resultados das amostras com 40 µg/mL de diclofenaco de sódio sem a presença de polímero (AR). As amostras foram analisadas em meios com diferentes valores de pH: ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) , tampão fosfato (pH 7,4 e 6,0) em triplicata.

4.2.7.2 Linearidade

A determinação da linearidade foi realizada por meio da obtenção da curva analítica do diclofenaco de sódio em meios com diferentes valores de pH: ácido (HCl 0,1N; pH 1,2), tampão fosfato (pH 7,4 e 6,0). Foram realizadas diluições com concentrações variando de 5 a 40 µg/mL, em triplicata, a partir de soluções estoque contendo 100 µg/mL do fármaco. A curva analítica relaciona a concentração de diclofenaco de sódio à resposta obtida por espectroscopia na região do UV ($\lambda = 296$ nm meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) e $\lambda = 276$ nm tampão fosfato (pH 7,4 e 6,0), através dos valores de absorbância em cada meio correspondentes às concentrações de diclofenaco de sódio (BRASIL, 2003).

4.2.7.3 Precisão

Foram preparadas soluções nas concentrações de 5, 20 e 40 µg/mL, correspondentes às concentrações baixa, média e alta do intervalo linear da curva analítica. Tais soluções foram analisadas por espectroscopia na região do UV ($\lambda = 296$ nm meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) e $\lambda = 276$ nm tampão fosfato (pH 7,4 e 6,0) e a análise foi realizada em triplicata.

A precisão foi expressa como desvio padrão (DP) ou coeficiente de variação (CV), segundo a EQUAÇÃO 6 :

$$CV = \frac{DP}{C} \times 100 \quad (\text{EQUAÇÃO 6})$$

em que CV= coeficiente de variação: DP = desvio-padrão e C = média das concentrações determinadas experimentalmente.

O valor máximo aceitável deve ser definido de acordo com a metodologia empregada, não se admitindo valores superiores a 5% (BRASIL, 2003).

4.2.7.4 Recuperação

Os ensaios foram realizados, adicionando-se quantidades conhecidas de diclofenaco de sódio em meios com diferentes valores de pH: ácido (HCl 0,1N; pH 1,2),

tampão fosfato (pH 7,4 e 6,0). As quantidades de fármaco adicionado correspondem às regiões inferior, média e superior da curva analítica, respectivamente, 5, 20 e 40 µg/mL. Desta forma, as amostras foram analisadas por espectroscopia de absorção na região do UV ($\lambda = 296$ nm meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) e $\lambda = 276$ nm tampão fosfato (pH 7,4 e 6,0))

A recuperação foi calculada como porcentagem de recuperação da quantidade conhecida de fármaco adicionada à amostra, acrescida dos intervalos de confiança, utilizando a EQUAÇÃO 7:

$$\%R = \frac{C}{C_0} \times 100 \quad (\text{EQUAÇÃO 7})$$

em que: $\%R$ = recuperação, C = média das concentrações determinadas experimentalmente e C_0 = concentração teórica inicial.

4.2.7.5 Limite de detecção e limite de quantificação

Para a realização deste ensaio foram preparadas três soluções com concentrações de diclofenado de sódio próximas ao limite inferior da curva analítica (5, 7,5 e 10 µg) avaliando o desvio padrão dos valores encontrados para que, pelos respectivos cálculos matemáticos, fosse possível determinar LD e LQ, salientando que todas as análises foram realizadas em triplicata.

O LD e LQ foram calculados (EQUAÇÕES 8 e 9), baseando-se no desvio-padrão (DP) e na inclinação da curva analítica (α), sendo expressos como:

$$LD = \frac{DP}{\alpha} \times 3 \quad (\text{EQUAÇÃO 8})$$

$$LQ = \frac{DP}{\alpha} \times 10 \quad (\text{EQUAÇÃO 9})$$

em que: DP = desvio-padrão, α = inclinação da curva.

4.2.8 Obtenção dos comprimidos

Os comprimidos foram obtidos a partir da mistura física (MF) de 100 mg do diclofenaco de sódio e 300 mg de M1 ou M2 (20 e 40%) utilizando a máquina de compactar KORSHI AR 400 (Erweka[®]), empregando o conjunto de matriz e punção planos de 10 mm de diâmetro. A pressão aplicada foi aquela necessária para alcançar o valor mínimo de 30 N de resistência ao esmagamento (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988). Para uma análise comparativa foram obtidos também comprimidos de amido retrogradado e pectina mistura física (APM) e comprimidos de AA e P retrogradada (APR) nas mesmas condições.

Nesse estudo, utilizou-se a técnica de granulação por via seca do excipiente. Em uma primeira etapa foi realizada uma pré-compressão de M1 ou M2 (20 e 40%), seguida de um processo de moagem em gral de porcelana, e a calibração foi feita em tamis 50. Na compressão final, o diclofenaco de sódio foi misturado aos grânulos de excipiente obtidos na primeira etapa.

4.2.9 Determinação dos parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos

4.2.9.1 Variação de peso

Foram pesados 40 comprimidos individualmente em balança analítica Owa Labor[®] e calculados a média e o desvio padrão (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

4.2.9.2 Espessura dos comprimidos

Mediu-se a espessura de 30 comprimidos individuais utilizando um micrômetro eletrônico (Mitutoyo MDC-M293, Tokyo, Japan), após a compressão e depois de 24 horas.

4.2.9.3 Dureza

Mediu-se a resistência ao esmagamento de 30 unidades de comprimidos de MF de M1 ou M2 (20 e 40%) e diclofenaco de sódio, com durômetro Schleuniger Pharmatron[®] – modelo 6D, sendo os resultados expressos em Newton (N).

4.2.9.4 Friabilidade

O teste de friabilidade foi realizado em friabilômetro modelo TA 20 (Erweka®). Uma amostra de 20 comprimidos limpos e previamente pesados foram submetidos a 25 rpm/ min, durante 4 minutos. Em seguida, os comprimidos foram retirados do equipamento, limpos e novamente pesados. A perda de massa durante o teste foi calculada de acordo com a (EQUAÇÃO 10) (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

$$\text{Friabilidade (\%)} = \frac{(P_{inicial} - P_{final})}{P_{inicial}} \times 100 \quad (\text{EQUAÇÃO 10})$$

em que: $P_{inicial}$ = peso inicial do comprimido, P_{final} = peso final do comprimido

4.2.10 Teste de digestão enzimática

A digestão enzimática e o respectivo teor de AR de M1 ou M2 (20 e 40%) foram determinados pelo método descrito por Englyst e colaboradores (1992). As amostras (100 mg) foram adicionados de 2 ml de tampão fostato (0,1 M, pH 7,1) e mantidos em banho-maria por 30 minutos. Posteriormente, as amostras foram resfriadas até atingir 37°C e misturadas com 0,5 ml de uma solução enzimática de pancreatina (0,15g/ml) e incubadas a 37° C (ZHANG; WANG, 2009).

No período da incubação, alíquotas (0,1 mL) foram coletadas em intervalos pré-determinados (20, 60, 120, 150 e 180 minutos) e acrescidas de 1 mL de etanol 80 % v/v para interromper a atividade enzimática. Uma curva padrão da glicose foi utilizada, uma vez que o amido é hidrolisado em glicose e seu conteúdo foi quantificado em espectrofotômetro (540 nm), através de reação prévia com ácido 3,5-dinitrossalicílico (DNS).

O conteúdo de AR foi calculado de acordo com a EQUAÇÃO 11: (ZHANG; WANG, 2009).

$$\text{AR(\%)} = \frac{(\text{Amido total} - \text{ARD} - \text{ALD}) \cdot 100}{\text{Amido total}} \quad (\text{EQUAÇÃO 11})$$

em que: AR= amido resistente; ARD= amido digerido dentro dos primeiros 20 min; ALD= amido digerido entre 20 e 120 min (ENGLYST et al., 1992).

4.2.11 Determinação “*in vitro*” do perfil de liberação do diclofenaco de sódio

Os ensaios de dissolução para a determinação *in vitro* do perfil de liberação do diclofenaco de sódio foram realizados com comprimidos contendo 100 mg de diclofenaco de sódio e 300 mg de M1 ou M2 (20 e 40%). Os meios de dissolução foram preparados de acordo com USP 31 (2008), com diferentes valores de pH, visando simular a variação de pH ao longo do TGI.

O ensaio foi realizado em duas etapas separadas, sob as seguintes condições:

Meio ácido: 900 ml de HCl 0,1N (pH 1,2) durante 2 horas; devido a insolubilidade do diclofenaco de sódio no respectivo meio, utilizou-se 1,5% de Tween 80.

Tampão Fosfato: 900 ml de tampão fosfato (pH 7,4), durante 4 horas;

Para ambos os meios a temperatura foi mantida a $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ e os ensaios foram realizados utilizando aparato 2 (pás), sob velocidade de agitação de 50 rpm. Durante o ensaio, alíquotas de 5 mL foram coletadas em intervalos de tempo pré-estabelecidos, filtradas em membrana de acetato (0,45 μm , Millipore[®]), e a reposição, com o mesmo volume de meio foi realizada imediatamente a fim de garantir as condições *sink*. A análise quantitativa do diclofenaco de sódio liberado foi realizada em espectrofotômetro UV-visível ($\lambda = 296$ nm meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) e $\lambda = 276$ nm tampão fosfato (pH 7,4 e 6,0) e todos os ensaios foram realizados em triplicata.

4.2.12 Análise dos mecanismos de liberação “*in vitro*” do diclofenaco de sódio

A partir dos dados de liberação obtidos em 4.2.9 foi realizada a análise dos mecanismos envolvidos no processo de liberação do fármaco, através da aplicação de vários modelos matemáticos (Baker–Londsdale, Primeira-Ordem, Higuchi, Hixson–Crowell, Korsmeyer–Peppas e Weibull), com auxílio do software Sigma Plot 10. Os modelos matemáticos foram empregados em todo o perfil de liberação, exceto os modelos de Peppas e Weibull que utilizaram os dados referentes a 60% e 63,2% de liberação do fármaco, respectivamente.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Retrogradação do amido

O amido retrogradado foi obtido por tratamento hidrotérmico, que envolve a *gelatinização e retrogradação* do amido sob ciclos alternados de temperatura ou sob resfriamento constante. O aquecimento do amido em excesso de água leva ao intumescimento seguido do rompimento da estrutura granular (KAWAI; FUKAMI; YAMAMOTO, 2012), enquanto a recristalização lenta dos componentes do amido ocorre através do armazenamento e resfriamento (APARICIO-SAGUILÁN et al., 2007; DONA et al., 2010; ZHANG et al., 2011).

Dessa forma, o grau de retrogradação do amido e as propriedades dos cristalitos formados podem ser influenciados pelo tempo de armazenamento, temperatura e concentração do amido (JANG; PYUN, 1997; LIU; THOMPSON, 1998).

5.2 Caracterização físico-química das amostras

5.2.1 Teor de Umidade

Este ensaio tem como objetivo determinar a quantidade de substância(s) volátil (eis) de qualquer natureza eliminada nas condições especificadas na monografia (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Os pós farmacêuticos (fármaco, excipiente/adjuvante) de maneira geral apresentam umidade residual originada durante a sua fabricação e/ou através de sua exposição à umidade do ar circundante (BRAVO-OSUNA; FERRERO; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2007).

Por sua vez, a umidade pode afetar uma série de propriedades físicas e mecânicas, tais como as características de compressão e estabilidade química (STEENDAM; FRIJLINK; LERK, 2001). Ela contribui para uma diminuição na densidade aparente das partículas afetando a compressibilidade, a porosidade e a dissolução dos comprimidos e pode causar alterações nas propriedades de fluxo, afetando algumas operações unitárias tais como tamisação, mistura, granulação e compactação (BANKER; ANDERSON, 2001; BRAVO-OSUNA; FERRERO; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2007).

Nos fármacos, a umidade pode levar a um aumento da taxa de decomposição, causando muitas vezes sua aglomeração e dissolução. A umidade acelera a hidrólise dos fármacos bem como facilita as reações destes com os excipientes/adjuvantes (FERREIRA, 2002). Em sistemas matriciais inertes, nos quais o fármaco é disperso no interior de uma rede polimérica, a umidade pode afetar a resistência mecânica e estrutura porosa da matriz e, conseqüentemente, os perfis de liberação do fármaco (BRAVO-OSUNA; FERRERO; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2008).

O amido, de maneira geral, é um material higroscópico que tende a entrar em equilíbrio com as condições termodinâmicas do ar ambiente, perdendo ou ganhando água (ANSELMO; MATA; RODRIGUES, 2008; DIXIT et al, 2012). Amidos com baixo teor de água, não são utilizados como materiais para compressão direta, pois as moléculas de água são necessárias para aumentar a compressibilidade e facilitar a deformação plástica dos grânulos (STEENDAM; FRIJLINK; LERK, 2001).

O teor de umidade da AA e de M1 e M2 (20 e 40%) (TABELA 2) apresenta-se dentro dos limites, pois as especificações farmacopéicas do amido e o laudo de análise obtido pelo fornecedor do HYLON VII[®] preconizam no máximo 15% de umidade (NATIONAL STARCH & CHEMICAL, 2000; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

TABELA 2 - Teor de umidade da AA, M1e M2 (20 e 40%)

AMOSTRAS	TEOR DE UMIDADE (%)
AA	12,23 ± 0,3215
M1 20%	7,30 ± 0,1000
M1 40%	7,06 ± 0,1528
M2 20%	7,13 ± 0,0577
M2 40%	7,00 ± 0,1000

5.2.2 Distribuição granulométrica

Os comprimidos são produzidos utilizando equipamentos que controlam a quantidade do material a ser comprimido mediante enchimento volumétrico, portanto qualquer fator que interfira na uniformidade de peso pode alterar a massa de fármaco contido no comprimido, comprometendo a uniformidade do produto (STANIFORTH, 2005a).

Para evitar problemas durante a produção dos comprimidos, o tamanho das partículas do fármaco e dos adjuvantes/excipientes devem ser definidos durante a fase de seu desenvolvimento, uma vez que a distribuição de tamanho de partículas de um lote pode alterar a uniformidade da mistura e conseqüentemente o conteúdo final do comprimido (STANIFORTH; 2005a; AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009).

As Figuras 5 e 6 apresentam a distribuição granulométrica de M1 e M2 (20 e 40%).

FIGURA 5 - Distribuição granulométrica de M1 (20 e 40%)

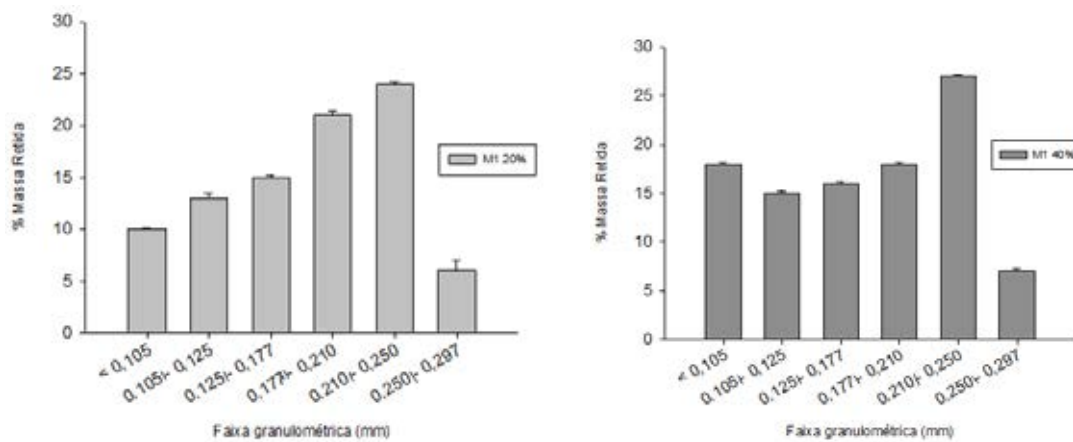
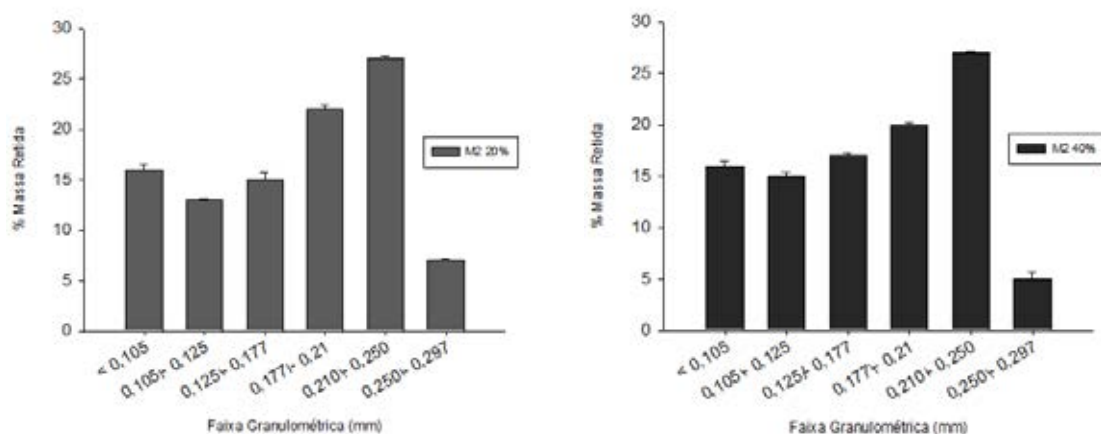


FIGURA 6 - Distribuição granulométrica de M2 (20 e 40%)



Na maioria dos casos nota-se grande semelhança no perfil de distribuição granulométrica de M1 ou M2 (20 e 40%). A maior frequência de tamanho para todas as

amostras encontra-se na faixa de 0,210 mm a 0,250 mm (~26,15%) e não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de diâmetro médio (~ 0,19 mm) das diferentes amostras.

A uniformidade de tamanho entre as partículas estudadas devem permitir o preenchimento uniforme da câmara compressional, contribuindo para a obtenção de comprimidos com baixa variação de peso (STANIFORTH, 2005b).

5.2.3 Determinação da densidade

A densidade dos pós é uma propriedade de extrema importância que pode assegurar a uniformidade de peso e dose do comprimido. É uma característica própria de cada material (CROWDER et al., 2003; GIL, 2010).

A densidade aparente bruta é a massa por unidade de volume, constituindo um leito de pó solto, no qual a unidade de volume inclui os poros e os espaços vazios entre as partículas. Ela representa um parâmetro fundamental para o processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas, usado para determinar a quantidade de pó que pode se ajustar em um espaço delimitado, como, por exemplo, um misturador ou alimentador em uma máquina de compressão, enchimento de cápsulas e a câmara de compressão (AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009).

Densidade aparente compactada do pó é a razão entre a massa do pó e o volume ocupado do pó após ter sido compactado, em condições definidas. Representa o enchimento aleatório denso (AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009).

A densidade aparente bruta de um pó é sempre menor que a compactada, uma vez que o pó apresenta poros ou espaços vazios entre as partículas. Enquanto um pó pode ter apenas uma densidade real, pode ter também diversas densidades brutas dependendo da forma como as partículas estão empacotadas, bem como da porosidade do leito do pó, tornando a determinação da densidade difícil de ser realizada (STANIFORTH, 2005b; USP 33, 2010).

Alguns fatores afetam os valores de densidade tais como: *tamanho de partícula e distribuição de tamanho, forma e textura das partículas e propriedades de superfície* (STANIFORTH, 2005b).

As médias das densidades aparentes brutas e compactadas de M1 e M2 (20 e 40%) e das MF estão apresentadas na TABELA 3.

TABELA 3 - Densidade aparente bruta (d_b) e compactada (d_c) de M1 e M2 (20% e 40%) e das MF.

AMOSTRAS	DENSIDADE APARENTE BRUTA (d_b) (g/mL)	DENSIDADE APARENTE COMPACTADA (d_c) (g/mL)
M1 20%	0,721 ± 0,011	0,768 ± 0,005
M1 40%	0,733 ± 0,006	0,793 ± 0,011
M2 20%	0,725 ± 0,022	0,775 ± 0,013
M2 40%	0,738 ± 0,002	0,795 ± 0,002
MF (DS + M1 20%)	0,769 ± 0,006	0,813 ± 0,007
MF (DS + M1 40%)	0,788 ± 0,012	0,865 ± 0,019
MF (DS + M2 20%)	0,776 ± 0,008	0,829 ± 0,013
MF (DS + M2 40%)	0,785 ± 0,014	0,864 ± 0,012
AA	0,504 ± 0,003	0,590 ± 0

O valor das densidades aparente compactadas de M1 e M2 (20 e 40%) e das MF de M1 e M2 (20 e 40%) e diclofenaco de sódio apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$). As amostras retrogradadas a 20% apresentaram valores menores de densidades do que as amostras retrogradadas a 40%, ou seja, o aumento da concentração de amido leva à obtenção de partículas mais densos.

As MF de M1 ou M2 (20 e 40%) com diclofenaco de sódio apresentaram maiores valores de densidade, quando comparadas às amostras M1 ou M2 (20 e 40%). Esse aumento na densidade pode estar relacionado com um aumento tanto no número de contatos interparticulares como da superfície de contato devido a presença do fármaco, elevando a coesividade do pó (STANIFORTH, 2005 b).

Esse parâmetro auxilia na caracterização das propriedades de fluxo e compressibilidade e maiores valores de densidade indicam um material mais coeso que favorece o processo de compactação na produção de comprimidos (friabilidade e dureza) com menor força de compressão aplicada (ORSI, 2011).

5.2.4 Avaliação do ângulo de repouso

A determinação do ângulo de repouso contribui para avaliar a dificuldade apresentada pelos pós para fluírem livremente sobre uma superfície livre, através de um

orifício (PRISTA, 2008; USP 33, 2010). Quando um pó ou material granulado escoar livremente através de um orifício, o material depositado forma um cone a partir do qual se determina o ângulo de repouso; esta é uma das principais propriedades dos pós que indica o atrito interpartículas e tem sido utilizada para caracterizar o comportamento do fluxo de materiais em pó ou granulados (PRISTA, 2008; KE LLELEJI; ZHOU, 2008; AMIDON; SECREAST; MUDIE, 2009).

Considera-se que um pó tem propriedades de fluxo livre quando apresenta valores de ângulo entre 20-30°, enquanto valores entre 31-35° são indicativos de fluxo bom do material e valores entre 36-40° indicam fluxo razoável. Valores de ângulos superiores a 41°, no entanto, indicam fluxo deficiente, fazendo-se necessária a adição de um lubrificante à formulação e/ou agitação para que o pó possa fluir (USP 33, 2010).

Os valores dos ângulos de repouso (°) de M1 e M2 (20% e 40%) e das MF de M1 e M2 e diclofenaco de sódio são apresentados na TABELA 4.

TABELA 4 - Ângulo de repouso (°) das amostras.

AMOSTRAS	ÂNGULO DE RESPOUSO (°)
M1 20%	30,92° ± 0,60
M1 40%	30,58° ± 0,60
M2 20%	30,35° ± 0,67
M2 40%	30,69° ± 0,41
MF (DS + M1 20%)	29,99° ± 0,42
MF (DS + M1 40%)	29,03° ± 0,64
MF (DS + M2 20%)	29,74° ± 0,65
MF (DS + M2 40%)	29,38° ± 0,67
AA	39,96° ± 0,04

As amostras de M1 ou M2 (20 e 40%) e as MF de M1 ou M2 (20 e 40%) com diclofenaco de sódio não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$), com valores de ângulo de repouso entre 20° e 30°, demonstrando propriedades de fluxo livre, ao contrário da AA que apresentou fluxo deficiente (39,96°). As amostras M1 ou M2 (20 e 40%) apresentaram melhor capacidade de fluxo, o que pode estar relacionada com um percentual de umidade menor (7-7,3 %) quando comparada com à AA (12,23%) (TABELA 2). Albero (2000) explica que essa diminuição da fluidez pode ser ocasionada pelo aumento da adesão nos pontos de contato existentes entre os

grânulos em consequência da tensão superficial da água. Kanawade, Bhosale e Kadam (1990) e Ke LLeleji, Zhou (2008) avaliaram os efeitos da umidade sobre o ângulo de repouso e concluíram que quanto maior o teor de umidade maior o valor do ângulo de repouso.

As MF de M1 ou M2 (20 e 40%) e diclofenaco de sódio apresentaram valores de densidade maiores (TABELA 3) quando comparados aos materiais retrogradados, conseqüentemente melhores característica de fluxo (TABELA 4). Crowder e colaboradores (2003) e Staniforth (2005b) explicam que isso ocorre devido à contribuição da força gravitacional e de superfície, de tal forma que pós com maior densidade geralmente apresentam melhores características de fluxo.

5.2.5 Determinação do perfil de intumescimento

Os hidrogéis são sistemas promissores para a liberação controlada de fármacos, preparados a partir de polímeros naturais ou sintéticos. São redes poliméricas que absorvem grandes quantidades de água, mantendo-se insolúvel em soluções aquosas devido à reticulação química ou física das cadeias poliméricas individuais (LIN; METTERS, 2006).

Nos sistemas de liberação de fármacos controlados por intumescimento, o fármaco está disperso ou dissolvido em uma matriz polimérica. Estes quando em contato com a água ou com fluidos biológicos, se hidratam e intumescem, possibilitando a difusão das moléculas para o meio externo. Com a penetração gradual da água, ocorre o intumescimento do sistema matricial, formando um gel hidratado pelo qual o fármaco terá que se difundir (DANCKWERTS, FASSIHI, 1991, FREITAS & CAVALCANTI, 2004).

No que diz respeito ao intumescimento, pode-se dizer que este é resultante de um processo de relaxamento das cadeias poliméricas quando em contato com a água, mecanicamente descrito pela formação de “frentes”, indicando o local da matriz, onde se verifica mudanças das condições físicas. Na observação macroscópica do processo, uma frente de intumescimento pode se identificada entre a região maleável (polímero hidratado) e a região vítrea (polímero no estado seco) (COLOMBO et al., 1995, 1996; LOPES, LOBO, COSTA, 2005).

As taxas de liberação do fármaco em sistemas intumescíveis são controladas por três eventos sequencias: absorção de água, intumescimento da matriz e difusão do

fármaco através da região de gel formada, e podem ser influenciadas pela força iônica e/ou pH do meio de dissolução (DANCKWERTS; FASSIHI, 1991; EFENTAKIS et al., 1997; MULHBACHER; ISPA-SZABO; MATEESCU, 2004).

Os perfis de intumescimentos representados nas FIGURAS 7, 8 e 9 mostram os diferentes comportamentos das amostras nos três meios estudados.

FIGURA 7- Perfil de intumescimento de M1 e M2 (20 e 40%) e MF em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2)

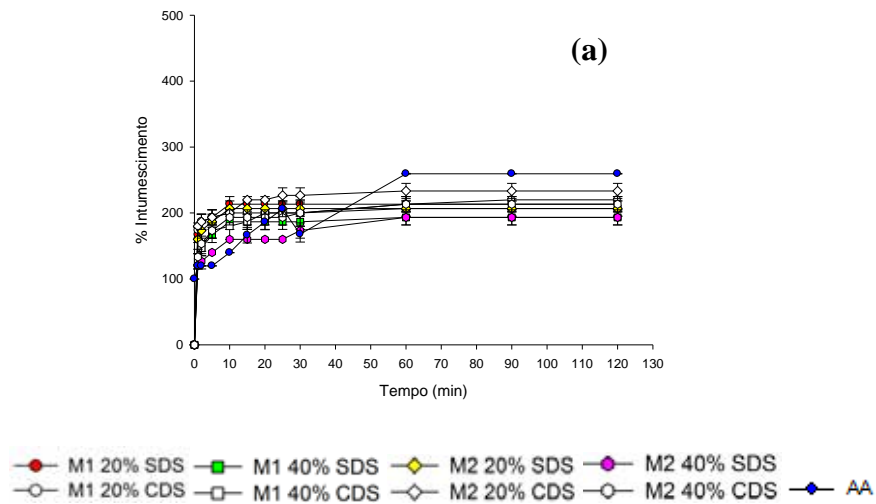


FIGURA 8- Perfil de intumescimento de M1 e M2 (20 e 40%) e MF em tampão fosfato (pH 6.0)

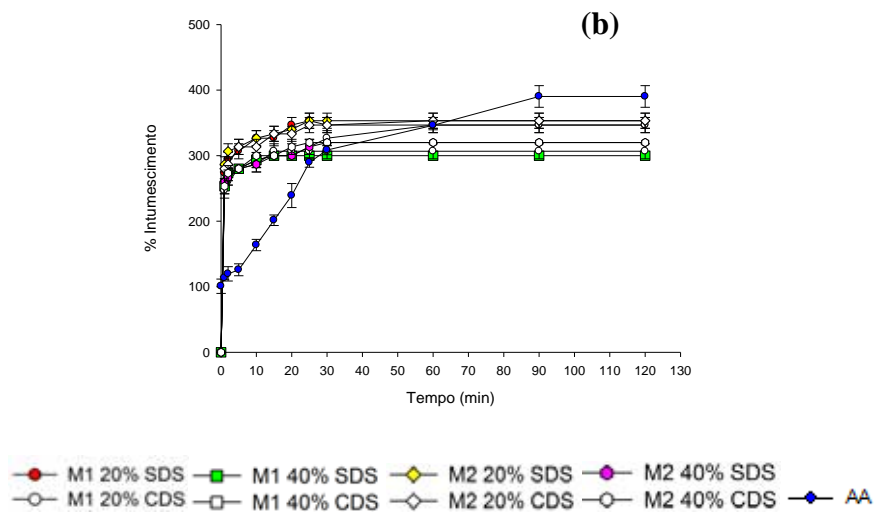
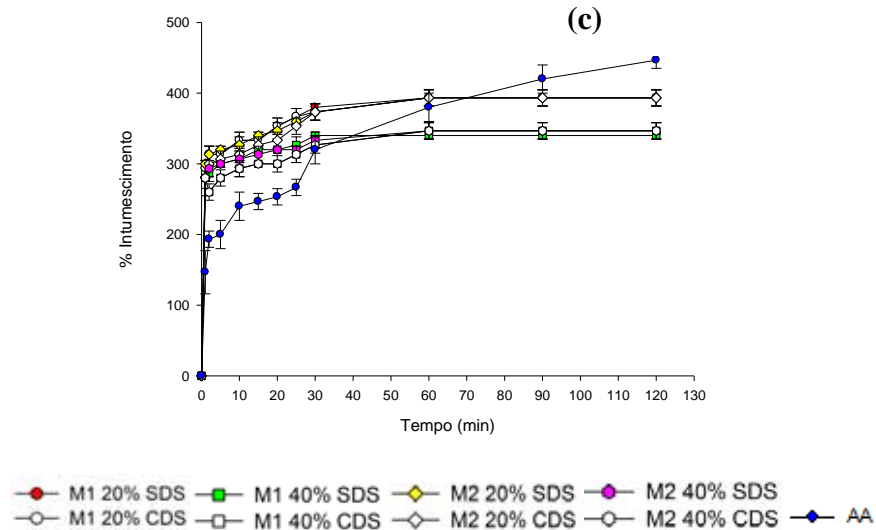


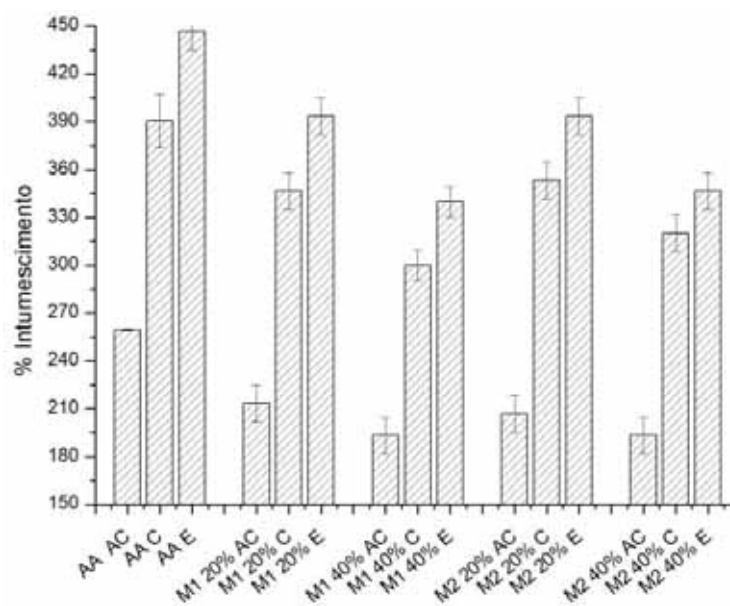
FIGURA 9- Perfil de intumescimento de M1 e M2 (20 e 40%) e MF em tampão fosfato (pH 7,4)



Meios: (a) ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) , (b) tampão fosfato (pH 6,0) e (c) tampão fosfato (pH 7,4)

O estudo do perfil de intumescimento ajuda a prever a hidrofília dos materiais, quando em contato com os fluidos biológicos e podem ser utilizados na elaboração de modelos matemáticos que descrevem a cinética de liberação. A hidrofília do polímero, a estrutura de rede formada e o número de grupos ionizáveis presentes na estrutura polimérica determinam a quantidade de água absorvida pelo polímero (MAIOR et al., 2008; CURY et al., 2009a).

Todas as amostras estudadas apresentaram comportamento de intumescimento pH dependente, com menores índices de intumescimento em meio ácido (HCl 0,1 N; pH 1,2), os quais tiveram um aumento estatístico significativo à medida que o pH do meio aumentou (tampão fosfato pH 7,4) conforme ilustrado na (FIGURA 10).

FIGURA 10 - Intumescimento (%) no equilíbrio (120 min) em diferentes meios

AC- meio ácido (HCL 0,1N; pH 1,2) C- tampão fosfato (pH 6,0) E- tampão fosfato (pH 7,4)

O mesmo comportamento foi observado para as misturas físicas com o diclofenaco de sódio (FIGURA 7,8 e 9); da mesma forma os índices de intumescimento das amostras não foram influenciados na presença do fármaco, indicando que a sua presença não modificou a hidrofília do sistema.

Em meio ácido, a hidrofília é menor devido aos grupos carboxílicos que permanecem na forma protonada ocorrendo um maior entrelaçamento da malha polimérica, diminuindo conseqüentemente, a retenção de água. (FAHMY & FOU DA, 2008; SOUTO-MAIOR et al., 2010).

Por outro lado, em tampão fosfato (pH 7,4; pH 6,0) a capacidade de hidratação aumentou. De maneira geral, ocorre uma diminuição das interações eletrostáticas ocasionado pela ionização dos grupos carboxílicos livres que estão presentes na estrutura da matriz polimérica, gerando repulsão eletrostática entre as cargas negativas dos grupos carboxílicos (BAJPAI et al., 2008; FAHMY & FOU DA, 2008; SOUTO-MAIOR et al., 2010).

A ionização dos grupos carboxilatos gera uma expansão da malha polimérica, um maior relaxamento da cadeia e, conseqüentemente, ao aumento do índice de intumescimento em valores de pH maiores (GLIKO-KABIR et al., 2000; FAHMY & FOU DA, 2008).

Nas amostras M1 ou M2 (20 e 40%) (FIGURAS 7, 8 e 9) observa-se um baixo índice de intumescimento em todos os meios quando comparadas à AA. Estudos revelam que amidos ricos em amilose, mesmo após um período prolongado de aquecimento apresentam intumescimento e solubilidade restritos. O índice e absorção de água decrescem, quando submetido à ação de uma energia mecânica e/ou térmica de maior grandeza, indicando destruição da integridade molecular do amido (LEACH, McCOWEN; SCHOCH, 1959; SRIBURI; HILL, 2000; TORRES et al., 2005).

A redução no índice de intumescimento pode ser atribuída às alterações das regiões cristalinas do amido após a retrogradação. Como podem ser observados no difratograma do AG (FIGURA 16b), os grânulos do AG são totalmente rompidos desaparecendo as regiões cristalinas, porém através do armazenamento e resfriamento (retrogradação) ocorreu uma recristalização lenta (FIGURA 17 e 18), resultando em uma estrutura semi-cristalina.

As áreas cristalinas do amido mantêm a estrutura do grânulo e ajudam a controlar o seu comportamento na presença de água (BILLIADERIS, 1991).

5.3 Análise Térmica

Mackenzie (1970) e a Confederação Internacional de Análise Térmica e Calorimetria (ICTAC) definem análise térmica como “um grupo de técnicas nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação é medida como função da temperatura, enquanto a substância é submetida a um programa controlado de temperatura” (IONASHIRO, 2005).

Dentre as principais técnicas termo-analíticas destacam-se a termogravimetria (TG/DTG); a análise térmica diferencial (DTA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) (WENDHAUSEN, 2006).

5.3.1 Termogravimetria (TG/DTG)

A termogravimetria (TG) mede, sob um programa de aquecimento, a variação de massa em função da temperatura em uma atmosfera controlada. Na área farmacêutica é utilizada na caracterização, determinação de pureza e umidade, identificação de pseudopolimorfismo, avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos e em estudos de cinética de degradação (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

A curva de termogravimetria (TG) registra a perda de massa durante o aquecimento, enquanto a curva de termogravimetria diferencial (DTG) é a primeira derivada da curva da TG e está relacionada à velocidade de degradação (EINHORN-STOL; KUNZEK; DONGOWSKI, 2007).

Quando os grânulos de amidos são aquecidos, modificações e degradações ocorrem em sua estrutura podendo resultar em uma completa perda das características do carboidrato (AGGARWAL & DOLLIMORE, 1998).

As curvas de TG e DTG de M1 e M2 (20 e 40%) são apresentadas nas FIGURAS 11, 12 e 13:

FIGURA 11- Curvas de TG e DTG do AG

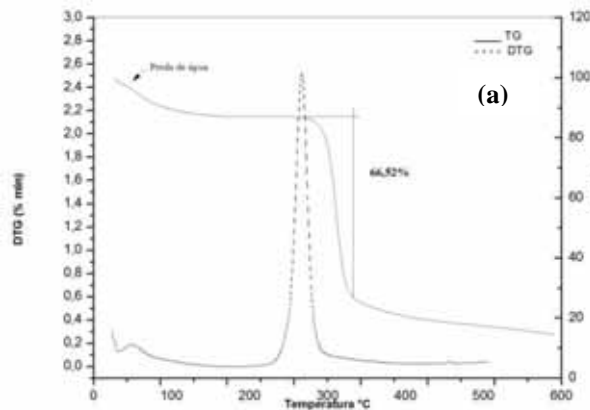


FIGURA 12 - Curvas de TG e DTG de M1 (20 e 40%)

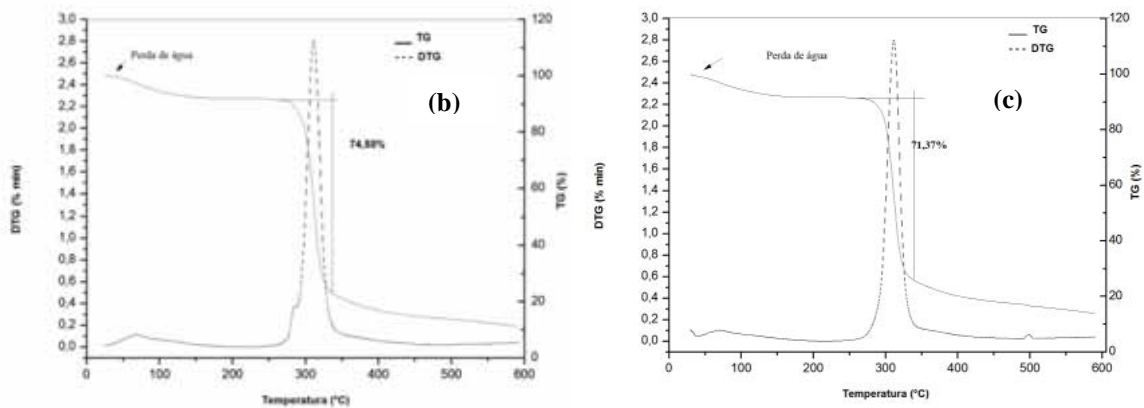
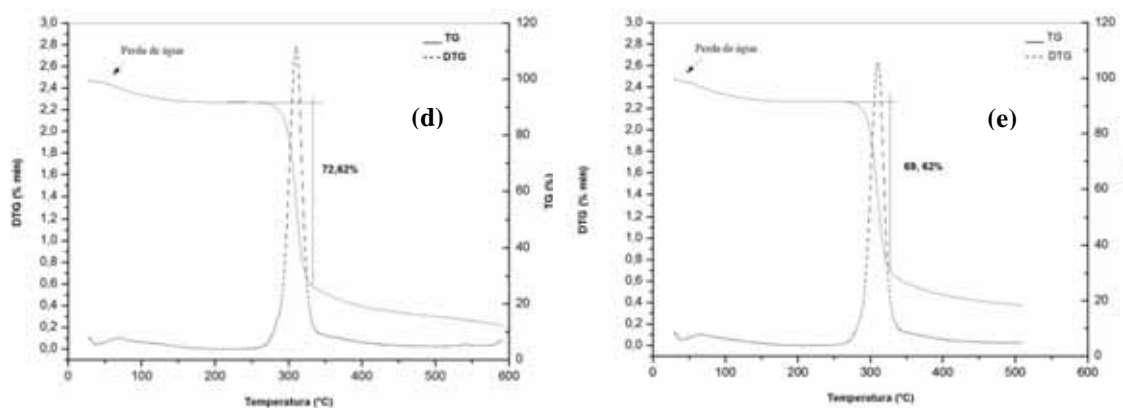


FIGURA 13 - Curvas de TG e DTG de M2 (20 e 40%)

Amostras: **Figura 11(a)**- AG; **Figura 12-** (b) M1 20%; (c) M1 40%; **Figura 13-** (d) M2 20%; (e) M2 40%

Nas curvas de TG e DTG representadas nas FIGURAS 11, 12 e 13 observa-se um primeiro evento discreto entre 40 e 110°C, o qual deve estar relacionado à evaporação de água, como tem sido relatado em estudos de polissacarídeos (GODECK; KUNZEK; KABBERT, 2001; EINHORN-STOLL; KUNZEK; DONGOWSKI, 2007; SHI & GUNASEKARAN, 2008).

A curva de DTG nas amostras M1 ou M2 (20 e 40%) (FIGURA 12 b,c e 13 d,e) apresentam um segundo e principal estágio de degradação entre 250 e 400°C, um pico único com decomposição constante quando cerca de 69 a 75% (TABELA 5) do material é degradado. Essa perda de massa é devido a processos principais de decomposição do amido e esse pico envolve a eliminação de grupos polihidroxil, acompanhado pela despolimerização e decomposição do amido (AGGARWAL & DOLLIMORE, 1998).

Na amostra do AG (FIGURA 11a) cerca de 66 % do material é degradado e o principal estágio de degradação ocorre entre 200°C e 300°C, diferenciando-se das amostras submetidas a tratamento hidrotérmico, em que ocorrem alterações na estrutura cristalina.

Esse resultado indica uma menor estabilidade térmica do AG, o que pode ser atribuído à perda da estrutura granular quando aquecido em excesso de água (THOMPSON, 2000; LOBO; SILVA, 2003; KAWAI; FUKAMI; YAMAMOTO, 2012).

O método de obtenção e a concentração de amilose não influenciou o comportamento térmico, já que não foram observadas diferenças entre as curvas de TG e DTG das amostras M1 ou M2 (20 e 40%).

TABELA 5 - Percentual de perda de massa degradada das amostras (250-400 °C)

AMOSTRAS	PERDA DE MASSA (%)
AG	66,52
M1 20%	74,88
M1 40%	71,37
M2 20%	72,62
M2 40%	69,62

5.3.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) é uma técnica usada para determinar a diferença no fluxo de calor absorvido pela amostra em comparação a uma célula de referência em função da temperatura (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2005; BRITISH PHARMACOPOEIA, 2010). Sempre que ocorre mudança de estado físico (por exemplo, fusão), uma transformação de um estado amorfo para um cristalino ou que ocorre alguma reação química, o calor é absorvido (endotérmico) ou liberado (exotérmico) (KARIM, NORZIAH; SEOW, 2000).

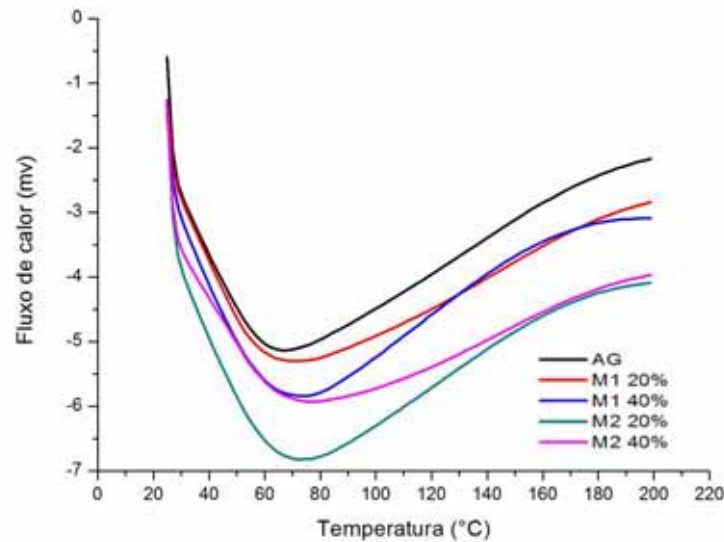
Os eventos térmicos ocorrido através de um experimento de DSC são as temperaturas de: início da gelatinização (T_o), pico endotérmico (T_p) e conclusão do fenômeno de gelatinização (T_c), assim como dados referentes à entalpia de gelatinização (ΔH) (SINGH, J.; KAUR, L.; McCARTHY, J., 2007).

Stevens e Elton (1971) foram os primeiros a utilizar o DSC para medir a gelatinização e a retrogradação do amido, sendo este um instrumento útil para quantificar a cristalinidade dos amidos nativos e retrogradados, para determinar a cinética de retrogradação, para estudar os efeitos dos fatores que podem influenciar a retrogradação do amido e a transição vítrea (KARIM, NORZIAH; SEOW, 2000).

Alguns autores relatam que a fração do amido responsável pela retrogradação é a amilopectina. A cristalização da amilopectina é um processo demorado que pode levar vários dias ou semanas e isso decorre devido às dimensões reduzidas de suas cadeias e ao tamanho dos cristalitos que são menores do que os dos cristalitos de amilose (KARIM; NORZIAH; SEOW, 2000; ELIASSON, 2004).

As curvas de DSC do AG e de M1 e M2 (20 e 40%) são apresentadas na FIGURA 14.

FIGURA 14 - Curva de DSC das amostras de M1 e M2 (20 e 40%) /AG



As curvas de DSC do AG e de M1 ou M2 (20 e 40%) (FIGURA 14) mostram um evento endotérmico em 60-80°C que deve estar associado à fusão da amilopectina, pois os cristalitos da amilopectina fundem-se entre (40-100°C) e os de amilose em temperatura mais elevadas (120-170°C) (KARIM, NORZIAH; SEOW, 2000).

Com exceção da amostra M1 20%, para as amostras retrogradadas o pico máximo (T_p) desse evento endotérmico apresentou-se em temperaturas ligeiramente mais elevadas quando comparadas ao AG o que pode ser indicativo de modificações na estrutura do polímero, as quais podem ser atribuídas ao tempo de armazenamento e aos ciclos de temperatura utilizados na retrogradação. Este resultado indica que as amostras de amido retrogradado apresentam uma maior estabilidade térmica quando comparadas ao AG.

Observa-se também que na curva de DSC do AG houve uma redução no fluxo de calor envolvido próximo de (-5°C) quando comparada às amostras de amido retrogradado (-5,5 a -7,0). Grewell, Benatar e Park (2003) relatam em seus estudos que padrões semicristalinos requerem maior quantidade de energia para serem fundidos quando comparados a um padrão amorfo, corroborando os resultados encontrados na análise de difração de raios-X, em que a amostra de AG evidencia um padrão totalmente

amorfo (FIGURA 16b) e as amostras de amido retrogradado evidenciam um padrão semicristalino (FIGURAS 17 e 18).

5.4 Difração de raios-X (DRX)

A técnica de difração de raios X é a mais indicada na determinação das fases cristalinas presentes em cada material. Quando o feixe de raio-X incide em um cristal o mesmo interage com os átomos presentes, originando o fenômeno de difração (ALBERS et al., 2002). Esse feixe de raios-X difrata ao longo de determinadas direções, segundo a Lei de Bragg (Equação) que estabelece a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que a originaram (característicos para cada fase cristalina):

$$n\lambda = 2d \operatorname{sen} \theta_B \quad (\text{EQUAÇÃO 12})$$

em que: $n=1$ (reflexão de primeira ordem, d é o espaço interplanar dos planos cristalográficos, θ_B é o ângulo de Bragg e λ é o comprimento de onda da radiação utilizada (ALBERS et al., 2002).

Essa técnica tem sido frequentemente utilizada para caracterizar a estrutura cristalina do amido e verificar principalmente a orientação da amilopectina, na qual se formam duplas hélices que se associam formando micelas cristalinas (KARIM, NORZIAH; SEOW, 2000; KUBO et al., 2008).

Katz (1934) foi o primeiro a demonstrar, por técnica de difração de raios-X, que o amido no pão fresco exibia padrões amorfos, mas que lentamente recristalizava durante o armazenamento. Katz (1934) denominou esse comportamento, do amorfo para o estado cristalino, de retrogradação.

Os difratogramas da AA, AG e de M1 e M2 (20 e 40%) são apresentados na FIGURA 15, 16 e 17.

FIGURA 15 - Difração de raios-X: (a) AA e (b) AG

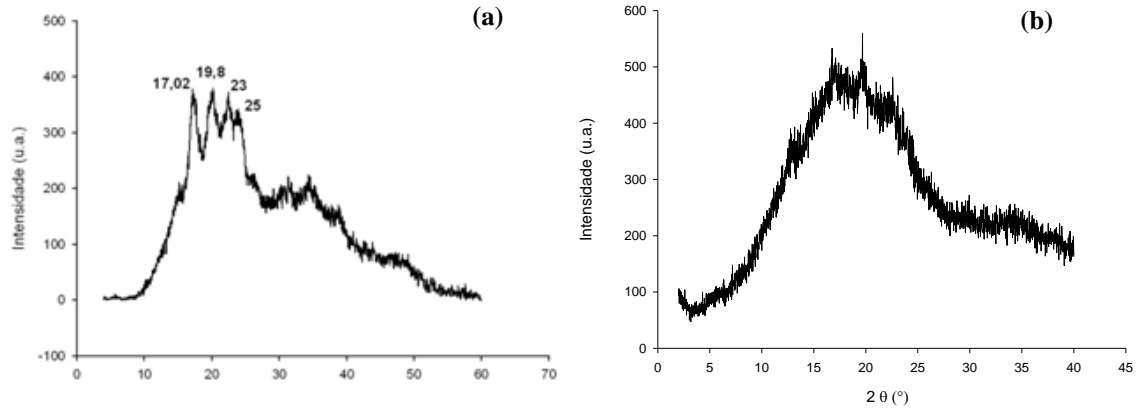


FIGURA 16 - Difração de raios-X: (c) M1 20 e (d) 40%

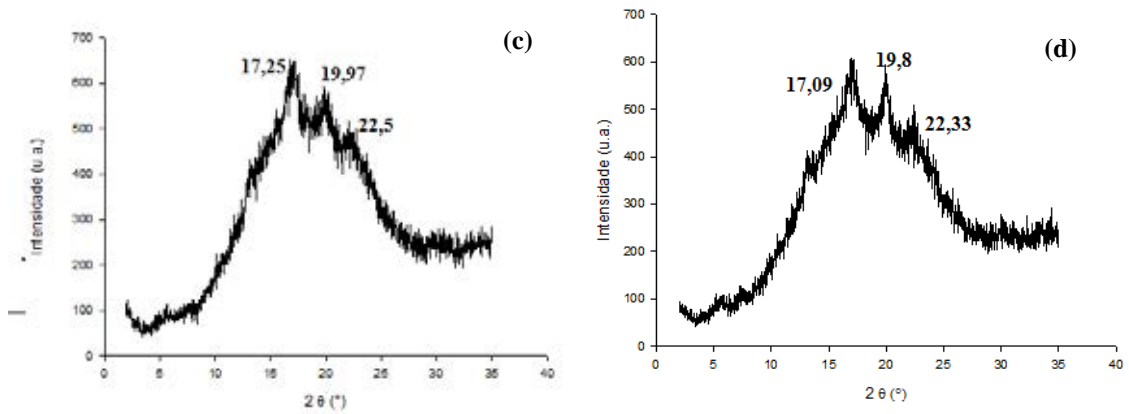
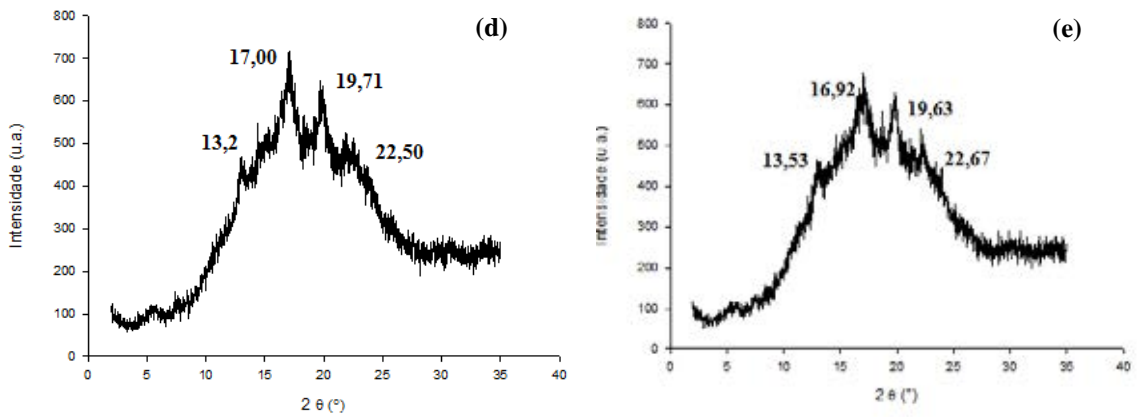


FIGURA 17- Difração de raios-X: (e) M2 20 e (f) 40%



Amostras: **Figura 16-** (a) AA, (b) AG; **Figura 17-**(c) M1 20%; (d) M1 40%; **Figura18-**(e) M2 20% (f) M2 40%

O amido é um polímero semi-cristalino e apresenta birrefringência quando observado em microscópio óptico sob luz polarizada. A região cristalina dos grânulos é formada pelas estruturas helicoidais duplas das moléculas de amilopectina estabilizadas por ligações de hidrogênio entre grupamentos hidroxila e a região amorfa é composta de amilose e pelas ramificações da amilopectina (SOUZA; ANDRADE, 2000; MALI; GROSSMANN; YAMASHITA, 2010).

As regiões cristalinas proporcionam padrões específicos de difração de raios-X (A, B, C e V) que variam de acordo com a fonte botânica do grânulo. As estruturas A, B e C apresentam uma conformação de dupla hélice, e estão associados a cereais, raízes tubérculos, leguminosas e amido retrogradado, enquanto que a estrutura V está relacionada com uma conformação em hélice simples, como resultado da complexação de amilose com outros componentes, tais como a água, o iodo-butanol e os ácidos graxos. O padrão V é relativamente amorfo com algumas linhas fracas que mostram cristalinidade. Os grânulos de amido que apresentam padrões B ou C são geralmente mais resistentes à digestão amilolítica quando comparados a outros tipos de amido (KARIM, NORZIAH; SEOW, 2000; SHAMAI; BIANCO-PELED; SHIMONI, 2003; MALI; GROSSMANN; YAMASHITA, 2010)

Relata-se, em estudos, que um maior número de ciclos de autoclavagem e resfriamento resultam em aumento nos teores de AR, bem como que quanto maior o conteúdo de amilose, maior o rendimento de AR (SKRABANJA & KREFT; 1998; LOBO; SILVA, 2003). Portanto, a formação das estruturas cristalinas no amido depende da razão amilose/ amilopectina e das condições de armazenamento, tais como: tempo, temperatura e umidade (CORRADINI et al., 2005).

No difratograma da AA (HYLON VII) (FIGURA 15a) foram exibidos picos em $17,02^\circ$, $19,8^\circ$, 23° e 25° (2θ) característicos de estrutura cristalina tipo B, sendo que a maior intensidade encontrada em $19,8^\circ$ indica a ocorrência do polimorfo tipo-V, sugerindo uma estrutura cristalina altamente ordenada de complexos de lípideos-amilose nos grânulos de amido (SHI et al., 1998; FREIRE et al., 2009; CARBINATTO, et al., 2012; SOARES, et al., 2013b).

A ocorrência desses diferentes padrões indica que a AA apresenta-se como uma mistura de polimorfos tipo B e tipo V. Uma apresentação semelhante a esses padrões foi mencionado por Sievert, Czuchajowska e Pomeranz (1991) em um estudo de difração de raios-x da Amylomaize VII autoclavada e por Shamai, Biando-Peled e Shimoni (2003) em um estudo sobre polimorfismo do AR tipo III.

Com a gelatinização do amido, os grânulos são totalmente rompidos desaparecendo as regiões cristalinas e aumentando a viscosidade do meio. Esse comportamento pode ser verificado no difratograma do AG (FIGURA 16b), no qual se observou o desaparecimento dos picos característicos da AA, evidenciando um padrão totalmente amorfo (COULTATE, 2002; CORRADINI et al., 2005; PENG et al., 2007). Então, tem-se que o amido torna-se mais facilmente acessível à ação das enzimas digestivas (LOBO; SILVA, 2003).

Nas amostras de M1 (20 e 40%) manteve-se o pico em 17°, 19,8° e 23° (FIGURA 16c,d) porém ocorreu o desaparecimento do pico em 25°, sendo o pico em 17° apresentado em maior intensidade e o pico em 23° em menor intensidade. Os picos estão relacionados à predominância de estruturas cristalinas tipo B (~17° e 23°) e tipo V (~19,8°).

Nos difratogramas de M2 (20 e 40%) os picos anteriores foram preservados e (FIGURA 17 e,f) verificou-se o aparecimento de um novo pico em aproximadamente 13° (2θ), o qual está relacionado a um pico característico de estrutura cristalina tipo- V (HTOON, 2010).

A estrutura cristalina do tipo B, típica do amido retrogradado foi associada à cristalização da amilose devido à sua estrutura linear bem como com a cristalização da amilopectina, porém com uma velocidade menor que a amilose (VAN SOEST; ESSER, 1997; CORRADINI et al., 2007). O tipo V de cristanilidade é originado pela cristalização da amilose com lipídios e esta é atribuída às hélices simples compactadas da amilose (incluindo complexos com lipídios) que existem junto com os polimorfos B (CORRADINI et al., 2005; SHERESTHA et al., 2010).

Cui & Oates (1999) e Putseyz e seus colaboradores (2009) relatam que o tipo-V de cristanilidade, principalmente relacionado ao complexo amilose-lipídio, diminui o intumescimento dos grânulos de amido e os tornam mais resistentes as enzimas digestivas.

O aparecimento de um novo pico característico do padrão tipo-V de cristanilidade (13°C) apresentado nas amostras de M2 pode ser indicativo de uma maior resistência às enzimas digestivas dessas amostras em relação às amostras M1, corroborando com os resultados encontrados no teste de digestão enzimática (TABELA 14), em que as mesmas apresentaram maior teor de AR.

5.5 Determinação da porosidade

Materiais sólidos contêm um determinado volume de espaço vazio que é distribuído na forma de poros, cavidades e rachaduras de várias formas e tamanhos e a soma total destes volumes vazios é denominado porosidade (PORTE; LEÃO; PORTE, 2011).

De maneira geral, os principais parâmetros que descrevem a superfície de um sólido são: área superficial específica, volume total de poros, diâmetro médio dos poros e distribuição do tamanho do poro em relação ao diâmetro do poro (LOWELL; SHIELDS, 1984).

Detectável ou não, todo material sólido apresenta algum grau de porosidade e esta característica pode influenciar propriedades físico-químicas importantes tais como: propriedades de adsorção, resistência mecânica, dissolução e molhabilidade (WŁODARCZYK-STASIAK & JAMROZ, 2009).

Um dos métodos mais comuns de determinação da área específica de um sólido consiste basicamente na quantificação de um adsorvato necessário para formar uma camada monomolecular na superfície analisada. Quando um sólido é exposto a um gás ou vapor em temperatura constante, em um sistema fechado, o sólido passa a adsorver o gás ocasionando conseqüentemente um aumento da massa do mesmo e um decréscimo da pressão do gás (TEIXEIRA; COUTINHO; GOMES, 2001).

Nessa técnica, as curvas obtidas são denominadas isotermas de adsorção e apresentam a relação entre a quantidade molar de gás adsorvida ou dessorvida por um sólido, a uma temperatura constante, em função da pressão do gás (RIGO, 1998; TEIXEIRA; COUTINHO; GOMES, 2001; ŠOLCOVÁ et al., 2006; KORPA; TRETTIN, 2006).

Os resultados da análise de área superficial, volume do poro e tamanho do poro das amostras de AG e M1 e M2 (20 e 40%) são exibidos na Tabela 06.

TABELA 6 - Valores de área superficial, volume e tamanho de poro.

AMOSTRAS	ÁREA SUPERFICIAL (BET) (m ² /g)	VOLUME DE PORO (cm ³ /g)	TAMANHO DE PORO (Å)
AG	não mensurável	não mensurável	não mensurável
M1 20%	0,0232	0,000246	28,1852
M1 40%	0,2062	0,000567	28,2181
M2 20%	0,0306	0,003504	28,3456
M2 40%	1,0985	0,000764	28,3066

De acordo com os resultados obtidos na Tabela 06, podemos observar que nas amostras do AG os valores da área superficial, volume de poro e tamanho de poros não foram mensuráveis. Durante o aquecimento do amido em meio aquoso ocorrem mudanças em sua estrutura, rompendo as pontes de hidrogênio que estabilizam a estrutura cristalina interna do grânulo (WALTER; SILVA; EMANUELI, 2005), originando uma massa amorfa, na qual não se observa a ocorrência de poros ou esses estejam localizados em regiões inacessíveis ao gás adsorvido (SOARES et al., 2013a)

De acordo com os resultados observa-se que a área de superfície, volume de poro e tamanho de poro foram afetados principalmente pelo método de obtenção do amido retrogradado, já que as amostras M2 apresentaram-se mais porosas quando comparadas às amostras M1 (TABELA 6).

As amostras obtidas com maior concentração de AA (40%) também apresentaram maiores valores de área de superfície em relação às amostras obtidas a 20%. Esses dados apresentam-se em concordância com os dados de densidade obtido nesse estudo, em que as amostras 20% apresentaram-se menos densas do que os das amostras 40% (TABELA 3).

De acordo com as recomendações da IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), os materiais podem ser ainda classificados em relação ao tamanho de poros, como sendo: Microporos, poros de largura interna menor que 2 nm (20 Å); Mesoporos: poros de largura interna entre 2 nm e 50 nm (20 Å e 500 Å) e Macroporos – poros de largura interna maior que 50 nm (500 Å) (ROUQUEROL, et al., 1994).

Portanto, nesse estudo, em relação ao tamanho de poros, todas as amostras apresentaram estruturas predominantemente mesoporosas.

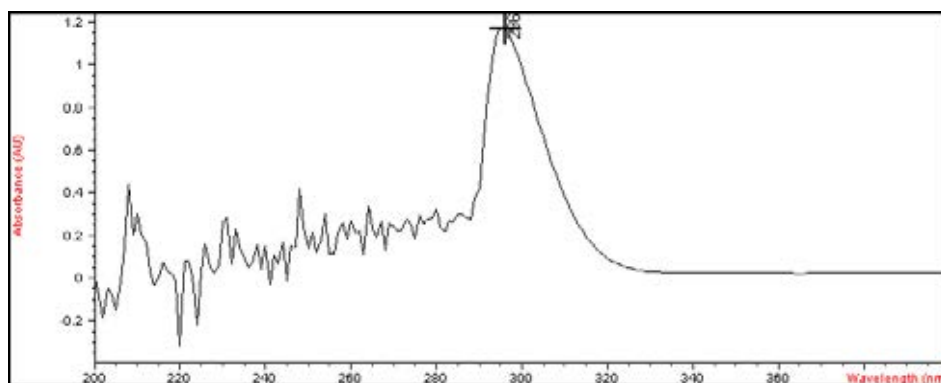
5.6 Metodologia de quantificação do diclofenaco de sódio

5.6.1 Determinação do espectro de absorção máxima do diclofenaco de sódio

5.6.1.1 Determinação de absorção máxima do diclofenaco de sódio em meio ácido (HCl 0,1N; pH=1,2)

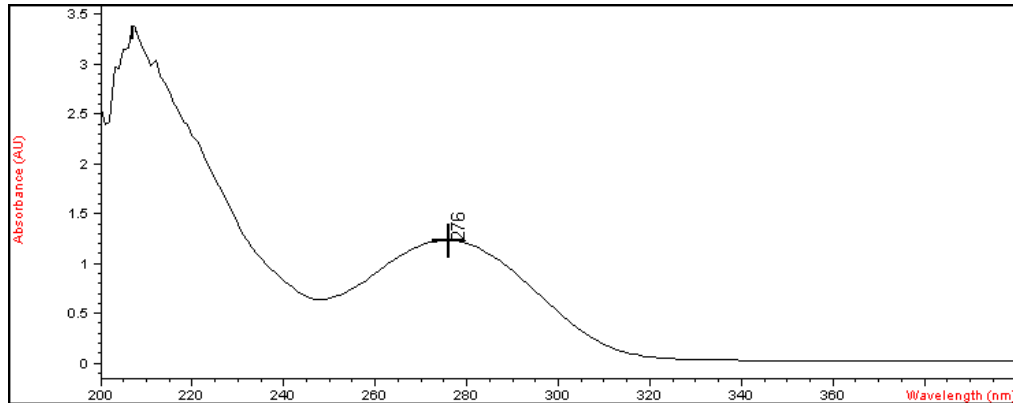
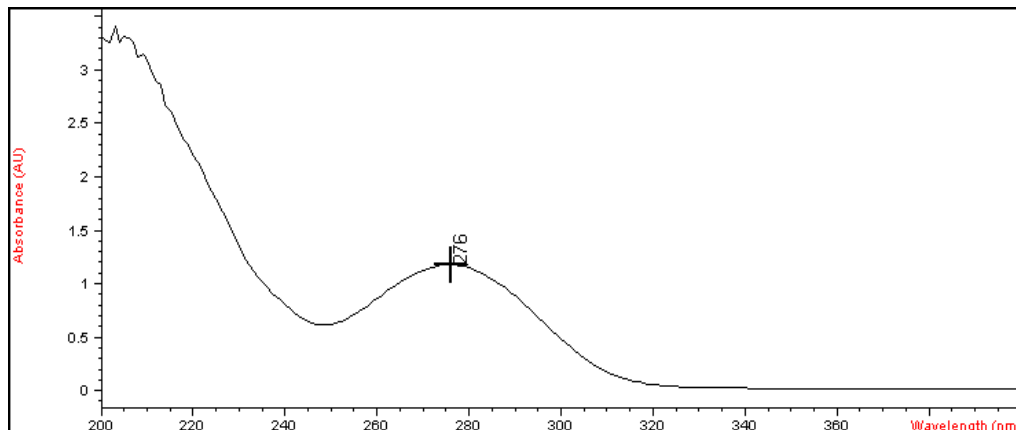
O espectro de máxima absorção do diclofenaco de sódio com 1,5% de Tween 80 em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) foi obtido por espectrofotometria na região do UV-visível e o pico de absorção máxima foi verificado em 296 nm (FIGURA 18).

FIGURA 18 - Espectro do diclofenaco de sódio em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2)



5.6.1.2 Determinação da absorção máxima do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 7,4 e 6,0)

Os espectros de máxima absorção do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 7,4 e 6,0) foram obtidos por espectrofotometria na região do UV e o pico de absorção máxima foi verificado em 276 nm, de acordo com o preconizado pela USP (2007) que determina a leitura da absorbância em aproximadamente 276 nm (FIGURAS 19 e 20).

FIGURA 19 - Espectro do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 7,4)**FIGURA 20** - Espectro do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 6,0)

5.7 Validação da metodologia analítica

A validação de um método é a expedição de um resultado qualitativo e/ou quantitativo com um nível de incerteza aceitável, ou seja, “resume-se a incerteza de medida” (THOMPSON; ELLISON; WOOD, 2002; TAVERNIERS; LOOSE; BOCKSTAELE, 2004). Em outras palavras, é uma ferramenta utilizada para demonstrar que um método analítico específico realmente mede o que é destinado a medir, e,

portanto, é adequado para sua finalidade (TAVERNIERS; LOOSE; BOCKSTAELE, 2004).

Por sua vez, a validação é realizada por meio da determinação de parâmetros como precisão, exatidão, seletividade, linearidade, recuperação, limite de detecção, limite de quantificação, sensibilidade, robustez (THOMPSON; ELLISON; WOOD, 2002; TAVERNIERS; LOOSE; BOCKSTAELE, 2004).

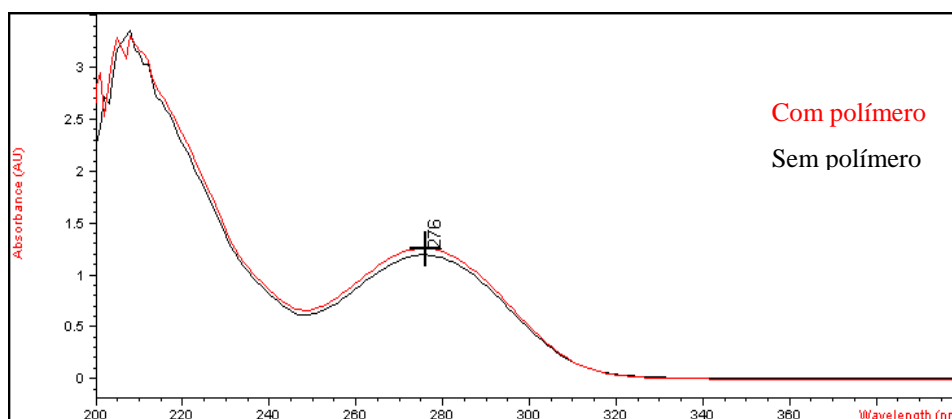
5.7.1 Especificidade

A especificidade refere-se à capacidade de medir com exatidão o analito em presença de outros componentes ou outros interferentes, tais como impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz (BARROS, 2002; BRASIL, 2003; USP, 2010).

Esse parâmetro de validação é confirmado pela comparação dos resultados obtidos de amostras do fármaco com interferentes e sem interferentes para demonstrar que o resultado do teste não é afetado por esses tipos de materiais e, geralmente, é o primeiro atributo a ser avaliado no desenvolvimento e validação de um método analítico (BRASIL, 2003; USP, 2010; GIL, 2010).

Foi adicionado à solução de diclofenaco de sódio o amido retrogradado e o resultado demonstra que o método é específico e seletivo para os meios analisados, visto que não se identificou qualquer interferência no comprimento de máxima absorção do fármaco (FIGURA 21).

FIGURA 21 - Espectro do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 7,4)



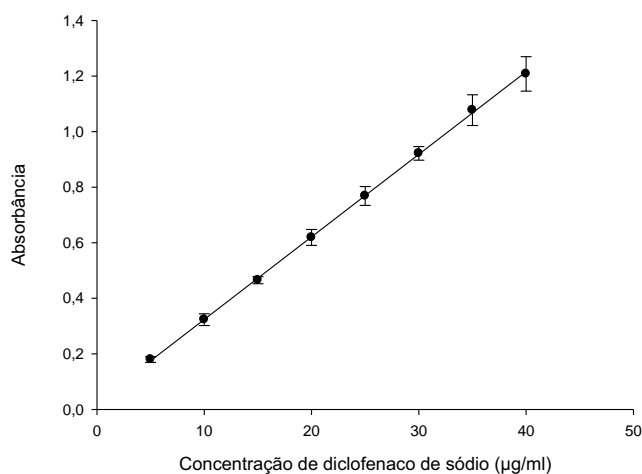
5.7.2 Linearidade

A linearidade é definida como “a capacidade de obter os resultados dos testes diretamente proporcionais com a concentração de analito na amostra dentro de um determinado intervalo” que definem a faixa de aplicação ou intervalo de atuação (GIL, 2010; ROZET et al., 2011).

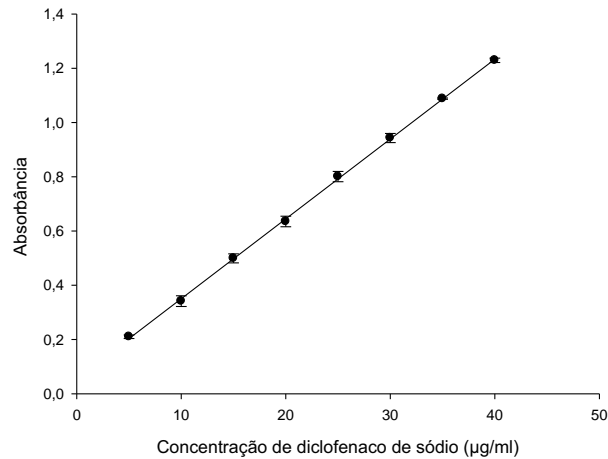
Para determinação da linearidade é necessário obter a reta analítica com, no mínimo, cinco pontos. A partir deste conjuntos de dados, são obtidos os respectivos gráficos e calculada a equação da reta ($y = bx + a$) (GIL, 2010).

Em meio ácido, (HCl 0,1N; pH 1,2) com 1,5% de Tween 80 a regressão linear forneceu a equação de reta $y = 0,0301x + 0,0165$ e o coeficiente de correlação $r^2 = 0,9995$ (FIGURA 22).

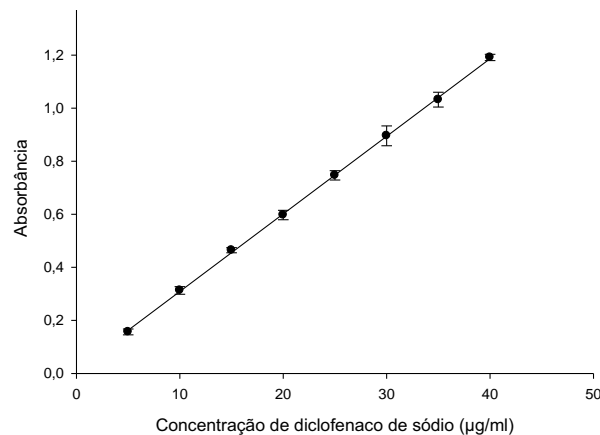
FIGURA 22 - Curva analítica do diclofenaco de sódio em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2)



Em tampão fostato (pH 7,4), a regressão linear forneceu a equação de reta: $y = 0,0294x + 0,0561$ e o coeficiente de correlação $r^2 = 0,9996$ (FIGURA 23).

FIGURA 23 - Curva analítica do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 7,4)

Em tampão fosfato (pH 6,0), a regressão linear forneceu a equação de reta: $y = 0,0292 x + 0,0169$ e o coeficiente de correlação $r^2 = 0,9997$ (FIGURA 24).

FIGURA 24 - Curva analítica do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 6,0).

As curvas analíticas (FIGURA 22, 23 e 24) nos diferentes meios (pH 1,2; 7,4; e 6,0) demonstram que os resultados obtidos da absorbância são diretamente proporcionais à concentração de diclofenaco de sódio.

5.7.3 Precisão

Precisão representa o grau de concordância entre resultados de medidas independentes em torno de um valor central (BARROS, 2002) e é expressa em termos de

desvio padrão (DP), variância (s^2), desvio padrão relativo ou coeficiente de variação (CV). Mede o erro aleatório ligado ao procedimento analítico, ou seja, a dispersão dos resultados em torno do valor médio (ROZET, et al, 2011). São necessárias várias medições de uma mesma amostra tratada de forma idêntica (GIL, 2010).

A precisão é considerada em três níveis contemplando o intervalo linear do método, ou seja, três concentrações (baixa, média e alta) em triplicata ou, no mínimo, de seis determinações com 100% da concentração do teste (BRASIL, 2003).

A determinação da precisão foi avaliada por meio da análise de três níveis de concentração, baixa (5µg/mL), média (20µg/mL) e alta (40µg/mL), em triplicata. Os resultados apresentados na TABELA 7 indicam que o método proposto mostrou-se preciso para a quantificação de diclofenaco de sódio, obtendo-se um coeficiente de variação menor que 5% (BRASIL, 2003).

TABELA 7 - Coeficiente de variação em diferentes meios

	CONCENTRAÇÃO TEÓRICA	CONCENTRAÇÃO MÉDIA	DESVIO PADRÃO	COEFICIENTE DE VARIAÇÃO (%)
Ácido: (HCl 0,1N; pH 1,2)	5 µg/mL	5,03 µg/mL	0,1844	3,6675
	20 µg/mL	19,94 µg/mL	0,5068	2,4741
	40 µg/mL	40,32 µg/mL	0,3918	0,9718
Tampão Fosfato (pH 7,4)	5 µg/mL	5,27 µg/mL	0,2359	4,4769
	20 µg/mL	19,70 µg/mL	0,6536	3,3183
	40 µg/mL	39,91 µg/mL	0,2755	0,6903
Tampão Fosfato (pH 6,0)	5 µg/mL	4,90 µg/mL	0,2267	4,6221
	20 µg/mL	19,88 µg/mL	0,6099	3,0686
	40 µg/mL	40,20 µg/mL	0,3796	0,9444

5.7.4 Recuperação

A recuperação está relacionada com a exatidão, definida como a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. Também reflete a quantidade de determinado analito, recuperado no processo, em relação à quantidade real presente na amostra. Pode ser expressa como porcentagem de

recuperação, pelo ensaio de adição de uma quantidade conhecida de analito à amostra (BRASIL, 2003, BRITO et al., 2003).

A determinação da recuperação foi avaliada através da análise de três níveis de concentração, baixa (5µg/mL), média (20µg/mL) e alta (40µg/mL) e os resultados (TABELA 8) demonstram que os índices de recuperação se encontram dentro da faixa recomendada, cujo intervalo é de 80 a 120% (BRASIL, 2003).

TABELA 8 - Percentual de recuperação do diclofenaco de sódio em diferentes meios

	CONCENTRAÇÃO TEÓRICA	ABSORBÂNCIA MÉDIA	CONCENTRAÇÃO RECUPERADA	RECUPERAÇÃO (%)
Ácido: (HCl 0,1N; pH 1,2)	5 µg/mL	0,2068	5,03 µg/mL	99,42
	20 µg/mL	0,6318	20,49 µg/mL	97,63
	40 µg/mL	1,2416	40,32 µg/mL	99,21
Tampão fosfato (pH 7,4)	5 µg/mL	0,2068	5,27 µg/mL	94,88
	20 µg/mL	0,6318	19,70 µg/mL	101,52
	40 µg/mL	1,2416	39,91 µg/mL	100,23
Tampão fosfato (pH 6,0)	5 µg/ml	0,1501	4,90 µg/mL	102,04
	20 µg/mL	0,5939	19,88 µg/mL	100,60
	40 µg/mL	1,1945	40,20 µg/mL	99,50

5.7.5 Limite de Detecção e Limite de Quantificação

O *limite de detecção* refere-se à menor concentração do analito presente em uma amostra que é passível de ser detectada, mas não necessariamente quantificada, onde é estabelecido, por meio da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do analito, até o menor nível detectável. Neste sentido, o *limite de quantificação* está relacionado com a menor concentração do analito que pode ser quantificado nas amostras, determinado com precisão e exatidão aceitáveis sob condições experimentais declaradas. É um parâmetro determinado, principalmente, para ensaios quantitativos de impurezas, produtos de degradação em fármacos e produtos de degradação em formas farmacêuticas (TABELA 9) (BARROS, 2002; BRITO et al., 2003; BRASIL, 2003)

TABELA 9 - Limite de detecção e quantificação do diclofenaco de sódio em diferentes meios

		ÁCIDO: (HCl 0,1N; pH 1,2)	TAMPÃO FOSFATO (pH 7,4)	TAMPÃO FOSFATO (pH 6,0)
Concentração (µg/mL)	5	5,24	5,27	4,90
	7,5	7,18	7,26	7,28
	15	15,48	15,07	15,34
Desvio Padrão médio		0,0185	0,0189	0,0131
Inclinação da curva analítica (α)		0,0301	0,0294	0,0292
Limite de Detecção (LD)		1,4950	1,4508	1,3394
Limite de Quantificação (LQ)		4,98	4,84	4,47

Os estudos de validação apresentados comprovam a especificidade, linearidade, precisão e exatidão da metodologia analítica utilizada para a quantificação do diclofenaco de sódio nas matrizes poliméricas.

A validação no presente estudo buscou demonstrar que os resultados das análises executadas permitem uma avaliação dos parâmetros específicos da qualidade do produto, assegurando tanto a implantação do método como a confiabilidade dos resultados analíticos (VALENTINI; SOMMER; MATIOLI, 2007).

5.8 Parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos

5.8.1 Variação de peso

A variação de peso pode causar problemas durante a produção de formas farmacêuticas sólidas e as principais razões para a não-conformidade do peso médio estão relacionadas com a deficiência de fluxo do material a ser comprimido ou a ampla faixa de distribuição das partículas que levam ao preenchimento irregular da câmara de compressão (VILLANOVA; AYRES; ORÉFICE, 2011).

A Farmacopeia Brasileira (2010) permite variação de 5% para comprimidos cujo peso teórico é maior que 250 mg.

A TABELA 10 apresenta a variação de peso dos comprimidos de M1 e M2 (20 e 40%).

TABELA 10 - Variação de peso dos comprimidos

AMOSTRAS	PESO MÉDIO (mg)
M1 20%	398 mg \pm 0,0031
M1 40%	403 mg \pm 0,0054
M2 20%	399 mg \pm 0,0044
M2 40%	401 mg \pm 0,0035

A variação de peso (398-403 mg) dos comprimidos apresentaram-se dentro dos limites farmacopeicos (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Essa baixa variação de peso apresentada pelos comprimidos indica que os granulados que os originaram apresentavam escoamento adequado e uniforme, capazes de preencher a câmara de compressão uniformemente, de acordo com os resultados das características de fluxo das amostras (TABELA 4). Nesse estudo as amostras apresentaram excelentes propriedades de fluxo e não foi observado nenhum problema durante a compressão dos comprimidos relacionado ao escoamento.

5.8.2 Teste de espessura do comprimido

A espessura de um comprimido é determinada pelo diâmetro da matriz, quantidade de material particulado que a preenche, pelas características de compactação dos pós ou grânulos e pela força aplicada durante a compressão (ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

A TABELA 11 apresenta os valores de espessura dos comprimidos obtidos a partir de M1 e M2 (20 e 40%).

TABELA 11- Espessura dos comprimidos

AMOSTRAS	APÓS COMPRESSÃO (mm)	24 HORAS APÓS COMPRESSÃO (mm)
M1 20%	3,9903 ± 0,1623	4,0813 ± 0,1548
M1 40%	4,0475 ± 0,1000	4,0533 ± 0,1064
M2 20%	3,8575 ± 0,1500	3,9408 ± 0,1549
M2 40%	4,0029 ± 0,0516	4,0324 ± 0,0637

Após 24 horas da obtenção dos comprimidos, verificou-se um aumento da espessura, porém as diferenças não foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$), indicando que o material não sofre uma recuperação elástica significativa após a compressão.

5.8.3 Dureza

O teste de dureza está associado à resistência do comprimido ao esmagamento e o resultado é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. Este teste demonstra a resistência dos comprimidos à ruptura provocada por aplicação de uma pressão radial (PEIXOTO et al., 2005; GIL, 2010; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

A TABELA 12 apresenta os valores de dureza dos comprimidos obtidos a partir de M1 e M2 (20 e 40%).

TABELA 12- Valores de dureza dos comprimidos

AMOSTRAS	DUREZA (N)
M1 20%	36 ± 0,5851
M1 40%	38 ± 0,4450
M2 20%	34 ± 0,6596
M2 40%	37 ± 0,5033

Foi observado, de acordo com a TABELA 12 que todos os comprimidos apresentaram dureza acima de 30N, que correspondem à força mínima especificada pela Farmacopéia Brasileira (1988). As amostras não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p>0,05$).

Esse resultado indica que os comprimidos apresentaram elevada dureza, demonstrando que os mesmos oferecem boa resistência mecânica. São resistentes à quebra durante o acondicionamento, o transporte e a manipulação do produto (ANSEL et al., 2000).

5.8.4 Friabilidade

A friabilidade traduz a resistência do comprimido ao desgaste devido ao atrito, choque e rolamento e a elevada friabilidade pode ocasionar a perda do princípio ativo, comprometendo a eficácia terapêutica do medicamento (PEIXOTO et al., 2005; GIL, 2010).

Os valores de friabilidade dos comprimidos apresentados na TABELA 13 apresentaram-se dentro dos limites, uma vez que a Farmacopeia Brasileira (2010) preconiza friabilidade máxima de 1,5%.

A TABELA 13 apresenta os valores de friabilidade dos comprimidos obtidos a partir de M1 e M2 (20 e 40%).

TABELA 13 - Valores de friabilidade (%) dos comprimidos

AMOSTRAS	FRIABILIDADE (%)
M1 20%	1,4867 ± 0,0231
M1 40%	1,3833 ± 0,1943
M2 20%	1,4433 ± 0,1450
M2 40%	1,4133 ± 15,95

5.9 Teste de digestão enzimática

Inicialmente, considerava-se que o amido era completamente hidrolisado no TGI, porém alguns estudos constataram que uma quantidade significativa de amido pode escapar à digestão no TGI e alcançar o cólon, onde é fermentado – no qual deu-se a denominação de amido resistente (AR). Este se torna disponível como substrato para fermentação de hidratos de carbono e proteínas que escaparam da digestão no estômago e no intestino delgado pelas bactérias anaeróbicas do cólon (CUMMINGS et al., 1996; JENKINS et al., 1998; WALTER; SILVA; PERDOMO, 2005).

A seletiva digestão enzimática do amido retrogradado pelas α -amilases presentes no cólon tornam as amostras submetidas ao tratamento hidrotérmico um material promissor para o desenvolvimento de sistemas que visem à vetorização do fármaco para o cólon, apresentando importantes aplicações em várias doenças, incluindo o tratamento de condições tais como colite ulcerativa, doença de Crohn, síndrome do intestino irritável e carcinoma do cólon (WILSON; BASIT, 2005; FREIRE et al., 2009).

Desde a descoberta do AR, vários métodos *in vitro* (diretos e indiretos) foram desenvolvidos para a quantificação desta fração. Nos métodos diretos, o AR é determinado após a remoção da fração digerível por tratamento enzimático e nos métodos indiretos, quantifica-se através da diferença entre o amido total e o disponível para digestão (BERRY, 1986; ENGLYST; KINGMAN; CUMMINGS, 1992; MUIR; O'DEA, 1992; WALTER; SILVA; PERDOMO, 2005).

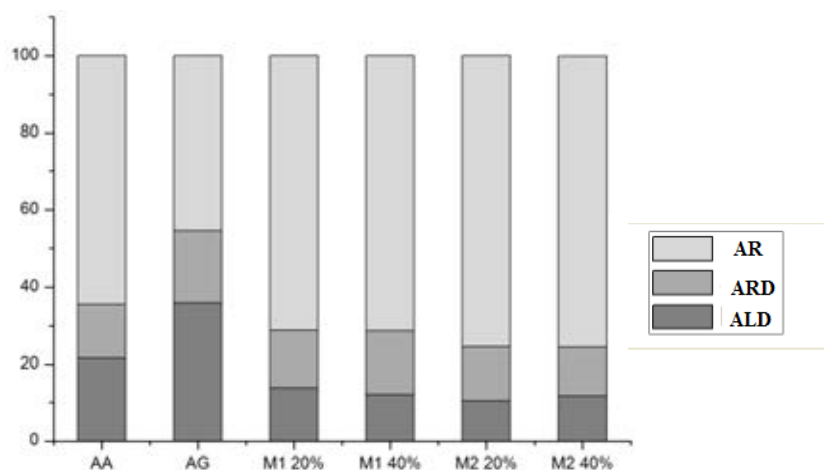
Neste estudo, a digestibilidade do amido foi analisada de acordo com um método proposto por Englyst e colaboradores (1992), que inclui etapas de homogeneização e aquecimento do amido em presença de tampão a 100°C, utilizando a enzima pancreatina com o intuito de mimetizar a digestão no intestino delgado (FREIRE et al., 2009).

Os resultados do teste de digestão enzimática da AA, AG e M1 ou M2 (20 e 40%) são apresentados na (TABELA 14) e na (FIGURA 25). O ARD foi determinado como o total de amido rapidamente digerível (conversão em glicose em 20 minutos), o ALD como o amido lentamente digerível (conversão em glicose em 120 minutos) e o AR como amido resistente (ENGLYST et al., 1992; ZHANG; WANG, 2009; MOREIRA et al., 2011; JUANSANG et al., 2012).

TABELA 14 - Digestão enzimática das amostras (%)

AMOSTRAS	ARD(%)	ALD (%)	AR (%)
AA	18,48 ± 0,0125	24,45 ± 0,0251	57,07 ± 0,0232
AG	17,13 ± 0,0141	38,07 ± 0,0147	44,80 ± 0,0031
M1 20%	10,58 ± 0,0037	17,12 ± 0,0187	72,30 ± 0,0151
M1 40%	11,02 ± 0,0033	15,12 ± 0,0294	73,85 ± 0,0262
M2 20%	10,40 ± 0,0023	13,77 ± 0,0138	75,84 ± 0,0152
M2 40%	10,56 ± 0,0156	12,90 ± 0,0077	76,55 ± 0,0227

FIGURA 25 - Proporções de amido rapidamente digerível (ARD), lentamente digerível (ALD) e amido resistente (AR) das diferentes amostras



O processo de gelatinização levou à redução do teor de AR de 57,07% (AA) para 44,80% (AG) ($p < 0,05$). Com o processo de gelatinização, a ordem molecular dos grânulos de amido é destruída e o amido é mais facilmente digerido devido ao aumento da acessibilidade das enzimas (JUANSANG et al., 2012). Juansang e seus colaboradores (2012) relataram em seus estudos que o teor inicial de AR encontrado na cana de açúcar foi relativamente elevado (88%), mas foi reduzido após 40 minutos de gelatinização (10,1-12,4%).

Nesse estudo, as amostras com 40% de teor de AA, independentemente do método de obtenção, apresentaram maior rendimento de AR quando comparadas as amostras com 20% de teor de AA. Pomeranz (1992) relata em seus estudos que o teor de amilose tem grande influência na quantidade de AR devido ao fato da amilose apresentar-se mais compactada no grânulo de amido, sendo lentamente digerida e absorvida, dificultando o acesso às enzimas digestivas, enquanto que a amilopectina,

por apresentar cadeias ramificadas permite maior acesso das enzimas, sendo digeridas e absorvidas mais rapidamente (DENARDIN et al., 2005).

As amostras obtidas pelo M2, independente da concentração, apresentaram maior rendimento de AR em relação às amostras obtidas pelo M1. O tempo de armazenamento e a temperatura podem influenciar o rendimento de AR. As amostras obtidas pelo M2 foram submetidas a ciclos alternados de 4° e 30°C durante 16 dias, o que deve promover uma maior remoção de água quando comparadas às amostras obtidas pelo M1 submetidas a ciclos de 4°C durante 8 dias.

Park, Baik e Lim (2009) relatam que o amido retrogradado do amido ceroso em ciclos de temperatura 4 e 30°C (2 dias em cada) durante 16 dias induziu a um aumento de AR quando comparadas ao ciclo de 4°C, conforme resultados encontrados nesse estudo.

5.10 Determinação do perfil de liberação “in vitro” do diclofenaco de sódio

O teste de dissolução é descrito como um ensaio físico-químico para prever a liberação do fármaco num determinado tempo. Este processo é controlado pela afinidade entre a substância sólida e o solvente e pelo mecanismo de como o sistema farmacêutico libera o fármaco (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Em um sistema matricial hidrofílico, quando o polímero presente na formulação entra em contato com os líquidos do TGI, com consequente hidratação da superfície causando intumescimento, e formação de uma camada geleificada que é essencial para o controle da liberação do fármaco em formas farmacêuticas sólidas. Essa camada pode ser dissolvida, resultando ou não na erosão do comprimido (GRASSI et al., 2006; PEZZINI et al., 2007).

Deve-se destacar que o tipo de fármaco, a sua forma polimórfica, cristalinidade, tamanho de partícula, solubilidade e quantidade incorporada na forma farmacêutica bem como as propriedades físicas do polímero, tais como composição, peso molecular, densidade de ligações cruzadas, porosidade, cristalinidade e orientação dos cristalitos podem influenciar a cinética de liberação (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; LOPES; LOBO, COSTA, 2005).

Os perfis de liberação dos comprimidos com diferentes composições são apresentados na Figura 26, 27, 28.

FIGURA 26 - Perfil de liberação do diclofenaco de sódio dos comprimidos com AA e M1 e M2 (20 e 40%) em diferentes meios

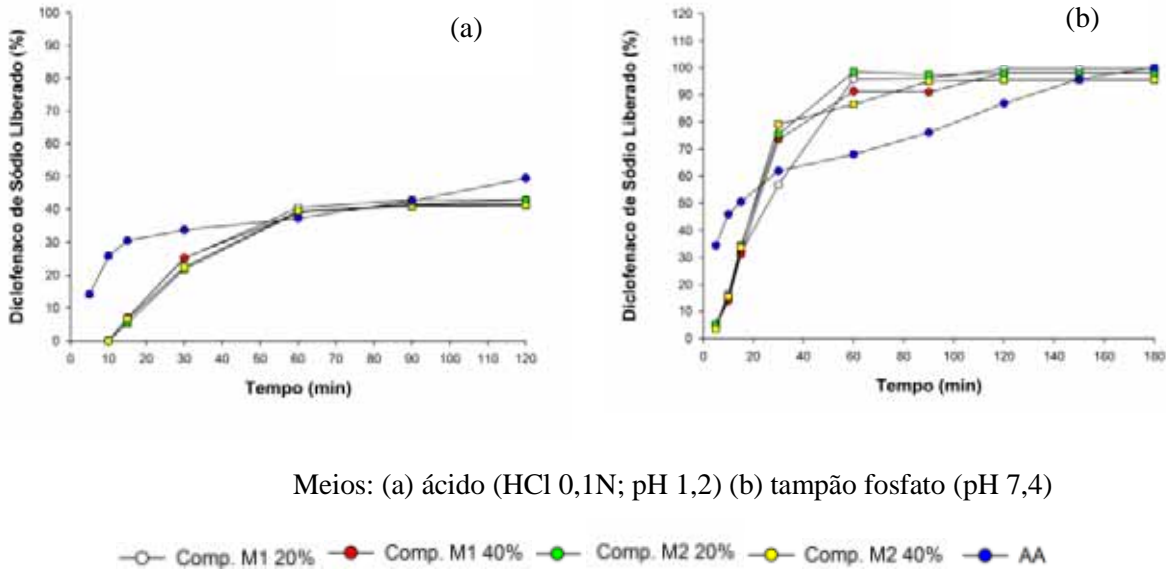


FIGURA 27- Perfil de liberação do diclofenaco de sódio dos comprimidos com AA e APR em diferentes meios

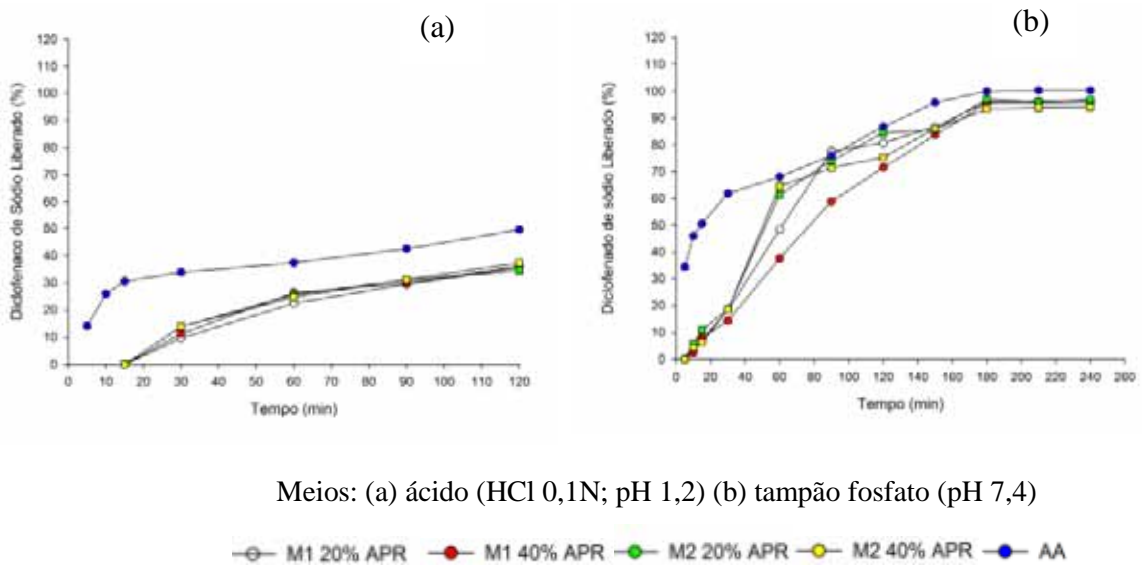
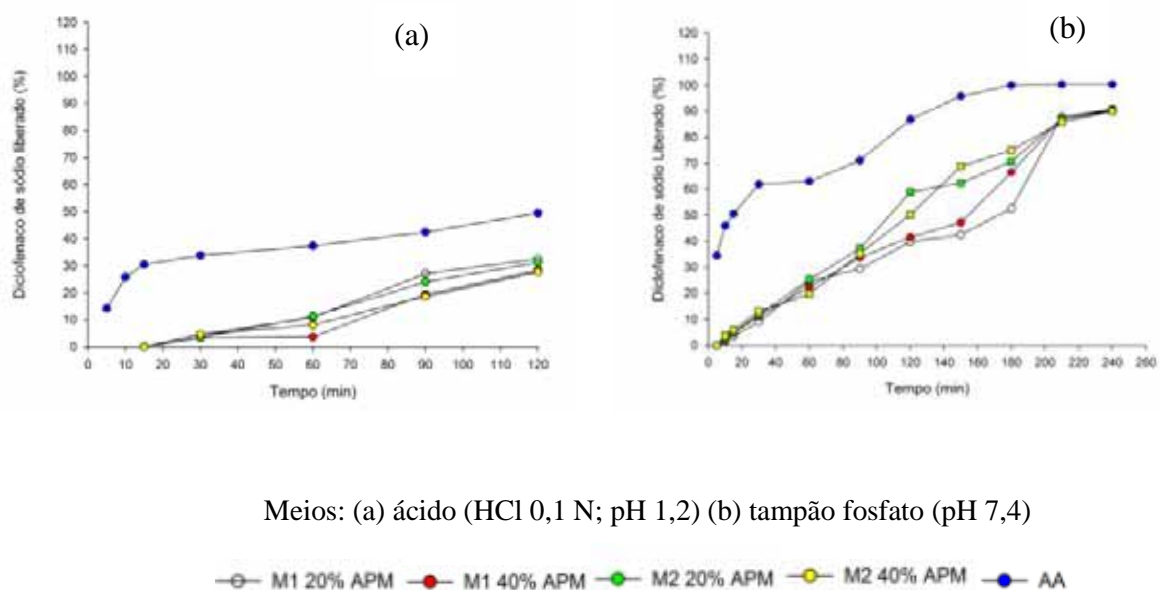


FIGURA 28 - Perfil de liberação do diclofenaco de sódio dos comprimidos com AA e APM em diferentes meios



Meios: (a) ácido (HCl 0,1 N; pH 1,2) (b) tampão fosfato (pH 7,4)

—○— M1 20% APM —●— M1 40% APM —●— M2 20% APM —●— M2 40% APM —●— AA

TABELA 15 - Percentual de diclofenaco de sódio liberado em meio ácido (HCl 0,1 N; pH 1,2) dos comprimidos com M1 e M2 (20 e 40%), AA, APR e APM (120 min)

AMOSTRAS	DICLOFENACO DE SÓDIO LIBERADO (%)
M1 20%	42,97 ± 1,0881
M1 40%	41,50 ± 0,5289
M2 20%	42,81 ± 1,1553
M2 40%	41,18 ± 1,8161
AA	49,4950 ± 2,084
APR M1 20%	35,6593 ± 0,2235
APR M1 40%	36,2452 ± 0,3857
APR M2 20%	34,4890 ± 0,5928
APR M2 40%	33,3326 ± 0,8661
APM M1 20%	22,9191 ± 0,3472
APM M1 40%	23,268 ± 0,7720
APM M2 20%	24,1742 ± 0,1188
APM M2 40%	20,8011 ± 0,5223

TABELA 16 - Percentual de diclofenaco de sódio liberado em tampão fosfato (pH 7,4) dos comprimidos com M1 e M2 (20 e 40%) (60 min), AA APR e APM (240 min)

AMOSTRAS	DICLOFENADO DE SÓDIO LIBERADO (%)
M1 20%	100,08 ± 1,6583
M1 40%	96,78 ± 1,4595
M2 20%	96,35 ± 3,2646
M2 40%	94,93 ± 2,2674
AA	100,3456 ± 0,9506
APR M1 20%	96,4869 ± 4,6405
APR M1 40%	95,8910 ± 1,8745
APR M2 20%	96,7680 ± 1,0305
APR M2 40%	94,0230 ± 1,3779
APM M1 20%	90,7158 ± 1,4503
APM M1 40%	89,9722 ± 1,3420
APM M2 20%	90,5404 ± 1,5405
APM M2 40%	89,9822 ± 1,5807

TABELA 17 - $T_{80\%}$ de liberação do diclofenaco de sódio em tampão fosfato (pH 7,4) dos comprimidos com M1 e M2 (20 e 40%), AA, APR e APM.

AMOSTRAS	$T_{80\%}$ DE LIBERAÇÃO DO DICLOFENACO DE SÓDIO
M1 20%	60 min
M1 40%	60 min
M2 20%	60 min
M2 40%	60 min
AA	120 min
APR M1 20%	150 min
APR M1 40%	150 min
APR M2 20%	150 min
APR M2 40%	150 min
APM M1 20%	210 min
APM M1 40%	210 min
APM M2 20%	210 min
APM M2 40%	210 min

As Figura 26, 27 e 28 mostram que as taxas de liberação do diclofenaco de sódio em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) foram inferiores às taxas de liberação exibida em tampão fosfato (pH 7,4), independentemente da amostra estudada.

Esse comportamento é coerente com os resultados de menores índices de intumescimento em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) para todas as amostras, as quais tiveram um aumento estatístico significativo à medida que o pH do meio aumentou (tampão fosfato pH 7,4).

Além disso, o diclofenaco de sódio apresenta baixa solubilidade em meio ácido por ser um fármaco ionizável fracamente ácido ($pK_a = 4$), porém se torna mais ionizável em valores de pH mais elevados e, conseqüentemente, mais solúvel, o que também deve influenciar nos resultados da liberação do fármaco (BARTOLOMEI, 2006).

Em meio ácido (HCl 0,1 N; pH 1,2) (FIGURA 26a), nos comprimidos de M1 ou M2 (20 e 40%) a liberação do diclofenaco de sódio para o meio de dissolução ocorreu somente após 15 minutos de ensaio e em 120 minutos foram liberados ~ 42% (TABELA 15). As amostras estudadas, de modo geral não apresentaram diferenças estatisticamente significativas de acordo com os dados da análise estatística ($p > 0,05$). Porém, os comprimidos de AA (FIGURA 26a, 27a, 28a), apresentaram taxa de liberação mais elevada do diclofenaco de sódio para o meio de dissolução, pois em 120 min foram liberados aproximadamente 49,49% (TABELA 15).

Nos comprimidos de APR (FIGURA 27a), a liberação do diclofenaco de sódio para o meio de dissolução, ocorreu somente após 15 minutos de ensaio e em 120 min foram liberados aproximadamente 34,5% (TABELA 15). Em contrapartida, nos comprimidos de APM (FIGURA 28a) a liberação do diclofenaco de sódio para o meio de dissolução ocorreu somente após 30 minutos de ensaio e em 120 min foram liberados aproximadamente 22,8% (TABELA 15).

A presença da pectina nessas amostras deve levar à formação de uma camada de difusão espessa, reduzindo a taxa de liberação do fármaco para o meio de dissolução (COLONNA et al., 1992; BIGUCCI et al., 2008).

Geralmente, a pectina apresenta sensibilidade a variações de pH, em meio ácido (meio característico do estômago) apresentam uma tendência para formar agregados insolúveis e em meios neutros ou perto da neutralidade têm a tendência a dissociar-se e expandir-se e (LIU, et al., 2003; COIMBRA, 2010).

Em tampão fosfato (pH 7,4) (FIGURA 26b), todos os comprimidos de M1 ou M2 (20 e 40%) apresentaram elevada taxa de dissolução, pois em aproximadamente 60 minutos todas as amostras já haviam liberado aproximadamente 100% (TABELA 16) de diclofenaco de sódio para o meio de dissolução.

A liberação do diclofenaco de sódio a partir dos comprimidos de AA apresentou taxa de liberação mais reduzida (FIGURA 26b, 27b, 28b) de modo que em aproximadamente 120 min aproximadamente 87% do fármaco já haviam sido liberado. Esse comportamento pode sugerir que nesse caso houve a formação de uma camada gelificada mais coesa permitindo um maior controle da liberação do fármaco quando comparado aos comprimidos de M1 ou M2 (20 e 40%).

A liberação do diclofenaco de sódio dos comprimidos de APR e APM em tampão fosfato (pH 7,4), ocorreu somente após 10 minutos de ensaio (FIGURA 27b e 28b) e a liberação do fármaco foi completada em 240 min de ensaio (TABELA 19).

O aumento do pH gera uma expansão da malha polimérica devido à ionização dos grupos carboxilatos (GLIKO-KABIR et al., 2000; FAHMY; FOUUDA, 2008), o que deve contribuir para a difusão do fármaco e para o aumento das taxas de liberação apresentadas nesse meio.

De acordo com a Tabela 17, pode-se observar que os comprimidos de M1 ou M2 (20 e 40%) apresentaram taxas de liberação do diclofenaco de sódio semelhantes e $T_{80\%}$ ocorreu em aproximadamente 60 minutos. No entanto, pode-se observar também (TABELA17) que os comprimidos de APM permitiram um melhor controle da taxa de liberação do diclofenaco em tampão fosfato (pH 7,4) ($t_{80\%} = 210$ min) em relação aos comprimidos de AA ($t_{80\%} = 120$ min) e aos comprimidos de APR ($t_{80\%} = 150$ min).

Considerando que as condições do processo de retrogradação podem levar a alterações das propriedades da pectina, as maiores taxas de liberação apresentadas pelas amostras APR podem resultar da redução da viscosidade da camada de gel formada durante o processo de dissolução.

5.11 Análise dos mecanismos de liberação “in vitro” do diclofenaco de sódio

A liberação do fármaco, a partir de sistemas de liberação convencional e modificada tem sido descrita por várias teorias/modelos cinéticos que fornecem dados relacionados aos processos físicos e químicos envolvidos na liberação do fármaco a partir da matriz polimérica (COSTA, 2002; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Existem muitos modelos matemáticos que podem ser utilizados para descrever a dissolução do fármaco a partir de uma forma farmacêutica que o contém, tais como, ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Hixson-Crowell, Baker-Lonsdale, Weibull e Korsmeyer-Peppas (OFOEFULE; OKOLI; CHUKWU, 2000; COSTA & LOBO, 2001; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

O modelo de Weibull (1951) pode ser aplicado com sucesso em quase todos os tipos de curva de dissolução e relaciona exponencialmente a fração do fármaco liberado. Quando aplicada à dissolução de formas farmacêuticas, a equação de Weibull expressa a quantidade acumulada de fármaco M_t/M_∞ , em função do tempo t (EQUAÇÃO 12) e deve ser aplicado aos dados dos primeiros 63,2% de liberação do fármaco (COSTA & LOBO, 2001; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-at^b) \quad (\text{EQUAÇÃO 12})$$

onde: a é o parâmetro de escala e b é o parâmetro de forma que, de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza a curva de liberação como exponencial ($b = 1$), sigmóide ($b > 1$) e parabólica ($b < 1$) (COSTA & LOBO, 2001).

O modelo de Higuchi (1961) descreve o mecanismo de liberação dos fármacos baseado na lei de Fick e é utilizado para descrever a velocidade de liberação do fármaco a partir de um sistema matricial estando dependente da raiz quadrada do tempo (EQUAÇÃO 13). Porém, essa equação apresenta fortes limitações na interpretação dos mecanismos de liberação controlada, principalmente em sistemas que intumescem, pois estes podem ser erodíveis. Aplica-se essa equação com maior exatidão em matrizes unidimensionais pouco solúveis que não apresentem capacidade de intumescimento (TAHARA; YAMAMOTO; NISHIHATA, 1996; LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_H \sqrt{t} + b \quad (\text{EQUAÇÃO 13})$$

$$\frac{M_t}{M_\infty}$$

Onde: $\frac{M_t}{M_\infty}$, corresponde à fração de massa liberada e K_H corresponde à constante de liberação de Higuchi.

O modelo de Korsmeyer-Peppas (1983) relaciona a liberação do fármaco com o tempo e se baseia na Lei das Potências (EQUAÇÃO 14). Genericamente este modelo é utilizado para analisar a liberação de formas farmacêuticas cujo mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando envolve mais do que um tipo de mecanismo e deve ser aplicado aos dados dos primeiros 60% de liberação do fármaco (KORSMEYER & PEPPAS, 1981; KORSMEYER et al., 1983; PEPPAS, 1985).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad (\text{EQUAÇÃO 14})$$

onde: M_t representa a quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo t , M_∞ é a quantidade total de fármaco liberado num tempo infinito (o que corresponde à quantidade inicial de fármaco), K é uma constante cinética e n é o expoente de liberação que, de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco.

Geralmente, em matrizes cilíndricas o valor do coeficiente n , que pode ser calculado com a equação está relacionado ao tipo de liberação apresentado pela matriz, sendo: difusão fikiana, quando $n = 0,45$; transporte Anômalo quando $0,45 < n < 0,89$; transporte caso II quando $n = 0,89$; transporte super caso II quando $n > 0,89$ (SIEPMANN & PEPPAS, 2001; MANADAS, PINA; VEIGA, 2002).

No modelo de Hixson-Crowell (1931) (EQUAÇÃO 15), a taxa de liberação é limitada pela taxa de dissolução das partículas do fármaco e não pela difusão através da matriz polimérica (COSTA & LOBO, 2001).

$$(1 - f_t)^{1/3} = 1 - K_p t \quad (\text{EQUAÇÃO 15})$$

onde: f_t representa a fração do fármaco dissolvido no tempo t e K é a constante de liberação.

O modelo de Baker-Lonsdale (1974) descreve a liberação controlada de fármacos em matrizes esféricas e foi desenvolvido a partir do modelo de Higuchi, sendo representado pela EQUAÇÃO 16 (COSTA & LOBO, 2001).

(EQUAÇÃO 16)

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = Kt$$

onde: $\frac{M_t}{M_\infty}$ corresponde à fração de massa liberada e K à constante de liberação.

Os parâmetros calculados para os modelos matemáticos aplicados aos dados de liberação do diclofenaco de sódio são mostrados na Tabela 18, 19, 20, 21, 22 e 23.

TABELA 18 - Coeficiente de liberação *in vitro* do diclofenaco de sódio obtidos através de diferentes modelos matemáticos dos comprimidos com AA, M1 e M2 (20 e 40%) em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2)

MODELOS DE LIBERAÇÃO		AMOSTRAS				
		M1 20%	M1 40%	M2 20%	M2 40%	AA
Banker-Lonsdale	k	0,00034	0,00032	0,00031	0,00031	0,00054
	r²	0,793592	0,79321	0,792313	0,792145	0,698813
Higuchi	k	4,170	4,048	4,020	3,982	5,010
	r²	0,809019	0,806965	0,810938	0,807543	0,581693
Korsmeyer-Peppas	k	2,101	2,141	1,636	1,907	1,232
	r²	0,845405	0,839241	0,866283	0,848245	0,924268
	n	0,6593	0,6481	0,7086	0,6710	0,2847
Primeira ordem	k	0,00616	0,00590	0,00588	0,00579	0,00763
	r²	0,842661	0,828292	0,875867	0,846194	0,0
Hixson- Crowell	k	0,00185	0,00178	0,00178	0,00175	0,00221
	r²	0,815883	0,800557	0,855985	0,821651	0,0
Weibull	k	43,17	41,62	42,52	41,36	11,19
	r²	0,99857	0,999989	0,999553	0,998608	0,969978
	b	1,219	1,186	1,335	1,394	0,235

TABELA 19 - Coeficiente de liberação *in vitro* do diclofenaco de sódio obtidos através de diferentes modelos matemáticos dos comprimidos com APR em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2)

MODELOS DE LIBERAÇÃO		AMOSTRAS			
		APR M1 20%	APR M1 40%	APR M2 20%	APR M2 40%
Banker-Lonsdale	k	0,00015	0,00016	0,00017	0,00018
	r²	0,761769	0,76834	0,784398	0,785495
Higuchi	k	2,848	3,002	3,007	3,090
	r²	0,783664	0,789176	0,802933	0,807254
Korsmeyer- Peppas	k	0,3594	0,5711	0,8012	0,6270
	r²	0,952177	0,917582	0,899021	0,930667
	n	0,9708	0,8784	0,8022	0,8637
Primeira ordem	k	0,00376	0,00399	0,00397	0,00412
	r²	0,956023	0,928917	0,908214	0,940645
Hixson- Crowell	k	0,00118	0,00124	0,00124	0,00128
	r²	0,95662	0,924732	0,898863	0,936192
Weibull	k	271,5	152,1	37,41	51,78
	r²	0,99984	0,995881	0,999654	0,998356
	b	0,5095	0,5519	0,8531	0,7215

TABELA 20 - Coeficiente de liberação *in vitro* do diclofenaco de sódio obtidos através de diferentes modelos matemáticos dos comprimidos com APM em meio ácido (HCl 0,1N; pH1,2)

MODELOS DE LIBERAÇÃO		AMOSTRAS			
		APM M1 20%	APM M1 40%	APM M2 20%	APM M2 40%
Banker-Lonsdale	k	0,00009	0,00005	0,00008	0,00005
	r²	0,637732	0,530813	0,642612	0,632831
Higuchi	k	2,297	1,722	2,152	1,805
	r²	0,656708	0,544402	0,660559	0,647714
Korsmeyer- Peppas	k	0,03845	0,00176	0,03045	0,01418
	r²	0,963604	0,957689	0,982086	0,988972
	n	1,420	2,030	1,458	1,585
Primeira ordem	k	0,00298	0,00220	0,00278	0,00228
	r²	0,892713	0,792583	0,904973	0,89605
Hixson- Crowell	k	0,00095	0,00071	0,00089	0,00073
	r²	0,902067	0,802381	0,914094	0,90454
Weibull	k	34,41	31,55	35,97	32,86
	r²	0,975145	0,982368	0,984412	0,98951
	b	1,228	1,625	1,416	1,291

TABELA 21 - Coeficiente de liberação *in vitro* do diclofenaco de sódio obtidos através de diferentes modelos matemáticos dos comprimidos com AA, M1 e M2 (20 e 40%) em tampão fosfato (pH 7,4)

MODELOS DE LIBERAÇÃO		AMOSTRAS				
		M1 20%	M1 40%	M2 20%	M2 40%	AA
Banker-Lonsdale	k	0,00217	0,00273	0,00318	0,00280	0,00247
	r²	0,877193	0,862956	0,854558	0,852869	0,925969
Higuchi	k	8,783	8,689	8,907	8,616	7,639
	r²	0,859369	0,821273	0,780249	0,785448	0,625598
Korsmeyer Peppas	k	0,3147	1,719	0,2580	0,1583	2,174
	r²	0,999018	0,999012	0,999883	0,999624	0,98831
	n	1,705	1,920	1,808	1,981	0,3102
Primeira ordem	k	0,02932	0,03116	0,03491	0,03257	0,03489
	r²	0,970652	0,95654	0,953909	0,94555	0,715896
Hixson- Crowell	k	0,00770	0,00783	0,00810	0,00784	0,00607
	r²	0,980707	0,949261	0,940043	0,945459	0,462114
Weibull	k	35,35	34,75	38,04	36,95	204,5
	r²	0,920816	0,95131	0,945953	0,973727	0,997467
	b	1,269	1,314	1,306	1,320	0,2770

TABELA 22 - Coeficiente de liberação *in vitro* do diclofenaco de sódio obtidos através de diferentes modelos matemáticos dos comprimidos com APR em tampão fosfato (pH 7,4)

MODELOS DE LIBERAÇÃO		AMOSTRAS			
		APR M1 20%	APR M1 40%	APR M2 20%	APR M2 40%
Banker-Lonsdale	k	0,00120	0,00989	0,00128	0,00117
	r²	0,853142	0,841831	0,866949	0,859267
Higuchi	k	6,647	6,243	6,762	6,544
	r²	0,904457	0,905965	0,909914	0,899337
Korsmeyer- Peppas	k	0,1500	0,2347	0,1293	0,5041
	r²	0,998537	0,99722	0,989974	0,998713
	n	1,411	1,230	1,503	1,747
Primeira ordem	k	0,01252	0,01029	0,01345	0,01250
	r²	0,966474	0,964483	0,971072	0,964353
Hixson- Crowell	k	0,00341	0,00282	0,00366	0,00339
	r²	0,979395	0,984586	0,978944	0,966363
Weibull	k	52,50	101,6	68,15	72,14
	r²	0,956227	0,995631	0,936609	0,979724
	b	1,334	1,109	1,385	1,342

TABELA 23 - Coeficiente de liberação *in vitro* do diclofenaco de sódio obtidos através de diferentes modelos matemáticos dos comprimidos com APM em tampão fosfato (pH 7,4)

MODELOS DE LIBERAÇÃO		AMOSTRAS			
		APM M1 20%	APM M1 40%	APM M2 20%	APM M2 40%
Banker-Lonsdale	k	0,00048	0,00046	0,00058	0,00057
	r ²	0,73542	0,744399	0,820862	0,80455
Higuchi	k	4,392	4,649	5,100	5,071
	r ²	0,785591	0,828973	0,877779	0,863267
Korsmeyer- Peppas	k	0,5490	0,5217	0,1538	0,225
	r ²	0,982519	0,989715	0,994338	0,984646
	n	0,8802	0,9087	1,237	1,126
Primeira ordem	k	0,00527	0,00577	0,00684	0,00672
	r ²	0,883489	0,921725	0,960019	0,947232
Hixson- Crowell	k	0,00155	0,00168	0,00194	0,00192
	r ²	0,907398	0,945819	0,978986	0,970816
Weibull	k	49,85	65,38	23,98	19,09
	r ²	0,993771	0,999462	0,994394	0,990455
	b	1,213	1,134	1,278	1,247

Baseado nos maiores valores de r² ajustado, pode-se observar que os modelos que retrataram mais adequadamente a liberação do diclofenaco de sódio foram o de Korsmeyer- Peppas e Weibull (TABELAS 18,19, 20, 21 e 22).

Em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2), em todas as amostras o modelo que retratou mais adequadamente a liberação do diclofenaco de sódio foi o de Weibull (r² ≈ 0,991571). Porém, em tampão fosfato (pH 7,4), nos comprimidos com M1 ou M2 (20 e 40%) e APR, o modelo que retratou mais adequadamente a liberação do diclofenaco de sódio foi o de Korsmeyer- Peppas (r² ≈ 0,997747), diferenciando-se do mecanismo de liberação encontrado das amostras em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2). Essa diferenciação mostra-se coerente, uma vez que as amostras estudadas também apresentaram comportamento de intumescimento pH dependente (FIGURA 10).

Nos comprimidos com M1 ou M2 (20 e 40%) (TABELA 18) e APM (TABELA 20) em meio ácido (HCl 0,1N; pH 1,2) ocorre um mecanismo complexo de liberação (b=1,186 a 1,625), envolvendo, simultaneamente, o relaxamento das cadeias

poliméricas e a erosão do polímero durante a liberação do fármaco; nos comprimidos de AA, tanto em meio ácido (TABELA 18), quanto em tampão fosfato (pH 7,4) (TABELA 21) a liberação ocorre por difusão Fickiana ($n = 0,235$, $n = 0,2770$, respectivamente), indicando que o processo de liberação do fármaco foi controlado por difusão; nos comprimidos com APR (TABELA 19) em meio ácido (HCl 0,1 N; pH 1,2) a liberação do fármaco apresenta um comportamento de transporte anômalo não-Fickiano ($b = 0,5095$ a $0,8531$), ou seja, dependente dos processos de difusão e de intumescimento.

Nos comprimidos com M1 ou M2 (20 e 40%) (TABELA 21), APR (TABELA 22) em tampão fosfato (pH 7,4), ocorreu um mecanismo complexo classificando como transporte super caso-II ($n = 1,230$ a $1,981$), que implica em uma alta velocidade de permeação do meio pela matriz, favorecendo o processo de erosão do sistema.

No transporte super caso II, a velocidade de difusão do solvente é muito maior que a velocidade de relaxamento do polímero e o mecanismo de liberação do fármaco pela matriz acontecem a partir do seu intumescimento e erosão (MUNDAY & COX, 2000; STEINGRÄBER; SHTOLZ; RODRIGUES, 2008).

6 CONCLUSÃO

Os processos de obtenção (M1 ou M2) utilizados para obter o amido retrogradado a partir da alta amilose mostraram-se eficientes, permitindo a obtenção de elevados teores de AR.

As amostras retrogradadas apresentaram-se, favoráveis ao processo de compressão, com menor índice de intumescimento, mais estáveis termicamente, com novos padrões de cristalinidade e com maior resistência à digestão enzimática quando comparadas a alta amilose, indicando que o tratamento hidrotérmico promoveu mudanças estruturais das mesmas.

O conjunto de resultados obtidos demonstra que as matrizes poliméricas com amido retrogradado e pectina estudada permitiram diferentes graus de controle das taxas de liberação do fármaco, os quais podem se adequar a diferentes necessidades terapêuticas, comprovando a aplicabilidade desses materiais na obtenção de sistemas de liberação controlada de fármacos.

7 REFERÊNCIAS*

- AGGARWAL, P.; DOLLIMORE, D. A thermal analysis investigation of partially hydrolyzed starch. **Thermochimica Acta**, v. 319, n.1, p. 17-25, 1998.
- AGNES, E.J.; ORTEGA, G.G. Modelos matemáticos e físico-química da difusão. **Caderno de Farmácia**, v. 19, n.1, p. 9-19, 2003.
- AHMAT, N.; UGAIL, H.; GONZÁLEZ, G.C. Method of modeling the compaction behavior of cylindrical pharmaceutical tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 405, n.1-2, p. 113-121, 2011.
- ALBERO, J.L. A. A Operação de Prensagem: Considerações Técnicas e sua Aplicação Industrial Parte I: O Preenchimento das Cavidades do Molde. **Cerâmica Industrial**, v.5, n.5 p.23-28, 2000.
- ALBERS, A.P.F; MELCHIADES, F.G.; MACHADO, R.; BALDO, J.B.; BOSCHI, A.O. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X. **Revista Cerâmica**, v. 48, n.305, p. 34-37, 2002.
- ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, cap.27, p.403-443, 2005.
- ALDERMAN, D.A. A review of cellulose ether in hydrophilic matrices for oral controlled release dosage forms. **International Journal of Pharmaceutical Technology and Product Manufacture**, v. 5, n.3, p.1-9. 1984.
- ALLEN JUNIOR, L.V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Formas Farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 283-298 p., 2007.
- AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for biopharmaceutic drug classification: the correlation *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharmaceutical Research**, vol.12, n.3, p. 413-420, 1995.
- AMIDON, G.E.; SECREAST, P. J.; MUDIE, Deanna. Chapter 8 - Particle, Powder, and Compact Characterization. **Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory And Practice**, p. 163-186, 2009.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN JR. L.V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. In: _____ **Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**, 6º ed., São Paulo: Premier, p. 175-250, 2000.
- ANSELMO, G.C.S.; MATA, M.E.R.M.C.; RODRIGUES, E. Comportamento Higroscópico do Extrato Seco de Urucum (Bixa Orellana L). **Ciência e Agrotécnologia**, v. 32, n.6, p. 1888-1892, 2008.

*Segundo norma da ABNT

APARICIO-SANGUILÁN, A.; SÁYAGO-AYERDI, S.G; VARGAS-TORRES, A.; TOVAR, J.; ASCENCIO-OTERO, T.E; BELLO-PÉREZ, L.A. Slowly digestible cookies prepared from resistant starch-rich lintnerized banana starch. **Journal of food Composition and Analysis**, v. 20, n.3-4, p. 175-181, 2007.

ANGIOLUCCI, T.; JÚNIOR, J.M.O; CHAUD, M.V.; ARANHA, N.; FILHO, N.A. Estudos de propriedades físico-químicas envolvidas no processo de compactação de uma formulação experimental contendo zidovudina. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, v.33, n.2, p. 233-243, 2102.

ASP, N.G. Dietary carbohydrates: classification by chemistry and physiology. **Food Chemistry**, v.57, n.1, p.9-14, 1996.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ºed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BAJPAI, A.K.; SHUKLA, S.K.; BHANU, S.; KANKANE, S. Responsive polymers in controlled drug delivery. **Progress in Polymer Science**, v. 33, n.11, p.1088-1118, 2008.

BAKER, R.W.; LONSDALE, H.S. Controlled release: mechanisms and rates. In: TANQUARY, A.C.; LACEY, R.E. **Controlled Release of Biologically Active Agents**. Plenum Press, v.1, p. 15–71, 1974.

BANKER, G.S; ANDERSON, N. R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v. 2, p. 509-596, 2001.

BARROS, C.B. Validação de Métodos Analíticos. **Biológico**, São Paulo, v. 64, n.2, p.175-177, 2002.

BARTOLOMEI, M.; BERTOCCHI, P.; ANTONIELLA, E.; RODOMONTE, A. Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. **Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 40, n.5, p. 1105-1113, 2006.

BATISTA, W.P.; SILVA, C.E.M.; LIBERATO, M.C. Propriedades químicas e de pasta dos amidos de trigo e milho fosforilados. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.30, n. 1, p. 88-93, 2010.

BELIC, A.; SKRJANC, I.; BOZIC, D.Z.; KARBA, R.; VRECER, F. Minimisation of the capping tendency by tableting process optimization with the application of artificial neural network and fuzzy models. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n.1, p. 172-178, 2009.

BERRY, C.S. Resistant starch: formation and measurement of starch that survives exhaustive digestion with amylolytic enzymes during the determination of dietary fibre. **Journal of Cereal Science**, v. 4, n.4, p. 301-314, 1986.

BETTINI, R.; CATELLANI, P. L.; SANTI, P.; PEPPAS, N. A.; COLOMBO, P. Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: effect of drug solubility and influence on release rate. **Journal of Controlled Release**, v. 70, n.3, p. 383-391, 2001.

BIGUCCI, F.; LUPPI, B.; CERCHIARA, T.; SORRENTI, M.; BETTINETTI, G.; RODRIGUES, L.; ZECCHI, V. Chitosan/pectin polyelectrolyte complexes: Selection of suitable preparative conditions for colon-specific delivery of vancomycin. **European Journal Pharmaceutics Science**, v.35, n.5, p.435-441, 2008.

BILLIADERIS, C.G. The structure and interactions of starch with food constituents. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 69, n.1, p. 60–78, 1991.

BOTHAM, R.L.; CAIRNS, P.; MORRIS, V.J.; RING, S.G.; ENGLYST, H.N.; CUMMINGS, J.H. Physicochemical characterization of chick pea starch resistant to digestion in the human small intestine. **Carbohydrate Polymer**, v.26, n.2, p. 83-90, 1995.

BRASIL. Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 jun. 2003. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br>. Acesso em outubro de 2012.

BRASIL. **Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos**, 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/497d908047458b5f952bd53fbc4c6735/vocabulario_controlado_medicamentos_Anvisa.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 13 out. 2012.

BRAVO-OSUNA, FERRERO, C., JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M.R. Influence of moisture content on the mechanical properties of methyl methacrylate–starch copolymers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, n.1, p. 63-72, 2007.

BRAVO-OSUNA, FERRERO, C., JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M.R. Drug release behaviour from methyl methacrylate-starch matrix tablets: Effect of polymer moisture content. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.69, n.1, p. 285–293, 2008.

BRITISH PHARMACOPOEIA. 6th ed., v. 1, p. 672-673 e v. 4, Apêndice VM A233-A235, Apêndice XVII A448-450, 2010.

BRITO, N.M.; JUNIOR, O.P.A.; POLESE, L.; RIBEIRO, M.L. Validação de métodos analíticos: estratégia e discussão. **Pesticidas: R. Ecotoxicol e Meio Ambiente**, v.13, p.129-146, 2003.

CANEVAROLO, Jr., SEBASTIÃO, V. *Ciência dos Polímeros – Um Texto Básico para Tecnólogos e Engenheiros*. Artliber Editora. São Paulo, 2002.

CARBINATTO, F.M. **Matrizes poliméricas reticuladas de alta amilose e pectina para liberação controlada de fármacos**. 2010. 109f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2010.

- CARBINATTO, F.M.; CASTRO, A.D.; CURY, B.S.F.; MAGALHÃES, A.; EVANGELISTA, R.C. Physical properties of pectin–high amylose starch mixtures cross-linked with sodium trimetaphosphate. **International Journal of Pharmaceutics** v. 423, n.2, p.281– 288, 2012.
- CARDOT, J.M. **Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética**. Quebec: Ciência e técnica, 1997.
- CEREDA, M.P.; VILPOUX, O.F. Tecnologia, uso e potencialidade de tuberosas latinoamericanas (Cultura de tuberosas amiláceas latino-americana), v.3, p.276-309, 2003.
- CHARMAN, S.A.; CHARMAN, W.N. Oral modified release delivery systems. In: RATHBONE, M.J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M.S., eds. **Modified-release drug delivery technology**. Nova York: Marcel Dekker, cap.1, p. 1-10, 2002.
- CHEBLI, C.; CARTILIER, L.; HARTMAN, N.G. Substituted amylose as a matrix for sustained-drug release: a biodegradation study. **International Journal of Pharmaceutics**, v.222, n.2, p. 183-189, 2001.
- CHUASUWAN, B.; BINJEOSH, V.; POLLI, J.E.; ZHANG, G.L.; AMIDON, H.E.; JUNGINGER, H.E.; MIDHA, K.K.; SHAH, V.P.; STAVCHANSKY, S.; DRESSMAN, J.B.; BARENDT, D.M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n.4, p.1206-1219, 2009.
- CHUNG, H.J.; LIM, H.S.; LIM, S.T. Effect of partial gelatinization and retrogradation on the enzymatic digestion of waxy rice starch. **Journal of Cereal Science**, v. 43, n.3, p. 353-359, 2006.
- COIMBRA, P.M.A. **Preparação e Caracterização de Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos com base em Polímeros de Origem Natural**. 242 f. Tese (Doutorado) – Universidade de Coimbra- Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2010.
- COLLETT, J.; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, cap.20, p. 299-313, 2005.
- COLOMBO, P.; BETTINI, R.; MASSIMO, G.; CATELLANI, P.L.; SANTI, P.; PEPPAS, N.A. Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.84, n.8, p. 991-997, 1995.
- COLOMBO, P.; BETTINI, P.; SANTI, P.; ASCENTILIS, A.; PEPPAS, N.A. Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. **Journal of Controlled Release**, v.39, n.2-3, p. 231-237, 1996.

- COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.3, n.6, p. 198-204, 2000.
- COLONNA, P.; LELOUP, V.; BULÉON, A. A. Limiting factors of starch hydrolysis. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 46, n.2 Suppl, p.S17-S32, 1992.
- CONTI, S.; MAGGI, L.; SEGALÉ, L.; MACHISTE, E.O.; CONTE, U.; GRENIER, P.; VERGNAULT, G. Matrices containing NaCMC and HPMC 2. Swelling and release mechanism study. **International Journal of Pharmaceutics**, v.333, n.1-2, p. 143-151, 2007.
- CORRADINI, E.; LOTTI, C.; MEDEIROS, E. S.; CARVALHO, A. J. F.; CURVELO, A. A. S.; MATTOSO, L. H. C. Estudo comparativo de amidos termoplásticos derivados do milho com diferentes teores de amilose. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Carlos, v. 15, n.4, p. 268-273, 2005.
- CORRADINI, E.; TEIXEIRA, E.M.; AGNELLI, J.A.M; MATTOSO, L.H.C. **Amido termoplástico**. São Carlos, SP: Embrapa Instrumentação Agropecuária (Embrapa Instrumentação Agropecuária, documentos, 20), 27 p., 2007.
- COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Formas Farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Portuguesa de Farmácia**, v. 29, n. 4, p. 181-190, 1999.
- COSTA, P., LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n.2, p. 123-133, 2001.
- COSTA, P.J.C. Avaliação in vitro da bioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 38, n.2, p. 141-153, 2002.
- COULTATE, T. P. **Food: The chemistry of its components**. London: Royal Society of Chemistry, p. 43-45, 2002.
- COUTO, A.G.; GONZÁLEZ ORTEGA, G.; PETROVICK, P.R. Granulação. **Caderno de Farmácia**, v. 16, n.1, p. 13-20, 2000.
- CROWDER, T.M.; HICKEY, A.J.; LOUEY, M.D.; ORR, N. A guide to pharmaceutical particulate science. Interpharm/CRC, 2003.
- CUI, R., OATES, C.G. The effect of retrogradation on enzyme susceptibility of sago starch. **Carbohydrate Polymers**, v.32, n.1, p.65-72, 1997.
- CUI, R., OATES, C.G. The effect of amylose-lipid complex formation on enzyme susceptibility of sago starch. **Food Chemistry**, v. 65, n.4, p. 417- 425, 1999.
- CUMMINGS, J.H; BEATTY, E.R; KINGMAN, S.M; BINGHAM, S.A; ENGLYST, H.N. Digestion and physiological properties of resistant starch in the human large bowel. **British Journal of Nutrition**, v. 75, n.5, p. 733-747, 1996.

CURY,B.S.F.; CASTRO,A.D.; KLEIN,S.I.; EVANGELISTA, R.C. Modeling a system of phosphated cross-linked high amylose for controlled drug release. Part 2: Physical parameters, cross-linking degrees and drug delivery relationships. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 371, n.1-2, p. 8-15, 2009a.

CURY, B. S. F; CASTRO, A. D; KLEIN, S. I; EVANGELISTA, R. C. Influence of phosphated cross-linked high amylose on in vitro release of different drugs. **Carbohydrate Polymers**, v. 78, p.789-793, 2009 b.

DANCKWERTS, M.; FASSIHI, A. Implantable controlled release drug delivery systems. A review. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.17, n.11, p. 1465-1502, 1991.

DAVID, J.; ENDE: Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: R&D to Manufacturing, Hardcover, 904 p., 2010.

DENARDIN, C.C; WALTER, M.; SILVA,L.P.; BERTOCELLO, G.S.; FAGUNDES, C.A.A. Efeito dos teores de amilose de cultivares de arroz no metabolismo glicêmico em ratos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DO ARROZ IRRIGADO, 4, Santa Maria, 2005.

DIMANTOV, A.; GREEBERG, M.; KESSELMAN, E.; SHIMONI, E. Study of high amylase corn starch as food grade enteric coating in a microcapsule model system. **Innovate Food Science and Emerging Technologies**, v.5, n.1, p. 93-100, 2003.

DIMANTOV, A.; KESSELMAN, E.; SHIMONI, E. Surface characterization and dissolution properties of high amylose corn starch-pectin coatings. **Food Hydrocolloids**, v. 18, n.1, p. 29-37, 2004.

DIXIT, O.; TREPPE, K.; KHAIDUROVA, A.; MOLLEKOPF, N. Experimental investigation and theoretical modelling of absolute convective drying of starch. **Journal of Food Engineering**, v. 111, n.1, p. 14-20, 2012.

DONA, A.C.; PAGES, G.; GILBERT, R.G.; KUCHEL, P.W. Digestion of starch: In vivo and in vitro kinetic models used to characterize oligosaccharide or glucose release. **Carbohydrate Polymers**, v.80, n.3, p. 599-617, 2010.

EERLINGEN, R.C.; DELCOUR, J.A. Formation, analysis, structure and properties of type III enzyme resistant starch. **Journal of Cereal Science**, v.22, n.2, p. 129-38, 1995.

EFENTAKIS, M.; VIACHOU, M.; CHOULIS, N. H. Effects of excipients on swelling and drug release from compressed matrices. **Drug Develop. Ind. Pharm.**, v. 23, n.1, p. 107-112, 1997.

EINHORN-STOLL, U.; KUNZEK, H.; DONGOWSKI, G. Thermal analysis of chemically and mechanically modified pectins. **Food Hydrocolloids**, v.21, n.7, p. 1101-1112, 2007.

ELIASSON, A.C. Starch in food: Structure, function and applications. **Woodhead Publishing Limited**, England, p. 01-10, 2004.

ENGLYST, H.N; CUMMINGS, J.H. Digestion of polysaccharides of potato in the small intestine of man. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 45, n.2, p. 423-431, 1987.

ENGLYST, H.N; KINGMAN, S.M; CUMMINGS, J.H. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.46, n. Supl 2, p. S33- S50, 1992.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 5th ed. v. 1, p. 52-54, 626-628, 2005.

EVANGELISTA, R. C.; **Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos**. 485 f. Tese de Livre-Docência em Farmacotécnica, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2006.

FAHMY, H. M.; FOU DA, M. M. G. Crosslinking of alginic acid/chitosan matrices using polycarboxylic acids and their utilization for sodium diclofenac release. **Carbohydrate Polymers**, n.73, n.4, p. 606–611, 2008.

FAN, L.T; SINGH, S.K. Controlled release- a quantitative treatment. Berlim, 233 p., Springer, 1989.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed., parte 1, São Paulo: Atheneu, 1988.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 5. ed., v.1 e 2, São Paulo: Atheneu, 2010. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1%2020110216.pdf. Acesso set. 2012.

FERREIRA, A.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002.

FERREIRA, A.O. **Guia prático da farmácia magistral**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, v.1 e 2, 2008.

FISHMAN, M. L.; RODRIGUEZ, L.; CHAU, H. K. Molar masses and sizes of starches by high performance size-exclusion chromatography with on-line multi angle laser light scattering detection. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v. 44, n.10, p.3182–3188, 1996.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físicos-químicos em farmácia**. 3 ed. São Paulo: EDUSP, cap. 8, p. 413-491, 2003.

FREITAS, A.B.R; CAVALCANTI, O.A. Goma Guar como Excipiente em Matrizes Hidrofílicas: Avaliação do Índice de Hidratação. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 23, n.3, p. 334-338, 2004.

FREIRE, A.C; FERTIG, C.C.; PODCZECK, F.; VEIGA, F.; SOUSA, J. Starch-based coatings for colon-specific drug delivery. Part I: The influence of heat treatment on the physico-chemical properties of high amylase maize starches. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 72, n.3, p. 574-586, 2009.

GIL, M.H.; FERREIRA, P. Polissacarídeos como biomaterias. Grupo Glúcidos, **Química 100**, p. 72-74, 2006.

GIL, E.S. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks; 2010.

GLIKO-KABIR, I., YAGEN, B., PENHASI, A., RUBINSTEIN, A. Phosphated cross-linked guar for colon-specific drug delivery I. Preparation and physicochemical characterization. **Journal Controlled Release**, v. 63, n.1-2, p.121–127, 2000.

GODECK, R.; KUNZEK, H.; KABBERT, R. Thermal analysis of plant cell wall materials depending on the chemical structure and pretreatment prior drying. **European Food Research Technology**, v. 213, n.4-5, p. 395–404, 2001.

GRASSI, M.; GRASSI, G.; LAPASIN, R.; COLOMBO, I. Understanding Drug Release and Absorption Mechanisms: A Physical and Mathematical Approach – Chapter 7: **Drug Release from Matix Systems**, Taylor & Francis Group, LLC, 122 p., 2006.

GREWELL, D.A.; BENATAR, A.; PARK, J.B: *Plastics and composites: welding handbook*, Technology & Engineering: Hanser Verlag, 407 p., 2003.

HARALAMPU, S.G. Resistant starch- a review of the physical properties and biological impact of RS3. **Carbohydrate Polymers**, USA, v. 41, n.3, p.285-292, 2000.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. **Journal Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n.10, p. 874-875, 1961.

HIXSON, A.W.; CROWELL, J.H. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. **Industrial and Engineering Chemistry**, v. 23, n.8, p.923–931, 1931.

HTOON, A.K.; UTHAYAKUMARAN, S.; PIYASIRI, U.; APPELQVIST, A.M.; LÓPEZ-RUBIO, A.; GILBERT, E.P.; MULDER, R.J. The effect of acid dextrinisation on enzyme-resistant starch content in extruded maize starch. **Food Chemistry**, v. 120, n.1, p. 140-149, 2010.

HTOON, A.; SHRESTHA, A.K, FLANAGAN, B.M, LOPEZ-RUBIO, A., BIRD, A.R; GILBERT, E.P; GIDLEY, M.J. Effects of processing high amylose maize starches under controlled conditions on structural organisation and amylase digestibility. **Carbohydrate Polymers**, v.75, n.2, 236-245, 2009.

IONASHIRO, M.; GIOLITO: *Fundamentos da Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial e Colorimetria Exploratória Diferencial*, Giz Editorial: São Paulo, 2005.

JAMBRAK, A. R.; HERCEG, Z.; SUBARIC D.; BABIC, J.; BRNCIC M. BRNCIC, S. R.; TOMISLAV B.; CVEK, D.; TRIPALO, B.; GELO, J. Ultrasound effect on physical properties of corn starch. **Carbohydrate Polymers**, v.79, n.1, p. 91-100, 2010.

JANG, J.K., PYUN, Y.R. Effect of moisture level on the crystallinity of wheat starch aged at different temperatures. **Starch-Starke**, v. 49, n.7-8, p. 272–277, 1997.

- JENKINS, D.J.A.; VUKSAN, V.; KENDALL, C.W.; WURSCH, P.; JEFFCOAT, R.; WARING, S.; MEHLING, C.C.; VIDGEN, E.; AUGUSTIN, L.S.; WONG, E. Physiological Effects of Resistant Starches on Fecal Bulk, Short Chain Fatty Acids, Blood Lipids and Glycemic Index. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 17, n.6, p. 609-616-1998.
- JUANG, R.H.; STOREY, D. Correlation of characteristics of gel extrusion module (GEM) tablet formulation and drug dissolution rate. **Journal Controlled Release**, v. 89, n. 3, p. 375-385, 2003.
- JUANSANG, J.; PUTTANLEK, C.; RUNGSARDTHONG, V.; PUNCHA-ARNON, S.; UTTAPAP, D. Effect of gelatinisation on slowly digestible starch and resistant starch of heat-moisture treated and chemically modified canna starches. **Food Chemistry**, v. 131, n.2, p. 500-507, 2012.
- KANAWADE, L.R., BHOSALE, B.W., KADAM, M.S. Effects of moisture content on certain selected physical properties of pulse seeds. **Journal of Maharashtra Agricultural Universities**, v.15, n.1, p.60-62, 1990.
- KARIM, A.A.; NORZIAH, M.H.; SEOW, C. C. Methods for the study of starch retrogradation. **Food Chemistry**, v. 71, n.1, p. 936, 2000.
- KATZ, J.R. The physical chemistry of starch and bread baking XX. Z. **Physical Chemistry**, A169, 321,1934.
- KAUR, B.; ARIFFIN, F.; BHAT, R.; KARIM, A.A. Progress in starch modification in the last decade. **Food Hydrocolloids**, v. 26, n.2, p. 398-404, 2012.
- KAWAI, K; FUKAMI, K.; YAMAMOTO, K. Effect of temperature on gelationization and retrogradation in high hydrostatic pressure treatment of potato starch-water mixtures. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n.1, p. 314-321, 2012.
- KE LLELEJI; SHOU, B. The angle of repose of bulk corn stover particles. **Powder Technology**, v. 187, n. 2, p. 110-118, 2008.
- KORPA, A.; TRETTIN, R. The influence of different drying methods on cement paste microstructures as reflected by gas adsorption: Comparison between freeze-drying (F-drying), D-drying, P-drying and oven-drying methods. **Cement and Concrete Research**, v. 36, n.4, p. 634-649, 2006.
- KORSMEYER, R. W; PEPPAS, N. A. Macromolecular and modeling aspects of swelling controlled systems. In: ROSEMAN, T.J.; MANSDORF, S.Z., (Eds.). **Controlled release delivery systems**, p. 77-90, 1981.
- KORSMEYER, R. W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **Internacional Journal of Pharmaceutical**, v. 15, n.1, p. 25-35, 1983.

KUBO, A.; YUGUCHI, Y.; TAKEMASA, M.; SUZUKI, S.; SATOH, H.; KITAMURA, S. The use of micro-beam X-ray diffraction of the characterization of starch crystal structure in rice mutant kernels og waxy, amylase extender and sugary. **Journal of Cereal Science**, v.48, n.1, p.92-97, 2008.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A; KANING, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, v. 2, p. 509-597, 2001.

LAJOLO, F. M.; MENEZES, E. W. **Carboidratos en alimentos regionales iberoamericanos**. Proyecto CYTED/CNPq XI.18 "Composición, Estructura, Propiedades Biológicas de Carboidratos y su Utilización en Alimentos". EDUSP, São Paulo, 648 p, 2006.

LE BAIL, P.; MORIN, F. G.; MARCHESSAULT, R. H. Characterization of a crosslinked high amylose starch excipient. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 26, n. 2-3, p. 193-200, 1999.

LEACH, H. W.; McCOWEN, L. D.; SCHOCH, T. J. Structure of the starch granule. I. Swelling and solubility patterns of various patterns of various starches. **Cereal Chemistry**, v.36, n. , p. 534-544, 1959.

LENAERTS, V., DUMOULIN, Y., MATEESCU, M. A. Controlled release of theophylline from cross-linked amylose tablets. **Journal of Controlled Release**, v.15, n.1, p. 39-46, 1991.

LESZCZYNSKI, W. Resistant starch- classification, structure, production. **Polish Journal of Food and Nutrition Sciences**, v.13, n.1, p. 37-50, 2004.

LEVINA, M.; RAJABI-SIAHBOOMI, A.R. The influence of excipientes on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n.11, p. 2746-2754, 2004.

LI, S; VERT, M. Biodegradable polymers: polyesters. In: **Encyclopaedia of Controlled Drug Delivery**. Edited by Mathowitz E. New York: John Wiley and Sons, v. 1, p. 71-93, 1999.

LIN,C.C; METTERS A.T. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. **Advanced Drug Delivery**, v.58, n.12-13, p. 1379-1408, 2006.

LIU, Q.; THOMPSON, D. Effects of moisture content and different gelatinization heating temperatures on retrogradation of waxy-type maize starches. **Carbohydrate Research**, v. 314, n. 3-4, p. 221-235, 1998.

LIU, L.; FISHMAN, M. L.; KOST, J.; HICKS, K.B. Pectin-based systems for colon-specific drugdelivery via oral route. **Biomaterials**, v. 24, n.19, p. 3333–3343, 2003.

LIU L.S.; FISHMAN M.L.; KOST, J.; HICKS K.B. Pectin based systems for colon-specific drug delivery via oral route. **Biomaterials**, v.24, n.19, p.3333 –3343, 2003.

- LIU, L.S.; CHEN G.; FISHMAN, M.L; HICKS, K.B. Pectin gel vehicles for controlled fragrance delivery. **Drug Delivery**, v.12, n.3, p. 149-157, 2005.
- LIU, H.; YU, L.; CHEN, L.; LI, L.. Retrogradation of corn starch after thermal treatment at different temperatures. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, n.4, p.756-762, 2007.
- LIU, L.; FISHMAN, M.L.; HICKS, K.B. Pectin in controlled drug delivery – a review. **Cellulose**, v. 14, n.1, p.15-24, 2007.
- LOBO, A.R; SILVA, G.M.L. Amido resistente e suas propriedades físico-químicas. **Revista de Nutrição**, v.16, n.2, p. 219-226, 2003.
- LOPES, C.M; LOBO, J.M.M; COSTA, P. Formas Farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.
- LOWELL, S.; SHIELDS, J. E. Powder surface area and porosity. 2nd ed. Bristol: Chapman and Hall, p. 48 - 53, 87 - 135, 205 - 216, 1984.
- LYRA, M.A.M.; SOARES-SOBRINHO, J.L.; BRASILEIRO, M.T.; LA ROCA, M.F.; BARRAZA, J.A.; VIANA, O.S.; ROLIM-NETO, P.J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mudoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal Of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p.784-793, 2007.
- MACKENCIZIE, R.C. **Thermochimica Acta**, v.28, n.1, 1970
- McCORMACK, P. L.; SCOTT, L.J. Diclofenac sodium injection (Dyloject®) in postoperative pain. **Drugs**, v. 68, n.1, p. 123-130, 2008.
- MAIOR, J.; REIS, A.V.; MUNIZ, E.C.; CAVALCANTI, A.O. Reaction of pectil and glycidyl methacrylate and ulterior formation of free films by reticulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 355, n.1-2. p. 184-194, 2008.
- MALI, S., GROSSMANN, M.V.E., YAMASHITA, F. Filmes de amido: produção, propriedades e potencial de utilização. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 31, n. 1, p. 137-156, 2010.
- MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 376-399, 2002.
- MARINELLI, P.S; FROLLINI, E.; BERNARDO, A.S.; BERNARDO, L. Emprego de amidos de milho catiônico comum e híbrido como auxiliares de coagulação/floculação. In: Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental, Rio de Janeiro, p.1-23, 2000.

MEHUYS, E.; REMON, J.P.; KORST, A.; VAN BORTE, L.; MOLS, R.; AUGUSTIJNS, P.; PORTER, C. Human bioavailability of propranolol from a matrix-in-cylinder system with a HPMC-Gelucire® core. **Journal of Controlled Release**, v.107, n.3, p. 523-536, 2005.

MENEGUIN, A.B. **Obtenção e caracterização de filmes de misturas de amido resistente e pectina como estratégia para liberação cólon específica de fármacos**. 2012.99 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, ARARAQUARA, 2012.

MERCK INDEX. 14th.ed. New Jersey: Merck & Co, p. 522, 2006.

MOREIRA, A.P.B.; LUCIA, C.M.D.; MORAES, E.A.; ALFENAS, R.C.G. Efeito do processamento e armazenamento de alimentos ricos em amido sobre o índice glicêmico e reposta glicêmica. **B.CEPPA**, v. 29, n.2, p. 281-292, 2011.

MORRIS, G. A.; AL TORRE, J. G.; ORTEGA, A.; CASTILE, J.; SMITH, A.; HARDING, S. E. Molecular flexibility of citrus pectins by combined sedimentation and viscosity analysis. **Food Hydrocolloids**, v. 22, n.8, p. 1435-1432, 2008.

MORRIS, G.A.; KÖK, M.S.; HARDING, S.E.; ADAMS, G.G. Polysaccharide drug delivery systems based on pectin and chitosan. **Biotechnology and Genetic Engineering Reviews**, v. 27, p. 257-284, 2010a.

MORRIS, G.A.; RALET, M.C.; BONNIN, E.; THIBAUT, J.F.; HARDING, S.E. Physical characterisation of the rhamnogalacturonan and homogalacturonan fractions of sugar beet (*Beta vulgaris*) pectin. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, n.11, p. 1161-1167, 2010b.

MOURÃO, S. C.; SILVA, C.; BRESOLIN, T. M. B.; SERRA, C. H. R.; PORTA, V. Dissolution parameters for sodium diclofenac-containing hypromellose matrix tablet. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 386, n.1-2, p. 201–207, 2010.

MUNDAY, D.L; COX, P.J. Compressed xanthan and karaya gum matrices: hydration, erosion and drug release mechanisms. **International Journal of Pharmaceutics**, v.203; 203, v.1-2, p.179-192, 2000.

MUIR, J.G; K.O´DEA. Measurement of resistant starch: factors affecting the amount of starch escaping digestion in vitro. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.56, n.1, p. 123-127, 1992.

MULHBACHER, J.; ISPA-SZABO, P.; MATEESCU, M. A. Cross-linked high amylose starch derivatives for drug release: Swelling properties and mechanistic study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 278, n.2, p. 231-238, 2004.

MULLER, C. P.; HASS, S. E.; BASSINI, V. L.; GUTERRES, S. S. Degradação e Estabilização do diclofenaco em nanopartículas poliméricas, **Química Nova**, São Paulo, v. 27, n.4, p. 555-560, 2004.

NATIONAL STARCH & CHEMICAL. **HYLON- VII**, 2000.

- OFOEFULE, S. I., OKOLI, S. E., CHUKWU, A. Mechanisms behind sustained release matrix tablets prepared with poly(acrylic) acid polymers. **Acta Pharmaceutica**, v. 50, n. 3, p. 229-238, 2000.
- OLIVEIRA, M.A.; YOSHIDA, M.I.; GOMES, E.C.I. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v.34, n.7, p. 1224-1230, 2011.
- OLIVEIRA, R.B; LIMA, E.B. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n.1, p.29-35, 2006.
- ORSI, V. C. **Avaliação das características físicas e biofarmacotécnicas de comprimidos preparados com farelo da fécula e farelo da farinha da mandioca, usando maquina de compressão instrumentada**. 115 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2011.
- PARK, E.Y.; BAIK, B.K.; LIM, S.T. Influences of temperature-cycled storage on retrogradation and in vitro digestibility of waxy maize starch gel. **Journal of Cereal Science**, v. 50, n.1, p. 43-48, 2009.
- PARROT, E.L. *Pharmaceutical technology: fundamental pharmaceuticals*. Minneapolis: Burgess Publishing Company; 11-13p, 1970.
- PEIXOTO, M.M.; JÚNIOR, A.F.S.; SANTOS, C.A.A.; JÚNIOR, E.C. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. **Infarma**, v.16, n.13-14, p. 69-73, 2005.
- PENG, L.; ZHONGDONG, L.; KENNEDY, J., F. The study of starch nano-unit chains in the gelatinization process. **Carbohydrate Polymers**, [Birmingham], v. 68, n.2, p. 360-366, 2007.
- PEPPAS, N. A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 60, n.4, p. 110-111, 1985.
- PEPPAS, N.A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. Hydrogeles in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Amsterdam, v. 50, n.1, p. 27-46, 2000.
- PERERA, A.; MEDA, V.; TYLER, R.T. Resistant starch: A review of analytical protocols for determining resistant starch and of factors affecting the resistant starch content of foods. **Food Research International**, v. 43, n.8, p. 1959-1974, 2010.
- PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.A; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 491-502, 2007.
- PICOS, D.R; CARRIL, M.R, MENA, D.R. Microesferas biodegradables de liberación controlada para administración parenteral. **Revista Cubana de Farmácia**, v. 34, n. 1, p. 70-77, 2000.

PODCZECK, F. Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets – From empiricism to science. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 436, n. 1-2, p. 214-232, 2012.

POMERANZ, Y. Research and development regarding enzyme-resistant starch (RS) in the USA: a review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.46, n.2, p. S63-S68, 1992.

PORTE, L.H.M.; LEÃO, M.H.M.R.; PORTE, A. Avaliação da porosidade de microcápsulas contendo proteína bioativa por porosimetria de mercúrio e adsorção de nitrogênio. **Química Nova**, v.34, n.9, p. 1582-1587, 2011.

PRISTA, L. N., ALVES, A.C., MORGADO, R. M. R. Tecnologia Farmacêutica. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.1., 1995.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.M.R. Tecnologia farmacêutica. 5° ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.3, 2008.

PUTSEYS, J. A., DERDE, L. J., LAMBERTS, L., GOESAERT, H., & DELCOUR, J. A. Production of tailor made short chain amylose-lipid complexes using varying reaction conditions. **Carbohydrate Polymers**, v. 78, n. 4, p. 854-861, 2009.

QIU, Y.; ZHANG, G. Research and development aspects of oral controlled-release dosage forms. In: WISE, D. L. (Eds.). Handbook of pharmaceutical controlled release technology, New York: Marcel Dekker, cap.23, p.465-503, 2000.

RANI, M.; SURANA, R.; SANKAR, C.; MISHRA, B. Formulation and biopharmaceutical evaluation of osmotic matrix tablets of diclofenac sodium. **Drug Delivery**, v. 11, n. 4, p. 263-20, 2004.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia**. 6° ed. Elsevier, 830 p., 2007.

RAVENELLE, F.; MARCHESSAULT, R.H.; LÉGARÉ, A.; BUSCHMANN, M.D. Mechanical properties and structure of swollen crosslinked high amylose starch tablets. **Carbohydrate Polymers**, v. 47, n.3, p. 259-266, 2002.

RIGO, C.A.S. **Desenvolvimento e Aplicação de uma Metodologia para Caracterização e Análise Estrutural de Concretos de Cimento Portland**. Tese de Doutorado. Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Minas – Escola de Engenharia da UFMG. Belo Horizonte, Brasil, 410 p., 1998.

RICHARDSON, P. H.; JEFFCOAT, R.; SHI Y. High-amylose starches: from biosynthesis to their use as food ingredients. **MRS Bulletin**, v.25, n.12, p 20-24, 2000.

ROUQUEROL, J.; AVNIR, D.; FAIRBRIDGE, C.W.; EVERETT, D.H.; HAYNES, J.H.; PERNICONE, N.; RAMSAY, J.D.F.; SING, K.S.W.; UNGER, K.K. Recommendations for the characterization of porous solids. **Pure and Applied Chemistry**, v. 66, n. 8, p. 1739-1758, 1994.

- ROZET, E.; MARINI, R.D.; ZIEMONS, E.; BOULANGER, B.; HUBERT, Ph. Advances in validation, risk and uncertainty assessment of bioanalytical methods. **Journal of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 55, n.4, p. 848-858, 2011.
- RUDNIC, E.; SCHHWARTZ, J. B. Oral solid dosage forms. In: GENNARO, A. R. (Ed.) **Remington: The science and practice of pharmacy**. 20th ed. Lippincott: Williams & Wilkins. cap. 45, p. 858, 2000.
- RUTENBERG, M. W.; SOLAREK, V. Starch derivatives: production and uses. In: WHISTLER, R. L.; BEMILLER, J. N.; PASCHALL, E. F. (eds.). **Starch: chemistry and technology**. 2nd ed. U.S.: Academic Press, p. 312-388, 1984.
- SAJILATA, M.G; SINGHAL, R.G; KULKARNI, P.R. Resistant starch a review. **Comprehensive Reviews In Food Science And Food Safety**, v. 5, n.1, p. 1-17, 2006.
- SALOMEN, J. L.; DOELKER, E. Formulation of sustained release tablets. I. Inert matrices. **Pharmaceutica Acta Helvetiae.**, v. 55, n.7, p. 174-182, 1980.
- SAMANI, S. M.; MONTASERI, H.; KAZEMI, A. The effect of polymer blends on release profiles of diclofenac sodium from matrices. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 55, n.3, p. 351-355, 2003.
- SEVERINO, P.; SANTANA, M.H.A.; MALMONGE, S.M.; SOUNTO, E.B. Polímeros Usados como Sistemas de Transporte de Princípios Ativos. **Polímeros**, v. 21, n.5, p. 361-368, 2011.
- SHAMAI, K.; BIANCO-PELED, H.; SHIMONI, E. Polymorphism of resistant starch type III. **Carbohydrate Polymers**, v. 54, n. 3, p. 363-369, 2003.
- SHERESTHA, A.K.; Ng, C.S.; LOPES-RUBIO, A.; BLAZEK, J.; GILBERT, E.P.; GIDLEY, M.J. Enzyme resistance and structural organization in extruded high amylose maize starch. **Carbohydrate Polymers**, v. 80, n.3, p.699-719, 2010.
- SHI, Y.C.; CAPITANI, T.; TRZASKO, P.; JEFFCOAT. Molecular Structure of a Low-Amylopectin Starch and Other High-Amylose Maize Starches. **Journal of Cereal Science**, v. 27, n.3, p. 289-299, 1998.
- SHI, L.; GUNASEKARAN, S. Preparation of Pectin–ZnO Nanocomposite. **Nano Express**, v. 3, n.12, p. 491-495, 2008.
- SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 48, n.2-3, p. 140-157, 2001.
- SIEVERT, D., CZUCHAJOWSKA, Z., POMERANZ, Y. Enzyme-resistant starch. III. X-ray diffraction of autoclaved amylo maize VII starch and enzyme-resistant starch residues. **Cereal Chemistry**, v. 68, n.1, p. 86–91, 1991.

- SILVA, J. A. L.; RAO, M. A. Pectins: Structure, Functionality, and Uses. **Food Polysaccharides and Their Applications**, Second Edition, Ed. Taylor & Francis Group, LLC, p. 353-411, 2006.
- SINGH, N.; SINGH, J.; SODHI, N.S; GILL, B.S. Morphological, thermal and rheological properties of starches from different botanical sources. **Food Chemistry**, v. 81, n.2, p. 219-231, 2003.
- SINGH, J.; KAUR, L.; McCARTHY, J.; Factors influencing the physico-chemical, morphological, thermal and rheological properties of some chemically modified starches for food applications A review. **Food Hydrocolloids**, v. 21, n.1, p. 1-22, 2007.
- SINGH, S. Nanomedicine-nanoscale drugs and delivery systems. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v.10, n.12, p. 7906-7918, 2010.
- SINHA, V.R.; KUMRIA, R. Review: Microbially triggered drug delivery to the colon. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 18, n.1 p. 3-18, 2003.
- SKRABANJA, V., KREFT, I. Resistant starch formation following autoclaving of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) groats an in vitro study. **Journal Agric Food Chem**, v.46, p.2020-2023, 1998.
- SOARES, G. A. **Estudos dos mecanismos de liberação do diclofenaco de sódio incorporado em matrizes de alta amilose/pectina reticuladas**. 118 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2011.
- SOARES, G.A.; CARBINATTO, F.M.; CURY, B.S.F.; EVANGELISTA, R.C. Effect of drying technique on some physical properties of cross-linked high amylose/pectin mixtures. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.39, n.2, p. 284-289, 2013 a.
- SOARES, G.A.; CASTRO, A.D.; CURY, B.S.F.; EVANGELISTA, R.C. Blends of cross-linked high amylose starch/pectin loaded with diclofenac. **Carbohydrate Polymers**, v.91, n.1, p. 135– 142, 2013b.
- ŠOLCOVÁ, O.; MATĚJOVÁ, L.; SCHNEIDER, P. Pore-size distributions from nitrogen adsorption revisited: Models comparison with controlled-pore glasses. **Applied Catalysis A: General**, v. 313, n.2, p.167–176, 2006.
- SOUTO-MAIOR, J. P.; REIS, A. V.; PEDREIRO, L. N.; CAVALCANTI, O. A. Phosphated crosslinked pectin as a potential excipient for specific drug delivery: preparation and physicochemical characterization. **Polymer International**, n. 59, n.1, p. 127-135, 2010.
- SOUZA, R. C. R; ANDRADE, C. T. Investigação dos processos de gelatinização e extrusão de amido de milho. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, São Paulo, v. 10, n.1, p. 24-30, 2000.

- SRIBURI, P.; HILL, S. E. Extrusion of cassava starch with either variations in ascorbic acid concentration or pH. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 35, n. 2, p. 141-154, 2000.
- STANIFORTH, J. Análise do tamanho de partícula. In: AUTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 163-176, 2005 a.
- STANIFORTH, J. Fluxo de pós. In: AUTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 208-221, 2005 b.
- STEENDAM, R.; FRIJLINK, H.W.; LERK, C.F. Plasticisation of amylopectin by moisture. Consequences for compaction behaviour and tablet properties. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 3, p. 245-254, 2001.
- STEVENS, D. J.; ELTON, G. A. H. Thermal properties of starch/ water system. I. Measurement of heat of gelatinization by differential scanning calorimetry. **Starch/ Stärke**, v.23, n.1, p.8-11, 1971.
- STEINGRÄBER, T.; SHTOLTS, T.; RODRIGUES, P.O..Avaliação da influência de adjuvantes não-poliméricos solúveis na liberação do nimodipino a partir de formulações matriciais de liberação prolongada, **Revista Colombiana de Ciências Químico Farmacêuticas**. vol. 37, n. 2, p.122-132, 2008.
- SUJJA-AREEVATH, J.; MUNDAY, D. L.; COX, P. J.; KHAN, K. A. Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations. **European Journal of Pharmaceutical Science**, v.6, n.3, p. 207-217, 1998.
- TAHARA, K.; YAMAMOTO, K.; NISHIHATA, T. Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropyl methylcellulose sustained release tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 133, n.1, p. 17-27, 1996.
- TAKO, M. Molecular Origin for the Thermal Stability of Waxy-rice (Kogane) Starch. **Starch/Starke**, v. 48, n. 11-12, p. 414-416, 1996.
- TAVERNIERS, I.; LOOSE, M.; BOCKSTAELE, E.V. Trends in quality in the analytical laboratory. II. Analytical method validation and quality assurance. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 23, n. 8, p. 535-552, 2004.
- TEIXEIRA, V.G.; COUTINHO, F.M.; GOMES, A. Principais métodos de caracterização da porosidade de resinas à base de divinilbenzeno. **Química Nova**, v. 24, n.6, p. 808-818, 2001.
- TEIXEIRA, M. J.; SOUZA, L.B.; TEIXEIRA, W.G.J.; DE ANDRADE, D.C. Tratamento farmacológico da dor musculoesquelética, **Revista de Medicina**, v. 80, p. 179-244, 2001
- TESTER, R. F., KARKALAS, J., Qi, X., “Starch – composition, fine structure and architecture”, **Journal of Cereal Science**, v. 39, n.2, p. 151-165, 2004.

- THOMAS, N. L; WINDLE, A.H. A theory of case II diffusion. **Polymer**, v. 23, n. 4, p.529-542, 1982.
- THOMPSON, D. B. Strategies for the manufacture of resistant starch. **Trends in food science & technology**, v. 11, n.7, p. 245-253, 2000.
- THOMPSON, M.; ELLISON, S. L. R; WOOD, R.. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis. **Pure and Applied Chemistry**, v. 74, n.5, p. 835-855, 2002.
- TORRES, L.L.G.; EL-DASCH, A. A.; CARVALHO, C.W.P.; ASCHERI, J. L. R.; GERMANI,R.; MIGUEZ,M. Efeito da umidade e da temperatura no processamento de farinha de banana verde (*Musa acuminata*, GRUPO AAA) por extrusão termoplástica. **Boletim ceppa**, v. 23, n.2, p.273-290, 2005.
- TRAIN, D. Some aspects of the property of angle of repose of powders. **Journal Pharmaceutical Pharmacology**, v.10, n.S, p.127T-35T, 1958.
- UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 31th ed. Rockville: United State Pharmacopeial Convention, 2008.
- UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 33th ed. Rockville: United State Pharmacopeial Convention, 2010.
- VALENTINI, S. R; SOMMER, W. A.; MATIOLI, G.. Validação de métodos analíticos. **Arq Mundi**, Maringá, v. 11, n.2, p. 26-31, 2007.
- VANDAMME, T.F.; LENOURRY, A.; CHARRUEAU, C.; CHAUMEIL, J. C. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carbohydrate Polymers**, v. 48, n.3, p. 219-231, 2002.
- VAN HUNG, P.; MAEDA, T.; MORITA, N. Waxy and high-amylose wheat starches and flours characteristics, functionality and application. **Trends in Food Science & Technology**, v.17, n.8, p.448-456, 2006.
- VAN SOEST, J.J.G.; ESSER, P. Influence of amylose-amylopectin ration on properties of extruded starch plastic sheets. **Pure and Applied Chemistry**, Oxford, v. 34, n. 9, p. 1665-1689, 1997.
- VAN DER VOORT MAARSCHALK, K.; BOLHUIS, G. K. Aprimoramento das propriedades de materiais para compressão direta. **Pharmaceutical Technology**, v. 3, n. 4-8, p. 17-25, ago. 1999.
- VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de Liberação Controlada: Comprimidos matriciais hidrofílicos. **Boletim da Faculdade de Farmácia de Coimbra**, v. 12, n. 2, p. 17-87, 1988.
- VERMA, R. K.; KRISHNA, D. M., GARG, S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. **Journal Controlled Release**, Amsterdam, v. 79, n. 1-3, p. 7-27, 2002.

VILLANOVA, J.C.O.; ORÉFICE, R.L.; CUNHA, A.S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, Minas Gerais, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

VILLANOVA, J.C.O.; AYRES, E.; ORÉFICE, R.L. Design of prolonged release tablets using new solid acrylic excipients for direct compression. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 79, n.3, p. 664–673, 2011.

VOIGT, R. **Pharmazeutische technologie: für Studium und Beruf**. 9. ed. Stuttgart:Deutscher Apotheker, p. 161, 2000.

VRIESMANN, L. C. **Extração, Caracterização e Aspectos Reológicos de Polissacarídeos da Polpa dos Frutos de *Theobroma grandiflorum* (Cupuaçu)**. 118 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.

WALTER, M., SILVA, L. P.; PERDOMO, D. M. X. Amido disponível e resistente em alimentos: adaptação do método da AOAC 996.11. **Alimentos e Nutrição**, v. 16, n. 1, p. 39-43, 2005.

WALTER, M.; SILVA, L. P.; EMANUELLI, T. Amido resistente: características físico-químicas, propriedades fisiológicas e metodologias de quantificação. **Ciência Rural**, v. 35, n. 4, p. 974-980, 2005.

WEIBULL, W. A Statistical distribution functions of wide applicability. **Journal of Applied Mechanics**, p. 292–297, 1951.

WENDHAUSEN, P.A.P. **Análises térmicas**. 2006. Disponível em: <www.materiais.ufsc.br/Disciplinas/EMC5733/Apostila.pdf>. Acesso em out 2012.

WILSON, P.J, BASIT, A.W. Exploiting gastrointestinal bacteria to target drugs to the colon: An in vitro study using amylose coated tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 300, n.1-2, p. 89-94, 2005.

WŁODARCZYK-STASIAK, M.; JAMROZ, J. Specific surface area and porosity of starch extrudates determined from nitrogen adsorption data. **Journal of Food Engineering**, v. 93, n.4, p. 379-385, 2009.

WRAY, P. E. The Physics of Tablet Compaction Revisited. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 18, n. 6-7, p. 627-658, mar. 1992.

WU, C.Y., HANCOK, B.C., MILLS, A., BENTHAM, A.C., BESTA, S.M., ELLIOTT, J.A. Numerical and experimental investigation of capping mechanisms during pharmaceutical tablet compaction. **Powder Technology**, v. 181, n.2, p. 121-129, 2008.

WU, C. Y.; SEVILHA, J. P. K. A comparative study of compaction properties of binary and bilayer tablets. **Powder Technology**, v. 189, n. 2, p. 285-294, 2009.

WURZBURG, O. B. **Modified starches: properties and uses**. 4 ed. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc., 288 p., 1989.

YORK, P. Delineamento de formas farmacêuticas In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, cap. 01, p. 17-28, 2005.

YUAN, R.C., THOMPSON, D.B., BOYER, C.D. Fine-structure of amylopectin in relation to gelatinization and retrogradation behavior of maize starches from 3 wx-containing genotypes in 2 inbred lines. **Cereal Chemistry**, v. 70, n.1, p. 81–89, 1993.

ZHANG, J.; WANG, Z. U. Optimization of reaction conditions for resistant *Canna edulis* Ker starch phosphorylation and its structural characterization. **Industrial Crops and Products**, v. 30, n.1, p. 105-113, 2009.

ZHANG, L.; HU,X.; XU,X.; JIN,Z.; TIAN, Y. Slowly digestible starch repared from rice starches by temperature-cycled retrogradation. **Carbohydrate Polymer**, v. 84, n.3, p. 970-974, 2011.

ZHU, Y. **Properties of Polymeric Drug Delivery Systems Prepared by Hot-melt Extrusion**. 226 f. Tese (Doutorado) - The University Of Texas At Austin, Texas At Austin, 2002.

ZIEBA, T.; SZUMMY, A.; KAPELKO, M. Properties of retrograded and acetylated starch preparations: Part 1. Structure, susceptibility to amylase, and pasting characteristics. **Food Science and Technology**, v.44, n.5, p. 1314-1320, 2011.