

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
Campus de Araraquara  
Departamento de Fármacos e Medicamentos

Monique Oliveira Santos

***Comprimidos de HPMC contendo nimesulida: preparação,  
caracterização e estudo dos mecanismos que regem a liberação do  
fármaco***

ARARAQUARA – SP

2011

Monique Oliveira Santos

**Comprimidos de HPMC contendo nimesulida: preparação,  
caracterização e estudo dos mecanismos que regem a liberação do  
fármaco**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho para obtenção do grau de Farmacêutico-Bioquímico.

**Orientador:** Prof. Dr. Raul Cesar Evangelista

**Co-orientadora:** Dra. Beatriz Stringhetti Ferreira Cury

Araraquara – SP

2011

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a DEUS por estar sempre presente em minha vida, trilhando meu caminho, me concedendo conquistas tão sonhadas.

Aos meus pais, Renato e Jussara, pelo amor incondicional e incentivo no decorrer de toda minha vida, por serem um exemplo que eu quero seguir para sempre.

Aos meus irmãos, Lidiane e Renato, por todo carinho, força e conselhos.

Em especial, meu agradecimento ao meu orientador, Prof. Dr. Raul Cesar Evangelista, pela oportunidade, orientação e incentivo ao meu crescimento profissional.

Em especial, meu agradecimento à minha co-orientadora Dra. Beatriz Stringhetti Ferreira Cury, pela amizade, confiança em meu trabalho, orientação e por estar sempre presente me incentivando.

À Profa. Dra. Ana Dóris de Castro pela orientação e dedicação.

Às minhas grandes amigas Natália Andrade, Taísa Félix e Samantha Kanai, pela amizade, força, incentivo e auxílio nos momentos de dificuldade.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (UNESP), especialmente aos colegas e técnicos de Laboratório, pela colaboração na realização de meus experimentos.

# SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	15
3. MATERIAIS E MÉTODOS	16
3.1 MATÉRIAS-PRIMAS	16
3.2 PRINCIPAIS EQUIPAMENTOS	16
3.3 MÉTODOS	17
3.3.1 <i>Análise granulométrica e morfológica</i>	17
3.3.2 <i>Análise de densidade</i>	17
3.3.2.1 <i>Índice de compressibilidade percentual</i>	18
3.3.3 <i>Análise de fluxo</i>	18
3.3.4 <i>Determinação do perfil de intumescimento</i>	19
3.3.5 <i>Obtenção dos comprimidos</i>	19
3.3.6 <i>Análise dos parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos</i>	20
3.3.7 <i>Curva Analítica</i>	21
3.3.8 <i>Estudo da liberação in vitro do fármaco</i>	21
3.3.9 <i>Análise dos mecanismos de liberação do fármaco</i>	22

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
4.1 Análise granulométrica e morfológica	23
4.2 Análise de densidade	27
4.2.1 <i>Determinação do índice de compressibilidade percentual</i>	28
4.3 Análise de fluxo/escoamento	29
4.4 Determinação do perfil de intumescimento	31
4.5 Obtenção dos comprimidos	34
4.6 Análise dos parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos	34
4.6.1 <i>Dimensões e variação de peso</i>	34
4.6.2 <i>Friabilidade</i>	36
4.6.3 <i>Dureza</i>	37
4.7 Determinação do espectro de absorção máxima da nimesulida	38
4.8 Curva Analítica da nimesulida	38
4.9 Estudo da liberação <i>in vitro</i> do fármaco	39
4.10 Análise dos mecanismos de liberação do fármaco	41
5. CONCLUSÃO	45
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fórmula estrutural da HPMC	10
Figura 2 – Fórmula estrutural da nimesulida	13
Figura 3 – Distribuição de tamanho de partículas de nimesulida e da mistura	25
Figura 4 – Fotomicrografia de partículas de HPMC	25
Figura 5 – Fotomicrografia de partículas de nimesulida	26
Figura 6 – Fotomicrografia de partículas de HPMC + nimesulida	26
Figura 7 – Taxa de intumescimento (%) da HPMC (A) e da mistura (B) em função do tempo (min)	33
Figura 8 – Gráfico de variação de peso dos comprimidos	35
Figura 9 – Curva analítica da nimesulida em meio tamponado pH 7,4	39
Figura 10 – Perfil de liberação da nimesulida	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características das partículas	23
Tabela 2 – Densidades aparentes médias bruta e compactada	28
Tabela 3 – Índice de Compressibilidade Percentual (IC%)	28
Tabela 4 – Ângulo de Repouso	30
Tabela 5 – Taxa de Escoamento	30
Tabela 6 – Perfil de Intumescimento	32
Tabela 7 – Dimensões e peso dos comprimidos	35
Tabela 8 – Friabilidade dos comprimidos	36
Tabela 9 – Dureza e Peso dos comprimidos	37
Tabela 10 – Absorbâncias médias das soluções de nimesulida	38
Tabela 11 – Perfil de dissolução da nimesulida em meio entérico	39
Tabela 12 – Porcentagem média de nimesulida liberada por comprimido	40
Tabela 13 – Cinética de liberação da nimesulida	42

## RESUMO

As inovações tecnológicas farmacêuticas, como o uso de polímeros para controlar a liberação do fármaco, criam possibilidades para uma melhor ação do fármaco no organismo, o que ocasiona um efeito terapêutico mais eficaz e um tratamento seguro para o paciente.

Neste trabalho, foram preparados e caracterizados comprimidos matriciais de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), contendo nimesulida como fármaco modelo para avaliação do desempenho como sistema de liberação controlada. A HPMC, um éster de celulose, é um polímero hidrofílico que sofre intumescimento, ou seja, absorve água e forma uma camada de gel controlando a liberação do fármaco.

A caracterização dos pós foi feita através de análise de granulometria e morfologia, análise da densidade, determinação do índice de compressibilidade, análise de escoamento/fluxo e determinação do perfil de intumescimento. Os comprimidos foram avaliados segundo seus parâmetros físicos de qualidade e testes de liberação *in vitro* de nimesulida a partir de comprimidos, além da análise dos mecanismos de liberação do fármaco por modelos matemáticos apropriados.

O conjunto de resultados mostrou que a mistura HPMC/Nimesulida exibiu características físicas satisfatórias (tamanho, forma, densidade e fluxo). O perfil de liberação demonstrou um efetivo controle da liberação do fármaco em meio entérico e apresentou maior correlação com os modelos matemáticos de Korsmeyer-Peppas e Weibull, indicando que a liberação da nimesulida ocorre através do relaxamento das cadeias poliméricas.

## ABSTRACT

The pharmaceutical innovations, such as the use of polymers to control drug release, create possibilities for a better action of the drug in the body, which causes a more effective therapeutic effect and a safer treatment for the patient.

In this work, were prepared and characterized matrix tablets of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) containing nimesulide as model drug to evaluate the performance as a controlled release system. HPMC, a cellulose ester, is a hydrophilic polymer that undergoes swelling, i.e., absorbs water and forms a gel layer controlling drug release.

The characterization of powders was performed by analysis of particle size and morphology, density, compressibility index determination, flow properties and determination of swelling profile. The tablets were evaluated according to their physical parameters of quality and to the *in vitro* release of nimesulide, as well as the analysis of the mechanisms of drug release by appropriate mathematical models.

The set of results showed that the HPMC/Nimesulide mixture exhibited satisfactory physical characteristics (size, shape, density and flow). The release profile demonstrated an effective control upon drug release in enteric environment and presented more correlation with Korsmeyer-Peppas' and Weibull's mathematical models, indicating that the release of nimesulide occurs through the relaxation of the polymer chains.

## 1. INTRODUÇÃO

O emprego das formas farmacêuticas sólidas convencionais destinadas ao tratamento de algumas patologias depara com uma série de exigências fisiológicas inerentes ao trato gastrointestinal (TGI) que podem ser consideradas obstáculos, comprometendo fármacos instáveis frente às variações de pH e resultando em baixa concentração do fármaco no local de ação (GUIMARÃES *et al.*, 2008).

Devido a essas inconveniências, devem ser estabelecidos longos regimes terapêuticos, além de doses relativamente elevadas, que podem ocasionar reações adversas aos pacientes e, muitas vezes, ineficácia do tratamento. Além desses fatores, os fármacos podem ser susceptíveis à ação de enzimas digestivas (GUIMARÃES *et al.*, 2008).

Os comprimidos, formas farmacêuticas mais empregadas na terapêutica por via oral, são formas sólidas compactadas que permitem a administração conveniente do fármaco, além de apresentarem custos de produção relativamente baixos (ANSEL *et al.*, 2000).

Um parâmetro que deve ser constantemente avaliado é a solubilidade do fármaco, uma vez que somente os fármacos dissolvidos nos líquidos gastrintestinais podem ser absorvidos, o que requer determinada hidrossolubilidade do fármaco. Fármacos com elevada solubilidade são liberados através do mecanismo de difusão, enquanto fármacos com baixa solubilidade são liberados, predominantemente, através do mecanismo de intumescimento ou erosão (STEINGRÄBER *et al.*, 2008).

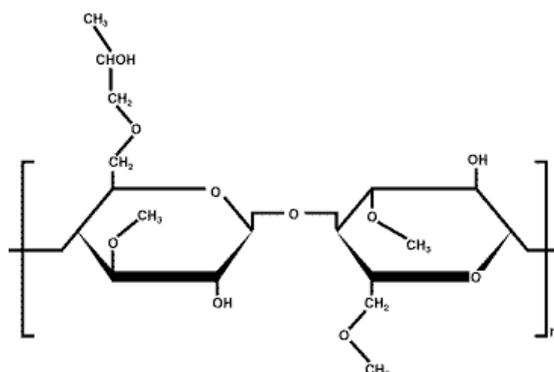
As inovações tecnológicas farmacêuticas têm criado possibilidades para melhorar a ação do fármaco em seu trajeto pelo organismo até chegar ao local de

ação, o que ocasiona um efeito terapêutico eficaz e um tratamento seguro para o paciente. Nesse sentido, o uso de polímeros para controlar a velocidade de liberação do fármaco tem sido objeto de importantes estudos.

Formulações de comprimidos matriciais contendo polímeros hidrofílicos intumescíveis têm sido empregadas com sucesso no controle da liberação de fármacos (CONTI *et al.*, 2007).

Os éteres da celulose são importantes representantes dessa classe de polímeros, por possuírem propriedades de intumescimento, serem atóxicos e apresentarem boas características de compressão (CONTI *et al.*, 2007). Esses polímeros são capazes de formar uma barreira de hidrogel na superfície do comprimido após sua hidratação. A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), cuja estrutura pode ser observada na Figura 1, é um derivado de celulose cuja característica mais importante, com relação à aplicação em sistemas de liberação controlada, é a sua capacidade de intumescimento/relaxamento, a qual exerce efeito pronunciado no controle da cinética de liberação do fármaco incorporado (LOPES *et al.*, 2005). Esta barreira impede a rápida liberação do fármaco, controlando a penetração de água, assim como a velocidade de liberação da substância ativa (GUIMARÃES *et al.*, 2008).

Figura 1 – Fórmula estrutural da HPMC



A ampla utilização de matrizes de HPMC desde a década de 1960 deve-se à existência de grande variedade deste polímero, que se classifica de acordo com a sua viscosidade e a proporção entre seus grupos substituintes metoxila e hidroxipropila. A HPMC é um éter, obtido pelo tratamento alcalino da celulose, através da reação com cloreto de metila e óxido de propileno (BALAN, 2006). O grau de hidratação deste polímero hidrossolúvel, portanto, depende de características físico-químicas, como massa molecular, grau de substituição e viscosidade (LOPES *et al.*, 2005). Além desses fatores, o polímero apresenta outras características favoráveis por ser atóxico e não-iônico, evitando assim problemas de compatibilidade (BALAN, 2006).

A capacidade de incorporar elevadas quantidades de substâncias ativas, a simplicidade, a rapidez e a economia da tecnologia de obtenção associada à possibilidade de fabricação de comprimidos matriciais por compressão direta, apresentando boas características de compressão sem necessidade de etapa prévia de granulação são, também, fatores favoráveis para sua utilização (LOPES *et al.*, 2005).

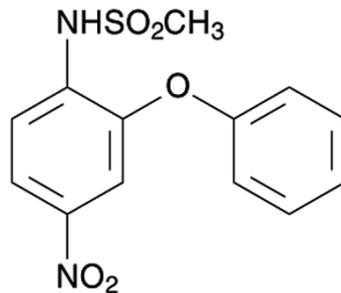
A erosão, a difusão e o intumescimento são os vários mecanismos pelos quais os sistemas matriciais podem controlar a liberação das substâncias ativas. A predominância de um destes mecanismos depende, invariavelmente, das propriedades do polímero empregado no sistema. De um modo geral, quando as estruturas matriciais entram em contato com o meio de dissolução (ou fluido biológico) podem manter sua estrutura aproximadamente constante ao longo de todo o processo de dissolução ou podem sofrer o fenômeno de intumescimento (“swelling”) e, posteriormente, de erosão (LOPES *et al.*, 2005).

O sistema matricial pode compreender uma mistura de fármaco, polímero hidrofílico, algum modificador de liberação, lubrificante e/ou deslizante. Em contato com a água, os componentes da matriz hidrofílica intumescem e formam uma camada hidratada. Esta, então, controla a difusão de água para seu interior e a consequente difusão do fármaco para o meio de dissolução através da camada hidratada, controlando a velocidade de liberação. A camada de matriz hidratada mais externa sofre erosão conforme se torna mais diluída, sendo que a velocidade de erosão depende da natureza do colóide. Os géis de colóide hidrofílico podem ser considerados uma rede de fibrilas poliméricas, as quais se interconectam. Nesse sistema, há uma fase contínua nos interstícios entre as fibrilas, pela qual o fármaco se difunde. A tortuosidade da via de difusão e a microviscosidade, bem como diversas interações no interior da fase contínua intersticial, regem a difusão do fármaco pela camada de gel hidratada e, conseqüentemente, sua liberação (COLLETT *et al.*, 2005).

A nimesulida (*N*-(4-nitro-2-fenoxifenil)metanossulfonamida), cuja estrutura química está apresentada na Figura 2, é um fármaco antiinflamatório não esteróide (AINE) com efeitos antiinflamatório, antipirético e analgésico associados à baixa toxicidade (SCHUCH *et al.*, 2007).

Quimicamente, a nimesulida pertence à classe das sulfonanilidas, sendo uma alquilssulfonamida, considerada protótipo da classe das metassulfonamidas, principalmente devido à potência antiinflamatória e ao perfil de segurança terapêutico. Apresenta-se como um ácido fraco de pKa 6,5, praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em etanol e facilmente solúvel em acetona (RUELA *et al.*, 2009).

Figura 2 – Fórmula estrutural da nimesulida



Os AINEs são fármacos inibidores específicos da enzima cicloxigenase (COX) e, conseqüentemente, inibidores da produção de prostaglandinas e tromboxanos (MAZZARINO *et al.*, 2007).

A COX transforma o ácido araquidônico, lipídio presente nas células, em mediadores prostanóides. Há dois tipos, a COX-1, enzima constitutiva presente em quase todos os tecidos, e a COX-2, enzima induzida localmente por citocinas produzidas por leucócitos em resposta a danos ou invasão microbiana.

A COX-2 é essencialmente, mas não exclusivamente, inflamatória, uma vez que existem tecidos que a produzem em baixas concentrações, como o renal, o pulmonar e o cerebral. Entretanto, possui papel importante na geração da inflamação por produzir os mediadores prostanóides pró-inflamatórios, como algumas prostaglandinas e leucotrienos (SCHUCH *et al.*, 2007).

A nimesulida, por possuir efeitos antiinflamatório, analgésico e antipirético, é utilizada atualmente e bem tolerada pelo organismo em patologias inflamatórias crônicas (RODRIGUES *et al.*, 2007). É indicada no tratamento de estados febris, processos inflamatórios relacionados com a liberação de prostaglandinas como

osteoarticulares, musculoesqueléticos e doenças artríticas, e como analgésico em cefaléias, mialgias e no alívio da dor pós-operatória (MAZZARINO *et al.*, 2007).

É amplamente comercializada em formas farmacêuticas orais, como comprimidos, comprimidos dispersíveis, gotas, granulados e suspensões. Reduzem a incidência de efeitos indesejáveis associados à inibição da COX tipo 1 fisiológica, como as irritações gastrointestinais, uma vez que essa enzima tem a função mucoprotetora.

## **2. OBJETIVOS**

Preparação e caracterização de comprimidos matriciais de HPMC, contendo nimesulida como fármaco modelo.

Avaliação do desempenho como sistema de liberação controlada, por meio de ensaios de dissolução *in vitro* e análise do mecanismo de liberação do fármaco.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 PRINCIPAIS MATÉRIAS-PRIMAS

- Nimesulida - Lote: NM/3680308, teor 99,2% (Henrifarma);
- Hidroxipropilmetilcelulose (Henrifarma);
- Água purificada (Milli Q);
- Polissorbato 80 (Merck Chemicals).

#### 3.2 PRINCIPAIS EQUIPAMENTOS

- Agitador Magnético (Multimatic 9S - JP Selecta);
- Balança analítica (Mettler);
- Peagômetro (Quimis Q-400 M2);
- Estufa com circulação de ar (FABBE);
- Máquina de comprimir de excêntrico (Korsh);
- Micrômetro digital (Mitutoyo);
- Volúmetro de compactação (Erweka SVW 12);
- Dispositivo para determinação de intumescimento segundo Enslin;
- Durômetro (Schleuniger Pharmatron modelo 6D);
- Friabilômetro (Ética modelo 300);
- Estação de dissolução (HANSON STATION SR8- PLUS);
- Espectrofotômetro UV-VIS (Hewlett Packard - Kayak XA);
- Microscópio-estereoscópio (Leica MZAPO).

### 3.3. MÉTODOS

#### 3.3.1 *Análise granulométrica e morfológica*

A análise de distribuição granulométrica e forma das partículas de HPMC, nimesulida e mistura HPMC/Nimesulida foi realizada em estereoscópio, através da digitalização de imagem em computador, utilizando programa analisador de imagem.

Os parâmetros utilizados na avaliação do tamanho e da forma das partículas foram diâmetro de Feret a 0° e circularidade, respectivamente. Calculou-se a média e o desvio padrão dos resultados obtidos a partir da análise de 200 partículas.

As amostras foram dispostas sobre lâminas, sem sobreposição de lamínulas, e as imagens captadas com aumento de 40x utilizando lupa.

#### 3.3.2 *Análise de densidade*

As densidades aparentes bruta e compactada dos sistemas sólidos foram determinadas, indiretamente, através das medidas de seus volumes aparentes.

Para a determinação da densidade aparente bruta, as amostras de HPMC, nimesulida e mistura HPMC/Nimesulida foram colocadas livremente em uma proveta de 25 mL e massas correspondentes de pó foram precisamente pesadas.

Em seguida, a proveta foi inserida no volúmetro de compactação e submetida a séries de 1250 batimentos até que a redução de volume fosse inferior a 2% em relação à leitura anterior. As densidades aparentes bruta e compactada foram calculadas através das seguintes equações (CASTRO *et al.*, 2003).

$$d_b = \frac{m}{V_b} \quad \text{e} \quad d_c = \frac{m}{V_c}$$

(Equação 1)

Onde  $V_b$  = volume bruto;  $V_c$  = volume compactado;  $d_b$  = densidade bruta;  $d_c$  = densidade compactada.

Foram determinadas as densidades da HPMC, da nimesulida e da mistura HPMC/fármaco em quintuplicata.

### 3.3.2.1 Determinação do índice de compressibilidade percentual

O Índice de Compressibilidade (%) foi calculado a partir dos valores das densidades aparentes bruta e compactada, através da equação a seguir:

$$IC\% = \left( \frac{d_c - d_b}{d_c} \right) \times 100$$

(Equação 2)

### 3.3.3 Análise de fluxo

As características de escoamento da HPMC e da mistura HPMC/Nimesulida foram analisadas através da avaliação do ângulo de repouso e da taxa de fluxo dos materiais.

A altura e o diâmetro do cone resultante são medidos e o ângulo de repouso é calculado a partir da equação a seguir, que fornece o valor da tangente do ângulo (ANSEL, *et al.*, 2000), o qual foi convertido para o valor do ângulo.

$$\tan \alpha = h/r$$

(Equação 3)

Em que: h = altura do cone (cm), r = raio do cone (cm).

A taxa de escoamento foi determinada a partir do tempo de fluxo de determinada massa de cada amostra. Todas as análises foram realizadas em quintuplicata.

### **3.3.4 Determinação do perfil de intumescimento**

A capacidade de intumescimento das amostras de HPMC e da mistura HPMC/fármaco foi determinada em dispositivo de Enslin, em intervalos de intervalos de tempo pré-determinados. Para os ensaios, foram utilizadas 0,1g das amostras e o volume de água absorvido foi determinado em 1, 2, 5, 10, 20, 60, 90, 120 e 150 min. Os ensaios foram realizados em triplicata e os resultados expressos em porcentagem de água absorvida em relação à massa inicial da amostra (VOIGT, 2000) de acordo com a equação a seguir.

$$\%I = V/m \quad \text{(Equação 4)}$$

Onde: %I é a porcentagem de intumescimento, V (mL) é o volume de meio absorvido e m (g) é a massa inicial da amostra.

### **3.3.5 Obtenção dos comprimidos**

Os comprimidos contendo aproximadamente 100mg de HPMC e 250mg de fármaco foram obtidos por compressão direta, em máquina de comprimir de excêntrico (Korsh, EKO) com força de compressão suficiente para a obtenção de compactos mecanicamente resistentes. Os comprimidos foram obtidos manualmente a partir de uma mistura de 100mg de nimesulida e 250mg de HPMC. Em seguida, o material foi cuidadosamente introduzido na câmara de compressão da comprimitriz, utilizando conjunto de matriz e punções planos de 10 mm de diâmetro.

### 3.3.6 Análise dos parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos

#### *Dimensões:*

O diâmetro e a espessura dos comprimidos (n=20) foram determinados com auxílio de micrômetro digital (*Mitutoyo*<sup>®</sup>, precisão de 0,001 mm).

#### *Varição de peso:*

De acordo com o que preconiza a Farmacopéia (USP 30, 2007), foram pesados 20 comprimidos, determinados o peso médio e desvio-padrão e os limites de variação foram avaliados.

#### *Friabilidade:*

Um conjunto de 20 comprimidos limpos foi precisamente pesado e submetido a 100 rotações em friabilômetro tipo Roche, durante um período de 4 minutos. No final do teste, os comprimidos foram novamente limpos e precisamente pesados. A friabilidade (%) foi determinada a partir da diferença entre as massas inicial e final dos comprimidos (USP 30, 2007).

#### *Dureza:*

Foi determinada a força radial necessária para fraturar o comprimido (n=30), a qual expressa a dureza de comprimidos. Os resultados foram expressos em Newton (N) (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

### 3.3.7 Curva Analítica

Foram preparadas soluções de nimesulida em meio tamponado pH 7,4 adicionado de Polissorbato 80 (2,0%) de valores de concentração 15; 17,5; 20; 22,5; 25; 30; 35 e 40µg/mL para a construção da curva de calibração.

O espectro de absorção máximo foi obtido através de varredura com a solução mais concentrada por espectrofotometria na região do UV entre 200 a 450nm para a realização das análises quantitativas do fármaco.

### 3.3.8 Estudo da liberação *in vitro* do fármaco

Os ensaios de dissolução, para determinação do perfil de liberação do fármaco, foram realizados com comprimidos contendo 250mg de HPMC e 100mg de nimesulida.

Foram utilizados 900 mL de tampão fosfato pH 7,4 como forma de simular o meio entérico, adicionados de tensoativo (Polissorbato 80 – 2,0%) e a temperatura foi mantida a  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Foi utilizado o dispositivo 1 (cesto) e velocidade de agitação de 50 rpm. Nos últimos 30 minutos de ensaio foi utilizada a velocidade de 150 rpm, a fim de induzir o esgotamento do comprimido (USP 33, 2010). Este teste foi baseado na monografia de comprimidos de diclofenaco de sódio, não sendo específico para nimesulida.

Durante o ensaio, alíquotas de 5 mL foram coletadas em intervalos de tempo de 1, 3, 5, 15, 18, 20, 22, 24 e 24,5 horas e a reposição, com o mesmo volume de meio à mesma temperatura, foi realizada imediatamente.

Os ensaios foram realizados em triplicata.

### **3.3.9 *Análise dos mecanismos de liberação do fármaco***

Os mecanismos de liberação do fármaco a partir das respectivas formas farmacêuticas foram analisados, aplicando-se, aos perfis de liberação, equações representativas de modelos cinéticos, tais como, de ordem zero, de primeira ordem, de Higuchi, de Hixson-Crowell, de Baker-Lonsdale, de Korsmeyer-Peppas e de Weibull. Esse estudo possibilita o entendimento do processo de dissolução e liberação do fármaco, além de ser ponto de partida para o delineamento de novas formulações, visando obter outros perfis de liberação do fármaco.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Análise granulométrica e morfológica

As partículas de HPMC, nimesulida e da mistura HPMC/nimesulida foram avaliadas através de fotomicrografias, as quais são exibidas nas Figuras 4, 5 e 6. A partir dessas fotomicrografias, as partículas digitalizadas foram analisadas em computador utilizando o programa analisador de imagem *Motic Images Advances* 3.2. Nesta análise, os parâmetros analisados foram o diâmetro de Feret a 0° e a circularidade de 200 partículas e os valores são expressos na Tabela 1.

Tabela 1 – Características das partículas

	<b>Diâmetro Médio (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Circularidade</b>
<b>HPMC</b>	37,404 $\pm$ 1,073	0,701 $\pm$ 0,019
<b>Nimesulida</b>	30,516 $\pm$ 0,919	0,689 $\pm$ 0,018
<b>HPMC/Nimesulida</b>	22,910 $\pm$ 0,590	0,662 $\pm$ 0,016

Com relação à forma, a amostra apresenta maior característica esférica quando os valores de circularidade estão mais próximos de 1. Dessa forma, conseqüentemente, quanto mais o valor se afastar de 1, mais irregular deverá ser a forma da partícula (STANIFORTH, 2005). Pela análise dos valores médios de circularidade e das Figuras 4, 5 e 6, observa-se que as partículas apresentam certa irregularidade de forma.

A caracterização do tamanho das partículas foi avaliada pela medição do diâmetro segundo Feret a 0°, que é a distância entre duas linhas paralelas, tangentes à partícula na direção horizontal. Nesta técnica, observam-se diretamente as partículas, avaliando-se a sua dimensão através da sua imagem bidimensional (BARBER, 1993).

Com relação ao diâmetro das partículas, o polímero e o fármaco apresentam valores médios semelhantes. O desvio-padrão apresentou-se baixo, indicando homogeneidade de tamanho entre as partículas.

As partículas que apresentaram menores valores de diâmetro e de desvio-padrão foram partículas da mistura HPMC/nimesulida, observando-se que quase 60% das partículas apresentaram valores de 12 a 22 $\mu$ m de acordo com a Figura 3. Isto demonstra maior homogeneidade de tamanho, o que resulta em uma faixa de distribuição mais estreita (CURY, 2005).

Observa-se, dessa forma, que certa homogeneidade na distribuição ocorreu, provavelmente, devido à redução de tamanho durante a pulverização da nimesulida com a HPMC. Isto pode ser comprovado observando-se a distribuição de tamanho de partículas apresentada na Figura 3, onde os perfis de distribuição evidenciam que a mistura apresenta partículas menores que as partículas do fármaco isolado.

Figura 3 – Distribuição de tamanho de partículas de nimesulida e da mistura

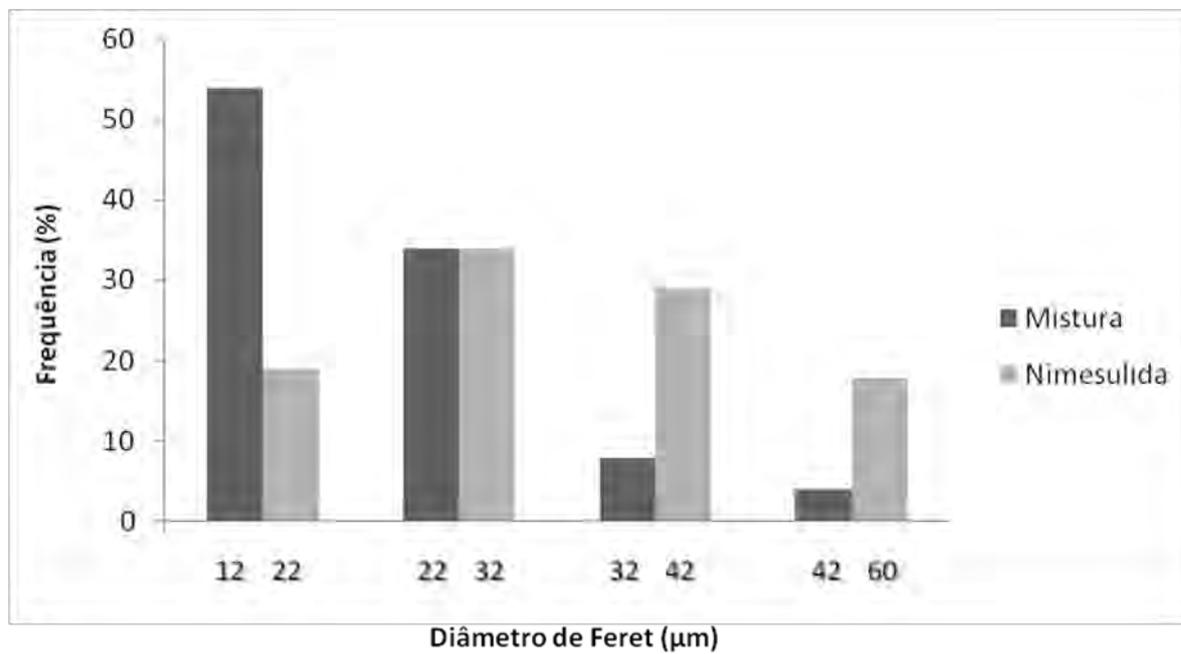


Figura 4 – Fotomicrografia de partículas de HPMC

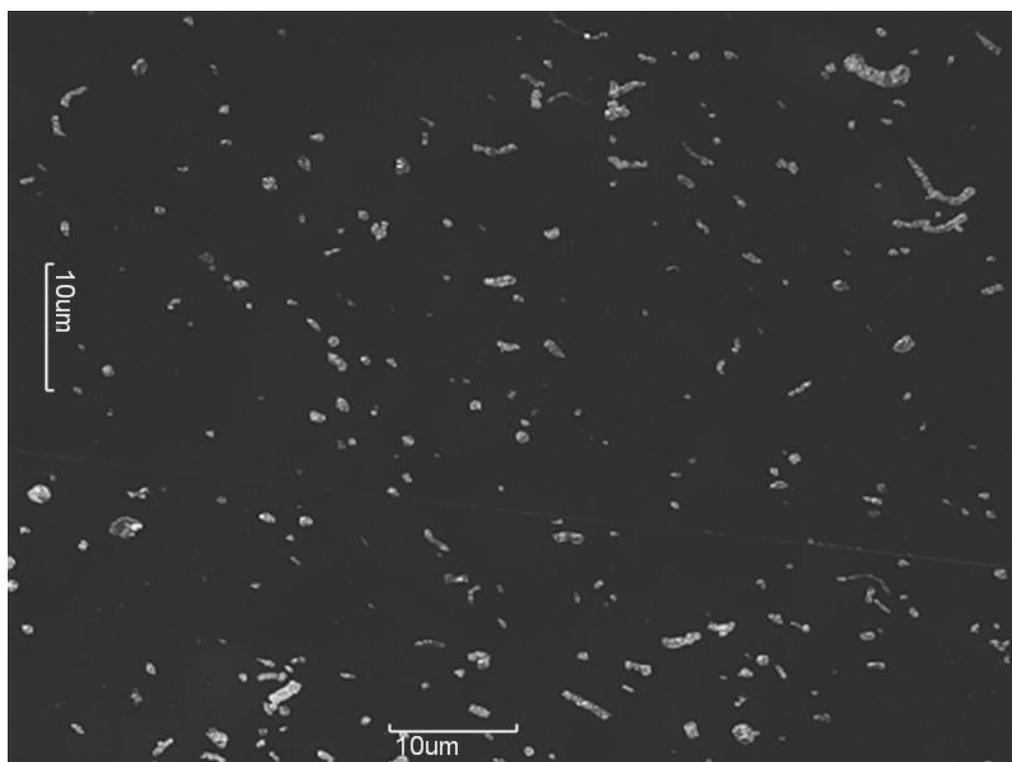


Figura 5 – Fotomicrografia de partículas de nimesulida

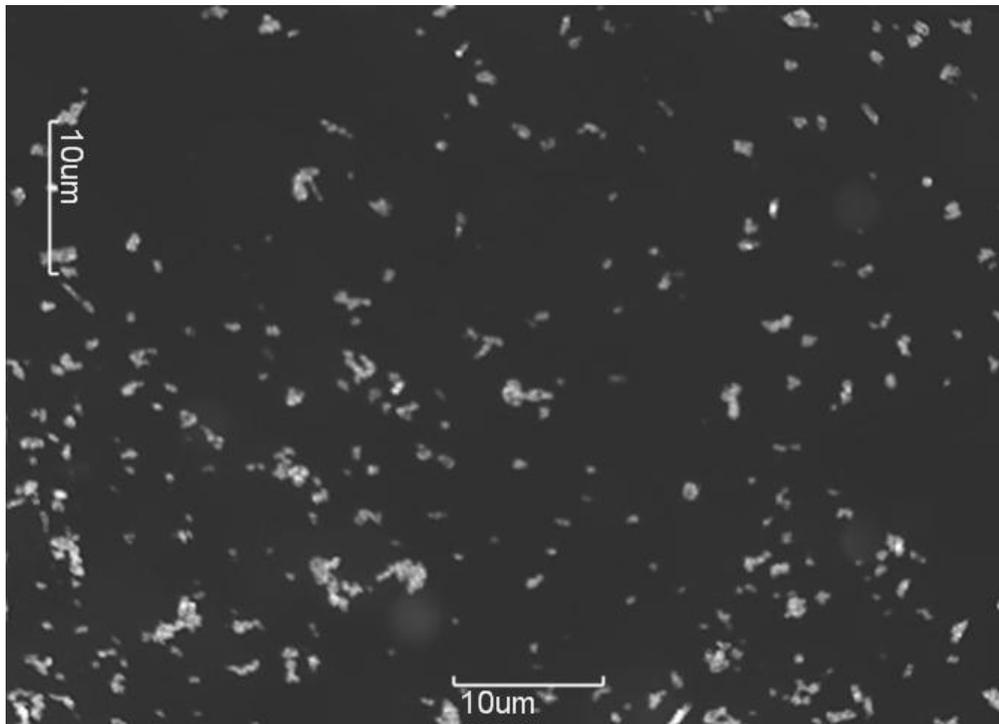
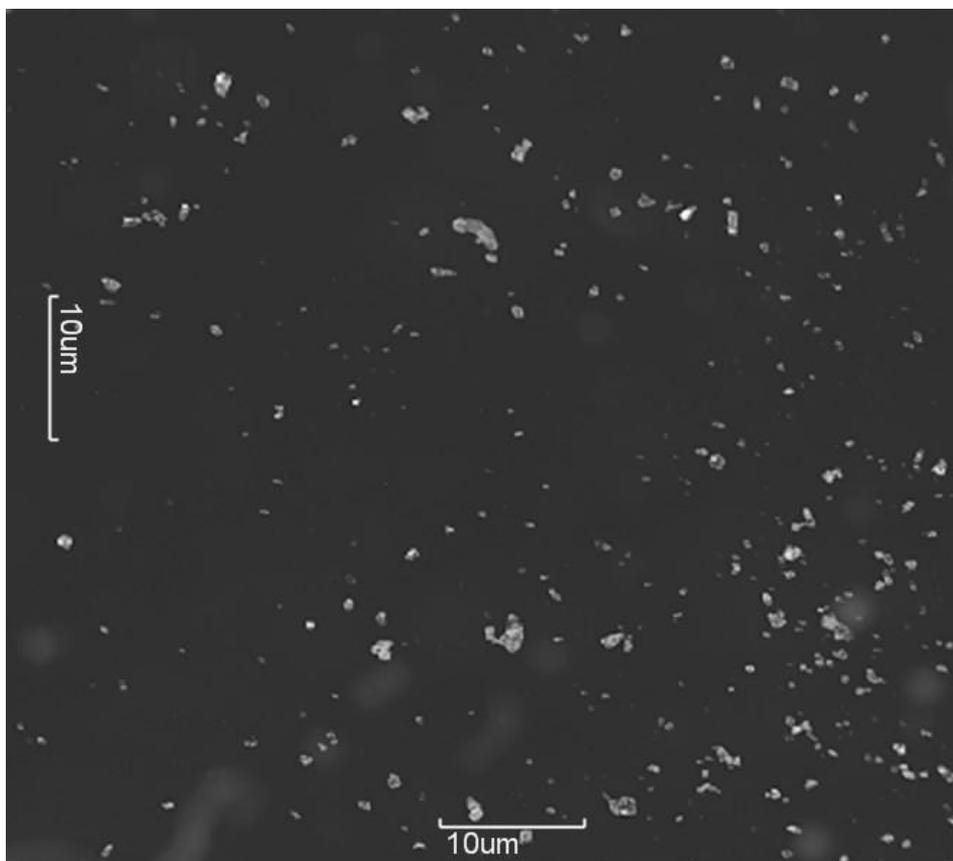


Figura 6 – Fotomicrografia de partículas de HPMC + nimesulida



## 4.2 Análise de densidade

A densidade das partículas exerce influência no fluxo de pós devido à contribuição da força gravitacional e de superfície, de forma que pós com maior densidade geralmente têm melhores características de fluxo (STANIFORTH, 2005; TIMOTHY *et al.*, 2003). Misturas para produção de comprimidos por compressão direta quando pouco densas, podem apresentar problemas de segregação dos componentes, ocasionando perda de uniformidade de conteúdo, além de problemas de ordem tecnológica como *capping* e laminação (SAUSEN, 2007).

O volume aparente de um pó é a soma do volume ocupado pelas suas partículas com o volume de ar intersticial. É influenciado pela forma e dimensão das partículas constituintes do pó (ANSEL *et al.*, 2000).

As densidades aparentes bruta e de compactação, ao contrário da densidade real, sofrem influência de fatores como granulometria, forma e superfície das partículas, além de fenômenos como atrito (SAUSEN, 2007).

As médias das densidades aparentes bruta e compactada das amostras de HPMC, nimesulida e mistura estão apresentadas na Tabela 2. Pode-se observar que a mistura possui densidade maior do que o polímero, mas inferior à do fármaco.

Tabela 2 – Densidades aparentes médias bruta e compactada

	HPMC	Nimesulida	Mistura HPMC/Nimesulida
$d_b$ (g/mL)	0,373 ± 0	0,415 ± 0,025	0,388 ± 0,027
$d_c$ (g/mL)	0,490 ± 0,005	0,551 ± 0,005	0,505 ± 0,001

#### 4.2.1 Determinação do índice de compressibilidade percentual

Este índice avalia a importância relativa das interações interparticulares. Em um pó de fluxo livre, tais interações são geralmente menos significativas. Em um pó de fluxo ruim há, frequentemente, uma maior interação interpartículas, e uma maior diferença entre a densidade aparente bruta e compactada será observada. Essa diferença é refletida no Índice de compressibilidade (USP 30, 2007), que é calculado para as amostras e apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 – Índice de Compressibilidade Percentual (IC%)

Substância	IC%
HPMC	23,88
Nimesulida	24,68
HPMC/Nimesulida	23,17

Observando-se os dados da Tabela 3, pode-se notar que as amostras de HPMC, nimesulida e HPMC/Nimesulida apresentaram índice de compressibilidade

percentual semelhantes. Os pós cujo índice de compressibilidade percentual (IC%) é inferior a 15%, apresentam boas características de compressão, ao contrário dos pós em que o valor é superior a 25% (WANCZINSKI *et al.*, 2002). No caso, nenhuma das amostras apresentou valor superior a 25%, indicando características razoáveis de compressão.

### 4.3 Análise de Fluxo/escoamento

O ângulo de repouso e a taxa de escoamento são parâmetros utilizados para se avaliar a capacidade de fluxo de um material. Dessa forma, é possível analisar os efeitos de coesão e de fricção entre as partículas de um pó (AULTON, 2005).

A determinação do ângulo de repouso é uma técnica relativamente simples para estimar as propriedades de fluxo de um pó. Essas propriedades podem ser determinadas com facilidade, permitindo que um pó escoe através de um funil e caia livremente sobre uma superfície plana, formando uma pilha cônica.

Os pós com baixo ângulo de repouso fluem livremente e os com alto ângulo de repouso fluem com dificuldade. Vários fatores, incluindo a forma e o tamanho das partículas, determinam as propriedades de fluxo dos pós. Partículas muito pequenas não fluem tão livremente quanto as grandes (ANSEL *et al.*, 2000).

Em geral, as partículas apresentando tamanho na faixa de 250 a 2000  $\mu\text{m}$  fluem livremente se a sua forma for adequada. Partículas apresentando tamanho na faixa de 75 a 250  $\mu\text{m}$  podem fluir livremente ou não, dependendo da sua forma e de outros fatores. Aquelas menores que 100  $\mu\text{m}$  exibem dificuldades de fluxo (ANSEL *et al.*, 2000).

Os valores médios obtidos de ângulo de repouso e taxa de escoamento para as amostras de HPMC e mistura são apresentados nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Ângulo de Repouso

	<b>Ângulo de Repouso (°)</b>	
	HPMC	Mistura
<b>Média</b>	24,81°	28,91°
<b>Desvio-Padrão</b>	0,078	1,350

Tabela 5 – Taxa de escoamento

	<b>Taxa de escoamento (g/s)</b>	
	HPMC	Mistura
<b>Média</b>	3,624	1,031
<b>Desvio-Padrão</b>	0,909	0,135

Valores de ângulo de repouso abaixo de 20° indicam excelente fluxo, valores entre 20-30° são indicativos de bom fluxo do material. Já valores entre 30-34° indicam fluxo razoável. No entanto, valores de ângulos superiores a 40° indicam fluxo deficiente e, dessa forma, deve-se ajustar a formulação objetivando melhorar o fluxo dos pós. Um exemplo é adicionando um deslizante à formulação (AULTON, 2005).

A Tabela 4 mostra que tanto as amostras de HPMC quanto as amostras da mistura apresentaram valores entre 20-30°, caracterizando um fluxo livre e boa compressibilidade dos materiais investigados, embora a HPMC apresente taxa de escoamento superior à mistura.

#### 4.4 Determinação do perfil de intumescimento

Em sistemas de liberação baseados em hidrogéis é determinada pelo grau de entrelaçamento das cadeias poliméricas e pelo tamanho dos poros. Dessa forma, a taxa de intumescimento é um parâmetro muito importante, pois tem grande influência sobre a propriedade de transporte de fármacos (HAMIDI *et al.*, 2008; KIM *et al.*, 2009).

A taxa de intumescimento é influenciada pela estrutura da rede polimérica, hidrofília e grau de reticulação. A afinidade do sistema pela água é devido à presença de grupos hidrofílicos, tais como -OH, -CONH e -SO<sub>3</sub>H na sua estrutura. Graças à contribuição desses grupos, o polímero é hidratado em graus diferentes, dependendo da natureza do ambiente aquoso (HAMIDI *et al.*, 2008; KIM *et al.*, 2009).

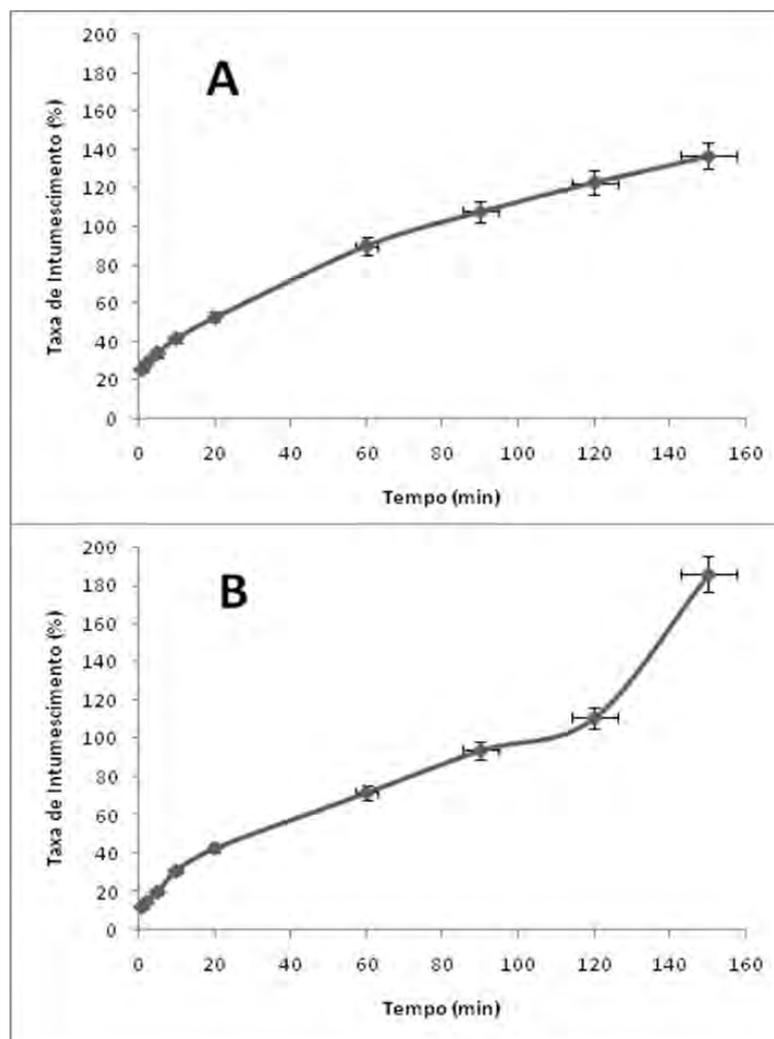
Em sistemas intumescíveis, a liberação do fármaco ocorre quando há absorção de água, intumescimento da matriz e difusão do fármaco através da região gel formada para meio de dissolução (EFENTAKIS *et al.*, 1997; DANCKWERTS, FASSIHI, 1991). Tanto a entrada de água no sistema quanto a velocidade de liberação do fármaco são controlados pela barreira gel na superfície do comprimido.

Os valores médios de porcentagem de intumescimento das amostras de HPMC e mistura (HPMC + nimesulida) estão apresentados na Tabela 6. O perfil de intumescimento das amostras é apresentado na Figura 7.

Tabela 6 – Perfil de Intumescimento

<b>Intumescimento (%)</b>		
<b>Tempo</b>	<b>HPMC</b>	<b>Mistura</b>
1min	26%	12%
2min	29%	15%
5min	34%	20%
10min	42%	31%
20min	53%	43%
1h00	90%	72%
1h30	108%	94%
2h00	123%	111%
2h30	137%	186%

Figura 7 – Taxa de intumescimento (%) da HPMC (A) e da mistura (B) em função do tempo (min)



A partir da análise da Figura 7 e Tabela 6, observa-se que a HPMC apresenta maior porcentagem de intumescimento ao início do experimento comparado à mistura. No entanto, em longo prazo, a mistura intumesce mais do que a HPMC, apresentando maior índice de hidratação. Isso ocorre porque o intumescimento das matrizes de HPMC pode ser atribuído à ruptura das ligações de hidrogênio entre as cadeias do polímero (FYFE, BLAZED, 1997). A água insere-se nas ligações de

hidrogênio existentes entre as cadeias poliméricas adjacentes e, dessa forma, as forças de interação entre as cadeias poliméricas diminuem.

Já na mistura, há partículas de fármaco não intumescíveis, reduzindo um pouco essa brusca hidratação. O polímero colabora, entretanto, para o intumescimento do sistema de forma prolongada, como pode ser observado na Figura 7.

#### **4.5 Obtenção dos comprimidos**

O processo de compressão direta envolve duas operações sequenciais: mistura de pós de nimesulida e HPMC e posterior compressão. Esse processo reduz custos, proporcionando um grande impacto nos lucros referentes à produção. Além disso, tem a vantagem de eliminar o processo de granulação úmida, de forma que aumenta a estabilidade de fármacos degradáveis em decorrência do umedecimento e exposição ao calor. Entretanto, a compressão direta necessita de uma avaliação crítica das matérias-primas envolvidas, das propriedades de fluxo das misturas de pós e dos efeitos variáveis na formulação da compressibilidade.

#### **4.6 Análise dos parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos**

##### *4.6.1 Dimensões e variação de peso*

A dose individual de fármaco depende do tamanho do comprimido. Mediante a determinação do peso individual, obtém-se a informação sobre a homogeneidade por unidade.

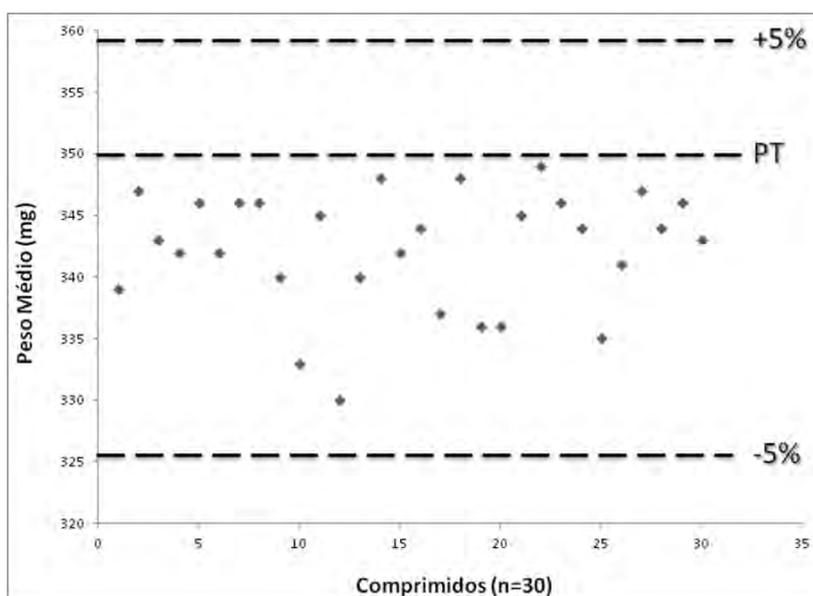
Os resultados das dimensões e peso dos comprimidos estão expressos na Tabela 7.

Tabela 7 – Dimensões e peso dos comprimidos

Comprimidos	Diâmetro (mm)	Espessura (mm)	Peso (mg)
<b>Média</b>	10,0955	4,483	342,8
<b>Desvio-Padrão</b>	0,025	0,023	4,24
<b>Peso +5%</b>	359,94mg		
<b>Peso -5%</b>	325,66mg		

A variação de peso dos comprimidos, com relação ao PT (peso teórico) equivalente a 350mg, manteve-se dentro dos limites descritos na Farmacopéia Americana (< 5,0%), já que os valores mínimo e máximo de peso permitidos seriam de 325,66mg e 359,94mg, respectivamente (USP 30, 2007).

Figura 8 – Gráfico de variação de peso dos comprimidos



A baixa variação de peso dos comprimidos era esperada já que foi realizado o enchimento manual da câmara de compressão.

#### 4.6.2 Friabilidade

Friabilidade é a falta de resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica (STULZER *et al.*, 2007).

A diferença entre o peso inicial e o final dos comprimidos representa a friabilidade em função da porcentagem de pó perdido. Consideram-se aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,0% do seu peso (USP 30, 2007). Para cálculo da porcentagem de friabilidade não são considerados os comprimidos lascados ou que se separam em duas camadas.

O resultado para a friabilidade de 20 comprimidos por 4 minutos, equivalente a 100 rotações (25rpm), está representado na Tabela 8.

Tabela 8 – Friabilidade dos comprimidos

	<b>P<sub>inicial</sub> (g)</b>	<b>P<sub>final</sub> (g)</b>	<b>Varição</b>
<b>Média</b>	6,889	6,679	3,06%

A friabilidade determinada para os comprimidos testados foi superior a 1,0%, não atendendo às especificações farmacopeicas.

### 4.6.3 Dureza

Dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade.

Os valores médios de dureza e respectivos pesos médios obtidos para 30 comprimidos estão expressos na Tabela 9.

Tabela 9 – Dureza e Peso dos comprimidos

	<b>Dureza (N)</b>	<b>Peso (mg)</b>
<b>Média</b>	39,2	342,33
<b>Desvio-Padrão</b>	2,121	0,0028
<b>Peso +5%</b>	359,40	
<b>Peso -5%</b>	325,18	

Os comprimidos devem ser suficientemente duros para resistir à quebra durante o acondicionamento, o transporte ou a manipulação do produto, devendo ser, ao mesmo tempo, capazes de se dissolver ou se desintegrarem nos fluidos biológicos após a administração (ANSEL *et al.*, 2000).

O valor médio de dureza (39,2N) para os comprimidos está acima de 30N, como preconizado pelas especificações farmacopéicas (USP 30, 2007) e, portanto, atende às especificações.

#### 4.7 Determinação do espectro de absorção máxima da nimesulida

O espectro de absorção da nimesulida em meio tamponado pH 7,4 adicionado de Polissorbato 80 (2,0%) foi obtido por espectrofotometria na região do UV. O pico de absorção máxima foi obtido em 398nm. Este pico foi selecionado para a realização das análises quantitativas do fármaco.

#### 4.8 Curva Analítica da nimesulida

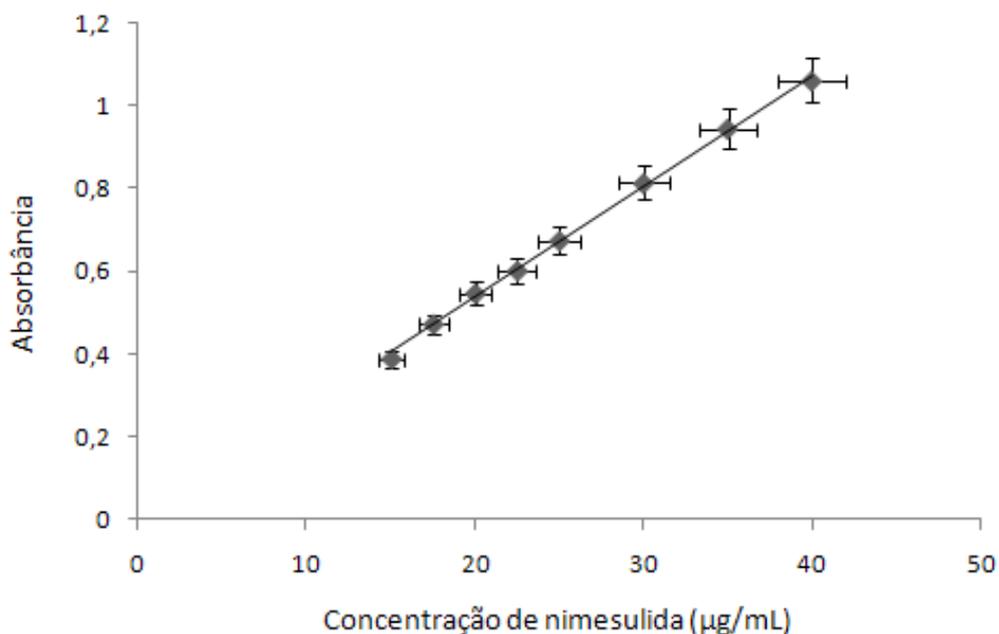
A curva analítica em meio tamponado (tampão fosfato) pH 7,4 foi determinada utilizando diferentes concentrações de nimesulida, sendo a curva linear em concentrações de 15; 17,5; 20; 22,5; 25; 30; 35 e 40 µg/mL.

Os valores de absorbância estão expressos na Tabela 10. A regressão linear da curva analítica, apresentada na Figura 9, forneceu a equação de reta:  $y = 0,0269193x - 0,00181737$  e o coeficiente de correlação  $r^2 = 0,998494$ .

Tabela 10 – Absorbâncias médias das soluções de nimesulida

Concentração de nimesulida (µg/mL)	Absorbâncias Médias
15	0,38741 ± 0,002
17,5	0,47184 ± 0,021
20	0,54626 ± 0,026
22,5	0,60123 ± 0,010
25	0,67418 ± 0,020
30	0,81421 ± 0,005
35	0,94611 ± 0,013
40	1,06267 ± 0,017

Figura 9 – Curva analítica da nimesulida em meio tamponado pH 7,4



#### 4.9 Estudo da liberação *in vitro* do fármaco

O estudo da liberação *in vitro* da nimesulida foi realizado a partir da análise do perfil de dissolução do fármaco em meio entérico simulado representado por tampão fosfato pH 7,4.

Tabela 11 – Perfil de dissolução da nimesulida em meio entérico

Tempo (h)	Média das Absorbâncias e Desvio-Padrão
1	0,18172 ± 0,024
3	0,30948 ± 0,032
5	0,40622 ± 0,038
15	0,88626 ± 0,029
18	1,02546 ± 0,053
20	0,55009 ± 0,015
22	0,56902 ± 0,025
24	0,60780 ± 0,022
24,5	0,65406 ± 0,040

Os valores de absorvância para cada comprimido, correspondentes para cada tempo, originam as quantidades de nimesulida liberada, considerando-se que a partir de 20 horas foram feitas diluições 1:1 das amostras. Estes valores podem ser obtidos considerando-se a equação da reta da curva analítica como valor de absorvância originando, para cada tempo, as porcentagens de liberação de nimesulida que são apresentadas na Tabela 12.

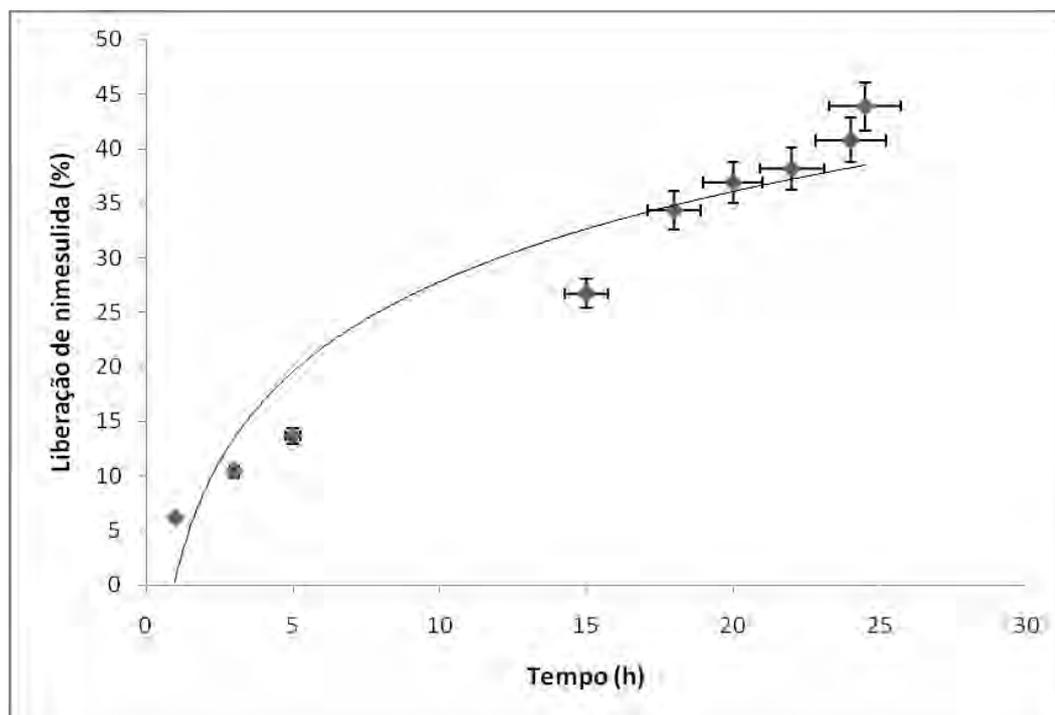
$$y = 0,0269193x - 0,00181737$$

Tabela 12 – Porcentagem média de nimesulida liberada por comprimido

<b>Tempo (h)</b>	<b>Média de liberação de nimesulida (%)</b>
1	6,14 ± 0,840
3	10,41 ± 1,065
5	13,64 ± 1,033
15	29,70 ± 1,134
18	34,35 ± 1,894
20	36,90 ± 0,883
22	38,17 ± 1,805
24	40,76 ± 1,757
24,5	43,86 ± 2,092

Os perfis de liberação dos comprimidos de nimesulida e HPMC estabelecidos a partir dos dados percentuais de liberação do fármaco em função do tempo são apresentados na Figura 10.

Figura 10 – Perfil de liberação da nimesulida



A HPMC é um polímero hidrofílico que possui capacidade de intumescimento/relaxamento, através da camada gelatinosa formada na superfície do comprimido após a hidratação, a qual exerce um importante efeito no controle da cinética de liberação do fármaco incorporado, impedindo a rápida liberação deste, controlando a penetração de água. Essa camada gel possui elevada viscosidade devido ao entrelaçamento das cadeias lineares, o que retarda a liberação do fármaco (GUIMARÃES *et al.*, 2008) causando, assim, a reduzida taxa de liberação da nimesulida, com média de 43% de fármaco liberado em 24h.

#### 4.10 Análise dos mecanismos de liberação do fármaco

A interpretação quantitativa dos valores obtidos nos ensaios de dissolução é facilitada pela utilização de uma equação genérica, que traduz matematicamente a curva de dissolução em função de alguns parâmetros relacionados com a forma

farmacêutica. O tipo de fármaco, a sua forma polimórfica, cristalinidade, tamanho de partícula, solubilidade e quantidade incorporada na forma farmacêutica podem influenciar a cinética de liberação (SALOMON, DOELKER, 1980).

O tratamento dos dados de liberação através de modelos matemáticos apropriados pode fornecer importantes informações sobre os processos físicos e químicos envolvidos na liberação do fármaco a partir de uma matriz polimérica (MANADAS *et al.*, 2002; GBURECK *et al.*, 2008). Dessa forma, a dissolução do fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida pode ser descrita por vários modelos cinéticos (ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Hixson-Crowell, Baker-Lonsdale, Weibull e Korsmeyer-Peppas) (COSTA & LOBO, 2001; MARTÍNEZ *et al.*, 2009). Os valores da cinética de liberação da nimesulida estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 – Cinética de liberação da nimesulida

<b>MODELOS MATEMÁTICOS</b>	<b><math>r^2</math> ajustado</b>	<b>Expoente de liberação</b>
Korsmeyer-Peppas	<b>0,9972</b>	1,85
Higuchi	0,9719	-
Hixson-Crowell	0,9631	-
Primeira ordem	0,9712	-
Weibull	<b>0,9972</b>	0,97

O modelo de Weibull relaciona exponencialmente a fração do fármaco liberado,  $M_t/M_\infty$ , em função do tempo  $t$  (Equação 5) (MARTÍNEZ *et al.*, 2009) e deve

ser aplicado aos dados dos primeiros 63,2% de liberação do fármaco (COSTA & LOBO, 2001; MANADAS *et al.*, 2002).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-at^b) \quad (\text{Equação 5})$$

onde  $a$  é 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 Korsmeyer-Peppas (1983) se baseia na Lei das Potências e relaciona exponencialmente a liberação do fármaco com o tempo (Equação 6). Deve ser aplicado aos dados dos primeiros 60% de liberação do fármaco (KORSMEYER & PEPPAS, 1981; MARTÍNEZ *et al.*, 2009).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad (\text{Equação 6})$$

onde:  $M_t$  representa a quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo  $t$ ,  $M_\infty$  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 caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco.

A escolha do melhor modelo matemático de liberação pode ser baseada no valor do coeficiente de correlação  $r^2$ . No entanto, este valor tende a tornar-se maior com a adição de mais parâmetros. Por isso, quando se compara modelos com vários

parâmetros, é mais correto utilizar o coeficiente de correlação ajustado (COSTA & LOBO, 2001).

De acordo com os valores de  $r^2$  ajustado apresentados na Tabela 13, observa-se que os dados de liberação da nimesulida a partir de matrizes de HPMC, apresentaram maior correlação com os modelos de Korsmeyer-Peppas e Weibull para os quais os valores de expoente de liberação foram de 1,85 e 0,97, respectivamente.

Para o modelo de Weibull, quando  $0,75 < b < 1$  a liberação ocorre por difusão Fickiana associada ao Caso-II (SIEPMANN & PEPPAS, 2001), sendo a liberação controlada pela difusão do fármaco através da matriz polimérica, segundo o gradiente de concentração do fármaco, associada ao intumescimento do polímero, que resulta no relaxamento das cadeias poliméricas (LOPES *et al.*, 2005).

No caso do modelo de Korsmeyer-Peppas, se  $n$  assume valores  $\geq 0,85$ , o mecanismo de liberação é classificado como transporte caso-II (ordem zero), sendo a liberação do fármaco tempo independente, controlada pelo relaxamento das cadeias poliméricas (PEPPAS, 1985; SIEPMANN & PEPPAS, 2001; LOPES *et al.*, 2005; CURY *et al.*, 2009).

## 5. CONCLUSÃO

A preparação de comprimidos por mistura física de HPMC com nimesulida, com posterior compressão direta, mostrou ser eficiente para a produção de comprimidos de liberação prolongada. Isto pode ser comprovado pelo tempo prolongado de dissolução do fármaco, em média, 43% de nimesulida em 24h, demonstrando que o polímero promoveu o controle da taxa de liberação.

Pode-se observar que as partículas apresentam certa irregularidade de forma a partir dos valores de circularidade e análise das fotomicrografias. Entretanto, os valores de diâmetro e baixos desvios-padrão indicam homogeneidade de tamanho.

Os parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos apresentaram-se adequados, atendendo às especificações farmacopéicas (densidade, tamanho, fluxo), que se mostraram favoráveis ao processo de compressão, com exceção da friabilidade, que apresentou valores superiores àqueles das especificações.

Os mecanismos de liberação *in vitro* do fármaco foram analisados através de modelos matemáticos de liberação. Conclui-se que, para o modelo de Weibull, a liberação ocorre por difusão Fickiana associada ao Caso-II. Para o modelo de Korsmeyer-Peppas, o mecanismo de liberação é classificado como transporte caso-II (ordem zero), demonstrando que a liberação da nimesulida ocorre como consequência do relaxamento das cadeias poliméricas.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. **Formas farmacêuticas & Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6ª ed. Baltimore: Ed. Premier, cap 6, p. 211-212, 2000.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, p. 677, 2005.

BALAN, J. C. **Estudo da interação de derivados aquo-solúveis de celulose com tensoativos catiônicos**. Ribeirão Preto, São Paulo, p. 4, 2006.

BARBER, T.A. *Pharmaceutical Particulate Matter. Analysis and Control*. 1993.

CASTRO, A. D.; VICENTE, J. A.; MOURÃO, S. C.; BUENO, J. H. F.; EVANGELISTA, R. C.; GREMIÃO, M. P. D. **Efeito da concentração do amido de milho na liberação de paracetamol de comprimidos**. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, vol.39, nº 3, São Paulo, 2003.

COLLETT, J; MORETON, C. **Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada**. In: AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2.ed, cap. 20, p.307-308, Porto Alegre: Artmed, 2005.

CONTI, S.; MAGGI, L.; SEGALÉ, L.; MACHISTE, E. O.; CONTE, U.; GRENIER, P.; VERGNAULT, G. **Matrices containing NaCMC and HPMC - Dissolution**

**performance characterization.** International Journal of Pharmaceutics, 333, p.136–142, 2007.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. **Modeling and comparison of dissolution profiles.** European Journal of Pharmaceutical Science. v. 13, p. 23–133, 2001.

CURY, B. S. F. **Reticulação da Alta Amilose: Processo de Obtenção, Caracterização e Avaliação do Desempenho em Sistemas de Liberação Prolongada de Fármacos.** 2005. Doutorado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2005.

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.

DANCKWERTS, M.; FASSIHI, A. **Implantable controlled release drug delivery systems.** Drug Develop. Ind. Pharm., v.17, n.11, p.1465-1502, 1991.

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.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4 ed. São Paulo: Atheneu (1988b).

FYFE, C. A.; BLAZED, A. I. **Investigation of hydrogel formation from hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) by NMR spectroscopy and NMR imaging techniques.** *Macromolecules*, Easton, v. 30, n. 20, p. 6230-6237, 1997.

GBURECK, U.; VORNDRAN, E.; BARRALET, J. E. **Modeling vancomycin release kinetics from microporous calcium phosphate ceramics comparing static and dynamic immersion conditions.** *Acta Biomaterialia*, v. 4, p. 1480–1486, 2008.

GUIMARÃES, G. G.; KATSUKI, G. I.; ZANARDO, N. D.; RIBEIRO, D. A.; CAVALCANTI, O. A. **Avaliação da pectina-HPMC no processo de revestimento por compressão; estudo da propriedade de intumescimento em núcleos revestidos.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Vol. 44, n.1, 2008.

HAMIDI, M.; AZADI A.; RAFIEI, P. **Hydrogel nanoparticles in drug delivery.** *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol. 60, Ed. 15, p.1638-1649, 2008.

KIM, S.; KIM, J.; JEON, O.; KWON, I.C.; PARK, K. **Engineered polymers for advanced drug delivery.** *Eur. J. Pharm. Biopharm.* V.71, p.420-430, 2009.

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*. New York: Marcel Dekker. p.77-90. 1981.

LOPES C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. **Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Vol. 41, n.2, 2005.

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, out/dez, 2002.

MARTÍNEZ, L.; VILLALOBOS, R.; SÁNCHEZ, M.; CRUZ, J. Monte Carlo simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 369, p. 38–46, 2009.

MAZZARINO, L.; KNORST, M. T. **Desenvolvimento e caracterização farmacotécnica de formas farmacêuticas semi-sólidas contendo nimesulida**. Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense). Vol.26, n.3, p.415, 2007.

PEPPAS, N. A. **Analysis of Fickian an non-Fickian drug release from polymers**. Pharmaceutica Acta Helvetiae, v. 60, p. 110-111, 1985.

RODRIGUES, L.A.; FRACASSO, J.F.; SIQUEIRA, C. E. **Potencialização do efeito antiinflamatório e antinociceptivo do diclofenaco e da nimesulida por vitaminas do complexo B**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Vol. 28, n.1, p.45, 2007.

RUELA, A. L. M.; ARAÚJO, M. B.; PEREIRA, G. R. **Desenvolvimento e validação de um método analítico rápido por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação de nimesulida em estudos de liberação *in vitro***. Química Nova, Vol.32, n.1, São Paulo, 2009.

SALOMON, J. L., DOELKER, E. **Formulation of prolonged release tablets. Part 1. Inert matrices.** *Pharm. Acta Helv.*, Amsterdam, v. 55, n. 6, p. 174-182, 1980.

SAUSEN, T.R. **Desenvolvimento de comprimidos de clozapina obtidos pelo método de compressão direta.** Porto Alegre: UFRGS, 2007.

SCHUCH, F. F.; BEVILAQUA, R. C. A.; FAGAN, S. B. **Propriedades eletrônicas e estruturais de nanotubos de carbono e aplicação como carreadores de fármacos.** Disc. Scientia. Série: Ciências Naturais e Tecnológicas, S. Maria, v. 8, n.1, p.100-101, 2007.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. **Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).** Advanced Drug Delivery Review, v. 48, p. 139-157, 2001.

STANIFORTH, J. N. Análise do tamanho de partícula. In: AUTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.163-176.

STEINGRÄBER, T.; SHTOLTZ T.; RODRIGUES, P. O. **Avaliação da influência de adjuvantes não-poliméricos solúveis na liberação do nimodipino a partir de formulações matriciais de liberação prolongada.** Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. Vol. 37 (2), p.122-132, 2008.

STULZER, H. K.; SILVA, M. A. S. **Desenvolvimento e avaliação de comprimidos de captopril de liberação prolongada.** Latin American Journal of Pharmacy. Vol. 26, n.2, p.261-262, 2007.

TIMOTHY, M.; CROWDER et al. **A guide to pharmaceutical particulate science.** Boca Raton: CRC Press LLC, 2003. p.77-12.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). 30 ed - NF25. Rockville: U.S.P. Convention (2007).

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). 33 ed - NF28. Rockville: U.S.P. Convention (2010).

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

WANCZINSKI, B. J.; FELIPE, D. F.; CARDOSO, M. L. C; CAVALCANTI, O. A. **Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500® na compressão direta.** UEM. Maringá, Vol. 24, n. 3, p.649-655, 2002.