

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

Fernanda Mansano Carbinatto

Orientador: Prof. Dr. Raul Cesar Evangelista

Co-orientadora: Beatriz Stringhetti Ferreira Cury

**Matrizes poliméricas reticuladas de alta amilose e pectina para
liberação controlada de fármacos**

Araraquara, 2010

Fernanda Mansano Carbinatto

**Matrizes poliméricas reticuladas de alta amilose e pectina para liberação
controlada de fármacos**

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, 2010

Ficha Catalográfica

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

C263m Carbinatto, Fernanda Mansano
Matrizes poliméricas reticuladas de alta amilose e pectina para liberação controlada de fármacos / Fernanda Mansano Carbinatto. – Araraquara, 2010.
109 f.

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

Orientador: Raul Cesar Evangelista
Co-orientador: Beatriz Stringhetti Ferreira Cury

. 1. Alta amilose. 2. Pectina. 3. Tecnologia farmacêutica. I. Evangelista, Raul Cesar, orient. II. Cury, Beatriz Stringhetti Ferreira, co-orient. III. Título.

CAPES: 40300005

Agradecimentos

Primeiramente, a Deus por estar sempre presente na minha vida,

Aos meus pais e as minhas irmãs, pelo amor, incentivo e força em todas as horas, além de serem grandes exemplos de caráter e sabedoria,

Ao meu namorado Leonardo, por ser tão companheiro, amigo e por sua compreensão,

Em especial, agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Raul Cesar Evangelista, pela paciência, confiança, amizade e pela ajuda no meu crescimento profissional,

À minha co-orientadora Beatriz Stringhetti Ferreira Cury, pela amizade, orientação e ensinamentos que foram de grande valia para meu crescimento pessoal e profissional,

Aos meus amigos, Carolina Silvatti, Giovanna B. R. Maffei, Hellen G. Cruz e Hitty-Ko Kamimura pela ajuda, incentivo e amizade,

Às amigas, que conheci durante a realização deste trabalho e que se tornaram muito especiais na minha vida, Leiliane K. de Souza e Daniela C. M. Vieira, agradeço pela amizade, força, incentivo e companheirismo,

Ao amigo Arnóbio Antônio da Silva Junior, pelo exemplo de profissional, amizade, conselhos e incentivo,

À Prof^a. Dr^a. Ana Dóris de Castro pela amizade, confiança e auxílio no exame geral de qualificação, contribuindo para o aperfeiçoamento do trabalho,

À Prof^a. Dr^a. Leila Aparecida Chiavacci pelo auxílio no exame geral de qualificação, principalmente na interpretação dos difratogramas,

Aos professores Prof^a. Dr^a. Maria Palmira Daflon Gremião e Prof. Dr. Marlus Chorilli pelas contribuições para aperfeiçoamento deste trabalho,

Ao Instituto de Química da UNESP/Araraquara, em especial, ao amigo Márcio Luiz dos Santos, pela ajuda e sugestões oferecidas nos meus experimentos,

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

Aos amigos do laboratório, pelas conversas, as idéias, a amizade e colaboração,

Às amigas do laboratório de cosmetologia Bruna Chiari e Letícia C. Cefali, pelas conversas, amizade e auxílio nas análises reológicas,

À Seção de Pós-graduação, em especial à Cláudia, Laura e Sônia, pela atenção e apoio,

Aos funcionários da Biblioteca e da Faculdade de Ciências Farmacêuticas pelo apoio, em especial, Ana, Irani, Rita e Moacir,

À Prof^a. Dr^a. Hérica Regina Nunes Salgado e à Prof^a. Dr^a. Maria Virgínia Scarpa pela colaboração quanto ao uso de equipamentos do Laboratório de Controle de Qualidade,

Ao Prof. Dr. João Aristeu da Rosa pela colaboração com o uso do analisador de imagens,

À Prof^a Dr^a. Vera L. B. Isaac pela colaboração com o uso do reômetro,

À FAPESP, pelo apoio financeiro na forma de Bolsa de Mestrado.

“Paciência e perseverança têm o efeito mágico de fazer as dificuldades desaparecerem e os obstáculos sumirem.” John Quincy Adams

RESUMO

Dentre os sistemas de liberação controlada de fármacos, as matrizes hidrofílicas destacam-se pela possibilidade de incorporação de grandes quantidades de fármaco, economia e facilidade de processamento e obtenção de perfis de liberação reprodutíveis. A alta amilose e a pectina são exemplos de materiais utilizados na obtenção de matrizes hidrofílicas, ou seja, aquelas que absorvem água e formam uma camada de gel, antes de se dissolverem. No entanto, durante o intumescimento pode ocorrer a ruptura das ligações que mantêm a integridade da rede polimérica, o que compromete o controle da liberação. Tal efeito pode ser evitado através da reticulação, a qual promove a introdução de ligações intercadeias permanentes, que mantêm a integridade da rede tridimensional. Recentemente, em nossos laboratórios, a alta amilose foi reticulada com trimetafosfato de sódio (TMFS), originando sistemas sólidos não compactados que prolongaram a liberação do diclofenaco por até 24h. A pectina, polissacarídeo amplamente empregado na indústria alimentícia e farmacêutica, também pode ser reticulada pelo mesmo reagente, inclusive em misturas com a alta amilose. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi obter e caracterizar misturas de alta amilose e pectina em diferentes proporções, reticuladas com TMFS em diferentes graus (diferentes condições reacionais). A caracterização foi realizada por análises de reologia, intumescimento, difratometria de raios X e análise térmica. O desempenho como sistemas de liberação controlada de fármacos foi avaliado através da determinação da liberação *in vitro* de nimesulida a partir de comprimidos. O conjunto de resultados mostrou que todas as amostras apresentaram um comportamento de gel covalente, além de indicar a ocorrência de mudanças estruturais na rede tridimensional das amostras reticuladas e daquelas obtidas sem reticulante. No entanto, as amostras com reticulante apresentaram características de gel mais covalente, bem como maior grau de cristalinidade e maior estabilidade térmica. As amostras que exibiram características de sistemas mais promissores para o controle da liberação do fármaco, tiveram suas características físicas avaliadas (tamanho, forma, densidade e fluxo) e foram submetidas à compressão, para obtenção de comprimidos de nimesulida, utilizada como fármaco modelo. Os perfis de liberação obtidos demonstraram um efetivo controle da liberação do fármaco em meio gástrico. No entanto, em meio entérico, ocorreu um acentuado aumento da taxa de liberação, de modo que cerca de 80% do fármaco foram liberados entre 5 e 6h. Os perfis de liberação apresentaram maior correlação com o modelo de Korsmeyer-Peppas, indicando que a liberação do fármaco ocorre segundo um mecanismo complexo, no qual estão envolvidos a difusão, o intumescimento e a erosão.

ABSTRACT

Among controlled drug delivery systems, the hydrophilic matrices stand out for the possibility of incorporating large amounts of drug, economy and ease of processing, and obtaining reproducible release profiles. High amylose and pectin are examples of materials used for preparing hydrophilic matrices, i. e., those which absorb water and build a gel layer, before dissolving. However, during the swelling the rupture of the linkages that maintain the integrity of the polymer net can occur, compromising the release control. Such effect can be avoided by means of cross-linking, which introduces permanent interchain linkages, preserving the integrity of the tridimensional net. Recently, in our laboratories, high amylose was cross-linked with sodium trimetaphosphate (STMP), leading to the formation of non compacted solid systems, which prolonged the diclofenac release for up to 24h. Pectin, polysaccharide widely used in the food and pharmaceutical industries, can be also cross-linked by the same reagent, including in mixtures with high amylose. Thus, the objective of this work was obtaining and characterizing mixtures of high amylose and pectin in different ratios, cross-linked with STMP in different degrees (different reactional conditions). Characterization included analyses of rheology, swelling behavior, X-ray diffractometry and thermal analysis. The performance of the systems in controlling drug release was assessed by the *in vitro* release of nimesulide from tablets. The results set showed that all samples presented a covalent gel behavior, as well as indicated the occurrence of structural changes within the tridimensional net in both the cross-linked and non cross-linked samples. However, cross-linked samples presented characteristics of stronger gel, as well as higher degree of crystallinity and higher thermal stability. The samples exhibiting more promising characteristics as systems for the drug release control, were physically analyzed (size, shape, density, and flow) and were submitted to compression, leading to the formation of nimesulide tablets, used as model drug. The release profiles demonstrated an effective control on drug release in gastric milieu (release around 20%). In enteric medium, however, a sharp increase on release rate occurred, so that about 80% of the drug was released between 5 and 6 h. The release profiles showed greater correlation with the Korsmeyer-Peppas model, indicating that the drug release occurs by a complex mechanism, in which diffusion, swelling, and erosion are involved.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Representação esquemática da estrutura de pectinas (adaptado de VRIESMANN, 2008).....	22
Figura 2: Ácido α -D-Galacturônico, estrutura predominante da pectina, e possíveis substituintes.....	22
Figura 3: Pectina de baixa metoxilação na presença de íon Ca^{+2}	23
Figura 4: Estrutura da alta amilose.....	24
Figura 5: Fórmula estrutural da nimesulida.....	26
Figura 6: Dispositivo de Enslin para determinação de intumescimento.....	33
Figura 7: Diâmetro de Feret.....	41
Figura 8: Distribuição de tamanho de partícula- Amostras 2%.....	42
Figura 9: Distribuição de tamanhos de partícula - Amostras 4%.....	43
Figura 10: Distribuição de tamanho de partícula - Amostras sem reticulante.....	43
Figura 11: Fotomicrografias de partículas típicas das amostras P-AA 2% NaOH (80x).....	47
Figura 12: Fotomicrografias de partículas típicas das amostras P-AA 4% NaOH (80x).....	48
Figura 13: Fotomicrografias de partículas típicas das amostras P-AA sem reticulante (80x).....	49
Figura 14: Varredura de tensão das amostras com reticulante e sem reticulante.....	50
Figura 15: Espectros mecânicos das amostras com reticulante em NaOH 2%.....	54
Figura 16: Espectros mecânicos das amostras com reticulante em NaOH 4%.....	55
Figura 17: Espectros mecânicos das amostras sem reticulante em NaOH 4%.....	55
Figura 18: Comportamento de fluência e recuperação das amostras com reticulante em NaOH 2%.....	61
Figura 19: Comportamento de fluência e recuperação das amostras com reticulante em NaOH 4%.....	62
Figura 20: Comportamento de fluência e recuperação das amostras sem reticulante em NaOH 4%.....	62
Figura 21: Perfil de intumescimento em água.....	66
Figura 22: Perfil de intumescimento em meio ácido.....	67
Figura 23: Perfil de intumescimento em meio tamponado pH 7,4.....	68
Figura 24: Perfil de intumescimento em meio tamponado pH 6,0.....	69
Figura 25: Curvas de TG e DTG de MFP-AA 11.....	72
Figura 26: Curvas de TG e DTG de MFP-AA 14.....	73
Figura 27: Curvas de TG e DTG de 11-4-2SR.....	73
Figura 28: Curvas de TG e DTG de 14-4-2SR.....	74
Figura 29: Curvas de TG e DTG de 41-4-2.....	74
Figura 30: Curvas de TG e DTG de 11-4-2.....	75

Figura 31: Curvas de TG e DTG de 14-4-2.....	75
Figura 32: Curvas de DTA das MFP-AA.....	77
Figura 33: Curvas de DTA das amostras sem reticulante.....	78
Figura 34: Curvas de DTA das amostras com reticulante.....	78
Figura 35: Difração de raios X dos polímeros não modificados.....	80
Figura 36: Difração de raios X das amostras sem reticulante.....	80
Figura 37: Difração de raios X das amostras com reticulante.....	81
Figura 38: Curva analítica da nimesulida em meio ácido (HCl 0,1N).....	84
Figura 39: Curva analítica da nimesulida em meio tamponado pH 7,4.....	84
Figura 40: Curva analítica da nimesulida em meio tamponado pH 6,0.....	85
Figura 41: Perfis de liberação da nimesulida.....	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Amostras de P-AA com reticulante e sem reticulante sob diferentes condições.....	30
Tabela 2: Diâmetro circular equivalente das amostras com reticulante e sem reticulante.....	45
Tabela 3: Circularidade de amostras com reticulante e sem reticulante.....	46
Tabela 4: Valores de <i>stress</i> crítico das amostras.....	52
Tabela 5: Valores dos parâmetros do teste oscilatório (G' , G'' e η^*) para as amostras com reticulante (tensão 5Pa e frequência 1Hz)	57
Tabela 6: Valores dos parâmetros do teste oscilatório (G' , G'' e η^*) para as amostras sem reticulante (tensão 5Pa e frequência 1Hz).....	57
Tabela 7: Valores da regressão linear (r) e do expoente B das amostras com reticulante (tensão de 5Pa).....	59
Tabela 8: Valores da regressão linear (r) e do expoente B das amostras sem reticulante (tensão 5Pa).....	60
Tabela 9: Valores de J_{\max} , J_{\min} e % R das amostras com reticulante e sem reticulante.....	64
Tabela 10: Intumescimento (%) no equilíbrio (120 min) em diferentes meios.....	70
Tabela 11: Percentual de perda de massa (200-400°C).....	76
Tabela 12: Coeficiente de variação das amostras empregadas no teste de precisão, em diferentes meios.....	85
Tabela 13: Percentual de recuperação da nimesulida em diferentes meios.....	86
Tabela 14: Limite de detecção e Limite de quantificação da nimesulida em diferentes meios.....	87
Tabela 15: Densidades aparentes bruta e compactada (n=3).....	88
Tabela 16: Taxa de escoamento e ângulo de repouso (n=3).....	88
Tabela 17: Nimesulida liberada em meio ácido (2h).....	91
Tabela 18: $t_{80\%}$ de liberação da nimesulida nas diferentes amostras.....	91
Tabela 19: Expoente n da Equação de Korsmeyer-Peppas e mecanismo de liberação de fármaco.....	94
Tabela 20: Expoentes da equação de Korsmeyer-Peppas para as diferentes formulações de comprimidos.....	94

LISTA DE ABREVIATURAS

LSS= lauril sulfato de sódio

MFP-AA 14=Mistura física pectina e Alta amilose, proporção 1:4

MFP-AA 11= Mistura física pectina e Alta amilose, proporção 1:1

P-AA = Pectina e Alta amilose

TMFS = trimetafosfato de sódio

41-2-1 = Pectina e Alta amilose, proporção 4:1, 2%NaOH, 1h de reação, com reticulante

41-2-2 = Pectina e Alta amilose, proporção 4:1, 2%NaOH, 2h de reação, com reticulante

41-2-4 = Pectina e Alta amilose, proporção 4:1, 2%NaOH, 4h de reação, com reticulante

11-2-1 = Pectina e Alta amilose, proporção 1:1, 2%NaOH, 1h de reação, com reticulante

11-2-2 = Pectina e Alta amilose, proporção 1:1, 2%NaOH, 2h de reação, com reticulante

11-2-4 = Pectina e Alta amilose, proporção 1:1, 2%NaOH, 4h de reação, com reticulante

14-2-1 = Pectina e Alta amilose, proporção 1:4, 2%NaOH, 1h de reação, com reticulante

14-2-2 = Pectina e Alta amilose, proporção 1:4, 2%NaOH, 2h de reação, com reticulante

14-2-4 = Pectina e Alta amilose, proporção 1:4, 2%NaOH, 4h de reação, com reticulante

41-4-1 = Pectina e Alta amilose, proporção 4:1, 4%NaOH, 1h de reação, com reticulante

41-4-2 = Pectina e Alta amilose, proporção 4:1, 4%NaOH, 2h de reação, com reticulante

41-4-4 = Pectina e Alta amilose, proporção 4:1, 4%NaOH, 4h de reação, com reticulante

11-4-1 = Pectina e Alta amilose, proporção 1:1, 4%NaOH, 1h de reação, com reticulante

11-4-2 = Pectina e Alta amilose, proporção 1:1, 4%NaOH, 2h de reação, com reticulante

11-4-4 = Pectina e Alta amilose, proporção 1:1, 4%NaOH, 4h de reação, com reticulante

14-4-1 = Pectina e Alta amilose, proporção 1:4, 4%NaOH, 1h de reação, com reticulante

14-4-2 = Pectina e Alta amilose, proporção 1:4, 4%NaOH, 2h de reação, com reticulante

14-4-4 = Pectina e Alta amilose, proporção 1:4, 4%NaOH, 4h de reação, com reticulante

41-4-2SR= Pectina e Alta amilose, proporção 4:1, 4%NaOH, 2h de reação, sem reticulante

11-4-2SR= Pectina e Alta amilose, proporção 1:1, 4%NaOH, 2h de reação, sem reticulante

14-4-2SR= Pectina e Alta amilose, proporção 1:4, 4%NaOH, 2h de reação, sem reticulante

41-4-4SR = Pectina e Alta amilose, proporção 4:1, 4%NaOH, 4h de reação, sem reticulante

11-4-4SR = Pectina e Alta amilose, proporção 1:1, 4%NaOH, 4h de reação, sem reticulante

14-4-4SR = Pectina e Alta amilose, proporção 1:4, 4%NaOH, 4h de reação, sem reticulante

LISTA DE SÍMBOLOS

G' = módulo de armazenamento

G'' = módulo de perda

J = compliância

η^* = viscosidade complexa

γ = taxa de cisalhamento

τ = tensão de cisalhamento

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO	14
2.0 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 Formas Farmacêuticas Sólidas	17
2.1.1 Formas Farmacêuticas Sólidas de Liberação Controlada	18
2.1.2 Sistemas matriciais ou monolíticos	19
2.2 Pectinas	21
2.3 Alta Amilose	24
2.4 Nimesulida	25
3.0 OBJETIVOS	28
4.0 MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1 Material	29
4.2 Métodos	30
4.2.1 Reticulação dos polímeros	30
4.2.2 Distribuição granulométrica e morfologia	31
4.2.3 Determinação do comportamento viscoelástico das amostras	32
4.2.4 Determinação do perfil de intumescimento	32
4.2.5 Análises Térmicas	33
4.2.5.1 Termogravimetria com analisador térmico diferencial acoplado (TG/DTA)	33
4.2.6 Difração de raios X	34
4.2.7 Análise de Porosidade	34
4.2.8 Determinação do espectro de absorção da nimesulida na região do UV	34
4.2.9 Validação da metodologia analítica para nimesulida	34
4.2.9.1 Especificidade	35
4.2.9.2 Linearidade	35
4.2.9.3 Precisão	35
4.2.9.4 Recuperação	36
4.2.9.5 Limite de Detecção e Limite de Quantificação	36
4.2.10 Caracterização física das partículas	37
4.2.10.1 Determinação de densidade	37
4.2.10.2 Avaliação da taxa de escoamento e ângulo de repouso	38
4.2.11 Obtenção dos comprimidos	38
4.2.12 Determinação dos parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos	39

<i>4.2.12.1 Variação de peso</i>	39
<i>4.2.12.2 Dureza</i>	39
<i>4.2.12.3 Friabilidade</i>	39
<i>4.2.13 Determinação do perfil de liberação in vitro da nimesulida</i>	39
<i>4.2.14 Análise dos mecanismos de liberação in vitro da nimesulida</i>	40
5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1 Distribuição granulométrica	41
5.2 Determinação do comportamento viscoelástico das amostras	49
5.3 Determinação do perfil de intumescimento	65
5.4 Análises térmicas	72
<i>5.4.1 Termogravimetria com analisador térmico diferencial acoplado (TG/DTA)</i>	72
5.5 Difração de raios X	78
5.6 Análise de Porosidade	82
5.7 Determinação do espectro de absorção máxima da nimesulida	82
5.8 Validação da metodologia analítica para nimesulida	83
<i>5.8.1 Especificidade</i>	83
<i>5.8.2 Linearidade</i>	83
<i>5.8.3 Precisão</i>	85
<i>5.8.4 Recuperação</i>	86
<i>5.8.5 Limite de Detecção e Limite de Quantificação</i>	86
5.9 Caracterização física das partículas	87
<i>5.9.1 Determinação de densidade</i>	87
<i>5.9.2 Avaliação do taxa de escoamento e ângulo de repouso</i>	88
5.10 Determinação dos parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos	89
<i>5.10.1 Variação de peso</i>	89
<i>5.10.2 Dureza</i>	89
<i>5.10.3 Friabilidade</i>	89
5.11 Determinação do perfil de liberação in vitro da nimesulida	90
5.12 Análise dos mecanismos de liberação in vitro da nimesulida	92
6.0 CONCLUSÕES	95
7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96

1.0 INTRODUÇÃO

A via oral é a mais comumente utilizada para a administração de fármacos e, dentre as várias formas farmacêuticas destinadas à via oral, os comprimidos são os mais utilizados.

Os comprimidos apresentam diversas vantagens, tais como segurança de administração e maior estabilidade química, física e microbiológica, quando comparados com formas farmacêuticas líquidas, maior precisão de dosagem e, ainda, relativa facilidade de produção em larga escala (AULTON, 2005).

Atualmente, tem aumentado o interesse pelo delineamento de formulações capazes de liberar fármacos, em sítios-alvo específicos dentro do organismo, durante longos períodos de tempo com velocidade controlada (AULTON, 2005).

A liberação controlada de fármacos exhibe muitas vantagens, já que permite que se alcance a minimização da flutuação dos níveis plasmáticos e, portanto, redução dos efeitos colaterais dos fármacos, particularmente daqueles de elevada toxicidade, bem como maximização da resposta terapêutica desejada (JAMZAD, FASSIHI, 2006; FRUTOS, RUIZ DE VILLA, 2004; ANSEL et al., 2000).

Os comprimidos de liberação controlada que fazem parte de um grupo denominado de sistemas matriciais têm merecido destaque nos últimos anos. Compreendem formas farmacêuticas sólidas obtidas por compressão ou, alternativamente, por moldagem, a partir das quais, a liberação do fármaco, que se encontra homogeneamente disperso ou dissolvido na matriz inerte, é prolongada ou controlada (AKALA, 2005; VEIGA, 1988).

A utilização de sistemas matriciais constituídos por polímeros intumescíveis representa uma estratégia de grande interesse para o desenvolvimento de formulações orais de liberação modificada, devido a inúmeras vantagens, destacando-se a capacidade de incorporação de altas concentrações de fármaco, baixo custo, produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais, além da obtenção de perfis de liberação do fármaco constantes e reprodutíveis (LOPES et al., 2005; ÇELEBI, UNLU, 1999).

Nestes sistemas matriciais, a hidratação do polímero origina um gel que funciona como barreira difusional, a qual controla a penetração de líquido para o interior da matriz e a consequente liberação do fármaco por difusão (SIEPMANN et al., 2002).

Embora muitas das propriedades físicas de um polímero sejam resultado de suas características estruturais originais, a alteração de suas cadeias laterais por reações químicas, como a reticulação, permite modificá-las e ajustá-las às necessidades do controle da liberação.

Como grande parte dos polímeros hidrofílicos apresenta hidroxilas pendentes, agentes difuncionais ou polifuncionais, como acetaldeído, glutaraldeído, ácidos maléico e oxálico, dimetiluréia, trimetafosfato de sódio e ácido fosfórico, podem ser utilizados como agentes reticulantes (CURY, 2005; CHUNG et al., 2004).

As estruturas originadas pela reticulação de polímeros intumescíveis são classificadas como hidrogéis e caracterizam-se pela capacidade de intumescimento em água ou fluidos biológicos (GUPTA et al., 2002). Esta permeabilidade dos hidrogéis à água, fármacos e outros solutos pode ser ajustada, alterando-se as condições de síntese ou do processo de modificação dos polímeros (HOFFMAN, 2002), o que se torna ferramenta importante para modular as propriedades de liberação do fármaco.

O amido de milho ocupa uma posição de destaque como excipiente para formas farmacêuticas sólidas, principalmente devido a sua atoxicidade e baixo custo (LEVINA, RAJABI-SIAHBOOMI, 2004; PIFFERI et al., 1999). Com altos teores de amilose – até 90% – a alta amilose tem sido utilizada na pesquisa e desenvolvimento de matrizes poliméricas intumescíveis para liberação controlada de fármacos em formas farmacêuticas sólidas (CURY et al., 2009; CALINESCU et al., 2007, DÉSEVAUX et al., 2002, MULHBACHER et al., 2001, LENAERTS et al., 1991). O elevado teor de amilose, aliado às modificações físicas e químicas desse material, resulta, por exemplo, em produtos de viscosidade mais elevada, apresentando grânulos mais resistentes ao intumescimento (VAN HUNG et al., 2006; CEREDA, VILPOUX, 2003; RICHARDSON et al., 2000).

Recentemente, em nossos laboratórios, foram obtidos sistemas constituídos de alta amilose reticulada com trimetafosfato de sódio (TMFS) em diferentes graus (CURY et al., 2009, CURY et al., 2008; CURY, 2005). Isso possibilitou a preparação de sistemas de liberação não compactados, que levaram ao prolongamento do tempo de liberação do fármaco-modelo, o diclofenaco de sódio, por até 24h.

Por outro lado, as pectinas constituem uma classe de polissacarídeos complexos, tradicionalmente usados como agentes geleificantes e espessantes na área de alimentos, características estas que são reforçadas por sua associação com o amido (KHONDKAR et al., 2007b). Também tem sido empregada na constituição de sistemas de liberação controlada de fármacos, particularmente para sistemas cólon-específicos (ITOH et al., 2006, OLIVEIRA, 2005; LIU et al., 2003).

Khondkar e co-autores, em 2007, estudaram a reticulação, com TMFS, do amido e da pectina, isoladamente ou em misturas. Estas últimas originaram géis com maior elasticidade e estrutura mais organizada, o que sugere a possibilidade da reticulação amido-pectina ocorrer

mesmo a partir da simples mistura dos polímeros. No entanto, estas condições não foram ainda exploradas no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos.

Considerando que a alta amilose, um amido modificado, quando reticulada com TFMS tem se mostrado um material com potencial utilização na obtenção de sistemas de liberação prolongada de fármacos (CURY et al., 2008; CURY, 2005), é de particular interesse avaliar as características de sistemas de liberação cólon-específicos sólidos compactados, obtidos a partir da reticulação de misturas alta amilose-pectina. Os sistemas obtidos devem proporcionar diferentes comportamentos de liberação do fármaco, o que, certamente, contribuirá de forma efetiva para um minucioso estudo e interpretação dos mecanismos de liberação do fármaco a partir de modelos matemáticos aplicáveis aos sistemas.

2.0 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Formas Farmacêuticas Sólidas

Entre as diversas vias de administração de fármacos, a via oral é a mais comumente utilizada e, entre as várias formas farmacêuticas de administração oral, os comprimidos são os mais empregados (AULTON, 2005).

Os comprimidos são formas farmacêuticas de consistência sólida, de forma variada, em geral discóides, de faces planas ou lenticulares, obtidos pela compressão das substâncias ativas, normalmente com auxílio de adjuvantes farmacêuticos adequados (PRISTA et al., 2002; ANSEL et al., 2000; BRITISH PHARMACOPEIA, 2000).

A maioria dos comprimidos é administrada pela via oral e muitos deles são preparados com revestimentos de vários tipos. Os comprimidos que se destinam à administração oral apresentam diferentes objetivos, como dissolução na boca, ingestão e desagregação no estômago ou no intestino (PRISTA et al., 2002; ANSEL et al., 2000).

As principais vantagens desta forma farmacêutica incluem precisão de dosagem, maior estabilidade física, química e microbiológica em relação às demais formas farmacêuticas, principalmente as líquidas, facilidade de manuseio, tecnologia de obtenção relativamente simples, boa apresentação e fácil aceitação (AULTON, 2005; PRISTA et al., 2002).

A principal desvantagem dos comprimidos como forma farmacêutica está relacionada à biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água ou de baixa taxa de absorção. Adicionalmente, alguns fármacos podem causar efeitos de irritação local ou, ainda, causar danos na mucosa gastrointestinal (AULTON, 2005).

Alternativas eficientes que tornem os fármacos mais disponíveis para determinado sítio de absorção, com taxas de dissolução mais adequadas, têm sido amplamente descritas na literatura e têm como objetivo direcionar os fármacos para sítios específicos do organismo, aumentar sua solubilidade em sistemas aquosos, promover sua liberação controlada e aumentar o efeito terapêutico (LIMA, 2006).

2.1.1 Formas Farmacêuticas Sólidas de Liberação Controlada

As formas farmacêuticas orais com liberação convencional destinam-se a liberar o fármaco rapidamente no organismo, fazendo com que ele seja rapidamente absorvido, enquanto outros produtos devem liberá-lo lentamente, para que sua ação seja prolongada (ANSEL et al., 2000).

As formas farmacêuticas convencionais apresentam algumas limitações, tais como: impossibilidade de manter constante a concentração do fármaco nos locais de ação, flutuações inevitáveis das concentrações de fármaco no plasma no estado de equilíbrio e, para fármacos com tempo de meia-vida biológica curta, necessidade de doses frequentes para manter as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio e dentro da faixa terapêutica (AULTON, 2005). Devido a essas limitações, surgiu a necessidade do desenvolvimento de preparações de liberação controlada.

A terminologia dos medicamentos de liberação controlada é cada vez mais ambígua e controversa, há uma variedade de termos usados para designar estes medicamentos. Medicamentos de liberação controlada, prolongada, lenta ou sustentada são aplicados às formas farmacêuticas desenvolvidas para liberarem o fármaco gradualmente, mantendo a concentração plasmática do fármaco em níveis terapêuticos adequados por período de tempo prolongado (PEZZINI et al., 2007; VEIGA, 1988).

Medicamentos de liberação sustentada promovem uma liberação inicial de fármaco, suficiente para disponibilizar a dose terapêutica e a manutenção da concentração plasmática do fármaco constante durante um tempo maior que o medicamento convencional, representando uma situação ideal (liberação de ordem zero) (AULTON, 2005; VEIGA, 1988). Os medicamentos com ação prolongada são aqueles a partir dos quais a concentração plasmática eficaz é obtida e mantida durante muito tempo; para que ocorra este efeito é necessária a incorporação de uma quantidade maior de fármaco em relação à forma farmacêutica convencional (AULTON, 2005; KUMAR, DOMB, 2004; VERNON, WEGNER, 2004; ANSEL et al., 2000).

Medicamentos com liberação repetida do fármaco são aqueles que apresentam uma dose individual, que é liberada regularmente logo após a administração, e uma segunda ou até terceira doses que são subsequentemente liberadas, obtendo-se uma curva de concentração plasmática semelhante às resultantes de doses consecutivas de medicamentos convencionais. (AULTON, 2005; LACHMAN et al., 2001; VEIGA, 1988)

Medicamentos de liberação retardada podem ser representados pelos comprimidos que contêm revestimentos entéricos; o início da liberação apresenta um tempo de latência maior em relação ao da forma farmacêutica convencional correspondente. Na forma *retard*, a liberação tardia do fármaco é realizada intencionalmente para que ocorra somente quando ele atingir o intestino. Motivo para utilização da liberação retardada é evitar a destruição do fármaco no suco gástrico ou para evitar uma eventual ação irritante do fármaco na mucosa estomacal. (AULTON, 2005; LACHMAN et al., 2001; ANSEL et al., 2000; VEIGA, 1988).

Os sistemas de liberação controlada (sustentada, prolongada, lenta, etc.) apresentam, em relação aos medicamentos convencionais, redução das oscilações plasmáticas das concentrações do fármaco, redução na frequência da dose – o que acarreta maior conveniência e cooperação do paciente – baixa probabilidade de ocorrência de picos de concentração plasmáticas do fármaco (LYRA et al., 2007; ANSEL et al., 2000; MORITA et al., 2000).

2.1.2 Sistemas matriciais ou monolíticos

A classificação mais fundamental dos sistemas de liberação controlada de fármacos relacionada ao seu funcionamento baseia-se na sua estrutura. Assim, eles podem ser classificados como sistemas reservatórios e sistemas matriciais ou monolíticos, e há também o tipo misto, em que o núcleo matricial encontra-se revestido (TONGWEN, BINGLIN, 2000).

Nos sistemas matriciais, o fármaco pode estar homogeneamente disperso na matriz polimérica e na sua liberação estão envolvidos processos físicos e químicos, incluindo penetração de líquido na matriz, difusão do fármaco pelos poros da matriz, erosão do polímero ou uma combinação dos mecanismos (LYRA et al., 2007).

A melhoria do desenvolvimento de sistemas de liberação controlada depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco em um determinado tecido ou órgão-alvo. Dentro das várias opções, os polímeros demonstram ser agentes versáteis e promissores para exercer tal função (LOPES et al., 2005).

Nos últimos anos, a introdução de novos materiais para dispositivos de liberação de fármacos tornou-se mais importante. Materiais sintéticos e alguns polímeros naturais têm sido utilizados e sua produção tem crescido (CASAS et al., 2009).

De maneira geral, a liberação de fármacos que estão incorporados em sistemas poliméricos hidrofílicos baseia-se na transição do estado vítreo (*glassy*) para um estado

maleável (*rubbery*), resultante da penetração de líquidos, geralmente água, na matriz (JUANG, STOREY, 2003; COLOMBO et al., 1996).

Quando as matrizes hidrofílicas entram em contato com os fluidos gastrintestinais, a matriz polimérica se hidrata e intumescce, formando uma camada geleificada na sua superfície (camada de difusão). A camada geleificada pode, posteriormente, se dissolver, causando a erosão do comprimido. Outras camadas de gel são sucessivamente formadas na superfície da forma farmacêutica e, eventualmente, dissolvidas. Nestas camadas geleificadas, tanto a difusão como a erosão contribuem para a liberação do fármaco (PEZZINI et al., 2007; ROY, ROHERA, 2002).

Durante seu intumescimento, o polímero pode ser dissolvido e, caso isso ocorra, o efeito prolongado de liberação não é atingido. Porém, isso pode ser evitado, reticulando o polímero ou usando polímeros semicristalinos. As ligações cruzadas e os cristalitos funcionam como ligações permanentes que mantêm a matriz unida. No entanto, as reações químicas e enzimáticas que ocorrem no meio de eluição podem levar à degradação dessas ligações. Neste caso, o dispositivo pode ser considerado como sendo erodível controlado por intumescimento (EVANGELISTA, 2006; FAN, SINGH, 1989, VEIGA, 1988).

Levando em consideração que a difusão do solvente é influenciada pelas propriedades físicas da rede polimérica e pela própria interação solvente-polímero, diversos comportamentos podem ser observados e estes 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) (EVANGELISTA, 2006).

A difusão Fickiana ou Caso I é o processo pelo qual a molécula se dissolve antes de atravessar a membrana, sendo um fenômeno que não necessita de energia, é de primeira ordem, ou seja, atinge o equilíbrio quando as concentrações se tornam iguais de um lado e de outro da membrana e quando a velocidade de passagem é proporcional à quantidade que permanece por absorver. Isto é, a liberação ocorre devido à diferença de concentração entre matriz e meio de dissolução (CARDOT, 1997; VEIGA, 1988).

A difusão da água em polímeros vítreos muitas vezes não segue as previsões da lei de Fick, levando ao comportamento anômalo ou difusão não-Fickiana. O desvio do comportamento Fickiano tem sido associado com a velocidade finita em que o polímero reorganiza sua estrutura para acomodar as moléculas da água e tem sido observado para muitos sistemas hidrofílicos poliméricos. Dependendo da dinâmica de intumescimento do polímero e da relativa mobilidade do fármaco e da água, pode ser observado o transporte Fickiano ou não-Fickiano (SATISH et al., 2008).

No transporte não-Fickiano, ou Caso II, as cadeias poliméricas não apresentam mobilidade suficiente para permitir uma penetração rápida do solvente para o interior da matriz polimérica. Essa difusão não-Fickiana pode ser dividida em três classes: transporte anômalo, transporte caso II e transporte supercaso II. A diferença entre essas categorias é dada pelas contribuições relativas entre a velocidade de difusão do solvente e o relaxamento do polímero. 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 supercaso II, a velocidade de difusão do solvente é muito maior (aceleração na penetração do solvente) sendo o fator determinante da difusão (SUJJA-AREEVATH et al., 1998).

2.2 Pectinas

Quimicamente, as pectinas compreendem uma família de polissacarídeos formada por homogalacturonanas (HG) e ramnogalacturonanas (RG) (Figura 1). A parte constituída de homogalacturonanas é denominada de região lisa ou *smooth region* das cadeias de pectinas e são homopolímeros de unidades de ácido D-galacturônico unidas por ligações glicosídicas do tipo α -(1→4) nas quais muitos dos grupos ácidos estão metil-esterificados (VRIESMANN, 2008).

As ramnogalacturonanas constituem a região ramificada ou *hairy region* das pectinas e são divididas em dois tipos: ramnogalacturonanas I (RG-I) e ramnogalacturonanas II (RG-II).

As RG-I consistem de uma cadeia principal de unidades alternadas de ácido D-galacturônico ligadas α -(1→4) e ramnose ligadas α (1→2). A incorporação da ramnose em intervalos aleatórios dentro da cadeia principal resulta numa torção em outra cadeia linear, à qual se ligam cadeias laterais de arabinose e galactoses (VRIESMANN, 2008; MORRIS et al., 2007; SEYMOUR, KNOX, 2002).

As RG-II ou galacturonas altamente ramificadas consistem de uma cadeia principal com cerca de nove ligações de ácido galacturônico com quatro cadeias laterais complexas, consistindo de 12 monossacarídeos diferentes e 20 ligações distintas. As RG-II caracterizam-se pela presença de açúcares raros, tais como apiose, ácido acérico, KDO (ácido 2-ceto-3-deoxi-D-mano-octulosônico) e DHA (ácido 3-deoxi-D-lixo-2-heptulosárico) (VRIESMANN, 2008; SEYMOUR, KNOX, 2002).

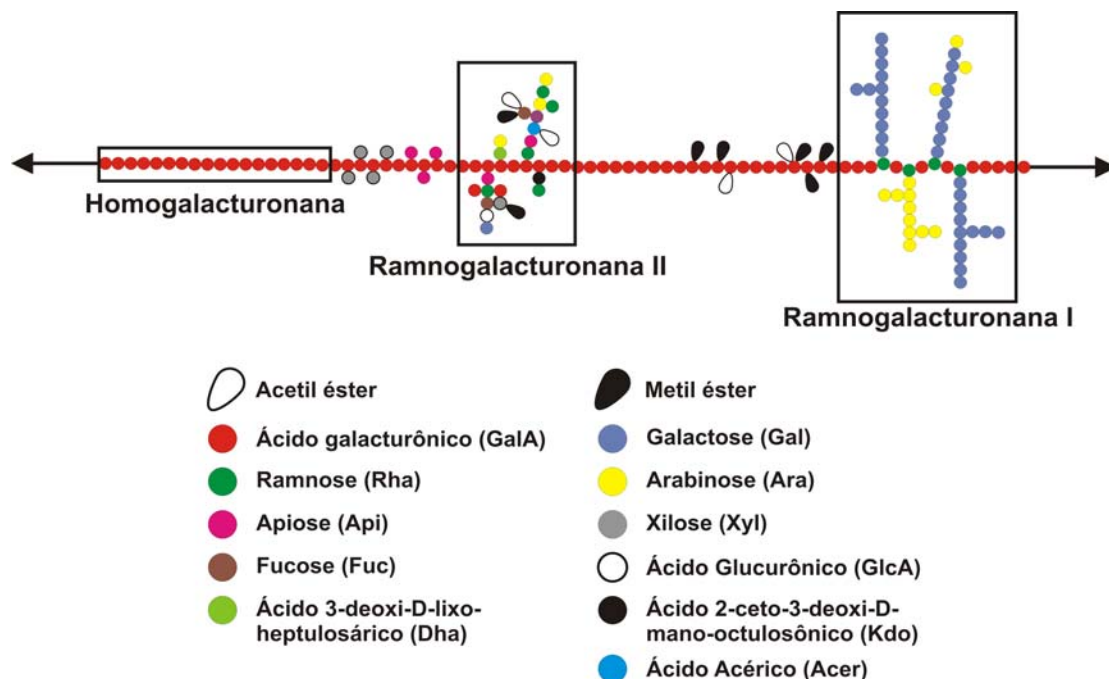


Figura 1: Representação esquemática da estrutura de pectinas (adaptado de VRIESMANN, 2008)

Todas as moléculas de pectina contêm segmentos lineares de ácido galacturônico cujos grupos carboxílicos podem estar esterificados com metanol (metoxilação). A proporção de grupos metoxilados nas pectinas é expressa como grau de esterificação (DE).

O DE varia, dependendo da fonte da pectina, atividade enzimática no processo de amadurecimento e maturação e das condições em que o isolamento é conduzido. Alguns dos grupos carboxílicos podem se converter em grupos carboxamida, quando a amônia é usada no processo de de-esterificação, produzindo pectina amidada. O DE e o grau de amidação (DA) determinam o conteúdo de ácido carboxílico nas cadeias de pectina (Figura 2) (LIU et al., 2003)

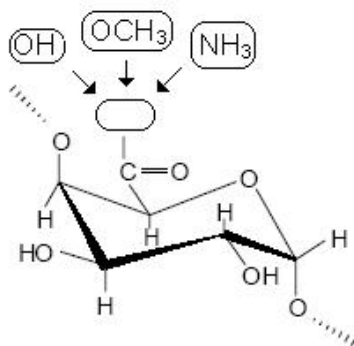


Figura 2: Ácido α -D-Galacturônico, estrutura predominante da pectina, e possíveis substituintes.

As pectinas, de modo geral, têm sido subdivididas em duas classes: de alto grau de metoxilação (>50%) e de baixo grau de metoxilação (<50%), podendo, também, possuir grupos amida. Comercialmente, as pectinas com alto grau de metoxilação apresentam teores

de metoxilas na faixa de 55% a 75%, enquanto que nas de baixo grau de metoxilação os teores variam de 15% a 45% (ANDRADE, BRANDÃO 1999).

A propriedade das pectinas mais atraente para aplicações industriais, principalmente na área de alimentos, é sua atividade geleificante. Fatores determinantes da ocorrência da geleificação e que influenciam as características da formação de gel incluem: temperatura, concentração de pectina, pH, concentração de solutos (açúcares) e concentração de íons, como o Ca^{+2} (LIU et al., 2003; VRIESMANN, 2008).

O peso molecular, o grau de esterificação e de amidação, a presença de ésteres de acetila em *O*-2 e *O*-3 na cadeia de galacturonana e o grau de metoxilação são fatores que influenciam a geleificação das pectinas (ROLIN, 1993; LUTZ et al., 2008).

As pectinas de alto grau de metoxilação formam géis principalmente por interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio em pH ácido (<3,5) e na presença de grande concentração de açúcares (>55%). As pectinas de baixo grau de metoxilação formam géis na presença de íons Ca^{+2} (ou outro íon divalente), que agem como uma ponte entre pares de grupos carboxílicos de diferentes cadeias de pectinas numa ampla faixa de pH, formando zonas de junção (Figura 3) (LUTZ et al., 2008; VRIESMANN, 2008; SEYMOUR, KNOX, 2002).

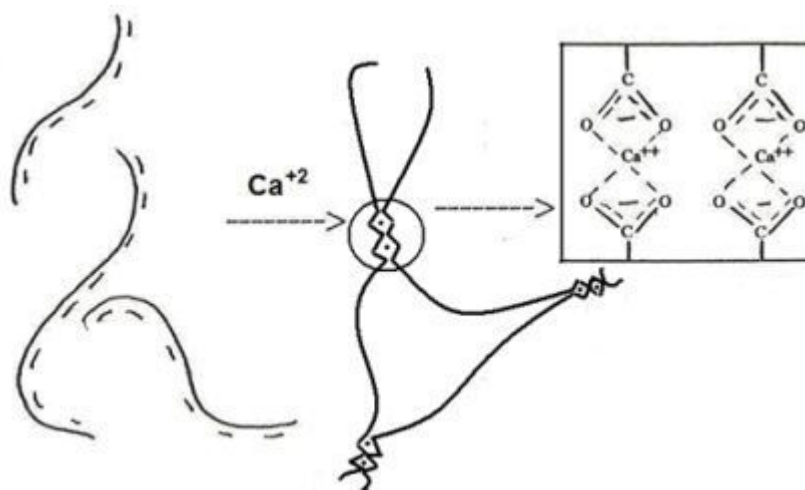


Figura 3: Pectina de baixa metoxilação na presença de íon Ca^{+2}

Este tipo de formação de zonas de junção normalmente é descrito pelo modelo “caixa de ovos” (*egg box*), onde as cadeias de pectinato são hélices duplas e, nas zonas de junção, com seu arranjo antiparalelo, estas cadeias formam espaços ou fendas de ligação, as quais aprisionam íons cálcio, que ligam as cadeias entre si. A geleificação aparentemente envolve

dois estágios, sendo o primeiro a formação de dímeros (*egg box*) e o segundo a condensação dos dímeros em agregados (*egg box* se justapõem) (ROLIN, 1993).

Os polissacarídeos têm sido frequentemente utilizados na área farmacêutica em sistemas de liberação de fármacos, quer na forma nativa ou como compostos derivados, devido à sua baixa toxicidade, baixo custo e alta estabilidade (SOUTO-MAIOR et al., 2008).

A pectina, inalterada ou quimicamente modificada, em combinação com outros polímeros, naturais ou sintéticos, tem sido utilizada no desenvolvimento de sistemas terapêuticos específicos para a liberação no cólon, na formação de sistemas matriciais e reservatórios (SOUTO-MAIOR et al., 2008; LIU et al., 2003).

2.3 Alta amilose

Dentre os polímeros utilizados em dispositivos de liberação de fármacos, o amido ocupa posição de destaque, por apresentar baixo custo e ser um biopolímero natural que pode ser metabolizado pelo corpo humano. Além disso, é relativamente inerte e não reage com muitas substâncias ativas medicamentosas. Estas propriedades favorecem sua utilização na obtenção de produtos farmacêuticos (CASAS et al., 2009).

O amido é composto de dois polímeros de glicose, a amilose, representando uma fração essencialmente linear com ligações glicosídicas α -1,4 (Figura 4), e a amilopectina, a qual representa a porção ramificada com ligações α -1,6 (LEVINA, RAJBI-SIAHBOOMI, 2004; RAVENELLE et al., 2002; CHEBLI et al., 2001).

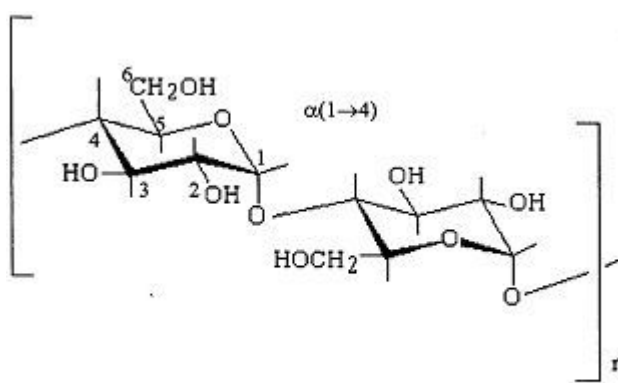


Figura 4: Estrutura da alta amilose

A conformação helicoidal da amilose apresenta dimensões variadas, geralmente tem uma abertura no núcleo do lado esquerdo e, devido a esta conformação, o grupamento hidroxila fica localizado na posição C-6, ponto de abertura do núcleo (CHEBLI et al., 2001).

Os amidos se hidratam e intumescem através da expansão da amilopectina; ocorre a ruptura da região cristalina e perda da viscosidade que é causada pela expansão da região amorfa, resultando em uma interação reforçada das moléculas da cadeia de amido com a água, o que frequentemente não representa características adequadas para determinados usos, como, por exemplo, a liberação controlada de fármacos (KURAKEKE et al., 2009; CEREDA, VILPOUX, 2003).

Dessa maneira, têm sido realizadas modificações físicas e químicas na estrutura do amido para adequar suas propriedades para algumas aplicações específicas, dentre elas para a obtenção de formas farmacêuticas sólidas de liberação prolongada (CEREDA, VILPOUX, 2003; LEVINA, RAJABI-SIAHBOOMI, 2004).

O amido pode ser obtido a partir de diversas fontes. Entre os vários amidos disponíveis, o amido de milho com 70% de alta amilose tem sido muito utilizado em estudos visando obter formas farmacêuticas de liberação prolongada (ONOFRE et al., 2009).

A possibilidade de se obter um amido com alto teor de amilose, aliado à capacidade de modificá-lo física e quimicamente, tem ampliado significativamente suas aplicações na indústria alimentícia e farmacêutica (RICHARDSON et al., 2000).

Algumas vantagens do amido reticulado em relação ao amido não reticulado são o aumento da estabilidade frente ao aquecimento, ao pH, ao cisalhamento e aos ciclos de congelamento-descongelamento (FANG et al., 2008).

Fisicamente e quimicamente, a modificação do amido tem sido utilizada para liberação controlada do fármaco a partir de comprimidos devido às suas características de intumescimento em água fria e formação de uma barreira de gel (LEVINA, RAJABI-SIAHBOOMI; 2004).

2.4 Nimesulida

A nimesulida é um fármaco antiinflamatório não esteroideal (AINE) que pertence à classe das sulfonilidas, cuja fórmula estrutural está ilustrada na Figura 5 (BRUNTON et al., 2006).

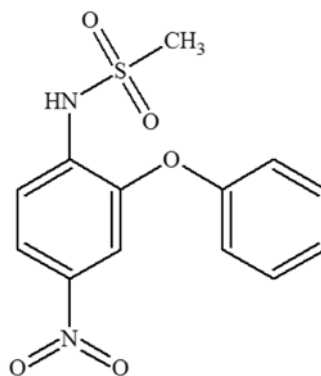


Figura 5: Fórmula estrutural da nimesulida

O nome químico da nimesulida é *N*-(4-nitro-2-fenoxifenil) metanosulfonamida, com peso molecular 308,3. Esse fármaco apresenta-se sob a forma de pó cristalino levemente amarelado, com ponto de fusão em torno de 149 °C (BRITISH PHARMACOPEIA, 2003).

A nimesulida possui um caráter fracamente ácido, com pKa em torno de 6,5 (SINGH et al., 1999; FALLAVENA, SCHAPOVAL, 1997) e é praticamente insolúvel em água (10 µg/mL). Porém, é solúvel em solventes orgânicos, como metanol, etanol, acetona e dimetilformamida (THE MERCK INDEX, 2001).

A nimesulida pertence à categoria II da Classificação Biofarmacêutica, ou seja, apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade (AMIDON et al., 1995) e, para moléculas deste tipo, a dissolução *in vivo* pode vir a ser o passo limitante da absorção oral do fármaco. Nestes casos, o teste de dissolução *in vitro* é fundamental no controle de qualidade de formulações sólidas, visando assegurar a biodisponibilidade e promover a homogeneidade interlotes. (DA SILVA, VOLPATO, 2002).

Apresenta propriedades analgésicas, antitérmicas e antiinflamatórias, com baixa incidência de efeitos adversos gastrintestinais, em casos de tratamentos em curto prazo. Atua inibindo a síntese de prostaglandinas via inibição da cicloxigenase-2 (COX-2) e geralmente é utilizada em tratamentos de curta duração em doenças inflamatórias (BRUNTON et al., 2006; RANG et al., 2000).

A nimesulida é indicada para inflamação nas articulações, em processos osteoarticulares, estados febris, dor aguda incluindo condições pós-operatórias e, em ginecologia é utilizada na dismenorréia primária. A dose diária recomendada é de 100 mg por via oral para estas situações clínicas (KULKARNI, 2002) e sua absorção pelo trato gastrintestinal é rápida (BERNAREGGI, 1993).

A utilização de AINEs em doenças articulares, o que, em geral, exige altas doses em uso contínuo e prolongado, ocasiona uma elevada incidência de efeitos colaterais, principalmente sobre o trato gastrointestinal. Entre estes efeitos podem ser incluídos dispepsia, diarreia, dor epigástrica, náuseas e vômitos e, em alguns casos, sangramento gástrico e ulceração, levando os pacientes à interrupção do tratamento (MAZZARINO, KNORST, 2007).

A nimesulida é bastante utilizada em terapias de uso contínuo, tornando-se bastante conveniente desenvolver uma formulação que possa reduzir ou eliminar as reações adversas, como no caso dos comprimidos de liberação controlada, que liberam menor quantidade de fármaco por unidade de tempo do que as formulações convencionais.

Face ao exposto, o presente trabalho tem como objetivos a obtenção/caracterização de misturas alta amilose/pectina reticuladas com TMFS e a avaliação do seu desempenho como sistemas sólidos de liberação cólon-específica de fármacos.

3.0 OBJETIVOS

Objetivos gerais:

Obtenção e caracterização de misturas contendo alta amilose e pectina em diferentes proporções, reticuladas com TMFS.

Avaliação do desempenho das misturas poliméricas reticuladas com TMFS como sistemas sólidos para liberação controlada de fármacos e avaliação do mecanismo de liberação do fármaco através da aplicação de modelos matemáticos apropriados.

Os objetivos propostos foram alcançados através das seguintes etapas:

- Reticulação da mistura pectina e alta amilose em diferentes proporções (4:1, 1:1, 1:4), sob diferentes condições reacionais (2% e 4% de hidróxido de sódio; tempos de reação de 1h; 2h e 4 h);
- Caracterização dos produtos reticulados por análise reológica, análise térmica, difração de raios-X e grau de intumescimento;
- Avaliação das características micromeríticas das partículas (morfologia das partículas, granulometria, densidade e fluxo);
- Preparação dos comprimidos a partir das misturas poliméricas com reticulante consideradas mais adequadas/promissoras (caracterização prévia), utilizando como fármaco modelo a nimesulida;
- Preparação de comprimidos à base de HPMC, para comparação;
- Caracterização física dos comprimidos (peso médio, friabilidade, dureza);
- Determinação do perfil de liberação da nimesulida, *in vitro*, em diferentes meios que simulem o trato gastrointestinal;
- Análise dos mecanismos que regem as cinéticas de liberação do fármaco por modelos matemáticos.

4.0 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

Matérias-primas

- ácido clorídrico, teor: 37% (Quimis);
- água destilada;
- álcool etílico, teor 96% (Synth);
- alta amilose, Hylon VII (National Starch & Chemical);
- fosfato de sódio tribásico dodecahidratado (Henrifarma);
- hidróxido de sódio (Grupo Química);
- lauril sulfato de sódio (Henrifarma);
- nimesulida, Lote: NM/3680308, teor 99,2% (Henrifarma);
- pectina de baixo grau de metoxilação, tipo LM-506CS (GP Kelco);
- trimetafosfato de sódio (Sigma).

Equipamentos

- Agitador mecânico eletrônico macro (Quimis);
- Analisador termogravimétrico, modelo: SDT 600 (TA Instruments);
- Balança analítica (Bel Engineering);
- Balança analítica (Owa labor);
- Balança semi-analítica (Gehaka[®]);
- Bomba a vácuo, TE- 058 (Tecnal[®]);
- Difrátômetro de Raios X, modelo D5000 (Siemens[®]);
- Dispositivo para determinação de intumescimento segundo Enslin;
- Durômetro, modelo 6D (Schleuniger Pharmatron[®]);
- Equipamento para ensaio de dissolução Hanson Research modelo; New Hanson SR-8 Plus;
- Espectrofotômetro ultravioleta Hewlett Packard-Kayak XA;
- Friabilômetro, modelo TA 20 (Erweka[®]);
- Máquina de comprimir AR 400 (Erweka[®]);
- Mini processador (Black & Decker[®]);
- Microscópio, Leitz DM RXE (LeicaTM);
- Microscópio-Estereoscópio Leica MZAPO (LeicaTM);

- Peagômetro (Micronal[®]);
- Porosímetro (ASAP 2010 – Micrometrics);
- Reômetro, modelo RS-1, (Haake Rheostress);
- Tamis 50 (ABNT) (abertura da malha 0,97mm) (Granutest[®]);
- Volúmetro de compactação, Tapped Volumeter, SVM 12(Erweka[®]).

4.2 Métodos

4.2.1 Reticulação dos polímeros

A reação de reticulação da mistura dos polímeros P-AA em diferentes proporções (1:4, 1:1 e 4:1) foi realizada em meio aquoso alcalinizado, utilizando como agente reticulante o TMFS. Variando a concentração de NaOH (2% e 4%) e o tempo de reação (1h, 2h e 4h).

Para uma análise comparativa, misturas dos polímeros nas diferentes proporções foram submetidas às condições reacionais mais drásticas (4%, 4h), sem a presença do agente reticulante (TMFS).

As amostras foram denominadas conforme a proporção dos polímeros, concentração de base e tempo reacional (Tabela 1).

Tabela 1: Amostras de P-AA com reticulante e sem reticulante, sob diferentes condições.

NaOH	Pectina: Alta amilose			Tempo de reação
	4:1	1:1	1:4	
2%	41-2-1	11-2-1	14-2-1	1h
2%	41-2-2	11-2-2	14-2-2	2h
2%	41-2-4	11-2-4	14-2-4	4h
4%	41-4-1	11-4-1	14-4-1	1h
4%	41-4-2	11-4-2	14-4-2	2h
4%	41-4-4	11-4-4	14-4-4	4h
4%	41-4-4SR	11-4-4SR	14-4-4SR	4h

Para a obtenção de cada amostra, 25g da mistura de polímeros, nas diferentes proporções, foram dispersos em 500ml de água aquecida a 80°C. Em seguida, foi adicionado NaOH na concentração desejada (2% ou 4%) e 7,5g de TMFS.

As amostras foram submetidas à agitação mecânica pelos períodos de tempos pré-estabelecidos (1h, 2h ou 4h). Após o período de agitação, foi adicionada solução de HCl 3mol.L⁻¹ até que se atingisse pH 6, cessando a reação de reticulação.

Em seguida, as amostras foram lavadas com soluções hidroalcoólicas nas concentrações de 85%, 65%; 96% (v/v), por repetidas vezes, para a retirada do excesso de base e de fosfatos livres. As concentrações das soluções hidroalcoólicas utilizadas foram determinadas em testes preliminares, nos quais diferentes concentrações de soluções hidroalcoólicas foram utilizadas, verificando-se a ocorrência de precipitação dos polímeros e as características do produto final seco.

As lavagens foram realizadas em funil de Büchner sobre papel em sistema de filtração a vácuo. O produto final obtido foi seco em temperatura ambiente (25°C) e submetido, inicialmente, a uma pulverização mais grosseira com auxílio de um mini processador e, em seguida, a uma pulverização mais fina com auxílio de gral e pistilo de porcelana. O produto foi tamisado em tamis 50 (ABNT) com abertura da malha de 0,97mm.

4.2.2 Distribuição granulométrica e morfologia

A análise da distribuição granulométrica das partículas das amostras foi realizada em microscópio Leica TM. O diâmetro de Feret a 0° e o diâmetro circular equivalente de 100 partículas foram determinados a partir da digitalização das imagens em computador utilizando o programa analisador de imagem *Motic Images Advances 3.2*.

As amostras foram dispostas sobre lâminas, sem sobreposição de lamínulas, e as imagens captadas com aumento de 5x.

A análise morfológica das partículas foi realizada em microscópio, através da digitalização das imagens em computador, utilizando o programa analisador de imagem, *Motic Images Advances 3.2*, seguindo o mesmo procedimento.

O parâmetro utilizado na avaliação da forma foi a circularidade. Calculou-se a média e o desvio padrão dos resultados obtidos.

A morfologia de superfície foi avaliada através da digitalização das imagens em estereoscópio Leica MZAPO; nesta análise, algumas partículas foram fotografadas em aumento de 80x.

4.2.3 Determinação do comportamento viscoelástico das amostras

O comportamento viscoelástico das amostras (Tabela 1) foi avaliado através de ensaios oscilatórios dinâmicos, em reômetro Haake Rheostress 1, acoplado a um banho HAAKE C25P em temperatura de 37°C e equipado com um sensor de placas paralelas (PP 35 Ti), diâmetro de 35mm, com *gap* de 200 μm , acoplado a um computador com software Rheowin 3.

Inicialmente, realizou-se uma varredura de tensão de 0 a 100 Pa com frequência fixa de 1 Hz, para verificação da faixa de viscoelasticidade linear e para a seleção da tensão que seria empregada nas análises de varredura de frequência e nos ensaios de fluência e recuperação.

Os espectros mecânicos foram realizados sob uma tensão constante (5Pa), variando-se a frequência oscilatória, na faixa de 0,6 a 623 rad/s e os parâmetros avaliados foram G' , G'' e η^* em função da variação da frequência.

Os ensaios de fluência e recuperação foram realizados sob uma tensão constante (5Pa) para avaliação das fases de deformação e recuperação das amostras em função do tempo. Os valores de compliância (J) foram avaliados na fase de fluência por 300s e na fase de recuperação pelo mesmo período de tempo.

Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

4.2.4 Determinação do perfil de intumescimento

O perfil de intumescimento das amostras relacionadas na Tabela 1 foi avaliado em água destilada e meios com valores de pH que simulassem os diferentes ambientes do trato gastrointestinal, mas sem adição de enzimas (TGI): meio gástrico simulado (HCl 0,1N, pH 2,0), meio entérico simulado (tampão fosfato pH 7,4), meio colônico simulado (tampão fosfato pH 6,0). A análise do intumescimento foi realizada no dispositivo de Enslin (Figura 6) (VOIGT, 2000).

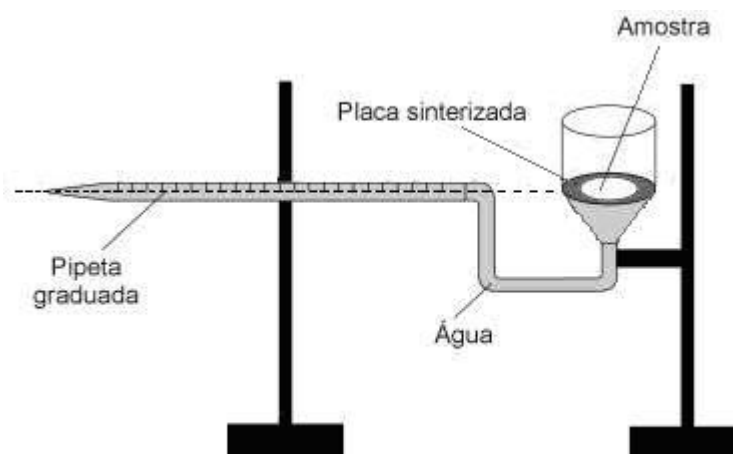


Figura 6: Dispositivo de Enslin para determinação de intumescimento

Para a realização dos ensaios foi utilizado 0,05g das amostras e o volume de meio absorvido pela amostra foi determinado nos intervalos de 1, 2, 5, 10, 30, 60, 90 e 120 min.

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 1.

$$\%I = \frac{V}{m} \quad \text{Equação 1}$$

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

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

4.2.5 Análise Térmica

4.2.5.1 Termogravimetria com analisador térmico diferencial acoplado (TG/DTA)

A variação representativa de massa (perda ou ganho) de MFP-AA 11, MFP-AA14, 11-4-2SR, 14-4-2SR, 41-4-2, 11-4-2, 14-4-2 em função da temperatura foi analisada em equipamento TA Instruments SDT 600, na faixa de temperatura entre 25 e 1200 °C e fluxo de aquecimento de 10 °C/min, sob atmosfera de N₂. Os ensaios foram realizados em cápsulas de alumínio fechadas contendo cerca de 10mg de amostra.

4.2.6 Difração de raios X

A identificação da estrutura cristalina e/ou amorfa das amostras dos polímeros não modificados, 11-4-2SR, 14-4-2SR, 11-4-2, 14-4-2 foram realizadas em difratogramas obtidos em difratômetro de raios X, Siemens[®], modelo D5000 com velocidade do goniômetro de 0,05/min, sob radiação de Cu-K α ($\lambda=1,5406\text{\AA}$) e com varredura de raios X de ângulo aberto 2θ entre 4° e 60° .

4.2.7 Análise Porosidade

A área específica e o volume dos poros foram avaliados através dos métodos de BET, Langmuir, t-Plot e BJH, a partir das isotermas de adsorção e dessorção do N₂ (T=77,35K), em equipamento ASAP 2010 (Micrometrics). As amostras 11-4-2SR, 14-4-2SR, 11-4-2 e 14-4-2 foram degaseificadas a 70°C .

4.2.8 Determinação do espectro de absorção da nimesulida na região do UV

Foram realizadas análises da nimesulida por espectrofotometria na região do UV em soluções com diferentes valores de pH, para determinação do pico de absorção máxima do fármaco. Preparou-se soluções de nimesulida $40\mu\text{g/mL}$ com 0,5% de lauril sulfato de sódio (LSS) em meio ácido (HCl 0,1N, pH 2,0) e em meios tamponados pH 7,4 e pH 6,0. Estas soluções foram submetidas à varredura na região do UV entre 200 a 400nm e os picos de absorção máxima foram registrados.

4.2.9 Validação da metodologia analítica para nimesulida

Esse experimento foi realizado com intuito de garantir que a metodologia em questão atendia às exigências analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados obtidos. Para tanto, os parâmetros de validação estudados foram: especificidade, linearidade, precisão, recuperação, limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ) (BRASIL 2003; USP, 2002; ICH, 1996).

4.2.9.1 Especificidade

A especificidade de um procedimento analítico representa sua capacidade de avaliar de forma inequívoca a substância analisada na presença de outras substâncias, que poderiam interferir na sua determinação, como por exemplo, impurezas, produtos de degradação e componentes da matriz. A determinação da especificidade pode ser realizada através da análise de amostra contendo esses interferentes, determinando a capacidade do método em gerar informações confiáveis na sua presença (BRASIL, 2003; USP, 2002; ICH, 1996).

Para verificar a interferência de algum componente nos meios analisados (meio ácido, HCl 0,1N, pH 2,0, meios tamponados pH 7,4 e pH 6,0) com nimesulida e LSS os parâmetros de especificidade foram estabelecidos pela comparação dos resultados obtidos de amostras com 40µg/mL de nimesulida contaminadas com 100µg/mL de polímeros reticulados com as amostras nos diferentes meios com 40µg/mL de nimesulida sem a presença de polímeros.

4.2.9.2. Linearidade

A linearidade é a capacidade de uma metodologia analítica de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (BRASIL, 2003; ICH, 1996; USP, 2002).

A linearidade do método foi determinada através da obtenção da curva analítica da nimesulida com LSS nos meios ácido (HCl 0,1N pH 2,0), meios tamponados pH 7,4 e pH 6,0. Partindo de soluções estoques contendo 100 µg/mL, foram preparadas diluições com concentrações variando de 5 a 40 µg/mL, em triplicata. A curva analítica foi gerada, relacionando a concentração de nimesulida à resposta obtida por espectroscopia na região do UV, através dos valores de absorbância em cada meio correspondentes às concentrações de nimesulida.

4.2.9.3 Precisão

A precisão é a avaliação da proximidade das respostas obtidas quando uma série de medidas é realizada para uma mesma amostra, em idênticas condições de teste. Esta 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 partir das soluções estoque de nimesulida com LSS em meio ácido (HCl 0,1N, pH 2,0) e meios tamponados pH 7,4 e pH 6,0 foram preparadas soluções de nimesulida nas concentrações de 5, 10 e 40 µg/mL, correspondentes às concentrações baixa, média e alta do intervalo linear da curva analítica. Estas soluções foram analisadas por espectroscopia na região do UV e a análise foi realizada em triplicata.

4.2.9.4 Recuperação

A proximidade dos resultados obtidos através do método analítico é avaliada em relação ao valor verdadeiro, aceito como referência. Pode ser expressa como porcentagem de recuperação, pelo ensaio de adição de uma quantidade conhecida de analito à amostra (ICH, 1996; USP, 2002).

Os ensaios foram analisados, adicionando-se quantidades conhecidas de nimesulida com LSS nos meios ácido (HCl 0,1N) e tamponados com pH 7,4 e pH 6,0. As quantidades de fármaco adicionado correspondem às regiões inferior, mediana e superior da curva analítica, respectivamente, 5, 15 e 40 µg/mL. As amostras foram analisadas por espectroscopia de absorção na região do UV.

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

$$\%R = \frac{C}{C_0} \times 100 \quad \text{Equação 2}$$

Onde: %R= porcentagem de recuperação, C = média das concentrações determinadas experimentalmente, C_0 = concentração teórica inicial.

4.2.9.5 Limite de Detecção e Limite de Quantificação

Limite de detecção (LD) é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas (BRASIL, 2003).

O Limite de Quantificação (LQ) é determinado pela menor quantidade de fármaco em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas (BRASIL, 2003).

Para a realização desta análise foram preparadas três soluções em concentrações próximas ao limite inferior da curva analítica (5, 7 e 10µg) e foi avaliado o desvio padrão dos valores encontrados para que, pelos respectivos cálculos matemáticos, fosse possível determinar LD e LQ. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

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

$$LD = 3 \times \frac{s}{\alpha} \quad \text{Equação 3}$$

$$LQ = \frac{s}{\alpha} \times 10 \quad \text{Equação 4}$$

Onde: s = desvio padrão, α = inclinação da curva analítica

4.2.10 Caracterização física das partículas

4.2.10.1 Determinação de densidade

Para determinação das densidades aparentes bruta e compactada, foram adicionados 10g das amostras 11-4-2, 14-4-2, pectina e alta amilose, em uma proveta de 25mL acoplada ao volúmetro de compactação (Tapped Volumeter, Erweka SVM 12). O volume aparente livre foi determinado após o livre empacotamento das partículas no interior da proveta, e o volume de compactação após o sistema ser submetido a 1250 batimentos até que não houvesse diferença superior a 2% em relação à leitura anterior. O cálculo das densidades foi realizado através das equações:

$$d_b = \frac{m}{V} \quad \text{Equação 5}$$

$$d_c = \frac{m}{V_c} \quad \text{Equação 6}$$

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

4.2.10.2 Avaliação da taxa de escoamento e ângulo de repouso

As amostras 11-4-2 e 14-4-2, pectina e alta amilose, foram submetidas às análises da taxa de escoamento e ângulo de repouso. Para tanto, utilizou-se um funil de aço inox com abertura de 12mm, acoplado a um vibrador, através do qual foi permitido o escoamento de 20g de amostra sobre uma superfície plana.

O ângulo de repouso foi determinado pela da técnica do cone de base livre (TRAIN, 1958), utilizando-se as medidas de raio e altura do cone formado pelo escoamento do pó, para determinação do valor da tangente de α (equação 7) e posterior conversão do valor do ângulo em graus.

$$tg \alpha = \frac{h}{r} \quad \text{Equação 7}$$

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

A taxa de escoamento foi determinada a partir do tempo de fluxo de determinada massa de cada amostra.

4.2.11 Obtenção dos comprimidos

Para obtenção dos comprimidos, foram selecionadas as amostras que exibiram propriedades reológicas e de intumescimento consideradas mais promissoras para obtenção de formas farmacêuticas destinadas à liberação modificada de fármacos (11-4-2 e 14-4-2). Essa seleção prévia fez-se necessária, já que a obtenção dos polímeros reticulados em quantidade suficiente para obtenção e caracterização dos sistemas compactados é bastante trabalhosa e requer elevada quantidade de matéria-prima.

Os comprimidos foram obtidos, individualmente, a partir da mistura de 100mg do fármaco e 250mg do polímero em questão realizada em almofariz de vidro, em máquina de compressão de giro excêntrico Erweka[®] AR 400, utilizando conjunto de matriz e punções planos de 10 mm de diâmetro. Para a compressão, a escala arbitrária de força de compressão do equipamento foi ajustada no nível 6.

4.2.12 Determinação dos parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos

4.2.12.1 Variação de peso

Foram pesados 40 comprimidos individualmente em balança analítica Owa Labor e calculados a média e o desvio padrão.

4.2.12.2 Dureza

Para determinar a resistência mecânica dos comprimidos de 11-4-2 e 14-4-2 à pressão radial, mediu-se a dureza de 10 comprimidos em Durômetro (Schleuniger Pharmatron® - modelo 6D), sendo os resultados expressos em Newton (N)

4.2.12.3 Friabilidade

O teste de friabilidade foi realizado em friabilômetro, modelo TA 20 (Erweka®). Uma amostra de 20 comprimidos limpos e previamente pesados foi submetida a 25 rpm, durante 4 min. Em seguida, os comprimidos foram retirados do equipamento, limpos e novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o peso final dos comprimidos representa a friabilidade, em função do percentual de pó perdido durante o teste (USP 29, 2006; Farmacopéia Brasileira, 1988).

4.2.13 Determinação do perfil de liberação *in vitro* da nimesulida

Os ensaios de dissolução para a determinação do perfil de liberação da nimesulida *in vitro* foram realizados com comprimidos contendo 100mg de nimesulida e 250mg de polímero (11-4-2, 14-4-2, 11-4-2SR e 14-4-2SR). Comprimidos contendo apenas nimesulida (100mg) e comprimidos com 100mg de nimesulida e 250mg de HPMC também foram submetidos ao ensaio, para análise comparativa.

Foram utilizados, como meios de dissolução, soluções com diferentes valores de pH, visando simular a variação de pH ao longo do trato gastrointestinal. A primeira etapa do ensaio (meio gástrico) foi realizada em 750mL de HCl 0,1N (pH 2) durante 2 horas. Em seguida, iniciou-se a segunda etapa do ensaio (meio entérico), através da adição de 250mL de fosfato de sódio tribásico 0,2M, como preconiza a USP 29 (2006), para testes de formas de liberação controlada, promovendo a alteração do pH para 7,4. A todos os meios foi adicionado

tensoativo (LSS – 0,5%) e a temperatura foi mantida a $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$. Os ensaios foram realizados em aparato 1 (cestas), sob velocidade de agitação de 50rpm.

Durante o ensaio, alíquotas de 5mL foram coletadas em intervalos de tempo pré-estabelecidos e a reposição, com o mesmo volume de meio, foi realizada imediatamente.

Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

4.2.14 Análise dos mecanismos de liberação in vitro da nimesulida

A partir dos dados de liberação obtidos, 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.

5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Distribuição granulométrica

Quando não se tem um sistema monodisperso de partículas com forma regular, não existe nenhum parâmetro isolado que seja capaz de definir completamente um pó, em relação à medida e classificação do tamanho de partículas. Na maioria dos casos, as partículas apresentam-se irregulares, de forma que outros parâmetros são necessários para realizar a determinação do tamanho das partículas (O'CONNOR, SCHWARTZ, 2000).

A medida do tamanho de partículas varia em complexidade, dependendo da forma da partícula, de modo que o tamanho de uma esfera é definido pelo diâmetro; porém, se a partícula apresenta forma irregular, há várias dimensões diferentes que podem ser medidas como diâmetros (BARBER, 1993).

O parâmetro avaliado neste trabalho para a determinação do tamanho de partícula foi o diâmetro de Feret a 0° (Figura 7).



Figura 7: Diâmetro de Feret

O diâmetro de Feret a 0° corresponde à distância horizontal entre duas linhas paralelas verticais, imaginárias e tangentes a uma partícula (STANIFORTH, 2005; BARBER, 1993).

Os perfis de distribuição granulométrica das amostras (Tabela 1), para uma população de 100 partículas, são apresentados nas Figuras 8, 9 e 10, onde os dados são exibidos em função da frequência percentual e frequência acumulada das classes de tamanhos obtidas pelo diâmetro de Feret.

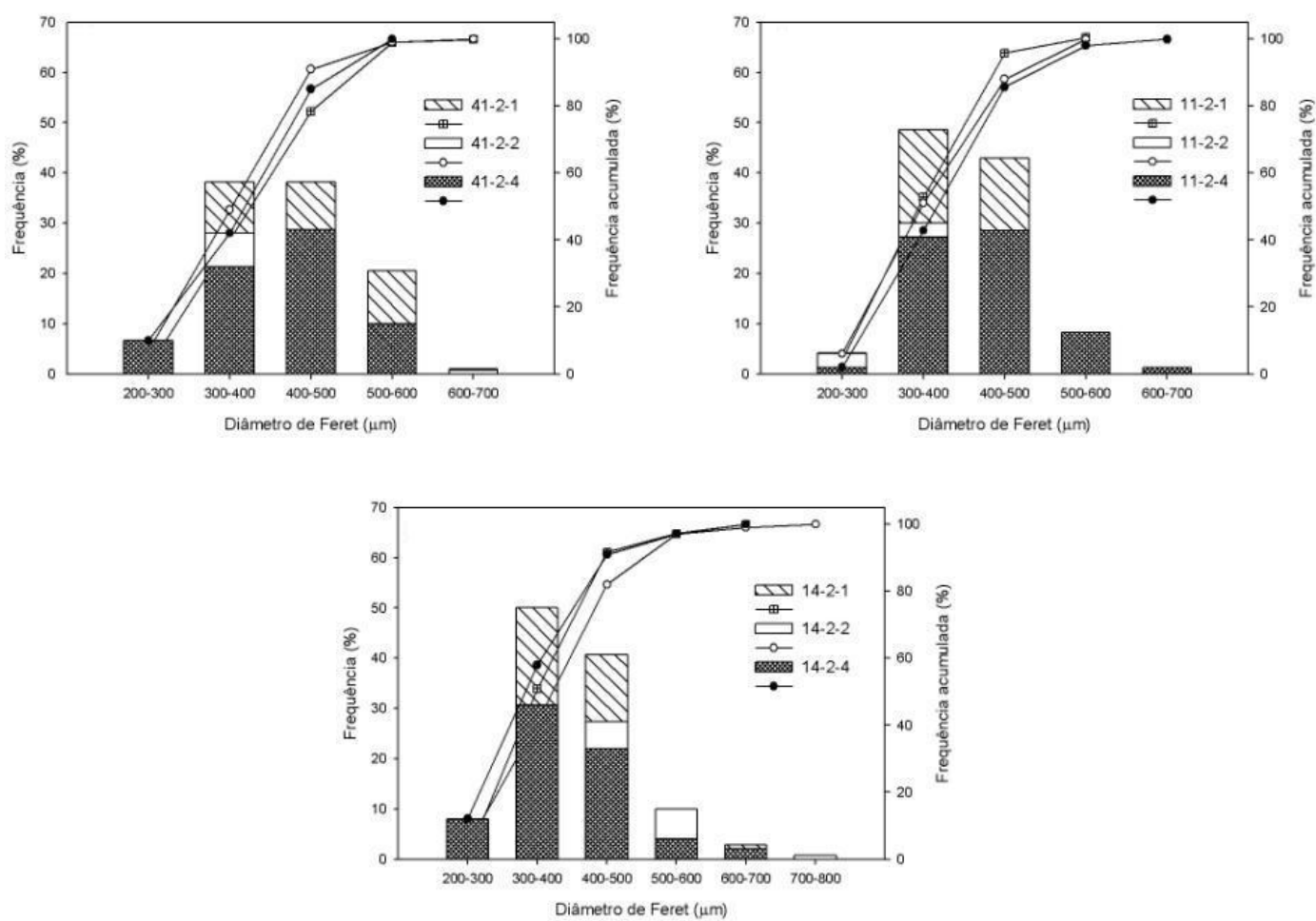


Figura 8: Distribuição de tamanho de partícula - Amostras 2%

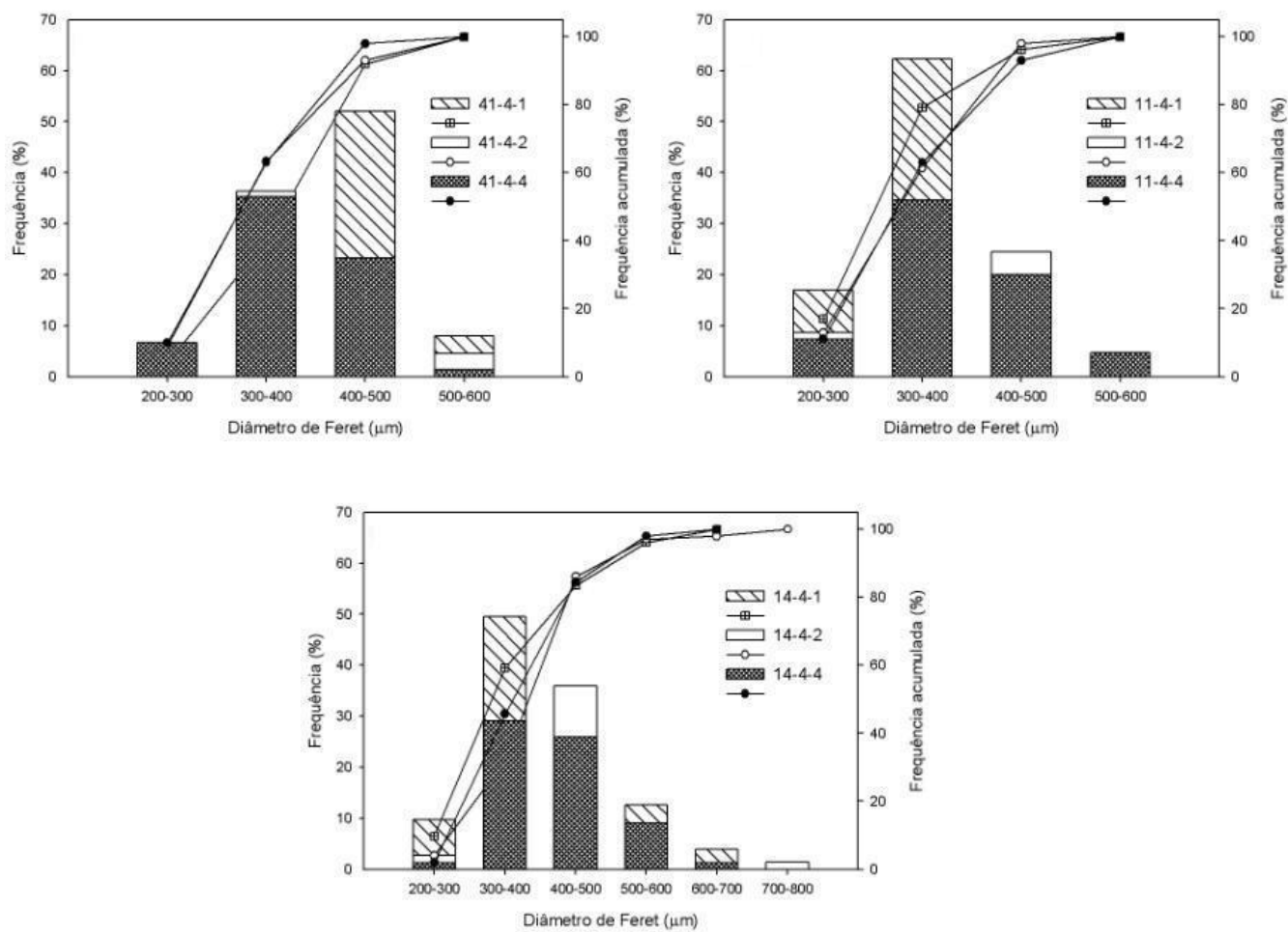


Figura 9: Distribuição de tamanhos de partícula - Amostras 4%

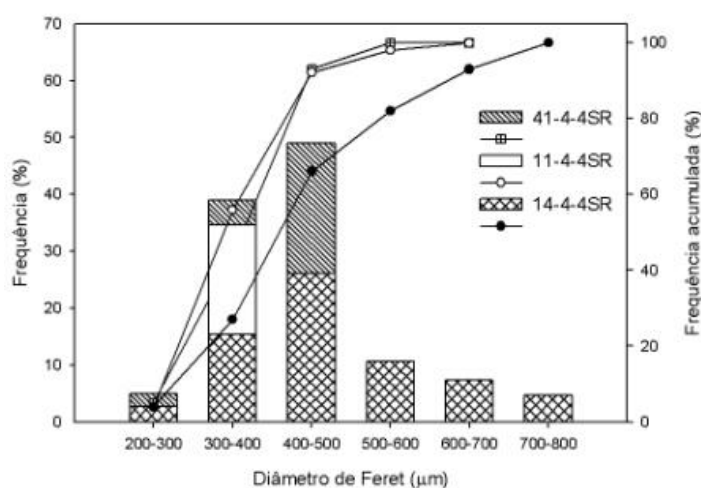


Figura 10: Distribuição de tamanho de partícula - Amostras sem reticulante

Observando-se os perfis de distribuição apresentados (Figura 8, 9 e 10), nota-se que as amostras apresentam uma faixa de distribuição variando de 200-800 μm .

Os perfis de distribuição das amostras P-AA 41 e P-AA 11 independente do tempo de reação, apresentam uma menor variação no tamanho das partículas, entre 200-700 μ m em relação às amostras P-AA 14, que apresentam uma variação do tamanho de partículas, entre 200-800 μ m. Contudo, a faixa que abrange a maior frequência de tamanho para todas as amostras é observada entre 300-500 μ m.

Estes perfis de distribuição sugerem a formação de estruturas relativamente homogêneas para todas as amostras, de maneira que, quando uma força é aplicada durante a pulverização, tem-se uma distribuição mais homogênea das fissuras geradas no material, resultando em partículas com menor variação de tamanho, o que se traduz em uma faixa de distribuição mais estreita (CURY, 2005).

Distribuições granulométricas com menores variações são mais adequadas para a produção de cápsulas e comprimidos, devido ao fato das partículas apresentarem capacidade de fluxo e empacotamento semelhantes, tornando o volume de pó encapsulado ou comprimido mais uniforme (STANIFORTH, 2005).

Analisando mais detalhadamente as diferentes amostras estudadas, é possível observar que com o aumento na concentração de NaOH de 2% para 4%, houve uma tendência de redução do tamanho das partículas, indicando que o aumento do grau de reticulação deve levar à formação de redes com malhas mais estreitas e, conseqüentemente, originar aglomerados sucessivamente menores (CURY, 2005).

O diâmetro circular equivalente pode ser descrito para determinar o tamanho das partículas (BARBER, 1993). Na Tabela 2, estão apresentados os dados do diâmetro circular médio das partículas.

Tabela 2: Diâmetro circular equivalente das amostras com reticulante e sem reticulante

AMOSTRAS	DIÂMETRO MÉDIO (μm)
41-2-1	$388,83 \pm 22,529$
41-2-2	$368,48 \pm 21,157$
41-2-4	$384,47 \pm 24,314$
41-4-1	$368,70 \pm 17,844$
41-4-2	$357,60 \pm 22,812$
41-4-4	$356,15 \pm 23,022$
11-2-1	$382,38 \pm 17,181$
11-2-2	$372,72 \pm 23,329$
11-2-4	$390,81 \pm 21,380$
11-4-1	$325,46 \pm 22,550$
11-4-2	$346,69 \pm 21,244$
11-4-4	$360,78 \pm 27,341$
14-2-1	$377,31 \pm 20,678$
14-2-2	$397,86 \pm 28,161$
14-2-4	$367,43 \pm 25,905$
14-4-1	$371,31 \pm 25,868$
14-4-2	$392,51 \pm 18,269$
14-4-4	$386,60 \pm 21,638$
41-4-4SR	$370,88 \pm 21,899$
11-4-4SR	$379,54 \pm 26,681$
14-4-4SR	$414,07 \pm 28,915$

De acordo com a Tabela 2, os tamanhos das partículas variam entre a faixa de 325,46 e 414,07 μm , confirmando a homogeneidade dos sistemas e demonstrando concordância com os resultados obtidos pelo diâmetro de Feret.

Em relação à morfologia de um sistema pulverulento, deve-se considerar que ela é caracterizada pela descrição qualitativa de sua aparência visual como esférica, angular, acicular e irregular ou, quantitativamente, por meio do cálculo de diferentes fatores de forma (MIKLI et al., 2001).

O fator de forma analisado nesse trabalho foi a circularidade, em que valores mais próximos a 1 indicam que a amostra apresenta maior característica esférica e, conseqüentemente, quanto mais o valor se afastar de 1, mais irregular deverá ser a forma da partícula (STANIFORTH, 2005). Os valores de circularidade estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Circularidade de amostras com reticulante e sem reticulante

AMOSTAS	CIRCULARIDADE
41-2-1	$0,696 \pm 0,062$
41-2-2	$0,655 \pm 0,058$
41-2-4	$0,726 \pm 0,053$
41-4-1	$0,713 \pm 0,064$
41-4-2	$0,717 \pm 0,059$
41-4-4	$0,731 \pm 0,057$
11-2-1	$0,746 \pm 0,052$
11-2-2	$0,703 \pm 0,070$
11-2-4	$0,677 \pm 0,072$
11-4-1	$0,711 \pm 0,062$
11-4-2	$0,686 \pm 0,068$
11-4-4	$0,703 \pm 0,074$
14-2-1	$0,690 \pm 0,061$
14-2-2	$0,685 \pm 0,069$
14-2-4	$0,704 \pm 0,066$
14-4-1	$0,680 \pm 0,078$
14-4-2	$0,694 \pm 0,064$
14-4-4	$0,678 \pm 0,072$
41-4-4SR	$0,715 \pm 0,061$
11-4-4SR	$0,668 \pm 0,070$
14-4-4SR	$0,599 \pm 0,113$

Os valores de circularidade apresentam-se entre 0,599 e 0,746 (Tabela 3), o que demonstra certa regularidade de forma das partículas analisadas.

A morfologia de superfície das partículas foi avaliada através das fotomicrografias obtidas por Microscópio-Estereoscópio com aumento de 80x, as quais são exibidas nas Figuras 11-13.

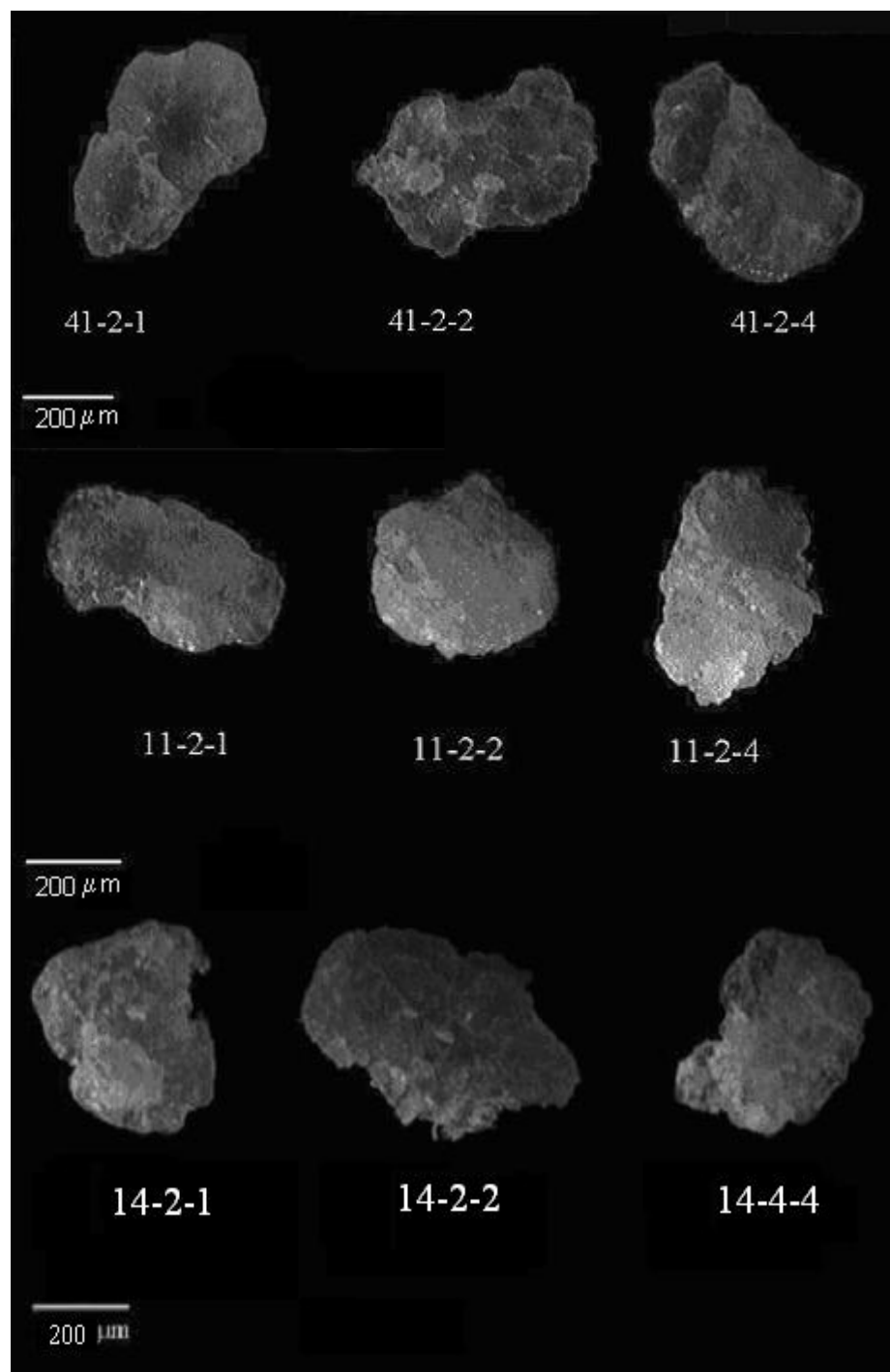


Figura 11: Fotomicrografias de partículas típicas das amostras P-AA 2% NaOH (80x)

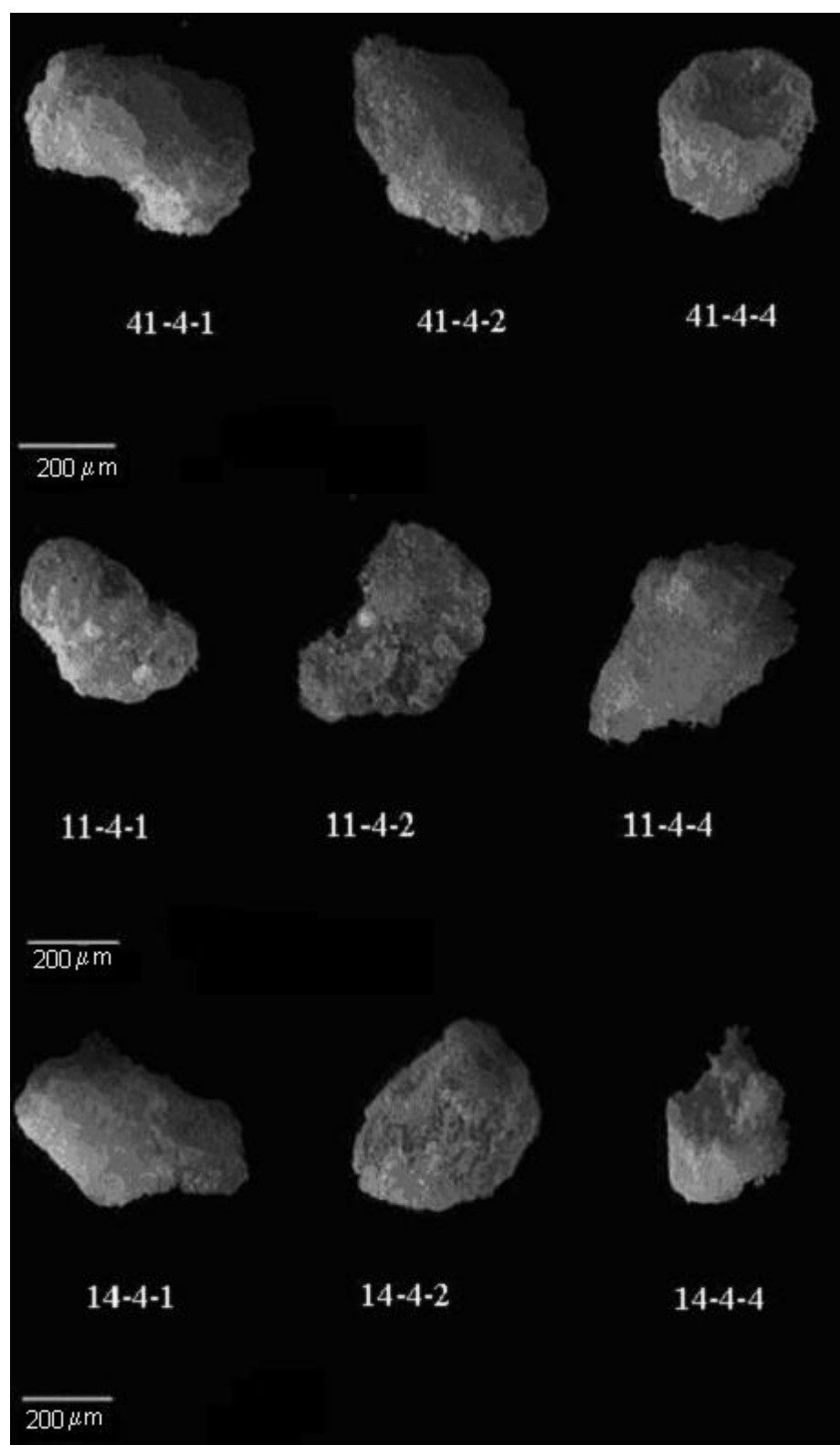


Figura 12: Fotomicrografias de partículas típicas das amostras P-AA 4% NaOH (80x)

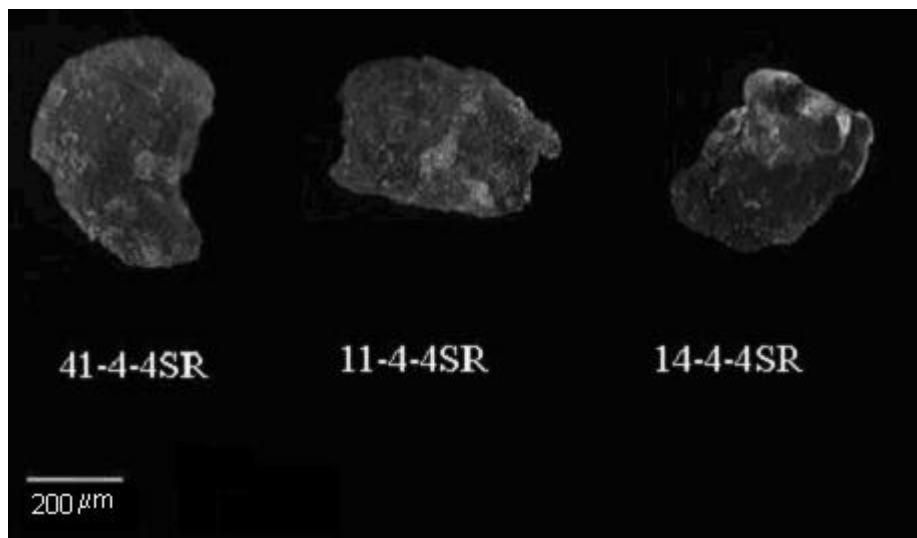


Figura 13: Fotomicrografias de partículas típicas das amostras P-AA sem reticulante (80x)

As Figuras 11-13 evidenciam a irregularidade de superfície e forma das partículas, independentemente do grau de reticulação.

5.2 Determinação do comportamento viscoelástico das amostras

As propriedades reológicas de um polímero são baseadas em três tipos de materiais: materiais viscosos (os quais durante a deformação dissipam todo trabalho externo aplicado), materiais elásticos (os quais armazenam todo o trabalho externo aplicado) e os viscoelásticos (os quais dissipam e armazenam todo o trabalho externo aplicado) (BRETAS, D'AVILA, 2000).

O comportamento viscoelástico resulta da existência de dois domínios na estrutura polimérica, os quais são representados por uma região altamente reticulada (domínios aparentemente elásticos) e outra região não reticulada ou predominantemente fluida (domínios aparentemente viscosos) (GRATTONI et al., 2001).

Na viscoelasticidade linear, a deformação sofrida e a tensão aplicada ao material apresentam uma relação linear, ou seja, a deformação é, em qualquer tempo, proporcional à tensão aplicada e não há alteração da estrutura original da amostra. Geralmente, as tensões que mantêm as amostras dentro de sua faixa de viscoelasticidade linear são pequenas (SCHRAMM, 2006).

Na viscoelasticidade não-linear, a amostra é deformada até o ponto em que as ligações internas temporárias de moléculas ou agregados são destruídas, ocorre perda de viscosidade e grande parte da energia introduzida é irreversivelmente perdida como calor. Os dados obtidos

não são absolutos e, desta forma, não serão reproduzíveis em outro reômetro (SCHRAMM, 2006).

Para amostras desconhecidas, os testes dinâmicos devem começar com uma varredura de tensão, para que se possa determinar a amplitude em que se mantém a região de viscoelasticidade linear para a amostra e, assim, proceder outros testes reológicos para verificar o comportamento da amostra (SCHRAMM, 2006).

Dessa forma, a primeira etapa dos ensaios reológicos foi realizar uma varredura de tensão, na faixa de 0 a 100Pa, com uma frequência fixa de 1Hz, com objetivo de analisar a região de viscoelasticidade linear das amostras estudadas.

As varreduras de tensão das amostras com reticulante e sem reticulante estão representadas na Figura 14.

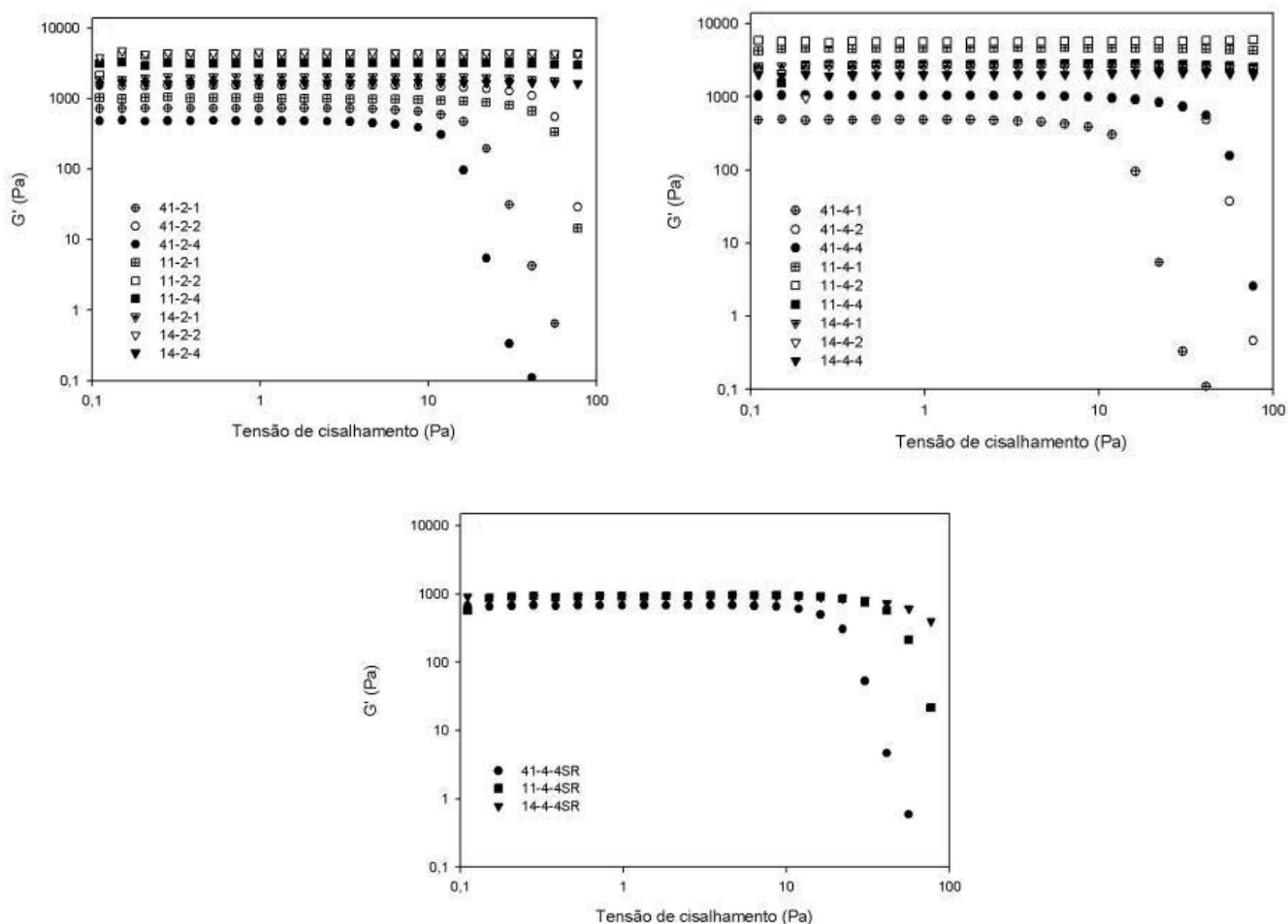


Figura 14: Varredura de tensão das amostras com reticulante e sem reticulante

A partir dos perfis exibidos na Figura 14, pôde-se determinar o *stress* crítico/tensão crítica de cada amostra.

O *stress* crítico suportado por cada amostra estudada (Tabela 4) representa o limite da faixa de viscoelasticidade linear, o qual foi considerado, nesse trabalho, como o valor de tensão que provocou uma variação do módulo G' superior a 10%.

O desvio da faixa de viscosidade linear ocorre quando o gel é deformado até um ponto em que certas ligações físicas que formam estruturas de redes são destruídas, formando novas ligações que poderão influenciar a região de viscoelasticidade linear. Em geral, géis físicos ou fracos apresentam uma região de viscoelasticidade linear menor do que daqueles constituídos por polímeros reticulados (DICKINSON, MERINO, 2002).

Tabela 4: Valores de *stress* crítico das amostras

AMOSTRAS	STRESS CRÍTICO (Pa)
41-2-1	8,70
41-2-2	22,10
41-2-4	6,40
41-4-1	6,70
41-4-2	16,20
41-4-4	16,20
11-2-1	22,15
11-2-2	100
11-2-4	100
11-4-1	100
11-4-2	100
11-4-4	100
14-2-1	100
14-2-2	100
14-2-4	100
14-4-1	100
14-4-2	100
14-4-4	100
41-4-4SR	11,88
11-4-4SR	22,15
14-4-4SR	30,20

De acordo com os dados da Tabela 4, para as amostras com reticulante as misturas com maior proporção de pectina foram as que, de modo geral, exibiram valores mais baixos de *stress* crítico (6,4- 22,10Pa). Uma vez que esses valores representam a tensão máxima que pode ser aplicada nessas amostras sem ocorrer à destruição das suas estruturas, os resultados sugerem a formação de sistemas com estruturas menos organizadas (DURAIRAJ et al., 2009).

Todas as amostras das séries P-AA 11 (com exceção da amostra 11-2-1) e P-AA 14 apresentaram maiores valores de *stress* crítico (100Pa) que as amostras P-AA 41. Os elevados valores podem estar relacionados à formação de sistemas com estruturas mais organizadas (DURAIRAJ et al., 2009).

Os valores de *stress* crítico apresentados pelas amostras sem reticulante (Tabela 4) foram invariavelmente menores que os das amostras com reticulante nas mesmas condições reacionais, sugerindo que o processo de reticulação aplicado nesse trabalho originou uma estrutura de rede mais organizada, capaz de suportar maiores tensões.

A caracterização do comportamento viscoelástico, que ocorre através da determinação dos módulos G' e G'' , representa uma ferramenta útil na caracterização das estruturas obtidas pelo processo de reticulação, uma vez que este processo deve levar ao aumento da resistência mecânica e, conseqüentemente, da elasticidade dos materiais (SHULZE et al., 2003; ROMANI et al., 2002).

A avaliação da dependência dos módulos G' , G'' e η^* em função da frequência ou ω possibilita obter algumas informações sobre a estrutura molecular de um polímero termoplástico fundido, diferenciação entre um polímero termoplástico fundido e polímero com a estrutura reticulada, como também o monitoramento do processo de reticulação de polímeros (SCHRAMM, 2006).

Os espectros mecânicos das amostras de P-AA com reticulante sob diferentes condições reacionais são mostrados nas Figuras 15 e 16 e os reogramas das amostras sem reticulante na Figura 17.

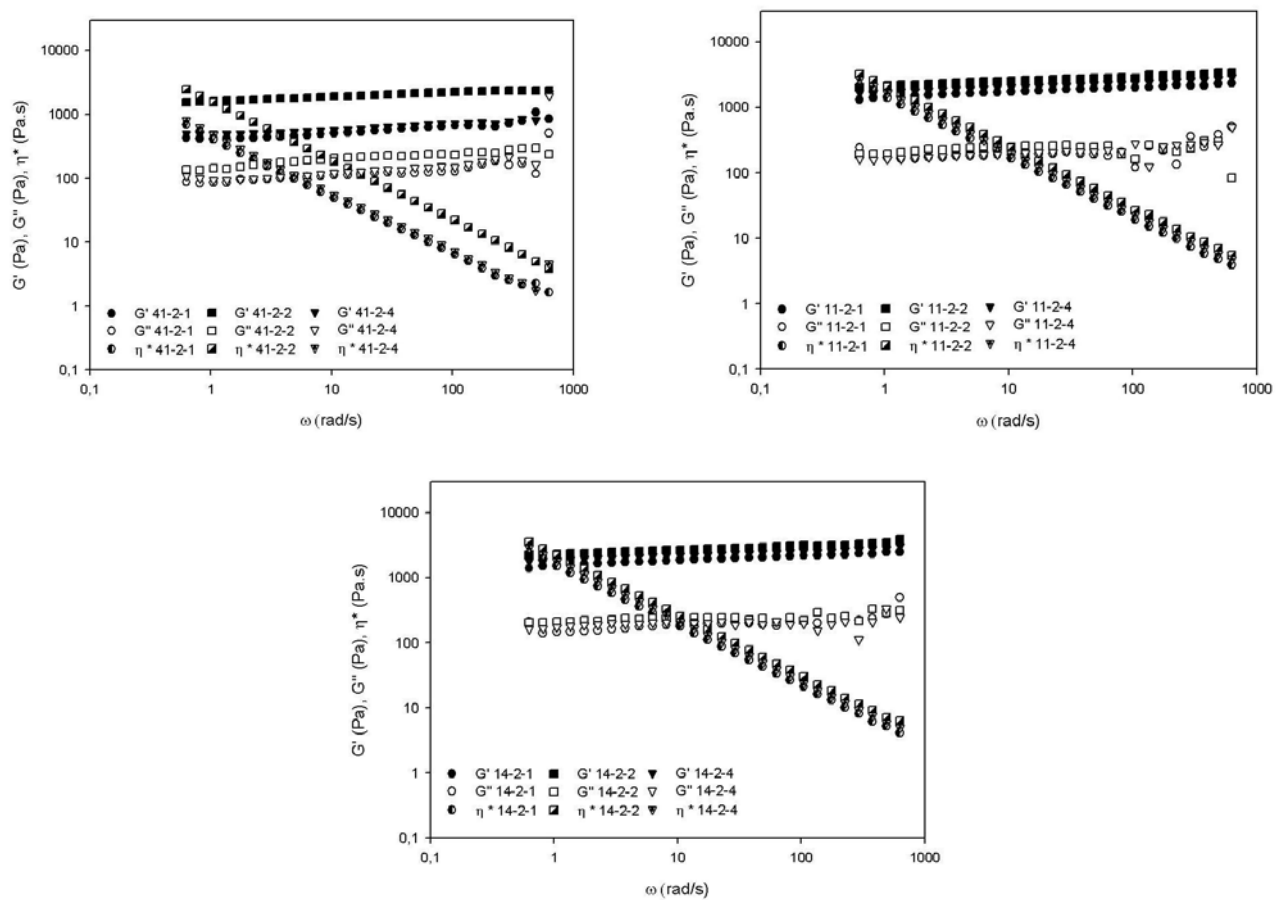


Figura 15: Espectros mecânicos das amostras com reticulante em NaOH 2%.

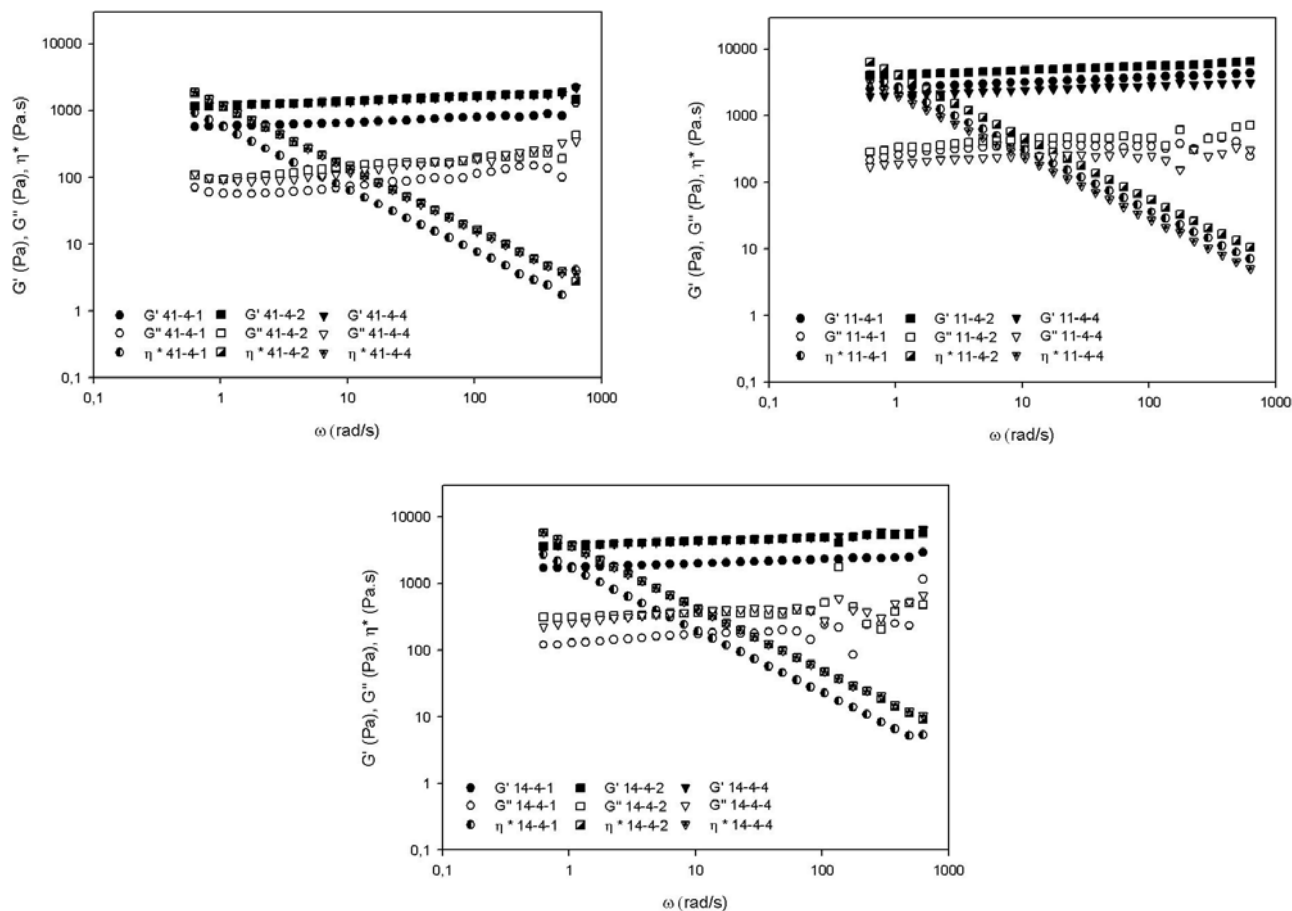


Figura 16: Espectros mecânicos das amostras com reticulante em NaOH 4%.

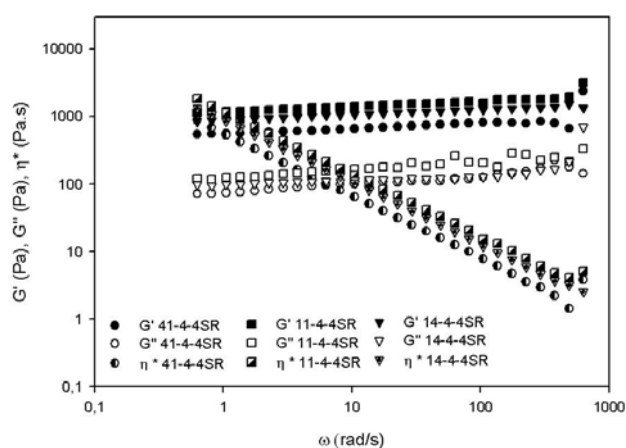


Figura 17: Espectros mecânicos das amostras sem reticulante em NaOH 4%.

Para um polímero reticulado, a curva de G' se torna uma reta paralela à abscissa ω bem acima da curva G'' e estas duas curvas não se cruzam mais (SCHRAMM, 2006).

Como se pode observar nas Figuras 15, 16 e 17, para as amostras com reticulante e amostras sem reticulante, o G' permanece, em toda a faixa de frequência, acima de G'' . Tal

característica indica um comportamento mais elástico das amostras, o que evidencia um comportamento de gel forte para todas as amostras (WALTER, 1998).

Géis fortes ou covalentes, quando estão sob pequenas condições de deformação, manifestam comportamento típico de sólidos viscoelásticos e acima de um valor de deformação crítico rompem em vez de fluírem. Géis físicos ou fracos possuem propriedades reológicas intermediárias entre as soluções e géis fortes, ou seja, sob baixas tensões, géis fracos assemelham-se a géis fortes em seu comportamento mecânico, mas com o aumento da deformação, a rede tridimensional sofre degradação progressiva em pequenos aglomerados (KHONDKAR et al., 2007a).

Os valores de G' , G'' e η^* foram analisados em baixa frequência (Tabelas 5 e 6), já que, segundo Bonferoni e co-autores (1995), existe uma boa correlação entre processo de difusão do fármaco e os respectivos parâmetros viscoelásticos em baixa frequência, onde o sistema apresenta configuração pouco perturbada.

Tabela 5: Valores dos parâmetros do teste oscilatório (G' , G'' e η^*) para as amostras com reticulante (tensão, 5Pa e frequência, 1Hz)

AMOSTRAS	G' (Pa)	G'' (Pa)	η^* (Pa.s)
41-2-1	479,100	106,150	78,200
41-2-2	1845,000	194,133	295,333
41-2-4	544,600	112,433	89,233
41-4-1	647,767	66,553	103,700
41-4-2	1351,667	133,633	216,333
41-4-4	1369,000	106,680	218,333
11-2-1	1694,333	184,600	271,667
11-2-2	2489,667	251,933	398,333
11-2-4	1978,333	190,567	316,000
11-4-1	3093,333	344,667	495,333
11-4-2	4704,667	421,333	752,000
11-4-4	2355,000	240,633	376,667
14-2-1	1812,667	179,400	289,667
14-2-2	2622,667	239,033	419,000
14-2-4	2141,000	205,267	342,333
14-4-1	1964,000	166,100	313,667
14-4-2	4285,000	362,767	684,667
14-4-4	4304,333	363,167	687,667

Tabela 6: Valores dos parâmetros do teste oscilatório (G' , G'' e η^*) para as amostras sem reticulante (tensão, 5Pa e frequência, 1Hz)

AMOSTRAS	G' (Pa)	G'' (Pa)	η^* (Pa.s)
11-4-2SR	1189,033	137,967	190,667
14-4-2SR	2104,000	184,167	335,667
41-4-4SR	635,350	95,700	102,300
11-4-4SR	1360,000	154,633	218,000
14-4-4SR	1035,467	110,887	165,667

A partir dos valores exibidos nas Tabelas 5 e 6, observa-se que os valores de G' mostram-se superiores aos valores de G'' para todas as amostras, como já evidenciado pelos espectros mecânicos, indicando a predominância de um comportamento elástico.

Para as amostras sem reticulante (Tabela 6), os valores de todos os módulos foram mais baixos que os das amostras com reticulante que foram submetidas às mesmas condições reacionais, indicando que o processo de reticulação originou estruturas mais elásticas.

Observando os valores de G' em função do tempo reacional, verifica-se que ocorreu um aumento máximo até o tempo de 2h, que pode ter originado estruturas cada vez mais reticuladas e materiais mais resistentes mecanicamente, o que se traduz nos crescentes valores de G' observados na Tabela 5 (ROMANI et al., 2002). O mesmo comportamento não é observado com o aumento do tempo reacional para 4h em que, para a maioria das amostras, os valores do módulo G' decrescem ou se mantêm praticamente inalterados, o que sugere que o tempo de 2h pode representar a condição ideal para o processo de reticulação.

Em relação ao aumento da concentração de base para 4%, de modo geral, são observados maiores valores de G' que para as suas correspondentes com 2%. Possivelmente, o aumento na concentração de base origina estruturas mais adequadas para a fixação do TMFS, originando estruturas mais reticuladas (LACK et al., 2004)

Observando as diferentes proporções de P-AA, valores superiores de G' foram obtidos para as amostras P-AA 11 e P-AA 14 em relação às amostras P-AA 41, o que pode estar relacionado à formação de sistemas de estruturas mais organizadas, como já indicado pelos valores de *stress* crítico.

Mais especificamente, os resultados apontam para as amostras 11-4-2 e 14-4-2 como as que devem apresentar estruturas mais elásticas, sugerindo um maior grau de reticulação da amostra.

Para uma análise mais detalhada da dependência dos valores de G' em função da frequência, a partir dos dados obtidos nos espectros mecânicos, foi traçada uma regressão linear e determinado o valor de r para cada amostra (Tabelas 7 e 8), já que uma regressão linear de ω versus G' resulta no ajuste de uma linha reta (HAMINIUK et al., 2009). Com esta análise, espera-se mais uma vez mostrar o caráter de gel forte das estruturas obtidas.

Ainda no intuito de se buscar uma maior diferenciação em relação à estrutura dos géis obtidos, foi determinado o expoente B para cada amostra, o qual pode ser determinado através da “Lei da Potência” (KHONDKAR et al., 2007a).

$$G' = A\omega^B$$

Equação 8

Onde: G' é o módulo de armazenamento, ω é a frequência oscilatória, e A é uma constante. O expoente B é o coeficiente angular.

Sabe-se que o expoente $B = 0$ é observado para um gel covalente, enquanto para géis físicos $B > 0$. O valor de B está relacionado à resistência e à natureza do gel (KHONDKAR et al., 2007a). Os dados do expoente B estão representados nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 7: Valores da regressão linear (r) e do expoente B das amostras com reticulante (tensão 5Pa).

AMOSTRAS	r	B
41-2-1	0,950	0,0260
41-2-2	0,993	0,0137
41-2-4	0,815	0,0253
41-4-1	0,756	0,0195
41-4-2	0,945	0,0137
41-4-4	0,965	0,0131
11-2-1	0,991	0,0145
11-2-2	0,993	0,0133
11-2-4	0,994	0,0138
11-4-1	0,999	0,0142
11-4-2	0,995	0,0116
11-4-4	0,995	0,0132
14-2-1	0,992	0,0140
14-2-2	0,987	0,0122
14-2-4	0,990	0,0126
14-4-1	0,982	0,0117
14-4-2	0,948	0,0102
14-4-4	0,978	0,0119

Tabela 8: Valores da regressão linear (r) e do expoente B das amostras sem reticulante (tensão 5Pa).

AMOSTRAS	r	B
41-4-4SR	0,719	0,0211
11-4-4SR	0,902	0,0178
14-4-4SR	0,991	0,0161

Analisando-se os dados do expoente B em relação à influência da alcalinidade do meio, as amostras com reticulante com 4% de NaOH apresentaram-se mais próximas a um gel covalente do que as amostras que foram expostas ao mesmo tempo reacional com 2% de NaOH. Possivelmente, o aumento da concentração de base possibilitou a formação de estruturas mais reticuladas, indicando a forte influência do meio alcalino sobre a organização estrutural do sistema e no processo de reticulação. Esses resultados foram semelhantes aos encontrados por Lack e co-autores (2004), quando verificaram a influência da concentração de base em hidrogéis de pullulan reticulados com TMFS.

Em relação ao tempo reacional, os dados do expoente B sugerem que as amostras que foram submetidas a 2h de reação apresentaram uma estrutura mais próxima a de um gel covalente do que as submetidas aos tempos reacionais de 1h e 4h.

Em relação à proporção de polímeros, de acordo com a Tabela 7, amostras de P-AA 41 apresentam, de modo geral, maiores valores de B e a amostra 41-2-1 o valor de B mais elevado (0,026).

Dessa forma, os resultados obtidos nas análises reológicas apresentadas sugerem que as amostras com P-AA 41 comportam-se como géis de estrutura mais fraca, se comparados às estruturas obtidas com os sistemas reticulados de P-AA 11 e P-AA 14.

Comparando-se ainda os valores de B das amostras com reticulante com os das amostras sem o agente reticulante (Tabela 8) nas mesmas condições reacionais, observa-se que as últimas apresentaram valores de B mais elevados, os quais estão relacionados a géis covalentes de estrutura mais fraca do que as amostras com reticulante.

De acordo com o conjunto de resultados obtidos, amostras com reticulante apresentaram características mais elásticas do que as amostras submetidas às mesmas condições e sem o agente reticulante, demonstrando que o processo de reticulação possibilita a obtenção de redes com cadeias interligadas a partir de polímeros de estrutura originalmente linear.

O ensaio de fluência e recuperação é um teste de viscoelasticidade que permite diferenciar as respostas elásticas das respostas viscosas. (SCHRAMM, 2006).

Nesse estudo, as amostras foram submetidas a uma tensão constante (5Pa), durante 300 segundos, a fim de se avaliar o comportamento de deformação do material. Em seguida, o *stress* foi suspenso para avaliar a recuperação pelo mesmo período de tempo (300s) (Figuras 18-20).

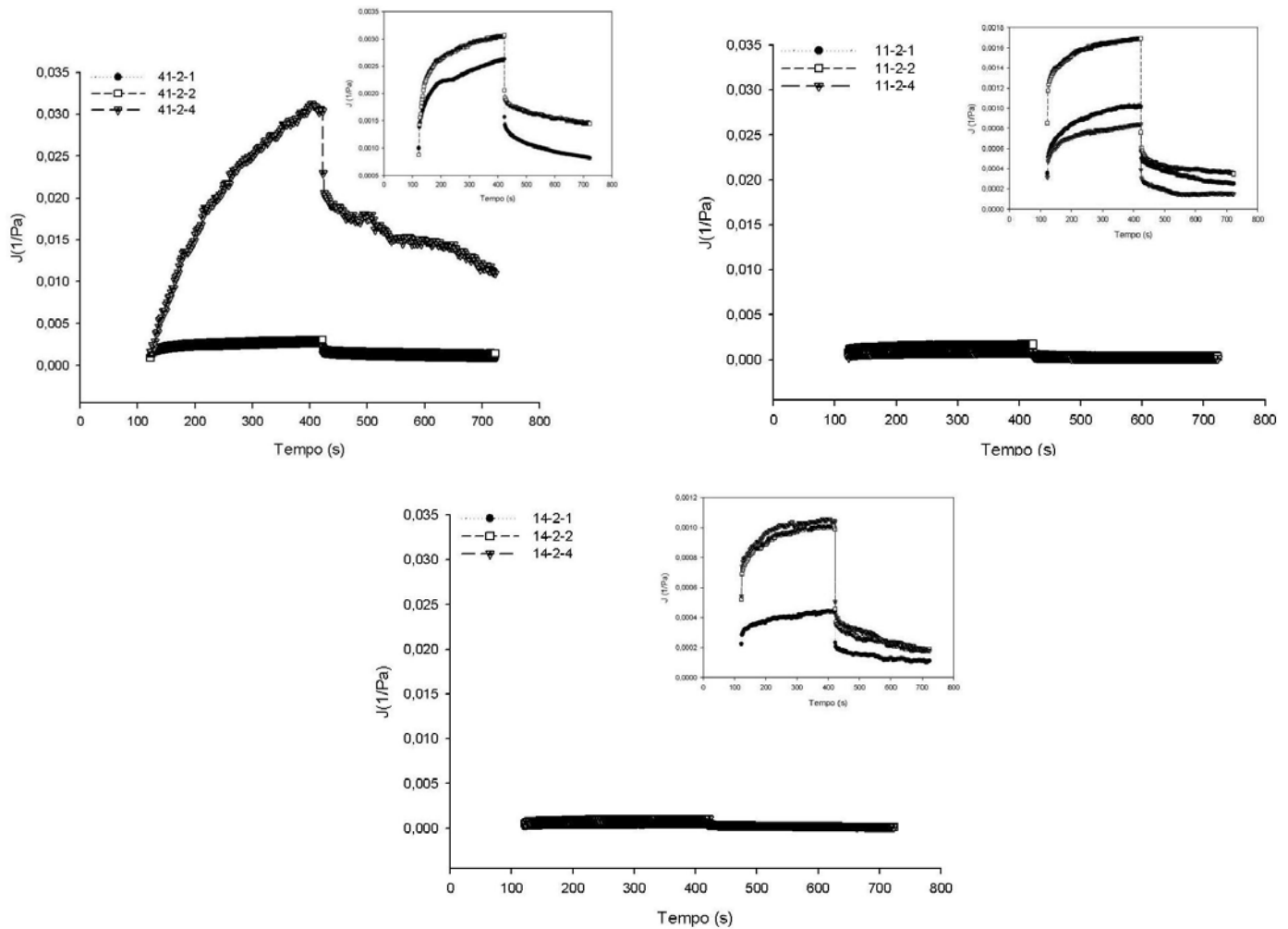


Figura 18: Comportamento de fluência e recuperação das amostras com reticulante em NaOH 2%.

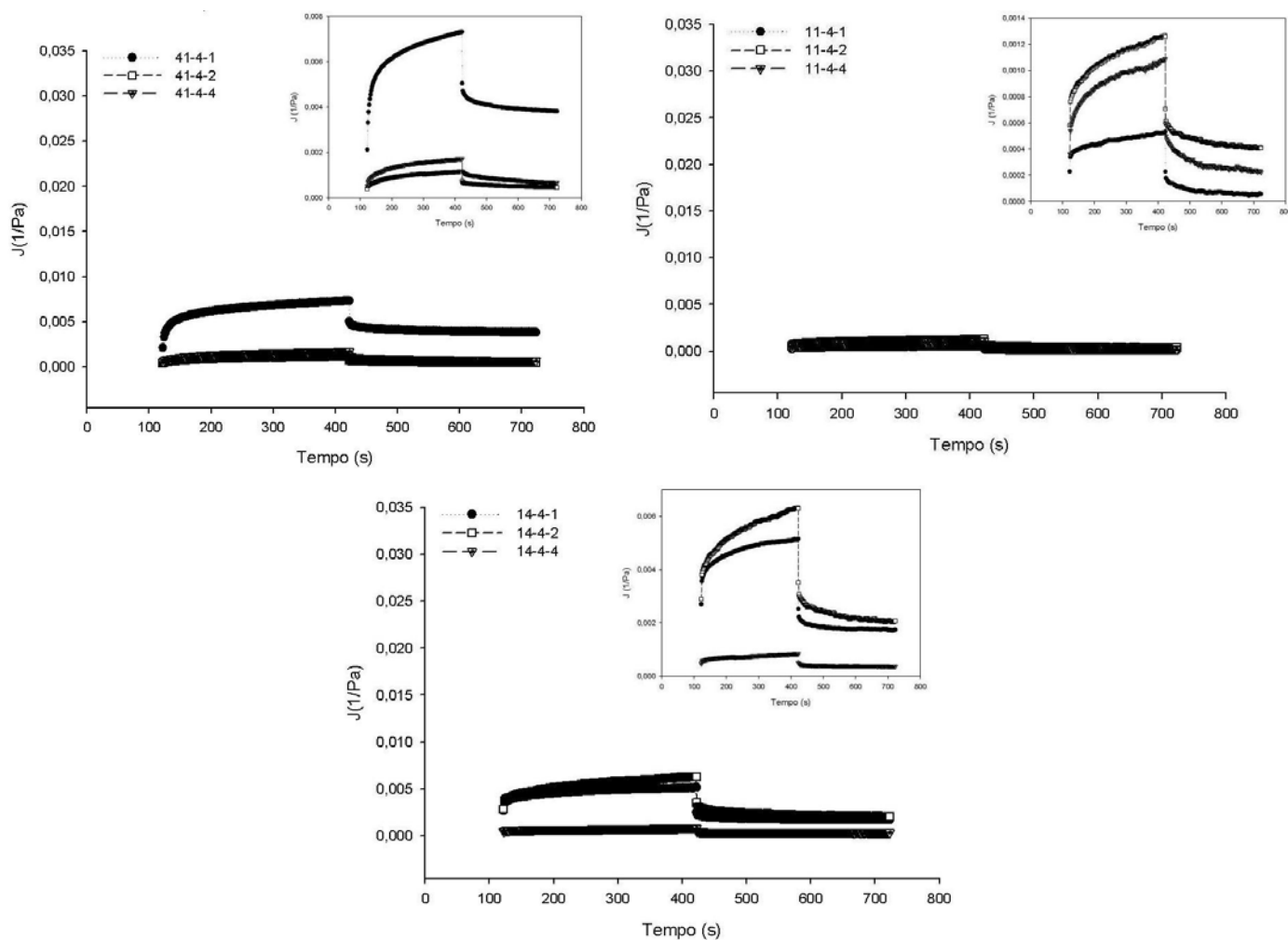


Figura 19: Comportamento de fluência e recuperação das amostras com reticulante em NaOH 4%.

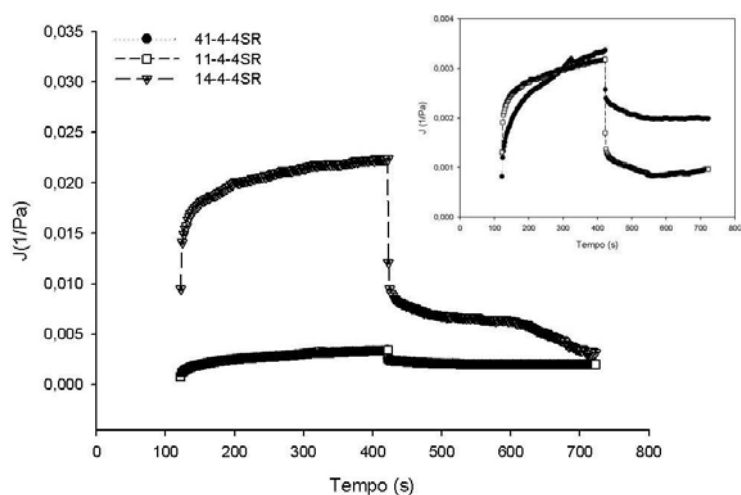


Figura 20: Comportamento de fluência e recuperação das amostras sem reticulante em NaOH 4%.

A resposta de deformação em função do tempo, apresentadas nas Figuras 18-20, são características de amostras viscoelásticas.

Em testes de fluência e recuperação, a constante de tensão é determinada e o tempo relacionado à deformação é medido e, ambos, podem ser relacionados matematicamente (SCHARAMM, 2006):

$$\gamma(t) = J(t) \times \tau \quad \text{Equação 9}$$

A Equação 9 introduz um novo termo relacionado ao tempo, a compliância (J), que define o quão complacente é uma amostra. Quanto mais alta for a compliância, mais fácil será deformar uma amostra e menor será a capacidade de recuperação da estrutura (ONYANGO et al., 2009; SCHARAMM, 2006).

O cálculo da recuperação final do sistema a partir de uma deformação inicial tem sido baseado na equação proposta por GHANNAM, 2004:

$$\%R = \left[\frac{J_{\max} - J_{\min}}{J_{\max}} \right] \times 100 \quad \text{Equação 10}$$

Onde: $\%R$ é a porcentagem de recuperação, J_{\max} é o ultimo ponto da fase de fluência e J_{\min} é o último ponto da fase de recuperação (DOLZ et al., 2008).

Os valores de J_{\max} , J_{\min} e porcentagem de recuperação das amostras estudadas estão demonstrados na Tabela 9.

Tabela 9: Valores de $J_{\text{máx}}$, J_{min} e $\%R$ das amostras com reticulante e sem reticulantes

AMOSTRAS	$J_{\text{máx}} \times 10^5$	$J_{\text{min}} \times 10^5$	$\%R$
41-2-1	262,00	81,84	68,76
41-2-2	307,20	144,90	52,83
41-2-4	3050,00	1100,00	63,93
41-4-1	732,00	381,20	47,92
41-4-2	113,90	45,83	59,76
41-4-4	171,7	66,94	61,01
11-2-1	102,00	25,10	75,39
11-2-2	169,00	35,00	79,29
11-2-4	84,34	15,06	82,14
11-4-1	53,06	5,64	89,37
11-4-2	126,00	40,76	67,65
11-4-4	108,90	22,30	79,52
14-2-1	44,70	11,08	75,21
14-2-2	98,66	18,79	80,95
14-2-4	104,00	17,70	82,98
14-4-1	513,00	173,00	66,27
14-4-2	127,00	40,76	67,90
14-4-4	83,04	36,17	56,44
41-4-4SR	336,50	199,00	40,86
11-4-4SR	318,40	96,57	69,67
14-4-4SR	2240,00	316,40	85,87

Com base nos dados apresentados na Tabela 9, pode-se observar que as amostras com P-AA 41 apresentam menores percentuais de recuperação elástica (47 a 68%), enquanto as amostras de P-AA 11 e P-AA 14 apresentaram percentuais de recuperação semelhantes entre si (67 a 89% e 56 a 82%, respectivamente). Os menores valores de recuperação elástica apresentados pelas amostras P-AA 41 mais uma vez indicam a formação de estruturas de géis mais fracos, como já sugerido pelos resultados de varreduras de tensão, bem como pelos espectros mecânicos.

5.3 Determinação do perfil de intumescimento

Geralmente, hidrogéis são redes tridimensionais de polímeros hidrofílicos capazes de intumescer em água ou em fluido biológico e de reter uma grande quantidade de fluido no seu estado intumescido (normalmente mais do que 20% de seu peso total). Essas redes tridimensionais são geralmente formadas por reticulação química ou física das cadeias de polímeros hidrofílicos. Géis poliméricos químicos possuem cadeias conectadas por ligações covalentes, as cadeias de géis físicos ou fracos permanecem unidas através de um rearranjo molecular de ligações não covalentes, como interações de Van der Waals, interações iônicas, interações de hidrogênio e interações hidrofóbicas (OSTROWSKA-CZUBENKO, GIERSEWSKA-DRUZYSNKA, 2009).

Os sistemas de liberação de fármacos controlados por intumescimento consistem em preparações em que o fármaco encontra-se disperso ou dissolvido em uma matriz polimérica, a qual, em presença de fluidos biológicos, se hidrata e intumescer, possibilitando a difusão das moléculas do fármaco para o meio externo (DANCKWERTS, FASSIHI, 1991).

Em sistemas intumescíveis, a liberação do fármaco ocorre a partir de uma sequência de eventos: absorção de água, intumescimento da matriz e difusão do fármaco através da região gel formada (EFENTAKIS et al., 1997; DANCKWERTS, FASSIHI, 1991).

O comportamento de intumescimento dos hidrogéis utilizados na obtenção de sistemas de liberação controlada de fármacos é muito importante, já que a taxa de liberação do fármaco é controlada pela taxa de difusão do fluido penetrante para o interior da matriz e do fármaco em solução, através do polímero geleificado. É importante salientar que a quantidade de água absorvida pelo polímero é função de sua hidrofília, da estrutura de rede formada e do número de grupos ionizáveis presentes na estrutura polimérica (GEHRKE, LEE; 1990).

Assim sendo, o comportamento de intumescimento das amostras pode indicar diferenças entre as estruturas originadas em função do grau de reticulação, além de apresentar correlação com o comportamento de liberação do fármaco.

Os perfis de intumescimento das misturas dos polímeros com reticulante e sem reticulante foram analisados durante 120 min em água e em diferentes meios (HCl 0,1N, tampão fosfato pH 7,4 e 6,0) e são apresentados nas Figuras 21-24, evidenciando o alto poder de absorção de água das amostras sem reticulante em relação às amostras com reticulante.

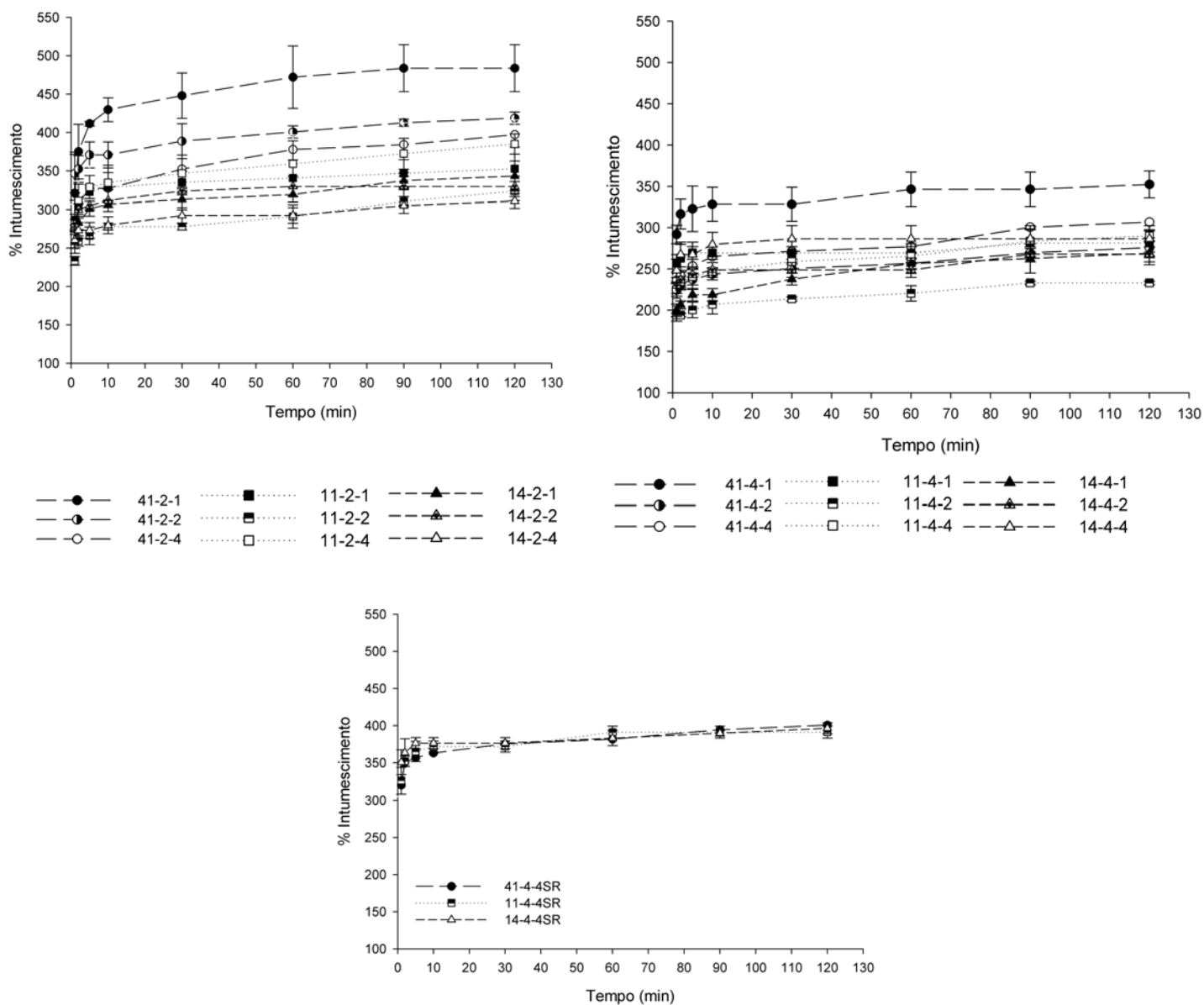


Figura 21: Perfil de intumescimento em água

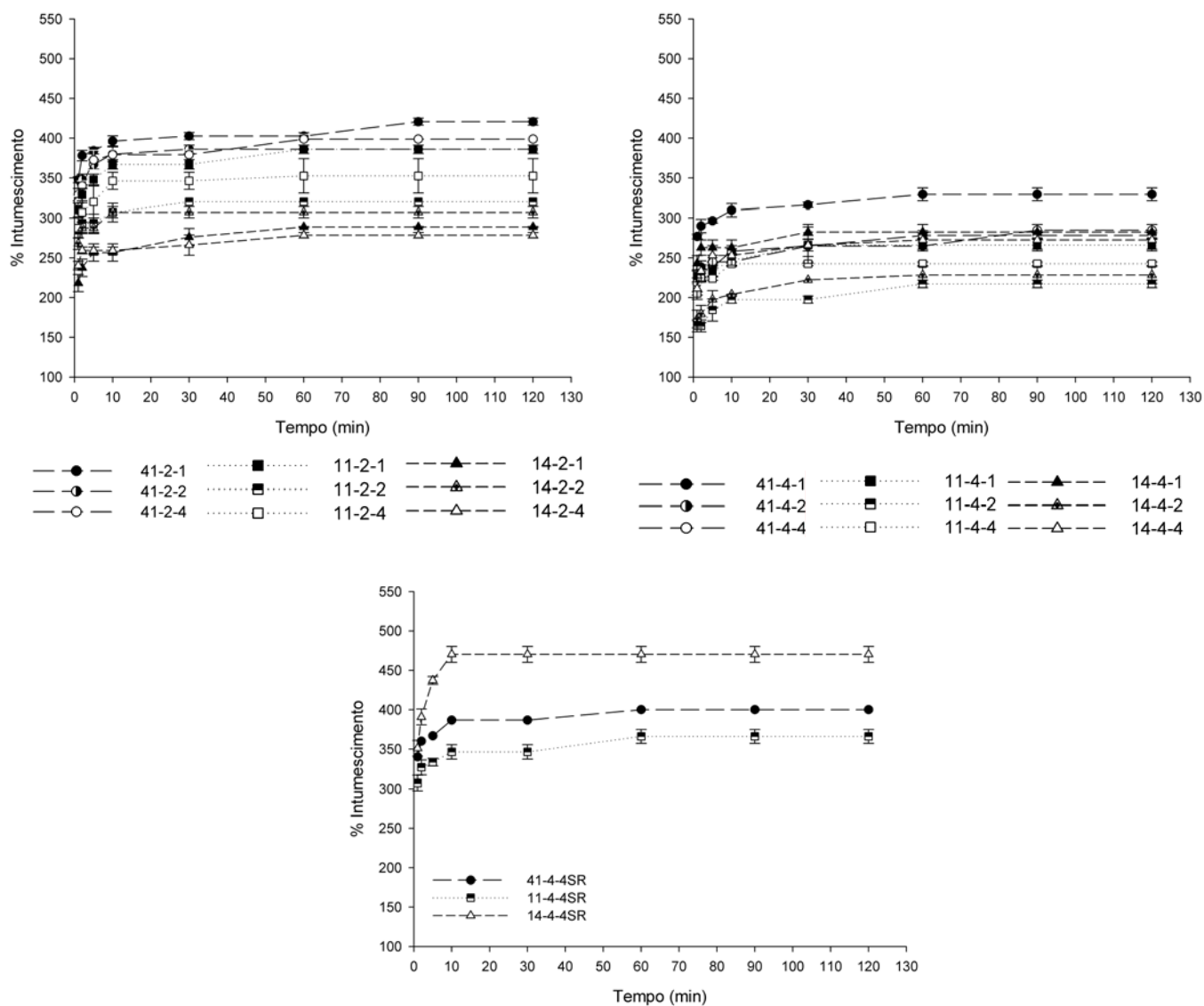


Figura 22: Perfil de intumescimento em meio ácido

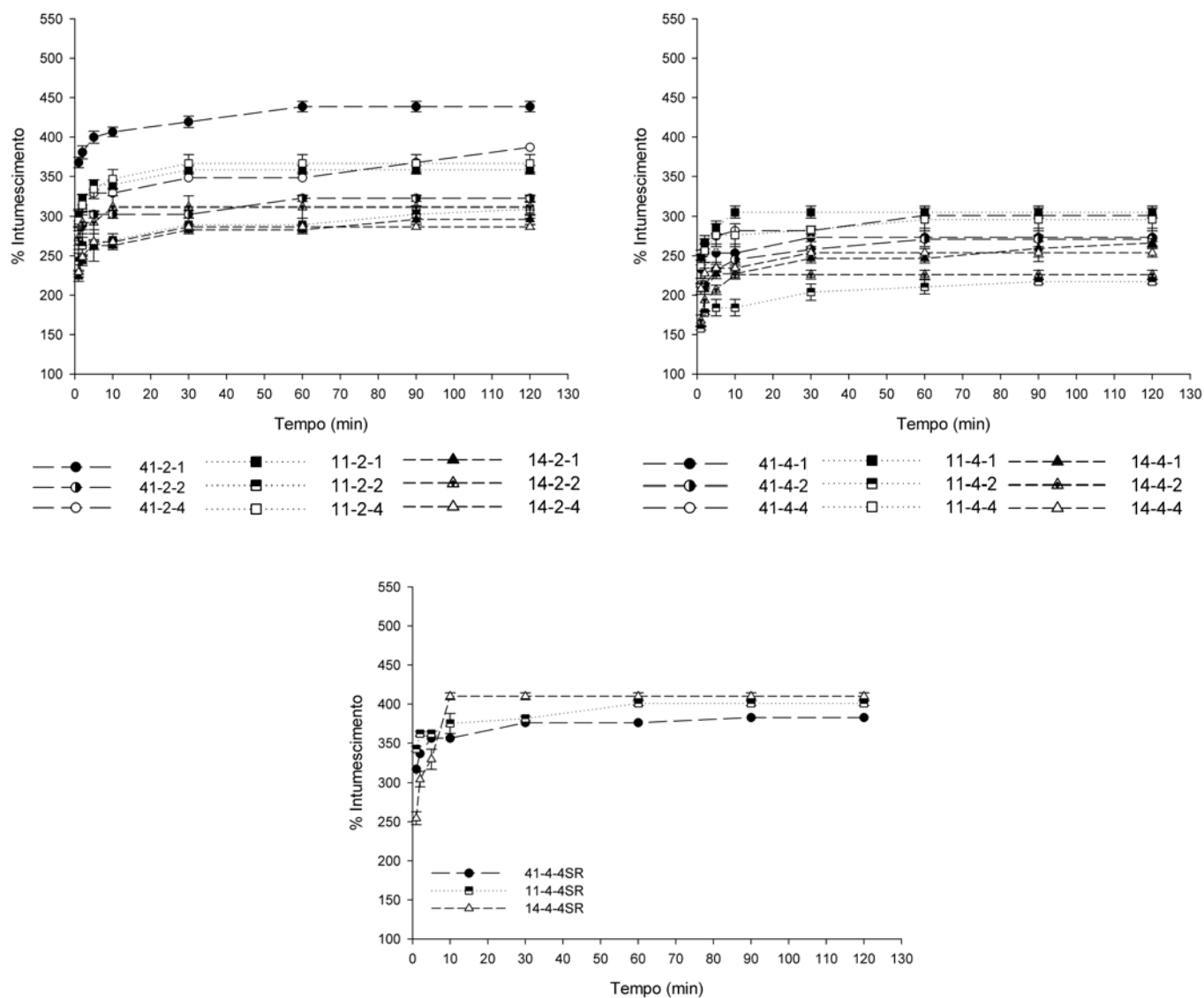


Figura 23: Perfil de intumescimento em meio tamponado pH 7,4

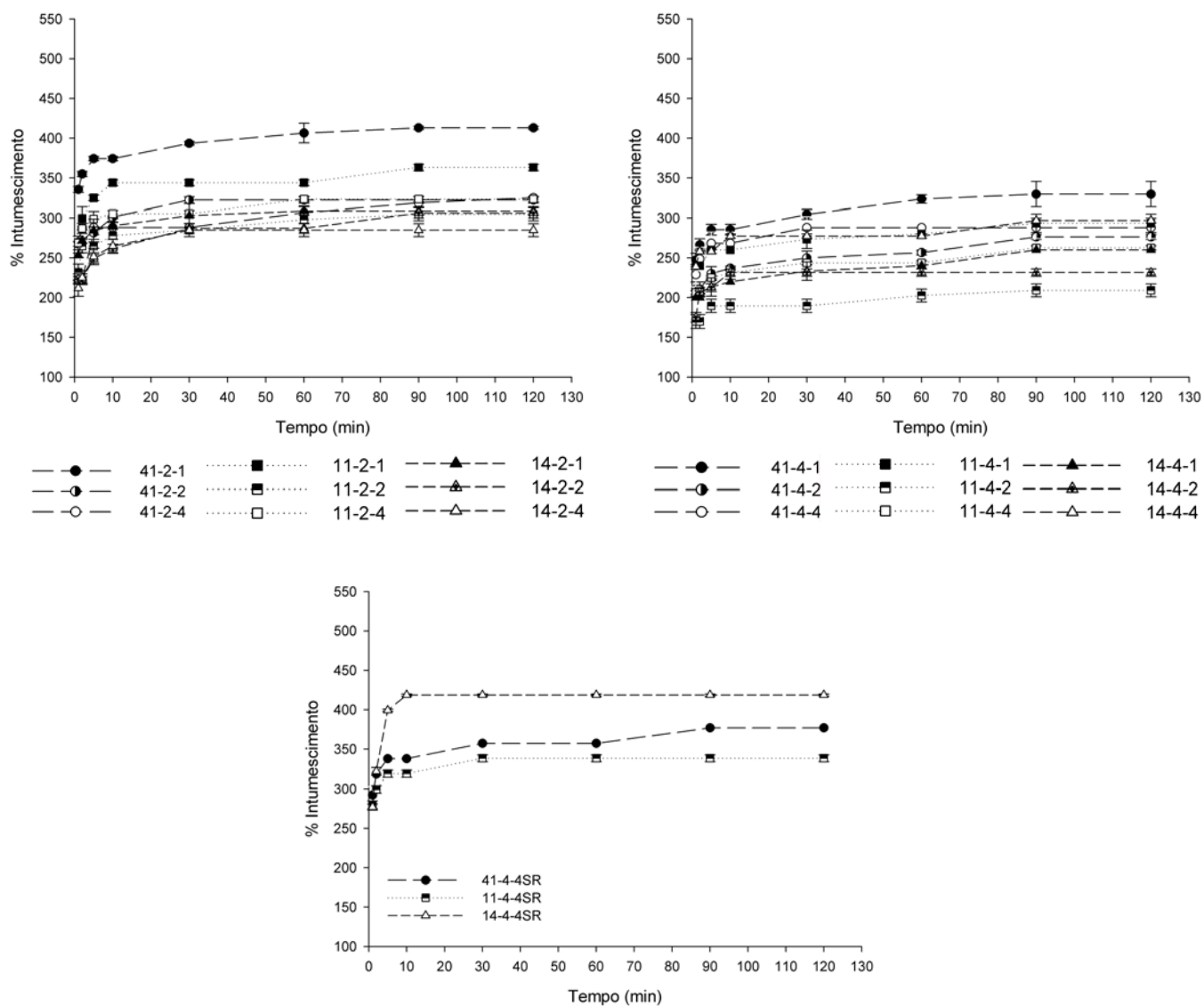


Figura 24: Perfil de intumescimento em meio tamponado pH 6,0

Tabela 10: Intumescimento (%) no equilíbrio (120 min) em diferentes meios

Intumescimento no equilíbrio (%)				
AMOSTRAS	Água	Meio Ácido (HCl 0,1N, pH 2,0)	Tampão fosfato pH 7,4	Tampão fosfato pH 6,0
41-2-1	483,667	420,700	438,603	412,87
41-2-2	418,667	385,920	322,307	322,307
41-2-4	397,000	398,663	386,947	325,083
41-4-1	352,333	329,323	273,333	329,577
41-4-2	275,667	278,170	270,990	276,340
41-4-4	306,667	284,703	301,070	387,867
11-2-1	352,667	385,920	358,357	363,087
11-2-2	323,667	320,00	309,147	304,573
11-2-4	385,000	252,453	366,503	323,330
11-4-1	281,333	266,220	305,177	293,333
11-4-2	233,000	217,180	217,120	209,073
11-4-4	290,000	242,550	295,897	262,520
14-2-1	343,333	288,830	296,153	308,793
14-2-2	329,667	307,137	311,537	306,210
14-2-4	311,000	278,403	286,647	284,703
14-4-1	269,000	282,493	266,153	260,000
14-4-2	267,667	228,393	226,157	231,467
14-4-4	286,333	272,510	253,817	296,803
41-4-4SR	400,667	400,000	382,603	376,790
11-4-4SR	391,000	365,977	400,777	338,297
14-4-4SR	396,333	470,193	409,973	418,557

Os percentuais de intumescimento atingidos no equilíbrio (120 min) são apresentados na Tabela 10. As amostras P-AA 11 e P-AA 14, de modo geral, não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em função da variação de pH, porém a amostra P-AA 41,

mostrou-se mais sensível a variações de pH de acordo com os dados da análise estatística ($p < 0,05$).

Essa maior sensibilidade das amostras com maior proporção de pectina à variação de pH, pode ser atribuída à influência desse parâmetro na hidratação da pectina, devido à conversão do ânion carboxilato (sal de pectina) para grupos carboxílicos livres (ácido pectínico) na presença de alta concentração de íons hidrogênio (SRIAMORNSAK et al., 2007).

Os perfis de intumescimento das amostras P-AA 11 e P-AA 14 apresentam, de maneira geral, uma faixa de intumescimento inferior à amostra P-AA 41, que apresenta maior proporção do polímero mais hidrofílico (pectina) (GUIMARÃES, et al., 2008).

Em relação ao comportamento de intumescimento das amostras preparadas com 2% NaOH (Figura 21-24, Tabela 10), observa-se que a maior porcentagem de intumescimento ocorreu nas amostras P-AA 41, o que pode ser atribuído à alta hidrossolubilidade da pectina, que deve contribuir para que mais água seja absorvida pelo sistema (GUIMARÃES et al., 2008; SRIAMORNSAK, KENNEDY, 2008).

Entre a série de amostras P-AA 41, a amostra 41-2-1 apresentou maior porcentagem de intumescimento em todos os meios estudados, sugerindo uma estrutura menos reticulada, com malhas mais largas que facilitam a entrada de água na rede polimérica.

Esse comportamento está de acordo com os resultados reológicos relativos à estrutura da amostra P-AA 41 (Tabela 5 e Figura 15) já que o módulo G' e o intumescimento em água são parâmetros inversamente proporcionais (LACK et al., 2004).

Com o aumento da concentração de base (4% NaOH), observa-se que a porcentagem de intumescimento diminui, o que pode estar relacionado com o aumento do grau de reticulação, devido ao fato das ligações éster (ligações de reticulação) terem reduzido a mobilidade das cadeias de macromoléculas, dificultando a entrada de água e resultando em um intumescimento restrito (LI et al., 2009; GINANI et al., 1999).

O conjunto de resultados mostra, ainda, que as amostras 11-4-2 e 14-4-2 foram as que apresentaram menores percentuais de intumescimento e, ao mesmo tempo, os maiores valores de G' , 4704,667Pa e 4285,00Pa, respectivamente, sugerindo que estas condições de ensaio proporcionam um processo mais eficiente de reticulação.

5.4 Análise Térmica

5.4.1 Termogravimetria com analisador térmico diferencial acoplado (TG/DTA)

Análise térmica é o termo aplicado a um grupo de técnicas, nas quais uma propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação são medidos em função da temperatura ou do tempo, enquanto a substância é submetida a uma programação controlada de temperatura. Dessas técnicas, as mais difundidas são a termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG), a análise térmica diferencial (DTA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) (CARVALHO FILHO, 2000; IONASHIRO, GIOLITO, 1988).

A curva de termogravimetria (TG) registra o peso perdido pela amostra durante o aquecimento e a curva de termogravimetria diferencial (DTG) é a primeira derivação da curva da TG e relata a velocidade de degradação (EINHORN-STOL et al., 2007; GODECK et al., 2001).

Nas análises das curvas de TG e DTG das amostras MFP-AA 11, MFP-AA 14, 11-4-2SR, 14-4-2SR, 41-4-2, 11-4-2, 14-4-2, ilustradas nas Figuras 25-31 para a determinação do processo de degradação, as temperaturas iniciais e finais são extrapoladas permitindo analisar perdas em 2 e 3 eventos, dependendo da amostra.

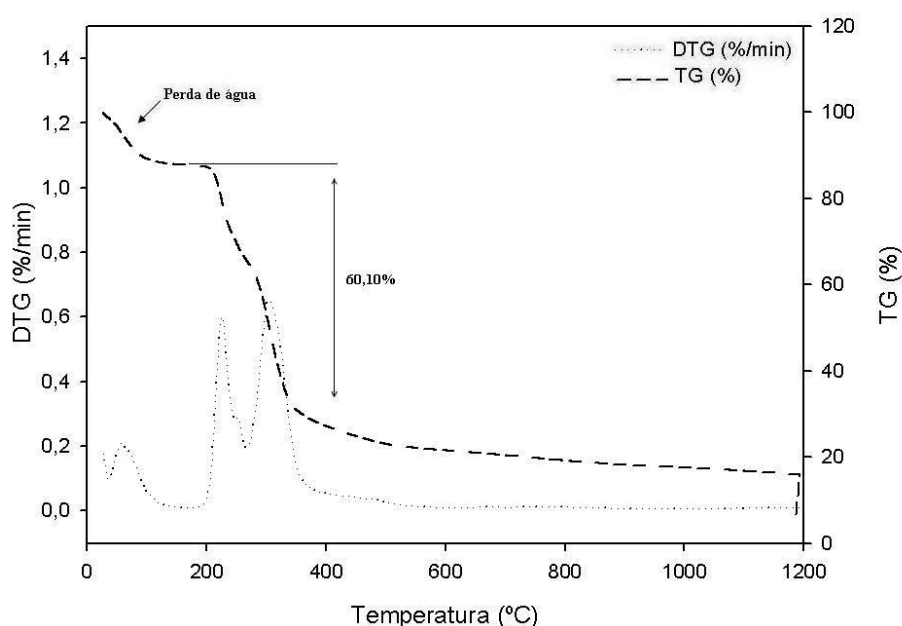


Figura 25: Curvas de TG e DTG de MFP-AA 11

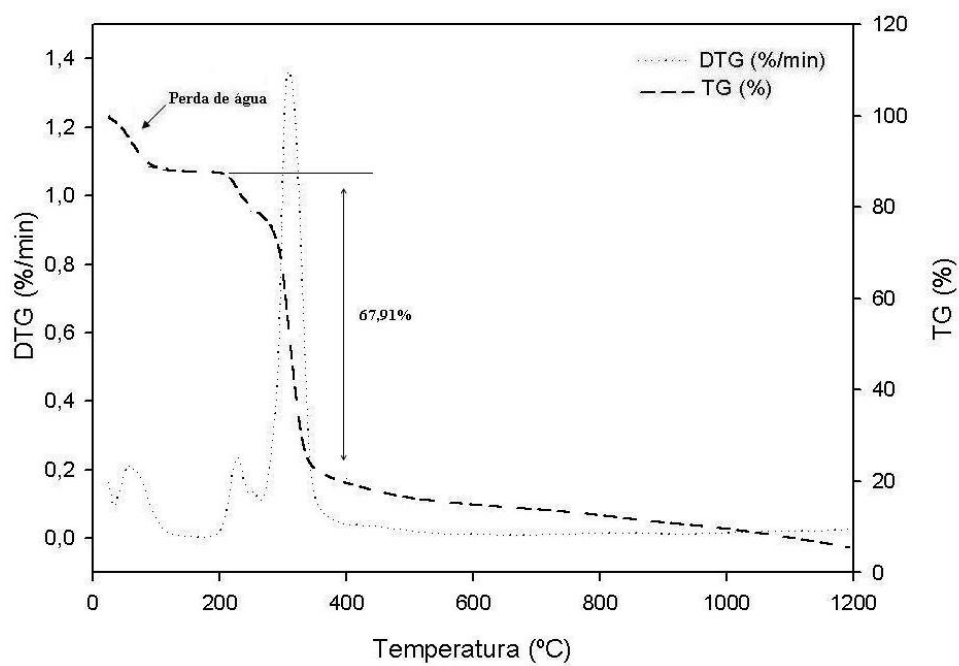


Figura 26: Curvas de TG e DTG de MFP-AA 14

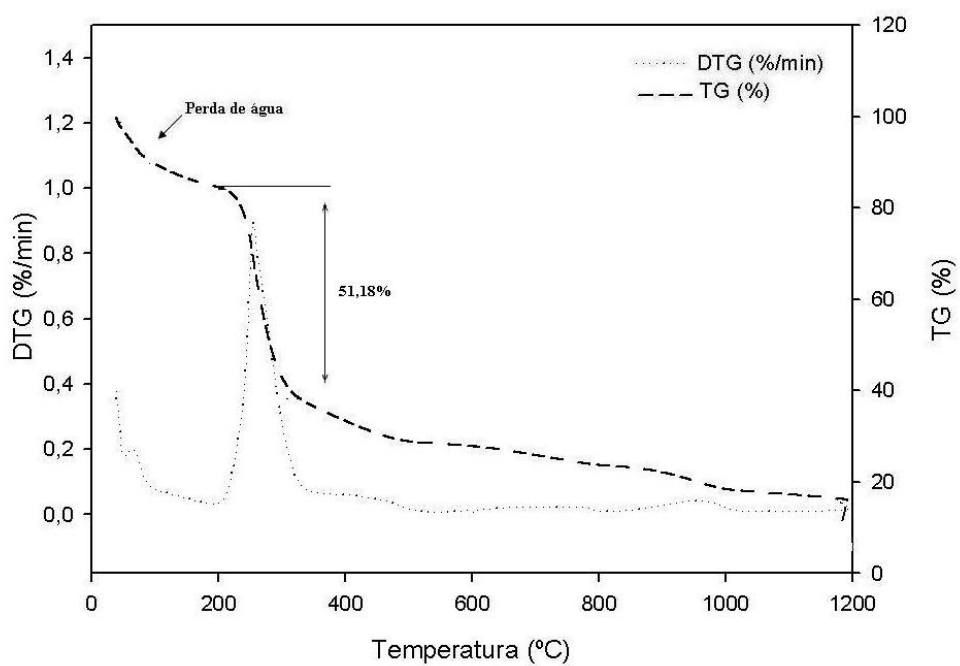


Figura 27: Curvas de TG e DTG de 11-4-2SR

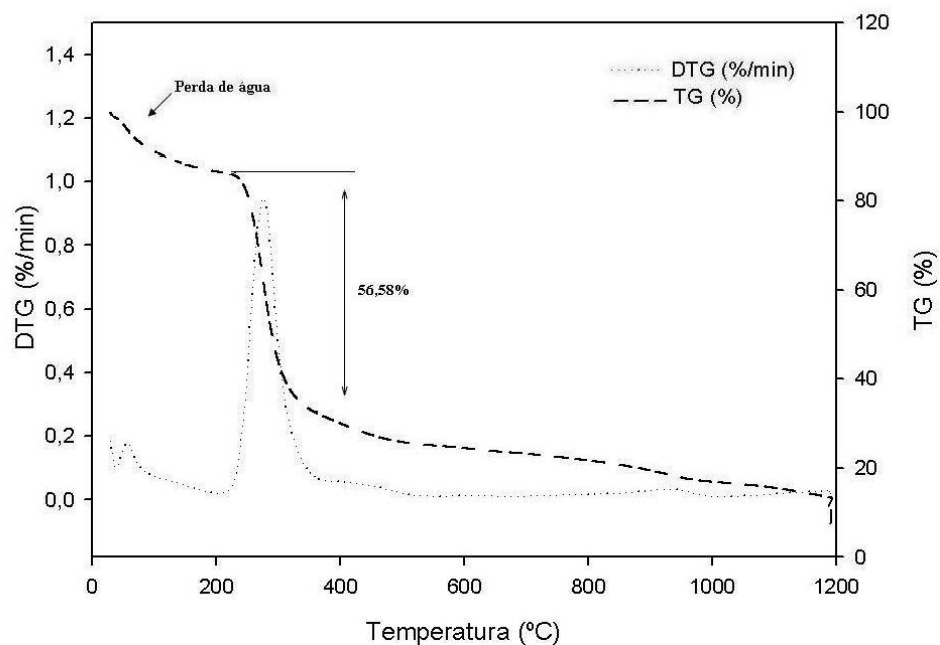


Figura 28: Curvas de TG e DTG de 14-4-2SR

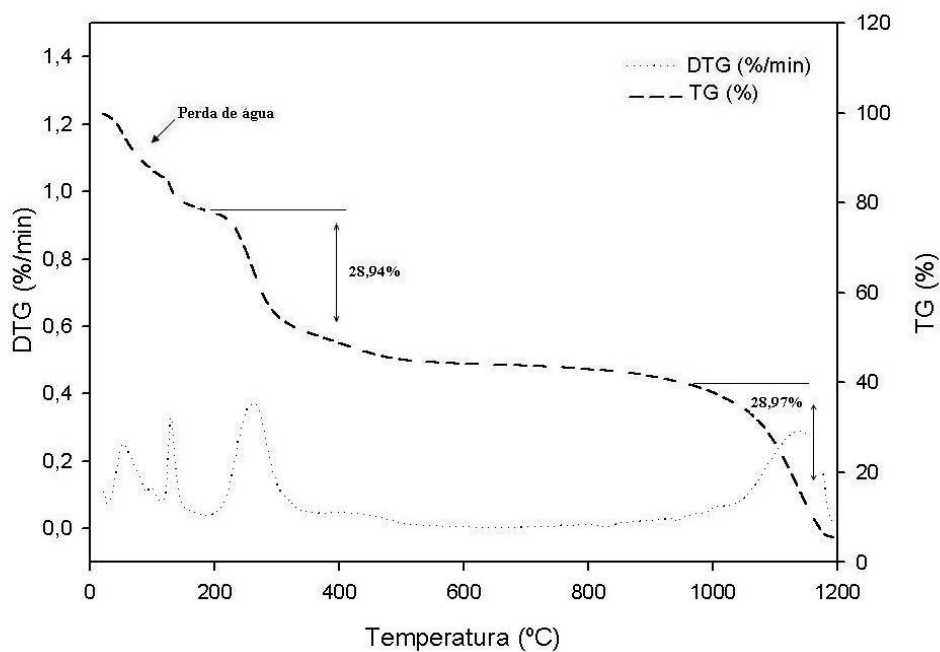


Figura 29: Curvas de TG e DTG de 41-4-2

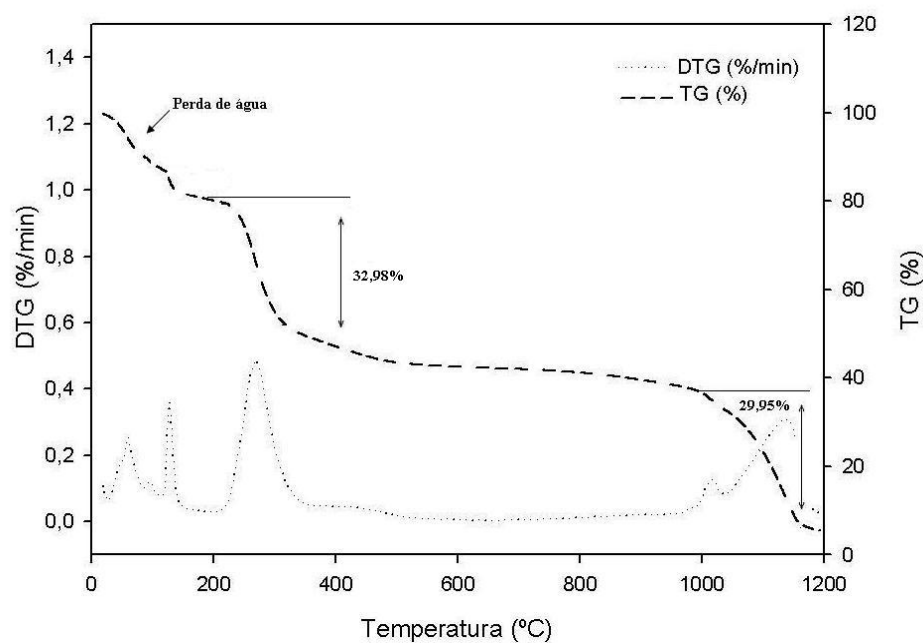


Figura 30: Curvas de TG e DTG de 11-4-2

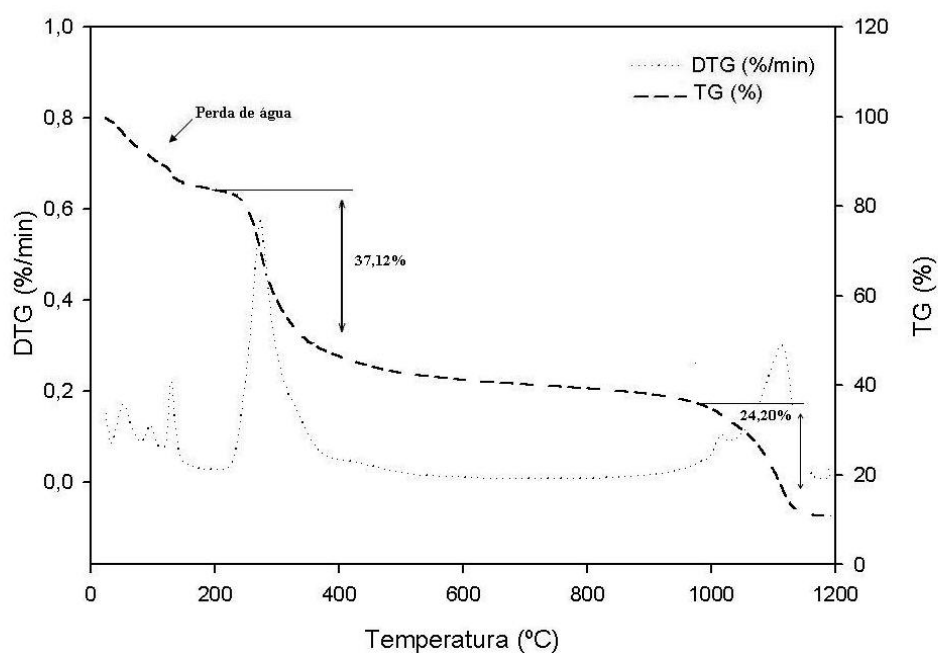


Figura 31: Curvas de TG e DTG de 14-4-2

Nas curvas de DTG representadas nas Figuras 25-31 pode ser observado um primeiro evento entre 40 e 110°C, o qual deve estar relacionado à evaporação de água, como tem sido relatado em estudos de polissacarídeos (SHI, GUNASEKARAN, 2008; GAFFARI et al., 2007; EINHORN-STOLL, 2006; GODECK et al., 2001). Após este pico, para as amostras com reticulante (Figuras 29-31) é possível observar um pico agudo entre 110 e 150°C que pode resultar da perda de moléculas de água quimicamente ligada ao material (SHI, GUNASEKARAN, 2008).

O segundo e principal estágio de degradação dos polímeros pode ser observado entre 200°C e aproximadamente 400°C. A porcentagem de perda de massa nesta faixa de temperatura é observada na Tabela 11.

Em uma análise mais detalhada, pode-se notar que as misturas físicas dos polímeros (Figuras 25 e 26) exibem na curva de DTG o aparecimento de dois picos na faixa de 200-400°C. O primeiro pico, que ocorre em temperaturas acima de 210 °C pode ser atribuído à despolimerização das cadeias de pectina (EINHORN-STOL et al., 2007; GAFFARI et al., 2007; SHI, GUNASEKARAN, 2008). Massicote e co-autores, em 2008, relataram que o segundo pico, em temperaturas acima de 244°C, está relacionado com a degradação da alta amilose. Além disso, a predominância desse último pico para a amostra em que esse polímero encontra-se em maior proporção (MFP-AA 14-Figura 26) é mais uma forte evidência de que esse pico deve ser atribuído à alta amilose (MASSICOTE et al., 2008).

Porém, quando estes polímeros sofrem modificações, tanto na presença do agente reticulante como pelo tratamento em meio alcalino, observa-se uma modificação no comportamento térmico (Figura 27-31), de modo que se tem apenas um pico em evidência na faixa de 200-400°C. Essa modificação no comportamento térmico das amostras com reticulante e sem reticulante deve, mais uma vez, ser atribuída a um rearranjo estrutural, como proposto anteriormente pelos dados reológicos.

Outro estágio de degradação é ainda observado apenas nas amostras com reticulante, em que cerca de 30% da massa residual ainda presente é degradada em uma temperatura superior a 900° (BRAZ et al. 2007).

Tabela 11: Percentual de perda de massa (200-400°C)

AMOSTRAS	PERDA DE MASSA (%)
MFP-AA 11	60,10
MFP-AA 14	67,91
41-4-2h	28,95
11-4-2	32,98
14-4-2	37,12
11-4-2SR	51,18
14-4-2SR	56,58

De acordo com os dados da Tabela 11, é possível analisar que a porcentagem de perda de massa das amostras com reticulante (28-37%) é menor se comparada com as amostras

preparadas sem o agente reticulante (51-56%), demonstrando a maior estabilidade térmica do sistema quando submetido a reticulação por fosforilação.

Por outro lado, amostras obtidas sem a presença do reticulante também apresentam perda de massa inferior a das misturas físicas (60-67%), fato esse que, mais uma vez, sugere que o tratamento térmico em meio alcalino deve promover um rearranjo na estrutura, o qual contribui para o aumento da estabilidade térmica.

As amostras reticuladas com TMFS apresentam ainda eventos de degradação térmica em temperatura superior a 900°C, os quais devem ser atribuídos a produtos da reação de reticulação. Além disso, essa perda de massa residual em elevadas temperaturas mais uma vez indica a elevada estabilidade térmica dessas amostras.

As curvas de Análise Térmica Diferencial (DTA), ilustradas nas Figuras 32-34 exibem picos endotérmicos em temperaturas inferiores a 200°C relacionados a eventos de perda de água dos compostos. Picos exotérmicos largos também podem ser observados em temperaturas entre 200-450°C, os quais devem ser relacionados à despolimerização das cadeias de pectina como indicado nas análises de TG e DTG (SHI, GUNASEKARAN, 2008).

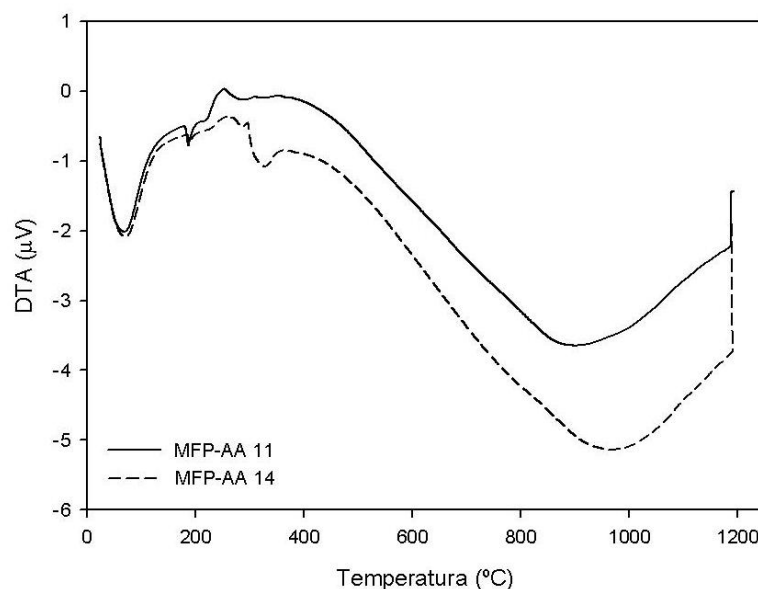


Figura 32: Curvas de DTA das MFP-AA.

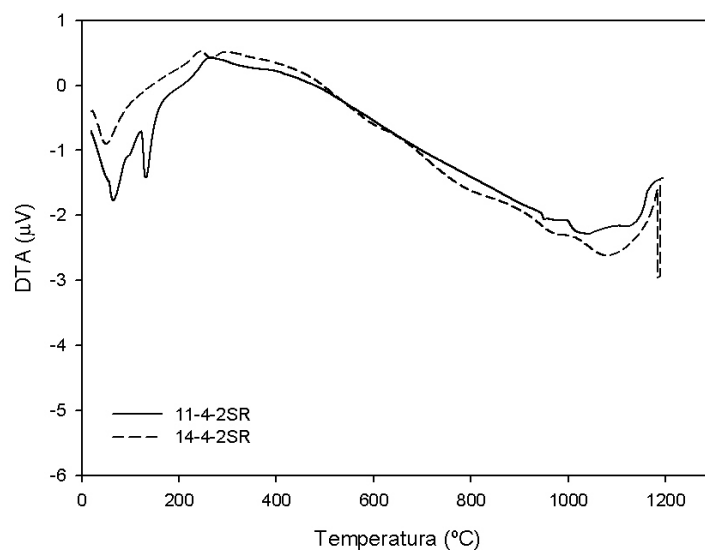


Figura 33: Curvas de DTA das amostras sem reticulante.

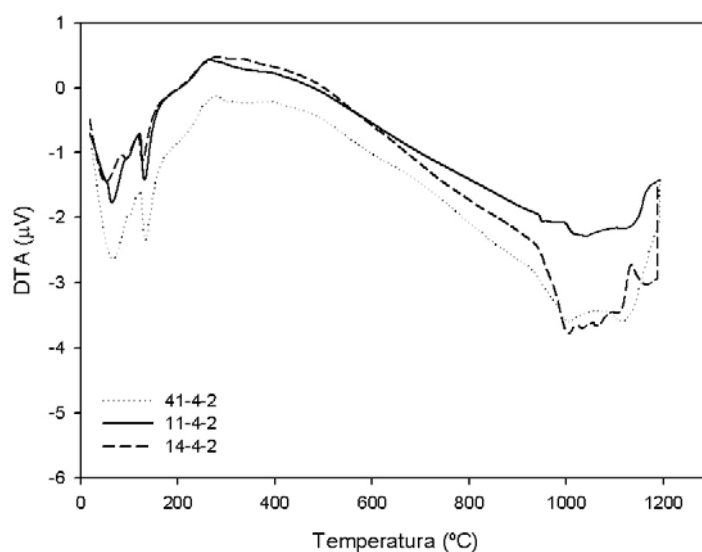


Figura 34: Curvas de DTA das amostras com reticulante.

5.5 Difração de Raios X

A difratometria de raios X tem sido muito utilizada na investigação de estruturas poliméricas, já que o princípio da difração depende do fenômeno de interferência que ocorre quando uma onda em movimento é espalhada a partir de um número de centros e esses centros têm relação direta com os domínios cristalinos e amorfos presentes em sua estrutura (BILLMEYER Jr, 1984).

Considerando uma estrutura cristalina com dois ou mais planos, as condições para que ocorra a difração de raios X dependerão da diferença de caminho percorrido pelos raios X e o comprimento de onda da radiação incidente. Esta condição se baseia nos princípios de Bragg (Equação 11), nos quais um cristal é apresentado como um conjunto de planos refletivos, com espaçamento uniforme, de onde os raios X incidentes num ângulo teta são refletidos num mesmo ângulo teta.

$$n\lambda = 2d\sin\theta$$

Equação 11

Onde: n=número inteiro; d=distância entre os planos cristalinos; λ =comprimento de onda da radiação utilizada.

Desta forma, o estudo da estrutura interna de um material cristalino depende da radiação penetrante nesse material e dos efeitos de interferência resultantes do espalhamento provocado pela sua estrutura. Os raios X têm poder de penetração e mostram os efeitos de interferência desde que eles tenham comprimento de onda da mesma ordem de magnitude do espaçamento entre os planos do cristal (BILLMEYER Jr, 1984).

Os compostos sólidos são considerados cristalinos, amorfos ou com domínios cristalinos e amorfos (semicristalinos) e difratam facilmente a radiação X. Em difratogramas originados por polímeros é possível observar um acentuado halo amorfo e também partes bem definidas que correspondem aos domínios cristalinos, ou seja, às regiões ordenadas presentes na amostra (CANEVAROLO Jr, 2004).

Nesse trabalho, as análises de difração de raios X foram realizadas nos polímeros não modificados, nos polímeros com reticulante e nas amostras submetidas às condições reacionais sem a presença do agente reticulante, com intuito de avaliar as diferenças morfológicas entre as amostras estudadas e buscar estabelecer uma relação com o grau de reticulação.

Os padrões de difração dos polímeros não modificados, 11-4-2SR; 14-4-2SR, 11-4-2, 14-4-2; são exibidos nas Figuras 35-37.

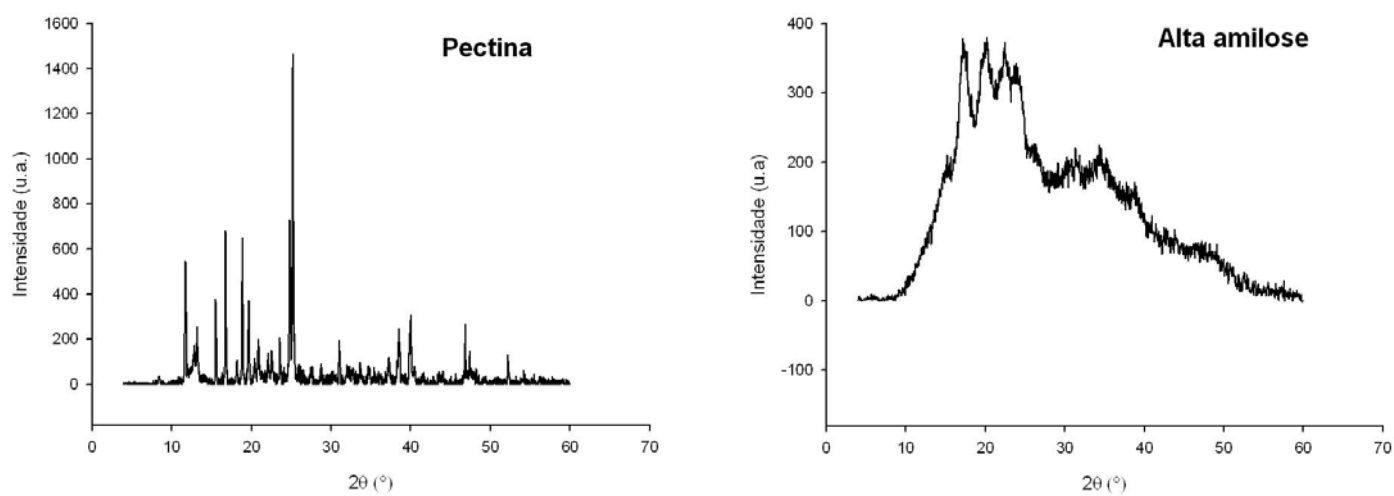


Figura 35: Difração de raios X dos polímeros não modificados.

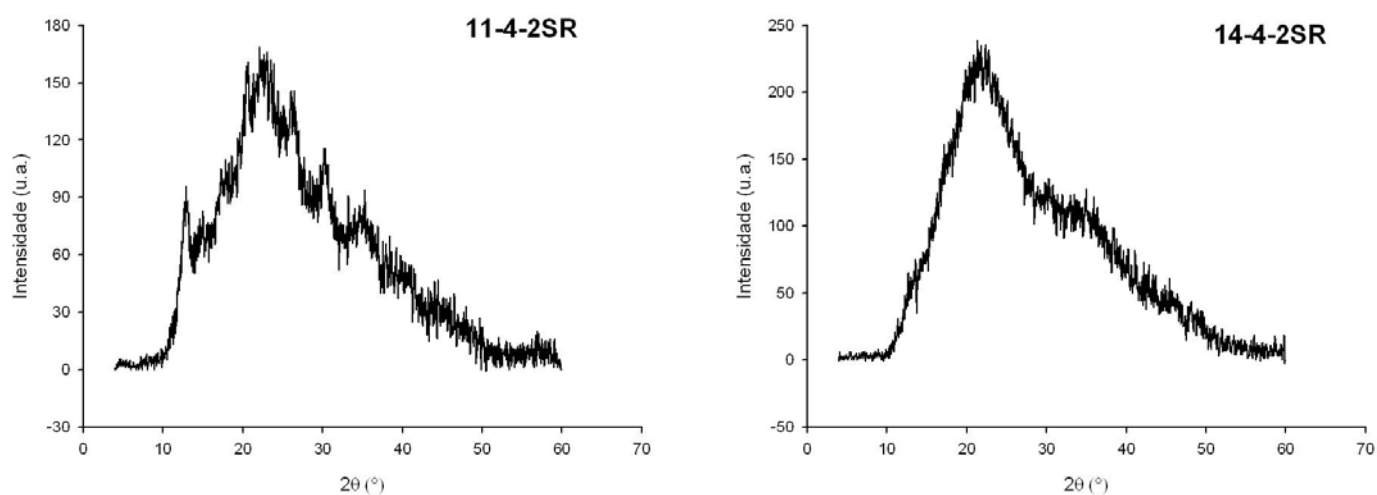


Figura 36: Difração de raios X das amostras sem reticulante.

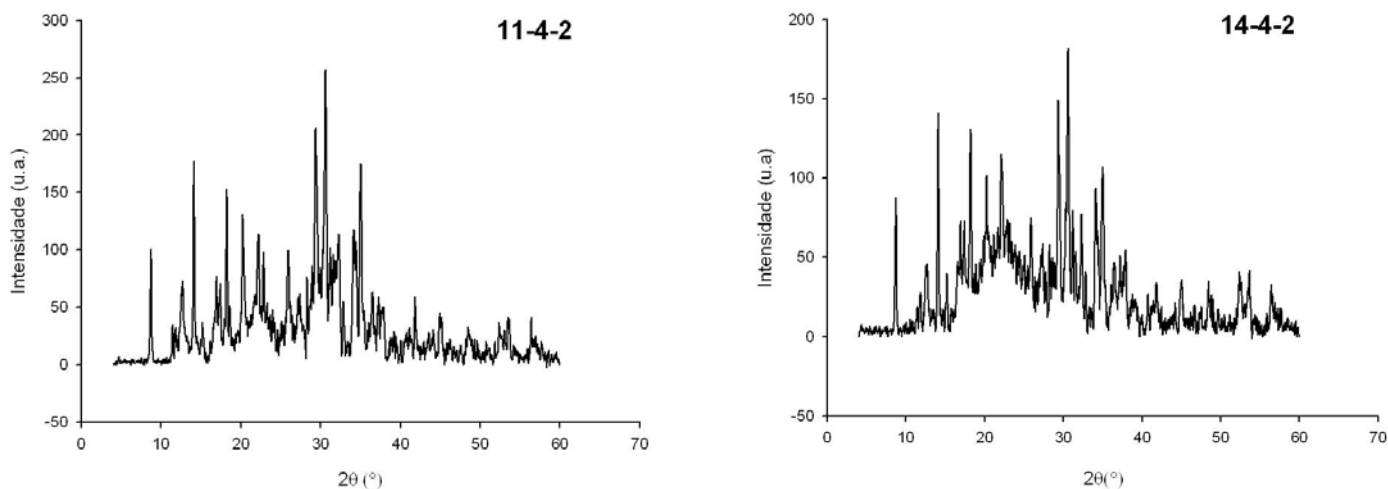


Figura 37: Difração de raios X das amostras com reticulante.

Primeiramente, deve-se lembrar que a alta amilose é um polímero semicristalino, que pode adotar diferentes estruturas cristalinas (A, B, C e V). As estruturas A, B e C consistem de dupla hélice, enquanto o tipo V diz respeito à estrutura em hélice simples, resultante da complexação da amilose com alguns componentes, como água, butanol, iodo e ácidos graxos (RIOUX, et al. 2002). Segundo LE BAIL e co-autores (1999) e SHI e co-autores (1998), amido ceroso e amido de milho convencional apresentam, em difratogramas estruturas cristalinas tipo A, enquanto a alta amilose apresenta padrões característicos do tipo B e V.

A Figura 35 exhibe o difratograma da amostra de alta amilose (HYLON VII), em que se pode observar picos característicos da estrutura cristalina tipo B, apresentando pico em aproximadamente 17°, 19°, 23° e 25°(2θ) (FREIRE et al., 2009; SHI et al., 1999).

O difratograma da pectina apresenta uma série de picos intensos e bem definidos, em aproximadamente 12,7°, 18,42°, 28,22 e 40,14° (2θ), demonstrando sua estrutura cristalina (Figura 35) (MISHRA et al., 2008).

Nos difratogramas das amostras sem reticulante (Figura 36), os picos característicos da estrutura cristalina tipo B da alta amilose e da pectina, em 19°(2θ) e em aproximadamente 28°(2θ), respectivamente, desaparecem, enquanto um halo entre 16-24°(2θ) torna-se evidente, o qual pode ser atribuído a uma redução da cristalinidade (RIOUX et al., 2002). Esse comportamento indica que o tratamento das amostras em meio alcalino promove uma reorganização estrutural que resulta em uma estrutura menos organizada e, conseqüentemente, na queda do grau de cristalinidade das amostras.

Os difratogramas das amostras com reticulante (Figuras 37) evidenciam o aparecimento de novos picos predominantes em 29° e 30° (2θ), bem como o desaparecimento ou a redução da intensidade dos picos característicos dos polímeros não modificados. Um dos picos característicos da alta amilose em $19^\circ(2\theta)$ praticamente desaparece, enquanto o pico em aproximadamente $24^\circ(2\theta)$ se torna mais definido e um novo pico bem definido em $15^\circ(2\theta)$ pode ser observado. Comportamento semelhante foi relatado por Ispas-Szabo e co-autores, 2000, para amostras de alta amilose reticulada com epiclorigrina.

Essa mudança observada no padrão de difração de raios X das amostras com reticulante mostra a ocorrência de modificações físicas e químicas, indicando a alteração da rede tridimensional (DUMOULIN et al., 1998), modificações essas que podem ser atribuídas ao processo de reticulação utilizado nesse trabalho.

5.6 Análise de Porosidade

Para os diferentes métodos empregados, BET, Langmuir, BJH e t-Plot, não foi possível quantificar a área e o volume dos poros das amostras estudadas, o que deve ser atribuído à quantidade insuficiente de poros ou que estes estejam em regiões inacessíveis ao nitrogênio. Esses resultados sugerem que o processo de reticulação, bem como o tratamento em meio alcalino promoveu a formação de uma rede polimérica com malhas extremamente reduzidas que impossibilitaram a detecção/quantificação dos poros.

5.7 Determinação do espectro de absorção máxima da nimesulida

Os espectros de absorção da nimesulida com 0,5% LSS em meio ácido (HCl 0,1N pH 2,0) e meios tamponados pH 7,4 e pH 6,0 foram obtidos por espectrofotometria na região do UV e os picos de absorção máxima obtidos em 297 nm, 298nm e 296 nm, respectivamente, foram selecionados para a realização das análises quantitativas do fármaco.

5.8 Validação da metodologia analítica da nimesulida

5.8.1 Especificidade

O método empregado utilizou o comprimento de onda de 297nm, 298nm e 296nm, pois são os comprimentos de máxima absorção da nimesulida no meio ácido, HCl 0,1N, pH 2,0, meios tamponados pH 7,4 e pH 6,0.

No estudo de especificidade do método para determinação do teor de fármaco, utilizou-se a solução de nimesulida de 40µg/mL com LSS em diferentes meios em presença de 100µg de possíveis interferentes da matriz polimérica (o próprio polímero reticulado).

Os resultados demonstraram que o método proposto é seletivo e específico, para todos os meios analisados, uma vez que não se observou interferência dos polímeros reticulados no comprimento de onda de máxima absorção do fármaco.

5.8.2 Linearidade

A linearidade do método de quantificação de nimesulida por espectrometria na região do UV foi determinada através da construção da curva analítica em meio ácido (HCl 0,1N, pH 2,0), meio tamponado pH 7,4 e pH 6,0, utilizando diferentes concentrações de nimesulida, sendo a curva linear entre 5 e 40 µg/mL (Figuras 38, 39 e 40).

Na análise realizada em HCl 0,1N, o fármaco apresentou absorção máxima em 297 nm. A regressão linear forneceu a equação de reta: $y = 0,01139x - 0,01186$ e o coeficiente de correlação $r^2 = 0,9995$ (Figura 38).

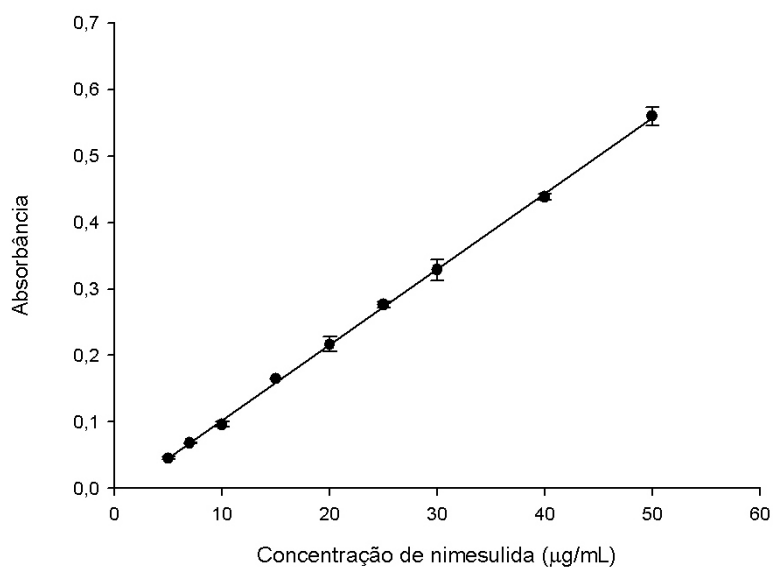


Figura 38: Curva analítica da nimesulida em meio ácido (HCl 0,1N)

Na análise realizada em meio tamponado pH 7,4 o fármaco apresentou absorção máxima em 298 nm. A regressão linear forneceu a equação de reta: $y=0,009906x-0,009987$ e o coeficiente de correlação $r^2=0,9990$ (Figura 39).

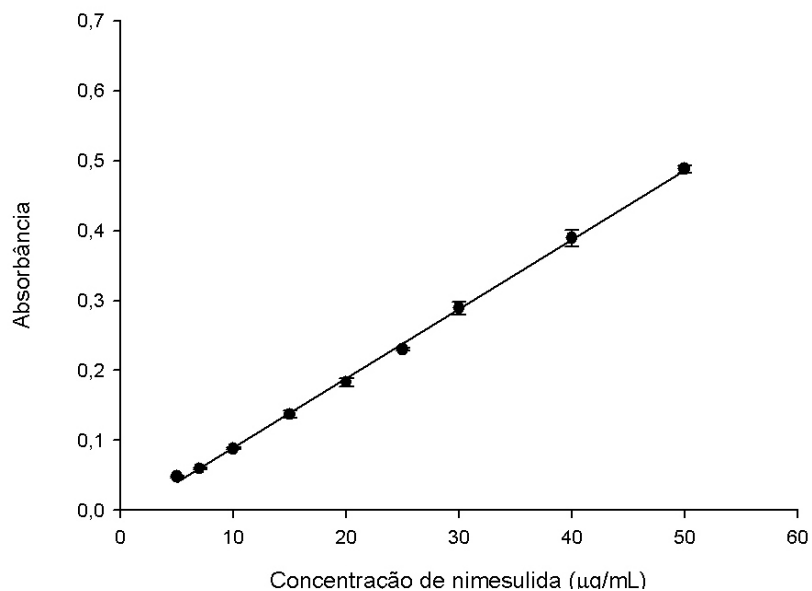


Figura 39: Curva analítica da nimesulida em meio tamponado pH 7,4

Na análise realizada em meio tamponado pH 6,0 o fármaco apresentou absorção máxima em 296 nm. A regressão linear forneceu a equação de reta: $y=0,006809x-0,005546$ e o coeficiente de correlação $r^2=0,9992$ (Figura 40).

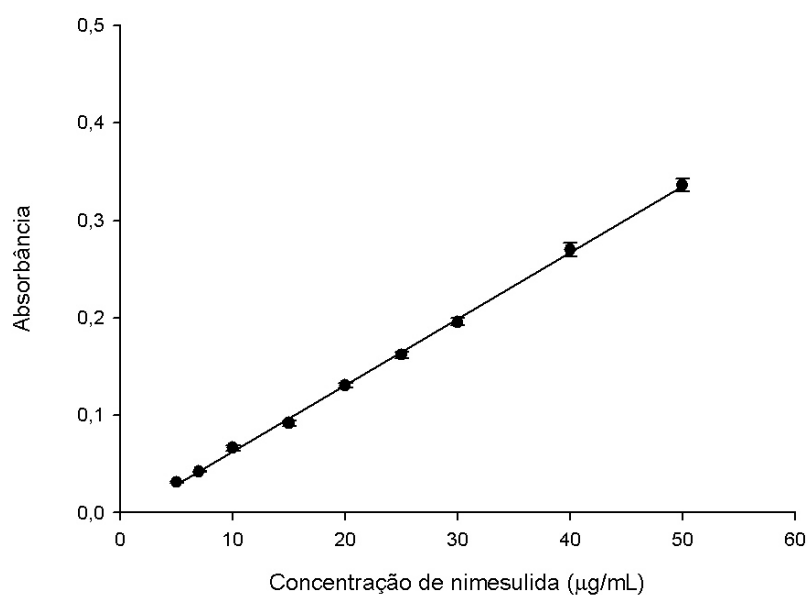


Figura 40: Curva analítica da nimesulida em meio tamponado pH 6,0

5.8.3 Precisão

A precisão foi avaliada através da análise de três níveis de concentração, baixa (5 µg/mL), média (10 µg/mL) e alta (40 µg/mL) (Tabela 12)

Tabela 12: Coeficiente de variação das amostras empregadas no teste de precisão em diferentes meios

	Concentração	Média	Desvio Padrão	Coeficiente de Variação (%)
Meio ácido	5 µg/mL	0,0451	0,0019	4,2128
	10 µg/mL	0,0961	0,0042	4,3704
	40 µg/mL	0,4386	0,0048	1,0944
Meio tamponado pH 7,4	5 µg/mL	0,0478	0,0017	3,5565
	10 µg/mL	0,0882	0,0011	1,2471
	40 µg/mL	0,3896	0,0120	3,0801
Meio tamponado pH 6,0	5 µg/mL	0,0312	0,0012	3,8709
	10 µg/mL	0,0662	0,0024	3,6254
	40 µg/mL	0,2698	0,0073	2,7057

Os resultados apresentados na Tabela 12 indicam que o método proposto mostrou-se preciso para a quantificação de nimesulida, obtendo-se um coeficiente de variação menor que 5% (BRASIL, 2003).

5.8.4 Recuperação

O percentual de recuperação da nimesulida em diferentes meios é apresentado na Tabela 13.

Tabela 13: Percentual de recuperação da nimesulida em diferentes meios

	Concentração	Absorbância Média	Quantidade Recuperada (µg/mL)	%R
Meio ácido	5µg/mL	0,0452	5,009	100,18
	15µg/mL	0,1651	15,536	103,57
	40µg/mL	0,4386	39,548	98,87
Meio tamponado pH 7,4	5µg/mL	0,0478	5,827	116,54
	15µg/mL	0,1374	14,850	106,07
	40µg/mL	0,3896	40,293	100,73
Meio tamponado pH 6,0	5µg/mL	0,0312	5,396	107,92
	15µg/mL	0,0916	14,267	95,11
	40µg/mL	0,2699	40,450	101,12

Os resultados demonstram que os índices de recuperação estão adequados, dentro da faixa recomendada, cujo intervalo é de 80 a 120% (BRASIL,2003).

5.8.5 Limites de detecção (LD) e quantificação (LQ)

Os valores obtidos na determinação dos limites de detecção e de quantificação estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14: Limite de detecção e Limite de quantificação da nimesulida em diferentes meios

	Meio ácido (HCl 0,1N)	Meio tamponado pH 7,4	Meio tamponado pH 6,0
Concentração($\mu\text{g/mL}$)			
5	0,0452	0,0478	0,0312
7	0,0679	0,0595	0,0422
10	0,0961	0,0882	0,0662
Desvio Padrão médio	0,0035	0,0036	0,0019
Inclinação da curva analítica (α)	0,01139	0,09917	0,06809
Limite de Detecção (LD)	0,922	0,109	0,086
Limite de Quantificação (LQ)	3,072	0,363	0,287

5.9 Caracterização física das partículas

5.9.1 Determinação de densidade

Em vários processos farmacêuticos a análise da densidade dos pós é importante, devido ao pó ser medido e subdividido de acordo com seu volume e, assim, as variações na densidade podem causar variações no peso e dose (TIMOTHY et al., 2003).

A densidade aparente bruta inclui os poros e os espaços vazios entre as partículas. Dessa forma, as partículas ocupam determinado volume, constituindo um leito de pó, que se encontra em equilíbrio estático em decorrência da interação entre as forças gravitacional e de adesão/coesão. Perante uma vibração leve, as partículas se rearranjam e, se a vibração é interrompida, o leito estará novamente em equilíbrio estático, contudo ocupando volume diferente do anterior, causando um aumento na densidade (densidade aparente compactada) (AULTON, 2005; HICKEY, GANDERTON, 2001).

A densidade das partículas exerce influência no fluxo de pós devido à contribuição da força gravitacional e de superfície, de tal forma que pós com maior densidade geralmente têm melhores características de fluxo (STANFORTH, 2005; TIMOTHY et al., 2003).

As médias das densidades aparentes bruta e compactada das amostras de pectina, alta amilose, 11-4-2 e 14-4-2 estão apresentados na Tabela 15, na qual pode-se observar que a alta amilose é o polímero que apresenta menor densidade e que sua presença em maior proporção na mistura dos polímeros contribuiu para a redução do valor de densidade da mistura. No entanto, o processo de reticulação deve levar à densificação das partículas, já que as amostras

com reticulante com proporção de mistura 1:1 e 1:4 exibiram maiores densidades que os polímeros isolados.

Tabela 15: Densidades aparentes bruta e compactada (n=3)

	Pectina	Alta Amilose	11-4-2	14-4-2
d_b(g/mL)	0,607 ± 0,004	0,502 ± 0,002	0,704 ± 0	0,558 ± 0,002
d_c(g/mL)	0,769 ± 0	0,588 ± 0	0,817 ± 0,003	0,670 ± 0,003

5.9.2 Avaliação da taxa de escoamento e ângulo de repouso

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

Os valores encontrados para as amostras são apresentados na Tabela 16.

Tabela 16: Taxa de escoamento e ângulo de repouso (n=3)

AMOSTRAS	Taxa de escoamento (g/s)	Ângulo de repouso (°)
Pectina	2,542 ± 0,231	20,02° ± 0,015
Alta Amilose	0,491 ± 0,577	39,94° ± 0,040
11-4-2	13,95 ± 0,029	20,98° ± 0
14-4-2	11,068 ± 0,011	26,25° ± 0

A capacidade de fluxo do material é relacionada ao seu valor do ângulo de repouso, de forma que valores de ângulo abaixo de 20° indicam excelente fluxo, valores entre 20-30° são indicativos de bom fluxo do material e valores entre 30-34° indicam fluxo razoável. Valores de ângulos superiores a 40°, no entanto, indicam fluxo deficiente, fazendo-se necessária a adição de um deslizante à formulação (AULTON, 2005).

De acordo com os resultados expressos na Tabela 16, as amostras pectina, 11-4-2 e 14-4-2 apresentaram valores de ângulo de repouso entre 20-30°, demonstrando o bom fluxo desses materiais. A alta amilose, no entanto, apresentou valor de ângulo de repouso de 39,94°, indicando sua deficiência de fluxo.

Em relação à taxa de escoamento, pode-se observar que as amostras com reticulante apresentam melhor fluxo, isto é, taxas de escoamento mais elevadas (13,95 e 11,068 g/s), o que deve estar relacionado à densificação dos polímeros em função do processo de reticulação.

5.10 Parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos

5.10.1 Variação de peso

A variação de peso dos comprimidos de 11-4-2 e 14-4-2 manteve-se dentro dos limites farmacopéicos (< 5,0%) (USP29, 2006).

A baixa variação de peso dos comprimidos, comprovada pelos valores baixos do desvio padrão (2,57% e 1,66%), está coerente com os resultados das características de fluxo das amostras com reticulante, pois o fluxo livre e regular permite o enchimento homogêneo da câmara de compressão.

5.10.2 Dureza

Os comprimidos devem ser suficientemente duros para resistir à quebra durante o acondicionamento, o transporte ou a manipulação do produto, sendo, no entanto, capazes de se dissolver ou se desintegrarem nos fluidos biológicos após a administração (ANSEL et al., 2000).

Os comprimidos obtidos a partir das amostras 11-4-2 e 14-4-2 apresentaram elevada dureza, 118,7N e 159,9N, respectivamente, atendendo às especificações farmacopéicas, que preconizam valores de dureza maiores do que 30N, demonstrando que houve formação de compactos coesos. (Farmacopéia Brasileira, 1988).

5.10.3 Friabilidade

O teste de friabilidade avalia a resistência dos comprimidos a choques e atritos produzidos por movimentos de rolamento e queda. Os comprimidos das amostras 11-4-2 e 14-4-2 apresentaram valores de friabilidade de 0,12% e 0,13%, respectivamente, atendendo aos limites farmacopéicos (< 1,0%) (USP 29, 2006).

5.11 Determinação do perfil de liberação *in vitro* da nimesulida

Os principais mecanismos que controlam a liberação do fármaco a partir de matrizes poliméricas hidrofílicas envolvem processos físicos e químicos, incluindo a penetração das moléculas do solvente no interior da matriz polimérica com subsequente intumescimento, a difusão do fármaco pelos poros da matriz, a degradação do polímero, ou uma combinação de mecanismos (VARGAS et al., 1999).

Polímeros hidrofílicos, quando entram em contato com líquidos, hidratam-se e originam uma camada de gel, que é essencial para a manutenção do controle da liberação em formas farmacêuticas sólidas. A espessura da camada geleificada determina a taxa de difusão das moléculas do fármaco através do polímero intumescido; no entanto, a difusão não é o único mecanismo que controla a liberação. Dessa forma, a taxa e a extensão da liberação do fármaco dependem, também, do intumescimento e da erosão provocada em uma preparação polimérica intumescida (EFENTAKIS, KOUTLIS, 2001).

Os perfis de liberação dos comprimidos com fármaco livre e com diferentes composições são apresentados na Figura 41, onde se pode observar que as menores taxas de liberação foram apresentadas pelos comprimidos com HPMC. Por outro lado, os comprimidos obtidos com as amostras com reticulante exibiram taxa de liberação inferior àqueles obtidos com as amostras sem reticulante.

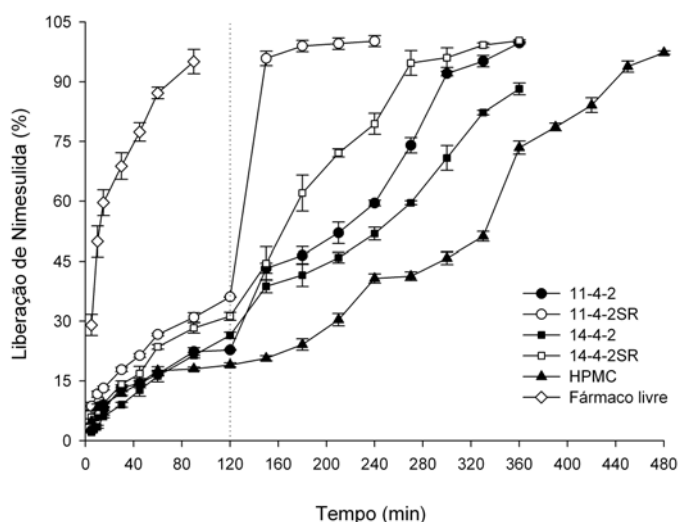


Figura 41: Perfis de liberação da nimesulida

Tabela 17: Nimesulida liberada em meio ácido (2h)

Amostras	Nimesulida (%) liberada
Fármaco livre	95,072 ± 3,075
11-4-2	22,775 ± 0,11
14-4-2	26,468 ± 0,79
HPMC	19,018 ± 0,521
11-4-2SR	36,107± 0,071
14-4-2SR	31,246± 1,00

Tabela 18: $t_{80\%}$ de liberação da nimesulida nas diferentes amostras

Amostras	$t_{80\%}$ de liberação da nimesulida (h)
Fármaco Livre	1,5
11-4-2	5
14-4-2	6
HPMC	7
11-4-2SR	2,5
14-4-2SR	4,5

De acordo com os resultados apresentados (Figura 41, Tabelas 17 e 18) a liberação do fármaco livre é completada em 1 hora e 30 minutos de teste, ressaltando-se que o retardamento da liberação do fármaco é devido à presença de materiais poliméricos nas formulações.

O processo de reticulação leva à formação de uma estrutura polimérica mais rígida, devida à formação de novas ligações intercadeias, impedindo o livre deslizamento das cadeias poliméricas (MOUSSA, CARTILIER, 1997). Esse aumento da rigidez da estrutura, já demonstrado anteriormente pelos elevados valores de G' exibidos por essas amostras (Tabela 5, Figura 16), dificulta a difusão do fármaco, resultando, assim, numa menor taxa de liberação.

Outro importante fator a ser considerado é que o processo de reticulação deve, ainda, permitir a formação de uma rede polimérica com malhas mais reduzidas, que podem permitir

o encaixe mais adequado da molécula do fármaco e, conseqüentemente, sua liberação de forma mais lenta e gradual (CURY et al., 2009).

Ainda em relação às amostras com reticulante, observa-se que a amostra 11-4-2 apresentou menor taxa de liberação em meio ácido (Tabela 17, Figura 41), o que pode ser atribuído à maior concentração de pectina presente nesta amostra, o que ocasiona a formação de uma espessa camada de difusão, reduzindo a taxa de liberação do fármaco (BIGUCCI et al., 2008).

No entanto, a mesma tendência de comportamento não foi observada para o meio entérico, onde essa amostra apresentou maior taxa de liberação. Esse comportamento pode ser explicado pelo aumento da solubilidade da pectina nesse pH (pH= 7,4), devido à ionização dos grupos carboxílicos, tornando assim a liberação do fármaco mais rápida para os comprimidos que apresentam maior proporção desse polímero (DESAI, 2005; DIMANTOV et al., 2004; LIU et al., 2003). O perfil de liberação apresentado pela amostra 11-4-2SR evidencia essa tendência de comportamento, uma vez que a mudança de pH promoveu um aumento abrupto do percentual de fármaco liberado (~60%).

A diferença entre os percentuais de liberação das amostras 11-4-2 e 11-4-2SR em meio entérico, demonstra que a reação de fosforilação, além de permitir a formação de uma rede polimérica mais rígida, deve contribuir para a redução da solubilidade da pectina em pH= 7,4.

A reduzida taxa de liberação observada para os comprimidos de HPMC resulta do fato desse polímero, quando em contato com o meio de dissolução, originar uma camada gel de elevada viscosidade devido ao entrelaçamento das cadeias lineares, o que retarda a liberação do fármaco (GUIMARÃES et al., 2008; LYRA et al., 2007; LOPES et al., 2005; ROY, ROHERA, 2002; ESPINOZA et al., 2000; VELASCO et al., 1999).

A esse respeito, deve-se ainda considerar que para os comprimidos obtidos a partir das amostras com reticulante e sem reticulante observou-se a desintegração da camada superficial dos comprimidos, ainda no início do estágio ácido, o que impediu o total intumescimento das partículas, prejudicando, assim, maior controle sobre a taxa de liberação do fármaco.

5.12 Análise dos mecanismos de liberação *in vitro* da nimesulida

A interpretação quantitativa dos valores obtidos em um ensaio de dissolução é facilitada pelo uso de equações que traduzem matematicamente a curva de dissolução em função de alguns parâmetros relacionados à forma farmacêutica e devem, assim, contribuir para o esclarecimento do mecanismo de liberação do fármaco. Dessa forma, a dissolução do

fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida, em especial, pode ser descrita por vários modelos cinéticos, tais como, ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Hixson-Crowell, Baker-Lonsdale e Korsmeyer-Peppas (COSTA, LOBO, 2001).

Vários fatores podem influenciar a cinética de liberação, entre eles o tipo de fármaco, sua forma polimórfica, grau de cristalinidade, tamanho de partícula, solubilidade e quantidade incorporada na forma farmacêutica (COSTA, LOBO, 2001; EL ARINI, LEUENBERGER, 1995; SALOMON, DOELKER, 1980).

Por outro lado, o coeficiente de difusão do fármaco através de um polímero pode ser influenciado por parâmetros, como densidade de reticulação, grau de ramificação, grau de cristalinidade e tamanho das zonas cristalinas (COSTA, LOBO, 1999; PEPPAS, 1983). 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, 2001).

Diferentes modelos matemáticos (Higuchi, Hixson-Crowell, Baker-Lonsdale e Korsmeyer-Peppas) foram aplicados aos dados de liberação (Figura 41). Baseado no valor de r^2 ajustado, o modelo que retratou mais adequadamente a liberação da nimesulida foi o de Korsmeyer-Peppas (1983), o qual se baseia na Lei das Potências, que relaciona exponencialmente a liberação do fármaco com o tempo (Equação 12) e deve ser aplicado para os primeiros 60% de fármaco liberado (KORSMEYER, PEPPAS, 1981; KORSMEYER et al., 1983, SERRA et al., 2006).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad \text{Equação 12}$$

Onde: M_t representa a quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo t e 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.

Este modelo é muito utilizado para vários tipos de sistemas de liberação modificada e o valor do expoente n é utilizado para caracterizar diferentes mecanismos de liberação (PEPPAS, 1985). Os diferentes valores de n para diferentes formas geométricas e os respectivos mecanismos de liberação são apresentados na Tabela 19 (SIEPMANN, PEPPAS, 2000).

Tabela 19: Expoente n da Equação de Korsmeyer-Peppas e mecanismo de liberação de fármaco

Expoente n			Mecanismo de liberação
Filme fino	Cilindro	Esfera	
0,5	0,45	0,43	Difusão Fickiana
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anômalo
1,0	0,89	0,85	Transporte Caso II

Os valores do expoente n , obtidos de acordo com a Equação 12, para todas as amostras estudadas estão apresentados na Tabela 20.

Tabela 20: Expoentes da equação de Korsmeyer-Peppas para as diferentes formulações de comprimidos

Amostras	r^2 ajustado	Parâmetros da equação		Cinética de liberação
		K	n	
11-4-2	0,9679	0,4710	0,8800	Transporte anômalo
14-4-2	0,9946	0,4673	0,8628	Transporte anômalo
HPMC	0,9353	0,7918	0,7036	Transporte anômalo
11-4-2SR	0,9961	3,7362	0,4716	Transporte anômalo
14-4-2SR	0,9756	1,4487	0,6668	Transporte anômalo

Considerando que a forma cilíndrica é a que melhor representa a forma dos comprimidos, é possível verificar que os valores de n , os quais se apresentaram entre 0,47 e 0,88, indicam um transporte anômalo, sugerindo que a liberação da nimesulida se deve a mais de um mecanismo de liberação, como a erosão e o intumescimento, já que se trata de um mecanismo geralmente observado para formas farmacêuticas matriciais intumescíveis (MARTÍNEZ et al., 2009).

6.0 CONCLUSÕES

O processo de reticulação das misturas com diferentes proporções de pectina e alta amilose, utilizando como agente reticulante o TMFS, demonstrou ser eficiente, permitindo diferentes graus de reticulação obtidos sob as diferentes condições reacionais (tempo de reação e concentração de base).

As diferentes análises empregadas na caracterização dos produtos reticulados (reologia, difração de raios X e análises térmicas) revelaram a ocorrência de modificações estruturais nas amostras com reticulante e nas amostras sem reticulante, sugerindo que o tratamento das amostras em meio alcalino promove uma reestruturação do sistema, bem como possibilita certo grau de reticulação entre os polímeros.

Os parâmetros físicos de qualidade dos comprimidos apresentaram-se adequados, atendendo às especificações farmacopéicas, em concordância com as características físicas dos sistemas particulados (densidade, tamanho, fluxo), que se mostraram favoráveis ao processo de compressão.

Com base no perfil de liberação *in vitro* da nimesulida e dos mecanismos de liberação, pode ser concluído que as amostras reticuladas com TMFS exibiram uma liberação controlada, sendo que 80% do fármaco foram liberados entre 5 e 6 horas. O maior controle da taxa de liberação do fármaco deve ter sido comprometido pela precoce desintegração da camada superficial do comprimido. De acordo com os modelos matemáticos, essa liberação ocorre através de mecanismo complexo, no qual vários processos estão envolvidos, como a difusão, o intumescimento e a erosão, que podem ocorrer simultaneamente.

7.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKALA, E. O. Oral Controlled Release Solid Dosage Forms. In: GHOSH, T. K, JASTI, B. R, Ed. **Theory and practice of contemporary pharmaceuticals**. Boca Raton: CRC; 2005. cap 11. p. 333-366.

AMIDON, G. L., LENNERNAS, H., SHAH, V. P., CRISON, J. R. A theoretical basic for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharm. Res.**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

ANDRADE, C. T.; BRANDÃO E. M. Influência de fatores estruturais no processo de gelificação de pectinas de alto grau de metoxilação. **Polímeros: Ciências e Tecnologia**, p.38-44,1999.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, Jr. L.V. Farmacotecnica: **Formas farmaceuticas & sistemas de liberação de fármacos**. 6.ed. São Paulo: Ed. Premier, 2000. 548p.

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

BARBER, T. A. **Pharmaceutical particulate matter**: analysis and control. Buffalo Grove: Interpharm, 1993. p.127-128, 267-298.

BERNAREGGI, A. The pharmacokinetics profile of nimesulide in healthy volunteers. **Drugs**, v. 46, suppl. 1, p. 64-72, 1993.

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. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v.35, p.435-441, 2008.

BILLMEYER Jr, F.W.; **Textbook of polymer Science**, 3rd.ed, New York: John Wiley & Sons, 1984.

BONFERONI, M. C.; ROSSI, F.; FERRARI, F.; BERTONI, M.; CARAMELLA, C. Influence of medium on dissolution-erosion behaviour of Na carboxymethylcellulose and on viscoelastic properties of gels. **Int. J. Pharm.**, v.117, p. 41-48, 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 Julho de 2009.

BRAZ, R.; HECHENLEITNER, A. A. W.; CAVALCANTI, O. A. Extraction, Structural Modification and Characterization of Lotus Roots Polysaccharides (*Nelumbo nucifera* Gaertn). Excipient with Potential Application in Modified Drug Delivery Systems. **Latin Am. J. Pharm.**, v.26, n.5, p.706-710, 2007.

BRETAS, R. E. S.; D'AVILA, M. A. **Reologia de polímeros fundidos**. São Carlos: Ed. UFSCar, 2000. 257p.

BRITISH PHARMACOPEIA 2000. London: The Stationery Office, 2000.

BRITISH PHARMACOPEIA 2003. London: The Stationery Office, 2003.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Goodman & Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11.ed. Rio de Janeiro: McGrawHill, 2006.

CALINESCU C.; NADEAU É.; MULHBACHER J.; FAIRBROTHER J.B.; MATEESCU MA. Carboxymethyl high amylose starch for F4 *fimbriae* gastro-resistant oral formulation. **Int. J. Pharm.**; v. 343, p. 18–25, 2007.

CANEVAROLO Jr. S. V. **Técnicas de caracterização de polímeros**, São Paulo: Artliber, 2004.

CARDOT, J. M. Tratado de biofarmácia e farmacocinética. Quebec: Ciência e técnica, 1997.

CARR, R. L. Particule behavior storage and flow. **Bri. Chem. Eng.**, v.15, p.1541-1549, 1970.

CARVALHO FILHO, M. A. da S. **Preparação e estudo termoanalítico dos cinamatos de terras raras, exceto (Escândio), no estado sólido** 2000. 145f. Tese (Doutorado em Química) Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2000.

CASAS, M.; FERRERO, C.; PAZ, M. V.; CASTELLANOS, M. R. J. Synthesis and characterization of new copolymers of ethyl methacrylate grafted on tapioca starch as novel excipients for direct compression matrix tablets. **Eur. Polym. J.**, v.45, p. 1765-1776, 2009.

ÇELEBI, N.; UNLU, G. Formulation and evaluation of hydrophilic matrix tablets of diltiazem using factorial design based studies. **Pharmazie**, v.54, n.12, p.910-914, 1999.

CEREDA, M. P.; VILPOUX, O. F. **Tecnologia, uso e potencialidade de tuberosas latino-americanas**. 2003, p.276-309. (Cultura de tuberosas amiláceas latino-americana, v.3).

CHEBLI, C.; CARTILIER, L.; HARTMAN, N. G. Substituted amylose as a matrix for sustained-drug release: a biodegradation study. **Int. J. Pharm.**, v.122, p.183-189, 2001.

CHUNG H. J; WOO K. S; LIM, S. T. Glass transition and enthalpy relaxation cross-linked corn starches. **Carbohydr. Polym.**, v.55, p.9-15, 2004.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P.; DE ASCENTIS, A.; PEPPAS, N. A. Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. **J. Control. Release**, v. 39, n. 2-3, p. 231-237, 1996.

COSTA, P. ; LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Port. Farm.**, v. 59, n.4, p. 181-190, 1999.

COSTA, P., LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 13, p. 123-133, 2001.

CROWDER, T. M. **A Guide to Pharmaceutical Science**, behavior of particles. Boca Raton: CRC Press LLC, 2003, p.1-45.

CURY, B. S. F., **Reticulação da Alta Amilose: Processo de Obtenção, Caracterização e Avaliação do Desempenho em Sistemas de Liberação Prolongada de Fármacos**. 2005. 124f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2005.

CURY, B. S. F.; KLEIN, S.I.; EVANGELISTA, R.C. Modeling a system of phosphated cross-linked high amylose for controlled drug release. Part 1: synthesis and polymer characterization. **React. Funct. Polym.**, v.68, p.1200-1206, 2008.

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. **Int. J. Pharm.**, v.37, p: 8-15, 2009.

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

DA SILVA, L. R.; VOLPATO, N. M. Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 38, n. 2, p.163-172, 2002.

DESAI, K. G. H. Preparation and Characteristics of High-Amylose Corn Starch/Pectin Blend Microparticles: A Technical Note. **AAPS PharmSciTech**, v.6, p.E202-E208, 2005.

DÉSÉVAUX C; LENAERTS V; GIRARD C; DUBREUIL, P. Characterization of crosslinked high amylose starch matrix implants 2. In vivo release of ciprofloxacin. **J. Control. Release**, v.82, p.95-103, 2002.

DE VILLIER, M. M., **Theory and practice of contemporary pharmaceuticals, oral conventional solid dosage forms**: powders and granules, tablets, lozenges, and capsules. Boca Raton: CRC Press, 2005. p.281-312.

DICKINSON, E.; MERINO, L. M. Effect of sugars on the rheological properties of acid casienate-stabilized emulsions gels. **Food Hydrocol.**, v.16, p.321–331, 2002.

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

DOLZ, M.; HERNANDEZ, M. J; DELEGIDO, J. Creep and recovery experimental investigation of low oil content food emulsions. **Food Hydrocol.**, v.22, p.421-427, 2008.

DUMOULIN, Y.; ALEX, S.; SZABO, P.; CARTILIEI, L.; MATEESCU, M.A. Cross-linked amylose as matrix for drug controlled release. X-ray and FT-IR structural analysis. **Carbohydr. Polym.**, v. 37, p.361-370, 1998.

DURAIRAJ, R.; RAMESH, S.; MALLIK, S.; SEMAN, A.; EKERE, N. Rheological characterisation and printing performance of Sn/Ag/Cu solder pastes. **Materials Design**, v.30, p.3812-3818, 2009.

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 Hydrocol.**, v. 21, p.1101-1112, 2007.

EL ARINI, S. K.; LEUENBERGER, H. Modeling of drug release from polymer matrices: effect of drug loading. **Int. J. Pharm.**, v. 121, p. 141-148, 1995.

ESPINOZA, R.; HONG, E.; VILLAFUERTE, L. Influencia of admixed citric acid on the release profile of pelanserin hydrochloride from HPMC matrix tablets. **Int. J. Pharm.**, v. 202, p.165-173, 2000.

EVANGELISTA, R. C.; **Sistemas de liberação controlada de fármacos**. 2006. 485f. Tese (Livre-Docência em Farmacotécnica)- Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2006.

FALLAVENA, P. R. B.; SCHAPOVAL, E. E. S. pKa determination of nimesulide in methanol – water mixtures by potentiometric titrations. **Int. J. Pharm.**, v. 158, p. 109-112, 1997.

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

FANG, Y.; WANG, L.; LI, D.; LI, B.; BHANDARI, B.; CHEN, X. D. MAO, Z. Preparation of crosslinked starch microspheres and their drug loading and releasing properties. **Carbohydr. Polym.**, v.74, p.379-384, 2008.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4. ed. São Paulo: Atheneu Ed. São Paulo, 1988.

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 amylose maize tarches. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.72, p.574-586, 2009.

FRUTOS G.; RUIZ DE VILLA M. C. Nonlinear mixed-effects model for the dissolution assays of drugs. **J. Control. Release**, v.94, p.381-389, 2004.

GEHRKE, S. H.; LEE, P. I. Hidrogels for drug delivery systems. In: TYLE, P. Specialized drug Delivery Systems. Manufacturing and production technology. New York: Marcel Dekker, 1990, p. 333-392. (Drug and the Pharmaceutical Science, v. 41).

GHAFFARI, A.; NAVAEE, K.; OSKOUI, M.; BAYATI, K. RAFIEE-TEHRANI, M. Preparation and characterization of free mixed-film of pectin/chitosan/Eudragit_ RS intended for sigmoidal drug delivery. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.67, p.175-186, 2007.

GHANNAM, M. T.; Creep-recovery experimental investigation of crude oil-polymer emulsions. **J. Appl. Polym. Sci.**, .v.92, p. 226–237, 2004.

GINANI, M.; NAVARRO, M. V.; NASCIMENTO, E. G.; OLIVEIRA, U. O. B. Estudo da influência da natureza de reticulantes e aditivos orgânicos sobre o comportamento de géis de quitosana. **Quím. Nova**, v. 22. n.6, p-801-804, 1999.

GODECK, R.; KUNZEK, H.; KABBERT, R. Thermal analysis of plant cell wall materials depending on the chemical structure and pretreatment prior drying. **Eur. Food Res. Technol.**, v.213, p395–404, 2001.

GRATTONI, C. A.; AL-SHARJI, H. H.; YANG, C.; MUGGERIDGE, A.; ZIMMERMANN, R.W Rheology and permeability of cross-linked polyacrylamide gel. **J. Colloid & Interface Sci.**, v.240. n.2, p.601-607, 2001.

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. I - Estudo da propriedade de intumescimento em núcleos revestidos. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v.44.n. 1, p.133-141, 2008.

GUPTA, P; VERMANI, K.; GARG, S.Y. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. **Drug Discov. Today**, v.7, p.569-579, 2002.

HAMINIUK, C. W. I.; SIERAKOWSKI, M.R;IZIDORO, D. R.; MACIEL,G. M.; SCHEER, A. P; MASSON, M. L.Comportamento reológico de sistemas pécticos de polpas de frutas vermelhas. **Ciênc. Tecnol. Alim.**, v.29 (1), p.225-231, 2009.

HICKEY, A. J.; GANDERTON, D. **Pharmaceutical Process Engineering**, New York: Marcel Dekker, 2001, p.66-75.

HOFFMAN, A. S. Hydrogels for biomedical applications. **Adv. Drug Delivery Rev.**, v.43, p.3-12, 2002.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH) Harmonised Tripartite Guideline: **Validation of analytical procedures: methodology**. 1996, p.1-8.

IONASHIRO, M; GIOLITO, I. A nomenclatura em análise térmica. Parte II. **Cerâmica**, v.34, 1988.

ISPAS-SZABO, P.; RAVENELLE, F.; HASSAN, I.; PREDA, M.; MATEESCU, M. A. Structure-properties relationship in cross-linked high-amylose starch for use in controlled drug release. **Carbohydr. Res.**, v. 323, p.163-175, 2000.

ITOH, K.; KUBO, W., FUJIWARA, M.; HIRAYAMA, T.; MIYAZAKI, S.; DAIRAKU, M.; TOGASHI, M.; MIKAMI, R.; ATTWOOD, D. The influence of variation of gastric pH on the gelation and release characteristics of in situ gelling pectin formulations. **Int. J. Pharm.**, v.312, p.37-42, 2006.

JAMBHEKAR, S. S.; **Theory and practice of contemporary pharmaceutics**: micromeritics and rheology. Boca Raton: CRC Press LLC, 2005, p.138-156.

JAMZAD, S.; FASSIHI, R. Development of a controlled release low dose class III drug-glipizide. **Int. J. Pharm.**, v.312, p.24-32, 2006.

JUANG, R. H.; STOREY, D. Correlation of characteristics of gel extrusion module (GEM) tablet formulation and drug dissolution rate. **J. Control. Release**, Amsterdam, v.89, n. 3, p. 375-385, 2003.

KHONDKAR, D, TESTER R. F, HUDSON, N.; KARKALAS, J.; MORROW, J. Rheological behaviour of uncross-linked and cross-linked gelatinized waxy maize starch with pectin gels. **Food Hydrocol.**, v.21, p.1296-1301, 2007a.

KHONDKAR, D.; TESTER, R. F.; KARKALAS, J. Effect of cross-linking on the resistance to enzymatic hydrolysis of waxy maize starch and low-methoxy pectin. **Food Hydrocol.**, p.1-7, 2007b.

KORSMEYER, R.W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N.A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers **Int. J. Pharm.**, v. 15, p. 25-35, 1983.

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, 1981. p. 77-90.

KULKARNI, S. K. On the safety of nimesulide, a preferential COX-2 inhibitor. **Curr. Sci.**, v. 83, n. 12, p. 1442-1443, 2002.

KUMAR, M. N. V. R.; DOMB, A. J. Controlled drug delivery. In: WNEK, G. E.; BOWLIN, G. L., (Eds.). **Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering**. New York: Marcel Dekker, 2004. v.1, p.467-477.

KURAKEKE, M.; AKIYAMA, Y.; HAGIWARA, H.; KOMAKI, T. Effects of cross-linking and low molecular amylose on pasting characteristics of waxy corn starch. **Food Chem.**, v.116, p. 66-70, 2009.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste, 2001. p.1517.

LACK, S.; DULONG, V.; LE CERF, D.; PICTON, L.; ARGILLIER J. F.; MULLER, G. Hydrogels based on pullulan crosslinked with sodium trimetaphosphate (STMP): rheological study. **Polym. Bull.**, v. 52, p. 429-436, 2004.

LE BAIL, P.; MORIN, F. G.; MARCHESSAULT, R. H. Characterization of a crosslinked high amylose starch excipient. **Int. J. Biol. Macromol.**, v.26, p.193-200, 1999.

LEITE, K. M. D. C. A., **Pectinametilesterase (EC 3.1.1.11) da goiaba “Paluma”: parâmetros cinéticos e termoestabilidade**. 2001. 80f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia)-Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2001.

LENAERTS, V., DUMOULIN, Y., MATEESCU, M. A. Controlled release of theophylline from cross-linked amylose tablets. **J. Control. Release**, v.15, p.39-45, 1991.

LEVINA, M.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. **J. Pharm. Sciences**, v. 93, p.2746-2754, 2004.

LI, B.; WANG, L.; LI, D.; CHIU, Y. L.; ZHANG, Z.; SHI, J.; CHEN, X. D.; MAO, H. Physical properties and loading capacity of starch-based microparticles crosslinked with trisodium trimetaphosphate. **J. Food Eng.**, v.92, p.255-260, 2009.

LIMA, A. C. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de praziquantel**. 2006. 83f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2006.

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

LOPES, C. M.; LOBO J. M. S.; COSTA P.; Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v.41, n.2, p.143-154, 2005.

LUTZ, R.; ASERIN, A.; WICKER, L.; GARTI, N. Structure and physical properties of pectins with block-wise distribution of carboxylic acid groups. **Food Hydrocol.**, v.23, p.786-794, 2009.

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 Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin Am. J. Pharm.**, v.26, p.784-793, 2007.

MARTÍNEZ, L.; VILLALOBOS, R.; SÁNCHEZ M.; CRUZ, J.; GANEM, A.; MELGOZA, L. M. Monte Carlo simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus. **Int. J. Pharm.**, v.369, p.38-46, 2009.

MASSICOTTE, L. P.; BAILE, W. E.; MATEESCU, M. A. Carboxylated high amylose starch as pharmaceutical excipients Structural insights and formulation of pancreatic enzymes **Int. J. Pharm.**, v.356, p.212-223, 2008.

MAZZARINO, L.; KNORST, M. T. Desenvolvimento e caracterização farmacotécnica de formas farmacêuticas semi-sólidas contendo nimesulida. **Latin Am. J. Pharm.**, v. 26, n.3, p. 415-419, 2007.

MIKLI, V.; KAERDI, H.; KULU, P.; BESTERCI, M. Characterization of powder particle morphology. **Proc. Estonian Acad. Sci. Eng.** , v. 7, n. 1, p. 22-34, 2001.

MISHA, R. K.; DATT, M.; BANTHIA, A. K. Synthesis and Characterization of Pectin/PVP Hydrogel Membranes for Drug Delivery System. **AAPS PharmSciTech**, v. 9,v, p.395-403, 2008.

MORITA, R.; HONDA, R.; TAKAHASHI, Y. Development of oral controlled release preparation, a PVA swelling controlled release system (SCRS) I. Design of SCRS and its release controlling factor. **J. Control. Release**, v.63, p.297-304, 2000.

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 Hydrocol.**, v.22, p.1435-1432, 2007.

MOUSSA, I. S.; CARTILIER, L. H. Evaluation of cross-linked amylose press-coated tablets for sustained drug delivery. **Int. J. Pharm.**, v.149, p. 139-149, 1997.

MULHBACHER, J.; ISPAS-SZABO, P.; LENAERTS, V.; MATEESCU, M. A. Cross-linked high amylose starch derivatives as matrices for controlled release of high drug loadings. **J. Control. Release**, v.76, p.51-58, 2001.

O'CONNOR, R. E.; SCHWARTZ, J. B. Powder. In: GENNARO, A. R (Ed.). **Remington: The science and practice of pharmacy**. 20.ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 2000. Cap. 37, p. 685.

OLIVEIRA, G. F. **Incorporação de polímeros gastrorresistentes a sistemas multiparticulados a base de quitosana**. 2005. 159f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Araraquara, 2005.

ONOFRE, F.; WANGA, Y. J.; MAUROMOUSTKOS, A.; Effects of structure and modification on sustained release properties of starches. **Carbohydr. Polym.**, v.76, p.541-547, 2009.

ONYANGO, C.; UNBEHEND, G.; LINDHAUER, M. G. Effect of cellulose-derivatives and emulsifiers on creep-recovery and crumb properties of gluten-free bread prepared from sorghum and gelatinised cassava starch. **Food Res. Int.**, v. 42, p. 925-929, 2009.

OSTROWSKA-CZUBENKO, J.; GIERSEWSKA-DRUZYSNKA, M. Effect of ionic crosslinking on the water state in hydrogel chitosan membranes. **Carbohydr. Polym.**, v.77, p.590-98, 2009.

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

PEPPAS, N. A. Relation between the structure of polymers and the controlled release of active ingredients. **Pharm. Acta Helv.**, v. 58, p. 2-8, 1983.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G.; Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v.43, n.4, p.491-502, 2007.

PIFFERI G, SANTORO P, PEDRANI M. Quality and functionality of excipients. **II Farmaco**, v.54, p.1-14, 1999.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. **Técnica farmacêutica e farmácia galênica**. 6.ed. Lisboa:Edição da Fundação Calouste Gulbenkian, 2002. v.1, 786p.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R.; LOBO, J. S. **Tecnologia farmacêutica**. 6.ed. Lisboa:Edição da Fundação Calouste Gulbenkian, 2003, v.1, p.290-297.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia. Agentes antiinflamatórios e imunossupressores**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 189-203.

RAVENELLE, F.; MARCHESSAULT, R. H.; LÉGARÉ, A.; BUSHMANN, M.D. Mechanical properties and structure of swollen crosslinked high amylose starch tablets. **Carbohydr. Polym.**, v.47, p.259-266, 2002.

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

RIOUX, B.; ISPAS-SZABO, P.; AÏT-KADI, A.; MATEESCU, M.; JUHÁSZ, J. Structure-properties relationship in cross-linked high amylose starch cast film. **Carbohydr. Polym.** v.50, p.371-378, 2002.

ROLIN, C. Pectins. In: WHISTLER, R.L.; BE MILLER, J (Ed) **Industrial gums: polysaccharides and their derivatives**- 3 ed, San Diego: Academic Press, 1993. p.257-293.

ROMANI, F.; CORRIERI, R.; BRAGA, V.; CIARDELLI, F. Monitoring the chemical crosslinking of propylene polymers through rheology. **Polymer**. v.43, p.1115-1131, 2002.

ROY, D. S.; ROHERA, B. D. Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release of their matrices. **Eur. Polym. J.** v.16, p.193-199, 2002.

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

SATISH, C. S.; SATISH, K. P.; SHIVAKUMAR, H. G. Hydrogels as Controlled Drug Delivery Systems: Synthesis, Crosslinking, Water and Drug Transport Mechanism **Indian J. Pharm. Sci.** p.133-140, 2008.

SCRHAMM, G.; **Reologia e reometria: fundamentos teóricos e práticos**. São Paulo: Artliber, 2006. 232p

SERRA, L.; DOMÉNECK, J.; PEPPAS, N. A. Drug transport mechanisms and release kinetics from molecularly designed poly(acrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels **Biomaterials**, v.27, p.5440-5451, 2006.

SEYMOUR, G. B.; KNOX, J. P. **Pectins and their manipulation**, USA and Canada: Blackwell Publising, 2002, 250p.

SHI, L.; GUNASEKARAN, S. Preparation of Pectin–ZnO Nanocomposite. **Nano Express**, v.3, p.491-495, 2008.

SHI, Y.;CAPITANI, T.;TRZASKO, P.; JEFFCOAT, R. Molecular Structure of a Low-Amylopectin Starch and Other High-Amylose Maize Starches. **J. Cereal Sci.**, v. 27, p.298-299, 1998.

SHULZE, D.; TRINKLE, S.; MÜLHAUPT, R.; FRIEDRICH, C. Rheological evidence of modification of polypropylene by b-irradiation. **Rheol.. Acta**. v.42, p.251-258, 2003.

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

SIEPMANN, J.; STREUBEL A., PEPPAS, N.A. Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the “Sequential Layer” model. **Pharm. Res.**, v.19, p.306-314, 2002.

SILVA, M. A.; BIERHALZ, A. C. K.; KIECKBUSCH, T. G. Alginate and pectin composite films crosslinked with Ca²⁺ ions: Effect of the plasticizer concentration. **Carbohydr. Polym.**, v. 77, p.736-742, 2009.

SINGH, S.; SHARDA, N.; MAHAJAN, L. Spectrophotometric determination of pKa of nimesulide. **Int. J. Pharm.**, v. 176, p. 261-264, 1999.

SOUTO-MAIOR, J. P.; REIS, A. V.; PEDREIRO, L. N.; CAVALCANTI, O. A. Avaliação da pectina fosfatada aplicada na formação de filmes isolados. Material candidato a novos sistemas para liberação modificada de fármacos. **Rev.Bras. Ciênc. Farm.**, v.44, n.2, p.203-213, 2008.

SRIAMORNSAK, P.; KENNEDY, R. A. Swelling and diffusion studies of calcium polysaccharide gels intended for film coating. **Int. J. Pharm.**, v.358, p-205-213, 2008.

SRIAMORNSAK, P.; THIRAWONG, T.; WEERAPOL, Y.; NUNTHANID, J.; SUNGTHONGJEEN, S. Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior. **Eur. J. Pharm. and Biopharm.**, v.67, p-211-219, 2007.

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

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. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v.6, p.207-217, 1998.

THE MERCK INDEX. 13th.ed. New Jersey: Merck & Co, p. 1174, 2001.

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

TONGWEN, X.; BINGLIN, H. A mechanism on the drug release into a perfect sink from a coated planar matrix with a super-saturation loading in the core., **Int. J. Pharm.**, v.197, p. 23-24, 2000.

TRAIN, D. Some aspects of the property of angle of repose of powders. **J. Pharm. Pharmacol.**; 10S:127T-35T, 1958

UENOJO, M.; PASTORE, M. G. Pectinases Aplicações Industriais e Perspectivas. **Quím. Nova**, v. 30, n. 2, p. 388-394, 2007.

UNITED STATES PHARMACOPEA, 25th ed. Rockville: United State Pharmacopeial Convention, 2002.

UNITED STATES PHARMACOPEA, 29th ed. Rockville: United State Pharmacopeial Convention, 2006, p. 2671-2, 3046-7, 3092.

VALESCO, M. V.; FORD, J. L.; ROWE, P.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets, **J. Control. Release**, v. 57, p.75-85, 1999.

VAN HUNG, P.; MAEDA, T.; MORITA, N. Waxy and high-amylose wheat starches and flours characteristics, functionality and application. **Trends Food & Sci. Technol.**, v.17, p.448-456, 2006.

VARGAS, C. I.; GHALY, E. S. Kinetic release of theophylline from hydrophilic swellable matrices. **Drug Develop. Ind. Pharm.**, v.25, p.1045-1050, 1999.

VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de Liberação Controlada: Comprimidos matriciais hidrofílicos. **Bol. Fac. Farm. Coimbra**, v.12, p.17-87, 1988.

VERNON, B.; WEGNER, M. Controlled Release. In: WNEK, G. E.; BOWLIN, G. L., eds. **Encyclopedia of Biomaterials and biomedical engineering**. New York: Marcel Dekker, 2004. p.384-391.

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)**. 2008, 118f Dissertação (Mestrado em Bioquímica)- Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.

WALTER, R. H. **Polysaccharide dispersions**: chemistry and technology in Food. San Diego: Academic Press, 1998.

YU, L.; ZHANG, H.; CHENG, S-H.; ZHUO, R-X, LI, H. Study on the drug release property of cholesteryl end-functionalized poly(ϵ -caprolactone) microspheres, **Wiley InterScience**, p.39-46, 2005.