

UNIVERSIDADE DE UBERABA

CURSO DE FARMÁCIA

MATHEUS ZAGO BORGES

**DESENVOLVIMENTO DE MATRIZES HIDROFÍLICAS CONTENDO AZUL DE
METILENO**

UBERABA - MG

2023

MATHEUS ZAGO BORGES

**DESENVOLVIMENTO DE MATRIZES HIDROFÍLICAS CONTENDO AZUL DE
METILENO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Universidade de Uberaba
como um dos requisitos para a conclusão do
Curso de Farmácia.

Orientadora: Tatiana Aparecida Pereira

UBERABA - MG

2023

MATHEUS ZAGO BORGES

**DESENVOLVIMENTO DE MATRIZES HIDROFÍLICAS CONTENDO AZUL DE
METILENO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Universidade de Uberaba
como um dos requisitos para a Conclusão do
Curso de Farmácia.

Orientadora: Tatiana Aparecida Pereira

Tatiana Aparecida Pereira

UBERABA - MG

2023

Dedico este trabalho à minha família, que sempre me motivou. Em especial minha mãe, Regina Zago, meu braço direito, quem me apoiou em todas as adversidades da vida acadêmica. Aos meus colegas e amigos que me deram apoio durante todo esse tempo.

AGRADECIMENTO

Agradeço a minha mãe, Regina Lúcia Zago Ribeiro, por todo o apoio psicológico, estrutural e financeiro durante todo o curso.

Agradeço ao meu pai, Júlio César Ferreira Borges e a minha irmã Marina Zago Borges pelo apoio.

Agradeço aos meus amigos, Ana Carolina, Dennis Rodrigues, Eudes Augusto, Gustavo Marias, Kaio de Souza, Luiz Henrique de Almeida, Murilo Maicon e demais colegas de classe por suas amizades, companheirismo e apoio.

“O homem superior é impassível por natureza: pouco se lhe dá que o elogiem ou censurem – ele não ouve senão a voz da própria consciência.”

- Napoleão Bonaparte

RESUMO

Neste trabalho, avaliou-se a utilização do natrosol, carbopol e hidroxirropilmetilcelulose como matriz hidrofílica no desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada de azul de metileno. Foram inicialmente avaliadas diferentes concentrações dos polímeros nas propriedades de fluxo dos pós. Os comprimidos foram obtidos por compressão direta utilizando a concentração de 15% para cada um dos polímeros, sendo eles natrosol 15%, carbopol 15% e HPMC 15%. Os resultados obtidos nos ensaios de peso médio, friabilidade e dureza indicaram que todos os comprimidos apresentavam características de qualidade condizentes com os limites especificados na Farmacopeia Brasileira. Na avaliação do grau de intumescimento podemos observar uma hidratação instantânea dos comprimidos compostos por natrosol, uma hidratação lenta dos comprimidos compostos por HPMC e uma hidratação moderada seguida por erosão dos comprimidos compostos por carbopol. O ensaio de dissolução evidenciou um aumento do tempo de liberação do azul de metileno. Matrizes hidrofílicas compostas por HPMC mostram-se como potenciais sistemas de liberação controlada de fármacos.

Palavras chave: Azul de Metileno, matrizes hidrofílicas, comprimidos de liberação modificada.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Processo de liberação do fármaco a partir de uma matriz hidrofílica.....	12
Figura 2: Possíveis perfis de liberação prolongada para comprimidos de matriz hidrofílica (perfis rápidos, médios e lentos)	13
Figura 3: Molécula do Azul de Metileno.....	14
Figura 4: Características organolépticas das matrizes hidrofílicas compostas por carbopol, natrosol e HPMC a 15%.....	21
Figura 5: Comportamento em água das matrizes hidrofílicas compostas por carbopol (à esquerda), natrosol (no centro) e HPMC (à direita)	25
Figura 6: Processo de intumescimento das matrizes hidrofílicas contendo carbopol (acima) e HPMC (abaixo)	26
Figura 7: Grau de intumescimento (%) das matrizes hidrofílicas contendo carbopol e HPMC a 15% durante 3 horas de ensaio.....	27
Figura 8: Perfil de liberação do azul de metileno a partir de matrizes hidrofílicas contendo HPMC 15%	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Composição qualitativa e quantitativa das matrizes hidrofílicas.....	15
Tabela 2: Propriedades de fluxo das misturas de pós contendo diferentes concentrações de carbopol, natrosol e HPMC.....	20
Tabela 3: Peso médio das matrizes hidrofílicas contendo carbopol, natrosol e HPMC na concentração de 15%.....	22
Tabela 4: Espessura e diâmetro das matrizes hidrofílicas compostas por carbopol, HPMC e natrosol na concentração de 15%.....	22
Tabela 5: Avaliação da resistência mecânica das matrizes hidrofílicas contendo carbopol, HPMC e natrosol a 15%.....	23
Tabela 6: Tempo de desintegração das matrizes hidrofílicas em meio ácido e básico.....	24

SUMÁRIO

1 Introdução.....	11
2 Objetivo.....	14
3. Materiais e métodos.....	15
3.1 Desenvolvimento das matrizes hidrofílicas.....	15
3.2 Avaliação da mistura de pós pré-compressão.....	16
3.3. Avaliação das características físico-químicas das matrizes hidrofílica.....	16
3.3.1. Determinação do peso médio.....	16
3.3.2. Determinação da espessura e diâmetro	17
3.3.3. Determinação da resistência mecânica dos comprimidos.....	17
3.3.4. Teste de desintegração.....	18
3.3.5. Avaliação do grau de intumescimento das matrizes hidrofílicas.....	18
3.3.6. Teste de dissolução.....	19
4. Resultados e Discussão.....	19
4.1. Avaliação da mistura de pós pré-compressão.....	19
4.2. Avaliação do peso médio das matrizes hidrofílicas.....	22
4.2.2. Avaliação da espessura e diâmetro das matrizes hidrofílicas.....	22
4.2.3. Avaliação da resistência mecânica dos comprimidos.....	23
4.2.4. Avaliação do tempo de desintegração das matrizes hidrofílicas.....	23
4.2.5. Avaliação do grau de intumescimento das matrizes hidrofílicas.....	25
4.2.6. Avaliação do perfil de dissolução do azul de metileno nas matrizes hidrofílicas contendo HPMC.....	28
5 Conclusão.....	29
6 Referências	31

1. INTRODUÇÃO

Em geral, a administração de medicamentos por via oral é a opção mais simples e mais comumente utilizada para pacientes. Mais de 70% dos medicamentos são administrados por esta via. Apesar de amplamente utilizadas, as formas farmacêuticas sólidas de administração oral têm como principal limitação a alta frequência de administração, o que resulta em perda ou variação da concentração do fármaco no sangue (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Farmacopeia Brasileira. 6. Ed. Brasília: Anvisa, 2019).

Formas farmacêuticas de liberação modificada, chamados de sistemas de liberação controlada para uso oral, foram desenvolvidos com o objetivo de modificar a taxa ou o sítio de liberação do fármaco em relação as formas farmacêuticas de liberação imediata. Essas formas farmacêuticas se caracterizam por uma liberação inicial do fármaco em quantidade suficiente para produzir o efeito terapêutico seguida por uma liberação prolongada desse fármaco.

Matrizes hidrofílicas são um tipo de sistema de liberação sustentada/prolongada. Para o desenvolvimento desses sistemas o fármaco é misturado a um polímero hidrofílico que intumescer em contato com a água (em geral, junto com alguns outros materiais excipientes) e submetido ao processo de compressão. O polímero costuma estar na forma de pó ou grânulo e os comprimidos são fabricados por compressão direta. O fármaco está intercalado entre partículas de polímero no comprimido resultante do processo de compressão. Após administração, quando exposto ao fluido, o material polimérico presente no comprimido começa a intumescer, produzindo uma matriz de gel. O gel, então, possibilita a liberação do fármaco pela dissolução do gel junto com o fármaco retido nele (difusão), ou por erosão do gel e subsequente liberação e dissolução das partículas do fármaco retidas dentro dele (AULTON, 2016) (Figura 1).

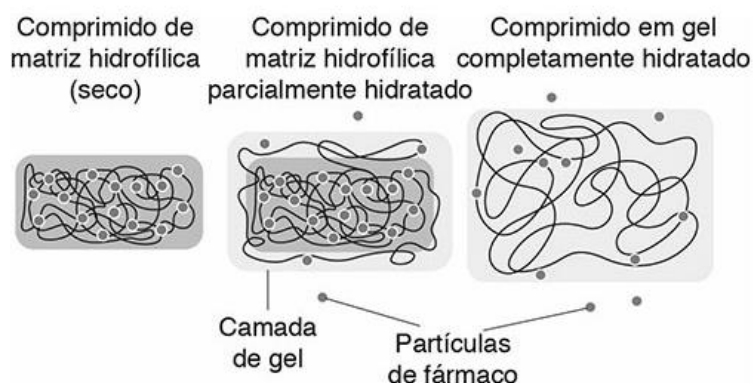


Figura 1: Processo de liberação do fármaco a partir de uma matriz hidrofílica. A água penetra o comprimido de matriz seca, e o fármaco então difunde para o exterior do comprimido conforme ocorre o processo de hidratação.

Fonte: (AULTON, M. E.; TAYLOR, K.M.G. Delineamento de Formas Farmacêuticas).

A taxa na qual a água pode difundir através do comprimido e, posteriormente, pelo gel hidratado, influencia a taxa de liberação do fármaco, ou seja, a taxa de hidratação da matriz polimérica é influenciada pela estrutura do gel. Os géis hidrofílicos podem ser considerados uma rede de fibras poliméricas interligadas/intercaladas onde, nos espaços intersticiais entre as fibras, existe uma fase contínua por meio da qual a água e o fármaco podem difundir. Os interstícios conectam-se para formar um caminho tortuoso através do gel. A tortuosidade desse caminho, portanto, é fundamental para a liberação do fármaco. Ela pode ser influenciada pelo uso de polímeros de diferentes massas moleculares ou pelo uso de géis reticulados. Consequentemente, a taxa de liberação pode ser controlada por esses fatores. O aumento da concentração de polímero também pode produzir menos “caminhos” e retardar a liberação de fármaco (AULTON, 2016).

No desenvolvimento de matrizes hidrofílicas são utilizados vários polímeros hidrofílicos, principalmente os derivados de celulose. O polímero mais utilizado é a hidroxipropilmetilcelulose. Suas características mais importantes são a alta capacidade de gelificação e intumescimento, as quais influenciam a cinética de liberação do fármaco incorporada na matriz. Ainda, a HPMC é de fácil compressão e compatível com um grande número de fármacos. A sua popularidade deve-se,

também, a outras características, como a natureza não-tóxica e não-iônica do polímero (não apresentando problemas de compatibilidade), a capacidade de incorporar elevadas quantidades de substâncias ativas, a simplicidade, a rapidez e a economia da tecnologia associada à sua preparação e à possibilidade de fabricação de comprimidos matriciais por compressão direta, apresentando boas características de compressão sem necessidade de etapa prévia de granulação (Feely, Davis, 1988; Wan et al., 1991).

No entanto, outros polímeros podem ser utilizados no desenvolvimento de matrizes hidrofílicas (Buri, Doelker, 1980):

- Derivados da celulose (ex.: metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose sódica);
- Polímeros não-celulósicos naturais ou semi-sintéticos (ex.: agar-agar, alginatos, gomas, quitosana)
- Polímeros do ácido acrílico (exemplo: carbômeros).

Os mecanismos de liberação com base em difusão costumam seguir cinéticas de zero ordem ou de primeira ordem (supondo condições sink no trato gastrointestinal e quantidade suficiente de fluido). Contudo, a matriz pode sofrer erosão adicional por causa da motilidade gastrointestinal e da hidrodinâmica. Isso pode prejudicar a taxa de liberação real in vivo. Frequentemente, o tipo e a concentração de polímero são usados para controlar a liberação do fármaco, que pode ser ajustada (mais rápida ou lenta) conforme necessário (Figura 2).

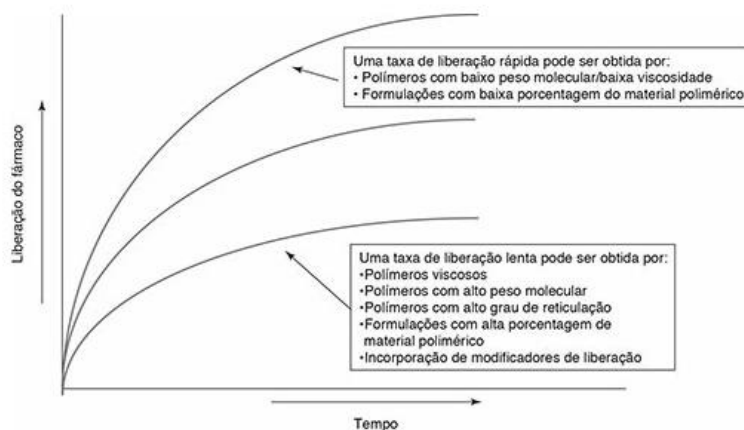


Figura 2: Possíveis perfis de liberação prolongada para comprimidos de matriz hidrofílica (perfis rápidos, médios e lentos).

(Fonte: AULTON, M. E.; TAYLOR, K.M.G. Delineamento de Formas Farmacêuticas.)

A modificação da liberação de fármacos pode ter diversos objetivos, como conferir resistência gastrointestinal, prolongar a ação farmacológica, direcionar a liberação para um local específico, liberar o fármaco após um tempo determinado e reduzir os efeitos colaterais.

Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de matrizes hidrofílicas contendo azul de metileno e diferentes agentes gelificantes para avaliação da influência do polímero nas propriedades de liberação das matrizes.

2. OBJETIVO:

O presente trabalho teve como objetivo o desenvolver matrizes hidrofílicas contendo azul de metileno e diferentes agentes gelificantes para avaliação da influência do polímero nas propriedades de liberação das matrizes. (Figura 3).

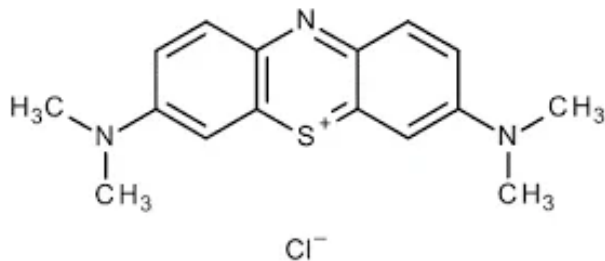


Figura 3: Fórmula estrutural do azul de metileno.

Fonte: Disponível em: <https://clubedaquimica.com/2018/02/09/a-versatilidade-do-azul-de-metileno/>

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Desenvolvimento das matrizes hidrofílicas

Para o desenvolvimento das matrizes hidrofílicas foram utilizados os polímeros carbopol, natrosol e HPMC com o objetivo de avaliar a influência do polímero no grau de intumescimento, erosão e liberação do fármaco a partir da matriz. As concentrações dos polímeros foram estabelecidas com base em pesquisa bibliográfica. A composição qualitativa e quantitativa das matrizes poliméricas pode ser observada na Tabela 1:

Tabela 1: Composição qualitativa e quantitativa das matrizes hidrofílicas.

Componente	Formulações								
	Concentração (%)								
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Carbopol 940	7,5	15,0	22,5	-	-	-	-	-	-
Natrosol HHR 250	-	-	-	7,5	15,0	22,5	-	-	-
HPMC	-	-	-	-	-	-	7,5	15,0	22,5
Talco	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Estearato de Mg	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Aerosil	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Celulose microcristalina q.s.p.	100	100	100	100	100	100	100	100	100

A celulose microcristalina foi usada como diluente por apresentar boas propriedades de fluxo e compactação (NARDI-RICART; 2020).

As matérias-primas foram inicialmente pesadas e submetidas à uniformidade de granulometria utilizando tamis nº 40 mesh. Em seguida, realizou-se a mistura conforme metodologia proposta por Billa &Yuen (2000) para escala piloto.

3.2. Avaliação da mistura de pós pré-compressão

A mistura de pós para todas as formulações foram avaliadas quanto aos seus parâmetros de fluxo conforme USP (UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP-NF.44. ed. Rockville: USP, 2021). A densidade aparente e a densidade compactada dos grânulos foram determinadas transferindo-se 10 g de cada um das misturas de

pós para um cilindro graduado (UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP-NF.44. ed. Rockville: USP, 2021). Para determinação do volume aparente, foi observado o volume ocupado por 10 g da mistura de pós logo após a transferência para o cilindro graduado (proveta). A redução no volume da mistura de pós foi observada após 100 batidas, até que o volume se tornasse constante. Este volume foi denominado volume compactado. O peso e o volume aparente foram usados para o cálculo da densidade aparente. O peso e o volume compactado das misturas de pós foram usados para o cálculo da densidade compactada. Os valores médios da densidade aparente e compactada foram usados para calcular o índice de Car e a razão de Hausner (UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP-NF.44. ed. Rockville: USP, 2021). usando as equações (1) e (2), respectivamente.

$$\text{Car's Index} = D_c - D_a / D_c \times 100 \quad (1)$$

$$\text{Hausner Ratio} = D_c / D_a \quad (2)$$

onde "Dc" e "Da" correspondem a densidade compactada e a densidade aparente da misturas de pó, respectivamente.

Um funil de vidro foi utilizado para determinação do ângulo de repouso das misturas de pós, conforme metodologia porposta por USP (UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP-NF.44. ed. Rockville: USP, 2021). O funil de vidro foi encaixado em um suporte a 5 cm de altura da superfície da mesa e sua abertura inferior foi fechada com um tampão de algodão. Cada mistura de pó foi colocada no funil e deixada fluir removendo o tampão de algodão. O raio e a altura da pilha de pó foram medidos e o ângulo de repouso foi calculado usando a seguinte equação:

$$\alpha = \tan^{-1}(H/r) \quad (3)$$

onde α corresponde ao ângulo de repouso, e "H" e "r" são a altura e o raio da pilha de pó, respectivamente.

3.3. Avaliação das características físico-químicas das matrizes hidrofílicas

3.3.1. Determinação do peso médio

A determinação do peso médio foi realizada utilizando-se uma balança analítica (Marca: GEHAKA, Modelo: AG200) pesando-se individualmente 20 comprimidos. A faixa de variação permitida é de $\pm 5\%$ (peso superior a 250 mg),

conforme estabelecido pela Farmacopeia Brasileira, 2019. Pode-se tolerar, no máximo, duas unidades fora dos limites especificados em relação ao peso médio do conteúdo, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

3.3.2. Determinação da espessura e diâmetro

A espessura e o diâmetro foram determinados utilizando-se um paquímetro digital Digimess. Foram avaliados 20 comprimidos de cada lote, tomados aleatoriamente (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Farmacopeia Brasileira. 6. Ed. Brasília: Anvisa, 2019).

3.3.3. Determinação da resistência mecânica dos comprimidos

A resistência mecânica das matrizes hidrofílicas foi avaliada pela determinação de sua resistência ao esmagamento, resistência específica ao esmagamento e resistência a tração e testes de friabilidade, conforme USP (UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP-NF.44. ed. Rockville: USP, 2021). A resistência ao esmagamento dos comprimidos (n = 10) foi medida por meio da dureza das matrizes hidrofílicas, e a resistência específica ao esmagamento e a resistência à tração foram calculadas usando os valores médios da resistência ao esmagamento e a espessura dos comprimidos, conforme USP, usando as seguintes equações:

$$\text{Resistência a tração} = 2F/\pi DH \quad (5)$$

e

$$\text{Resistência específica ao esmagamento} = F/HD \quad (6)$$

onde "F" corresponde a resistência ao esmagamento das matrizes hidrofílicas (dureza), "D" corresponde ao diâmetro, "H" corresponde a espessura; π é a constante de proporcionalidade.

Para determinação da friabilidade, as matrizes hidrofílicas (n = 20) foram selecionadas aleatoriamente, foi retirado o excesso de pó da superfície das matrizes, estas foram pesadas e então submetidos a 100 rotações em um friabilômetro a 25 rpm (UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP-NF.44. ed. Rockville: USP, 2021) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Farmacopeia Brasileira. 6. Ed. Brasília: Anvisa, 2019). Quando as rotações foram concluídas, os comprimidos foram avaliados quanto a defeitos físicos (quebra, lascamento, descabeçamento e

Comentado [TP1]: Farmacopéia brasileira e USP

laminação) e pesados novamente. A porcentagem de perda de massa foi calculada utilizando a seguinte equação (7):

$$\text{Porcentagem de perda de massa} = \frac{W_b - W_a}{W_b} \times 100 \quad (7)$$

onde:

W_b = peso dos comprimidos antes de serem submetidos à friabilidade

W_a = peso dos comprimidos após o teste de friabilidade.

Nenhum comprimido pode apresentar-se, ao final do teste, quebrado, lascado, rachado ou partido. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso.

3.3.4. Teste de desintegração

O teste desintegração foi realizado com seis comprimidos de cada lote utilizando-se desintegrador Nova Ética® modelo 301-1, com temperatura de $37 \pm 0,5$ °C em HCl 0,1 mol L⁻¹ e em tampão fosfato de sódio 0,05 mol L⁻¹.

3.3.5. Avaliação do grau de intumescimento das matrizes hidrofílicas

Para a determinação do grau de intumescimento, as matrizes secas foram pesadas previamente e então mergulhadas em 100 ml de água a 37°C. As matrizes foram retiradas do meio em intervalos de tempo específicos (a cada 30 minutos durante 3 horas) e novamente pesadas após retirar o excesso de água de sua superfície. O grau de intumescimento, expresso como porcentagem de água absorvida, foi calculado usando a equação (8):

$$W_s = \frac{(W_t - W_0)}{W_0} \cdot 100 \quad (8)$$

onde: - W_s = grau de intumescimento;

- W_t = peso da matriz no momento t ;

- W_0 = peso inicial da matriz.

Os resultados foram expressos como média de três determinações ($n=3$).

3.3.6. Teste de dissolução

O perfil de dissolução dos comprimidos foi realizado em dissolutor Nova Ética® modelo 299-6A TTS utilizando-se o aparato II, temperatura do banho mantida a $37 \pm 0,5$ °C e velocidade de agitação de 50 rpm. O meio de dissolução escolhido foi a água destilada

Alíquotas de 5 mL foram retiradas nos tempos 15, 30, 60 e 120 minutos. O mesmo volume de solução receptora foi retornado para o compartimento em questão após cada coleta. A quantidade de azul de metileno dissolvida nas amostras coletadas foi determinada através da leitura das absorvâncias das amostras em espectrofotômetro, no comprimento de onda 666nm, utilizando a curva linear de calibração em água ($y = 0,102x - 0,0121$, $r^2 = 0,9996$), obtida na faixa de concentração de 3 a 7 $\mu\text{g/mL}$.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Avaliação da mistura de pós pré-compressão

O resultado do estudo das propriedades de fluxo das misturas de pós as quais foram utilizadas para a produção das matrizes hidrofílicas contendo carbopol, natrosol e HPMC como polímero em diferentes concentrações (7,5; 15,0 e 22,5%) pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2 : Propriedades de fluxo das misturas de pós contendo diferentes concentrações de carbopol, natrosol e HPMC.

	Carbopol			HPMC			Natrosol		
	7,5%	15,0%	22,5%	7,5%	15,0%	22,5%	7,5%	15,0%	22,5%
Índice de Carr	42,1±0	36,84±0	50±0	25±0	23,81±0	33,33±0	25±0	26,31±0	31,58±0
Proporção de Hausner	0,70	0,73	0,66	0,8	0,81	0,75	0,8	0,79	0,76
Ângulo de repouso	38,66±0	38,86±0	44,42±0	17,73±0	15,85±0	17,41±0	17±0	17,41±0	17,41±0

Para o desenvolvimento de comprimidos por compressão direta é desejável que a mistura de pós apresente boas propriedades de fluxo. Essas propriedades são avaliadas utilizando-se as metodologias do ângulo de repouso, índice de Carr e proporção de Hausner conforme proposto pela USP (UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP-NF.44. ed. Rockville: USP, 2021).

Podemos observar que as formulações contendo HPMC e natrosol como polímero, nas diferentes concentrações (7,5; 15,0 e 22,5%) apresentaram boas propriedades de fluxo. No entanto, as formulações contendo carbopol como polímero mostraram propriedades de fluxo deficiente. Entre as três formulações estudadas, as concentrações de 7,5 e 15% de carbopol apresentaram menor valor de ângulo de repouso comparada a formulação composta por 22,5% de carbopol. Uma vez que a formulação base foi igual para todas as misturas de pós, variando apenas o tipo e concentração dos polímeros, observa-se que a fluidez do carbopol não é muito elevada. Neste caso, seria necessário adicionar excipientes capazes de aumentar a fluidez da mistura de pós contendo carbopol como polímero nas diferentes concentrações.

Após avaliação dos resultados obtidos foram selecionadas as formulações contendo 15% de polímero (carbopol, natrosol e HPMC) para a continuação dos estudos. Essa concentração de polímeros foi definida por representar a média das concentrações utilizadas, visto que apresentou boas propriedades de fluxo.

As matrizes hidrofílicas foram então obtidas por compressão direta e suas características físico-químicas foram determinadas. As matrizes hidrofílicas apresentaram superfície lisa e brilhantes, livre de sinas de aderência (Figura 4).

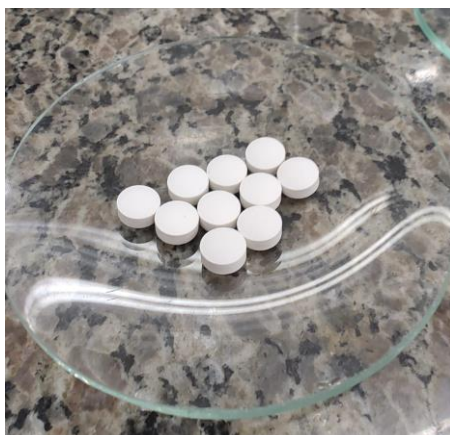


Figura 4: Características organolépticas das matrizes hidrofílicas compostas por carbopol, natrosol e HPMC a 15%.

4.2. Avaliação do peso médio das matrizes hidrofílicas

O peso médio das matrizes hidrofílicas preparadas com carbopol, natrosol e HPMC na concentração de 15% pode ser observado na Tabela 3.

Tabela 3: Peso médio das matrizes hidrofílicas contendo carbopol, natrosol e HPMC na concentração de 15%.

	Carbopol 15%	HPMC 15%	Natrosol 15%
Peso médio (n = 20)	0,245±0,03	0,2911±0,004	0,2869±0,005

Em relação aos comprimidos de carbopol, estes foram reprovados no teste de peso média uma vez que 7 comprimidos apresentaram peso acima da variação e 6 comprimidos apresentaram peso abaixo da variação permitida pela Farmacopéia Brasileira, que é de 5%. As matrizes hidrofílicas compostas por HPMC e natrosol estão em conformidade com os padrões exigidos pela Farmacopéia Brasileira 6^o edição, 2019.

4.2.2. Avaliação da espessura e diâmetro das matrizes hidrofílicas

O resultado da avaliação de diâmetro e espessura das matrizes hidrofílicas compostas por carbopol, HPMC e natrosol pode ser observado na Tabela 4.

Tabela 4: Espessura e diâmetro das matrizes hidrofílicas compostas por carbopol, HPMC e natrosol na concentração de 15%.

	Carbopol 15%	HPMC 15%	Natrosol 15%
Média diâmetro cm (n = 20)	0,85±0	0,85±0	0,85±0
Média espessura cm (n = 20)	0,4575±0,02	0,5±0	0,5±0

As matrizes hidrofílicas apresentaram diâmetro de 0,85 cm e espessura de aproximadamente 0,5 cm.

4.2.3. Avaliação da resistência mecânica dos comprimidos

A resistência mecânica dos comprimidos matriciais foi estimada com base na resistência ao esmagamento (dureza), resistência específica ao esmagamento, resistência à tração e friabilidade, determinadas conforme padronizado pela USP. A resistência ao esmagamento dos comprimidos (dureza) ficou na faixa de 9–10 kgf. Não houve diferença significativa na dureza das matrizes hidrofílicas quando os diferentes polímeros foram utilizados. Tem sido relatado que o HPMC tem uma forte ação aglutinante, mantendo as partículas em contato próximo, o que resulta em matrizes hidrofílicas com elevada dureza. Os polímeros natrosol e carbopol mostraram comportamento semelhante ao HPMC, promovendo elevada resistência mecânica às matrizes hidrofílicas. O esmagamento específico resistência e resistência à tração dos comprimidos também apresentaram resultados semelhantes, conforme mostrado na Tabela 5,

A friabilidade das matrizes hidrofílicas foi determinada conforme metodologia proposta por (USP UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP-NF.44. ed. Rockville: USP, 2021.) Após o teste de friabilidade, os comprimidos apresentaram-se livres de qualquer deformação física (quebra, capeamento, laminação e lascamento) e de perda de peso inferior a 1% durante o teste, estando em conformidade com os valores preconizados pela UPS e pela Farmacopéia Brasileira 6ª edição.

Tabela 5: Avaliação da resistência mecânica das matrizes hidrofílicas contendo carbopol, HPMC e natrosol a 15%.

	Carbopol 15%	HPMC 15%	Natrosol 15%
Dureza (Kgf)	9±2,08	10±0	10±0
Resistência a tração (Kgf/Nmm ²)	14,66	14,98	14,98
Resistência específica ao esmagamento (Kgf/Nmm ²)	23,02	23,52	23,52
Friabilidade (%)	0,02	0,068	0,017

4.2.4. Avaliação do tempo de desintegração das matrizes hidrofílicas

A desintegração de um comprimido é de extrema importância para que o fármaco esteja disponível e exerça sua ação farmacológica. O comprimido precisa desintegrar-se em pequenas partículas, aumentando a superfície de contato com o meio, facilitando sua absorção pelo organismo, isto é, a desintegração de um comprimido está diretamente ligada à sua biodisponibilidade e ação terapêutica

(PONTES, 2009). Um comprimido que desintegra fora das especificações poderá ser absorvido de forma inadequada e apresentar problemas referentes à biodisponibilidade, não atingindo a concentração sérica necessária para que ocorra a ação farmacológica (MESSA et al., 2014; OLIVEIRA; CAMPOS, 2014).

Para o teste de desintegração, o tempo limite para que todos os comprimidos desintegram é de 30 minutos, salvo exceções mencionadas na monografia de cada medicamento. Para matrizes hidrofílicas não existe tempo padronizado pela Farmacopéia Brasileira 6ª edição. Desta forma, o tempo de desintegração das matrizes hidrofílicas foi avaliado por 120 minutos. O comprimido é considerado desintegrado quando nenhum resíduo permanece na tela da cesta após terminar o tempo, salvos resíduos insolúveis que compõem o revestimento. São consideradas desintegradas as unidades que formarem uma massa pastosa sem núcleo palpável (BRASIL, 2019). Os resultados do tempo de desintegração obtidos para os comprimidos em testes estão demonstrados na Tabela 6.

Tabela 6: Tempo de desintegração das matrizes hidrofílicas em meio ácido e básico.

Carbopol 15% em meio ácido				
Tempo (min)	15	30	60	120
Nº de comprimidos desintegrados	0	3	3	0
Carbopol 15% em meio básico				
Tempo (min)	15	30	60	120
Nº de comprimidos desintegrados	0	0	0	0
HPMC (15%) em meio ácido				
Tempo (min)	15	30	60	120
Nº de comprimidos desintegrados	0	2	4	0
HPMC (15%) em meio básico				
Tempo (min)	15	30	60	120
Nº de comprimidos desintegrados	1	5	0	0

Podemos observar que as matrizes hidrofílicas contendo carbopol apresentaram menor tempo de desintegração em meio ácido enquanto as matrizes hidrofílicas contendo HPMC apresentaram menor tempo de desintegração em meio básico. Uma vez que o objetivo dos comprimidos matriciais é prolongar a liberação em relação aos comprimidos convencionais, o tempo de desintegração das matrizes

deve ser superior ao tempo de desintegração dos comprimidos convencionais, ou seja, superior a 30 minutos. Desta forma, as matrizes compostas por carbopol mostraram melhor desempenho em meio básico enquanto as matrizes compostas de HPMC mostraram melhor desempenho em meio ácido. Aqui, cabe mencionar que a matriz hidrofílica composta por natrosol apresentou desintegração instantânea quando em contato com meio aquoso (Figura 5).



Figura 5: Comportamento em água das matrizes hidrofílicas compostas por carbopol (à esquerda), natrosol (no centro) e HPMC (à direita). A seta indica a instantânea e completa desintegração das matrizes hidrofílicas contendo natrosol.

4.2.5. Avaliação do grau de intumescimento das matrizes hidrofílicas

O grau de intumescimento é a medida da capacidade de absorver água de um polímero podendo ser definido como a razão entre massa do hidrogel intumescido e a massa do hidrogel seco. A Figura 6 mostra os hidrogéis de Carbopol e HPMC em processo de intumescimento.



Figura 6: Processo de intumescimento das matrizes hidrofílicas contendo carbopol (acima) e HPMC (abaixo).

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

Alguns autores consideram que os polímeros que apresentam a capacidade de intumescimento e que são insolúveis em água devem ser designados hidrogéis (PEPPAS et al., 2000). Uma das características mais importantes deste polímero hidrofílico, no que se refere à sua aplicação em sistemas de liberação modificada, é a capacidade de intumescimento/relaxamento, a qual exerce efeito pronunciado na cinética de liberação do fármaco incorporado. (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

As matrizes hidrofílicas, quando em contato com o meio de dissolução ou com o fluido aquoso gastrointestinal, absorvem água, sobretudo através dos poros do sistema matricial. Após a hidratação do sistema, com consequente liberação imediata do fármaco existente na superfície do comprimido, ocorre o intumescimento/relaxamento das cadeias poliméricas, e forma-se uma camada gelatinosa de polímero (estado maleável) à volta do núcleo seco do comprimido. Quando a penetração da água na matriz geleificada excede um valor crítico de concentração (concentração na qual as interações entre a água e o polímero aumentam com consequente redução das interações polímero - polímero), as cadeias poliméricas começam a se separar, alargando os espaços onde a difusão do fármaco ocorre. Nesta fase, a taxa de hidratação diminui relativamente à taxa de erosão. As cadeias poliméricas dispersam-se na camada mais externa, resultando em aumento da taxa de erosão e redução do peso da matriz, (LOPES, LOBO, COSTA; 2005).

O comportamento das matrizes hidrofílicas contendo carbopol e HPMC como polímero na concentração de 15% pode ser observado na Figura 7.

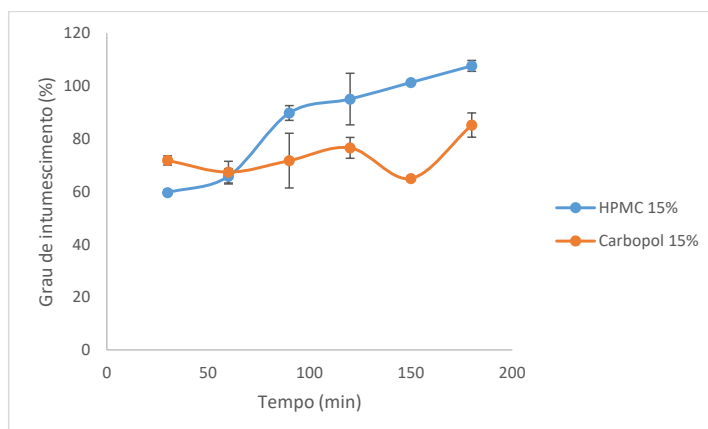


Figura 7: Grau de intumescimento (%) das matrizes hidrofílicas contendo carbopol e HPMC a 15% durante 3 horas de ensaio.

Podemos observar claramente que a matriz hidrofílica composta por HPMC mostra um lento processo de hidratação sem erosão do polímero (Figuras 5 e 6). A matriz hidrofílica composta por carbopol, por outro lado, mostra uma hidratação seguida por erosão, o que pode ser observado no gráfico pela queda na % de intumescimento no tempo 120 minutos (Figura 7). Como já mencionado anteriormente, o comportamento das matrizes hidrofílicas está relacionado às características do polímero. A matriz hidrofílica composta por HPMC provavelmente levará a uma liberação mais lenta do fármaco quando comparada a matriz hidrofílica composta por carbopol.

4.2.6. Avaliação do perfil de dissolução do azul de metileno nas matrizes hidrofílicas contendo HPMC.

O teste de dissolução é de grande importância para a forma farmacêutica de liberação modificada, uma vez que a partir deste se determina a porcentagem de substância ativa liberada no meio de dissolução dentro de um período de tempo (FARMACOPEIA, 1988). O objetivo do percentual de dissolução é demonstrar se os comprimidos atendem as exigências preconizadas em monografia, segundo a F. Bras. IV e USP 24, ou outro código oficial, garantindo ao paciente eficácia e segurança do medicamento (NICOLETTI; FRASSON, 2006).

Na figura 8 podemos observar o perfil de liberação do azul de metileno. O azul de metileno foi utilizado como fármaco modelo na matriz hidrofílica composta por HPMC 15% na concentração de 0,5%.

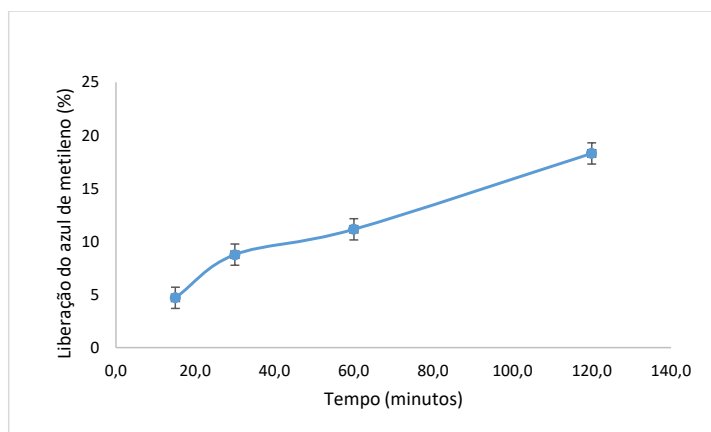


Figura 8: Perfil de liberação do azul de metileno a partir de matrizes hidrofílicas contendo HPMC 15%.

Como pode ser observado na Figura 8, apenas 18% da quantidade de azul de metileno foi liberada ao final de 2 horas de experimento, demonstrando a eficiência da matriz em prolongar a liberação do fármaco modelo em estudo preliminar utilizando como meio de liberação a água.

Novos estudos serão realizados para avaliar a liberação do fármaco modelo em meio ácido e básico.

5 CONCLUSÃO

Os sistemas matriciais constituem-se numa alternativa segura e eficaz, com custo de obtenção muito inferior quando relacionado a outros sistemas de liberação controlada, sendo assim uma opção de grande importância no processo industrial. O custo para o paciente também diminui, assim como a quantidade de administrações do medicamento, auxiliando em maior adesão ao tratamento.

A utilização do carbopol e HPMC foi satisfatório em relação a produção do sistema matricial. A matriz hidrofílica composta por HPMC apresentou melhor índice de intumescimento e foi capaz de sustentar a liberação do fármaco mostrando-se com alto potencial para ser usado como sistema de liberação. Para uma melhor avaliação, sugere-se uma análise do perfil de dissolução em meio ácido e básico para comprovar

a eficiência do sistema matricial em sustentar/prolongar a liberação do fármaco modelo.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, P. B. *et al.* Matrizes de quitosana/gelatina para liberação de Etonogestrel. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, Campina Grande, v. 2, n. 12, p. 138-145, 06 out. 2017.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K.M.G. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- Billa N, Yuen KH. Formulation variables affecting drug release from xantham gum matrices at laboratory scale and pilot scale. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2000; 8(1):E30.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira. 5. ed. Ministério da Saúde. Brasília: Anvisa, 2010.
- BURI, P. Définition et classification des systèmes matriciels. *S. T. P. Pharma.*, v. 3, p. 193-199, 1987.
- CABRAL, Deliane da Silva. **Nanoblendas de PVA/PLA: potencial para aplicação na liberação prolongada de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos.** 2023. 108 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia de Materiais, Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos, São Carlos, 2023.
- FEELY, L. S.; DAVIS, S. S. The influence of surfactants on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 41, n. 1-2, p. 83- 90, 1988a.
- LOPES, Carla Martins *et al.* Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s. l], n. 41, p. 143-154, abr. 2005.
- MESSA, R. V. *et al.* Avaliação da qualidade de comprimidos de hidroclotiazida: medicamentos de referência, genérico e similar comercializados na cidade de Dourados – MS. *Interbio.*, v. 8, n. , p. 72-78, 2014
- Nardi-Ricart, A.; Nofrerias-Roig, I.; Suñé-Pou, M.; Pérez-Lozano, P.; Miñarro-Carmona, M.; García-Montoya, E.; Ticó-Grau, J.R.; Insa Boronat, R.; Suñé-Negre, J.M. Formulation of Sustained Release Hydrophilic Matrix Tablets of Tolcapone with the Application of Sedem Diagram: Influence of Tolcapone's Particle Size on Sustained Release. *Pharmaceutics* 2020, 12, 674
- OLIVEIRA, Beatriz Sencovici de. **Estudo de Liberação Prolongada com Secnidazol.** 2022. 46 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2022.
- OLIVEIRA, V. C. B.; CAMPOS, R. Estudo da equivalência farmacêutica de comprimidos de ibuprofeno. *Cadernos da Escola de Saúde*, v. 1, n. 11, p. 56-64, 2014.

PONTES, A. V. Estudo de equivalência farmacêutica dos fármacos captopril e cloridrato de propranolol comercializados no programa farmácia popular do Brasil. 2009. 144 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, 2009.

SOYER, Kevin; TOZADORE, Luan. **Medicamentos de liberação modificada por via oral e suas aplicações na química**. 2020. 16 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Facmais, Inhumas, 2020.

UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP-NF.44. ed. Rockville: USP, 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Farmacopeia Brasileira. 6. Ed. Brasília: Anvisa, 2019

WAN, L.S.C.; HENG, P.W.S.; WONG, L.F. The effect of hydroxypropyl methylcellulose on water penetration into a matrix system. Int. J. Pharm., Amsterdam, v. 73, n. 2, p. 111-116, 1991.