

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE FÁRMACIA**  
**Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas**

Tiago Faria de Carvalho

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE  
LIBERAÇÃO PROLONGADA CONTENDO CLORIDRATO DE ATENOLOL**

Belo Horizonte  
2023

Tiago Faria de Carvalho

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE  
LIBERAÇÃO PROLONGADA CONTENDO CLORIDRATO DE ATENOLOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. André Augusto Gomes Faraco

Belo Horizonte

2023

C331d Carvalho, Tiago Faria de.  
Desenvolvimento e caracterização de comprimidos de liberação prolongada contendo cloridrato de atenolol [recurso eletrônico] /Tiago Faria de Carvalho. – 2023.  
1 recurso eletrônico (113 f. : il.) : pdf.

Orientador: André Augusto Gomes Faraco.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências de Farmacêuticas.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader

1. Hipertensão – Teses. 2. Atenolol – Teses. 3. Liberação controlada de fármacos – Teses. 4. Comprimidos – Teses. 5. Polímeros – Teses. I. Faraco, André Augusto Gomes. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 615.4



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

### ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE TIAGO FARIA DE CARVALHO

Realizou-se, no dia 29 de setembro de 2023, às 07:30 horas, em formato remoto, a 395ª defesa de dissertação, intitulada DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA CONTENDO CLORIDRATO DE ATENOLOL, apresentada por TIAGO FARIA DE CARVALHO, número de registro 2021667353, graduado no curso de FARMÁCIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). André Augusto Gomes Faraco - Orientador (UFMG), Prof(a). Aina Liz Alves Cesar (Una), Prof(a). Diego dos Santos Ferreira (UFMG).

A Comissão considerou a tese:

) Aprovada

) Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.  
Belo Horizonte, 29 de setembro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Aina Liz Alves Cesar, Usuária Externa**, em 29/09/2023, às 10:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andre Augusto Gomes Faraco, Professor do Magistério Superior**, em 29/09/2023, às 10:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diego dos Santos Ferreira, Coordenador(a) de curso**, em 17/10/2023, às 14:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2670641** e o código CRC **34C8180A**.

## **AGRADECIMENTOS**

A minha esposa, Jéssica Faria, companheira de todas as horas que aceitou sonhar todos os sonhos possíveis ao meu lado.

A minha mãe por sempre me apoiar, cobrar e orientar, pensando sempre no melhor para mim.

A minha sogra que sempre acreditou no poder transformador da educação, mas que no meio desta jornada nos deixou.

A minha segunda mãe, pessoa mais especial do mundo, que dedicou uma vida inteira a nós.

À Deus pelo dom da vida, pelo dom do conhecimento e pela saúde.

Ao meu orientador Prof. André Faraco por tanto conhecimento compartilhado, por me permitir fazer parte deste projeto e pela disponibilidade e compreensão em todosos momentos.

Aos alunos de iniciação científica do Prof. André Faraco que me auxiliaram diretamente no desenvolvimento desse projeto

A minha equipe de Desenvolvimento Analítico da Pharlab Indústria Farmacêutica, que me inspiram o melhor a cada dia

A minha gestora, Nayara Santos, pelo apoio e compreensão em todos os momentos dessa jornada.

Aos meus amigos de longa data que estão presentes em cada momento importante da minha vida

As minhas amigas da Faculdade de Farmácia que me ensinaram a ser uma pessoa melhor e entender o mundo de um jeito diferente

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram deste trabalho

O correr da vida embrulha tudo,  
A vida é assim: esquenta esfria, aperta e  
daí afrouxa,  
sossega e depois desinquieta.  
O que ela quer da gente é coragem.

João Guimarães Rosa

## RESUMO

Grande parte das mortes prematuras no mundo é causada pela hipertensão arterial sistêmica (HAS). O atenolol é um antagonista *beta*-1 específico amplamente utilizado na terapêutica de pacientes com patologias associadas a HAS: doença arterial coronariana, arritmias e *angina pectoris*. Porém, a possibilidade de “dose dumping” ou grande quantidade de fármaco, além de efeitos colaterais gastrointestinais são associados a formas farmacêuticas convencionais. Sistemas de liberação de fármaco têm sido utilizados na literatura visando obter uma liberação controlada de ativos reduzindo efeitos adversos. Estes sistemas podem utilizar polímeros em seus desenvolvimentos, como os derivados da celulose. Nosso grupo de pesquisa tem desenvolvido comprimidos para liberação de fármacos de forma modificada. Neste sentido, visando diminuir efeitos colaterais, inserir nova forma de administração para este fármaco mais seletiva e específica, uma manutenção dos níveis plasmáticos do fármaco mais próximos aos desejáveis e um aumento da adesão do paciente ao tratamento devido a quantidade menor de administrações dos medicamentos, este trabalho desenvolveu comprimidos de liberação prolongada empregando hidroxipropilmetilcelulose e etilcelulose em proporções variando entre, 3:1; 1:1 e 1:3, respectivamente. Os comprimidos obtidos foram caracterizados físico quimicamente e por testes farmacopeicos. As formulações apresentaram índice de hidratação após 60 minutos de 35%, 14% e 12%, em teste de intumescimento. Nos testes farmacopeicos, demonstraram conformidade com os testes realizados de determinação de peso, uniformidade de conteúdo e doseamento. No perfil de dissolução dos comprimidos foi possível determinar que porcentagens entre 87% e 95% do fármaco são liberados em até 24 horas. No espectro infravermelho foi possível verificar que não houve incompatibilidade entre fármaco e excipientes utilizados na obtenção do comprimido com manutenção das bandas características de cada substância utilizada na formulação. Assim, os dados obtidos permitem inferir que o sistema desenvolvido, com a utilização de polímeros, foi possível de ser feito utilizando métodos de obtenção adequados e que pode ter aplicação potencial para a utilização na terapêutica com diminuição de dose e efeitos colaterais provenientes da forma convencional, além da melhor adesão do paciente ao tratamento.

Palavras chaves: hipertensão arterial sistêmica; atenolol; liberação controlada; polímeros; etilcelulose

## ABSTRACT

Systemic arterial hypertension (SAH) is notable as a pathology responsible for premature death. Atenolol is a specific antagonist for *beta*-1 receptors, widely used for patients with concomitant illnesses such as arterial hypertension associated with one or more of the following pathologies: arrhythmia, *angina pectoris*, and coronary heart disease. Although the possibility of dose dumping of the drug as well as the gastrointestinal effects by oral immediate release administration reduces obligingness of patients, the current thesis intends to provide an alternative to the immediate release of atenolol, drug delivery systems (DDS) are well established as a way in literature to do a controlled release of drugs reducing side effects, in these system polymers derived from cellulose can be employed to control drug release. Our research group has been developing tablets for different types of releases. Thus, to reduce the side effects of high drug doses, inserting a new form of administration for this more selective and specific drug, maintaining plasma levels of the drug closer to desirable levels and increasing patient adherence to treatment due to the smaller number of drug administrations, this work developed a type of prolonged-release tablet using the cellulose derivatives hydroxypropylmethylcellulose and ethylcellulose in variable ratio between 3:1; 1:1 and 1:3, respectively and the obtained tablets were characterized physicochemically and by pharmacopeial tests. Tablets have undergone physicochemical and pharmacopeial tests that showed a 35%, 14% and 12% water absorption index. The pharmacopeial tests demonstrated compliance of tablets to required legislative characteristics for all the following tests: weight determination, content uniformity, dosage, and in vitro release pallets showed they could release between 87% and 95% of the drug in 24 hours, infrared demonstrated the absence of incompatibilities between the polymers and atenolol, due to specific bands of all of the constituents were present. Thus, the data obtained infers that the developed system using polymers may have potential applications along with use for therapy with reduced dosage and also side effects arising from the conventional formulation, although increase patient adherence to treatment.

Keywords: systemic arterial hypertension; atenolol; controlled release; DDS, polymers; ethylcellulose.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Componentes do sistema circulatório humano. ....	20
Figura 2 - Esquema da estrutura molecular dos receptores do tipo Beta. ....	24
Figura 3 - Sistema catecólico da adrenalina e seus derivados pronetalol e propranolol .....	25
Figura 4 - Fármacos representantes da segunda geração de beta bloqueadores .....	25
Figura 5 - Correlação da concentração plasmática pelo tempo em diferentes sistemas de liberação.....	28
Figura 6 - Representação estrutural da etilcelulose.....	30
Figura 7 - Representação estrutural de HPMC.....	32
Figura 8 - Representação esquemática dos processos de liberação do ativo em matrizes hidrofóbicas .....	33
Figura 9 - Representação esquemática dos processos de liberação do ativo em matrizes hidrofílicas .....	33
Figura 10 - Varredura Diluente (Etanol) .....	45
Figura 11 – Varredura solução placebo.....	45
Figura 12 - Varredura solução padrão 0,10 mg/mL .....	45
Figura 13 - Varredura solução padrão 0,08 mg/mL .....	45
Figura 14 - Varredura solução amostra 25 Etilcelulose - 75 HPMC .....	46
Figura 15 - Varredura solução amostra 50 Etilcelulose - 50 HPMC .....	46
Figura 16 - Varredura solução amostra 75 Etilcelulose - 25 HPMC .....	46
Figura 17 - Sobreposição das varreduras das soluções de seletividade.....	46
Figura 18 - Diagrama de dispersão dos dados linearidade 1 .....	49
Figura 19 - Diagrama de dispersão dos dados linearidade 2 .....	50
Figura 20 - Resíduos padronizados x Valor ajustado para linearidade dia 1.....	51
Figura 21 - Resíduos padronizados x Valor ajustado para linearidade dia 2.....	52
Figura 23 – Utilização de sinker para teste de perfil de liberação das formulações .....	66
Figura 24 - Comportamento dos comprimidos após 30 minutos de desintegração .....	78
Figura 25 - Cessão de partículas após desintegração .....	79
Figura 26 – Atenolol estrutura molecular .....	80

<b>Figura 27 - Espectro infravermelho para atenolol isolado.....</b>	<b>81</b>
<b>Figura 28 - Espectro infravermelho para polímero etilcelulose isolado.....</b>	<b>81</b>
<b>Figura 29 - Espectro infravermelho para o polímero HPMC isolado .....</b>	<b>82</b>
<b>Figura 30 - Espectro infravermelho para formulação A.....</b>	<b>83</b>
<b>Figura 31 - Espectro infravermelho para formulação B.....</b>	<b>83</b>
<b>Figura 32 - Espectro infravermelho para formulação C.....</b>	<b>84</b>
<b>Figura 33 - Comportamento térmico cloridrato de atenolol .....</b>	<b>86</b>
<b>Figura 34 - Comportamento térmico HPMC .....</b>	<b>87</b>
<b>Figura 35 - Comportamento térmico etilcelulose .....</b>	<b>87</b>
<b>Figura 36 - Comportamento térmico formulação A.....</b>	<b>88</b>
<b>Figura 37 - Comportamento térmico formulação B.....</b>	<b>89</b>
<b>Figura 38 - Comportamento térmico formulação C.....</b>	<b>89</b>
<b>Figura 39 - Difratoograma para atenolol isolado .....</b>	<b>91</b>
<b>Figura 40 - Difratoograma para o polímero etilcelulose isolado .....</b>	<b>91</b>
<b>Figura 41 - Difratoograma para o polímero HPMC isolado .....</b>	<b>92</b>
<b>Figura 42 - Difratoograma para a mistura física entre atenolol e os polímeros HPMC e etilcelulose.....</b>	<b>92</b>
<b>Figura 43 - Difratoograma para a formulação A.....</b>	<b>93</b>
<b>Figura 44 - Difratoograma para a formulação B.....</b>	<b>94</b>
<b>Figura 45 - Difratoograma para a formulação C.....</b>	<b>94</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Categorias de HAS de acordo com a ACC e a AHA.....	21
Tabela 2 - Fatores de risco para HAS de acordo com o Ministério da Saúde (Brasil).....	23
Tabela 3 -Preparo das soluções de leitura para as curvas de calibração.....	39
Tabela 4 - Construção das curvas de linearidade para os dias 1 e 2 .....	41
Tabela 5 - Critérios de aceitação para linearidade .....	41
Tabela 6 - Preparo da solução estoque da exatidão .....	43
Tabela 7 - Preparo da solução final da exatidão .....	44
Tabela 8 - Conjunto de dados para linearidade 1 .....	48
Tabela 9 - Conjunto de dados para linearidade 2 .....	49
Tabela 10 - Resumo dos resultados de linearidade .....	52
Tabela 11 - Resultados de precisão para formulação contendo 25 Etilcelulose - 75 HPMC .....	53
Tabela 12 - Resultados de precisão para formulação contendo 50 Etilcelulose - 50 HPMC .....	54
Tabela 13 - Resultados de precisão para formulação contendo 75 Etilcelulose - 25 HPMC .....	54
Tabela 14 - Resultados do teste de equivalência para as formulações .....	55
Tabela 15 - Resultados do teste de exatidão para as formulações .....	56
Tabela 16 - Quantidades pesadas dos polímeros Etilcelulose e HPMC .....	57
Tabela 17 - Tempos de coleta dos perfis de liberação.....	66
Tabela 18 - Resultados de densidade aparente e compactada das formulações A, B e C .....	67
Tabela 19 - Resultados de índice de Carr para as formulações A, B e C .....	68
Tabela 20 - Resultados para fator de Hausner para as formulações A, B e C ...	69
Tabela 21 - Resultados de ângulo de repouso para as formulações A, B e C ...	70
Tabela 22 – Determinação de peso das formulações A, B e C.....	71
Tabela 23 - Quantidade teórica de cloridrato de atenolol por formulação.....	72
Tabela 24 - Dados de Dureza, Espessura e Diâmetro para os comprimidos da formulação A.....	73
Tabela 25 - Dados de Dureza, Espessura e Diâmetro para os comprimidos da formulação B.....	74

Tabela 26 - Dados de Dureza, Espessura e Diâmetro para os comprimidos da formulação C .....	74
Tabela 27 - Resultados de friabilidade para as formulações A, B e C.....	75
Tabela 28 - Resultados de teor dos comprimidos para as formulações A, B e C .....	95
Tabela 29 - Quantidade real de cloridrato de atenolol por formulação .....	96
Tabela 30 - Resultados de uniformidade de conteúdo por variação de peso para as formulações A, B e C.....	97
Tabela 31 - Equações para os modelos de dissolução.....	103
Tabela 32 – Constantes (k) e coeficientes de determinação ( $R^2$ ) para as formulações A, B e C.....	104

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Porcentagem de hidratação do comprimido formulação A, 25% Etilcelulose-75%HPMC .....	76
Gráfico 2 - Porcentagem de hidratação do comprimido formulação B, 50%Etilcelulose-50%HPMC .....	76
Gráfico 3 - Porcentagem de hidratação do comprimido formulação C, 75%Etilcelulose-25%HPMC .....	77
Gráfico 4 - Perfil de liberação do comprimido comercial cloridrato de atenolol 100 mg.....	98
Gráfico 5 - Perfil de liberação das formulações A, B e C em meio HCl 0,1 M, pH 1,2 .....	99
Gráfico 6 - Perfil de liberação das formulações A, B e C em meio tampão fosfato de potássio pH 6,8 .....	101

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Assosicitiaon
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AT-FTIR	Absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier e reflectância total atenuada
AVC	Acidentes vasculares cerebrais
BBs	<i>B</i> etabloqueadores
BCS	Biopharmaceutical classification system (Sistema de classificação biofarmacêutica)
BCC	Bloqueadores dos canais de cálcio
BP	British Pharmacopoeia
BRA	Bloqueadores dos receptores de angiotensina
DPR	Desvio padrão relativo
DSC	Calorimetria diferencial exploratória
F. Bras. 6 <sup>a</sup> Ed.	Farmacopeia Brasileira sexta edição
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
M	Molar
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PM	Peso médio
RDC	Resolução diretoria colegiada
RPM	Rotações por minuto
SC	Sistema cardiovascular
SNC	Sistema nervoso central
USP	United States Pharmacopeia
UV	Ultravioleta
VA	Valor de aceitação
WHO	World Health Organizatio

## SUMÁRIO

<b>PARTE 1 – INTRODUÇÃO, REVISÃO BIBLIOGRÁFICA, OBJETIVOS E MATERIAIS</b>	<b>17</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>17</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>19</b>
2.1 Sistema cardiovascular	19
2.2 Hipertensão arterial sistêmica	20
2.3 Diagnóstico e Fatores de risco	22
2.4 Tratamento com beta-bloqueadores	23
2.5 Atenolol	26
2.6 Formas farmacêuticas	26
2.7 Sistemas de liberação prolongada	27
2.8 Polímeros em sistemas de entrega de fármacos	29
2.8.1 Etilcelulose	30
2.8.2 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	31
2.9 Matriz polimérica	32
2.10 Case succinato de metoprolol	34
2.11 Justificativa	34
<b>3 OBJETIVO</b>	<b>35</b>
3.1 Objetivo geral	35
3.2 Objetivos específico	35
<b>4 MATERIAIS</b>	<b>36</b>
4.1 Validação do método analítico	36
4.2 Produção e caracterização dos comprimidos	36
<b>PARTE 2 – VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE CLORIDRATO DE ATENOLOL NOS COMPROMIRDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA</b>	<b>37</b>
<b>5 VALIDAÇÃO ANALÍTICA</b>	<b>37</b>
5.1 Descrição do método analítico	38
5.1.1 Método analítico descrito na Farmacopeia Britânica para tartarato de metoprolol comprimido de liberação prolongada	38
5.1.2 Método analítico adaptado para a validação analítica	38
5.2 Parâmetros validados	39
5.2.1 Seletividade	39
5.2.2 Linearidade	40
5.2.3 Precisão	42
5.2.4 Exatidão	43

5.3	Resultados e Discussão .....	44
5.3.1	Seletividade.....	44
5.3.2	Linearidade .....	47
5.3.3	Precisão.....	53
5.3.4	Exatidão.....	56
<b>PARTE 3 – PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA CONTENDO CLORIDRATO DE ATENOLOL .....</b>		<b>57</b>
6	Métodos .....	57
6.1	Preparo dos grânulos.....	57
6.1.1	Controle em processo dos grânulos .....	58
6.2	Produção dos comprimidos de liberação prolongada .....	60
6.2.1	Controle em processo dos comprimidos de liberação prolongada .....	60
6.2.2	Caracterização dos comprimidos .....	61
7	Resultados .....	66
7.1	Resultados do controle em processo dos grânulos.....	67
7.1.1	Densidade aparente e densidade compactadas .....	67
7.1.2	Índice de Carr.....	67
7.1.3	Fator de Hausner .....	68
7.1.4	Ângulo de repouso.....	69
7.2	Resultados do controle em processo dos comprimidos de liberação prolongada .....	70
7.2.1	Determinação de peso .....	70
7.2.2	Dureza, espessura e diâmetro.....	72
7.2.3	Friabilidade .....	75
7.3	Resultados da caracterização dos comprimidos .....	75
7.3.1	Índice de hidratação dos polímeros .....	75
7.3.2	Desintegração.....	78
7.3.3	Espectrometria na região do infravermelho .....	79
7.3.4	Calorimetria Diferencial Exploratória e Termogravimetria.....	85
7.3.5	Difração de raio-X.....	90
7.3.6	Teor dos comprimidos.....	94
7.3.7	Uniformidade de dose unitária.....	96
7.3.8	Perfil de liberação das formulações .....	97
8	CONCLUSÕES .....	105
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....		106

## PARTE 1 – INTRODUÇÃO, REVISÃO BIBLIOGRÁFICA, OBJETIVOS E MATERIAIS

### 1 INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), é uma patologia multifatorial caracterizada pela presença de alterações hormonais, metabólicas, hipertrofia vascular e cardíaca (SALGADO *et al.*, 2003).

A HAS pode ser considerada uma patologia crônica e uma das principais responsáveis por morte prematura, a intervenção terapêutica estabelecida é feita com bloqueadores de canais de cálcio, diuréticos, inibidores do sistema renina angiotensina e *beta* bloqueadores (BBs), como o atenolol (WIYSONGE, *et al.*, 2017).

O atenolol é um antagonista *beta*-1 seletivo, extremamente hidrofílico, com características simpatomiméticas e com atividade de estabilização da membrana. Amplamente utilizado na terapêutica de pacientes com patologias associadas a HAS, como doença arterial coronariana, arritmias e angina *pectoris* (GOODMAN, 2018, p. 216). A molécula é classificada na Biopharmaceutical Classification System (BCS) como classe III, no qual a permeabilidade interfere no processo de absorção, porém, de alta solubilidade. Além disso, fatores como o trânsito gastrointestinal e o conteúdo do lúmen também interferem na absorção (YANG, *et al.* 2007). A biodisponibilidade reportada para essa molécula é de 50% com tempo de meia vida médio de 7 horas, o qual é considerado curto. (SRIVASTAVA, *et al.*,2005; ANEPU, *et al.*, 2016).

Atenolol tem sido utilizado em comprimidos convencionais em doses que variam de 25 mg a 100 mg, podendo ser administrados com posologia de um comprimido ao dia ou até 3 comprimidos ao dia. Em todas estas possibilidades, efeitos colaterais advindos da dose aplicada, inerentes às formas farmacêuticas ditas convencionais podem ser observados conduzindo, em casos extremos, à falta de adesão do paciente ao tratamento e conseqüente piora do desenvolvimento da doença. Dentre as reações adversas mais comuns, destacam-se a bradicardia, mãos e pés frios, alterações gastro intestinais e fadiga. Em casos mais raros as reações adversas podem ser alteração do ritmo cardíaco, queda da pressão por mudança de posição, tontura e cefaleia. Há, portanto, necessidade evidente do desenvolvimento de novas

formas de liberação dos fármacos com o menor risco possível para o paciente.

O custo relativo a moléculas inovadoras em comparação com inovações incrementais é maior. Especialmente quando este processo está relacionado a doenças com alternativas terapêuticas farmacológicas já existentes, pois demandam maior investimento. Além disso, o tempo para a autorização do uso em pacientes humanos por órgãos reguladores, tem aumentado significativamente, assim como os custos durante o processo de desenvolvimento para inserção do medicamento não inovador no mercado (BERDIGALIYEV, 2020).

Uma alternativa viável ao elevado custo de desenvolvimento de novas moléculas é o desenvolvimento farmacotécnico. A via de administração oral está no topo hierárquico, ao ser comparada com todas as outras rotas convencionais de administração, e nesta via é possível controlar o perfil de liberação utilizando uma vasta gama de polímeros. As liberações controladas ou modificadas de substâncias ativas apresentam vantagens aos sistemas convencionais como por exemplo maior aceitação por pacientes, diminuição de efeitos adversos e manutenção do fármaco no plasma dentro da dosagem terapêutica (SENTHILKUMAR, *et al.*, 2019; MOODLEY, *et al.*, 2012).

Medicamentos de liberação controlada vem ganhando mais espaço em estudos relacionados ao desenvolvimento de formas farmacêuticas, pesquisas têm se intensificado para que seja possível a obtenção de produtos com maior confiabilidade na efetividade e na segurança do medicamento. O objetivo principal do desenvolvimento de formas de liberação controlada é a oferta do ativo na dose certa no local desejado mantendo sempre a integridade química do ativo (POLSHETTIWAR, 2018)

Em nosso grupo de pesquisa, diversas formulações têm sido desenvolvidas para diminuir efeitos colaterais e doses utilizadas de ativos empregados na terapêutica em formas farmacêuticas convencionais. Este trabalho está baseado em uma destas tentativas de desenvolvimento e caracterização de comprimidos de atenolol utilizando os derivados da celulose, a etilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), em proporções variáveis, com o intuito de verificar se são capazes de promover a liberação do princípio ativo em tempo superior ao comprimido

convencional, visando a obtenção de um comprimido com menores efeitos colaterais (ANEPU, *et al.*,2016).

Os comprimidos obtidos por meio deste trabalho não possuem objetivo terapêutico devido à ausência da dose inicial, característica de comprimidos de liberação prolongada. Além disso, os comprimidos desenvolvidos carecem de ajuste de formulação para se objetivar o uso terapêutico. Portanto, o presente trabalho tem por objetivo a verificação da capacidade dos polímeros em promover uma liberação controlada do ativo.

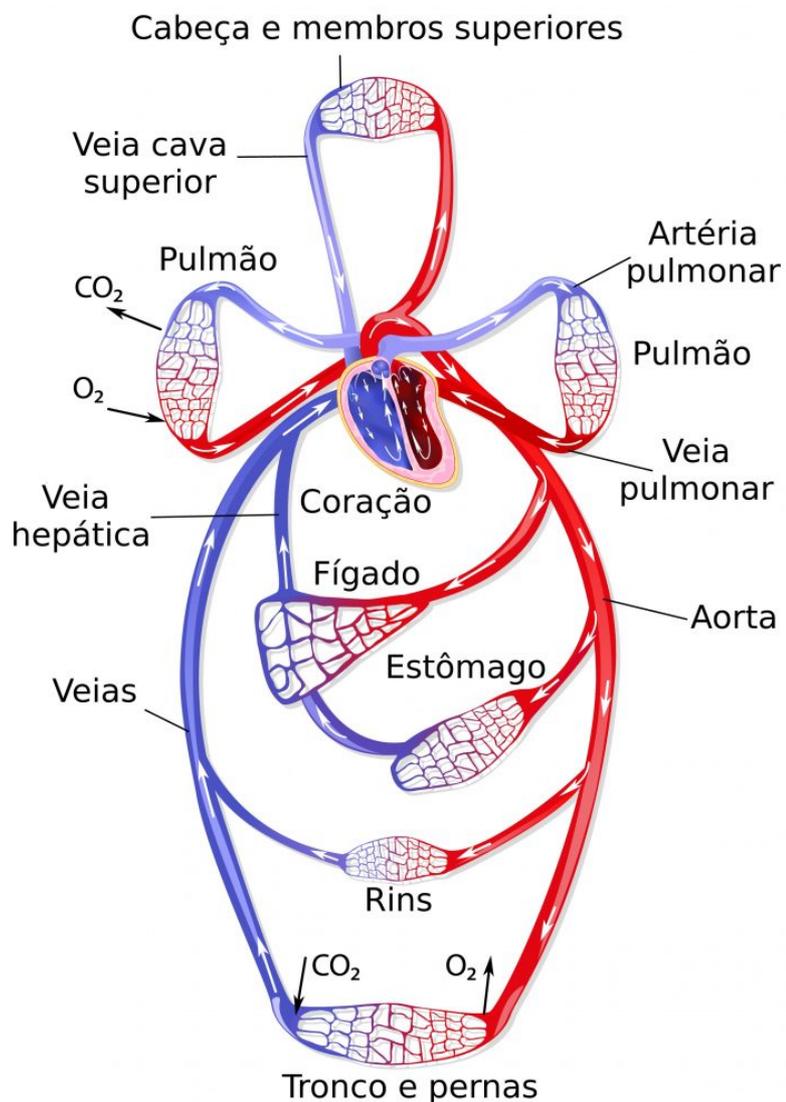
## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 Sistema cardiovascular**

O sistema cardiovascular (SC) fornece suprimento sanguíneo para todo o corpo. Ao responder a vários estímulos, pode controlar a velocidade e a quantidade de sangue transportado pelos vasos. O SC consiste no coração, artérias, veias e capilares (Figura 1). O coração e os vasos trabalham juntos de forma complexa para fornecer fluxo sanguíneo adequado a todas as partes do corpo. A regulação do sistema cardiovascular ocorre através de uma infinidade de estímulos, incluindo alterações no volume sanguíneo, hormônios, eletrólitos, osmolaridade, medicamentos, glândulas suprarrenais, rins e alguns outros. Os sistemas nervosos parassimpático e simpático também desempenham um papel fundamental na regulação do sistema cardiovascular (CHAUDHRY, 2022).

O SC consiste em duas alças principais, circulação sistêmica e circulação pulmonar. O objetivo do SC é fornecer a circulação adequada do sangue pelo corpo. A circulação pulmonar permite a oxigenação do sangue, e a circulação sistêmica permite que o sangue oxigenado e os nutrientes cheguem ao resto do corpo (CHAUDHRY, 2022).

**Figura 1 - Componentes do sistema circulatório humano.**



Fonte: Designua / Shutterstock.com

## 2.2 Hipertensão arterial sistêmica

O SC e a HAS estão bastante relacionados. A HAS, popularmente conhecida como pressão alta, é uma condição médica em que a pressão do sangue nas artérias é persistentemente elevada. Essa pressão arterial elevada exerce uma pressão adicional sobre o sistema cardiovascular, o que pode levar a uma série de problemas de saúde.

A HAS, é uma patologia multifatorial, caracterizada pela presença de alterações

hormonais, metabólicas, hipertrofia vascular e cardíaca (SALGADO, CARVALHAES, 2003), essa patologia é um dos problemas de saúde pública mundial com maior potencial reversível, capaz de evitar complicações cardiovasculares (CAMPBELL, *et al.*, 2021).

São encontrados relatos relacionados à HAS em diferentes civilizações que atualmente correspondem a Egito, Índia, China e Grécia. É possível perceber o longo histórico de uma patologia silenciosa, mas somente em 1961, com o estudo de Framingham, foi evidenciado e correlacionado o aumento da pressão arterial em relação ao peso pela altura (ZHOU, *et al.*, 2021).

Os protocolos referentes a aferição da pressão arterial e a relação da necessidade de intervenção farmacoterápica só foram estabelecidos pela World Health Organization (WHO) em 1991. Os critérios necessários para o diagnóstico de elevada pressão arterial são: pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$  140 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq$  90 mmHg em pelo menos 2 ocasiões diferentes em repouso (VASAN, *et al.*, 2001). De acordo com o American College of Cardiology (ACC) e a American Heart Association (AHA) algumas categorias podem ser estabelecidas para o diagnóstico de HAS, estas categorias estão apresentadas na Tabela 1 (POLAK-IWANIUK, 2019).

**Tabela 1 - Categorias de HAS de acordo com a ACC e a AHA**

<b>Categoria</b>	<b>Pressão Sistólica (mmHg)</b>		<b>Pressão Distólica (mmHg)</b>
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal alta	130-139	e/ou	85-89
<b>Hipertensão</b>			
Estágio 1	140-159	e/ou	90-99
Estágio 2	160-179	e/ou	100-109
Estágio 3	$\geq$ 180	e/ou	$\geq$ 110

A incidência da HAS se mantém elevada segundo a WHO, no qual cerca de 20 a 40% da população adulta mundial apresenta a patologia. A incidência é ainda maior

em homens e em países de baixa e média renda, além de ser um dos fatores principais em 45% dos óbitos relacionados à cardiopatia e 51% das mortes relacionadas a acidentes vasculares cerebrais (AVC) (FIÓRIO, *et al.*, 2020). Dados relacionados aos habitantes das Américas, estima-se que 25% das mulheres e 40% dos homens, com idade entre 30 e 79 anos, apresentam HAS e as taxas de diagnóstico, tratamento e controle estão abaixo do ideal. Na maioria dos países a prevalência de HAS aumentou desde os anos 90, porém com um ganho moderado nas taxas de tratamento e controle. (CAMPBELL, *et al.*, 2021).

Portanto, a compreensão da epidemiologia da hipertensão arterial é essencial para a implementação de estratégias eficazes de prevenção, triagem e tratamento, com o objetivo de reduzir os impactos negativos dessa condição na saúde pública

### **2.3 Diagnóstico e Fatores de risco**

Sempre que possível, o diagnóstico de HAS deve ser estabelecido em mais de uma visita médica: de 2 a 3 visitas, com intervalos de 1 a 4 semanas entre elas (dependendo do nível de pressão). O diagnóstico pode ser definido em uma única visita se a PA do paciente estiver maior ou igual a 180/110 mmHg e houver evidência de doença cardiovascular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020, p. 16).

Alguns fatores de risco estão relacionados a HAS e devem ser identificados no momento da anamnese do paciente, estes fatores estão listados na Tabela 2.

**Tabela 2 - Fatores de risco para HAS de acordo com o Ministério da Saúde (Brasil)**

<i>Fator</i>	<i>Risco</i>
Sexo/Idade	Homens > 55 anos
	Mulheres > 65 anos
Tabagismo	Fumante
Dislipidemia	Colesterol total > 190 mg/dL
	Triglicérides > 150 mg/dL
	HDL-C < 40 mg/dL
	LDL-C > 100 mg/dL
Diabetes mellitus	Presença
Obesidade	IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>
Álcool	Consumo excessivo
Estilo de vida	Sedentarismo, Maior parte do dia sentado, Sem atividade física regular

## 2.4 Tratamento com beta-bloqueadores

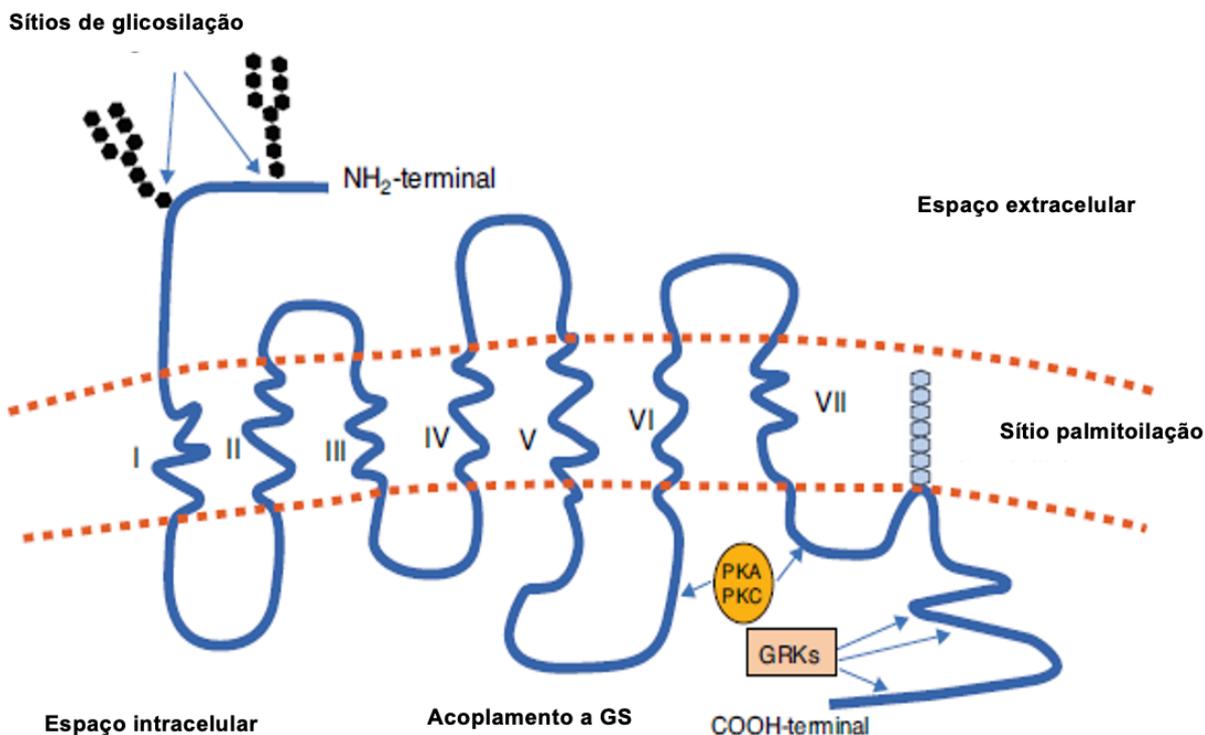
As principais classes atuantes na farmacoterapia de HAS são beta bloqueadores (BBs), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e diuréticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020, p. 29).

Os BBs constituem parte da intervenção terapêutica padronizada para um grupo de doenças cardiovasculares, desde o tratamento após infarto agudo do miocárdio com carvedilol e bisoprolol até a farmacoterapia da hipertensão com atenolol e metoprolol. A classe atualmente consiste em um arsenal terapêutico vasto contando com 14 moléculas aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA), 8 dessas moléculas são encontradas no banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (ÁGESEN *et al.*, 2019; FRISHMAN *et al.*, 2011, ANVISA,2023).

As moléculas dessa classe são antagonistas de receptores adrenérgicos do tipo *beta*. A primeira geração não é seletiva quanto ao receptor adrenérgico, no qual o receptor é do tipo acoplado à proteína G com sete domínios transmembrana (Figura 2). Os

domínios que realizam a interação com o sítio ativo são 3, 5 e 6. Existem dois subtipos para esse receptor, ele pode ser do tipo *beta-1* ou *beta-2*, contudo para a intervenção farmacoterapia no âmbito da HAS somente o *beta-1* é alvo desejado.

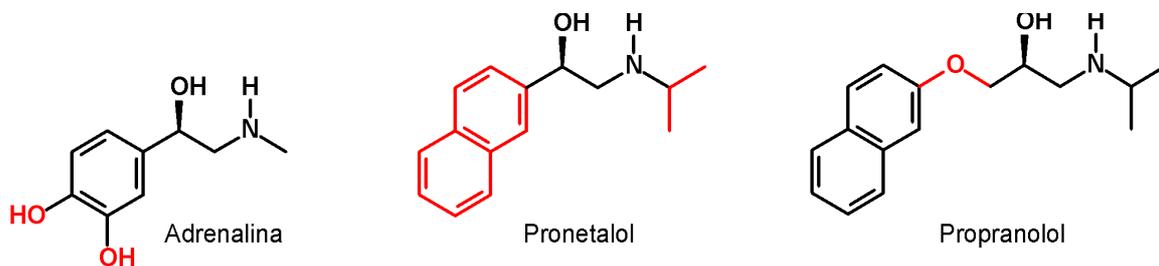
Figura 2 - Esquema da estrutura molecular dos receptores do tipo Beta.



Fonte: Adaptado (SANZ-ROSA, 2011)

O agonista natural escolhido como precursor para o desenvolvimento dessa classe de medicamentos foi a adrenalina. A retirada do sistema catecólico essencial para a função de agonista foi substituída por um anel benzênico, formando assim um anel naftaleno. O resultado foi um agonista parcial e o primeiro fármaco utilizado terapeuticamente da classe, o pronetalol. A alteração da posição da cadeia contendo a amina no anel naftaleno por inserção de um átomo de oxigênio resultou no propranolol. Estes fármacos, assim, como o precursor estão representados na figura abaixo:

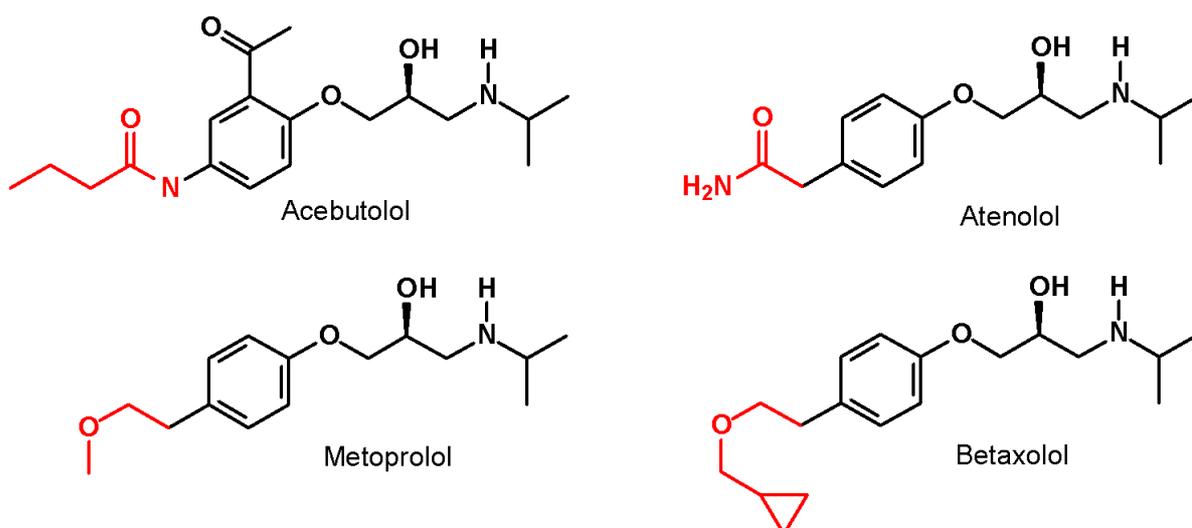
Figura 3 - Sistema catecólico da adrenalina e seus derivados pronetalol e propranolol



Fonte: PATRICK, 2013

O propranolol não é uma molécula *beta*-1 seletiva, dessa forma, seu uso leva também à inibição do receptor *beta*-2 ocasionando diversos efeitos colaterais em pacientes asmáticos. A necessidade de alterações na molécula conduziu a modificações onde a cadeia contendo a amina foi reposicionada em posição *para* aos substituintes no anel aromático tentando-se alcançar a seletividade esperada. Essa mudança gerou a segunda geração de *beta* bloqueadores como acebutolol, atenolol, metoprolol e betaxolol (Figura 4) (PATRICK, 2013, p.620)

Figura 4 - Fármacos representantes da segunda geração de beta bloqueadores



Fonte: PATRICK, 2013

A eficácia destes *beta*-bloqueadores empregando-se mesmas dosagens, são semelhantes para a redução da hipertensão arterial. Apesar de novas evidências científicas apresentarem melhores resultados para outras classes de medicamentos,

no que diz respeito ao tratamento da HAS, os BBs continuam apropriados para pacientes com hipertensão arterial associada às seguintes patologias, angina *pectoris* pós infarto do miocárdio, isquemia cardíaca, disfunção ventricular esquerda associada a falha cardíaca, cardiopatias obstrutivas, arritmias, dissecação da aorta e circulação hiperkinética (FRISHMAN *et al.*, 2011, WIYSONGE *et al.*, 2017).

## 2.5 Atenolol

O atenolol ou 2-{4-[2-Hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]phenyl}acetamide, comercializado como mistura racêmica tem como isômero bioativo, o enantiômero(S) (AGUSTIAN *et al.*; 2016; GOVINDAN *et al.*, 2020).

O princípio ativo causa menos efeitos colaterais no sistema nervoso central (SNC) se comparados com outros integrantes da mesma classe devido ao seu perfil farmacocinético apresentar menor reações bronco-espasmódicas (GOODMAN, p.216).

A molécula é um inibidor *beta*-1 seletivo, com absorção menor que 50% da dose ingerida por via oral e é, em grande parte, excretado de forma não metabolizada na urina, apresenta meia vida de 5 a 8 horas e está disponível comercialmente nas dosagens de 25, 50 e 100 mg de forma isolada (GOODMAN, p.216).

O ativo apresenta massa molar de 266,34 g/mol, pKa de 16 com coeficiente de partição de 0,5, é um pó branco com máximos de absorção no ultravioleta (UV) em 275 nm e 282 nm (PATRICK, p.155; BP, p. 219, 2020).

## 2.6 Formas farmacêuticas

O desenvolvimento de macromoléculas ou moléculas sintéticas seguras e eficazes é um desafio significativo para as indústrias farmacêuticas, logo a veiculação dos fármacos deve ser a mais eficiente possível (NOKHODCHI, *et al.*, 2012).

As formas farmacêuticas, entendidas como sistemas de entrega do fármaco, somente podem ser usados quando aplicadas tecnologias que permitem a entrada de uma

substância terapêutica no organismo. Existem possibilidades de padronizar algumas variáveis relacionadas às formas farmacêuticas como o tempo e o local de liberação. Esses fatores podem aprimorar a eficácia e segurança de fármacos (JAIN, 2008; WEN *et al.*, 2010).

A rota de administração oral, representada principalmente por comprimidos, são a via de administração e forma farmacêutica mais comuns na prática terapêutica devido a facilidade de utilização e aceitação por parte dos pacientes, além de apresentar adequada flexibilidade para controlar a liberação de moléculas terapêuticas se necessário (MAVER, *et al.*, 2019).

Os comprimidos convencionais são um sistema complexo, composto por excipientes e usualmente um fármaco a ser veiculado (ADELEKE, 2019). Os excipientes para esse sistema consistem em agentes diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, deslizantes e podem ainda conter outros excipientes como antiaderentes, flavorizantes, corantes. Por outro lado, algumas destas classes de excipientes podem fornecer substâncias capazes de alterar o perfil de liberação do comprimido convencional (FRANC, *et al.*, 2018), como por exemplo os polímeros derivados da celulose discutidos mais adiante neste trabalho.

O desenvolvimento de sistemas de liberação controlada foi criado, também, para prover um perfil de entrega favorável, capaz de atingir níveis terapêuticos ideais no plasma humano, diminuir a frequência de administrações assim como a dose terapêutica necessária, minimizando assim os efeitos colaterais, aumentando a aceitação do paciente. Já para a empresa, o depósito de uma nova patente, facilitação dos estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, também podem ser um fator interessante para o desenvolvimento de formulações de liberação prolongada (JAIN, 2008; NOKHODCHI, *et al.*, 2012; WEN *et al.*, 2010), além de uma possível maior lucratividade em comparação aos medicamentos de sistema de liberação convencional.

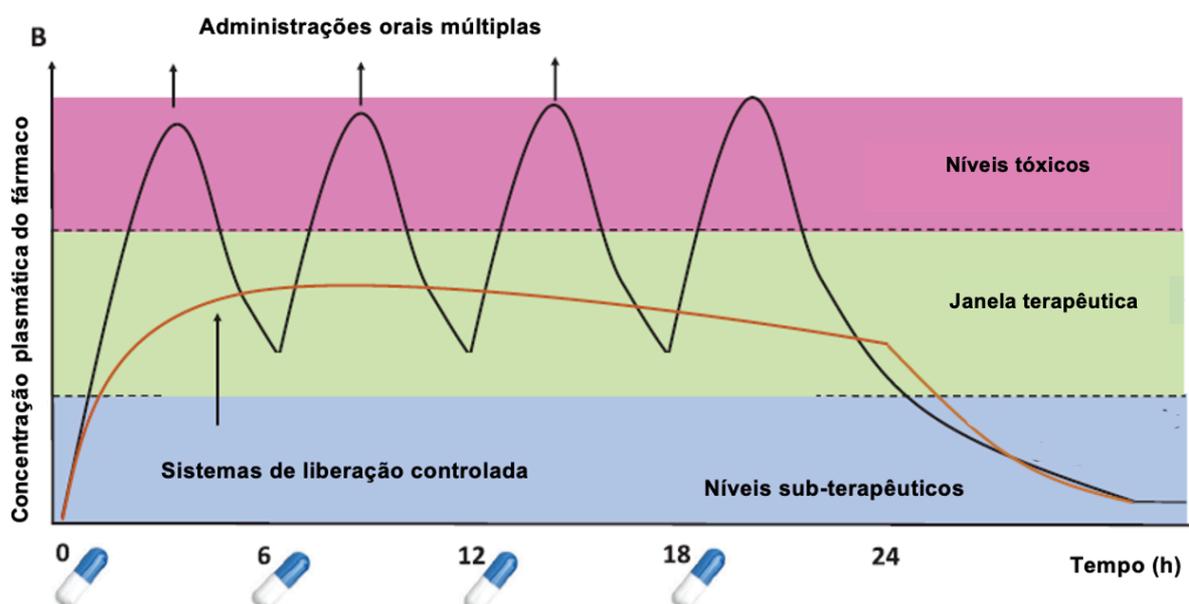
## **2.7 Sistemas de liberação prolongada**

As vias de administrações assim como a aplicação terapêutica, requerem diferentes

tipos de liberação. Pode ser citada a necessidade de uma ação rápida para sedativos assim como uma liberação controlada e/ou prolongada para hormônios (PETLIN *et al.*, 2017).

Pode-se definir a liberação prolongada como sendo “o tipo de liberação modificada de formas farmacêuticas que possibilita pelo menos uma redução na frequência de dose quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação convencional. É obtida por meio de um desenho de formulação especial e/ou método de fabricação” (Farmacopeia Brasileira 6ª Ed). Assim, a entrega de fármacos, de forma local ou sistêmica com um perfil de velocidade por tempo diferenciado de formas farmacêuticas convencionais ou imediatas, pode ser definida como liberação prolongada. (NOKHODCHI, *et al.*, 2012; LEE, *et al.*, 2010).

**Figura 5 - Correlação da concentração plasmática pelo tempo em diferentes sistemas de liberação.**



Fonte: Adaptado (GERAILI *et al.*, 2006)

Múltiplos mecanismos podem estar envolvidos para modular a cinética de sistemas de entrega de liberação prolongada a depender da rota de administração, contudo o sistema tende a ser o perfil de zero-ordem para os sólidos orais. As propriedades da molécula como peso molecular, tamanho ou hidrofília ajudam a guiar o processo de desenvolvimento (WANG, *et al.*, 2020; KAUR, *et al.*, p. 570, 2018).

Uma das principais razões para a utilização da liberação prolongada é para atingir a liberação lenta de compostos extremamente solúveis em água. (MADERUELO, *et al.*, 2011).

Assim, para atingir a liberação prolongada por via oral podem ser empregados polímeros hidrofílicos com capacidade de serem hidratados e aumentarem de tamanho em meio aquoso, dificultando o processo de difusão do ativo e conseqüentemente sua absorção ou lipofílicos, que aprisionam o medicamento e ficam dependentes de uma liberação por erosão ou degradação (GUPTA, *et al.*, 2001).

## **2.8 Polímeros em sistemas de entrega de fármacos**

Os sistemas de entrega de fármacos passaram a ser mais flexíveis a partir do uso de polímeros, dessa forma, o papel deles é crucial na tecnologia farmacêutica moderna (WASILEWSKA, *et al.*, 2019).

A definição para polímeros, considera o seu tamanho e as complexidades atribuídas, tanto a sua alta massa molecular quanto a diversidade estrutural. Eles fornecem grande variedade de moléculas dentro da mesma classe, essas moléculas são compostas por unidades de repetição, capazes de compor longas cadeias. As longas cadeias proporcionam amplo leque de características físico-químicas (CAUSIN, 2015; KAUR, *et al.*, 2019).

Os polímeros podem ter origem natural, sintética ou semi-sintética (D'SOUZA, *et al.*, 2016), contudo a divisão mais utilizada é de acordo com a solubilidade, sendo os solúveis em água, chamados de hidrogéis, e os insolúveis em água (GUPTA, *et al.*, 2000)

Os polímeros utilizados no desenvolvimento farmacotécnico apresentam capacidade de atuar em diferentes classes de excipientes. Podem ser, assim, diluentes, aglutinantes, desintegrantes, modificadores de liberação, dentre outras classificações. (ADELEKE, 2019).

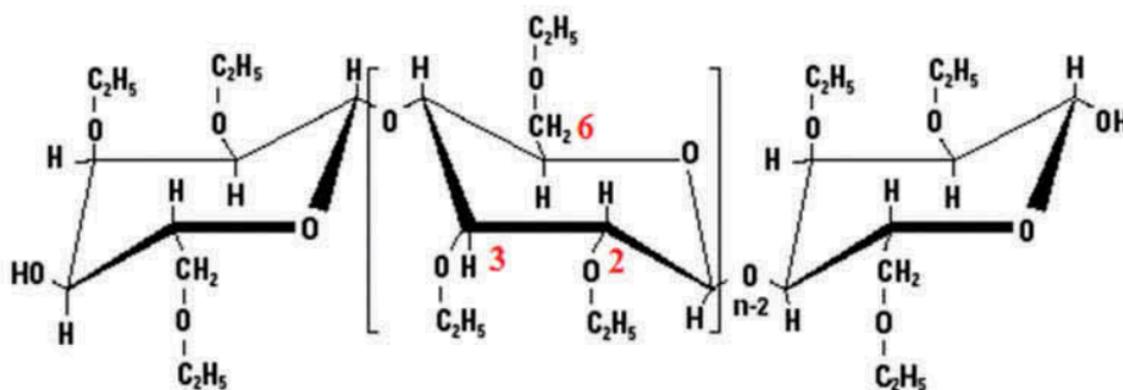
A celulose é o polímero mais abundante da natureza, e seus derivados

polissacarídeos representam o desenvolvimento de uma nova geração voltada a sistemas de entrega de fármacos (WASILEWSKA, *et al.*, 2019; BAYER, 2020).

### 2.8.1 Etilcelulose

A etilcelulose é um dos derivados mais importantes da celulose. É um polissacarídeo linear não ramificado composto por unidade de glicose com ligação glicosídica  $\beta$  (1, 4). Na estrutura da etilcelulose, os grupos terminais hidroxila (OH) são substituídos por grupos etil ( $C_2H_5$ ) nos carbonos 2, 3 ou 6 da unidade de glicose anidra (Figura 6). É comercialmente encontrada como um pó branco ou cinza claro, inodoro e insípido, com densidade de 1,09–1,17 g/cm<sup>3</sup> e propriedades hidrofóbicas. O peso molecular da etilcelulose comercialmente disponível está na faixa de 20–220 kDa. São praticamente insolúveis em glicerina, propilenoglicol e água, muito solúveis em clorofórmio, acetato de metila, tetrahidrofurano e em hidrocarbonetos aromáticos mais misturas de etanol (AHMADI, *et al.*, 2020).

Figura 6 - Representação estrutural da etilcelulose.



Fonte: AHMADI, *et al.*, 2020

Os vários tipos de etilcelulose são geralmente distinguidos por suas viscosidades nominais, pesos moleculares e substituições do grupamento etoxi, são coletivamente referidos como “Polímeros de Etilcelulose Premium”, comercializados comercialmente sob o nome comercial *Ethocel* (ADELEKE, 2019).

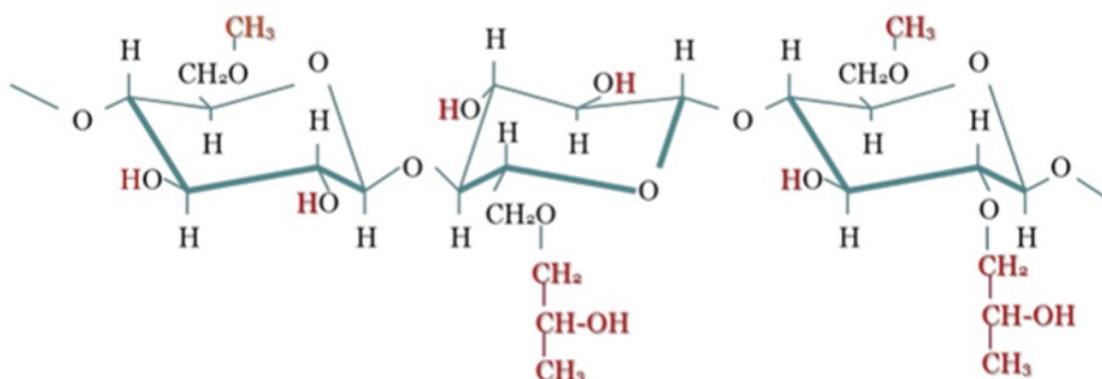
Apesar da tendência contínua para a utilização de sistemas aquosos, a utilização de polímeros de etilcelulose continua a crescer. A etilcelulose é biocompatível e aprovada

pelo FDA como uma substância química reconhecida como segura que demonstrou potencial para modular e melhorar o desempenho fisiológico de bioativos através de suas aplicações frequentes em sólidos de liberação controlada, aglutinantes de granulação, formadores de filme, materiais de revestimento, mascaramento de sabor, implantes, encapsulamento, modulador de liberação, dentre outros. A cinética de liberação do fármaco através dos revestimentos de etilcelulose é majoritariamente controlada pelo processo de difusão através das diferentes camadas. Pesquisas mostram que este é muitas vezes um processo retardado, especialmente para formulações como comprimidos. (ADELEKE, 2019).

### **2.8.2 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)**

A hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é um outro derivado da celulose com ampla aplicação em formulações de medicamentos devido à sua solubilidade em água, biocompatibilidade, transparência e propriedades reológicas. HPMC é um éter misto de celulose resultante da substituição de grupos hidroxila por grupos metil e hidroxipropil. Primeiro, a celulose é tratada com solução de NaOH aproximadamente em concentração de 20% (p/v) para ativar os grupos hidroxila. Em seguida, grupos éter metílico e hidroxipropil são introduzidos na cadeia pela reação da celulose alcalina com cloreto de metila e óxido de propileno, sequencialmente. Particularmente para HPMC, o grau de substituição refere-se ao número de mols de grupos metil por unidade repetida, enquanto a substituição molar relata o número de mols de grupos hidroxipropil por mol de unidade repetida (TUNDISI, 2021).

Figura 7 - Representação estrutural de HPMC.



Fonte: MARANI, 2020

HPMC é amplamente utilizado em formulações de liberação controlada devido às suas propriedades de intumescimento, formação de gel e espessamento. Além disso, o HPMC é de natureza não tóxica e suas propriedades de inchaço e fácil compressão tornando-o conveniente para uso na preparação de sistemas de administração controlada de medicamentos (LATIF, *et al*, 2021).

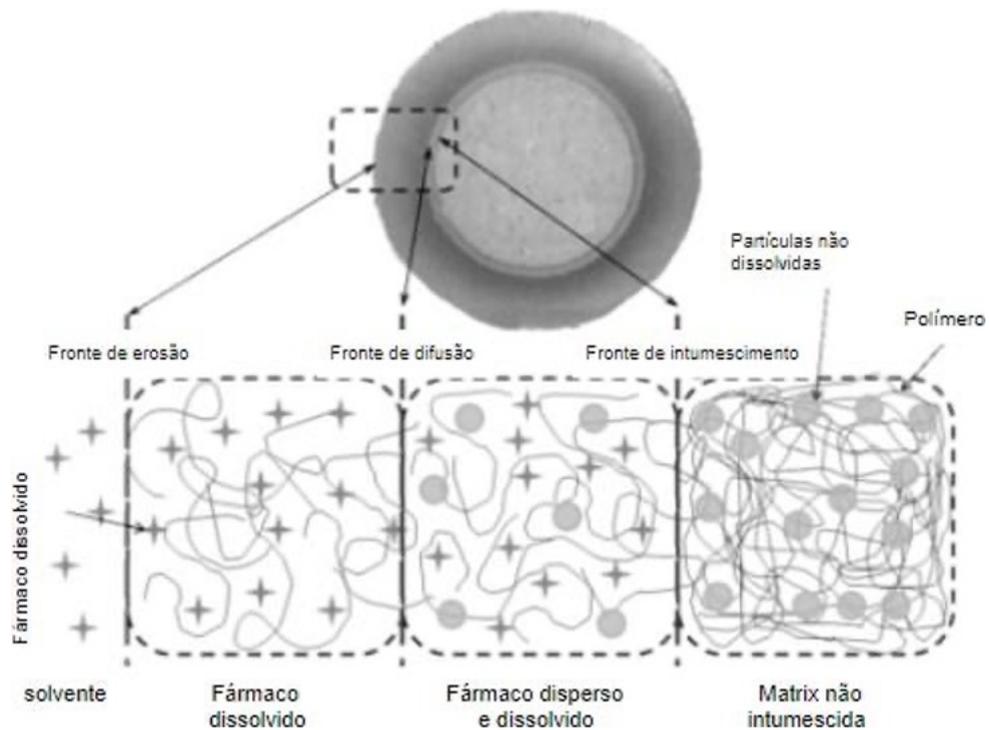
## 2.9 Matriz polimérica

Matrizes poliméricas, por sua vez, são formadas por polímeros hidrofóbicos, hidrofílicos ou ambos na forma de mistura. Apresentam mecanismo de difusão, dissolução, erosão ou degradação para a liberação de princípio ativo (WEN, *et al.*, 2010). Além disso, podem ser responsáveis por modificações incrementais em formas farmacêuticas ditas convencionais como os comprimidos.

Uma vez que estas formas farmacêuticas entram em contato com fluidos biológicos, os polímeros, constantes deste sistema matricial, podem sofrer uma variedade de mudanças físicas e químicas como hidratação, formação de gel, dissolução ou erosão. Este último ocorre devido a ação mecânica do sistema gastrointestinal em consonância com o aumento do influxo de água para dentro da forma farmacêutica ajudando, neste caso, a liberação do princípio ativo inserido no dispositivo de liberação. Para polímeros hidrofóbicos a difusão provavelmente ocorre entre os poros provenientes dos componentes solúveis em água (USP43 GC, p.9/25) como

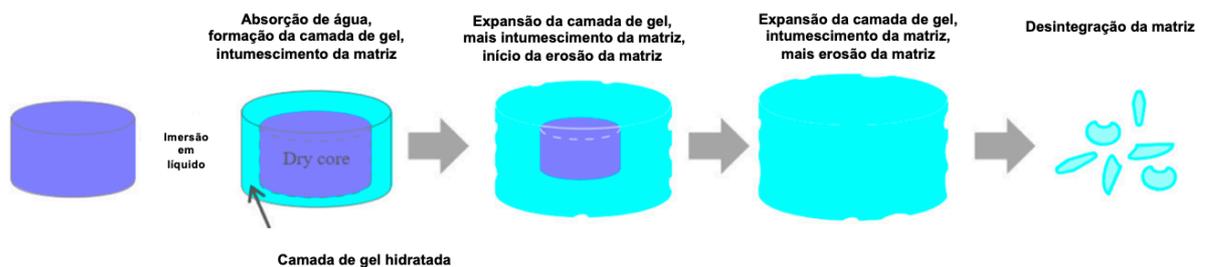
demonstrado nos fenômenos apresentados na Figura 8. A formação de gel com posterior erosão da matriz polimérica pode ser uma das formas de liberação do ativo em sistemas hidrofílicos, conforme apresentado da Figura 9.

**Figura 8 - Representação esquemática dos processos de liberação do ativo em matrizes hidrofóbicas**



Fonte: Adaptado (LOPES, 2005)

**Figura 9 - Representação esquemática dos processos de liberação do ativo em matrizes hidrofílicas**



Fonte: Adaptado (HIRUN E KRAISITI, 2020)

Assim, sistemas matriciais utilizando polímeros que permitam a liberação do fármaco em um tempo maior do que o convencional, podendo ser interessantes se considerarmos a necessidade de redução de efeitos colaterais.

## 2.10 Case succinato de metoprolol

Vários fármacos passaram a ser desenvolvidos como comprimidos de liberação controlada como, por exemplo, o metoprolol. Esta substância atua como um bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, *beta-1* seletivo nas concentrações terapêuticas usuais. E é indicado para o tratamento da hipertensão arterial, angina, insuficiência cardíaca crônica e outras doenças que afetam o coração. Atualmente, o fármaco de escolha para tratamento dessas doenças é o comprimido de tartarato de metoprolol, uma formulação de liberação imediata que necessita de 2 a 3 administrações diárias, susceptíveis a alterações de absorção quando administrados com alimentos e podendo contribuir para um aumento de efeitos adversos.(TALBERT, 2004).

Estas características podem ser melhoradas desenvolvendo formas farmacêuticas diferenciadas que permitam um menor número de doses e eventual diminuição de efeitos colaterais. Neste sentido, o desenvolvimento de um comprimido de liberação prolongada de succinato de metoprolol representa um ganho considerável no tratamento de doenças cardíacas. Este fármaco é considerado de escolha para este tratamento pois apresenta características de meia-vida, solubilidade, permeabilidade e biodisponibilidade ideais para estas formulações. Também possui diversas vantagens terapêuticas sobre o tartarato de metoprolol, como melhor perfil de concentração plasmática, menores efeitos adversos e redução mais uniforme da frequência cardíaca. Além disso, as formulações de liberação prolongada de succinato de metoprolol sofrem menor influência de alimentos. (PLOSKER e CLISSOLD, 2012).

## 2.11 Justificativa

As formulações farmacêuticas existentes para o tratamento das doenças cardíacas são, na sua maioria, comprimidos convencionais, que, apesar de eficientes dentro de suas limitações, apresentam desvantagens como a oscilação da concentração do fármaco no organismo em torno da janela terapêutica, podendo atingir doses sub-terapêuticas ou até mesmo doses tóxicas. Este tipo de sistema requer administrações múltiplas dos fármacos, gerando baixa adesão dos pacientes ao tratamento. Logo, o desenvolvimento de novas formulações, como os comprimidos de liberação

prolongada podem promover uma tendência de liberação de fármacos mais seletiva e específica, uma manutenção dos níveis plasmáticos do fármaco mais próximos aos desejáveis e um aumento da adesão do paciente ao tratamento devido a quantidade menor de administrações dos medicamentos. Assim, reduziria as administrações diárias e aumentaria a biodisponibilidade das substâncias veiculadas podendo otimizar o tratamento destas doenças cardíacas.

Portanto, há a necessidade de se desenvolver sistemas matriciais na forma de comprimidos, considerando que a redução da dose de um ativo em uma forma farmacêutica pode conduzir a diminuição de efeitos adversos na administração terapêutica de fármacos, incluído o atenolol. Este trabalho desenvolveu comprimidos de liberação prolongada deste fármaco com vistas a desenvolver, futuramente, comprimidos com dose de ataque e redução de quantidade de fármaco na forma farmacêutica.

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 Objetivo geral**

Desenvolvimento e caracterização de comprimidos de liberação prolongada contendo cloridrato de atenolol, além de validação de método analítico para quantificação do ativo nas formulações propostas.

#### **3.2 Objetivos específico**

Desenvolver comprimidos contendo cloridrato de atenolol com objetivo de verificar capacidade de liberação prolongada do ativo.

Validar método analítico para quantificação de cloridrato de atenolol nas formulações propostas.

Caracterizar os comprimidos desenvolvidos de forma físico-química através dos testes de determinação de peso, dureza, friabilidade, índice de hidratação, desintegração, espectrometria na região do infravermelho, calorimetria diferencial

exploratória, difração de raio-X, teor do ativo, uniformidade de doses unitárias e perfil de liberação.

## **4 MATERIAIS**

### **4.1 Validação do método analítico**

Os materiais listados abaixo foram utilizados para a validação do método analítico

Cloridrato de atenolol como substância química de referência adquirida de Sigma-Aldrich®Iceland

Etanol puro, grau HPLC fornecido por Merck (Damstadt, Alemanha)

Espectrofotômetro UV Carry 60 UV-VIS – Agilent (USA)

Micropipetador automático HandyStep – Brand (USA)

Balança analítica Secura 225D – Sartorius (Alemanha)

Filtro de fibra de vidro GF/C – Whatman (USA)

### **4.2 Produção e caracterização dos comprimidos**

O cloridrato de atenolol foi obtido da empresa Deg (São Paulo). Os polímeros etilcelulose (EC) e HPMC (Methocel K15M) com viscosidade nominal de 15000 mPa foram cedidos pela Fundação Ezequiel Dias (FUNED). Todos os solventes utilizados foram de grau analítico e não sofreram purificação prévia à sua utilização. Foram utilizados utensílios inerentes ao laboratório de Tecnologia Farmacêutica e ao Laboratório de Desenvolvimento Analítico da Pharlab Indústria Farmacêutica.

## **PARTE 2 – VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE CLORIDRATO DE ATENOLOL NOS COMPROMIRDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA**

### **5 VALIDAÇÃO ANALÍTICA**

A validação analítica é uma avaliação sistemática de um método por meio de ensaios experimentais de modo a confirmar e fornecer evidências objetivas de que os requisitos específicos para seu uso pretendido são atendidos (BRASIL, 2017).

A validação de métodos analíticos é o processo pelo qual se estabelece, por meio de estudos laboratoriais, que as características de performance do método, também denominadas parâmetros de validação, apresentam os requisitos necessários para aplicação analítica pretendida (USP, 2023)

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 166 de 24 de julho de 2017 é o requisito regulatório utilizado no Brasil para determinar as diretrizes mínimas de uma validação analítica. Esta Resolução se aplica a métodos analíticos empregados em insumos farmacêuticos, medicamentos e produtos biológicos em todas as suas fases de produção.

Para a quantificação do teor de cloridrato de atenolol nos comprimidos de liberação prolongada, foi realizada uma adaptação da metodologia analítica de doseamento de tartarato de metoprolol (comprimidos de liberação prolongada) descrita na Farmacopeia Britânica 2023 (BP, 2023), alterando-se o comprimento de onda utilizado para a medida de absorvância das soluções e o tempo de ultrassom descrito no método. Na seção 5.1 Descrição do Método Analítico estão descritos tanto o método original quanto o método conforme validação.

Por se tratar de um método analítico farmacopeico, descrito em um compêndio oficial aceito pela ANVISA, foi necessária a realização de uma validação parcial do método, que, conforme a RDC 166, abrange os seguintes parâmetros: seletividade, precisão e exatidão.

Porém, durante a produção dos comprimidos de liberação prolongada, foi estabelecido que a cada 90 mg de mistura de pós, 25 mg corresponderiam ao ativo, cloridrato de atenolol. Portanto, a quantidade de ativo presente em cada comprimido,

varia em relação ao peso médio de cada formulação. Para melhor compreensão da quantidade de ativo presente em cada formulação, foi necessária a construção de uma curva de calibração, sendo assim, o parâmetro de linearidade também foi validado durante a validação da metodologia.

Para a avaliação estatística da validação parcial do método analítico, foi utilizado o software estatístico ActionStat licenciado pela empresa Estatcamp. Neste software foram realizadas as avaliações dos parâmetros de linearidade e precisão. Para avaliação do parâmetro de exatidão foi utilizada a aplicação Excel 2013, disponível no Microsoft Windows.

## **5.1 Descrição do método analítico**

### ***5.1.1 Método analítico descrito na Farmacopeia Britânica para tartarato de metoprolol comprimido de liberação prolongada***

Pesar e triturar 20 comprimidos. Pesar quantidade suficiente de pó contendo 75 mg de tartarato de metoprolol, transferir para balão volumétrico de 200 mL e adicionar 150 mL de etanol. Levar o balão volumétrico em ultrassom por 15 minutos, resfriar e completar o volume com etanol. Filtrar o conteúdo do balão em filtro de fibra de vidro, transferir 20 mL do filtrado para balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com etanol.

Preparar uma solução de padrão de tartarato de metoprolol a 0,015% p/v em etanol absoluto.

Realizar a leitura das soluções padrão e amostra em espectrofotômetro ultravioleta em 274 nm de comprimento de onda

### ***5.1.2 Método analítico adaptado para a validação analítica***

Para o preparo da amostra, realizou-se o peso médio de 20 comprimidos de cada formulação, esses comprimidos foram transferidos para um gral de vidro e triturados a pó fino. Foi realizado a pesagem de uma quantidade de pó correspondente a um

peso médio. Transferiu-se a massa pesada para balão de 200 mL, completando-se o volume do balão com o etanol. A amostra então foi levada ao ultrassom por 60 minutos, após arrefecimento, a solução foi filtrada em filtro de fibra de vidro. Da solução filtrada foram pipetados 20 mL e transferidos para balão volumétrico de 50 mL, completando-se o volume com etanol.

A solução padrão do método foi substituída por curvas de calibração. Para a construção das curvas de calibração, foi utilizado o racional de preparo de três soluções estoque e três soluções de leitura. O preparo de cada solução estoque foi realizado pesando-se 25 mg do padrão de cloridrato de atenolol, a massa pesada foi transferida para balão volumétrico de 25 mL. O preparo das soluções de leitura foi realizado conforme a Tabela 3.

**Tabela 3 -Preparo das soluções de leitura para as curvas de calibração**

<i>Solução</i>	<i>Volume pipetado solução estoque (mL)</i>	<i>Balão Volumétrico (mL)</i>	<i>Concentração (mL)</i>
1	1,5	25	0,06
2	2,0	25	0,08
3	2,5	25	0,10
4	3,0	25	0,12
5	3,5	25	0,14
6	4,0	25	0,16

As leituras das soluções amostra e das curvas de calibração foram realizadas em espectrofotômetro ultravioleta (UV) utilizando 275 nm como comprimento de onda, cubeta de quartzo de 10 mm e etanol como branco das leituras.

## **5.2 Parâmetros validados**

### **5.2.1 Seletividade**

A seletividade do método analítico deve ser demonstrada por meio da capacidade do método de identificar ou quantificar o analito de interesse na presença de

componentes que podem estar presentes na amostra, como impurezas, diluentes e componentes da matriz (BRASIL, 2017).

Para a avaliação da seletividade foram realizadas as varreduras das seguintes soluções: diluente (etanol), placebo, padrão nas concentrações de 0,08 mg/mL e 0,10 mg/mL e soluções amostras de cada uma das formulações. As varreduras foram realizadas no espectrofotômetro UV entre 200 e 800 nm

O preparo da solução placebo seguiu o preparo da solução amostra descrita no item 5.1, em relação ao tempo de ultrassom, filtração e pipetagem. A fim de se avaliar a maior interferência dos polímeros, optou-se por realizar a pesagem individual de cada um deles considerando a formulação contendo 50% de cada polímero. Sendo assim, pesou-se 64 mg do polímero etilcelulose e 64 mg do polímero HPMC, ambas pesagens foram transferidas para balão volumétrico de 200 mL e seguiu-se conforme o preparo da solução amostra.

O critério de aceitação da seletividade foi definido como ausência de resposta analítica nos comprimentos de onda de absorção do cloridrato de atenolol para as soluções diluente e placebo. Além disso, as soluções padrão e amostras devem apresentar absorção em comprimentos de onda semelhante.

### **5.2.2 Linearidade**

A linearidade de um método deve ser demonstrada por meio da sua capacidade de obter respostas analíticas diretamente proporcionais a concentração no analito em uma amostra. Uma relação linear deve ser avaliada em toda a faixa estabelecida para o método (BRASIL, 2017).

Conforme disposto no Item 5, durante a produção das formulações, foi estabelecido que a cada 90 mg de mistura de pós, 25 mg corresponderiam ao ativo. A fim de se determinar quanto de cloridrato de atenolol estava presente em cada uma das formulações, foram estabelecidas curvas de linearidade julgando que a quantidade de ativo em cada formulação poderia variar entre 30 mg e 80 mg. Sendo assim, as curvas de linearidade foram construídas com 6 pontos, correspondendo às quantidades de ativo de 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg e 80 mg, respectivamente.

Como a curva de calibração foi utilizada em substituição ao preparo do padrão, para

a avaliação independente da precisão intermediária realizada em um segundo dia por um outro analista, uma nova curva de calibração também foi executada, seguindo os mesmos parâmetros de preparo da primeira.

De acordo com a RDC 166/17 (BRASIL, 2017), as curvas devem conter no mínimo 5 pontos de concentração diferente e devem ser preparadas em triplicada. Sendo, assim foram preparadas 3 soluções estoque a partir da pesagem de 25 mg de cloridrato de atenolol e transferidos para balão volumétrico de 25 mL, resultando em soluções de concentração de 1,0 mg/mL. As diluições para construção das curvas de calibração foram realizadas com auxílio de HandyStep e seguiram o disposto na Tabela 4

**Tabela 4 - Construção das curvas de linearidade para os dias 1 e 2**

<i>Solução</i>	<i>Volume pipetado solução estoque (mL)</i>	<i>Balão Volumétrico (mL)</i>	<i>Concentração (mL)</i>
1	1,5	25	0,06
2	2,0	25	0,08
3	2,5	25	0,10
4	3,0	25	0,12
5	3,5	25	0,14
6	4,0	25	0,16

Os critérios de aceitação foram definidos de acordo com a tabela abaixo

**Tabela 5 - Critérios de aceitação para linearidade**

<i>Parâmetro avaliado</i>	<i>Critério de aceitação</i>
Coeficiente de correlação de Pearson	$\geq 0,990$
Homocedasticidade das variâncias	p-valor $> 0,05$ para variâncias iguais
Significância do coeficiente angular	p-valor $< 0,05$ para coeficiente $\neq 0$
99,9% resíduos padronizados	-3 a 3 desvios padrão

A avaliação de alguns critérios através do p-valor está relacionado ao teste de

hipótese utilizado. Para o teste de homocedasticidade das variâncias estabelece-se como hipótese nula ( $H_0$ ) que as variâncias são iguais, portanto, em uma distribuição normal com 95% de intervalo de confiança, a região de aceitação (p-valor) da hipótese nula está acima de 0,05, ou seja, esta é a região mais provável de obtenção do resultado. O raciocínio contrário é válido para o teste de significância do coeficiente angular, onde  $H_0$  estabelece que o coeficiente é igual 0, porém, para que a linearidade seja válida o coeficiente deve ser diferente de zero, ou seja,  $H_0$  deve ser rejeitada, estando o p-valor menor que 0,05.

### 5.2.3 Precisão

A precisão deve avaliar a proximidade entre os resultados obtidos por meio de ensaios com amostras preparadas conforme descrito no método analítico a ser validado. A precisão deve ser expressa por meio da repetibilidade, da precisão intermediária ou da reprodutibilidade (BRASIL, 2017).

A precisão foi avaliada com o conjunto de dados de precisão do analista 1, repetibilidade, e analista 2, precisão intermediária, realizadas em dias diferentes. Tanto a repetibilidade quanto a precisão intermediária foram realizadas com o preparo de 6 réplicas a 100% da concentração do teste, preparadas individualmente conforme descrito no item 5.1 – Descrição do método analítico.

A precisão foi demonstrada pela dispersão dos resultados, calculando-se o desvio padrão relativo (DPR) das séries de medições do analista 1 (repetibilidade) e analista 2 (precisão intermediária), conforme a fórmula abaixo:

$$DPR\% = \frac{\text{Desvio padrão}}{\text{Média}} \times 100$$

O critério de aceitação para o DPR de cada precisão foi estabelecido como no máximo 2,0%.

Além disso, foi avaliada a equivalência entre os resultados de repetibilidade e precisão intermediária. O teste de equivalência foi empregado a fim de se estabelecer a semelhança entre os dois resultados obtidos (CHAMBERS, *et al*, 2005), garantindo

assim que qualquer diferença obtida não terá relevância prática.

#### 5.2.4 Exatidão

A exatidão de um método analítico deve ser obtida por meio do grau de concordância entre os resultados individuais do método em estudo em relação a um valor aceito como verdadeiro (BRASIL, 2017).

Para a execução da exatidão foi realizada a contaminação da solução placebo com concentrações variando entre 70% e 130%. O racional para estabelecimento do placebo seguiu aquele descrito no item 5.2 Seletividade, considerando o placebo contendo 50% de cada um dos polímeros como o caso de maior interferência. A solução estoque do padrão foi preparada pensando-se, em triplicata, 50 mg do ativo e transferindo-se para balão volumétrico de 50 mL, resultando em uma concentração de 1 mg/mL. Foram realizadas 9 pesagens individuais de 6,4 mg de cada um dos polímeros e transferidas para balão volumétrico de 20 mL, reduzindo-se em 10 vezes o volume final da solução descrita no método analítico, mas mantendo-se a concentração final da solução. As contaminações foram realizadas de acordo com a tabela abaixo.

**Tabela 6 - Preparo da solução estoque da exatidão**

<b>Solução</b>	<b>Volume pipetado solução estoque do ativo (mL)</b>	<b>Balão Volumétrico (mL)</b>	<b>Concentração final (mg/mL)</b>
70%_1	3,43	20	0,172
70%_2	3,43	20	0,172
70%_3	3,43	20	0,172
100%_1	4,90	20	0,245
100%_2	4,90	20	0,245
100%_3	4,90	20	0,245
130%_1	6,37	20	0,319
130%_2	6,37	20	0,319
130%_2	6,37	20	0,319

Após o preparo das soluções anteriores, estas foram levadas ao banho ultrassônico por 60 minutos. Filtradas em filtro de fibra de vidro, das soluções filtradas, foram pipetados 8,05 mL com auxílio de HandyStep para balões volumétricos de 20 mL, resultado em soluções com concentração final conforme a tabela abaixo.

**Tabela 7 - Preparo da solução final da exatidão**

<b>Solução</b>	<b>Volume pipetado solução estoque da amostra (mL)</b>	<b>Balão Volumétrico (mL)</b>	<b>Concentração final (mg/mL)</b>
70%_1	8,05	20	0,069
70%_2	8,05	20	0,069
70%_3	8,05	20	0,069
100%_1	8,05	20	0,098
100%_2	8,05	20	0,098
100%_3	8,05	20	0,098
130%_1	8,05	20	0,128
130%_2	8,05	20	0,128
130%_2	8,05	20	0,128

A avaliação da exatidão foi realizada através da recuperação conforme a fórmula abaixo:

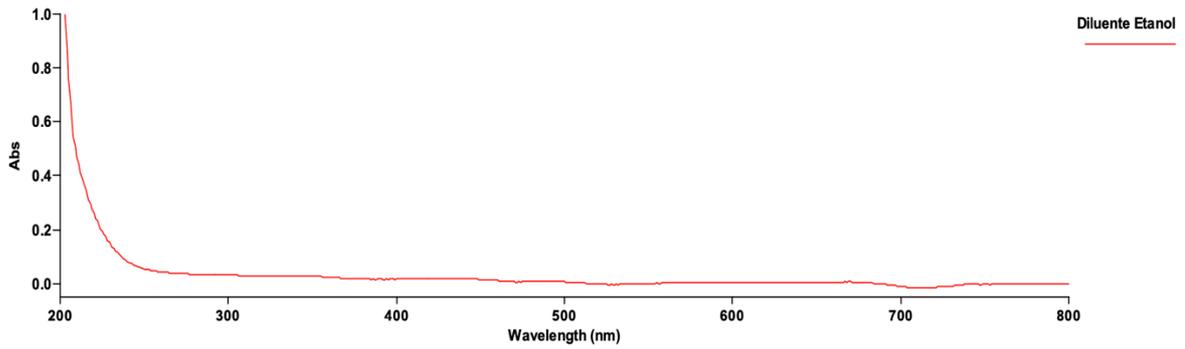
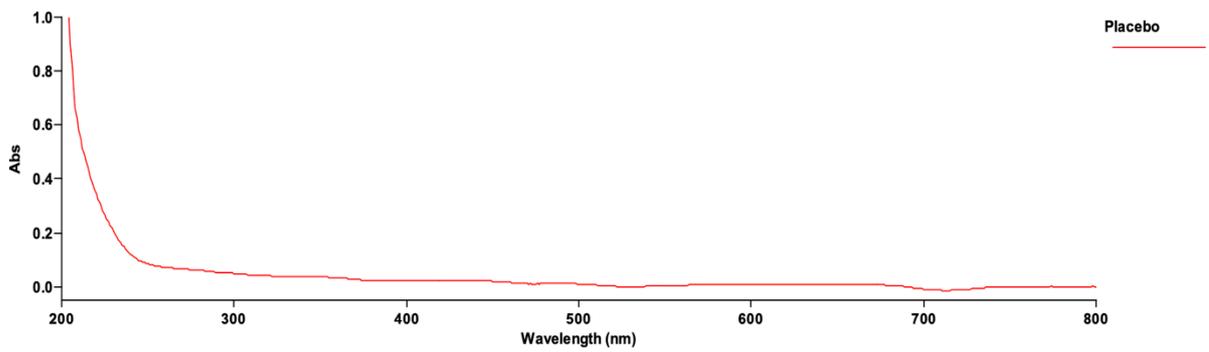
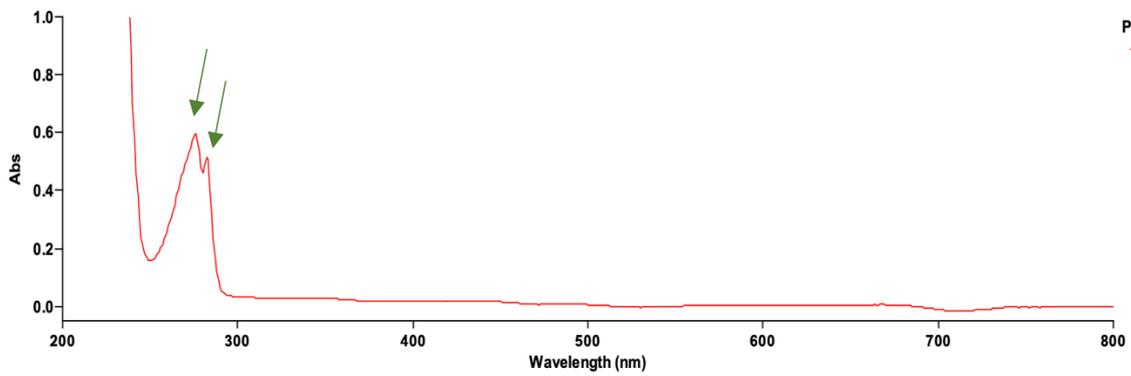
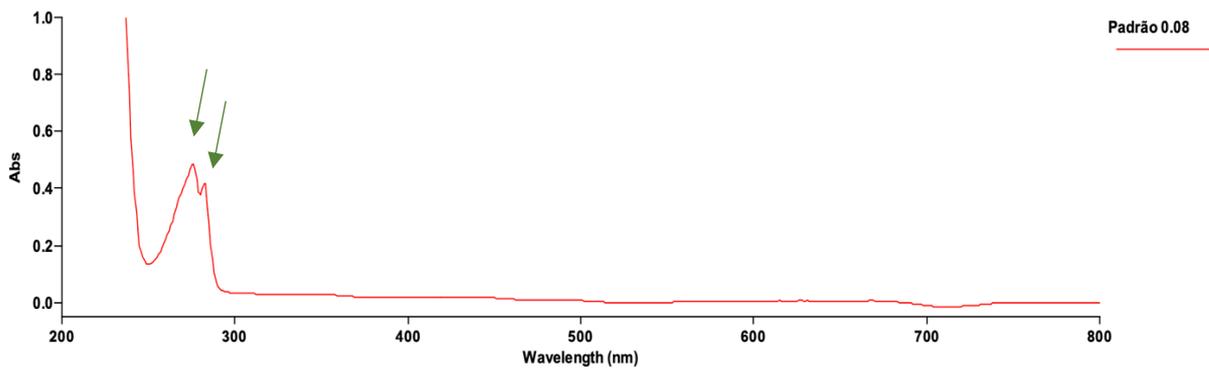
$$\text{Recuperação} = \frac{\text{Conc. obtida}}{\text{Conc. teórica}} \times 100$$

Como critério de aceitação para exatidão foi estabelecida a faixa entre 98% e 102%, além do desvio padrão menor que 2%.

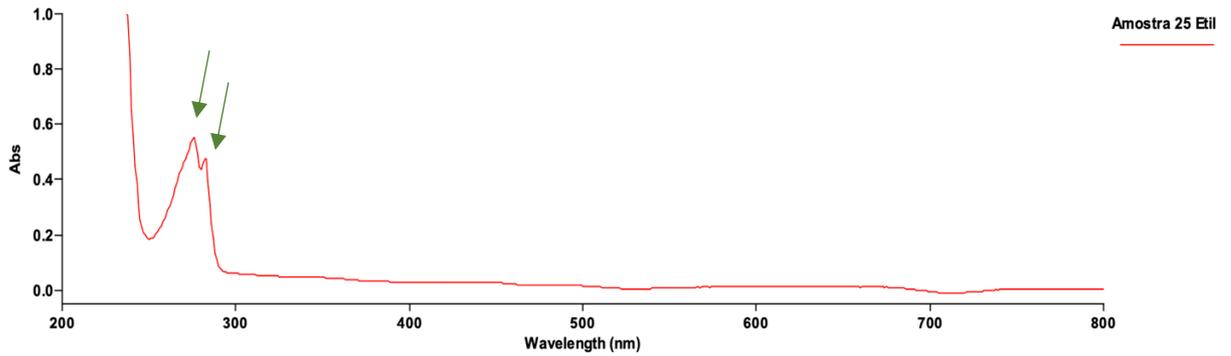
## **5.3 Resultados e Discussão**

### **5.3.1 Seletividade**

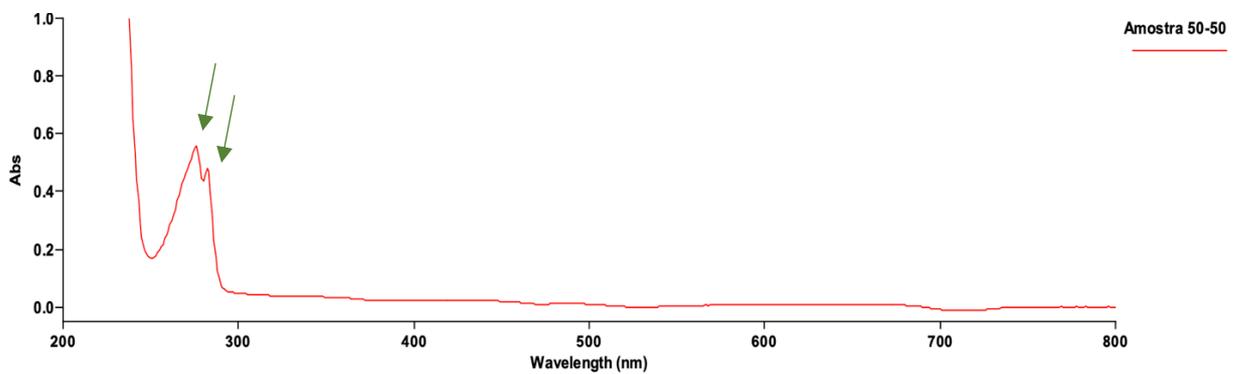
As figuras abaixo representam os espectros de varredura obtidos para as soluções analisadas.

**Figura 10 - Varredura Diluente (Etanol)****Figura 11 – Varredura solução placebo****Figura 12 - Varredura solução padrão 0,10 mg/mL****Figura 13 - Varredura solução padrão 0,08 mg/mL**

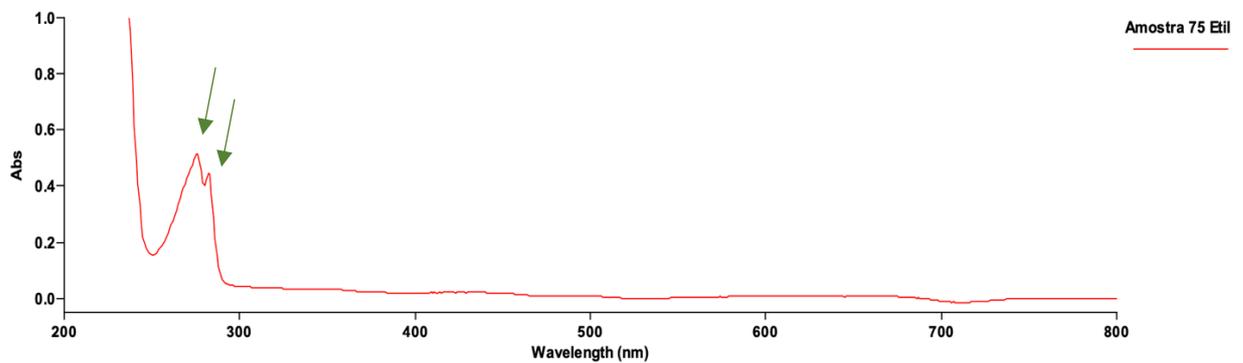
**Figura 14 - Varredura solução amostra 25 Etilcelulose - 75 HPMC**



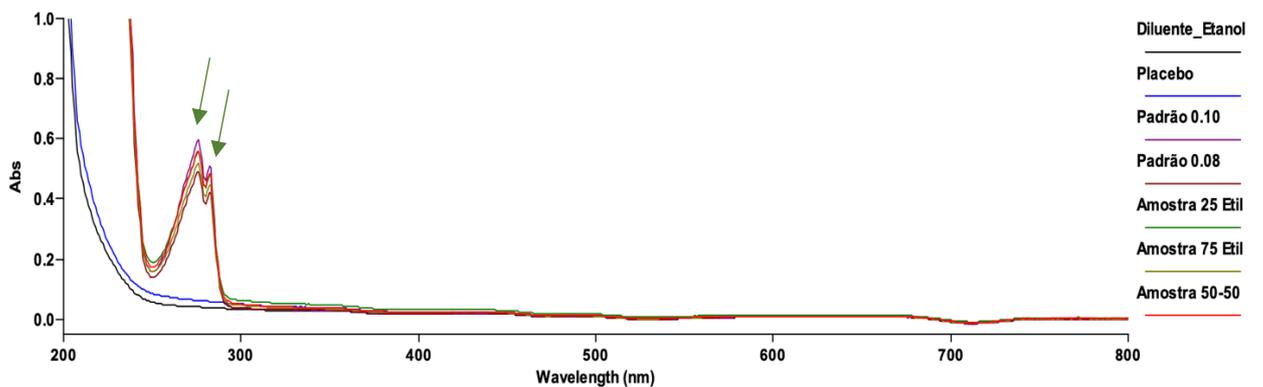
**Figura 15 - Varredura solução amostra 50 Etilcelulose - 50 HPMC**



**Figura 16 - Varredura solução amostra 75 Etilcelulose - 25 HPMC**



**Figura 17 - Sobreposição das varreduras das soluções de seletividade**



As figuras 10 a 16 correspondem às varreduras individuais de cada solução utilizada na seletividade, nestas figuras é possível observar que as soluções diluente e placebo não apresentam absorção nos mesmos comprimentos de onda das soluções padrão e amostras, o que corresponde positivamente ao primeiro critério de aceitação estabelecido para a seletividade, ausência de resposta analítica nos comprimentos de onda de absorção do cloridrato de atenolol para as soluções diluente e placebo. Essa observação é melhor representada na figura 17, onde estão sobrepostas as varreduras de todas as soluções utilizadas. Nesta mesma figura, é possível observar que as soluções amostra e padrão apresentam absorbâncias nos mesmos comprimentos de onda, portanto, cumpre-se assim o segundo critério de aceitação para a seletividade.

De acordo com o teste de identificação B presente na monografia do ativo atenolol, descrita na Farmacopeia Brasileira 6ª edição (BRASIL, 2019), dois máximos de absorção podem ser observados para a molécula, 275 nm e 282 nm, apontados pelas setas em verde nas figuras. Observando-se as varreduras das soluções padrão e amostra, pode-se afirmar que os máximos de absorção coincidem com aqueles descritos na monografia citada, confirmando a presença de atenolol nas formulações e na solução padrão.

A fim de estabelecer uma relação de proporcionalidade entre as soluções padrão, foram realizadas as varreduras das soluções padrão de 0,08 mg/mL e 0,10 mg/mL. A partir da análise da Figura 17 foi possível observar que a solução padrão de concentração maior (0,10 mg/mL) apresenta maior absorvidade nos comprimentos de onda de 275 nm e 282 nm do que a solução de concentração menor (0,08 mg/mL). Essa proporcionalidade será provada no ensaio de linearidade (Item 5.3). Além disso, é possível observar também na Figura 17 as concentrações variáveis de atenolol entre as formulações e que estas concentrações estão entre 0,08 mg/mL e 0,10 mg/mL, esta correlação será estabelecida no ensaio de precisão (Item 5.3.3).

### **5.3.2 Linearidade**

A avaliação dos resultados de linearidade será reportada para as duas curvas contruídas e analisadas, que a partir deste tópico, passam a se chamar linearidade 1

e linearidade 2, representando o primeiro e o segundo dia de análise, respetivamente.

A seguir são apresentadas as absorvâncias obtidas para cada concentração analisada em cada uma das três curvas preparadas, nos 2 dias. A partir desses dados foi possível a construção de um diagrama de dispersão.

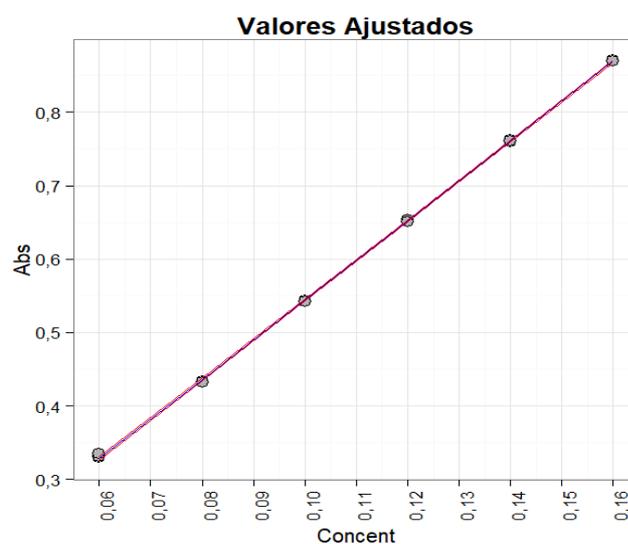
**Tabela 8 - Conjunto de dados para linearidade 1**

<i>Curva</i>	<i>Concentração</i>	<i>Absorvância</i>
1	0.06	0.3296
	0.08	0.4339
	0.10	0.5432
	0.12	0.6523
	0.14	0.7598
	0.16	0.8705
2	0.06	0.3315
	0.08	0.4339
	0.10	0.5432
	0.12	0.6534
	0.14	0.7622
	0.16	0.8712
3	0.06	0.3344
	0.08	0.432
	0.10	0.5421
	0.12	0.6509
	0.14	0.7608
	0.16	0.8695

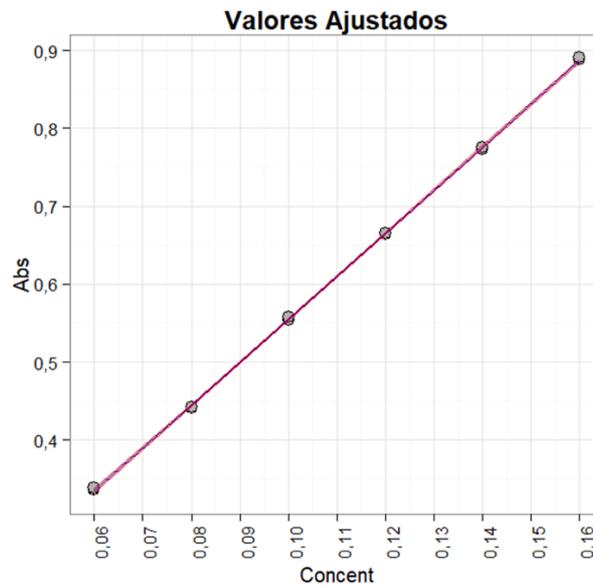
Tabela 9 - Conjunto de dados para linearidade 2

<i>Curva</i>	<i>Concentração</i>	<i>Absorbância</i>
1	0.06	0.3360
	0.08	0.4419
	0.10	0.5562
	0.12	0.6649
	0.14	0.7747
	0.16	0.8882
2	0.06	0.3381
	0.08	0.4415
	0.10	0.5543
	0.12	0.6637
	0.14	0.7730
	0.16	0.8878
3	0.06	0.3389
	0.08	0.4424
	0.10	0.5574
	0.12	0.6659
	0.14	0.7756
	0.16	0.8914

Figura 18 - Diagrama de dispersão dos dados linearidade 1



**Figura 19 - Diagrama de dispersão dos dados linearidade 2**



A equação da reta obtida através da dispersão dos dados foi do tipo  $y = ax + b$

Onde,

$$b = \frac{\sum_{i=1}^n [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

$b$  = Inclinação da reta de mínimos quadrados:

$a$  = Intercepto da reta do mínimo quadrados:  $(a) = \bar{y} - b\bar{x}$

Desta forma, a equação da reta obtida para a linearidade 1 foi:

$$y = 5,4074 x + 0,0038$$

Para linearidade 2 foi:

$$y = 5,5196 x + 0,0035$$

O coeficiente de correlação de Pearson mede o grau de proporcionalidade entre a variável explicativa e a variável resposta. Para ambas as linearidades apresentadas o coeficiente foi de 0,9999.

Para avaliação da homocedasticidade da variância foi realizado o seguinte teste de hipóteses através do teste de Cochran:

$H_0$ : Variâncias dos níveis são iguais;

$H_1$ : Pelo menos uma variância diferente.

Para a linearidade 1 o p-valor obtido foi de 0.1504 no teste de Cochran, para a linearidade 2, 0.7969, conseqüentemente são maiores que 0,05. Com isso, não rejeitamos a hipótese de igualdade das variâncias ao nível de significância de 5%. Logo, temos modelos homocedásticos.

Para avaliar a significância do coeficiente angular, foi utilizado o teste F da ANOVA, com as seguintes hipóteses testadas

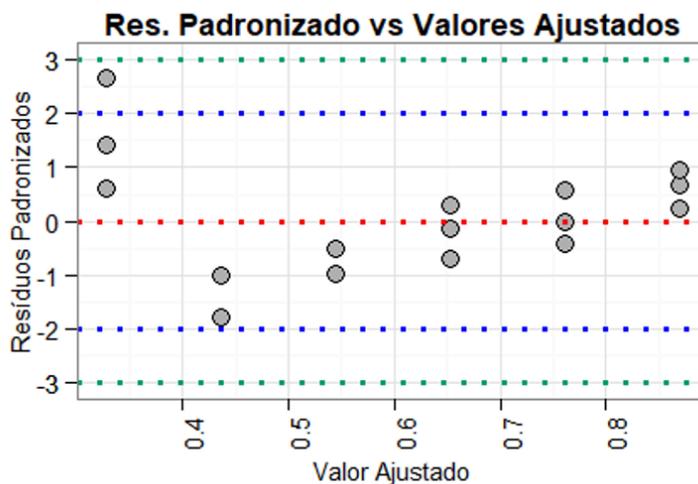
$H_0$ : coeficiente angular igual a zero;

$H_1$ : coeficiente angular diferente de zero.

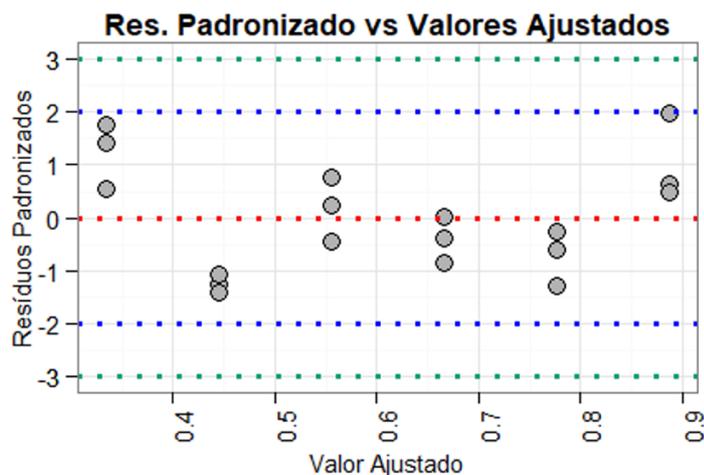
Para a linearidade 1 o p-valor obtido foi  $1,5 \times 10^{-3}$  no teste F da ANOVA, para a linearidade 2,  $1,7 \times 10^{-3}$ , conseqüentemente são menores que 0,05. Com isso, rejeitamos a hipótese nula ao nível de significância de 5%. Sendo assim, estabeleceu-se uma relação linear entre concentração e resposta para as duas linearidades em estudo.

Para a avaliação dos resíduos padronizados, foi elaborado um gráfico de dispersão entre os resíduos padronizados obtidos e os valores ajustados de cada ponto.

**Figura 20 - Resíduos padronizados x Valor ajustado para linearidade dia 1**



**Figura 21 - Resíduos padronizados x Valor ajustado para linearidade dia 2**



A partir da análise das figuras acima, é possível concluir que todos os resíduos estão dentro do especificado, -3 a 3 desvios padrão, para ambas linearidades.

**Tabela 10 - Resumo dos resultados de linearidade**

<i>Parâmetro avaliado</i>	<i>Critério de aceitação</i>	<i>Resultado</i>
Coefficiente de correlação de Pearson – linearidade 1	$\geq 0,990$	0,9999
Coefficiente de correlação de Pearson – linearidade 2	$\geq 0,990$	0,9999
Homocedasticidade das variâncias – linearidade 1	p-valor $> 0,05$ para variâncias iguais	0,1504
Homocedasticidade das variâncias – linearidade 2	p-valor $> 0,05$ para variâncias iguais	0,7969
Significância do coeficiente angular – linearidade 1	p-valor $< 0,05$ para coeficiente $\neq 0$	$1,5 \times 10^{-3}$
Significância do coeficiente angular – linearidade 2	p-valor $< 0,05$ para coeficiente $\neq 0$	$1,7 \times 10^{-3}$
99,9% resíduos padronizados – linearidade 1	-3 a 3 desvios padrão	Nenhum resíduo fora de -3 e 3
99,9% resíduos padronizados – linearidade 2	-3 a 3 desvios padrão	Nenhum resíduo fora de -3 e 3

A partir dos resultados apresentados acima, foi possível concluir que o método é linear, ou seja, apresenta respostas analíticas proporcionais à concentração do analito de interesse.

### 5.3.3 Precisão

Para a obtenção dos resultados de repetibilidade foi utilizada a equação da reta obtida na linearidade 1 e para precisão intermediária a equação da linearidade 2. Os resultados de precisão para as formulações propostas estão apresentados nas tabelas abaixo.

**Tabela 11 - Resultados de precisão para formulação contendo 25 Etilcelulose - 75 HPMC**

<i>Amostra</i>	<i>Analista 1 Dia 1(%)</i>	<i>Analista 2 Dia 2 (%)</i>
1	95,22	94,77
2	95,63	94,73
3	95,75	94,38
4	95,73	94,69
5	95,83	94,09
6	95,93	94,60
Média	95,68	94,54
DPR%	0,26	0,27

**Tabela 12 - Resultados de precisão para formulação contendo 50 Etilcelulose - 50 HPMC**

<i>Amostra</i>	<i>Analista 1 Dia 1(%)</i>	<i>Analista 2 Dia 2 (%)</i>
1	96,88	94,14
2	96,71	94,15
3	96,81	94,88
4	96,24	95,17
5	96,79	94,17
6	96,94	94,36
Média	96,73	94,48
DPR%	0,26	0,47

**Tabela 13 - Resultados de precisão para formulação contendo 75 Etilcelulose - 25 HPMC**

<i>Amostra</i>	<i>Analista 1 Dia 1(%)</i>	<i>Analista 2 Dia 2 (%)</i>
1	94,21	92,54
2	94,25	92,93
3	95,70	93,36
4	94,62	92,97
5	95,48	93,54
6	94,30	92,18
Média	94,76	92,92
DPR%	0,70	0,54

Para a avaliação da equivalência entre os resultados, através do teste de equivalência, testou-se primeiro a relação entre as variâncias dos dois dias através do teste F. As hipóteses testadas foram:

$H_0$ : variância dia 1 = variância dia 2

$H_1$ : variância dia 1  $\neq$  variância dia 2

Para todas as formulações em estudo, o p-valor encontrado no teste F foi maior que

0,05. 0,9150 para a formulação da Tabela 9; 0,2445 para a formulação da Tabela 10 e 0,5657 para a formulação da Tabela 11. Portanto a hipótese nula foi aceita, com isso as variâncias entre os dias e analistas diferentes para todas as formulações foram iguais.

Após a determinação das variâncias iguais, realizou-se o teste de equivalência através do teste t com as seguintes hipóteses:

$$H_0: m_1 - m_2 \leq -d \text{ ou } m_1 - m_2 \geq d$$

$$H_1: -d < m_1 - m_2 < d$$

Onde  $d$  é a diferença que não apresenta relevância prática. Para o método em questão foi estabelecido o intervalo entre -2 e 2 como valor de  $d$ .

Os resultados de p-valor para as 3 formulações obtido no teste t para equivalência encontram-se na tabela abaixo:

**Tabela 14 - Resultados do teste de equivalência para as formulações**

<i>Formulação</i>	<i>p-valor</i>	<i>Hipótese nula (H<sub>0</sub>)</i>
25 Etil – 75 HPMC	$1,02 \times 10^{-3}$	Rejeitada
50 Etil – 50 HPMC	$3,46 \times 10^{-3}$	Rejeitada
75 Etil – 25 HPMC	$5,02 \times 10^{-3}$	Rejeitada

Para todas as formulações o p-valor foi menor que 0,05, portanto a hipótese nula foi rejeitada, com isso escabece-se que a diferença entre médias em cada dia da precisão de cada uma das formulações está dentro do intervalo estabelecido, ou seja, as determinações são equivalentes, não apresentam diferenças relevantes para a prática.

A partir dos resultados apresentados, é possível afirmar que o método em questão é preciso, sendo esta uma verdade para todas as formulações testadas na precisão.

### 5.3.4 Exatidão

Os resultados obtidos para recuperação para as formulações propostas estão apresentados na tabela abaixo.

**Tabela 15 - Resultados do teste de exatidão para as formulações**

<i>Solução</i>	<i>Resposta</i>	<i>Recuperação (%)</i>	<i>Recuperação relativa (%)</i>
70%_1	0,3537	68,84	
70%_2	0,3542	68,94	98,4
70%_3	0,3541	68,92	
100%_1	0,5086	99,31	
100%_2	0,509	99,39	99,4
100%_3	0,5092	99,43	
130%_1	0,6748	132,01	
130%_2	0,6753	132,11	101,5
130%_3	0,6743	131,91	

Os resultados apresentados na tabela acima demonstram que o método apresenta recuperação satisfatória de acordo com os critérios de aceitação estabelecidos. Portanto, o método apresenta-se exato.

## PARTE 3 – PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO PROLONGADA CONTENDO CLORIDRATO DE ATENOLOL

### 6 Métodos

#### 6.1 Preparo dos grânulos

Os granulados de cloridrato de atenolol foram obtidos utilizando método de granulação por via úmida, um processo utilizado na indústria farmacêutica e química para criar grânulos a partir de pós ou partículas finas, através da aglomeração das partículas com o auxílio de líquidos. Foram utilizados na granulação os dois polímeros de escolha para produção de comprimidos de liberação prolongada, etilcelulose e HPMC. A proporção de polímeros utilizada variou de acordo com a formulação a ser produzida, 1:3, 1:1 e 3:1, respectivamente, entre etilcelulose e HPMC. Assim, pesaram-se 10 g de cloridrato de atenolol e as quantidades descritas na tabela abaixo relativas aos polímeros para a produção de 400 comprimidos.

**Tabela 16 - Quantidades pesadas dos polímeros Etilcelulose e HPMC**

<b>Proporção</b>	<b>Peso Etilcelulose (g)</b>	<b>Peso HPMC (g)</b>
1:3	6,5	19,5
1:1	13,0	13,0
3:1	19,5	6,5

Após as pesagens, os pós foram misturados manualmente, com auxílio de tamises e espátulas e, em seguida, umectados com solução de etanol: clorofórmio (5:1 v/v). Após umectação, o material foi passado em tamis com abertura de malha de 9 *mesh* (equivalente a abertura de 4 mm) para obtenção dos granulados úmidos. Em seguida, foi submetido à secagem em estufa de convecção com insuflamento de ar quente à 40 °C. Após secagem, os granulados foram padronizados em granulador vertical com tamis número 2, equivalente a abertura de 2 mm.

### **6.1.1 Controle em processo dos grânulos**

As características físicas determinadas para os grânulos foram densidade ( $\rho_a$ ) aparente e compactada ( $\rho_c$ ) e o ângulo de repouso ( $\theta$ ). Todas as determinações foram feitas em triplicata. Os índices de Carr e de Hausner foram calculados a partir das determinações físicas de densidade aparente e após compactação.

#### **6.1.1.1 Densidade aparente**

A densidade aparente foi determinada utilizando o método I, da USP (USP Online, 2023). Foi empregada balança analítica e proveta graduada de 100 mL, uma massa conhecida dos granulados foi exatamente pesada e logo após transferida para a proveta graduada, verificando o volume preenchido. O procedimento foi realizado em triplicata para cada um dos granulados propostos. A equação abaixo foi utilizada para o cálculo de densidade aparente.

$$\rho_a = m/v$$

Onde  $m$  é a massa pesada em gramas e  $v$  o volume ocupado em mL

#### **6.1.1.2 Densidade compactada**

A densidade compactada foi determinada com o aparato Erweka SMV. A quantidade de granulado pesada e transferida para a proveta para a determinação da densidade aparente foi fixada no aparato e ajustado para realização de 500 batidas, com 100 compactações por minuto durante 5 minutos. Após a realização do teste, o volume preenchido foi verificado e a densidade compactada determinada utilizando a equação abaixo (USP 43, 2019).

$$\rho_c = m/v$$

Onde  $m$  é a massa pesada em gramas e  $v$  o volume ocupado em mL

### 6.1.1.3 Índice de Carr

A compressibilidade de pós ou granulados é determinante para a obtenção de comprimidos homogêneos e sem variação nos testes de determinação de peso e uniformidade de conteúdo (AL-ALI *et al.*, 2021). A utilização de diferentes tipos de materiais durante um processo de compressão pode dificultar a determinação da compressibilidade pois não há padronização no tamanho das partículas (HAO, 2015). A formação de granulados visa diminuir esta dificuldade. O Índice de Carr ( $I_{Carr}$ ) é utilizado para avaliar as características de compactabilidade, compressibilidade e fluidez do pó ou granulado. Este índice é expresso em porcentagem e para ser considerado um granulado com fluxo excelente ou bom, os resultados devem estar entre 10 e 15% (CARR, 1965). Para se calcular o Índice de Carr foi utilizada a seguinte equação:

$$I_{Carr} = (\rho_c - \rho_a) \times 100 / \rho_c$$

Onde  $\rho_c$  é a densidade compactada e  $\rho_a$  a densidade aparente.

### 6.1.1.4 Fator de Hausner

O Fator de Hausner ( $F_{Hausner}$ ) também é utilizado para avaliação das características de compressibilidade e fluidez dos pós e granulados. Quando são encontrados valores menores que 1,18 entende-se que o material possui uma boa compressibilidade e fluidez, já valores maiores que 1,34 demonstram que o material possui um fluxo ruim. Valores entre 1,26 e 1,34 indicam que é necessário a adição de matérias-primas que auxiliem no escoamento do material (HAUSNER, 1967). A equação utilizada para cálculo do Fator de Hausner é descrita como:

$$F_{Hausner} = \rho_c / \rho_a$$

Onde  $\rho_c$  é a densidade compactada e  $\rho_a$  a densidade aparente.

### 6.1.1.5 Ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi determinado pelo método de ângulo de repouso drenado,

utilizando um funil com tamanho de abertura de 10 cm, suspenso por um anel de ferro com mufa fixado a uma haste universal com 3 cm de distância do topo do cone formado (USP Online, 2023)).

O ângulo de repouso ( $\theta$ ) foi calculado utilizando as seguintes expressões matemáticas:

$$\operatorname{tg}(\theta) = h/r$$

$$\operatorname{arctg}(\theta) = \operatorname{tg}^{-1}$$

$$\theta = \operatorname{arctg}(\theta)$$

Onde  $\operatorname{tg}$  é a tangente do ângulo;  $h$  a altura do cone;  $r$  o raio do cone;  $\operatorname{arctg}$  o arco tangente do ângulo

## **6.2 Produção dos comprimidos de liberação prolongada**

Os comprimidos foram obtidos em compressora rotativa Piccola, equipada com punções de 6,5 mm, com pressão de 3 Kgf (30 Newtons) e com velocidade de 10 rpm (100 compressões/minuto). O granulado previamente preparado para cada uma das formulações em estudo foi colocado no alimentador para a produção dos comprimidos.

### **6.2.1 Controle em processo dos comprimidos de liberação prolongada**

As características físicas de controle em processo para os comprimidos foram determinação de peso, dureza, diâmetro, espessura e a friabilidade

#### **6.2.1.1 Determinação de peso**

A determinação de peso foi feita conforme estabelecido pela F.Bras. 6ª Ed Para realizar o teste, determinou-se que as formulações se tratam de comprimidos sem revestimento. Assim, pesou-se, individualmente, 20 comprimidos e determinou-se o peso médio de cada formulação. O critério de aceitação, considerando que o peso médio estava entre 80 e 250 mg, foi de um limite de variação de  $\pm 7,5\%$  do peso médio. Tolerou-se, no máximo, duas unidades fora deste limite especificado e

nenhuma ficou acima ou abaixo do dobro da porcentagem indicada. (Farmacopeia Brasileira 6º edição, volume I, p. 60, 2022; USP Online, 2023).

#### **6.2.1.2 Dureza, Espessura e Diâmetro**

Para determinar a dureza, a espessura e o diâmetro foram utilizados 10 comprimidos de cada formulação, o aparelho Erweka TBH30 foi utilizado para as medições. Todos os comprimidos foram orientados da mesma maneira e observado a possibilidade de variação de processo (Farmacopeia Brasileira 6º edição, volume I, p. 66, 2022; USP Online, 2023, cap. 1271).

#### **6.2.1.3 Friabilidade**

Foram submetidos 20 comprimidos de cada formulação, devido aos comprimidos apresentarem peso médio menor que 650 mg. Os comprimidos foram pesados e levados ao friabilômetro da Ethik, a 25 rotações por minuto (rpm), durante 4 minutos. Após terminado o número de rotações, os 20 comprimidos foram pesados novamente e a diferença determinada em porcentagem. Como critério de aceitação, a perda deve ser menor que 1,5 % em relação ao peso inicial (Farmacopeia Brasileira 6º edição, volume I, p.68, 2022).

#### **6.2.2 Caracterização dos comprimidos**

Após a produção dos comprimidos de liberação prolongada, os mesmos foram caracterizados frente aos testes de índice de hidratação dos polímeros, desintegração, espectrometria na região do infravermelho, difração de raio-X, calorimetria diferencial exploratória, teor dos comprimidos, uniformidade de dose unitária e perfil de liberação das formulações.

### 6.2.2.1 Índice de hidratação dos poliméricos

O índice de hidratação dos polímeros foi calculado em triplicata para cada uma das formulações estudadas. A amostra referente a cada um dos comprimidos teve seu peso inicial determinado e foi transferida para em um béquer contendo 200 mL de HCL 0,1 M. O mesmo comprimido foi pesado em intervalos de tempos determinados, a diferença de peso foi determinada e calculada o índice de hidratação dos polímeros em porcentagem (PATIL, *et al.*, 2017, MONEGHINI, *et al.*, 1999).

O índice de hidratação do polímero foi calculado utilizando a seguinte expressão matemática:

$$SI = \frac{W_t - W_o}{W_o} \times 100$$

Onde SI é o índice de hidratação,  $W_t$  é o peso dos comprimidos durante o teste e  $W_o$  o peso dos comprimidos antes do teste.

### 6.2.2.2 Desintegração

O teste de desintegração possibilita verificar se comprimidos e cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado. Como os comprimidos produzidos são previstos para terem uma liberação diferenciada da chamada liberação convencional, o teste de desintegração não se aplicaria a eles, pois, um dos mecanismos prováveis para liberação do fármaco pode estar relacionado à dificuldade de desintegração da própria forma farmacêutica planejada. A fim de caracterizar os comprimidos produzidos, o teste foi realizado a fim de se analisar o resultado dos mesmos quando submetido a este teste farmacopeico.

Para a realização do teste, foram utilizados seis comprimidos de cada formulação, cada comprimido foi inserido em um dos orifícios do cilindro presente no desintegrador Ethik, o meio utilizado foi ácido clorídrico (HCl) 0,1 M (molar) a  $37 \pm 2$  °C. Os comprimidos então foram observados durante 30 minutos.

### **6.2.2.3 Espectrometria na região do infravermelho**

Os comprimidos de liberação modificada contendo o fármaco, os polímeros isolados e o ativo foram analisados por espectrometria na região do infravermelho para avaliação e caracterização das alterações moleculares decorrentes do processo de produção e da capacidade de incorporação do fármaco nos comprimidos. Para a análise dos materiais, os comprimidos foram triturados a pó fino, com o auxílio de gral e pistilo, e, os pós obtidos, bem como os polímeros e o ativo isolados foram avaliados diretamente em espectrômetro Perkin Elmer Spectrum 110 pelo método de atenuância refletida (ATR-FTIR).

### **6.2.2.4 Calorimetria diferencial exploratória e termogravimetria**

O comportamento térmico das amostras foi avaliado por meio de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG). As curvas DSC e TG foram obtidas em analisador térmico simultâneo modelo NETZSCH STA 449F3 Nevio em cadinho de alumina de 85 mL, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 60 mL.min<sup>-1</sup> e razão de aquecimento de 10K.min<sup>-1</sup>. As amostras foram submetidas à um ciclo de aquecimento de 30°C a 400 °C. Utilizou-se cadinho de alumínio fechado e massa de amostra entre 12 mg e 15 mg.

### **6.2.2.5 Difração de raio-X**

A difração de raios-X permite o estudo estrutura cristalina dos materiais utilizados na formulação. Isso é importante para entender como os compostos ativos estão incorporados na matriz e como a estrutura do material pode afetar a taxa e o mecanismo de liberação.

Os materiais desenvolvidos foram analisados por difração de raios-X pelo equipamento Difratorômetro Bruker D8 Discovery, utilizando-se radiação monocromática de um tubo com anodo de cobre acoplado a um monocromador Johansson para Ka1 operando em 40kV e 40mA, configuração Bragg-Brentano  $\theta$ - $2\theta$ , detector unidimensional LynxeyeÒ, intervalo de  $2\theta$  de 2° a 70°, com passo de 0,01°.

As amostras foram mantidas em rotação de 15 rpm durante a medida.

#### **6.2.2.6 Teor dos comprimidos**

Para determinar o teor de fármaco nos comprimidos, a metodologia descrita na Farmacopeia Britânica (BP 2023) foi aplicada com adaptações, conforme descrito no item 5.1 – Descrição do método analítico. Assim, para cada formulação, foram pesados e pulverizados 20 comprimidos e transferido, quantitativamente, pó equivalente a um peso médio do comprimido para um balão volumétrico de 200 mL, completando o volume do balão com etanol absoluto, homogeneizou-se. O balão foi colocado em ultrassom por 60 min, posteriormente a amostra foi filtrada em filtro de fibra de vidro. Foram pipetados 20 mL do filtrado e transferido para balão volumétrico de 50 mL, completando o volume com etanol.

As soluções obtidas foram lidas em espectrofotômetro UV em comprimento de onda de 275 nm. Curvas de calibração foram preparadas com o padrão do ativo. O teor do ativo foi determinado a partir das leituras obtidas na amostra e na curva de calibração. Esta determinação foi feita de acordo com as análises de precisão por repetibilidade descrita na validação do método, Parte 2 deste trabalho.

#### **6.2.2.7 Uniformidade de dose unitária**

A uniformidade de dose unitária foi realizada pela variação de peso dos comprimidos de cada formulação, uma vez que eles apresentaram quantidade de ativo maior que 25 mg, correspondendo a mais de 25% do peso médio das formulações.

Foram utilizados 10 comprimidos para a realização do teste, estes comprimidos foram pesados e os seus respectivos pesos foram apontados. Foi calculado o Xi para a variação de peso de acordo com a fórmula presente na F.Bras. 6ª Ed. Calculado o Xi médio e o teor em mg para cada comprimido, logo em seguida foi calculado o Valor de Aceitação (VA), e comparado com L1 fornecido pela própria farmacopeia (Farmacopeia Brasileira 6ª edição, volume I, p. 73).

O Xi assim como o VA foram calculados utilizando as seguintes expressões

matemáticas:

$$X_i = p_i \times A/P$$

$$VA = |M - \bar{X}| + ks$$

Onde  $x_i$  é a quantidade individual estimada,  $p_i$  é o peso individual para as unidades testadas,  $A$  é a quantidade de componente ativo expressa no doseamento descrita em porcentagem declarada e  $p$  é o peso médio das unidades utilizadas.

$M$  é o valor de referência preconizado na F.Bras. 6ª Ed,  $K$  o valor tabelado para amostra pela F.Bras. 6ª Ed, e  $s$  o desvio padrão da amostra

#### **6.2.2.8 Perfil de liberação das formulações**

Para a condução do perfil de liberação das formulações estudadas, foi utilizado dissolutor Agilent 708-DS, configurado com aparato de dissolução do tipo pá, 50 rpm de rotação, 900 mL de meio de dissolução, essas condições são citadas em artigos com as condições mais brandas para avaliação do perfil de liberação de formulações de liberação prolongada (PATIL *et al*, 2017; CUADRADO *et al*, 2002). Os meios de dissolução utilizados foram HCl 0,1 M pH 1,2 e tampão fosfato de potássio pH 6,8, preparados conforme descrito no capítulo 7.4 da F. Bras 6ª ed. A escolha dos meios está relacionada com a faixa de pH fisiológico, portanto, a intenção foi verificar o comportamento das formulações em diferentes pHs que simulam o pH do trato gastrointestinal.

O processo de obtenção do perfil de liberação foi realizado com 6 comprimidos de cada formulação em cada um dos dois meios, portanto, foram obtidos 6 perfis de liberação. A execução dos testes se deu pela adição do meio em 6 cubas de dissolução, aquecimento do meio até 37 °C, soltura dos comprimidos nas cubas. Os comprimidos foram apoiados por um *sinker* de dissolução, conforme figura abaixo, a fim de evitar que a hidrodinâmica do meio provocasse movimentações nos comprimidos que pudesse potencializar a liberação do ativo.

Os tempos de coleta utilizados para verificação do perfil de liberação foram iguais para

os dois meios testados e seguiram o disposto na Tabela 17. As amostras foram obtidas por coleta automática e analisadas em espectrofotômetro UV em 275 nm como comprimento de onda, utilizando-se cada um dos meios de dissolução como zero do equipamento.

**Figura 22 – Utilização de *sinker* para teste de perfil de liberação das formulações**



**Tabela 17 - Tempos de coleta dos perfis de liberação**

<b><i>Meio de dissolução</i></b>	<b><i>Tempos de coleta (horas)</i></b>
HCl 0,1 M pH 1,2	1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24
Tampão fosfato pH 6,8	1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24

## **7 Resultados**

Os comprimidos foram produzidos contendo proporções variáveis dos polímeros em estudo. A primeira formulação apresentou 25% do polímero etilcelulose e 75% de HPMC, a segunda 50% de cada um dos polímeros e a terceira 75% de etilcelulose e 25% de HPMC. Estas formulações passaram a ser tratadas neste trabalho como A, B e C, respectivamente.

## 7.1 Resultados do controle em processo dos grânulos

### 7.1.1 Densidade aparente e densidade compactadas

A tabela abaixo apresenta os resultados dos testes de densidade aparente e compactada dos grânulos das formulações A, B e C, realizados em triplicata.

**Tabela 18 - Resultados de densidade aparente e compactada das formulações A, B e C**

<i>Formulação</i>	<i>Densidade aparente (g/mL)</i>	<i>Densidade compactada (g/mL)</i>
A	0,450 ± 0,006	0,488 ± 0,008
B	0,429 ± 0,003	0,466 ± 0,003
C	0,424 ± 0,007	0,472 ± 0,004

A densidade dos granulados pode influenciar a compressibilidade dos materiais e, inclusive, a dissolução do fármaco. Grânulos densos e duros, com menos friabilidade podem necessitar de mais força de compressão do que aqueles menos densos. Assim, a determinação das densidades do granel pode orientar sobre a força de compressão a ser utilizada. A densidade aparente é aquela obtida antes da compactação do granel quando submetido ao aparelho de determinação de densidade. É também chamada de densidade aerada ou solta. Por outro lado, a densidade compactada é aquela determinada após o granel ser submetido ao aparelho de determinação de densidade.

Os valores obtidos para os testes de densidade aparente e compactada são valiosos indicadores do comportamento do pó ou granulado durante o processo de fabricação. A densidade aparente fornece informações importantes sobre a fluidez do material e a densidade compactada permite avaliar sua capacidade de compactação durante o processo de compressão (VASILENKO *et al.*, 2013).

### 7.1.2 Índice de Carr

Formas de correlacionar a compressibilidade com a densidade de pós e granulados têm sido descritas na literatura (LACHMAN, 2015). A densidade antes e após a submissão da amostra de pós ou granulados contribuem para a transformação

destes dados em índices de compressibilidade. Um dos índices utilizados é o índice de Carr.

Este método, como dito anteriormente, avalia, por intermédio da utilização de valores obtidos para densidade aparente e compactada, a previsão da compressibilidade de pós e granulados. Esta correlação é feita pois como o teste envolve volumes de materiais antes e após batidas para compactação em aparelho de determinação de densidade de pós e granulados (LACHMAN, 2015; PRISTA, 2008). Quando há um menor volume após as batidas, ou seja, maior densidade, a compressibilidade é maior do material submetido ao teste.

Os dados encontrados para o índice de Carr das formulações em estudos estão dispostos na tabela abaixo.

**Tabela 19 - Resultados de índice de Carr para as formulações A, B e C**

<i>Formulação</i>	<i>Índice de Carr (%)</i>
A	7,79
B	8,62
C	10,17

No desenvolvimento das formulações deste trabalho, o índice de Carr obtido foi inferior a 10% para as formulações A e B, já para a formulação C, este índice foi um pouco acima de 10%. Assim, considerando o dado encontrado, correlacionando-os com classificação apresentada por Kaleem e colaboradores (2020), os granulados das formulações A e B apresentam fluidez excelente e da formulação C fluidez boa.

### **7.1.3 Fator de Hausner**

O fator de Hausner é outra ferramenta aplicada para avaliação da fluidez de materiais e normalmente é utilizada em conjunto com o índice de Carr (JUAREZ-ENRIQUEZ *et al.*, 2022). Ele foi calculado conforme fórmula do item 6.1.1.4. Os dados de densidade utilizados foram os mesmos obtidos do item 7.1.1.

Os valores encontrados para o fator de Hausner para os granulados das três formulações estão dispostos na tabela abaixo.

**Tabela 20 - Resultados para fator de Hausner para as formulações A, B e C**

<i>Formulação</i>	<i>Fator de Hausner</i>
A	1,08
B	1,09
C	1,11

Avaliando-se os dados obtidos para fator de Hausner e índice de Carr, sabe-se que, empiricamente, valores de fator de Hauser e índice de Carr, respectivamente, acima de 1,22 e de 18%, tem-se que a fluidez do pó ou granulado em estudo pode ser considerada pobre. Já quando esses valores são abaixo de 1,18 e 15%, a fluidez do material pode ser considerada boa (HAO, 2015)

Este fato é importante durante o processo de compressão pois o enchimento correto com a quantidade de material adequada da matriz de compressão é dependente da densidade do material sólido para se acomodar em seu interior. Materiais pouco densos ocupam um volume maior podendo não encher a matriz de compressão adequadamente e, conseqüentemente, gerar desvios no lote produzido por não conformidade em relação aos testes de determinação de peso e uniformidade de conteúdo.

#### **7.1.4 Ângulo de repouso**

Os resultados para o teste de ângulo de repouso dos grânulos das formulações encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 21 - Resultados de ângulo de repouso para as formulações A, B e C

<i>Formulação</i>	<i>Altura (h) (cm)</i>	<i>Raio (r) (cm)</i>	<i>Ângulo de repouso (<math>\theta</math>) (graus)</i>
A	2,7 $\pm$ 0,1	4,41 $\pm$ 0,14	31,76 $\pm$ 0,74
B	2,3 $\pm$ 0,1	4,73 $\pm$ 0,35	26,31 $\pm$ 1,79
C	2,9 $\pm$ 0,0	4,32 $\pm$ 0,74	34,60 $\pm$ 1,46

A determinação do ângulo de repouso possibilita, em conjunto com os demais testes, prever um comportamento de fluxo dos pós ou granulados para o interior da matriz de compressão. Valores obtidos menores do que 30 graus indicam, normalmente, um escoamento fácil do material enquanto que ângulos superiores a 40 graus indicam escoamento difícil do material durante o processo de produção. Considerando o valor encontrado para os grânulos das 3 formulações, os granulados produzidos encontram-se mais próximos do valor relativo a um bom fluxo de escoamento do material do que um fluxo ruim.

## 7.2 Resultados do controle em processo dos comprimidos de liberação prolongada

### 7.2.1 Determinação de peso

O teste de determinação de peso, ou peso médio (PM), demonstra a uniformidade de massa durante o processo produtivo. Assim, verifica-se se há um enchimento homogêneo da matriz de compressão devido ao escoamento adequado do granulado ou pó durante a fabricação dos comprimidos. A determinação de peso dos comprimidos seguiu conforme determinado pela F. Bras.6º Ed. Foi utilizado uma balança analítica marca Sartorius, modelo 225 D.

Para todos os comprimidos testados o critério de aceitação foi uma variação de  $\pm 7,5$  % em relação ao peso médio obtido, visto que o peso médio encontrado está entre 80 mg e 250 mg. (F.Bras. 6ª Ed., 2023) Os resultados encontrados para o teste encontram-se nas tabelas abaixo.

Tabela 22 – Determinação de peso das formulações A, B e C

Unidade	Formulação A		Formulação B		Formulação C	
	Peso (mg)	Percentual em relação ao PM (%)	Peso (mg)	Percentual em relação ao PM (%)	Peso (mg)	Percentual em relação ao PM (%)
1	162	-5	172	-3	161	-3
2	175	3	174	-2	170	3
3	164	-4	178	1	167	1
4	165	-3	168	-5	169	2
5	169	-1	184	4	165	0
6	174	2	177	0	168	1
7	173	2	180	2	158	-4
8	175	3	178	1	167	1
9	178	5	161	-9	165	-1
10	170	0	189	7	161	-3
11	165	-3	171	-3	165	0
12	167	-2	168	-5	167	1
13	164	-4	183	4	157	-5
14	176	3	182	3	168	1
15	172	1	183	4	166	0
16	170	0	179	1	169	2
17	166	-2	166	-6	165	-1
18	171	1	182	3	169	2
19	168	-1	178	1	169	2
20	177	4	178	1	164	-1
<b>Peso Médio</b>	170		177		166	
<b>Máximo</b>	178		189		170	
<b>Mínimo</b>	162		161		157	
<b>Desvio</b>	5		7		4	

Considerando os dados obtidos, apenas um comprimido da formulação B apresentou diferença maior que o especificado, porém, de acordo com o critério de aceitação da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, até duas unidades podem estar fora do limite especificado, neste caso, 7,5%. Portanto, todos os comprimidos apresentaram porcentagem de diferença em relação ao peso médio dentro do valor especificado de e dos critérios de aceitação. Este dado demonstra que há homogeneidade de massa dos comprimidos produzidos para todas as formulações.

Durante a produção dos comprimidos de liberação prolongada, foi estabelecido que a cada 90 mg de mistura de pós, 25 mg corresponderiam ao ativo, cloridrato de atenolol. Portanto, a quantidade de ativo teórica presente em cada comprimido, varia em relação ao peso médio de cada formulação. Assim, temos que cada um dos comprimidos apresenta uma quantidade teórica variada de ativo na formulação, esta quantidade foi obtida por regra de três simples, conforme equação abaixo e os resultados estão dispostos na Tabela 23

$$\begin{array}{l} 90 \text{ mg} \text{ _____} \quad 25 \text{ mg ativo} \\ PM \text{ _____} \quad X \text{ mg ativo} \end{array}$$

**Tabela 23 - Quantidade teórica de cloridrato de atenolol por formulação**

<b>Formulação</b>	<b>Peso médio (mg)</b>	<b>Quantidade teórica de ativo (mg)</b>
A	170	47
B	177	49
C	166	46

### **7.2.2 Dureza, espessura e diâmetro**

A dureza de um comprimido é a força longitudinal capaz de quebrar esta forma farmacêutica e é um indicativo da coesividade das partículas durante o processo de compressão. Sua relação com a pressão utilizada pode ser medida em maquinário próprio com células de carga. Este trabalho utilizou para a obtenção dos comprimidos um valor para pressão de 30 kgf. Portanto, a relação permitida de

análise, considerando uma pressão constante, pode ser feita com a coesão das partículas. A dureza é um teste de resistência mecânica e é considerado um teste oficial da Farmacopeia Brasileira 6ª Edição, porém o resultado é avaliado somente como informativo.

Por outro lado, a espessura e o diâmetro, não são testes farmacopeicos e são obtidos a fim de contribuir para o restante do desenvolvimento dos medicamentos. Os dados obtidos para diâmetro ou a espessura são considerados para a escolha do tamanho das células de um blíster, por exemplo, na embalagem primária de um medicamento.

Neste trabalho a dureza, espessura e diâmetro dos comprimidos testados foram adquiridos para caracterização dos mesmos, tendo como objetivo verificar se as punções e as matrizes não estão com falhas, por exemplo. O desvio padrão também foi calculado.

Nas tabelas abaixo estão demonstrados todos os dados referentes a estas grandezas utilizadas para caracterização dos comprimidos.

**Tabela 24 - Dados de Dureza, Espessura e Diâmetro para os comprimidos da formulação A**

<i>Formulação A</i>			
<i>Unidade</i>	<i>Dureza</i>	<i>Espessura</i>	<i>Diâmetro</i>
1	49	4,39	6,48
2	50	4,31	6,43
3	51	4,60	6,50
4	47	4,36	6,44
5	60	4,48	6,49
6	56	4,35	6,44
7	50	4,50	6,45
8	49	4,39	6,45
9	50	4,30	6,43
10	62	4,39	6,46
Média ± DP	52 ± 5	4,41 ± 0,09	6,47 ± 0,02

Tabela 25 - Dados de Dureza, Espessura e Diâmetro para os comprimidos da formulação B

<i>Formulação B</i>			
<i>Unidade</i>	<i>Dureza</i>	<i>Espessura</i>	<i>Diâmetro</i>
1	59	6,51	4,83
2	39	6,51	4,63
3	59	6,49	4,76
4	64	6,49	4,66
5	62	6,5	4,73
6	64	6,49	4,81
7	64	6,5	4,68
8	47	6,54	4,57
9	56	6,51	4,61
10	68	6,49	4,72
Média $\pm$ DP	68 $\pm$ 8	6,54 $\pm$ 0,02	4,83 $\pm$ 0,09

Tabela 26 - Dados de Dureza, Espessura e Diâmetro para os comprimidos da formulação C

<i>Formulação C</i>			
<i>Unidade</i>	<i>Dureza</i>	<i>Espessura</i>	<i>Diâmetro</i>
1	63	6,45	4,94
2	59	6,49	4,86
3	57	6,50	4,79
4	62	6,48	4,89
5	55	6,49	5,03
6	70	6,49	5,07
7	52	6,49	4,92
8	53	6,49	4,81
9	50	6,32	5,03
10	56	6,48	4,74
Média $\pm$ DP	70 $\pm$ 6	6,50 $\pm$ 0,05	5,07 $\pm$ 0,11

### 7.2.3 Friabilidade

Assim como a dureza, a friabilidade é um teste considerado oficial e também avalia a resistência mecânica dos comprimidos à abrasão quando submetidos à ação mecânica em um friabilômetro (F. Bras. 6ª Ed., 2022).

O teste foi realizado com 20 unidades da quantidade total produzida de cada uma das formulações em estudo e a perda após o processo de análise realizado verificada. A Farmacopeia Brasileira 6ª Edição preconiza que para este teste a perda após a análise deve ser menor ou igual a 1,5 % de seu peso. Os resultados obtidos encontram-se na tabela abaixo, estando todos em conformidade com o especificado na literatura.

**Tabela 27 - Resultados de friabilidade para as formulações A, B e C**

<i>Formulação</i>	<i>Friabilidade</i>
A	0,19
B	0,12
C	0,50

## 7.3 Resultados da caracterização dos comprimidos

### 7.3.1 Índice de hidratação dos polímeros

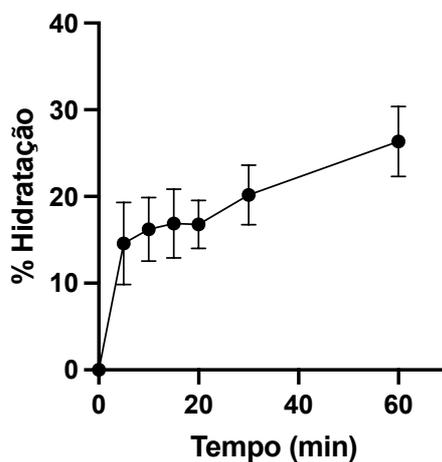
O teste é feito para medir a hidratação do sistema desenvolvido mediante o influxo de água do meio externo para o interior desta estrutura e verificar se o dispositivo mantém ou não sua integridade física. A quantidade de água que entra no sistema é proporcional a capacidade deste em interagir, por intermédio de interações do tipo ligação de hidrogênio entre o solvente e a rede polimérica. Assim, caso se tenha em um dispositivo uma rede polimérica muito bem estabelecida, coesa, forte, haverá menos influxo para o interior do dispositivo. O contrário pode acontecer caso a rede polimérica apresente características fracas para sua manutenção (HERMANS et al., 2014).

O comportamento do índice de hidratação em comprimidos de liberação controlada é uma característica fundamental para garantir a liberação do ativo a partir da matriz

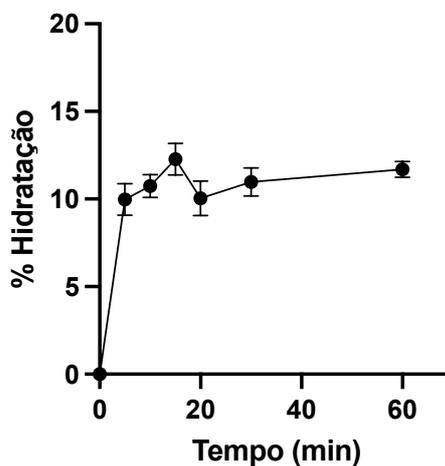
polimérica. Comprimidos compostos por HPMC possivelmente constroem uma camada de gel quando eles entram em contato com fluidos *in vitro* ou *in vivo*. Esta camada de gel é a facilitadora da liberação do ativo e, conseqüentemente, a reguladora do perfil de liberação (ARSHAD et al, 2019).

As propriedades de intumescimento foram avaliadas por intermédio da determinação da porcentagem de hidratação para cada uma das formulações em estudo. Os resultados obtidos para a porcentagem de hidratação estão apresentados nos Gráficos 1, 2 e 3

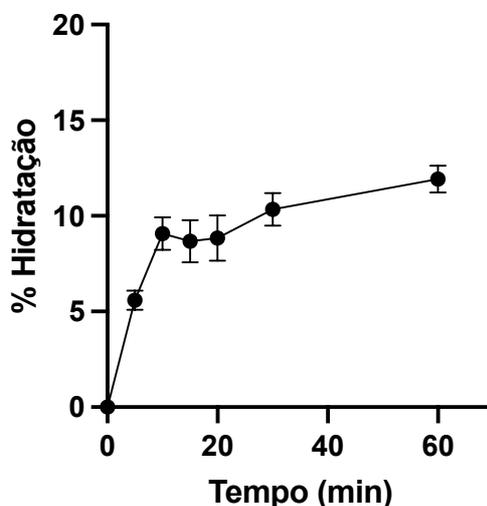
**Gráfico 1 - Porcentagem de hidratação do comprimido formulação A, 25% Etilcelulose-75%HPMC**



**Gráfico 2 - Porcentagem de hidratação do comprimido formulação B, 50%Etilcelulose-50%HPMC**



**Gráfico 3 - Porcentagem de hidratação do comprimido formulação C, 75%Etilcelulose-25%HPMC**



A partir dos resultados apresentados nos gráficos acima, observa-se que as formulações A, B e C apresentaram índice de hidratação após 60 minutos de, aproximadamente, 35%, 14% e 12%, respectivamente. É possível observar que o índice de hidratação dos comprimidos reduz à medida que a proporção de HPMC também é reduzida.

Portanto, a formulação A apresenta o maior índice de hidratação entre as 3 formulações, aproximadamente 35% em 60 minutos. Isso porque esta é constituída por 75% de HPMC, o polímero mais hidrofílico, capaz de absorver mais água do meio. Este comportamento também foi relatado por Arshad e colaboradores (2019), onde comprimidos contendo concentrações crescentes de HPMC e carbopol, polímeros hidrofílicos, foram preparados separadamente, portanto, os resultados do estudo apontam que quanto maior a proporção de polímeros hidrofílicos na formulação, maior será o índice de hidratação desta.

Em outro estudo conduzido por Lopes e colaboradores (2005), foi observado que em comprimidos com elevadas concentrações de HPMC a formação de uma camada gelatinosa é favorecida, elevando o índice de hidratação da fórmula. Já em concentrações menores deste polímero, a camada se forma de maneira menos eficiente, determinando menores índices. Este comportamento é semelhante ao observado nas formulações A, B e C.

### 7.3.2 Desintegração

Conforme mencionado o item 6.2.2.2, o teste de desintegração não é aplicável ao tipo de formulação a qual os comprimidos foram produzidos, liberação prolongada, pois, um dos mecanismos prováveis para liberação do fármaco pode estar relacionado à dificuldade de desintegração da própria forma farmacêutica planejada. Portanto, o teste tem apenas caráter investigativo, a fim de se verificar o comportamento dos comprimidos durante o teste de desintegração.

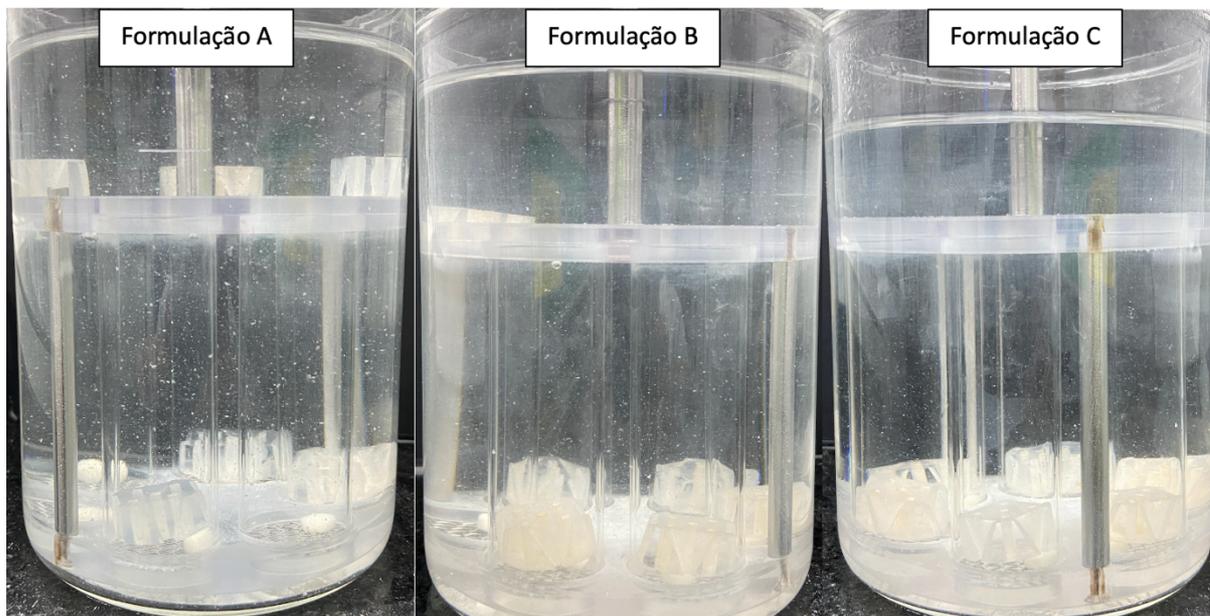
Os comprimidos das formulações A, B e C foram submetidos ao desintegrador contendo HCl 0,1 M e analisados após 30 minutos de teste. O resultado obtido foi comprimido não desintegrado, conforme esperado, com isso, optou-se por caracterizar os comprimidos e o meio do teste por fotografia, disposta a diante.

**Figura 23 - Comportamento dos comprimidos após 30 minutos de desintegração**



Nesta figura é possível observar que os comprimidos permanecem com suas estruturas, relativamente intactas após a realização do teste de 30 minutos de desintegração. É possível identificar em partes dos comprimidos, principalmente nas bordas, que há um início da cessão de material para o meio, demonstrando partes irregulares, sugestivas do processo de desintegração.

Observando a Figura 25, onde os meios de desintegração estão representados, pode-se observar que a cessão de material para o meio apresenta uma relação, onde a cessão em A é maior que em B, que por sua vez é maior que C.

**Figura 24 - Cessão de partículas após desintegração**

A diferença observada é a quantidade de pontos brancos dispersos no meio. Esta diferença está diretamente relacionada com a quantidade do polímero mais hidrofílico presente na formulação, HPMC. Isso ocorre porque o tamanho da matriz contendo mais polímero hidrofílico aumenta à medida em que este polímero se hidrata e intumescce (WYPYCH e ANDREAZZA, 2011). A quantidade de HPMC presente nas formulações é decrescente de A para C, com isso, o comprimido A tem maior potencial de hidratação, o que pôde ser verificado no item 7.3.1 Assim, ao final dos 30 minutos do teste de desintegração, A estará mais hidratado, cedendo mais partículas para o meio de desintegração que B e C, que têm menor quantidade desse polímero.

### **7.3.3 Espectrometria na região do infravermelho**

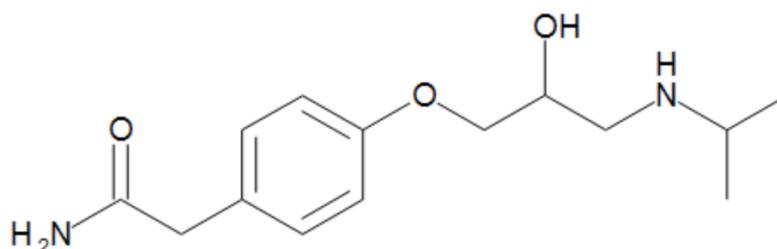
A espectrofotometria de absorção na região do infravermelho é um ensaio de identificação por excelência, sendo capaz de diferenciar substâncias com diferenças estruturais. Das três regiões do infravermelho (próximo, médio e distante), a região compreendida entre 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  (infravermelho médio) é a mais empregada para fins de identificação (BRASIL, 2019).

Quase todos os compostos com ligações covalentes, orgânicas ou inorgânicas,

absorvem várias frequências da radiação eletromagnética na região infravermelha do espectro eletromagnético. A espectrometria de absorção na região do infravermelho (IV) é uma técnica relativamente simples, rápida, não destrutiva, com alta precisão, e requer uma mínima preparação de amostra (WOOD *et al.*, 1998). A radiação nesta faixa de energia corresponde à faixa que abrange as frequências vibracionais de alongamento e flexão das ligações (MOVASAGHI *et al.*, 2008; DAWAR *et al.*, 2010)

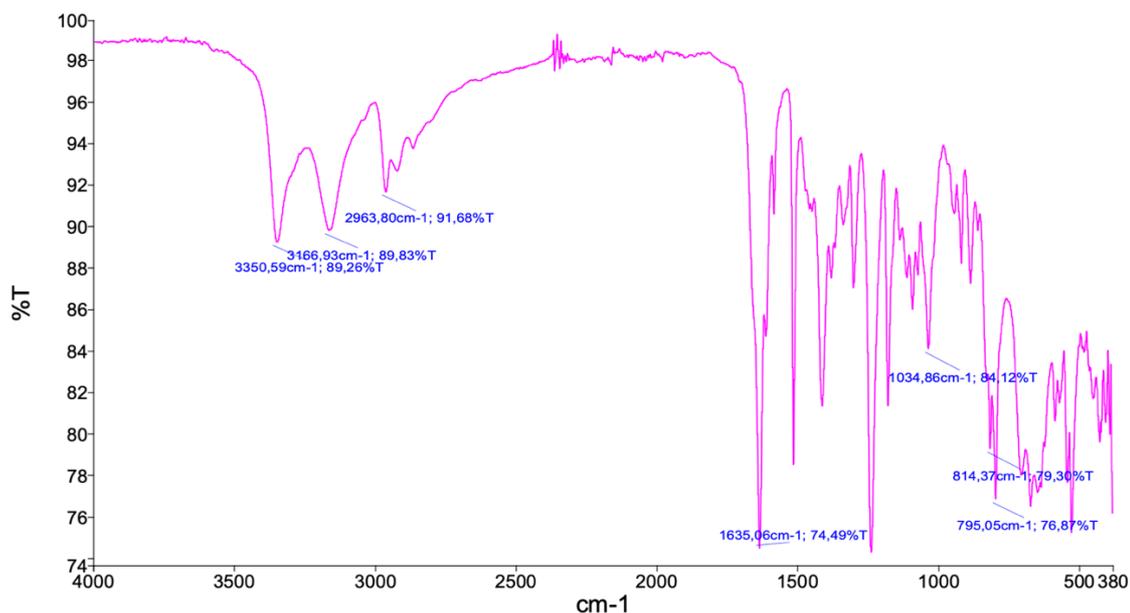
A utilização desta técnica permite a identificação de possíveis interações entre as substâncias que compõe as formulações propostas. O fármaco utilizado neste trabalho, atenolol, apresenta grupos funcionais capazes de interagir com os polímeros utilizados na produção dos comprimidos. (Figura 26).

**Figura 25 – Atenolol estrutura molecular**



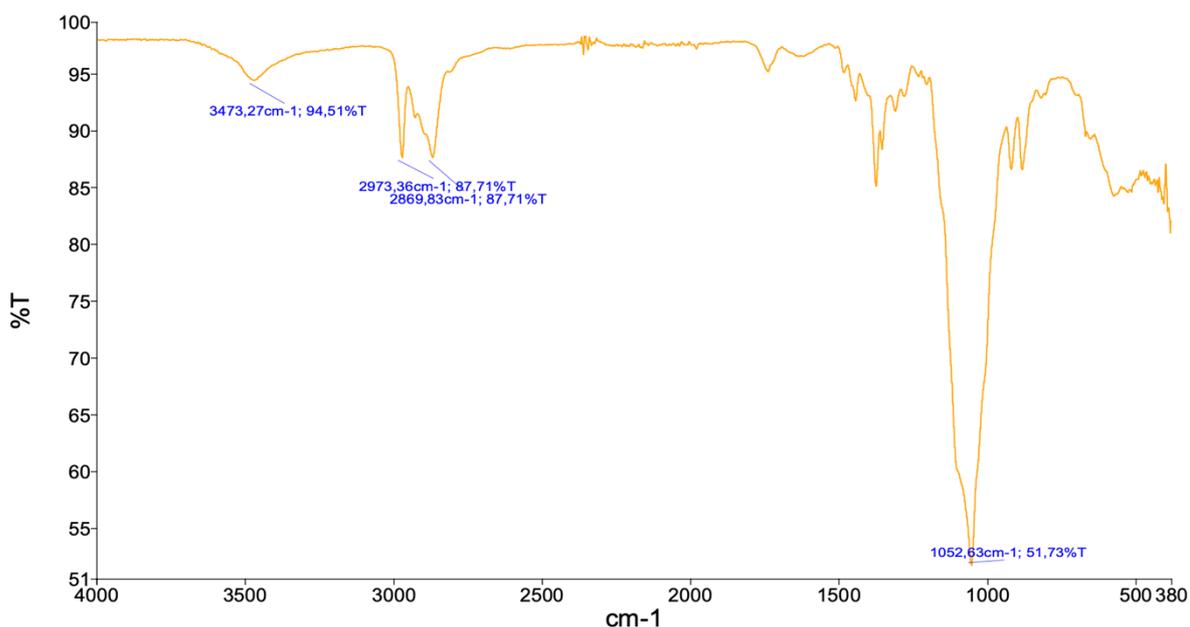
As figuras 27 a 29 apresentam os espectros de absorção do infravermelho para o ativo e os polímeros separados.

**Figura 26 - Espectro infravermelho para atenolol isolado**



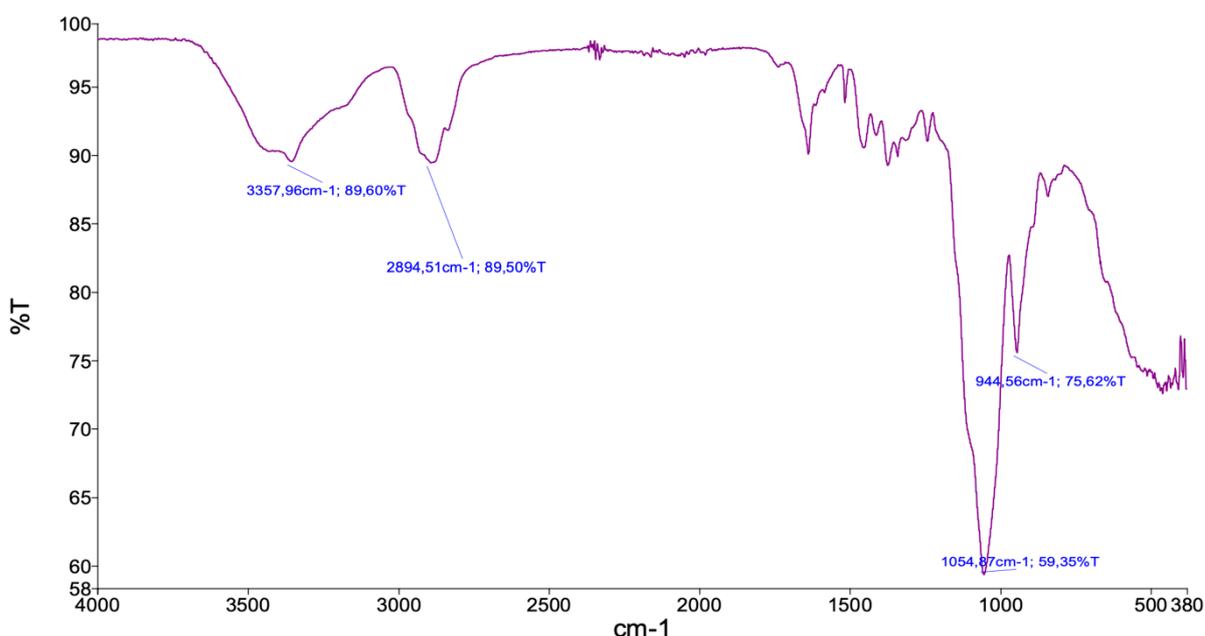
Neste figura foi possível observar as bandas características do fármaco destacando-se, estiramento assimétrico em  $3350.59\text{ cm}^{-1}$  (N—H do grupo  $\text{NH}_2$ ), estiramento simétrico em  $3166.93\text{ cm}^{-1}$  (N—H do grupo  $\text{NH}_2$ ), estiramento assimétrico em  $2963.80\text{ cm}^{-1}$  (C—H do grupo  $\text{CH}_3$ ), estiramento assimétrico  $1635.06\text{ cm}^{-1}$  (C=O do grupo amida), estiramento em  $1034.86\text{ cm}^{-1}$  (C—O), deformação angular em  $814.37$  e  $795.05\text{ cm}^{-1}$  (C—H do anel benzênico) (ROJEK *et al.*, 2015; COZAR *et al.*, 2010; FIORENTIN, 2014).

**Figura 27 - Espectro infravermelho para polímero etilcelulose isolado**



O espectro no infravermelho da etilcelulose apresenta as bandas esperadas, como as de estiramento de ligação OH das hidroxilas terminais do polímero em  $3473,27\text{ cm}^{-1}$ , as bandas em  $2973,36\text{ cm}^{-1}$  e  $2869,83\text{ cm}^{-1}$  de estiramento da ligação C-H dos grupos etila, além da banda do estiramento das ligações C-O-C em  $1052.63\text{ cm}^{-1}$  (THAPA *et al.*, 2018).

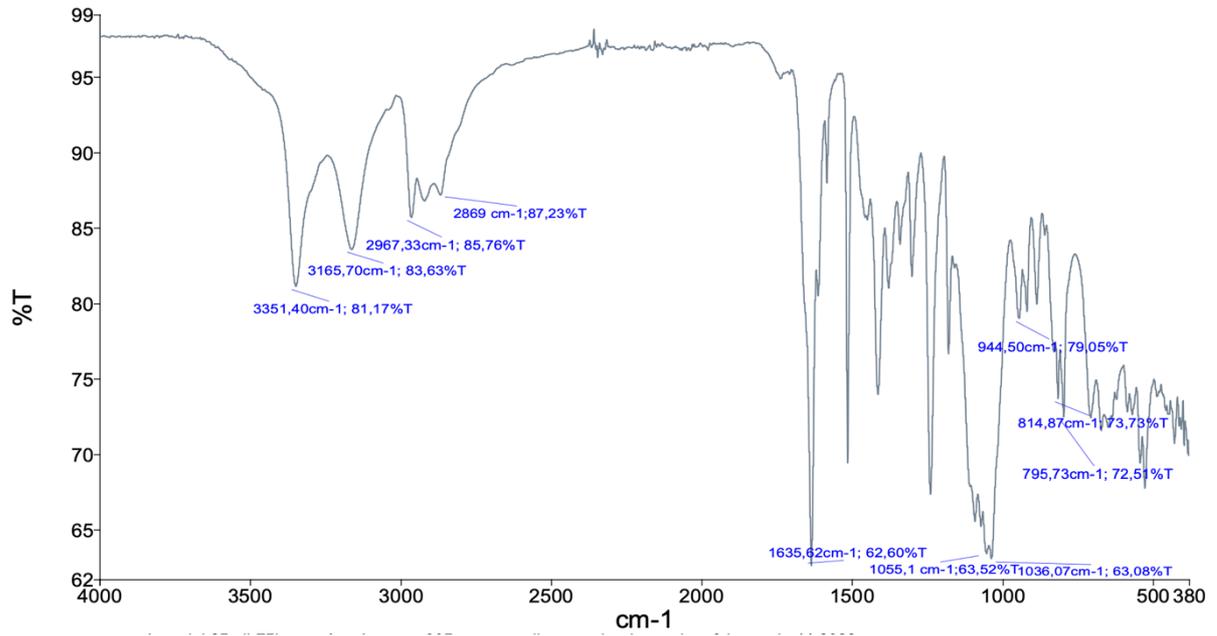
**Figura 28 - Espectro infravermelho para o polímero HPMC isolado**



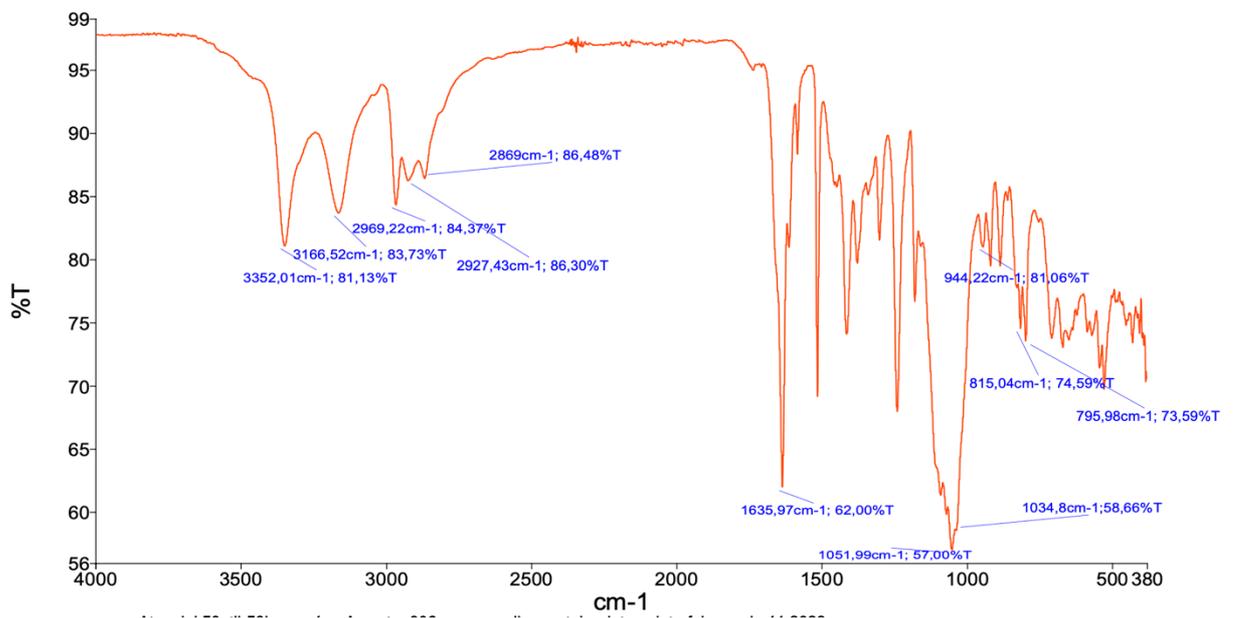
O espectro do HPMC apresenta as bandas características do polímero. Em  $3357.96\text{ cm}^{-1}$  as bandas das hidroxilas terminais e também da hidroxila dos grupos hidroxipropil. Observam-se bandas em  $2894,51\text{ cm}^{-1}$  referentes aos grupos substituintes alquila e em  $1054,87\text{ cm}^{-1}$ , as bandas de estiramento C-O-C do polímero (AKINOSHO, *et al.*, 2013). Além da banda em  $944,56\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao anel piranosídico (YU *et al.*, 2020).

Considerando a aquisição dos espectros e a determinação das principais bandas relativas aos grupos funcionais do atenolol e dos polímeros, procedeu-se à aquisição do espectro das formulações. Assim, os espectros apresentados nas Figuras 30 a 32 corresponde aos comprimidos e foi obtido com o intuito de verificar se houve ou não indicativos de instabilidade entre estas substâncias durante o processo de produção.

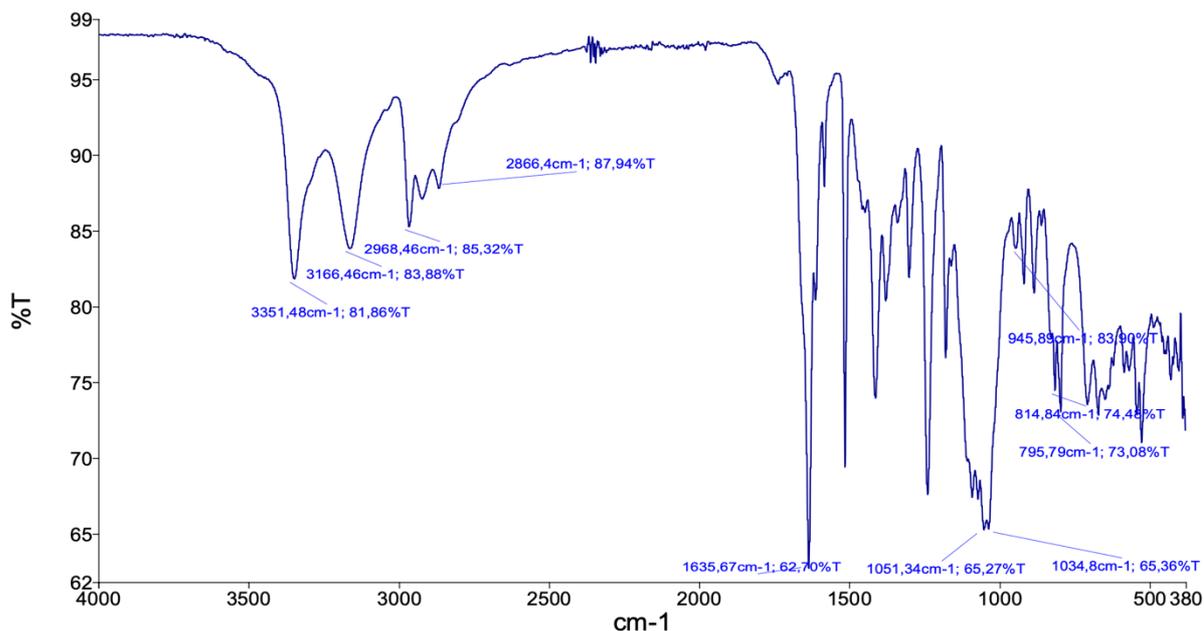
**Figura 29 - Espectro infravermelho para formulação A**



**Figura 30 - Espectro infravermelho para formulação B**



**Figura 31 - Espectro infravermelho para formulação C**



As bandas observadas no espectro das formulações, são condizentes com as bandas destas substâncias isoladas. Por exemplo, a banda correspondente ao estiramento assimétrico da carbonila no atenolol em  $1635\text{ cm}^{-1}$ , presente em todos os espectros das formulações. Esta observação permite concluir que como não houve formação de nenhuma nova banda nos espectros ou modificação de bandas existentes, as substâncias apresentam compatibilidade.

A utilização de HPMC e atenolol em uma mesma formulação já foi descrita anteriormente por Vazquez e colaboradores (1996), os dados apresentados pelos pesquisadores permitem concluir que não houve incompatibilidade entre este polímero e o atenolol. Anepu e colaboradores realizaram o desenvolvimento de comprimidos de atenolol para retenção gástrica, também com o polímero HPMC e realizaram, para caracterização do sistema, a espectrometria no infravermelho. Neste caso, também não foi observado nenhuma incompatibilidade entre o fármaco e o polímero.

Com relação às incompatibilidades entre o atenolol e a etilcelulose, Polshettiwar, em artigo relatando desenvolvimento de comprimidos não erodíveis com diferentes polímeros não relatou incompatibilidades entre o atenolol e a etilcelulose. Portanto, os dados encontrados no presente trabalho encontram similaridade com aqueles descritos na literatura.

Além das observações apontadas acima, é possível verificar a proporcionalidade dos polímeros em cada formulação. Tomando como base a banda em  $944,56\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao anel piranosídico do polímero HPMC observada em alta amplitude no espectro isolado deste polímero, esta banda passa a ter amplitudes variadas nas formulações. Por exemplo, na formulação A, onde está a maior proporção de HPMC, 75%, a banda apresenta uma maior amplitude. Ao se reduzir a proporção deste polímero nas formulações B e C, a amplitude da banda também diminui, ou seja, há uma correlação entre esta banda e a proporção de HPMC em cada uma das formulações testadas.

As bandas referentes ao estiramento da ligação C-O no atenolol e C-O-C nos polímeros, respectivamente,  $1034\text{ cm}^{-1}$  e  $1054\text{ cm}^{-1}$ , estão presentes nos espectros das amostras, ratificando a interação entres os constituintes das formulações. A primeira banda, no atenolol isolado, apresenta transmitância próximo de 80%, já nos espectros das formulações a transmitância desta banda diminui para valores próximos daqueles encontrados para a banda  $1054\text{ cm}^{-1}$  nos polímeros isolados.

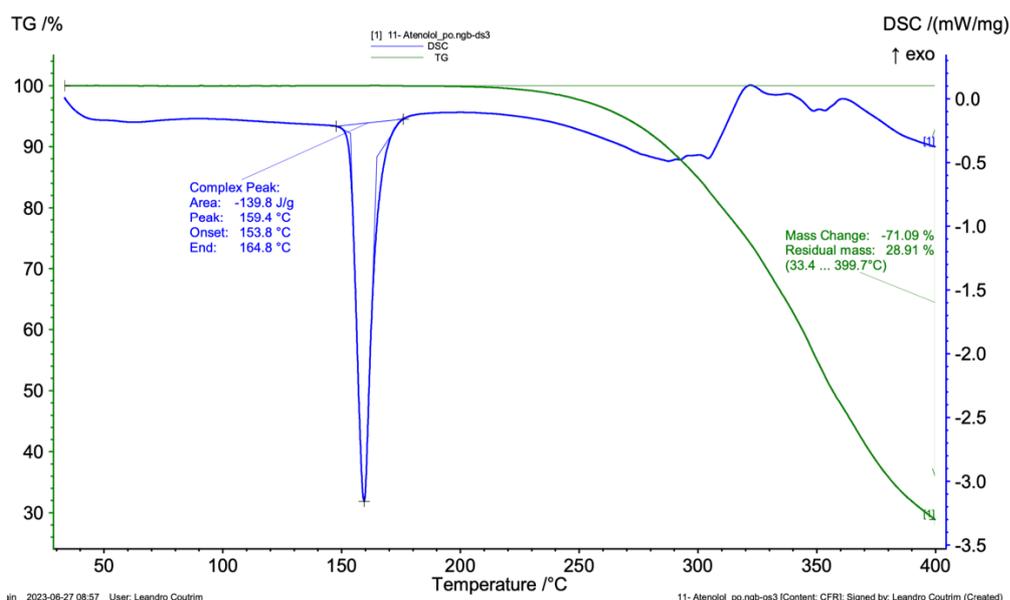
#### **7.3.4 Calorimetria Diferencial Exploratória e Termogravimetria**

As análises térmicas, DSC e TG, de produtos farmacêuticos vem sendo rotineiramente usada como método de triagem para interações de excipientes, determinações de pureza, quantificação de componentes voláteis e para caracterização de excipientes e insumos farmacêuticos ativos (PYRAMIDES *et al.*, 1995). Tem-se que a técnica é um método possível para determinar a modificação estrutural das moléculas de uma substância quando a ela se associa a outras substâncias, bem como eventos térmicos relacionados à estrutura da linha cristalina dos componentes da formulação e aqueles relacionados à sua integridade térmica (CESAR *et al.*, 2019). Somado a isto, tem-se que é uma das abordagens mais eficazes para estudar a interação física entre ativo e matriz de uma mistura (ZHAO *et al.*, 2017)

As amostras das formulações A, B e C, assim como o ativo e os polímeros isolados foram submetidas a técnica, com intuito de caracteriza-las com relação aos eventos térmicos existentes. Os resultados foram organizados em gráfico único, para cada amostra. As curvas de DSC (azul) e TG (verde) estão sobrepostas para

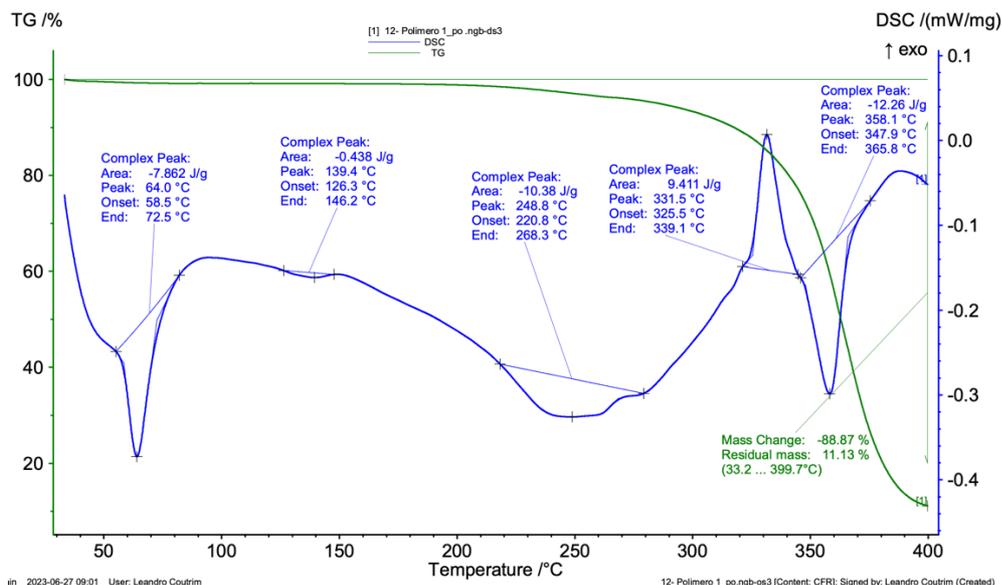
adequada visualização dos fenômenos térmicos. Para cada amostra foram inseridas em detalhe, após as curvas de aquecimento correspondentes, fotos ilustrativas do aspecto das amostras diante do respectivo tratamento térmico.

**Figura 32 - Comportamento térmico cloridrato de atenolol**



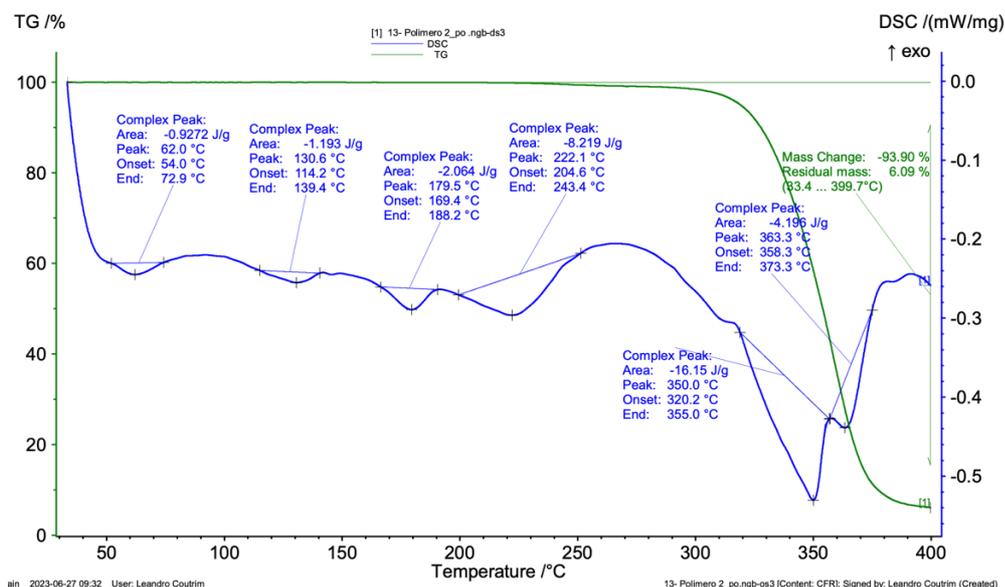
A Figura 33 apresenta os resultados de DSC e TG para o ativo em estudo, cloridrato de atenolol. Na curva de DSC, azul, é possível observar um pico exotérmico afinado em 159°C, que corresponde ao ponto de fusão do ativo. No trabalho de Pyramides e colaboradores (1995), um pico de mesmo formato, próximo a 153°C foi encontrado e também relacionado ao ponto de fusão de cloridrato de atenolol. Portanto, é possível garantir que o pico encontrado no presente trabalho, refere-se ao ativo em estudo. A curva de TG, verde, mostra uma perda de massa iniciando próximo a 250°C e finalizando em 390°C, correspondente à degradação térmica do ativo com perda de massa de 70% aproximadamente.

Figura 33 - Comportamento térmico HPMC



A Figura 34 apresenta as curvas de DSC e TG para o polímero HPMC, em azul e verde, respectivamente. A curva de DSC apresenta alguns picos exotérmicos e exotérmicos, como pico característico do polímero, temos o pico exotérmico em 64°C, este pico também é descrito por Mashru e colaboradores (2005), onde foi realizado DSC de HPMC puro e um pico próximo a 70°C foi observado, este pico apresentou uma entalpia de -4,59 J/g. Assim, pode-se considerar este primeiro pico exotérmico como característico do polímero. O evento de perda de amassa registrado pela curva de TG se inicia próximo a 200°C com perda de massa de aproximadamente 89%.

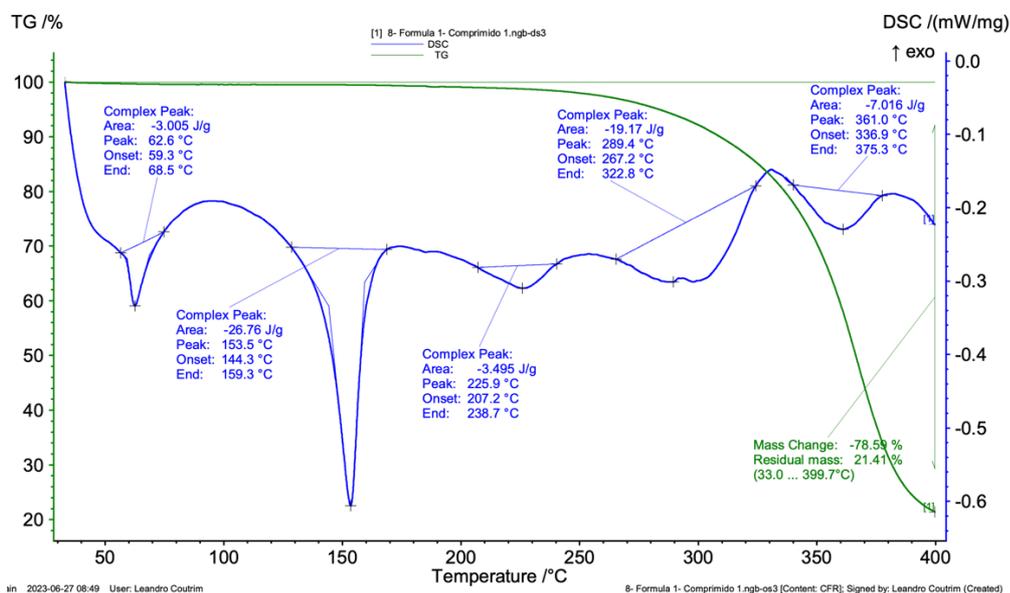
Figura 34 - Comportamento térmico etilcelulose



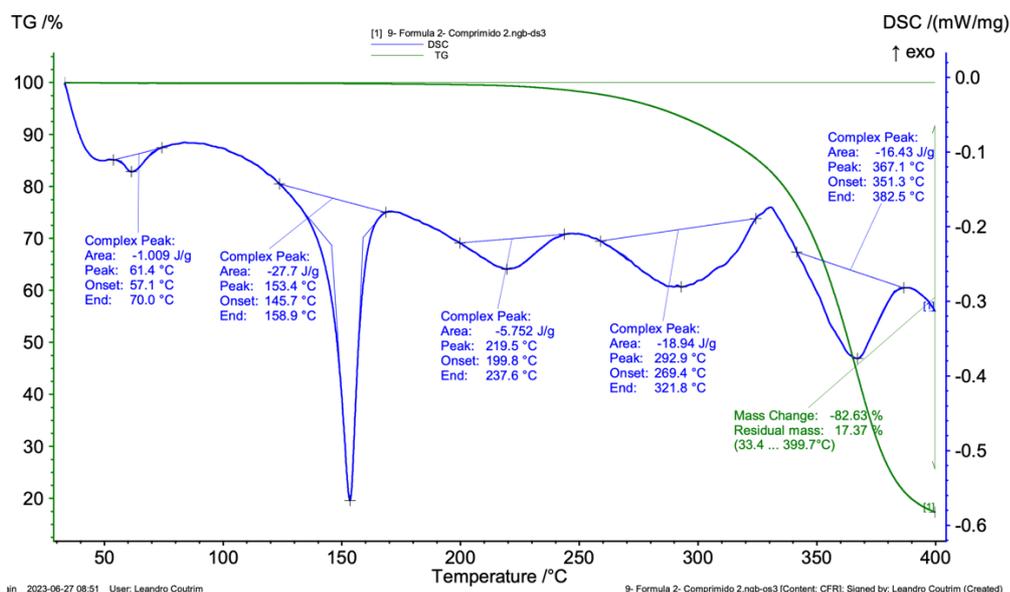
A Figura 35 apresentada acima mostra as curvas de DSC e TG para o polímero etilcelulose. A curva em azul, DSC, apresenta alguns picos exotérmicos, sendo o pico em 363,3°C o pico utilizado como marcador desse polímero. Trivedi e colaboradores (2017) observaram um pico em 334,4°C em que determinaram como o pico da degradação térmica do polímero, que coincide com o evento de degradação térmica de uma etapa apontada pelo TG, onde a amostra começou a se degradar termicamente em torno de 280°C e terminou em torno de 380°C. Este mesmo comportamento é observado no presente estudo.

A análise DSC dos componentes puros e suas misturas ajudaram a investigar as interações entre o ativo e os polímeros (NEUFELD, BIANCO-PELED, 2017). Portanto, foi feito, a fim de determinar eventuais interações existentes entre os excipientes utilizados no desenvolvimento dos comprimidos de liberação prolongada, o termograma das formulações A, B e C, respectivamente, apresentados nas Figuras 36, 37 e 38.

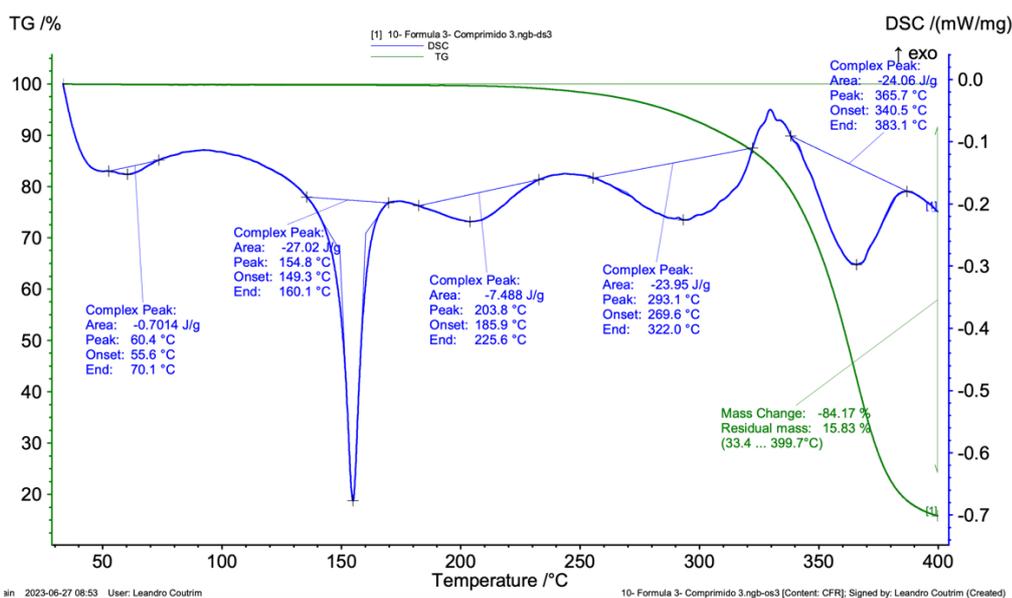
**Figura 35 - Comportamento térmico formulação A**



**Figura 36 - Comportamento térmico formulação B**



**Figura 37 - Comportamento térmico formulação C**



A partir da análise das figuras acima, é possível observar que o pico referente ao ponto de fusão de cloridrato de atenolol manteve-se presente em todas as formulações, garantindo assim que não houve degradação do ativo após o preparo dos comprimidos. Este pico está variando entre 153°C e 154°C.

Em relação ao pico adotado como característico para o polímero HPMC, 64°C, é possível observar um comportamento diferente deste nas formulações em estudo. Formulação A é aquela que apresenta maior quantidade deste polímero, 75%, com

isso, observa-se que, no termograma da Figura 36, a intensidade deste pico é maior que nas outras formulações, o tamanho do pico diminui à medida que também é diminuída a proporção de HPMC nas formulações. Este comportamento também é observado em relação à área do pico, em A, este apresenta área de -3,0 J/g, em B, -1,0 J/g e em C -0,7 J/g.

O comportamento inverso pôde ser notado em relação ao pico adotado como característico para o polímero etilcelulose, 361°C. Este pico é maior e mais intenso na formulação C, aquela que apresenta maior proporção do polímero, 75%. Com isso, observa-se que, no termograma da Figura 38, a intensidade deste pico é menor que nas outras formulações, o tamanho do pico aumenta à medida que a proporção de etilcelulose nas formulações aumenta. A área do pico é menor em A, -7,0 J/g, e maior em C, -24,0 J/g.

Assim, pode-se afirmar que tanto HPMC quanto etilcelulose estão devidamente incorporados nas formulações. Esta conclusão é corroborada pelo fato de que o termograma de cada formulação é o resultado dos termogramas individuais de cada um dos constituintes (PYRAMIDES, 1995), inclusive sendo possível observar a proporcionalidade das diferentes proporções de polímeros nos comprimidos em estudo.

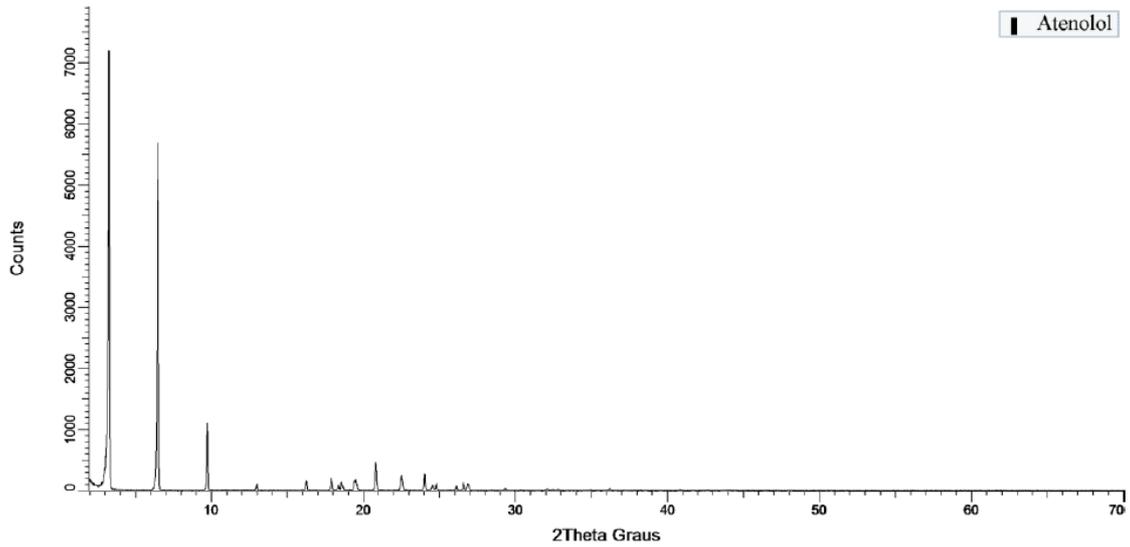
### **7.3.5 Difração de raio-X**

A difração de raio-X é uma técnica valiosa para a caracterização e otimização de sistemas de liberação controlada, fornecendo avaliações fundamentais sobre a estrutura e o comportamento dos materiais envolvidos.

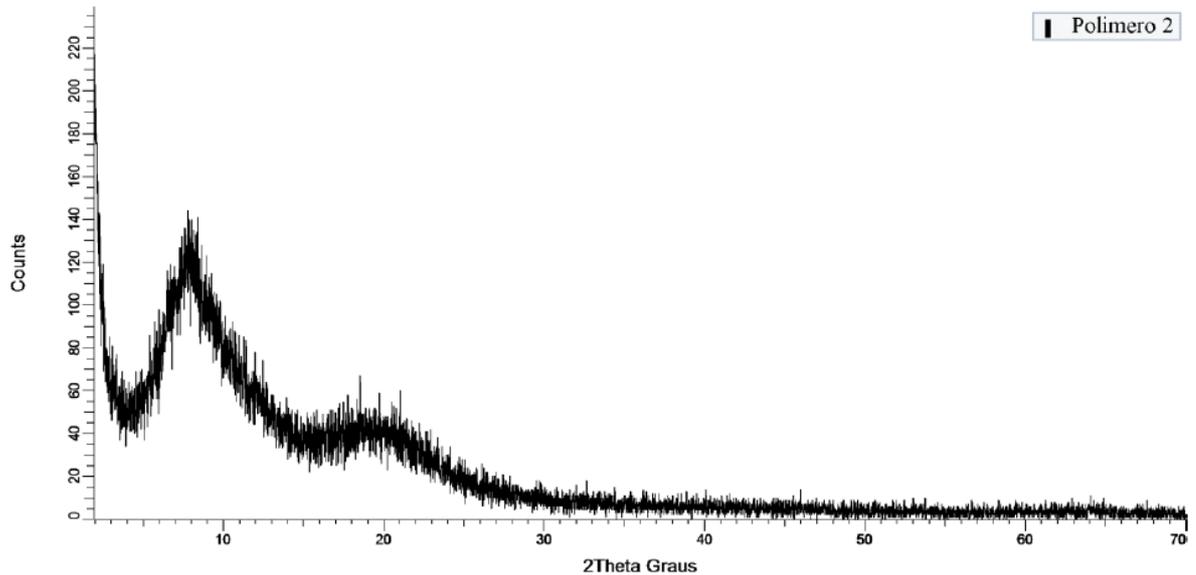
As figuras apresentadas abaixo correspondem aos difratogramas obtidos para os componentes das formulações isolados, atenolol, etilcelulose HPMC. Para o ativo é possível observar duas linhas mais intensas em  $2\theta$  em próximo a 5 e 10 e outras linhas secundárias em 12.72, 15.96, 17.55, 17.97, 19.22, 20.52, 22.22, 23.73, 23.73, 25.82, 26.31, explicitando assim o comportamento cristalino do ativo em estudo. (ROJEK, 2021). Já os difratogramas obtidos para HPMC e etilcelulose, respectivamente, Figuras 40 e 41, apresentam apenas um pico ou dois picos mais

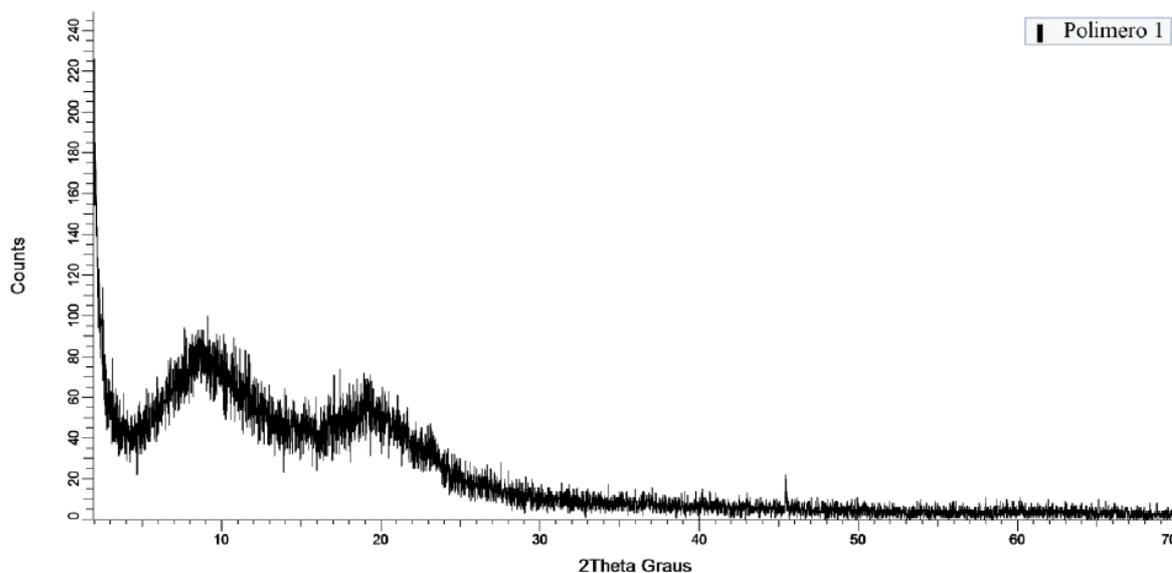
achatados e de baixa intensidade (ROJEK, 2021), característico de compostos amorfos (YU, 2020), comportamento esperado para os polímeros em análise.

**Figura 38 - Difratoograma para atenolol isolado**

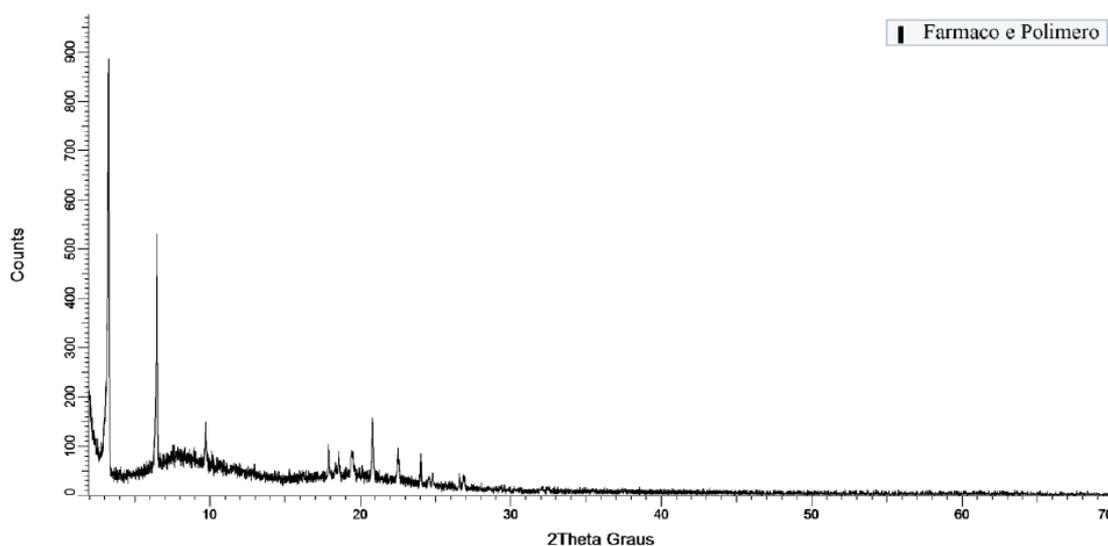


**Figura 39 - Difratoograma para o polímero etilcelulose isolado**



**Figura 40 - Difratoograma para o polímero HPMC isolado**

A fim de verificar possíveis alterações estruturais que podem ocorrer durante a mistura entre atenolol e excipientes, foi obtido o difratograma da mistura física entre os constituintes das formulações, disposto na figura abaixo. O difratograma obtido é praticamente a soma dos difratogramas padrões de cada um dos constituintes. Com isso, foi possível observar a preservação das linhas características do atenolol nas mesmas posições. Isso indica que não há incompatibilidade física entre atenolol e os polímeros HPMC e etilcelulose (ROJEK,2021)

**Figura 41 - Difratoograma para a mistura física entre atenolol e os polímeros HPMC e etilcelulose**

As figuras abaixo, 43 a 45, correspondem aos difratogramas obtidos para as

formulações A, B e C, respectivamente. A partir das análises dos difratogramas, observa-se a alteração do padrão de atenolol, as linhas intensas praticamente desapareceram, sendo substituídas pelo comportamento dos polímeros em estudo, ou seja, há aqui uma transição de forma cristalina para amorfa do atenolol, evidenciando a interação dos ingredientes das formulações estudadas.

No trabalho de Yu e colaboradores (2020), onde são estudadas formulações de curcumina encapsuladas em HPMC, evidenciou-se o mesmo comportamento, transição de forma cristalina para forma amorfa do ativo estudado. Já o trabalho de Huang e colaboradores, o polímero estudado é a etilcelulose, onde esta está presente em micropartículas de nifedipino. O difratograma das micropartículas de etilcelulose carregadas com o ativo também apresentou forma amorfa, mais próxima a forma do polímero em estudo. Portanto, os resultados obtidos para os difratogramas das formulações A, B e C estão de acordo com os dados encontrados em literatura, onde os difratogramas das formulações finais apresentam característica amorfa, ou seja, há sempre a transição da forma cristalina do ativo para a forma amorfa, provavelmente por efeito de diluição (MONEGHINI et al, 1998)

**Figura 42 - Difratograma para a formulação A**

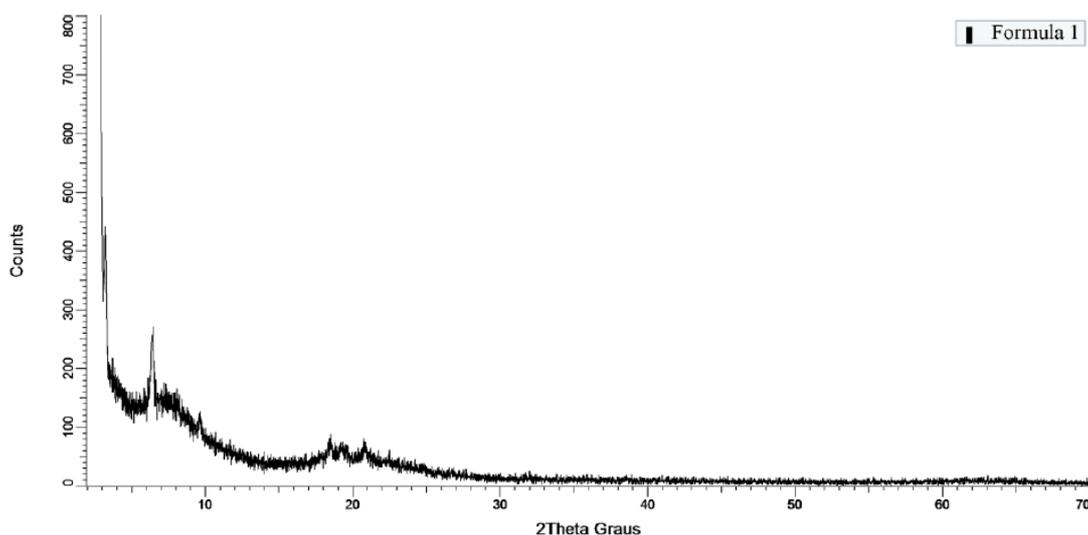


Figura 43 - Difratoograma para a formulação B

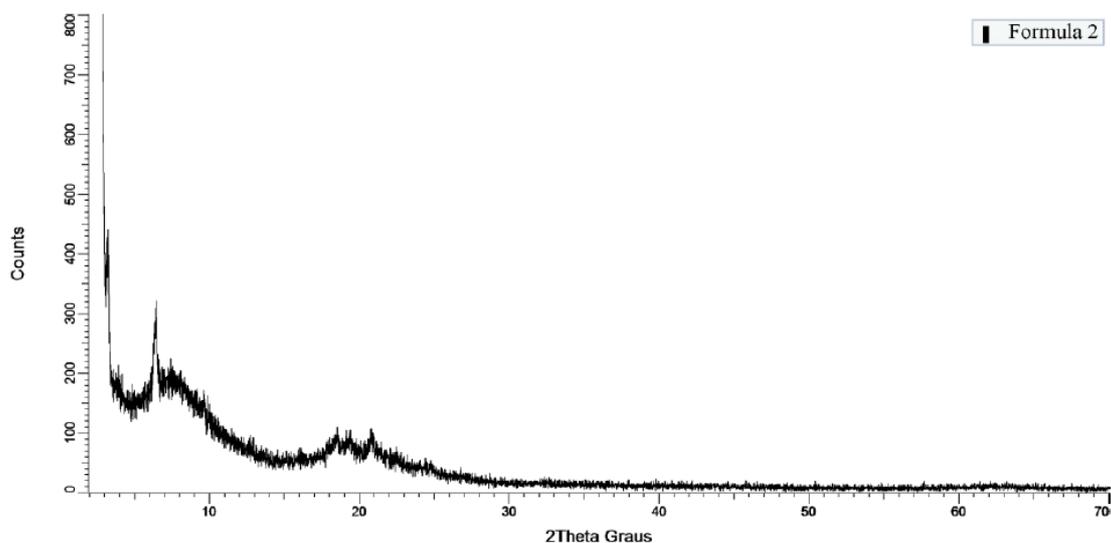
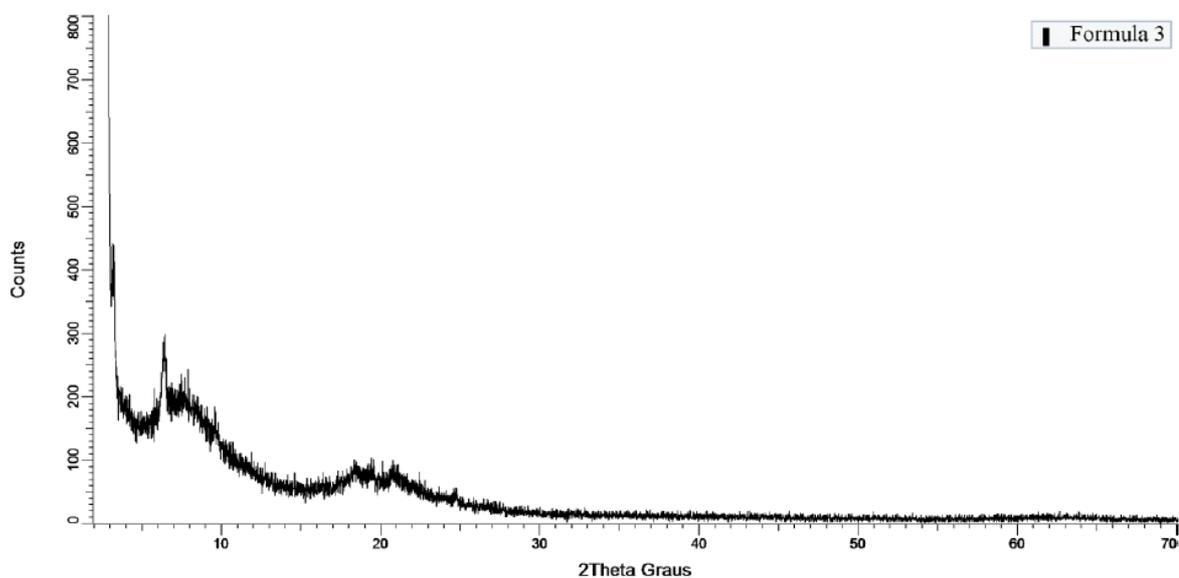


Figura 44 - Difratoograma para a formulação C



### 7.3.6 Teor dos comprimidos

A avaliação do teor do fármaco no dispositivo garante que a dose necessária para o tratamento vai estar disponível.

A monografia utilizada como base para o método de doseamento dos comprimidos foi a descrita na Farmacopeia Britânica 2023 para o comprimido de liberação prolongada de succinato de metoprolol, nela está preconizado um teor entre 95% e 105%, porém, é necessário levar em consideração que os comprimidos

produzidos têm objetivo de verificar o potencial de liberação do ativo de maneira prolonga e ainda não se tratam de formulações de comprimidos comerciais. A partir da variabilidade apresentada pela produção dos comprimidos, pode-se assumir um desvio de  $\pm 10\%$  em relação ao ponto central esperado, 100% (USP, 2023). Assim, assume-se que a especificação pode variar entre 90% e 110%.

O teor dos comprimidos foi obtido durante a análise de precisão por repetibilidade descrita no item 5.4 da Parte 2 deste trabalho. Os dados obtidos para quantificação dos fármacos nos dispositivos estão apresentados na Tabela 28. Os resultados encontrados para o teor dos comprimidos de todas as formulações estão de acordo com o critério estabelecido.

**Tabela 28 - Resultados de teor dos comprimidos para as formulações A, B e C**

<i>Amostra</i>	<i>Formulação A</i>	<i>Formulação B</i>	<i>Formulação C</i>
1	95,22%	96,88%	94,21%
2	95,63%	96,71%	94,25%
3	95,75%	96,81%	95,70%
4	95,73%	96,24%	94,62%
5	95,83%	96,79%	95,48%
6	95,93%	96,94%	94,30%
Teor Médio	95,68%	96,73%	94,76%
DPR%	0,26%	0,26%	0,70%

A partir dos dados apresentados na tabela acima e aqueles descritos para a quantidade teórica de cloridrato de atenolol no item 7.2.1 deste trabalho, foi possível estabelecer a quantidade real de ativo presente em cada uma das formulações, estes resultados estão dispostos na tabela abaixo.

Tabela 29 - Quantidade real de cloridrato de atenolol por formulação

<i>Formulação</i>	<i>Peso médio (mg)</i>	<i>Quantidade teórica de ativo (mg)</i>	<i>Quantidade real de ativo (mg)</i>
A	170	47	44,97
B	177	49	47,40
C	166	46	43,59

### **7.3.7 Uniformidade de dose unitária**

Uma grande preocupação no desenvolvimento medicamentos é o teor dos fármacos e a uniformidade do produto obtido. Para assegurar a administração de doses corretas, cada unidade do lote de um medicamento deve conter quantidade do insumo ativo próxima da quantidade declarada. O teste de uniformidade de dose unitária possibilita avaliar a quantidade de componente ativo em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas (BRASIL,2019).

O teste de uniformidade de doses unitárias foi realizado pelo método de variação de peso, isso porque em cada uma das formulações testadas o peso médio era maior que 25 mg e a quantidade de ativo correspondia a mais de 25% do peso médio. A F. Bras. 6ª Ed. preconiza que o valor de aceitação no primeiro estágio da uniformidade seja menor ou igual a 15. Os valores de aceitação (VA) das formulações apresentados na Tabela 30 estão de acordo com a especificação.

**Tabela 30 - Resultados de uniformidade de conteúdo por variação de peso para as formulações A, B e C**

Unidade	Formulação A		Formulação B		Formulação C	
	Peso (mg)	Teor (%)	Peso (mg)	Teor (%)	Peso (mg)	Teor (%)
1	162	91,2	172	93,9	161	91,9
2	175	98,5	174	95,0	170	97,0
3	164	92,3	178	97,2	167	95,3
4	165	92,9	168	91,7	169	96,5
5	169	95,1	184	100,5	165	94,2
6	174	97,9	177	96,6	168	95,9
7	173	97,4	180	98,3	158	90,2
8	175	98,5	178	97,2	167	95,3
9	178	100,2	161	87,9	165	94,2
10	170	95,7	189	103,2	161	91,9
<b>Peso Médio</b>		96,0		96,1		94,2
<b>VA</b>		9,8		12,8		9,6

De acordo com os resultados apresentados, todos os VA cumprem com o critério estabelecido, sendo o VA da formulação B, o maior dentre os 3. Como o teste realizado foi variação de peso, era possível se esperar que a formulação B apresentasse o maior VA (12,8), visto que, como apresentado no teste de determinação de peso, item 7.2.1, o desvio entre os pesos desta formulação é também o maior dentre as três em estudo, conseqüentemente o VA será elevado, mas dentro do critério estabelecido.

### **7.3.8 Perfil de liberação das formulações**

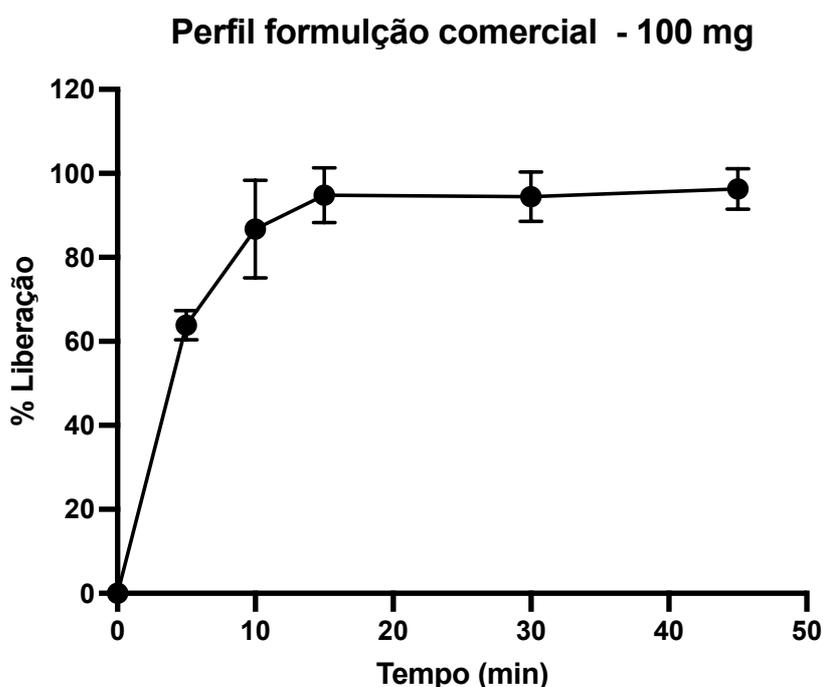
A liberação controlada de medicamentos tornou-se uma importante ferramenta de entrega de fármacos, com pesquisas intensivas a fim de se alcançar uma melhor eficácia do medicamento. O objetivo em produzir medicamentos de liberação controlada é fornecer por via oral a quantidade correta do medicamento até o local desejado e ter sua integridade química protegida (POLSHETTIWAR E HAJARE, 2017)

A utilização de polímeros hidrofílicos como HPMC é umas das principais alternativas para obtenção de comprimidos de liberação prolongada, pela sua simplicidade de facilidade durante a produção. Os polímeros hidrofílicos, em contato com líquidos, hidratam e formam uma camada de gel, esta camada é a responsável pelo controle da liberação do ativo da forma farmacêutica através da difusão. Em algumas matrizes hidrofílicas um mecanismo anômalo pode ocorrer, gerando a erosão do comprimido e consequente liberação do ativo (HIRUN e KRAIST, 2022)

Os polímeros hidrofóbicos também são bastante empregados em formulações de liberação prolongada, estes têm a capacidade de formação de uma matriz sólida que retarda a difusão do medicamento através dela (HUANG et al, 2007). Esta característica é de bastante utilizada quando se deseja manter concentrações plasmáticas do ativo constantes no organismo.

A título de comparação, o perfil de liberação do medicamento comercialmente disponível no mercado foi realizado seguindo o método descrito na F. Bras. 6ª Ed, na monografia atenolol comprimidos. O gráfico abaixo apresenta o perfil do medicamento cloridrato de atenolol 100 mg

**Gráfico 4 - Perfil de liberação do comprimido comercial cloridrato de atenolol 100 mg**

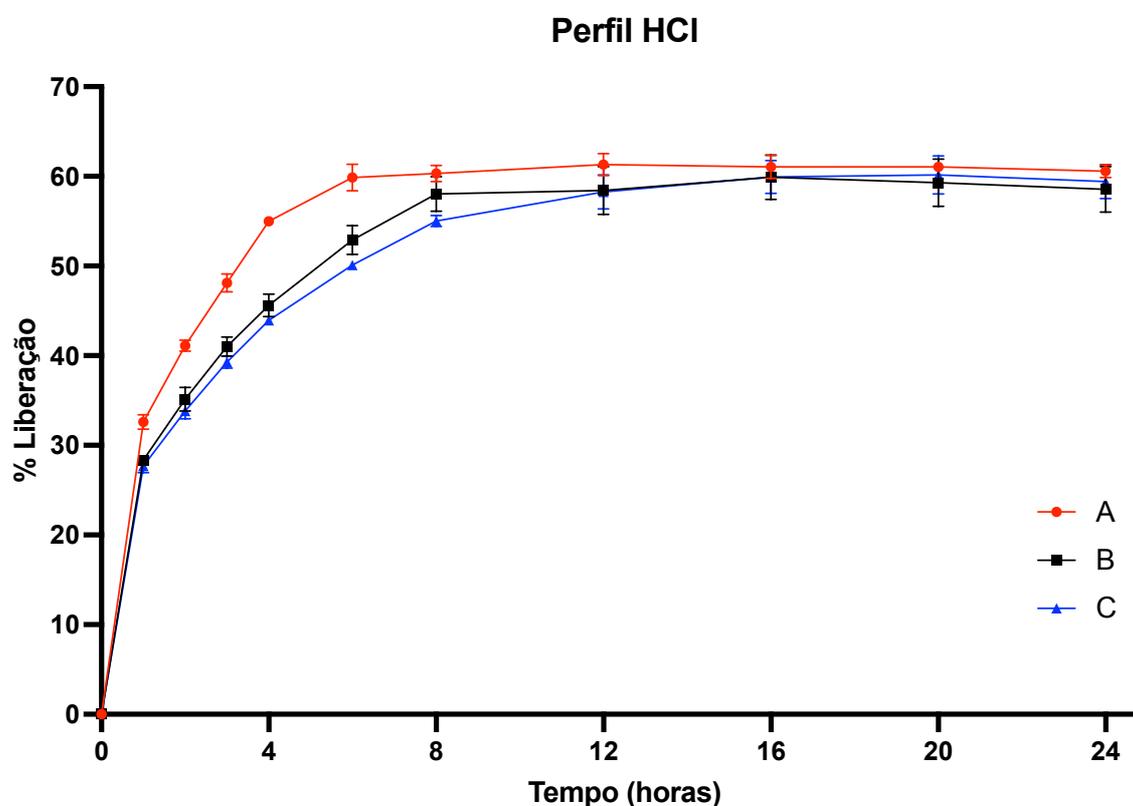


A monografia apresenta como tolerância no teste de dissolução, no mínimo 80% de

ativo dissolvido em 30 minutos. A partir do gráfico 4 acima, é possível observar que a tolerância já foi atingida com 10 minutos de perfil de dissolução, com isso conclui-se que o medicamento comercialmente disponível apresenta dissolução muito rápida. Para que essa classificação seja atendida, o comprimido deve apresentar mais que 85% do ativo dissolvido em 15 minutos (BRASIL, 2019), nesta análise, a média de ativo dissolvido foi de 95%. Portanto, o comprimido de cloridrato de atenolol 100 mg vendido comercialmente não apresenta nenhum tipo de controle de liberação.

Para a análise de perfil de liberação das formulações A, B e C, foram propostos dois perfis, um em meio HCl 0,1 M (pH 1,2) e outro em meio tampão fosfato de potássio pH 6,8, preparados conforme F. Bras. 6ª Ed., a fim de verificar o comportamento dos comprimidos nas duas extremidades da faixa de pH fisiológico em 24 horas de teste. O Gráfico 5 abaixo apresenta o perfil de liberação obtido para as três formulações em estudo no meio HCl 0,1 M pH 1,2.

Gráfico 5 - Perfil de liberação das formulações A, B e C em meio HCl 0,1 M, pH 1,2



A partir da análise do Gráfico 5, foi possível observar que, apesar do ativo em estudo apresentar alta solubilidade em meio ácido (OWAYEZ et al, 2017), o pH 1,2 não

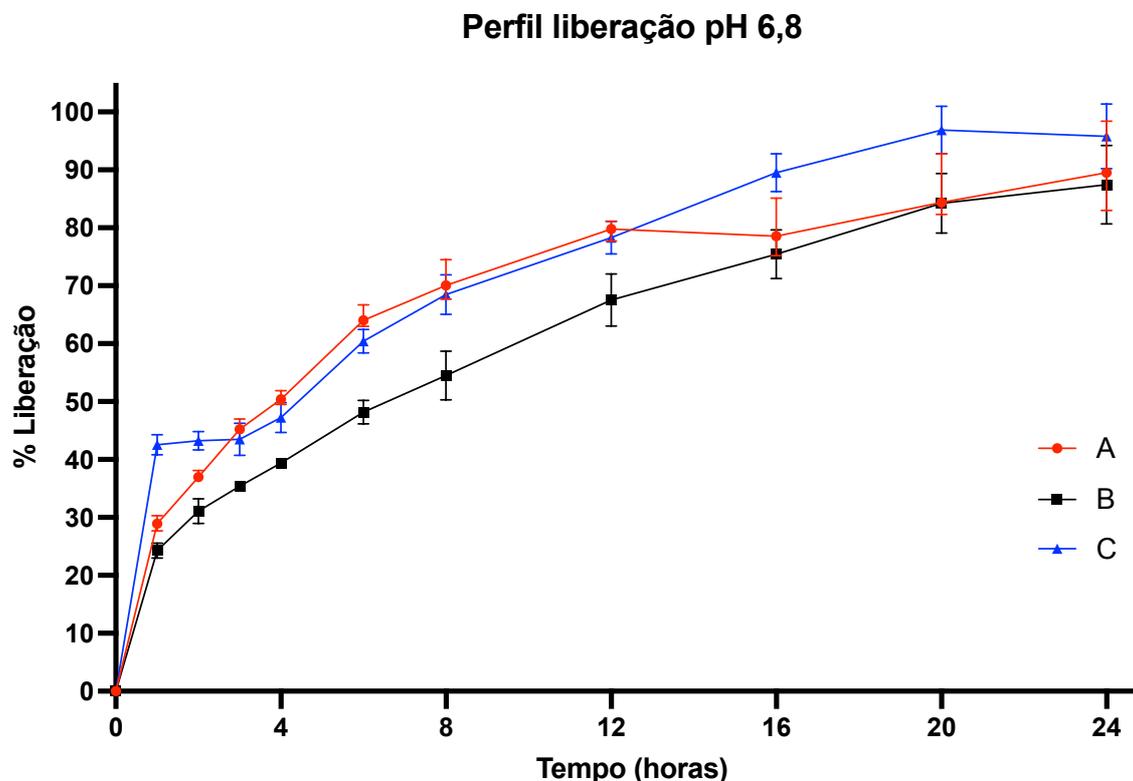
favoreceu a liberação do ativo para o meio de dissolução, uma vez que o percentual máximo de liberação das formulações está em torno de 60%. Porém, esse resultado pode estar relacionado com as características relativas aos polímeros em estudo. A formulação A é aquela que apresenta maior quantidade de HPMC, o polímero mais hidrofílico, portanto, nos primeiros tempos de dissolução, é esta formulação a que apresenta maior liberação do ativo, o que está diretamente relacionado ao resultado do teste de índice de hidratação, onde foi observado uma maior hidratação da formulação A. Com isso, pode-se explicar a diferença de liberação entre a formulação A e as demais.

O pico máximo de liberação do ativo na formulação A, aconteceu em 6 horas, quinto ponto de coleta do perfil de dissolução, mantendo-se constante até o final do teste, 24 horas. Para a formulação B, este pico máximo foi atingido no sexto tempo de coleta, 8 horas, duas horas a mais que a formulação anterior. Já para a formulação C, o pico máximo de liberação aconteceu em 12 horas, 4 a mais que a formulação B e 6 horas a mais que a formulação A.

Este fato está diretamente relacionado com a proporção do polímero mais hidrofílico presente nas formulações. Em C, com menos HPMC e mais etilcelulose (25:75), a difusão do fármaco para o meio de dissolução foi retardada, o que explica o tempo maior para atingimento do pico máximo de liberação. Estudos relatam que a incorporação de excipientes insolúveis ou de baixa solubilidade em água diminuem a taxa de liberação do ativo (SRIVASTANA, 2005). O raciocínio contrário é aplicado à formulação A, onde a difusão do ativo através dos polímeros acontece mais rapidamente por ter maior proporção de HPMC na fórmula (75:25), ou seja, a liberação do ativo da formulação aumenta com o aumento da proporção de HPMC nas formulações (LATIFI et al, 2021)

O Gráfico 6 abaixo representa os perfis de liberação obtidos para as formulações A, B e C no meio de dissolução tampão fosfato de potássio pH 6,8.

Gráfico 6 - Perfil de liberação das formulações A, B e C em meio tampão fosfato de potássio pH 6,8



A partir da análise do Gráfico 6, foi possível observar que o pH 6,8 favoreceu a liberação do ativo para o meio de dissolução, uma vez que o percentual máximo de liberação das formulações esteve entre 87% e 95%. Além disso, a liberação do ativo foi mais sustentada quando se compara com o perfil de liberação em pH 1,2.

Nos primeiros tempos de coleta, observou-se um comportamento diferente da formulação C, esta apresentou o maior percentual de liberação, quando comparada às outras duas formulações. Esta liberação manteve-se inalterada até o terceiro tempo de coleta, porém, nos tempos de coleta seguintes, a formulação C apresenta comportamento semelhante ao da formulação A, onde a proporção do polímero hidrofílico é maior. Este comportamento indica uma possível erosão parcial do comprimido no início do perfil de liberação. A erosão dos comprimidos de liberação retardada é um comportamento esperado, a combinação entre difusão através da camada de gel formada e a erosão da matriz do comprimido determinam juntas o comportamento de liberação do ativo da formulação (HIRUN e KRAISIT, 2022). Esta erosão antecipada desta formulação também pode estar relacionada com a friabilidade dos comprimidos, de acordo com os valores apresentados na Tabela 27

do item 7.2.3, C é a formulação que apresenta maior friabilidade entre as três formulações, o que pode ter favorecido a erosão do comprimido nos primeiros tempos de dissolução.

De acordo com Wypych e Andrezza, o comportamento de erosão parcial em matrizes hidrofílica acontece porque o tamanho do comprimido aumenta inicialmente à medida que o polímero se hidrata e intumescce. A formulação C apresenta uma proporção menor de HPMC, porém, mesmo nesta proporção, este polímero é capaz de se hidratar e iniciar a formação da camada de gel responsável pela difusão do ativo. Como a proporção deste polímero é menor que a proporção de etilcelulose, a expansão do comprimido pode não ser sustentada pela camada de gel, como acontece nas formulações B e C, erodindo o comprimido e liberando maior quantidade de ativo no início da dissolução. Mesmo com esta possível erosão, o polímero etilcelulose cumpre o papel de um polímero hidrofóbico, retardando a liberação do ativo da formulação, sendo esta sustentada até ao final das 24 horas do estudo.

O comportamento da formulação B, quando comparada a formulação A apresenta-se dentro do esperado de acordo com as características das formulações. B apresenta a mesma proporção entre os polímeros HPMC e etilcelulose, sendo assim, a formação da camada de gel para a difusão do ativo acontece, porém, a presença do polímero hidrofóbico retarda a difusão do ativo, sustentando sua liberação até o final das 24 horas de análise.

A partir dos resultados apresentados para os perfis de liberação do medicamento comercial e das formulações A, B e C nos pHs 1,2 e 6,8, é possível inferir que os polímeros utilizados, HPMC e etilcelulose, são capazes de alterar o perfil de liberação do ativo da formulação. A dissolução do medicamento comercial, acontece em minutos, até 30 todo o ativo da formulação é liberado e solubilizado no meio de dissolução, ou seja, pensando em um comportamento *in vivo* deste medicamento, rapidamente o ativo estará solubilizado e disponível para ser absorvido e iniciar seu mecanismo de ação. Com o uso de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos, que tem potencial de controle de liberação, observa-se um ganho no tempo de liberação do ativo da formulação em horas, ou seja, é possível prever que a ação do medicamento será sustentada no organismo durante várias horas, possibilitando uma adequação de posologia.

Alguns modelos matemáticos podem ser utilizados para analisar a liberação do ativo em formulações, visto que este mecanismo é muitas vezes complexo, envolvendo vários fenômenos. A fim de se analisar melhor a liberação do ativo das formulações A, B e C, alguns modelos matemáticos foram utilizados, modelo de ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Hixon-Crowell. As equações descritas na tabela abaixo descrevem os modelos matemáticos

Tabela 31 - Equações para os modelos de dissolução

<b>Modelo</b>	<b>Equação</b>
Ordem zero	$D = k^0 \times t$
Primeira ordem	$D = 100(1 - e^{-k_1 t})$
Higuchi	$D = k_H \sqrt{t}$
Hixon-Crowell	$D = 100 [1 - k_{HC} t^3]$

Onde D é a quantidade de ativo dissolvida no tempo t e  $k_0$ ,  $k_1$ ,  $k_H$  e  $k_{HC}$  são as constantes da taxa de dissolução.

O modelo de ordem zero está baseado na liberação lenta do ativo a partir de formas farmacêuticas que não desintegram. Este modelo é geralmente utilizado para descrever a liberação por vários tipos de formas farmacêuticas de liberação controlada. Neste tipo de perfil, a velocidade de difusão do fármaco para o meio de dissolução é menor que a velocidade de dissolução do ativo, formando uma solução saturada, que permite a liberação constante do fármaco (LOPES et al, 2005).

Em modelos de primeira ordem a liberação do ativo é proporcional ao restante do fármaco na formulação O modelo de Higuchi é baseado na lei de Fick, ou seja, é um modelo utilizado para avaliação da liberação por difusão onde a taxa de dissolução é dependente da raiz quadrada do tempo (BOYAPALLY et al, 2009). Este modelo é bastante utilizado para estudar a liberação de fármacos hidrossolúveis ou pouco solúveis incorporados em matrizes sólidas ou semissólidas (LOPES et al, 2005).

Já o modelo de Hixon-Crowell é baseado área da superfície do comprimido, que, quando exposta ao meio dissolução, varia ao longo do processo em função da raiz cúbica do quadrado do volume do sólido (MONZON et al, 2014). Este modelo é utilizado para descrever o processo de dissolução de comprimidos onde há uma

mudança na área da superfície no diâmetro do comprimido, sendo que as dimensões do comprimido diminuem proporcionalmente, de tal maneira que a forma geométrica inicial permanece constante o tempo todo (PAN et al., 2017).

De acordo com o disposto no texto acima, os modelos matemáticos foram examinados com o objetivo de estimar a cinética de liberação de cloridrato de atenolol nos perfis de dissolução em pH 6,8. Para isso, as equações descritas na Tabela 31 foram utilizadas com o modelo de regressão não linear do software RStudio. As constantes estimadas por esses modelos e os coeficientes de determinação ( $R^2$ ) obtidos estão resumidos na Tabela 32.

**Tabela 32 – Constantes ( $k$ ) e coeficientes de determinação ( $R^2$ ) para as formulações A, B e C**

<i>Modelo</i>	<i>Formulação A</i>		<i>Formulação B</i>		<i>Formulação C</i>	
	<i>k</i>	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>k</i>	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>k</i>	<i>R<sup>2</sup></i>
Ordem zero	4,9361	0,7965	4,5656	0,8635	5,2904	0,8172
Primeira ordem	0,1680	0,9252	0,1070	0,9565	0,1737	0,9210
Higuchi	21,056	0,9434	18,970	0,9871	22,364	0,9366
Hixon-Crowell	0,0464	0,9239	0,0288	0,9413	0,0470	0,9143

Conforme os dados apresentados na Tabela 32, o melhor modelo para análise do processo de liberação das 3 formulações, foi o modelo de Higuchi. Neste modelo foram obtidos os maiores coeficientes de determinação ( $R^2$ ) para cada A, B e C, ou seja, o modelo de Higuchi é aquele que melhor descreve a cinética de liberação do cloridrato de atenolol nas formulações. Isso sugere que o mecanismo de liberação das formulações estudadas acontece por difusão. O que já era esperado, uma vez que estas apresentam HPMC em proporções variadas, este polímero, conforme já mencionado anteriormente, é responsável pela formação da camada de gel a partir do contato das formulações com o meio de dissolução, proporcionando a liberação controlada do ativo por difusão.

## 8 CONCLUSÕES

A partir dos resultados apresentado pode-se concluir que foi possível desenvolver comprimidos de liberação controlada contendo cloridrato de atenolol e proporções variadas de polímeros para o potencial uso no tratamento de HAS. Os comprimidos se mantiveram íntegros durante o teste de hidratação. Além disso, no teste de desintegração não foi observada a completa desintegração destes para o meio.

A caracterização dos comprimidos foi realizada com êxito através das técnicas de espectroscopia na região do infravermelho, curvas de DSC e TG e difração de raio-X.

Foi possível validar um método analítico pela técnica de espectrofotometria na região do ultravioleta para quantificação de cloridrato de atenolol nos comprimidos desenvolvidos neste trabalho. O método utilizado para quantificação do ativo foi previamente validado mostrando-se seletivo, linear, preciso e exato para a quantificação do fármaco em estudo. Os valores de teor dos fármacos bem como o valor de aceitação (VA) da uniformidade de conteúdo estavam de acordo com o preconizado pelas principais farmacopeias.

Os testes de perfil de liberação dos comprimidos mostraram que eles se comportaram de maneira diferente nas exterminadas da faixa de pH fisiológico. Destaca-se que em ambos os meios testados, pH 1,2 e pH 6,8, houve liberação prolongada do ativo determinada pela proporção dos polímeros constituintes das formulações. Porém, o pH 6,8 foi aquele que favoreceu a liberação mais sustentada do ativo das formulações. Observou-se um comportamento diferente da formulação com maior proporção de etilcelulose no pH 6,8, porém, este comportamento pode estar relacionado com uma erosão do comprimido no meio de dissolução, visto que este comprimido se apresentou mais friável durante os testes de controle em processo das formulações. Mesmo assim, foi possível verificar uma liberação controlada e sustentada do ativo.

A partir dos resultados obtidos conclui-se que a utilização de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos favorece a liberação prolongada do ativo nas formulações, portanto, formulações de interesse comercial podem ser desenvolvidas neste sentido utilizando estes polímeros. Além disso, para que estas formulações se tornem comercialmente viáveis, outros excipientes devem ser empregados no desenvolvimento como aqueles que possuem características de diluente, desintegrante, lubrificante e aglutinantes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADELEKE, Olutayo. Relationship between compression pressure, mechanical strength and release properties of tablets. **Polymers in medicine**, [s. l.], p. 27-33, 2019

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Banco de dados de medicamentos. Brasília, DF, 2022.

ÅGESEN, Frederik *et al.* Pharmacokinetic variability of *beta*-adrenergic blocking agents used in cardiology. **British Pharmacological Society**, [s. l.], p. 1-9. 2019.

AGUSTIAN, Joni *et al.* Enantio-conversion and -selectivity of Racemic Atenolol Kinetic Resolution Using Free Pseudomonas Fluorescence Lipase (Amano) Conducted Via Transesterification Reaction. **Royal Society of Chemistry**, [s. l.]. p. 1-15. 2016.

ANEPU, Sarada, *et al.* Formulation and evaluation of gastroretentive matrix tablets of atenolol using melt granulation technique. **International Journal of Pharmaceutics and research**, Maharajah's College of Pharmacy. v. 7. p. 1081-1092. 2016.

ARSHAD, M. S. *et al.* Formulation, Optimization, *in vitro* and *in-vivo* evaluation of levofloxacin hemihydrate Floating Tablets. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2022;58: e18630

BAYER, Ilker. Hyaluronic Acid and Controlled Release: A Review: Role of Hyaluronan in Biomedicine. **MDPI**, Genoa, Itália, 2020

BERDIGALIYEV, Nurken, *et al.* An overview of drug discovery and development. **Future Medicinal Chemistry**, Newlands press. p. 1-10. 2020.

BOYAPALLY, Harikrishna; NUKALA, Ravi Kumar, DOUROUMIS, Dionysios. Development and release mechanism of diltiazem HCl prolonged release matrix tablets. **Drug Delivery**, v. 16, n. 2, p. 67-74, 2009.

BRASIL. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária – RDC nº 166 de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.

BRASIL. ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Guia 14/2018. Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6 ed. Brasília: Anvisa, 2019. V.1.

BRITISH Pharmacopeia. **London: Stationary Office:** Crown Copyright 2023. Metoprolol Tartarate Prolonged-release Tablets.

CAMPBELL, Norm, *et al.* World Health Organization guideline on pharmacological treatment of hypertension: Policy implications for the region of the Americas. **LANCET Regional Health, HEALTH POLICY**, v. 9, p. 1-10, 2022.

CAUSIN, V. Polymers: An Overview. *In:* CAUSIN, V. Polymers on the crime scene. **Springer International** [S. l.: s. n.], 2015. cap. 2, p. 9-52.

CESAR, Aina Liz Alves *et al.* Desenvolvimento, caracterização e avaliação de atividade in vivo de sistemas de liberação de ativo antiglaucomatoso a partir de insertes de quitosana e condroitina. 2019.

CHAMBER, D. *et al.* Analytical Method Equivalency an Acceptable Analytical Practice. **Pharmaceutical Technology**, 2005

CHAUDHRY R, MIAO JH, REHMAN A. Physiology, Cardiovascular. [Updated 2022 Oct 16]. *In:* **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023

CUARADO, A. *et al.* In vitro and in vivo Equivalence of Two Oral Atenolol Tablet Formulations. **Arzneim-Forsch./Drug Res.** 52, No. 5, 371-378 (2002)

D. SANZ-ROSA. Los receptores adrenérgicos en la enfermedad cardiovascular - **Hipertens riesgo vasc.** 2011;28(2):55—62

D'SOUZA, Anisha *et al.* Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. **Taylor & Francis group**, [s. l.], v. 13, p. 1257-1275, 2016.

DAWAR, R., N. Gupta, *et al.* Analysis of ovarian tumor pathology by Fourier Transform Infrared Spectroscopy. **Journal of Ovarian Research** 3: 27. 2010.

FIÓRIO, Cleiton *et al.* Prevalência de hipertensão arterial em adultos no município de

São Paulo e fatores associados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, SCIELO, 2020.

FRANC, A. *et al.* Co-processed excipients for direct compression of tablets. **Medical Journals**, [s. l.], 2018.

FRISHMAN, William *et al.*  $\beta$ -Adrenergic Blockers. **The Clinical Journal of Hypertension**, [s. l.]. v. 13, p. 649-653. 2011.

GERAILI, A. *et al.* Design and fabrication of drug-delivery systems toward adjustable release profiles for personalized treatment, **View**, 2021

GOODMANS and Gilman's: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 13. ed. [S. l.]: **McGraw-Hill Education**. 2018.

GOVINDAN, Kadarkarai *et al.* Lipase Catalyzed Green Synthesis of Enantiopure Atenolol. **Royal Society of Chemistry**, [s. l.]. p. 1-37. 2020.

GUPTA, Vishal *et al.* Controlled-release tablets from carrageenans: effect of formulation, storage and dissolution factors. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Elsevier, p. 241-248, 2001.

HAO, T. Understanding empirical powder flowability criteria scaled by Hausner ratio or Carr index with the analogous viscosity concept. **RSC Adv.**, 2015, 5, 57212

HIRUN, N.; KRAISIT, P. Drug-Polymers Composite Matrix Tablets: Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC) K-Series on Porosity, Compatibility, and Release Behavior of the Tablet Containing a BCS Class I Drug. **Polymers** 2022, 14, 3406

HUANG, J. *et al.* Drug-Polymer Interaction and Its Significance on the Physical Stability of Nifedipine Amorphous Dispersion in Microparticles of an Ammonio Methacrylate Copolymer and Ethylcellulose Binary Blend. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, VOL. 97, NO. 1, 2008

JAIN, Kewal. Drug Delivery Systems – An Overview: 1. *In*: DRUG Delivery System - An Overview: Methods in Molecular Biology. **Humana Press** [S. l.: s. n.], 2008. p. 1-50.

KALEEM, M.A. *et al.*, An experimental investigation on accuracy of Hausner Ratio and Carr Index of powders in additive manufacturing processes. **Met. Powder Rep.** (2020)

KAUR, Gaganjot *et al.* Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status. *In: MIHAI, Alexandru et al. Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems.* [S. l.]: **William Andrew**, 2018. v. 1, cap. 15, p. 567-626.

LACHMAN, Leon *et al.* The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. [S. l.]: **CBS Publ & Dist Pvt Ltd India**, 2015. 416 p. v. 4. ISBN 9788123922898.

LATIF, M.S. *et al.* Ethyl Cellulose and Hydroxypropyl Methyl Cellulose Blended Methotrexate- Loaded Transdermal Patches: In Vitro and Ex Vivo. *Polymers* **2021**, *13*, 3455.

LEE, Ping *et al.* Evolution of Oral Controlled Release Dosage Forms. *In: WEN, Hong et al. Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice.* Singapore: **John Wiley & Sons**, 2010. cap. 2, p. 21-31.

LOPES, Carla Martins; LOBO, José Manuel Sousa; COSTA, Paulo. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 143-154, 2005.

MADERUELO, Cristina *et al.* Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. **Journal of Controlled Release**, ScienceDirect, p. 2-19, 2011.

MARANI, Pedro. Estudo das características estruturais da Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) nas propriedades de superfície de filmes poliméricos na incorporação e liberação de nicotina. Orientador: Professora Doutora Denise F. S. Petri. 2015. 102 f. Monografia (Mestre em Química) - **IQ-USP**, São Paulo, 2015.

MASHRU, R. C. *et al.* CHARACTERIZATION OF SOLID DISPERSIONS OF ROFECOXIB USING DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETER. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Vol. 82 (2005) 167–170

MAVER, Uroš *et al.* Matrix Tablets for Controlled Release of Drugs Incorporated Using

Capillary Absorption. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, AAPS PharmSciTech, p. 1-9, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de atenção primária à saúde. Linha de cuidado do adulto com hipertensão arterial sistêmica. Brasília - DF: Ministério da Saúde, 2021. 87 p.

MONEGHINI, Mariarosa, *et al.* Formulation Design Studies of atenolol tablets. **Pharmaceutical Development and Technology**, [s. l.]. p. 297-301. 1999.

MONZON, Celina *et al.* Fast and efficient monitoring of diclofenac dissolution profile by CE. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 10, n. 1, p. 38-43, 2014.

MOODLEY, Kovanya *et al.* Oral Drug Delivery Systems Comprising Altered Geometric Configurations for Controlled Drug Delivery. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 13. p. 18-43. 2012.

MOVASAGHI Z., Rehman S. and Rehman I., Fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopy of biological tissues, **Appl. Spectrosc. Rev.**, 43, 134–179, 2008.

NEUFELD, Lena; BIANCO-PELED, Havazelet. Pectin–chitosan physical hydrogels as potential drug delivery vehicles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 101, p. 852-861, 2017.

NOKHODCHI, Ali *et al.* The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. **BiolImpacts**, United Kingdom, p. 175-187, 2012.

OWAYEZ, A. L. *et al.* Potential Use of Polyvinyl Acetate–Polyvinylpyrrolidone Mixture for the Development of Atenolol Sustained Release Matrix Tablets: Optimization of Formulation through *in Vitro–in Vivo* Assessment Study. **Chem. Pharm. Bull.** 65, 545–557 (2017)

PAN, Bochen *et al.* Insights into the dissolution kinetics of nasal tablets. **Journal of Surfactants and Detergents**, v. 20, p. 1433-1441, 2017.

PAPADOPOULOS DP, PAPADEMETRIOU V. Metoprolol Succinate Combination in the Treatment of Hypertension. **Angiology**. 2009;60(5):608-613

PARISA AHMADI, *et al.* Development of Ethyl Cellulose-based Formulations: A Perspective on the Novel Technical Methods, **Food Reviews International**, 2020

PATIL, Ravindra *et al.* Formulation and evaluation of atenolol sustained release tablets by using natural polymers. **Indo American Journal of Pharmaceutical sciences**, [s. l.]. p. 2627-2634. 2017.

PATRICK, Graham L. An introduction to medicinal chemistry. 5. ed. United Kingdom:

PETLIN, D. *et al.* Plasma treatment as an efficient tool for controlled drug release from polymeric materials: A review. **Current Release Journal**, [s. l.]. p. 1-57. 2017.

PHARMACOPEIA United States., 43. ed. aum. Food and Drug Administration: [s. n.], v. 43. p. 2482. 2019.

POLAK-IWANIUK A, HARASIM-SYMBOR E, GOŁASZEWSKA K, CHABOWSKI A. How Hypertension Affects Heart Metabolism. **Front Physiol**. 2019

POLSHETTIWAR S., *et al.*, Design of controlled release non-erodible polymeric atenolol matrix tablet using microwave oven-assisted sintering technique, **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v.9 (8). p. 3388-3397. 2018.

PRISTA, L. Tecnologia farmacêutica. 8. ed. [S. l.]: Calouste, 2008. 784 p.

PYRAMIDES, G. *et al.* The combined use of DSC and TGA for the thermal analysis of atenolol tablets. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**. Vol. 13. No. 2. pp. 103-110. 1995

ROJEK, B. *et al.* Quantification of Compatibility Between Polymeric Excipients and Atenolol Using Principal Component Analysis and Hierarchical Cluster Analysis. **AAPS PharmSciTech** (2022) 23: 3

SALGADO, Cláudia *et al.* Hipertensão arterial na infância: Arterial hypertension in childhood. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], p. 115-124. 2003

SENTHILKUMAR, M *et al.* Oral Modified Drug Release Solid Dosage form with Special Reference to Design: An Overview. **Current Drug Research Reviews**, Bentham

Science Publishers. p. 1-10. 2020.

SRIVASTAVA, A. K., *et al.*, Oral Sustained Delivery of Atenolol from Floating Matrix Tablets: Formulation and In Vitro Evaluation. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, [s. l.], p. 367-374. 2005.

THAPA, P. *et al.* Effects of pharmaceutical processes on the quality of ethylcellulose coated pellets: Quality by design approach. **Powder Technology** 339 (2018) 25–38

TRIVEDI, M. K. *et al.* Characterization of Physicochemical and Thermal Properties of Biofield Treated Ethyl Cellulose and Methyl Cellulose. **International Journal of Biomedical Materials Research**, 2015, 3 (6), pp.83-91.

TUNDISI, L. *et al.* Hydroxypropyl methylcellulose: Physicochemical properties and ocular drug delivery formulations. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 159, 2021.

VASAN, Ramachandran *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts Medical Society, v. 345, n. 18, p. 1291-1297, 2001.

VAZQUEZ, M. *et al.*, Atenolol release from hydrophilic matrix tablets with hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) mixtures as gelling agent: effects of the viscosity of the HPMC mixture. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.4. p.39-48. 1996.

UNITED STATES OF AMERICA. United States Pharmacopeia Online. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2023.

WASILEWSKA, Katarzyna *et al.* Ethylcellulose—A Pharmaceutical Excipient with Multidirectional Application in Drug Dosage Forms Development. **Materials: MDPI**, [s. l.], p. 1-21, 2019.

WEN, Hong *et al.* Introduction and overview of oral Controlled Release Formulation design. *In*: WEN, Hong *et al.* Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice. Singapore: **John Wiley & Sons**, INC, 2010. p. 1-15. ISBN 978-0-470-25317-5.

WIYSONGE, *et al.*, CS. *Beta-blockers for hypertension: (Review)*. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Cochrane Collaboration. p. 4-96. 2017.

WOOD B.R, QUIN MQ *et al.* A FTIR spectroscopic study to identify potential confounding variables and cell types in screening for cervical malignancies. **Biospectroscopy** 4: 75-91,1998.

WYPYCH, T. C., ANDREAZZA, I. F. Development and Evaluation of a Hydrophilic Matrix as a Buccoadhesive System Containing Diclofenac Sodium. **Braz. Arch. Biol. Technol.** v.54 n.5: pp. 883-900, Sept/Oct 2011

YANG, Jiansong *et al.* Prediction of intestinal first-pass drug metabolism. **Current Drug Metabolism**, [s. l.], v. 8, p. 676-684, 2007.

YU, J. Y. *et al.* Preparation and characterization of curcumin solid dispersion using HPMC. **Journal of Food Science** Vol. 85, Iss. 11, 2020

ZHAO, Ruobing *et al.* Development of timolol-loaded galactosylated chitosan nanoparticles and evaluation of their potential for ocular drug delivery. **AAPS PharmSciTech**, v. 18, n. 4, p. 997-1008, 2017.

ZHOU, Bin *et al.* Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. **Nature:Reviews: Cardiology**, Springer Nature Limited, p. 1-18, 2021.

ZHU, You-Ping, *et al.*, Traditional Chinese herbal medicine. **Pharmacy World & Science**, [s. l.]. v. 17. p. 103-112. 1995.