

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E INORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Avaliação de Galactomanana da *Adenantha pavonina* na
Formação de Sistemas Matriciais**

Karine Arnaud Nobre

Orientadora: Profa. Dra. Nágila M. P. S. Ricardo

**Fortaleza
2012**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA E
INORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Avaliação de Galactomanana da *Adenantha pavonina* na
Formação de Sistemas Matriciais**

Karine Arnaud Nobre

Orientadora: Profa. Dra. Nágila M. P. S. Ricardo

Dissertação submetida à Coordenação do
Programa de Pós-Graduação em
Química, da Universidade Federal do
Ceará para obtenção do grau de Mestre
em Química

Fortaleza
2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências e Tecnologia

-
- N672a Nobre, Karine Arnaud.
Avaliação de galactomanana da *Adenantha pavonina* na formação de sistemas matriciais /
Karine Arnaud Nobre. – 2012.
74 f. : il. color., enc. ; 30 cm.
- Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Departamento
de Química Orgânica e Inorgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2012.
Área de Concentração: Química.
Orientação: Profa. Dra. Nágila Maria Pontes Silva Ricardo.
1. Bioquímica. 2. Polímeros - Aplicação farmacêutica. 3. Biotecnologia. I. Título.

Esta Dissertação foi aprovada como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Química, área de concentração Química, outorgada pela Universidade Federal do Ceará, em cuja Biblioteca de Ciências e Tecnologia/UFC encontra-se à disposição dos interessados.

Karine Arnaud Nobre

Karine Arnaud Nobre

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 27/07/2012

EXAMINADORES:

Nágila M. P. S. Ricardo

Profa. Dra. Nágila Maria Pontes Silva Ricardo
Universidade Federal do Ceará – UFC

Tamara Gonçalves Araujo

Profa. Dra. Tamara Gonçalves Araujo
Universidade Federal do Ceará – UFC

Rosa Elisa Carvalho Linhares

Profa. Dra. Rosa Elisa Carvalho Linhares
Universidade Estadual de Londrina – UEL

***A Deus, pela dádiva da vida.
À minha família em especial a minha
mãe, Helani, minha irmã Kamylla e meu
marido Rafael, que preenchem minha
vida com amor, compreensão e apoio.***

AGRADECIMENTOS E RECONHECIMENTOS

Agradeço a Deus, por toda a minha vida e por ter me guiado para conseguir mais esta conquista.

Agradeço a minha mãe, Helani, pela garra e dedicação aos filhos e em especial a mim, a primogênita.

Ao meu pai Rogério pelo apoio e dedicação.

A minha irmã Kamylla pelo apoio e incentivos, e pela perturbação quando estava mais aperreada (Risos).

A meu querido marido Rafael pelo apoio, incentivo, ajuda e paciência desde que nos encontramos.

A família Arnaud pelo apoio, incentivo e pelos momentos de descontração maravilhosos.

A minha nova família, que já era de coração, mas que agora é oficial Camila, Frederico, Pedro Saulo, Paulo Vitor, Julia, Airton, Isabele, Tiago, Caio, Tatiana, Leticia, Adelaide, os tios, os primos e lógico meus sogros: Terezinha e José Martins pelo carinho e pelo filho maravilhoso que tiveram para mim.

A Clara, Samira, Irvila, Ana Paula, Fabrício, Janaina, Thiago, pelo apoio constante, pela amizade que cada dia cresce e se torna mais sólida, onde nos aceitamos apesar das diferenças.

A Elenir e Johnny e a Elis pelos quebra-galhos constantes. Muito obrigada!

Agradeço à professora Nágila Ricardo por esses anos de convívio, incentivo, amizade, paciência e conhecimentos transmitidos. Meu muito obrigada por tudo.

A professora Tamara Gonçalves pelo conhecimento e acompanhamento no departamento de farmácia.

Aos meus companheiros do Laboratório de Polímeros, Igor, Carol, Débora, Lilian, Solange, Arcelina, Rafael, Kamilla, Williame, Flávia, Rafael do Pierre, Davino. E a todos da faculdade que direto ou indiretamente me ajudaram.

À Funcap pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABELAS	iii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Polímeros na Liberação de Fármacos	1
1.2. Galactomanana	3
1.3. Sistemas de Liberação de Fármacos	5
1.3.1. Sistemas matriciais	7
1.3.2. Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos e capsulas	10
1.3.3. Modelos matemáticos de liberação de fármacos	11
1.4. Rutina	14
1.5. Mangiferina	15
1.6. Justificativa	16
2. OBJETIVOS	17
3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	18
3.1. Materiais	18
3.2. Caracterização dos Materiais de Partida dos Sistemas Matriciais	18
3.2.1. Caracterização por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹ H) e de carbono 13 (RMN ¹³ C)	18
3.2.2. Caracterização por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR)	18
3.2.3. Estudo reológico	18
3.3. Preparação e Caracterização dos Sistemas Matriciais	19
3.3.1. Obtenção da galactomanana em pó	19
3.3.2. Elaboração dos comprimidos	19

3.3.3.	Elaboração das capsulas	20
3.3.4.	Caracterização por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR)	21
3.3.5	Caracterização por difração de raios-X	22
3.3.6	Análise Térmica	22
3.4.	Liberação <i>in vitro</i>	22
3.4.1	Espectroscopia do UV/VIS	22
3.4.2	Perfil de liberação	22
3.4.3	Cinética de liberação e Mecanismos que controlam e liberação	23
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
4.1.	Caracterização dos Materiais de Partida dos Sistemas Matriciais	24
4.1.1.	Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	24
4.1.2.	Caracterização por FTIR	28
4.1.3.	Estudo reológico	29
4.2.	Caracterização dos Sistemas Matriciais	31
4.2.1.	Caracterização por FTIR	31
4.2.2.	Caracterização por difração de raios-x	38
4.2.3.	Análise Térmica	41
4.3.	Liberação <i>in vitro</i>	43
4.3.1.	Espectroscopia do UV/VIS	43
4.3.2.	Perfil de Liberação	45
5.	CONCLUSÕES	52
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Imagem da <i>Adenantha pavonina L.</i> e suas sementes (Komoni., 2010).	5
Figura 2.	Estrutura esperada para as galactomananas (Coviello, <i>et al.</i> , 2007).	5
Figura 3.	Gráfico da concentração sanguínea do fármaco <i>versus</i> tempo de administração: formulação convencional (curva a) e formulação ideal de liberação controlada (curva b), sendo A a administração do fármaco. Adaptado de Lyra <i>et al.</i> , 2007.	6
Figura 4.	Esquema representativo da liberação do fármaco em matriz hidrofílica (Pezzini <i>et al.</i> , 2007).	9
Figura 5.	Formula estrutural do hidroxipropilmetilcelulose. O substituinte R representa o grupamento metil (CH ₃) (Lopes e col, 2005).	10
Figura 6.	Estrutura da rutina.	15
Figura 7.	Estrutura da mangiferina.	16
Figura 8.	Espectro de RMN ¹ H (500 MHz) da solução (20 mg/mL) da galactomanana de <i>Adenantha pavonina</i> (L.) em D ₂ O.	25
Figura 9.	Espectro de RMN ¹³ C-BB (125 MHz) da solução (20 mg/mL) de galactomanana de <i>Adenantha pavonina</i> (L.) em D ₂ O.	26
Figura 10.	Expansão do Espectro de RMN ¹³ C-BB (125 MHz) da solução (20 mg/mL) da galactomanana de <i>Adenantha pavonina</i> (L.) em D ₂ O, mostrando o desdobramento da região dos carbonos 2, 3, 4, 5 e 6 dos resíduos de D-manose e D-galactose.	28
Figura 11.	Espectro de absorção na região IR da galactomanana de <i>Adenantha pavonina</i> (L.).	29
Figura 12.	Dependência da frequência dos módulos de armazenamento G' (a) e de perda G''(b) das soluções de galactomanana de sementes de <i>A. pavonina</i> em concentrações de 0,3; 0,6; 0,8; 1,0 e 1,4% m/v.	30
Figura 13.	Espectros FTIR. (a) rutina, (b) galactomanana, (c) GMF 16,7 e (d) GMF 50.	33
Figura 14.	Espectros FTIR. (a) mangiferina, (b) galactomanana, (c) GMMF e (d) GMSD.	35

Figura 15.	Espectros FTIR. (a) rutina, (b) HPMC, (c) HPMC 16,7.	37
Figura 16.	Difratogramas das matrizes hidrofílicas: (a) rutina, (b) galactomanana, (c) GMF 50, (d) GMF 16,7.	39
Figura 17.	Difratogramas das matrizes hidrofílicas: (a) rutina, (b) HPMC, (c) HPMC 16,7.	39
Figura 18.	Difratogramas das matrizes hidrofílicas: (a) Rutina, (b) Galactomanana, (c) GMMF, (d) GMSD.	40
Figura 19.	Termograma das matrizes hidrofílicas: (a) Mangiferina, (b) Galactomanana, (c) GMMF, (d) GMSD.	42
Figura 20.	Curva de calibração para rutina em metanol.	44
Figura 21.	Curva de calibração da mangiferina em diferentes meios: (a) pH 1,2; (b) pH 4,6; (c) pH 6,8.	45
Figura 22.	Perfil de liberação (duração de 8 horas) das matrizes contendo 50% e 16.7% m/m de galactomanana (GMF 50 e GMF 16,7 respectivamente) e 16.7% m/m de HPMC K 4M CR (HPMC 16).	46
Figura 23.	Perfil de liberação (duração de 8 horas) das matrizes obtidas em meios diferentes e por dois métodos distintos de preparação: galactomanana/mangiferina mistura física (GMMF) e galactomanana/mangiferina <i>spray drier</i> (GMSD).	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Composição das formulações para o desenvolvimento dos comprimidos de liberação prolongada.	20
Tabela 2.	Composição monossacarídica da galactomanana de sementes de <i>Adenantha pavonina</i> (L.) estimada pela integração das áreas relativas da região anomérica no espectro de RMN ¹ H.	25
Tabela 3.	Deslocamentos químicos (em ppm) dos picos no espectro de RMN ¹³ C-BB da galactomanana de <i>Adenantha pavonina</i> (L.)	27
Tabela 4.	Efeito da Concentração da galactomanana das sementes de <i>A. pavonina</i> em estudos reológicos realizados a 25 °C.	31
Tabela 5.	Atribuições das frequências das principais bandas do fármaco rutina (Pavia, Lampman e Kriz, 2001).	32
Tabela 6.	Atribuições das frequências das principais bandas do fármaco mangiferina (Pavia, Lampman e Kriz, 2001).	34
Tabela 7.	Atribuições das frequências das principais bandas do HPMC (Pavia, Lampman e Kriz, 2001).	36
Tabela 8.	Valores de temperatura para os eventos identificados nos sistemas matriciais e seu material de partida obtido a partir da análise de DSC.	41
Tabela 9.	Constantes cinética ^a k_0 , ^b k_H , ^c k , ^d n e ^e R^2 , valores baseados nas Equações (1)–(3), calculada na variação de 5–70% de rutina liberada em todas as matrizes em estudo.	48
Tabela 10.	Constantes cinética ^a k_0 , ^b k_H , ^c k , ^d n e ^e R^2 , valores baseados nas Equações (1)–(3), calculada na variação de 5–100% de mangiferina liberada em todas as matrizes em estudo.	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
m/m	Razão da massa e massa
G	Galactomanana
G	Galactomanana
G'	Módulo de armazenamento ou rigidez dinâmica
G''	Módulo de cisalhamento ou perda
GMF 50	Galactomanana e rutina contendo no sistema 50% do polímero
GMF 16,7	Galactomanana e rutina contendo no sistema 16,7% do polímero
GMMF	Galactomanana e mangiferina obtido pelo método mistura física
GMSD	Galactomanana e mangiferina obtido pelo método mistura <i>spray drier</i>
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
IR	Infravermelho
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Mililitro
<i>n</i>	Expoente de liberação
nm	Nanometro
R	Rutina
R ²	Coefficiente de correlação
UV/ Vis	Espectroscopia de Ultravioleta/Vísivel
USP	United States Pharmacopeia

RESUMO

A melhoria no desenvolvimento de sistemas matriciais de liberação modificada depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão alvo. Dentre as várias opções, os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer tal função. Neste estudo, a galactomanana da *Adenantha pavonina* foi investigada como base potencial para o desenvolvimento de um sistema de matriz hidrofílica de liberação controlada. Para se obter uma liberação prolongada e lenta de rutina e mangiferina, matrizes hidrofílicas foram preparados utilizando concentrações diferentes de polímero e métodos distintos de preparo: mistura física e por *spray drier*. A matriz de liberação controlada contendo rutina e goma natural (galactomanana) foi comparada com matrizes comercialmente mais utilizadas (contendo hidroxipropil metilcelulose [HPMC] como agente controlador), já a determinação do método de preparo mais eficiente foi feita comparando as matrizes contendo mangiferina. A taxa de liberação *in vitro* de drogas, bem como o mecanismo de liberação e a cinética de liberação foram determinados por meio de ordem zero, Higuchi e as equações Korsmeyer. A análise de liberação da droga revelou um mecanismo de liberação semelhante para as matrizes desenvolvidas. Os sistemas contendo galactomanana apresentaram um melhor controle na liberação do fármaco quando comparado com os sistemas contendo HPMC. Dentre os métodos de preparação utilizados o método de *spray drier* se mostrou mais eficiente para liberação controlada apresentando uma liberação mais lenta e contínua. Novas formulações para a liberação controlada de fármacos a partir de sistemas matricial foi proposto.

ABSTRACT

The improvement in the development of modified release matrix systems strictly depends on the selection of an appropriate agent capable of controlling drug release, support the therapeutic action over time and / or releasing the drug at a particular tissue or organ damage. Among the various options, the polymers are versatile and promising agents to perform such function. In this study, galactomannan *Adenanthera pavonina* was investigated as a potential basis for the development of a system for controlled release hydrophilic matrix. To obtain a slow and prolonged release of rutin and mangiferin, hydrophilic matrices were prepared using different concentrations of polymer and different methods of preparation: the physical mixture and spray drier. The controlled release matrix containing rutin and natural gum (galactomannan) was compared with the most commercially used (containing hydroxypropyl methylcellulose [HPMC] as a control agent), as determining the most efficient method of preparation was done by comparing the matrices containing mangiferin. The rate of drug release *in vitro* as well as the release mechanism and the release kinetics were determined by zero-order, Higuchi and Korsmeyer equations. The analysis revealed a release of the drug release mechanism similar to the matrices developed. Systems containing galactomannan had a better control of drug release as compared with systems containing HPMC. Among the methods used in this work, the spray drier method is more efficient for the controlled release showing a slower release and continuous. New formulations for drug delivery from matrix systems were proposed.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Polímeros na Liberação de Fármacos

A aplicação de materiais poliméricos para propósitos médicos está crescendo muito rápido (Alves, 2004). A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão alvo. Dentre as várias opções, os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer tal função (Lopes e col., 2005).

Polímeros são substâncias de alta massa molecular constituídas de unidades repetitivas. A palavra polímero é de origem grega, onde *poli* = muitos e *meros* = partes. Eles devem suas propriedades peculiares ao seu tamanho, sua forma tridimensional e, algumas vezes, à sua assimetria. Eles são encontrados largamente na natureza, incluem uma série de funções orgânicas e desempenham importante papel biológico (carboidratos, proteínas, lipídios, ácidos nucléicos) e industrial (como a celulose das plantas, principal constituinte do papel, e o poliisopreno, da borracha natural) (Canevarolo, 2002).

Alguns autores consideram que os polímeros que apresentam a capacidade de intumescimento e que são insolúveis em água devem ser designados hidrogéis (Peppas *et al.*, 2000), enquanto que os hidrossolúveis devem ser designados polímeros hidrofílicos ou hidrodispersíveis.

Os polímeros, e também todos os outros excipientes, são selecionados de acordo com a formulação e o mecanismo de liberação pretendido. Problemas como falta de biocompatibilidade, solventes residuais e efeitos danosos em fármacos incorporados durante a fabricação da formulação ou durante a erosão do polímero depois da aplicação são descritos (Schwendeman *et al.*, 1996) e rejeitados pelas indústrias farmacêuticas. Portanto, a função, segurança da formulação e também a melhor posologia para o paciente são fatores que devem ser levados em consideração na seleção do polímero (Rios, 2005).

Além da função, ou objetivos da formulação e das características do princípio ativo, as propriedades físico-químicas do polímero são fatores de suma importância que determinam sua utilização (Pillai; Panchagnula, 2001; Rios, 2005). Essas propriedades são dependentes da natureza química dos monômeros, do processo e da técnica de preparação do polímero, do

peso molecular, que depende das condições de polimerização para cada monômero, e da estrutura macromolecular (Mano; Mendes, 1999). Dentre as várias propriedades dos polímeros, algumas se demonstram mais importantes quando na elaboração de um sistema de liberação de fármacos, como a permeabilidade (Jacobs; Mason, 1993), propriedades de superfície como hidrofiliabilidade, lubrificação, lisura, energia de superfície (Angelova; Hunkeler, 1999), adesão, solubilidade (Pillai; Panchagnula, 2001) e temperatura de transição vítrea (Zhu, 2002). Para a escolha do Polímero a ser utilizado, dois critérios devem ser seguidos na elaboração de uma formulação. Em primeiro lugar, as características químicas do polímero não devem comprometer a ação dos ingredientes ativos; em segundo, as propriedades físicas do polímero devem ser consistentes e reprodutíveis de lote a lote (Rios, 2005).

Apesar de muitos sistemas poliméricos poderem ser utilizados na preparação de formas farmacêuticas orais de liberação modificada, os polímeros hidrodispersíveis, como os éteres da celulose, são talvez o grupo mais frequentemente empregado neste tipo de formulações (Lopes e col.,2005; Alves 2004).

Entre os biopolímeros, os polissacarídeos compreendem uma das mais abundantes e diversificadas famílias. A sua estrutura primária varia em composição, seqüência, massa molecular, configuração anomérica, posição de ligações e densidade de carga. Essas variações podem dar origem a inúmeras formas de estruturas químicas e de conformação, as quais refletem em diferentes propriedades, que direcionam muitas de suas aplicações (Yalpani, 1988). Os polissacarídeos são considerados bons carreadores de fármacos por apresentarem propriedades de intumescimento, formação de filme, biocompatibilidade e biodegradabilidade (Zaroni, 2006). O interesse nessas moléculas se dá também pelos diferentes monossacarídeos que podem constituir a cadeia polimérica, entre os quais, como modelos, estão as galactomananas.

Os polissacarídeos têm obtido nos últimos anos elevado destaque nas pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novos sistemas para liberação prolongada de fármacos. Estes são polímeros naturais, os quais podem ser constituídos de um único ou de diferentes tipos de monossacarídeos, que possuem moléculas de elevado peso molecular. Quando em contato com o solvente apropriado, produzem géis ou suspensões de elevada viscosidade (Cavalcanti, 2001; Cunha; Vieira; Paula; Feitosa, 2009). O uso destes em sistemas de liberação de

fármacos está baseada na sua abundância, por serem encontrados facilmente, terem custo baixo e serem disponíveis em uma ampla variedade de estruturas e, conseqüentemente, de propriedades. Podem ser facilmente modificados química e bioquimicamente, são altamente estáveis, seguros, não tóxicos, hidrofílicos, formam gel, além de serem biodegradáveis (Zaroni, 2006).

A aplicação de polímeros naturais em sistemas de liberação prolongada é medida alternativa ao desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, principalmente devido à possibilidade de se encontrar uma matriz perfeita de liberação de fármaco e agregar valor a matéria-prima de origem vegetal. Além disso, a utilização destes polímeros biodegradáveis na formulação pode representar um custo menor do medicamento beneficiando a população.

1.2. Galactomanana

A investigação de fontes de galactomananas constitui assunto de grande importância, tanto do ponto de vista acadêmico como industrial. Países tropicais, como o Brasil, apresentam grande potencial como produtores de recursos renováveis que ainda não foram suficientemente explorados, tendo vastas regiões apropriadas ao cultivo de leguminosas. Essas leguminosas constituem uma das principais fontes de galactomananas, como tem sido comprovado por pesquisas que as identificaram em inúmeras espécies desta família. Podem ser encontradas em algumas espécies das famílias *Annonaceae*, *Convolvulaceae*, *Ebenaceae*, *Fabaceae*, *Loganiaceae* e *Palmae* (Dea e Morrison, 1975; Dey, 1978).

As galactomananas dão origem a soluções aquosas de viscosidade elevada, mesmo a baixas concentrações (0,5 a 1%) o que as torna comercialmente úteis principalmente como agentes espessantes na indústria de alimentos e como veículo para fins de liberação oral controlada de fármacos, essa aplicação se deve também à suas habilidades na formação de uma barreira difusional quando intumescidas (Gliko-Kabir et al., 2000; Cavalcanti, 2002).

A goma de Carolina (*Adenantha pavonina* L.) (Figura 1), identificada por Tavares (1998), apresenta a composição clássica das galactomananas; é constituída por uma cadeia principal formada por unidades de D-manopirranose unidas por ligações $\beta(1\rightarrow4)$ apresentando ramificações de unidades D-galactopirranose unidas por ligações $\alpha(1\rightarrow6)$, com relação mananose:galactose (man:gal) 1,8:1 (Matos, 2000). Sabe-se que as gomas de espécies diferentes são semelhantes, mas com diferenças estruturais que podem fornecer resultados diferenciados na utilização como excipientes de fármacos.

Assim, pode-se perceber que o Brasil apresenta fontes de espécies diversificadas para a extração de galactomananas a partir de sementes que poderiam suprir a demanda de importação desses polissacarídeos, além de incluir a melhoria do valor agregado pela utilização de sementes sem capacidade germinativa.

A proporção manose:galactose e a forma como os substituintes estão distribuídos ao longo da cadeia principal são fatores extremamente importantes para estabelecer uma relação entre a estrutura do polímero e suas propriedades em solução, principalmente quanto à sua capacidade de solubilização e interação molecular (Azero, 1999).

A solubilidade do polissacarídeo em água diminui com a diminuição do conteúdo de galactose. Assim, a eficiência de extração aquosa depende da composição das galactomananas. Seu rendimento pode variar com o método de extração e com o tempo envolvido no processo. Devido à sua estrutura (Figura 2), as galactomananas são hidrofílicas e formam soluções mucilaginosas de alta viscosidade (Matos, 2000).

Suas diferentes propriedades demonstram a importância de se estudar a aplicação desse polímero em novos sistemas de liberação de fármacos, bem como a utilização de materiais alternativos e regionais, que podem vir a serem excelentes matérias-primas para este fim.

A galactomanana utilizada neste trabalho foi extraída das sementes de Carolina (*Adenanthera pavonina*, L.) (Figura 1), pertencente à família *Leguminosae* (*Fabaceae*) subfamília *Mimosoideae*, a qual é uma planta nativa da Ásia e África tropical, que foi transplantada para toda América tropical. No nordeste do Brasil se apresenta como árvore inerme e glabra de até 15 metros de altura e é empregada na arborização de parques e jardins. O tronco caracteriza-se por possuir uma casca parda e lisa enquanto que a ramagem é longa e esparsa formando copa aberta. Possui flores amarelo-pálidas, favas estreitas e falcadas e sementes vermelhas, muito duras e lustrosas que são formadas principalmente em março-abril. Os frutos são vagens estreitas, achatadas, marrons, espiraladas quando se abrem, expondo as sementes globosas, achatadas, duras, vermelho-brilhantes. As sementes apresentam o tamanho médio de 10x12 milímetros, e podem variar de tonalidade, tamanho e formato (Bailey, 1954; Braga, 1976).



Figura 1. Imagem da *Adenanthera pavonina* L. e suas sementes (Komoni., 2010).

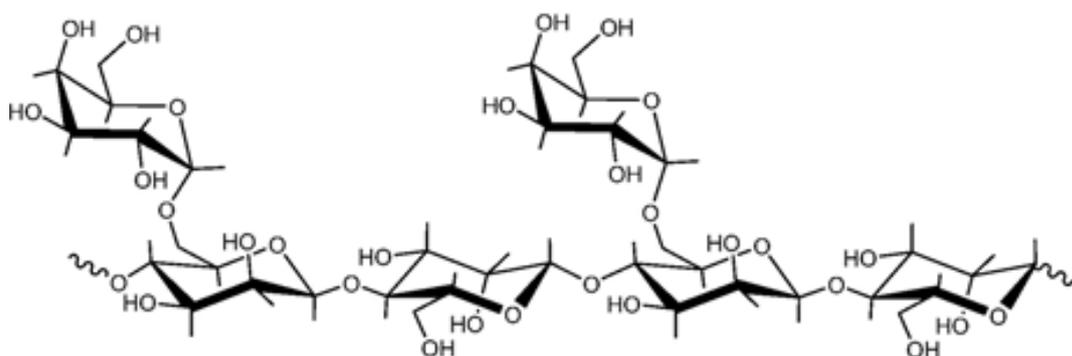


Figura 2. Estrutura esperada para as galactomananas (Coviello, et al., 2007).

1.3. Sistemas de Liberação de Fármacos

A tecnologia de liberação de fármacos representa uma das fronteiras da ciência, a qual envolve diferentes aspectos multidisciplinares e pode contribuir muito para o avanço da saúde humana. Os sistemas de liberação são frequentemente descritos como “drug delivery systems” e incluem a liberação modificada, sustentada, retardada, programada, controlada, entre outros. Este amplo leque de designações deve-se ao fato de surgirem classificações ligadas tanto a ação farmacológica propriamente dita como ao processo tecnológico de obtenção dos medicamentos (Lyra, 2007). Contudo, a terminologia mais adequada, segundo a maioria dos autores, é liberação controlada, por ser mais geral, englobando todos os outros sem, no entanto, especificar exatamente o tipo de controle existente e de que maneira este é alcançado

(Lyra, 2007). Este sistema está apto a prover um real controle terapêutico, seja de maneira temporal, controlando o tempo de liberação, ou espacial, através da vetorização de fármacos para locais específicos (Durán e col., 2002).

O uso da tecnologia de liberação controlada de fármacos tem suscitado bastante interesse, não só na formulação de novos fármacos, mas também no desenvolvimento de produtos farmacêuticos cujas moléculas já exercem um papel relevante na terapêutica. O desenvolvimento de sistemas de liberação prolongada é uma ferramenta utilizada para otimizar o efeito terapêutico, por aumentar a biodisponibilidade de drogas convencionais, reduzir efeitos adversos e requerer administrações menos frequente do medicamento em relação às formas convencionais, apresentando a vantagem da manutenção da concentração terapêuticamente efetiva de fármacos no sistema circulatório por um extenso período de tempo (Lachman *et al.*, 2001; Lyra, 2007). A figura 3 mostra o perfil da concentração de fármaco na corrente sanguínea para uma formulação convencional e uma formulação ideal de liberação controlada.

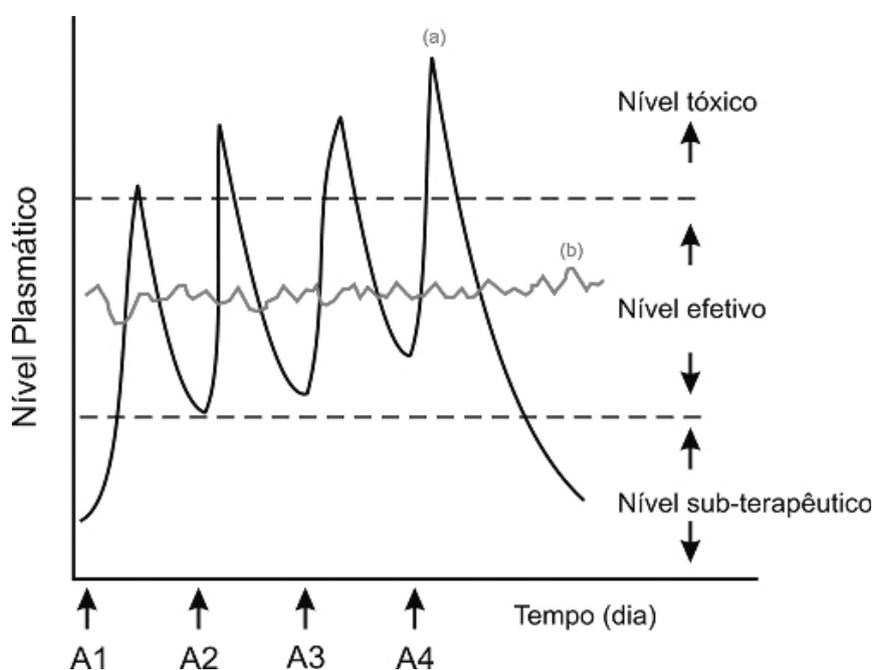


Figura 3. Gráfico da concentração sanguínea do fármaco *versus* tempo de administração: formulação convencional (curva a) e formulação ideal de liberação controlada (curva b), sendo A a administração do fármaco. Adaptado de Lyra, 2007.

O medicamento convencional é caracterizado por uma absorção rápida e pelo aparecimento de um pico plasmático, não mantendo os níveis sanguíneos dentro do intervalo terapêutico, que é a faixa de concentração do fármaco no organismo na qual ele exerce sua atividade com eficiência e sem causar danos ao paciente (Cavalcante, 2009). A breve duração da ação é devida as formas farmacêuticas convencionais que não podem controlar a liberação dentro de um determinado período de tempo (Veiga, 1998; Vendruscolo, 2005). Na ação controlada, a concentração plasmática é mantida constante durante um tempo maior do que o de uma forma convencional, representando a situação ideal. Este sistema consegue manter níveis terapêuticos do fármaco no sangue ou nos tecidos a que se destina (Longer *et al.*, 1995, Hir, 1995). Em resumo todo sistema de liberação controlada tem o objetivo comum de melhorar a terapia medicamentosa e aprimorar processo tecnológico de obtenção dos medicamentos.

1.3.1. Sistemas matriciais

A tecnologia associada à modificação da liberação de fármacos, ou outras substâncias bioativas, a partir de preparações farmacêuticas sofreu um incremento notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas de liberação controlada (Das, Das, 2003). Ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação na área da indústria farmacêutica. Entre estes sistemas estão incluídos os lipossomas, as bombas osmóticas, os revestimentos entéricos, os sistemas transdérmicos, os pró-fármacos, os sistemas matriciais poliméricos, entre outros (Lopes e col, 2005).

Os sistemas matriciais têm sido objeto de investigação da indústria farmacêutica, sendo uma das estratégias mais empregadas quando do desenvolvimento de Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Modificada (Lopes e col, 2005). Isso acontece devido às vantagens inerentes a estes sistemas: versatilidade, eficácia, baixo custo, estabilidade da matéria-prima e forma farmacêutica, e facilidade de produção em ampla escala por meio de procedimentos previamente validados. Isto é refletido no grande número de patentes registradas a cada ano e no sucesso comercial desses medicamentos.

As matrizes são preparadas com o objetivo de prolongar a liberação de um fármaco, dissolvido ou disperso num suporte resistente à degradação. Tais sistemas podem ser elaborados sob as formas de comprimidos, cápsulas gelatinosas, grânulos, péletes ou minicomprimidos (Villanova, 2010; Pezzini *et al*, 2007). O controle da liberação pode ocorrer por um ou mais dos seguintes mecanismos: difusão, dissolução, hidratação, precipitação, erosão e/ou degradação. Com esse tipo de sistema são obtidas formas de liberação prolongada, que podem ser classificadas quanto à estrutura da matriz, a cinética de liberação, o mecanismo controlador da liberação ou a natureza química e propriedades dos materiais utilizados (Villanova, 2010; Zaroni, 2006).

Nos sistemas farmacêuticos matriciais o fármaco está incluído num sistema formado por cadeias de uma ou várias substâncias químicas polimerizadas, que funcionam como agentes moduladores da liberação. Tais sistemas podem ser obtidos a partir de polímeros solúveis em água, polímeros insolúveis erodíveis ou polímeros insolúveis inertes (Villanova, 2010).

Nas matrizes insolúveis, constituídas por ceras (nesse caso, também denominadas matrizes hidrofóbicas) ou polímeros insolúveis em água (nesse caso, também denominadas matrizes inertes), o fármaco é liberado essencialmente por difusão (para matrizes hidrofóbicas, pode haver um mecanismo de erosão associado), sendo constituídas por substâncias formadoras de um esqueleto poroso e sólido, o qual não é digerido, não sofrendo transformação no trato gastrointestinal (Pezzini *et al*, 2007).

As matrizes hidrófilas são aquelas em que o fármaco está misturado com um agente gelificante de elevada viscosidade. A liberação é regulada pelos processos de intumescimento, difusão e erosão (Bettini *et al.*, 2001). Quando a forma farmacêutica entra em contato com os fluidos gastrintestinais, o polímero na sua superfície é hidratado e intumescer, formando uma camada gelificada. A camada gelificada é posteriormente dissolvida, promovendo a erosão do comprimido (Figura 4). Outras camadas de gel são formadas e dissolvidas sucessivamente na superfície da forma farmacêutica. O fármaco é liberado por difusão através dessas camadas gelificadas e/ou erosão da matriz.

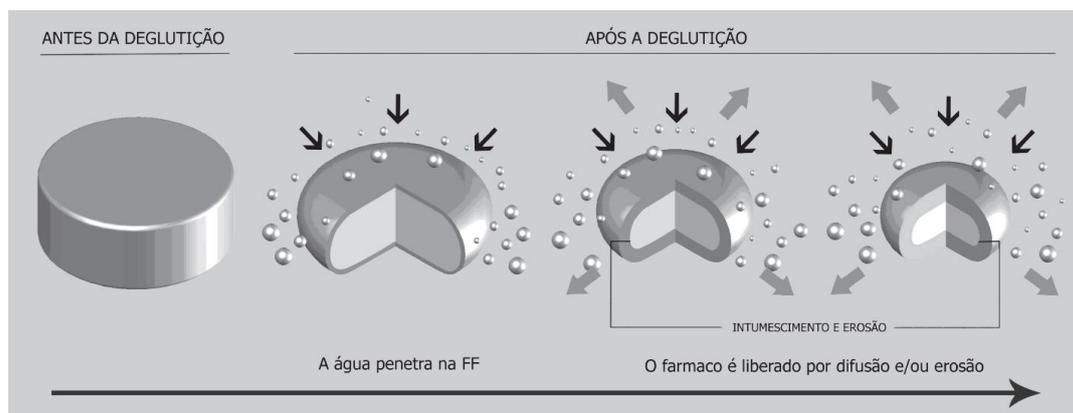


Figura 4. Esquema representativo da liberação do fármaco em matriz hidrofílica (Pezzini *et al*, 2007).

Entre as diferentes tecnologias usadas no controle da liberação de fármacos, sistemas de matrizes hidrofílicas são os mais utilizados devido à simplicidade da formulação, fácil produção, baixo custo e aplicabilidade para fármacos com extenso limite de solubilidade. Alguns exemplos de polímeros utilizados para a preparação de matrizes hidrofílicas são os derivados celulósicos (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica), os polissacarídeos (goma ágar, alginato de sódio, quitosana, xantana, galactomana), os polímeros como carbopol, além dos derivados do óxido de polietileno (PEO) (Vendruscolo, 2006; Lyra, 2007; Mauro, 2007; Liberal, 2008).

Dentre os polímeros celulósicos citados um dos mais usados como retardante da liberação de fármacos, em formulações orais, é a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), ilustrado na figura 5. Esta ampla utilização de matrizes de HPMC deve-se à existência de grande variedade deste polímero cuja característica principal é a capacidade de intumescimento/relaxamento, a qual exerce efeito pronunciado na cinética de liberação do fármaco incorporado. A sua popularidade deve-se, também, a outras características, como a natureza não-tóxica e não-iônica do polímero (não apresentando problemas de compatibilidade), a capacidade de incorporar elevadas quantidades de substâncias ativas, a simplicidade, a rapidez e a economia da tecnologia associada à sua preparação (Lopes e col., 2005). Assim, este trabalho propõe a comparação das matrizes hidrofílicas de HPMC com as matrizes hidrofílicas de galactomanana a serem desenvolvidas, verificando a eficiência de ambas na liberação controlada de fármaco.

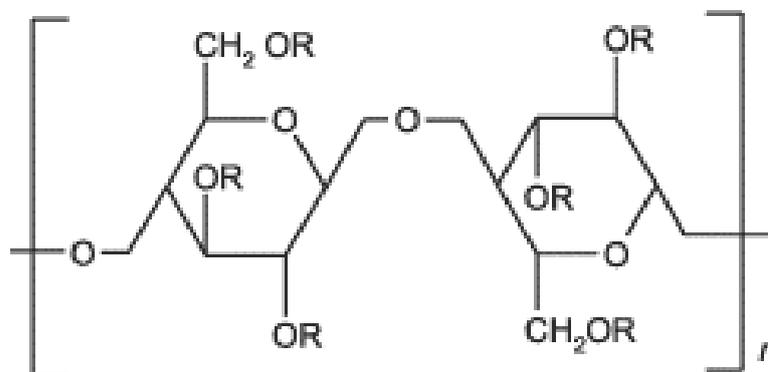


Figura 5. Fórmula estrutural do hidroxipropilmetilcelulose. O substituinte R representa o grupamento metil (CH₃) (Lopes e col, 2005).

1.3.2. Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos e cápsulas

A administração oral tem sido a mais utilizada tanto para formas farmacêuticas convencionais como para sistemas de liberação de fármacos (Aulton, 2005). As formas farmacêuticas sólidas de administração oral representam 84% das vendas dos 50 medicamentos mais vendidos em todo o mundo (Furness, 2007). As formas sólidas apresentam vantagens por possuírem dosagem mais precisa e exata, alta estabilidade, têm menor custo; são mais compactas, leves, de fácil deglutição e rápida desintegração, além disso, podem apresentar características especiais de liberação do fármaco, como comprimidos gastrorresistentes ou de liberação prolongada. Possuem propriedades físico-químicas e microbiológicas mais estáveis do que qualquer outra forma farmacêutica (Toller; Schmidt, 2005).

Dentre as formas farmacêuticas de administração oral os comprimidos são, na atualidade, a forma sólida mais administrada por esta via. Existem vários tipos de comprimidos, desde os convencionais ou de liberação imediata até aqueles de liberação retardada, programada ou controlada. Assim, o comprimido é capaz de liberar o fármaco no organismo de forma reprodutível, precisa e com flexibilidade de dosagem, o que permite que seja empregado nos diversos processos terapêuticos e em diferentes pacientes. Possui também estabilidade química ao longo do tempo e menor possibilidade de alteração do fármaco. Todas essas características são diretamente relacionadas aos processos de produção empregados e,

principalmente, aos excipientes utilizados no desenvolvimento da formulação, sendo esta a via de eleição para o desenvolvimento e formulação de novos fármacos (Toller; Schmidt, 2005; Liberal, 2008).

Os comprimidos matriciais hidrofílicos são preparados como os comprimidos convencionais, inclusive utilizando-se os adjuvantes tradicionais como os diluentes, aglutinantes, dessecantes, desagregantes e deslizantes. A produção pode ser realizada por compressão direta ou granulação a seco ou úmida (Zaroni, 2006; Lyra, 2007).

O processo de compressão direta, apesar de empregar excipientes mais caros, quando comparado aos métodos que incluem granulação, permite uma produção de comprimidos em grande escala com economia de tempo e, conseqüentemente, de custos, pois envolve basicamente três etapas: pesagem, mistura e compressão, o que diminui as perdas em processo e possíveis erros em função de sucessivas etapas de manipulação da formulação, como é o caso da granulação via úmida (Toller, 2005). Esses fatores, aliado a não utilização de umidade, elegeram o processo de compressão direta como método de escolha para a produção dos comprimidos neste trabalho.

As cápsulas são formas farmacêuticas sólidas nas quais as substâncias ativas e/ou inertes são encerradas em um pequeno invólucro de gelatina. Esses invólucros podem ser duros ou moles, dependendo de sua composição (Collett; Moreton, 2005; Prista *et al.*, 1997; Oliveira, 2011).

A maioria dos produtos preparados na forma de cápsulas consiste em uma mistura do fármaco em combinação com outros adjuvantes que asseguram a qualidade dos mesmos. É necessário que se leve em consideração as características físicas, químicas e físico-químicas de todos os componentes da formulação durante a sua produção (Gonçalves, 2010). Neste trabalho as capsulas preparadas foram preenchidas unicamente pelo sistema matricial galactomanana/ mangiferina obtida por métodos de preparo distintos com o intuito de compará-los.

1.3.3. Modelos matemáticos de liberação de fármacos

Para a liberação de fármacos a partir de sistemas matriciais hidrofílicos, alguns modelos bem conhecidos são usados extensivamente para analisar a liberação da substância (Lopes e col, 2005). O primeiro modelo, designado por cinética de ordem zero baseia-se na liberação

lenta da substância ativa a partir de formas farmacêuticas que não se desagregam. Este modelo pode ser expresso pela seguinte expressão:

$$Q = kt + b \quad (1)$$

na qual Q representa a quantidade total de fármaco liberado num determinado tempo t ; K é uma constante cinética e b é a quantidade inicial de fármaco na solução. Este modelo é geralmente utilizado para descrever a liberação por vários tipos de formas farmacêuticas de liberação controlada, como é o caso dos comprimidos matriciais, dos sistemas osmóticos e das formas revestidas (Varelas *et al.*, 1995). De maneira ideal, as preparações destinadas a veicular substâncias ativas segundo liberação prolongada apresentam um perfil de liberação de ordem zero, verificando-se que a velocidade de difusão do fármaco, do interior para o exterior da matriz, é menor que a respectiva velocidade de dissolução, formando uma solução saturada, que permite a liberação constante do fármaco. Esta situação de liberação ideal é muito difícil de obter na prática. A aplicação deste modelo apresenta muitas limitações devido aos poucos fatores de ajuste ao modelo (Lopes e col, 2005).

Outro modelo proposto baseia-se na equação de Higuchi (1961), freqüentemente utilizada para descrever a velocidade de liberação controlada do fármaco a partir de um sistema matricial. A Equação 2 representa a equação de Higuchi expressa como fração de massa liberada:

$$Q = k\sqrt{t} \quad (2)$$

onde K corresponde à constante de liberação de Higuchi, que reflete as características do desenho da formulação. Higuchi descreve o mecanismo de liberação dos fármacos como um processo de difusão baseado na lei de Fick, estando dependente da raiz quadrada do tempo. Porém, o uso desta relação em sistemas que intumescem pode tornar-se insuficiente, pois sistemas deste tipo podem ser erodíveis, devendo-se atender ao atributo do relaxamento das cadeias poliméricas para o transporte do fármaco. Assim, a equação de Higuchi apresenta fortes limitações na interpretação dos mecanismos de liberação controlada. No entanto, é mais realista dos vários mecanismos que ocorrem nos sistemas matriciais que o modelo de ordem

zero, mas quando se pretende ter ideia mais exata dos mecanismos de liberação é necessário atender (Lopes e col, 2005).

Outro modelo baseia-se na equação semi-empírica proposta por Korsmeyer *et al.* (Korsmeyer *et al.*, 1983). Esta equação é utilizada para descrever a liberação do soluto quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão do fármaco (transporte Fickiano) e do transporte Caso II (não- Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas) (Ritger, Peppas, 1987). Este modelo segue descrito na equação 3.

$$Q = k_1 t^n \quad (3)$$

em que K é uma constante cinética, que incorpora características estruturais e geométricas do mecanismo e n é o expoente de liberação que, de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco.

Esta equação é geralmente utilizada para interpretar e descrever a liberação do fármaco quando o mecanismo que prevalece não é bem conhecido ou resulta da combinação de dois processos aparentemente independentes: um devido ao transporte do fármaco que obedece às leis de Fick ou transporte Fickiano, e outro consequência dos fenômenos de inchamento/relaxamento do gel (expansão dinâmica) e que envolve a transição de um estado semirígido a outro mais flexível, chamado transporte Caso-II. Nesta equação tem-se em conta não só a difusão do fármaco, mas também o relaxamento do gel como processos determinantes na liberação do fármaco (Manadas *et al*, 2002).

O valor n é utilizado para caracterizar diferentes mecanismos de liberação. Quando n é igual a 0,5, o mecanismo principal, que controla a liberação do fármaco no sistema é a difusão pura (difusão Fickiana clássica). Quando n assume o valor 1,0, a equação corresponde a cinética de liberação de ordem zero, sendo a liberação controlada por mecanismo de transporte de Caso II, ou seja, pelo fenômeno de intumescimento do polímero (relaxamento da matriz ou liberação mediante erosão). Outros valores de n ($0,5 < n < 1,0$) indicam cinética de transporte anômalo, ou seja, uma combinação dos dois mecanismos de difusão e de transporte de Caso II (Costa, 2002; Manadas *et al*, 2002).

O modelo da equação 3 é geralmente usado para analisar a liberação de formas farmacêuticas poliméricas, quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando possa estar envolvido mais de um tipo de liberação.

1.4. Rutina

O interesse em utilizar a rutina, que é um bioflavonóide pertencente ao subgrupo dos flavonóis, em formulações cosméticas e farmacêuticas é cada vez maior, devido às suas propriedades antioxidantes, e vaso protetor, promovendo uma melhora nos sintomas de insuficiência nos vasos linfáticos e venosos, diminuindo a fragilidade capilar (Lauro e col., 2002).

Os flavonóides são pertencentes a um grande grupo de fitoquímicos ou fitonutrientes, que são polifenóis de baixa massa molecular, encontrados em diversas plantas e que apresentam ação antiinflamatória, antialérgica e anti-câncer (Middleton *et al.*, 2000). É encontrado em várias frutas e vegetais em geral, assim como em alimentos processados como chá e vinho (Middleton *et al.*, 2000).

Os flavonóides exibem uma variedade de atividades biológicas como antiinflamatório, bactericida, fungicida, antiviral, antiúlcera, hepatoproteção, antitumoral e atividade antioxidante (Narajana e col., 2001). Muitas dessas atividades são conseqüências da habilidade dos flavonóides formarem radicais livres que inibem enzimas e interagem com biomembranas (Saija e col., 1995 a,b).

Interesse nos flavonóides também tem aumentado por causa de suas atividades antioxidantes e suas habilidades de prevenir doenças cardíacas (Gordon e Roedig-Penman 1998). Muitas propriedades biológicas dos flavonóides podem ser relatadas pela sua capacidade de penetrar nas membranas celulares e afetar as atividades biológicas (Demetzos e col., 2001). Muitos flavonóides são compostos insolúveis em água com baixa razão de dissolução e isto é a maior desvantagem para administração *in vivo*.

A rutina (3',4',5,7-tetrahidroxi-3-O-(6-O- α -L-raminose- β -D-glicose-flavonol - Figura 6) é individualmente o mais comum de todos os glicosídeos da quercetina e provavelmente ocorre acima de 25% em qualquer flora (Harbone, 1976). Experiências em animais comprovam a ação da rutina sobre a permeabilidade capilar, pela inibição da formação de edemas e de hemorragias induzidas. Em concordância com os resultados obtidos em animais,

em humanos também foi comprovado o efeito profilático e curativo da rutina nas patologias acompanhadas de fragilidade capilar e aumento da permeabilidade da membrana celular (Merck, 1970).

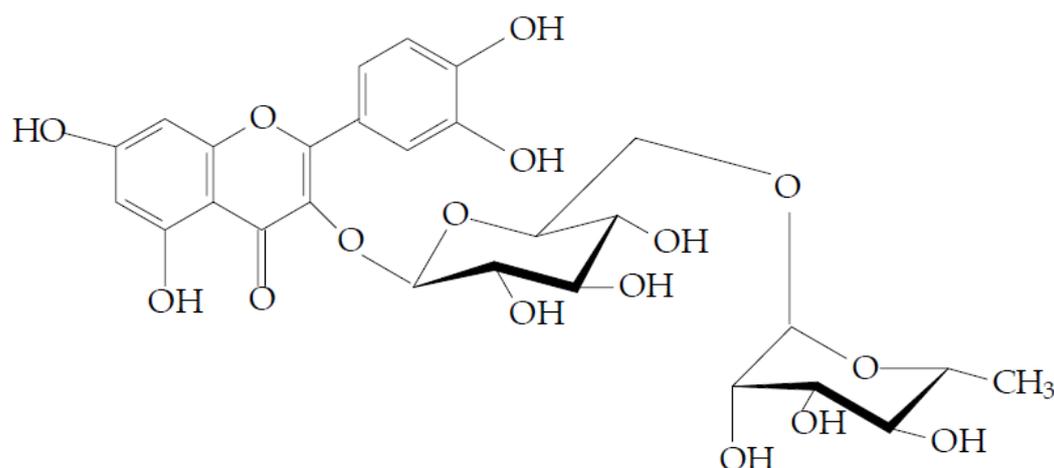


Figura 6. Estrutura da rutina.

1.5. Mangiferina

A mangiferina (1,3,6,7-tetraidroxixanthona-C2- β -D-glucosideo - Figura 7), é uma substância natural extraída de várias plantas dentre elas a *Mangifera indica* (mangueira). É um composto derivado da xantona, distribuído em plantas superiores das famílias *Anacardiaceae* e *Gentianaceae* que ocorre em folhas, cascas do caule, casca do fruto e raízes. A mangiferina apresenta diversas atividades farmacológicas incluindo propriedades antidiabéticas, anti-HIV, anticancerígeno, imunomodulatório, antiinflamatório, e sua propriedade antioxidante, amplamente estudada (Barreto, 2007; Carvalho, 2008; Pinho, 2010).

Encontra-se descrito na literatura que a biogênese da mangiferina assemelha-se a dos flavonóides. Isso pode ser explicado com base no fato da mangiferina ocorrer em algumas plantas na presença de flavonas C- glicosiladas e não de outras xantonas. Além disso, o núcleo da mangiferina é formado a partir de um precursor flavonóide do tipo C₆C₃(p-

hidroxinamato) conjugado a dois malonatos. Aparentemente o ácido benzoico não está envolvido na rota Biosintética da mangiferina, diferente do que é observado para as demais xantonas. Dessa forma a rota biossintética da mangiferina assemelha-se mais as descritas para as flavonas do que para outras xantonas (Carvalho, 2008). Assim as bioatividades da mangiferina vêm sendo relacionadas a algumas funções antioxidantes e de captura de radicais livres visto que sua estrutura está associado com certos sistemas flavonóides e suas atividades (Souza, 2008).

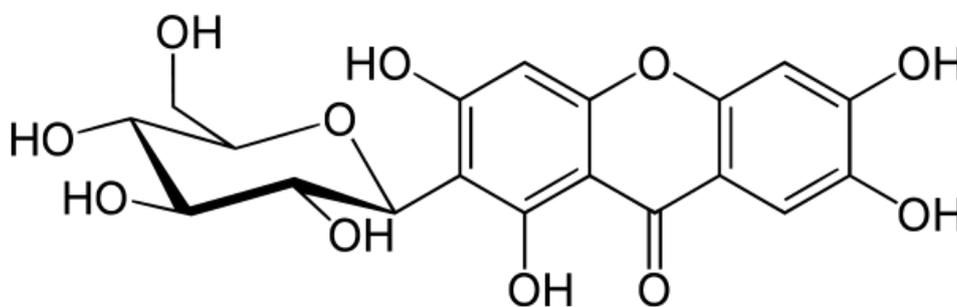


Figura 7. Estrutura da mangiferina.

1.6. Justificativa

O uso de polímeros naturais, em sistemas de liberação controlada, é bastante conveniente para o país, diante do contexto do incentivo governamental à inovação tecnológica, à pesquisa e ao desenvolvimento da Indústria Química, da qual o Brasil é dependente de importações, pois se trata de agregar valor a substâncias de origem natural, cuja produção é economicamente viável para o Brasil.

A utilização destes polímeros biodegradáveis na formulação pode proporcionar aos pacientes um tratamento mais seguro, considerando a estabilidade e a diminuição de efeitos colaterais e de doses diárias a ser ingerido, além de representar um menor o custo do medicamento beneficiando a população.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Desenvolver e caracterizar sistemas matriciais hidrofílicos, utilizando galactomanana da *Adenantha pavonina*, tendo como fármacos rutina e mangiferina, visando o incentivo à utilização de novos excipientes como alternativa aos polímeros semi-sintéticos comumente utilizados na liberação do fármaco.

Objetivos Específicos

- Avaliar o comportamento do polímero natural, galactomanana da *Adenantha pavoninna* isolada como retardante da liberação de fármaco.
- Desenvolver e caracterizar formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada, utilizando os sistemas matriciais do polímero natural por processos diferentes: Mistura Física e por *Spray Drier*, em concentrações ideais, capazes de controlar a liberação da rutina e mangiferina.
- Desenvolver e caracterizar comprimidos utilizando o polímero semi-sintético hidroxipropilmetilcelulose, em concentrações ideais, para ser comparado às matrizes de galactomanana.
- Caracterizar as matrizes poliméricas por Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho, difração de Raios-X, análise térmica e microscopia eletrônica de varredura.
- Caracterizar as matérias-primas, os comprimidos e as cápsulas resultantes quanto às propriedades físico-químicas, segundo a Farmacopéia Brasileira.
- Analisar o perfil de dissolução *in vitro* das formas farmacêuticas sólidas elaboradas, e através do estudo cinético, avaliar o mecanismo de liberação dos fármacos em estudo.
- Avaliar a influência do processo de preparação dos sistemas matriciais sobre o perfil de liberação do fármaco.
- Agregar valor aos polímeros naturais produzidos no país, incentivando a sua maior produção e utilização no campo farmacêutico industrial.

3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

3.1. Materiais

A rutina e a mangiferina fornecidas pela empresa Flora Brasil – Produtos Naturais LTDA, foram usadas como fármacos modelo. A galactomana foi cedida pelo PADETEC, e utilizada como polímero carreador dos fármacos.

Celulose microcristalina, estearato de magnésio e dióxido de silício coloidal, todos de grau USP, foram fornecidos pela DEG, Brasil. Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K4M CR) foi fornecida pela Colorcon Limited, EUA.

3.2. Caracterização dos Materiais de Partida dos Sistemas Matriciais

3.2.1. Caracterização por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e de carbono 13 (RMN ¹³C)

A análise de RMN para a galactomanana foi obtida em D₂O a 85 °C usando um espectrômetro Bruker modelo Avance DRX-500, com uma sonda de detecção inversa multinuclear. As frequências dos núcleos foram de 125 MHz (¹³C) e 500 MHz (¹H).

3.2.2. Caracterização por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR)

A galactomanana e a hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K4M CR) foram preparadas em pastilha de KBr (brometo de potássio para espectroscopia) e analisados em equipamento FT-IR 8300 (Shimadzu) com resolução de 4 cm⁻¹ e 10 varreduras na faixa de 3000 a 400 cm⁻¹.

3.2.3. Estudo reológico

Soluções de polissacarídeos (0,3, 0,6, 0,8, 1,0 e 1,4% m/m) foram analisados em um reômetro ARES 2000 (TA Instruments, USA) equipado com geometria cone-placa, à temperatura ambiente (25 °C). O comportamento reológico foi relacionado à Lei de potência (modelo de Ostwald-de-Waele, Steffe (1992)).

3.3. Preparação e Caracterização dos Sistemas Matriciais

3.3.1. Obtenção da galactomanana em pó

A galactomanana se caracteriza por ser um polissacarídeo que produz soluções aquosas de alta viscosidade mesmo a baixas concentrações (Soares, 2009), por esta razão foi preparada uma solução aquosa de galactomanana 1% m/v e deixada por agitação por 24 horas. Em seguida a solução foi sonicada em um ultrassom (Sonifier[®] modelo W-450D Branson) de alta frequência (equipamento de sonda ultra-sônica), na amplitude de 40% por 4 minutos, pulso 1s *on*/1s *off*, em banho de gelo, mantendo a temperatura abaixo de 30 °C.

Esse equipamento de ultrassom de alta frequência é utilizado em aplicações químicas e biológicas para quebrar estruturas celulares, homogeneizar amostras, emulsificar materiais, dispersar ou misturar compostos imiscíveis ou para processar reações (Sonifier[®] Products, 2009), técnica que se fez necessária para melhor homegeinização do fármaco com a galactomanana e diminuição do peso molecular deste diminuindo assim a viscosidade do material preparado.

A solução foi passada pelo processo de secagem por *spray drier* sendo realizada sob as seguintes condições: temperatura de entrada, a 200 °C; temperatura de saída, 90° C, taxa de fornecimento de soluções, 10 mL / min, taxa do nebulizador para o ar, 30 L / min, obtendo-se a galactomanana em pó.

3.3.2. Elaboração dos comprimidos

Dentre as formulações testadas, os dois melhores resultados foram escolhidos para fabricação dos comprimidos de liberação prolongada. A galactomanana foi utilizada nas seguintes concentrações: 50% e 16,7% m/m (GMF 50 e GMF 16,7, Tabela 1). Uma outra formulação foi preparada utilizando HPMC a 16,7% m/m (HPMC 16,7, Tabela 1) com o objetivo de compararmos a eficiência da galactomanana para uso alternativo de substituição da HPMC. Dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio foram utilizados como lubrificantes, celulose microcristalina, como pasta de enchimento. A galactomanana e Methocel K4MCR, como polímeros carreadores. O peso total foi de 150 mg para cada comprimido.

Tabela 1 - Composição das formulações para o desenvolvimento dos comprimidos de liberação prolongada.

Componentes	MF 50 (mg)	MF16,7 (mg)	HPMC16,7 (mg)
Rutina	15	15	15
Galactomanana	75	25	---
Methocel (HPMC)	----	---	25
Celulose microcristalina	58,5	96	96
Estearato de magnésio	0,75	0,75	0,75
Dióxido de silício coloidal	0,75	0,75	0,75
Total	150	150	150

Os comprimidos foram denominados de GMF 50, GMF 16,7 e HPMC 16,7, onde GMF 50 representa a formulação em que a galactomanana presente corresponde a 50% da mistura, GMF 16,7 onde a galactomanana representa 16,7% da mistura e HPMC 16,7 o hidroxipropilmetilcelulose corresponde a 16,7% da mistura. Os comprimidos foram preparados pelo método de compressão direta. Todos os ingredientes com exceção dos lubrificantes foram misturados por 10 minutos e em seguida, o dióxido de magnésio, dióxido de silício coloidal e estearato de magnésio foram adicionados e misturados por mais 5 min. Os comprimidos foram compactados na máquina de comprimidos (Kilian GmbH K5, Füllinsdorf, Alemanha), a fim de obter uma dureza de 60-70 N (dureza do comprimido verificada pelo aparelho Erweka TB 42, Frankfurt, Alemanha). Peso médio dos comprimidos de 150 mg \pm 5 mg.

3.3.3. Elaboração das capsulas

- Método 1: *Spray Drier*

Semelhante ao procedimento realizado no item 3.3.1, foi preparada uma solução de galactomanana a 1% m/v e sob agitação por 24 horas. Após completa solubilização do polímero foi adicionado 10% m/v de mangiferina, em relação a galactomanana. A solução

obtida foi sonicada em um ultrassom (Sonifier[®] modelo W-450D Branson) de alta frequência (equipamento de sonda ultra-sônica), na amplitude de 40% por 4 minutos, pulso 1s *on*/1s *off*, em banho de gelo, mantendo a temperatura abaixo de 30 °C. Em seguida foi passada pelo processo de secagem por *spray drier* nas seguintes condições: temperatura de entrada, a 200 °C; temperatura de saída, 90 °C, taxa de fornecimento de soluções, 10 mL/min, taxa do nebulizador para o ar, 30 L/min, obtendo-se o sistema matricial de galactomanana e mangiferina em pó.

O material obtido foi pesado e colocado na cápsula de gelatina. A cápsula utilizada foi a de número 00 (0,95 mL) levando em consideração a baixa densidade da mistura obtida. Utilizou-se o método volumétrico para preenchimento das cápsulas de gelatina dura (ALLEN, 1999) em uma encapsuladora manual. Peso médio das cápsulas de 200 mg ± 5 mg.

- Método 2: Mistura Física

Para preparar as cápsulas pelo método mistura física, foi determinado o teor de mangiferina incorporada pelo método *spray drier* (método 1), nos permitindo elaborar cápsulas com a mesma quantidade de fármaco nos dois métodos tornando possível a posterior verificação da influencias dos métodos no perfil de liberação do fármaco. Na determinação foi pesado 1,6mg do pó e dispersado em 6mL de tampão fosfato pH 7,4 deixando sob agitação magnética por 24 horas para total solubilização. Em seguida, foram realizadas leituras das absorbâncias no espectrofotômetro em comprimento de onda (379nm). Os cálculos foram realizados usando a curva de calibração em tampão fosfato em uma faixa de concentração de 2,0 a 40,0 mg/dm³ obedecendo a Lei de Beer.

A galactomanana em pó, obtida após realizado o procedimento descrito no item 3.3.1, foi adicionada à quantidade de mangiferina previamente determinada (10% de massa de mangiferina em relação a massa da galactomanana) e misturadas em saco plástico por 5 minutos, conforme modelo de escala piloto proposto por Billa e Yuin (2000). Em seguida as cápsulas foram preparadas de forma análoga ao descrito no método 1.

3.3.4 Caracterização por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR)

As matrizes hidrofílicas foram preparados em pastilha de KBr (brometo de potássio para espectroscopia) e analisados em equipamento FT-IR 8300 (Shimadzu) com resolução de 4 cm^{-1} e 10 varreduras na faixa de 3000 a 400 cm^{-1} .

3.3.5. Caracterização por difração de raios-X

As análises por difração de raios-X das matérias-primas e dos sistemas matriciais foram realizadas em um difratômetro Rigaku, modelo DMAXB, com ângulo 2θ de 5-45° e uma velocidade de 0,5°/min.

3.3.6. Análise Térmica

As formas farmacêuticas sólidas desenvolvidas foram submetidas à análise de calorimetria exploratória diferencial (DSC) através do equipamento SHIMADZU DSC-50, em um cadinho de platina com $\pm 0,1$ mg de amostra, sob atmosfera dinâmica de argônio, com vazão de 50 $\text{mL}/\text{min}^{-1}$ e razão de aquecimento de 10°C/min, a uma faixa de temperatura de 25°C à 500°C.

3.4. Liberação *in vitro*

3.4.1. Espectroscopia do UV/VIS

As moléculas dos fármacos normalmente têm forte absorbância na região de UV (Markham, 1982). O comprimento de onda para os picos específicos de absorção da rutina em metanol é de 359 nm. As retas de calibração da mangiferina foram construídas nos diferentes meios empregados no ensaio de dissolução: ácido clorídrico pH 1,2, tampão acetato pH 4,6 e tampão fosfato pH 6,8 (USP, 2007), sendo analisadas no UV-VIS à 240nm.

As curvas de calibração dos fármacos foram preparadas a partir dos dados de concentração (mg/L) *versus* absorbância (A) com concentrações variando de 2,0 a 40,0 mg/dm^3 obedecendo a Lei de Beer. Espectrofotômetro U-2000 da Hitachi foi utilizado no experimento.

3.4.2. Perfil de liberação

Os experimentos de liberação foram realizados utilizando o dissolutor Erweka DT800. Os comprimidos matriciais (seis comprimidos) foram submetidos ao método de dissolução de pá com 900 mL de água destilada como meio de dissolução. O teste de dissolução foi realizado a 100 rpm e a temperatura foi de $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$. Em intervalos de tempo pré-determinados durante um período de 8 h, 5 mL de amostras foram retiradas e analisadas espectrofotometricamente a 359 nm. Três repetições foram realizadas para cada determinação e os valores médios foram utilizados para obter os perfis de liberação.

O ensaio realizado com as cápsulas foi realizado em diferentes meios, permanecendo 1 h em ácido clorídrico pH 1,2, 2 h em tampão acetato pH 4,6 e 5 h em tampão fosfato pH 6,8 a $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$, totalizando 8 h de ensaio (Webster *et al*, 1999). O método de dissolução utilizado foi o sistema de cesta, 900 ml de meio de dissolução e velocidade de rotação de 100 rpm (USP, 2007).

3.4.3. Cinética de liberação e Mecanismos que controlam e liberação

A cinética das reações de liberação foi analisada utilizando o modelo de ordem zero (concentração dissolvida em função do tempo) o qual é determinado a partir da equação (1) (Varelas *et al*, 1995). Para o mecanismo de matriz foi utilizado a equação (2) proposta por Higuchi, em 1963. O valor de n , foi obtido a partir da equação (3) proposta por Korsmeyer *et al.*, (1983) .

$$Q = kt \tag{1}$$

$$Q = k\sqrt{t} \tag{2}$$

$$Q = k_1 t^n \tag{3}$$

onde Q é a quantidade de fármaco dissolvido ao tempo t , k é a constante de liberação de ordem zero na equação (1) e a constante de dissolução de Higuchi na equação (2), k_1 é a constante cinética de Korsmeyer-Peppas, n é um expoente de difusão, indicativo do mecanismo de liberação do fármaco (Ritger e Peppas, 1987). Para sistemas poliméricos, os valores de $n = 0,5$ indicam liberação Fickiana, valores de $0,5 < n < 1,0$ indicam um transporte

anômalo da droga (difusão não Fickiana/relaxamento), enquanto que valores de $n = 1,0$ indicam um caso II (controlada por relaxamento) à liberação de fármacos (Manadas *et al.*, 2002; Gonçalves *et al.*, 2010).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Caracterização dos Materiais de Partida dos Sistemas Matriciais

4.1.1. Caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN)

A estrutura da galactomanana de *Adenanthera pavonina* (L.) foi estudada usando espectroscopia de RMN com o intuito de investigar a estrutura de polissacarídeo. Os espectros de RMN ^1H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz) são mostrados na Figura 8 e 9. A ressonância do próton e carbono foi relacionada com base nos dados reportados na literatura para galactomananas (Grasdalen; Painter, 1980; Chaubey; Kapoor, 2001; Ramesh *et al.*, 2001; Egorov *et al.*, 2003; Egorov *et al.*, 2004; Vieira *et al.*, 2007; Cunha *et al.*, 2009).

O espectro de RMN ^1H é complexo e os sinais dos prótons da região anomérica com os deslocamentos químicos de δ 5,02 e 4,74 ppm foram atribuídos aos prótons H-1 dos resíduos de α -D-galactose (G) e β -D-manose (M), respectivamente. O singlete em δ 5,02 ppm surge do H-1(G) e é compatível com a conformação esperada do anel α -D-galactopirranose. O sinal vizinho o qual surge do H-1(M) foi observado em δ 4,74 ppm e corresponde ao monômero β -D-manopirranose.

A razão M/G pode ser obtida diretamente pelas áreas relativas dos sinais para H-1(G) e H-1(M), (Figura 8), e desse modo resultou num valor de 1,46 (Tabela 2). Este valor difere daquele obtido em outro trabalho com a goma de *Adenanthera pavonina*, no qual um valor de M/G=1,80 foi obtido (Tavares, 1998). Por outro lado, os resultados aqui apresentados estão de acordo com o trabalho de Cerqueira *et al.* (2009) cujo valor obtido foi de 1,35, similar ao apresentado neste trabalho.

Os distintos valores detectados nas razões M/G determinados no trabalho de Tavares (1998) (1,80) e o presente trabalho (1,46) poderiam ser explicados provavelmente por diferenças no procedimento de extração da galactomanana. É importante enfatizar que a RMN trata-se de uma técnica de natureza não destrutiva e a análise por meio desta técnica para qualquer molécula orgânica não necessitaria de uma prévia hidrólise da amostra, a não ser que outros fatores interfiram com a solubilidade da amostra. Assim, as diferenças encontradas na

razão M/G podem ser consequência dos distintos métodos de obtenção do polissacarídeo ou da própria natureza do material.

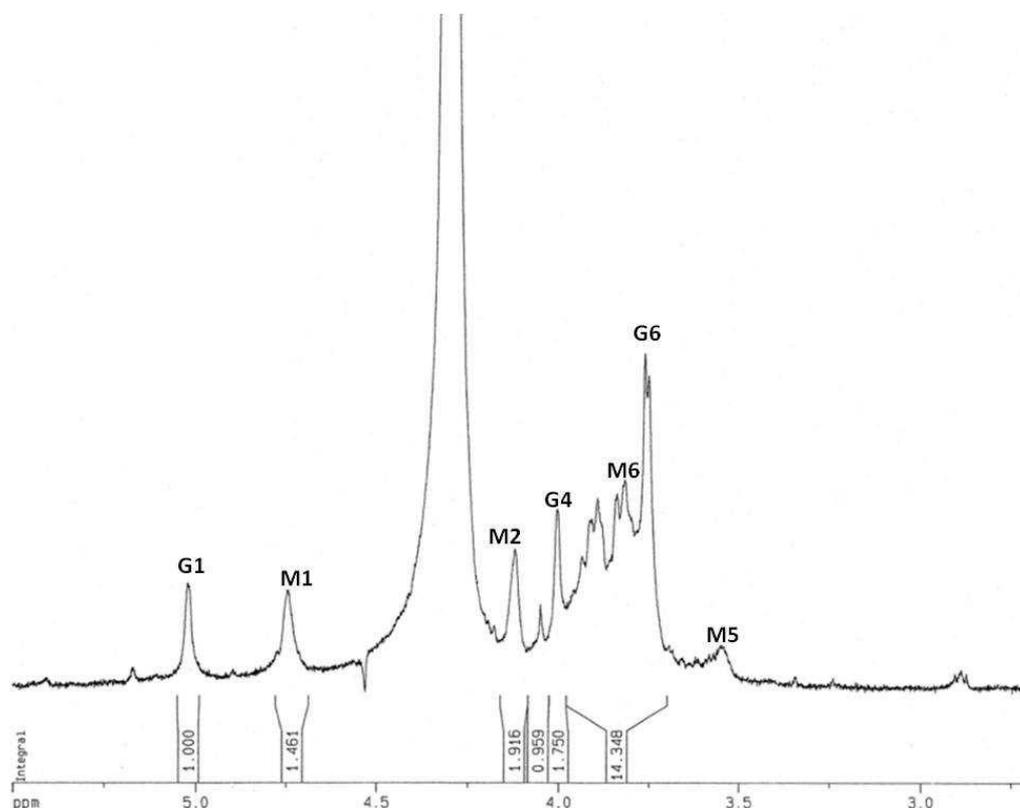


Figura 8. Espectro de RMN ^1H (500 MHz) da solução (20 mg/mL) da galactomanana de *Adenantha pavonina* (L.) em D_2O .

Tabela 2. Composição monossacarídica da galactomanana de sementes de *Adenantha pavonina* (L.) estimada pela integração das áreas relativas da região anomérica no espectro de RMN ^1H .

Monossacarídeo	RMN ^1H (área relativa dos picos)
<i>D - Galactose</i>	1,00
<i>D - Manose</i>	1,46

A análise de RMN ^{13}C -BB (Figura 9) forneceu um espectro bem resolvido onde as atribuições dos carbonos foram facilmente identificadas. A região anomérica (95-110 ppm) mostra três sinais (100,78; 100,62 e 99,48 ppm) os quais foram atribuídos ao C-1 da α -D-galactose em δ 99,48 ppm (resíduo G1), C-1 do resíduo da β -D-manopiranosila ramificado na HO-6 em δ 100,62 ppm (resíduo G-M1) e C-1 da β -D-manose em δ 100,78 ppm (resíduo M1)(Soares, 2009). O sinal do C-1(G1) indica que os resíduos de galactose estão na forma piranose, porque os sinais típicos da forma furanosídica não foram detectados. Uma conclusão similar pode ser feita para a manose (Figura 10). C-6(M6) que tem um segundo sinal, deslocado em +5,86 ppm, indicando substituição no C-6 (Grasdalen; Painter, 1980; Chaubey; Kapoor, 2001; Ramesh *et al.*, 2001; Egorov *et al.*, 2003, Egorov *et al.*, 2004). Os diferentes carbonos contidos na molécula e seus deslocamentos químicos são mostrados na Tabela 3.

As ressonâncias associadas com os resíduos de D-galactose e D-manose foram diferenciadas pelo uso das distintas composições monoméricas das amostras, como determinado pelo experimento de RMN ^1H . A região dos carbonos metileno (61,80 e 61,36 ppm) foi igualmente bem determinada.

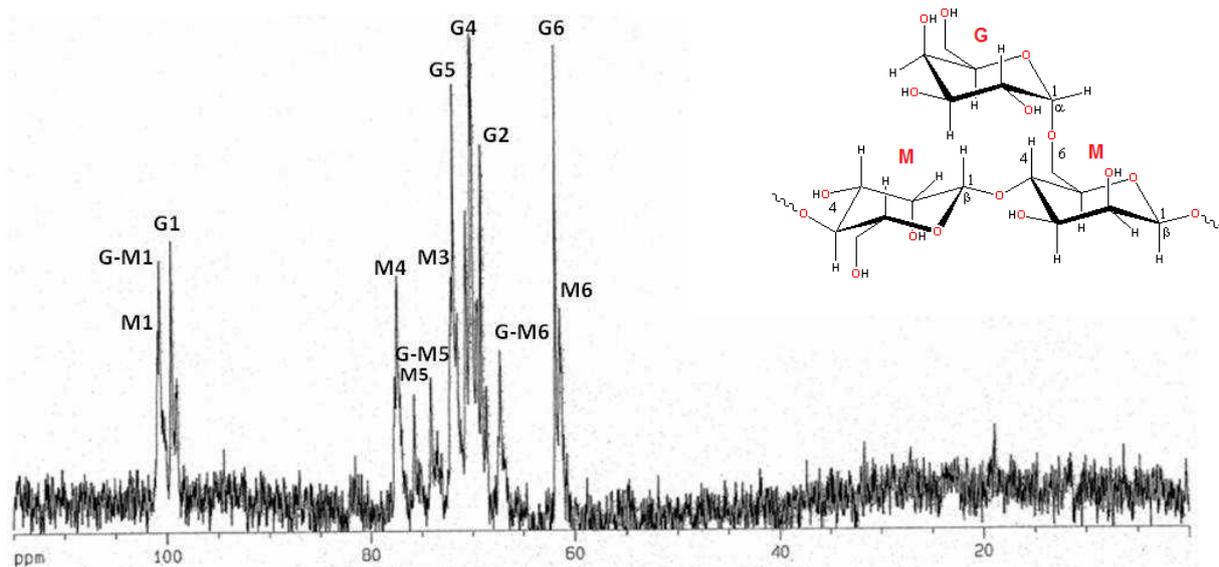


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C -BB (125 MHz) da solução (20 mg/mL) de galactomanana de *Adenanthera pavonina* (L.) em D_2O .

Tabela 3 – Deslocamentos químicos (em ppm) dos picos no espectro de RMN ^{13}C -BB da galactomanana de *Adenanthera pavonina* (L.)

Tipo de unidade	C1	C2	C3	C4	C5	C6
α -D-Galactopiranosil	99,48	58,55	70,10	69,96	71,42	61,80
β -D-Manopiranosil, não ramificado em HO-6	100,78	70,59	71,83	77,36	75,67	61,36
β -D-Manopiranosil, ramificado em HO-6	100,62	70,59	71,83	77,36	74,05	67,22

A expansão do espectro de RMN ^{13}C -BB mostrando a região do carbono 4 do resíduo de manose (M4) é mostrada na Figura 10. Essa expansão é meramente ilustrativa e serve como orientação para sugerir o padrão de substituição da cadeia principal de unidades de β -D-manose. Esse padrão é muito similar ao relatado por Grasdalen e Painter (1980) para a galactomanana de *Clover seed*. O pico I é o mais intenso, o pico II de intensidade intermediária e o pico III o de menor intensidade. Essas intensidades observadas para esses picos refletem uma provável configuração com maior presença de regiões completamente substituídas e com substituição simples de D-galactose entre dois resíduos de D-manose vizinhos.

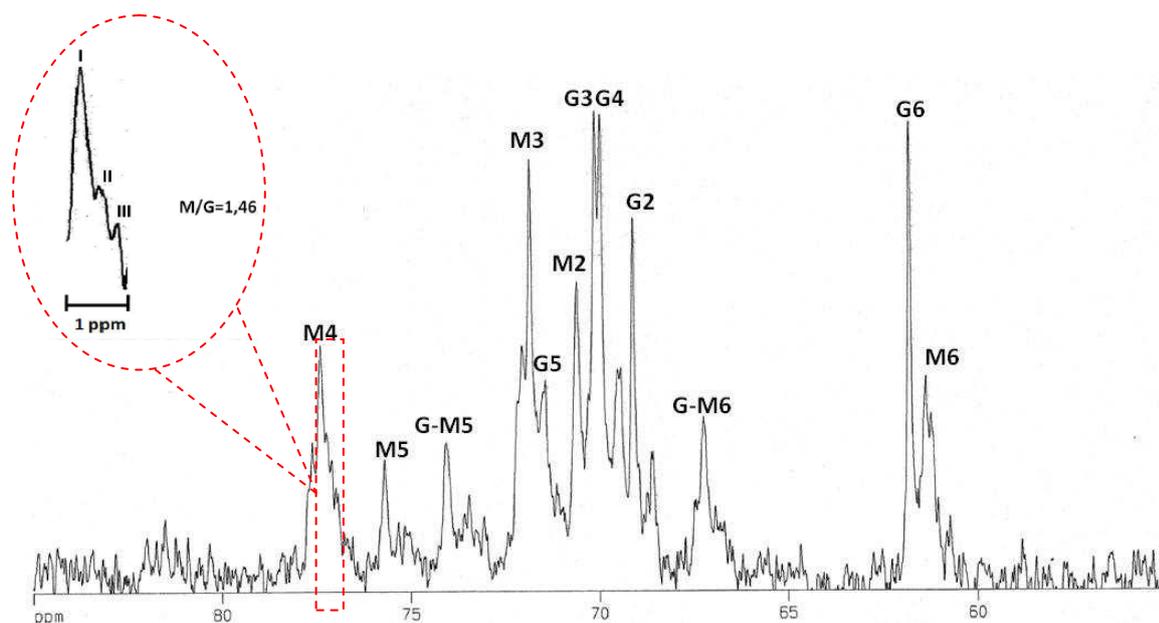


Figura 10. Expansão do Espectro de RMN ^{13}C -BB (125 MHz) da solução (20 mg/mL) da galactomanana de *Adenantha pavonina* (L.) em D_2O , mostrando o desdobramento da região dos carbonos 2, 3, 4, 5 e 6 dos resíduos de D-manose e D-galactose.

4.1.2. Caracterização por FTIR

A análise dos dados de FT-IR é mostrada na Figura 11. O espectro de FT-IR da galactomanana de *Adenantha pavonina* (L.) mostra uma banda de absorção em 3298 cm^{-1} indicando a vibração de grupo hidroxila. Outra banda detectada foi em 2921 cm^{-1} indicando o estiramento do grupo $-\text{CH}_2$. De acordo com um estudo de Shobha *et al.* (2005) sobre a goma guar, a região compreendida entre 3000 e 2800 cm^{-1} representa o modo de estiramento de grupos $-\text{C-H}$. A região em aproximadamente 3300 cm^{-1} representa a vibração de grupos $-\text{OH}$ de polissacarídeos e de água envolvida na formação de ligações de hidrogênio que possa está presente na forma de umidade na amostra analisada (Soares, 2009).

Outras características associadas aos polissacarídeos foram observadas na região espectral compreendida entre 1600 e 800 cm^{-1} . Nesta região, outras bandas comuns a este grupo (Kacuráková *et al.*, 2000), tais como os valores em 1631 , 1377 , 1016 , 870 e 810 cm^{-1} foram detectadas. Esta região exhibe modos de estiramento altamente acoplados C-C-O , C-O-C e C-OH do esqueleto do polímero. Vieira (2007) trabalhando com galactomananas de *Dimorphandra gardneriana* detectou bandas de absorção em 810 e 870 cm^{-1} características de deformação de ligação equatorial de mano-oligossacarídeo e de resíduo D-manopiranosil.

Figueiró *et al.*, (2004), num trabalho com filmes de galactomanana de *Adenantha pavonina* (L.) detectaram duas bandas de absorção em 812 e 871 cm^{-1} sugerindo a presença de unidades de D-galactopiranosose em ligação α e unidades D-manopiranosose em ligação β , respectivamente.

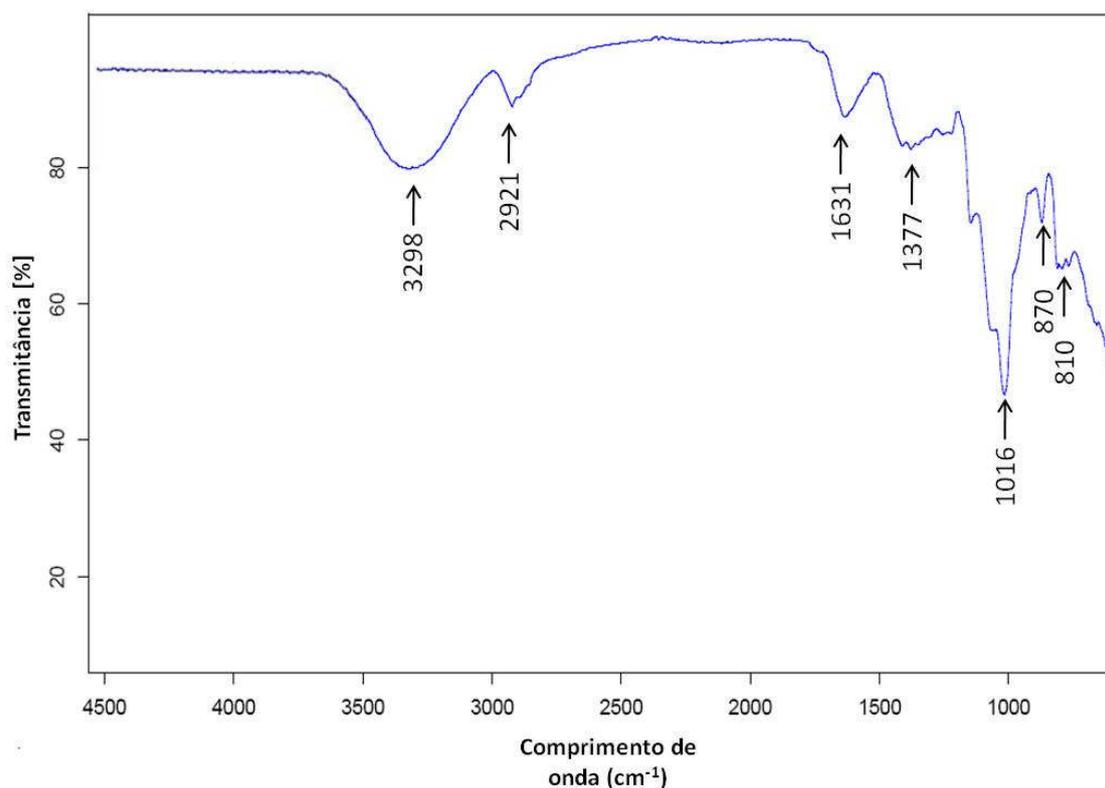


Figura 11. Espectro de absorção na região IR da galactomanana de *Adenantha pavonina* (L.).

4.1.3. Estudo reológico

A reologia consiste no estudo do escoamento e deformação do material em estudo quando submetido a uma tensão (Schramm, 2006). A técnica é aplicável na caracterização dos materiais, pois o comportamento dos fluidos está relacionado com o tipo e grau de organização dos sistemas.

O comportamento reológico das soluções de sementes de *Adenantha pavonina* foi estudado. A concentração das soluções variou de 0,3 a 1,4%. O módulo G' (módulo de armazenamento em cisalhamento ou módulo elástico) (Figura 12A) e G'' (módulo de perda em cisalhamento ou módulo viscoso) (Figura 12B) foram plotados em função da frequência.

Na Tabela 4 estão presente os parâmetros reológicos para as soluções de galactomanana da *A. pavonina*.

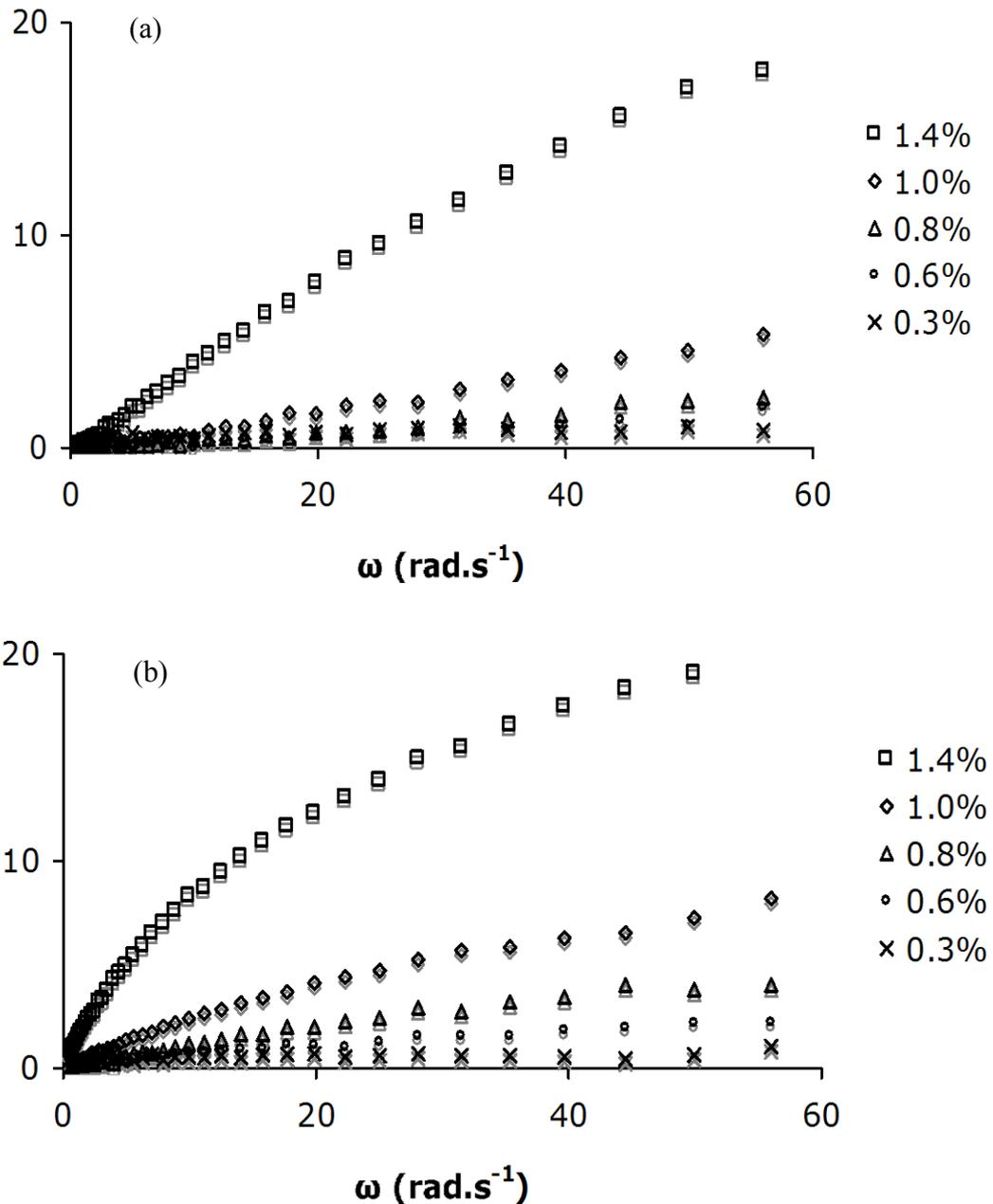


Figura 12. Dependência da frequência dos módulos de armazenamento G' (a) e de perda G'' (b) das soluções de galactomanana de sementes de *A. pavonina* em concentrações de 0,3; 0,6; 0,8; 1,0 e 1,4% m/v.

Tabela 4. Efeito da Concentração da galactomanana das sementes de *A. pavonina* em estudos reológicos realizados a 25 °C.

Concentração (%)	G'/ω (Pa.s) ^a	R^2 (G')	G''/ω (Pa.s) ^a	R^2 (G'')	δ^a	γ^a
0,3	0,53±0,04	0,81	0,36±0,03	0,75	53,56±0,89	0,10±0,01
0,6	0,02±0,00	0,91	0,70±0,01	0,98	70,78±1,23	0,04±0,01
0,8	0,04±0,00	0,95	0,90±0,02	0,98	86,74±1,24	0,07±0,01
1,0	0,09±0,00	0,99	0,84±0,01	0,99	86,96±0,74	0,09±0,00
1,4	0,24±0,00	0,99	0,71±0,01	0,98	82,60±0,38	0,01±0,00

^a Os valores dos módulos (G' e G''), δ e γ coeficientes foram expressos pela média \pm erro padrão.

Um comportamento pseudoplástico foi observado para concentração de 1,4%. Em concentrações mais baixas (0,3 e 0,6%) essa pseudoplasticidade diminui e se aproxima de um comportamento Newtoniano. Na solução 0,3% o comportamento Newtoniano foi bem evidente. A transição do comportamento das soluções foi detectado (variando de diluído a solução concentrada) através da observação do aumento do módulo (G' e G'') e relatados na literatura (Alistair, 1995, Andrade et al., 1999, Cunha et al., 2009). Os parâmetros reológicos para soluções de galactomanan da *A. pavonina* apresentaram um ajuste significativo de acordo com os valores dos coeficientes obtidos ($R^2 > 0,90$) (Soares, 2009).

4.2. Caracterização dos Sistemas Matriciais

4.2.1. Caracterização por FTIR

Os espectros de infravermelho das matrizes hidrofílicas com rutina e mangiferina foram obtidos para confirmar os principais grupos funcionais presentes nas misturas e característicos dos materiais de partida.

As amostras das formulações GMF 50 e GMF 16,7 apresentaram espectros, praticamente, com as mesmas bandas de absorção, e nenhuma nova banda apareceu nos espectros das misturas (Figura 13). As diferenças observadas entre os espectros (Figura 13) foram na intensidade relativa de algumas bandas. Nenhuma banda de absorção específica da rutina pôde ser identificada nas misturas, uma vez que seu conteúdo nas misturas é de apenas 10% e as principais bandas da rutina encontram-se superpostas às bandas características da

galactomanana. A Tabela 5 mostra as principais bandas do fármaco rutina (Pavia, Lampman e Kriz, 2001).

Tabela 5. Atribuições das frequências das principais bandas do fármaco rutina (Pavia, Lampman e Kriz, 2001).

Comprimento de onda (cm ⁻¹)	Atribuições
3426	v O-H
2927	δ C-H
1654	v C=O
1601	v C=C
1503	v C=C
1452	v C=C
1296	δ (=C-O-C)
1054	δ C-H
802	δ C-H
724	δ C-H

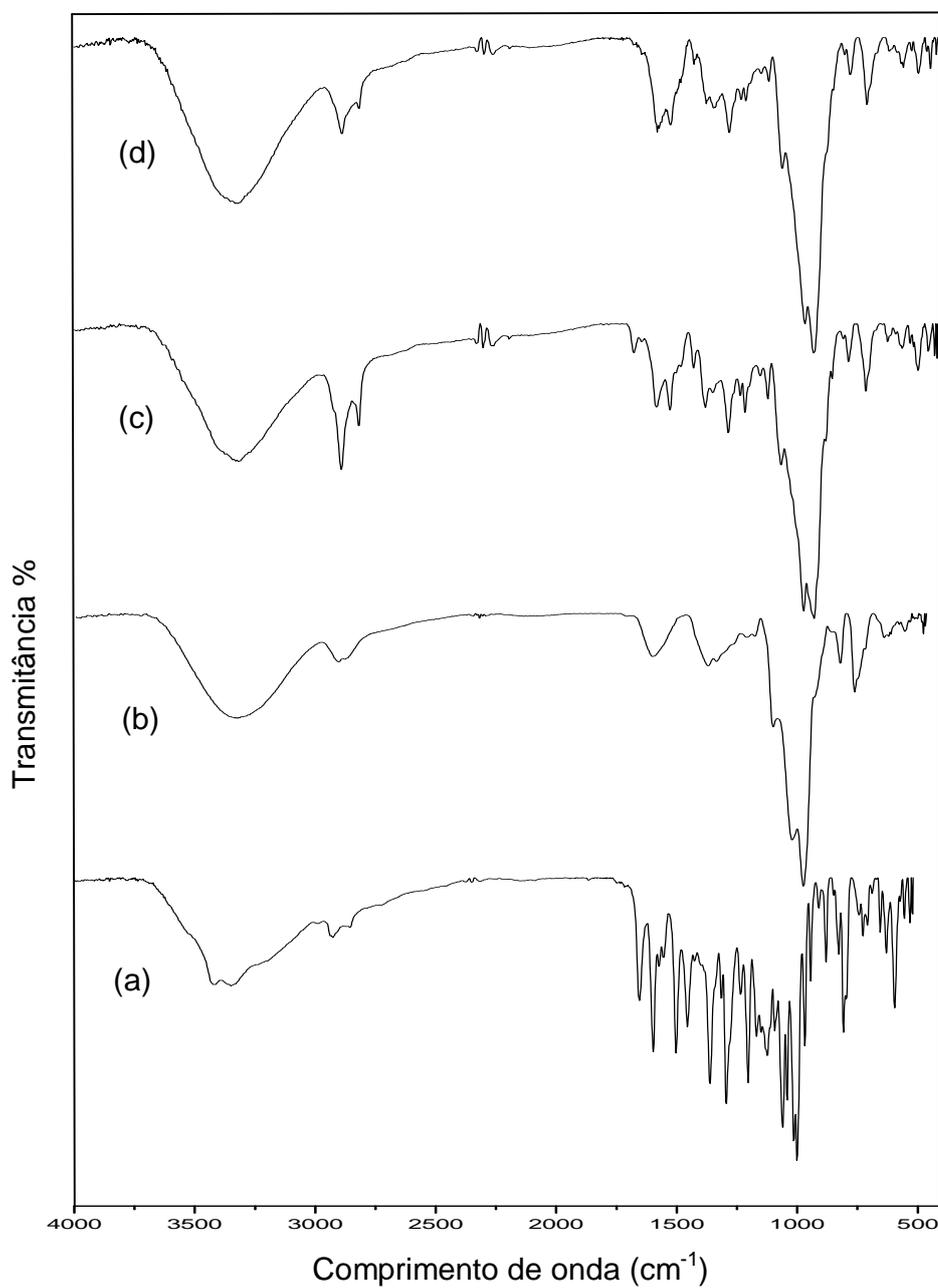


Figura 13. Espectros FTIR. (a) rutina, (b) galactomanana, (c) GMF 16,7 e (d) GMF 50.

A mesma análise foi feita para as matrizes com mangiferina obtida pelos dois métodos: mistura física (GMMF) e *spray drier* (GMSD). A semelhança entre as bandas de absorção foi recorrente, e nenhuma nova banda pôde ser observada (Figura 14).

Assim como ocorrido nas matrizes GMF 50 e GMF 16,7, as matrizes GMMF e GMSD, as diferenças observadas entre os espectros foram na intensidade relativa de algumas bandas. Considerando que a quantidade de mangiferina nas matrizes corresponde a 10% da mistura, nenhuma banda específica do fármaco pôde ser identificada. Na tabela 6 consta as principais bandas da mangiferina (Pavia, Lampman e Kriz, 2001).

Tabela 6. Atribuições das frequências das principais bandas do fármaco mangiferina (Pavia, Lampman e Kriz, 2001).

Comprimento de onda (cm ⁻¹)	Atribuições
3362	v O-H
2926 e 2878	δ C-H
1660	v C=O
1490	v C=C
1256	v C-O (éter)
1087	δ C-H(álcool primário)
820	δ C-H(β-D-glicopiranosídeo)
740	δ C-H(estrutura da xantona)

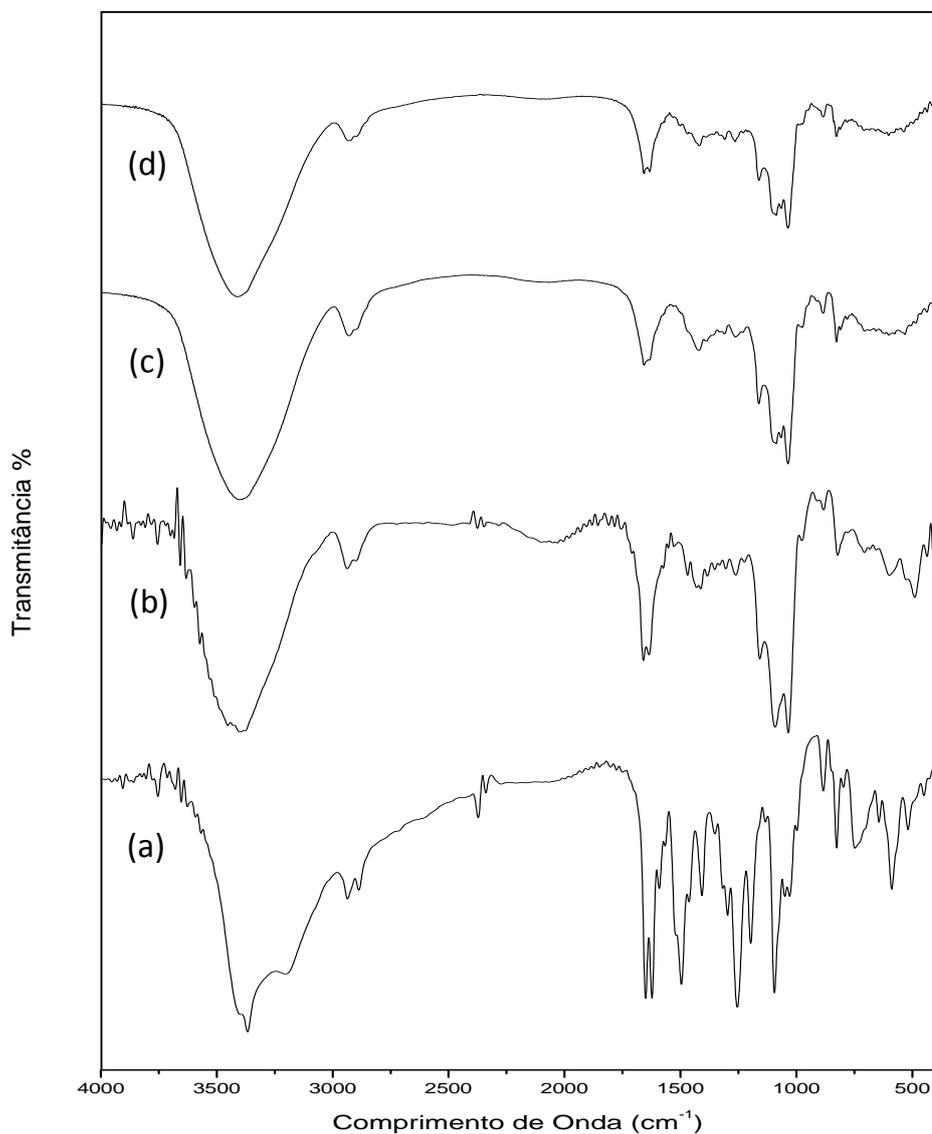


Figura 14. Espectros FTIR. (a) mangiferina, (b) galactomanana, (c) GMMF e (d) GMSD.

O HPMC é um dos derivados da celulose mais usados (desde o início dos anos de 1960) como retardante da liberação de fármacos, em formulações orais. A sua popularidade deve-se, dentre outros fatores, a sua capacidade de intumescimento/relaxamento, a qual exerce efeito pronunciado na cinética de liberação do fármaco incorporado, pela sua capacidade de, após hidratação, intumescer e formar uma camada gelatinosa à superfície do comprimido e pela natureza não-tóxica e não-iônica do polímero (não apresentando problemas de

compatibilidade (Lopes e col., 2005), características que são comuns a galactomanana. Por esta razão foi elaborado a matriz hidrofílica contendo 16,7% de HPMC na formulação.

O espectro desta matriz (Figura 15) foi analisado. Não foi observado o aparecimento de novas bandas no espectro referente à formulação desenvolvida (Figura 15c). Os sinais que apareceram no espectro foram referentes às bandas características do HPMC e da rutina. A Tabela 7 mostra as principais bandas do polímero HPMC (Pavia, Lampman e Kriz, 2001).

Tabela 7. Atribuições das frequências das principais bandas do HPMC (Pavia, Lampman e Kriz, 2001).

Comprimento de onda (cm ⁻¹)	Atribuições
3416	v O-H
2902	v C-H
1645	δ C-C-O
1462	δ C-H
1375	δ C-H
1052	δ C-H
947	δ C-H

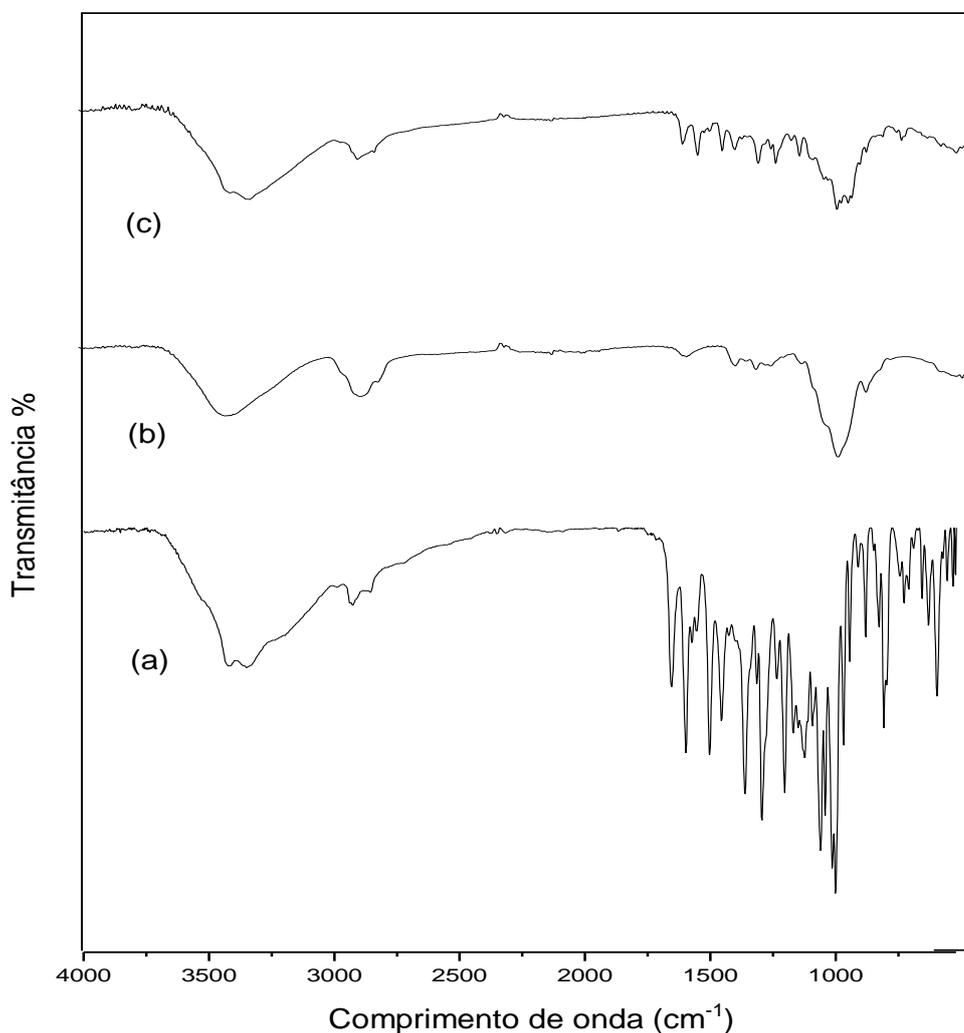


Figura 15. Espectros FTIR. (a) rutina, (b) HPMC, (c) HPMC 16,7.

4.2.2. Caracterização por difração de raios-X

A Figura 16 mostra os difratogramas (na mesma escala) da rutina e das matrizes hidrofílicas de galactomanana. A difração de raios-X foi utilizada neste trabalho para verificar como se deu a dispersão do fármaco na matriz polimérica.

O difratograma da rutina utilizada neste trabalho (Figura 16a) apresenta diversos picos; dentre eles, os mais intensos são: $13,3^\circ$, $15,7^\circ$, 16° , 22° , 27° e $27,6^\circ$. Dos picos observados, apenas aqueles em $30,4^\circ$ e $32,2^\circ$ aparecem nas matrizes de galactomanana (figura 16c e d) e na matriz de HPMC (Figura 17c) correspondendo às que contem rutina. Esses resultados são

devido ao polimorfismo da rutina. Polimorfismo é a propriedade que um material sólido tem de se apresentar em mais de uma estrutura cristalina. Vários fármacos apresentam polimorfismo, e as diferenças em suas estruturas podem gerar pequenas mudanças, como novos picos, ombros ou deslocamentos na difração de raios-X (Davidovich e col., 2004).

Considerando os difratogramas para as misturas GMF 50 e GMF 16,7, ambos são considerados sólidos amorfos devido à ausência de picos bem definidos (Figura 16c e d). O aparecimento de picos em torno de 26° provavelmente seja devido aos outros componentes utilizados na formulação como o estearato de magnésio e dióxido de silício, visto que foi feita apenas uma mistura física na obtenção das formulações. Estas mostraram uma forte redução no estado de cristalinidade características dos flavonóides (Sansone e col., 2011). Em particular, o difratograma da galactomanana (Figura 16b) mostrou-se de natureza amorfa, característica que foi realçada pelo fato da galactomanana aqui utilizada ter sido obtida (em pó) por *spray drier*, estando de acordo com outros trabalhos que fizeram uso da mesma técnica (Vendruscolo, 2005.)

A Figura 17 mostra os difratogramas das amostras que contêm HPMC em comparativo com a rutina, os quais apresentam praticamente as mesmas características das amostras contendo galactomanana. O perfil relativo ao HPMC (Figura 16b) apresentou leves ondulações diferindo do perfil da galactomanana (Figura 10b) o que provavelmente deve-se ao fato do HPMC não ter sido obtido pelo processo *spray drier*.

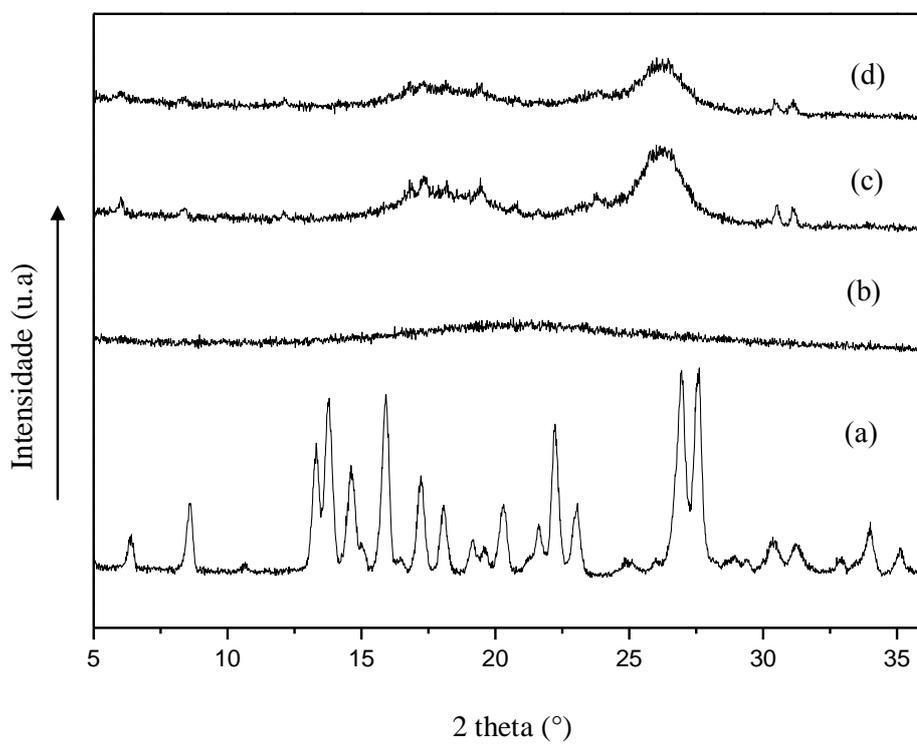


Figura 16. Difratomogramas das matrizes hidrofílicas: (a) rutina, (b) galactomanana, (c) GMF 50, (d) GMF 16,7.

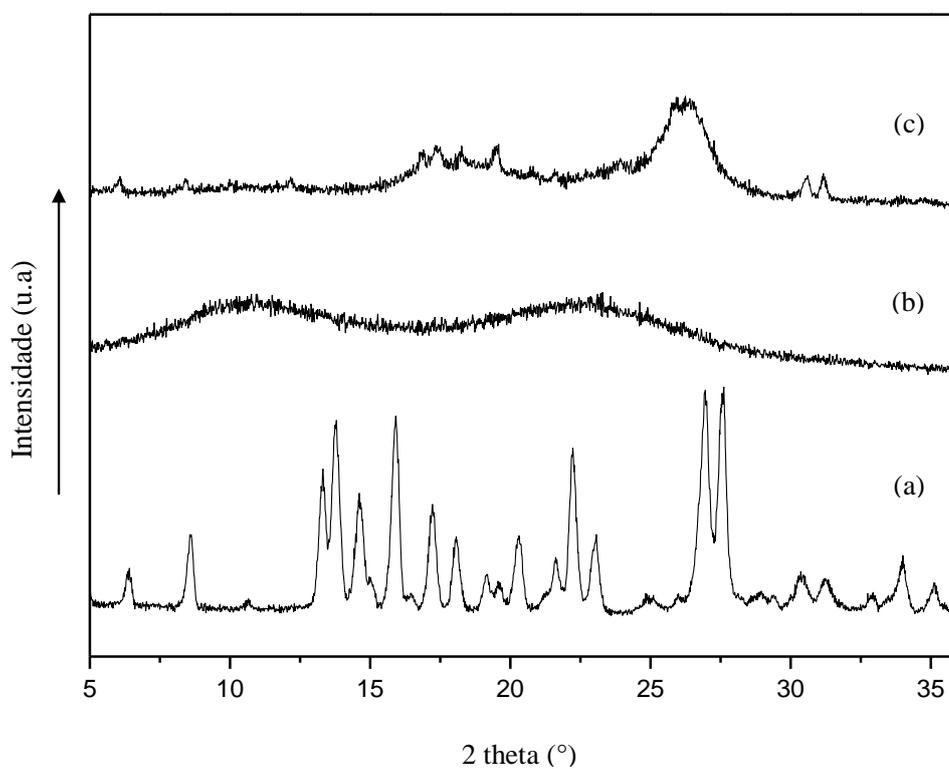


Figura 17. Difratomogramas das matrizes hidrofílicas: (a) rutina, (b) HPMC, (c) HPMC 16,7.

Os difratogramas referente aos sistemas matriciais GMSD e GMMF preparados pelo método 1 (*spray drier*) e 2 (mistura física) respectivamente podem ser vistos na Figura 18. O difratograma da mangiferina utilizada neste trabalho (figura 18a) apresenta diversos picos dentre eles, os principais são: $12,3^\circ$, $14,1^\circ$, $16,0^\circ$, $20,0^\circ$, $24,8^\circ$, $28,7^\circ$, $31,9^\circ$, similares aos relatados em outros trabalhos (Pinho, 2010). A amostra é considerada uma amostra cristalina por apresentar picos bem definidos.

As Figuras 18c e d mostram os difratogramas das amostras GMMF e GMSD, os quais se mostraram semelhantes evidenciando a ausência de picos característicos da mangiferina, indicando assim que o fármaco se encontra na sua forma amorfa nas misturas. O sistema matricial GMSD apresentou uma diminuição levemente mais acentuada nos picos do fármaco, isso provavelmente pelo uso do *spray drier* no processo de preparação que é o que diferencia esta matriz da matriz GMMF. Sugere-se que pode ter ocorrido o encapsulamento do fármaco na sua forma amorfa como relatado em Wei e col. 2009.

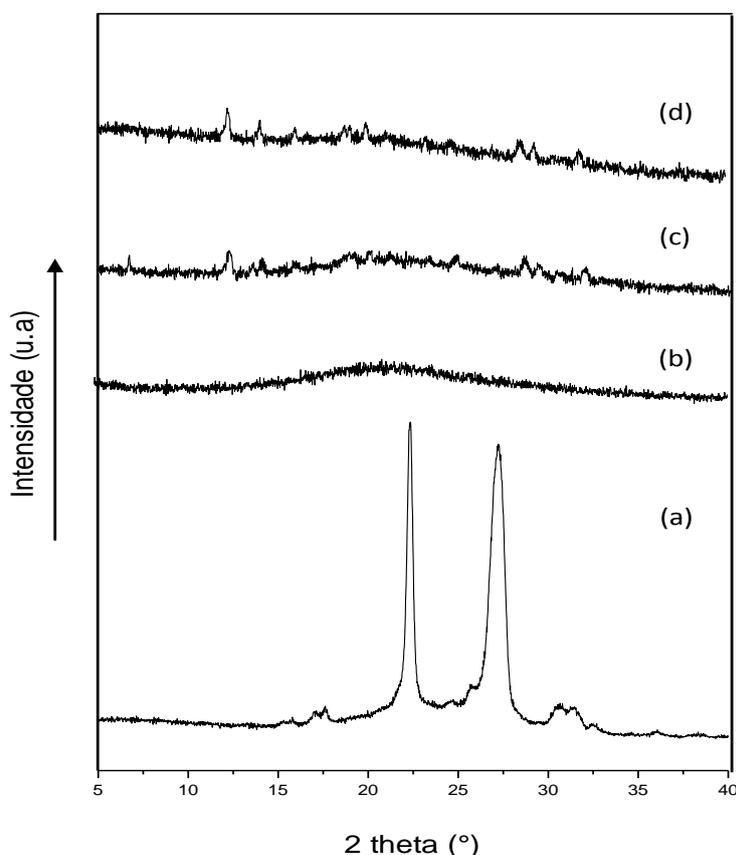


Figura 18. Difratogramas das matrizes hidrofílicas: (a) Rutina, (b) Galactomanana, (c) GMMF, (d) GMSD.

4.2.3. Análise Térmica

A estabilidade térmica das amostras das matrizes GMMF e GMSD foi estudada por calorimetria exploratória diferencial. A análise de DSC nos fornece uma curva de fluxo de calor em função da temperatura e através desta podemos observar as reações exotérmicas ou endotérmicas que ocorrem na amostra, onde são mostradas na forma de picos positivos ou negativos (Tabela 8 e Figura 19).

Tabela 8. Valores de temperatura para os eventos identificados nos sistemas matriciais e seu material de partida obtido a partir da análise de DSC.

Amostra	Evento	
	Exotérmico	Endotérmico
Mangiferina	-	267°C
Galactomanana	292,6°C	83°C
Galactomanana/Mangiferina (GMMF)	297,1°C	86,7°C e 260,5°C
Galactomanana/Mangiferina (GMSD)	298°C	75,7°C e 269°C

A figura 19 mostra as curvas de estabilidade térmica por DSC para os sistemas matriciais GMMF e GMSD.

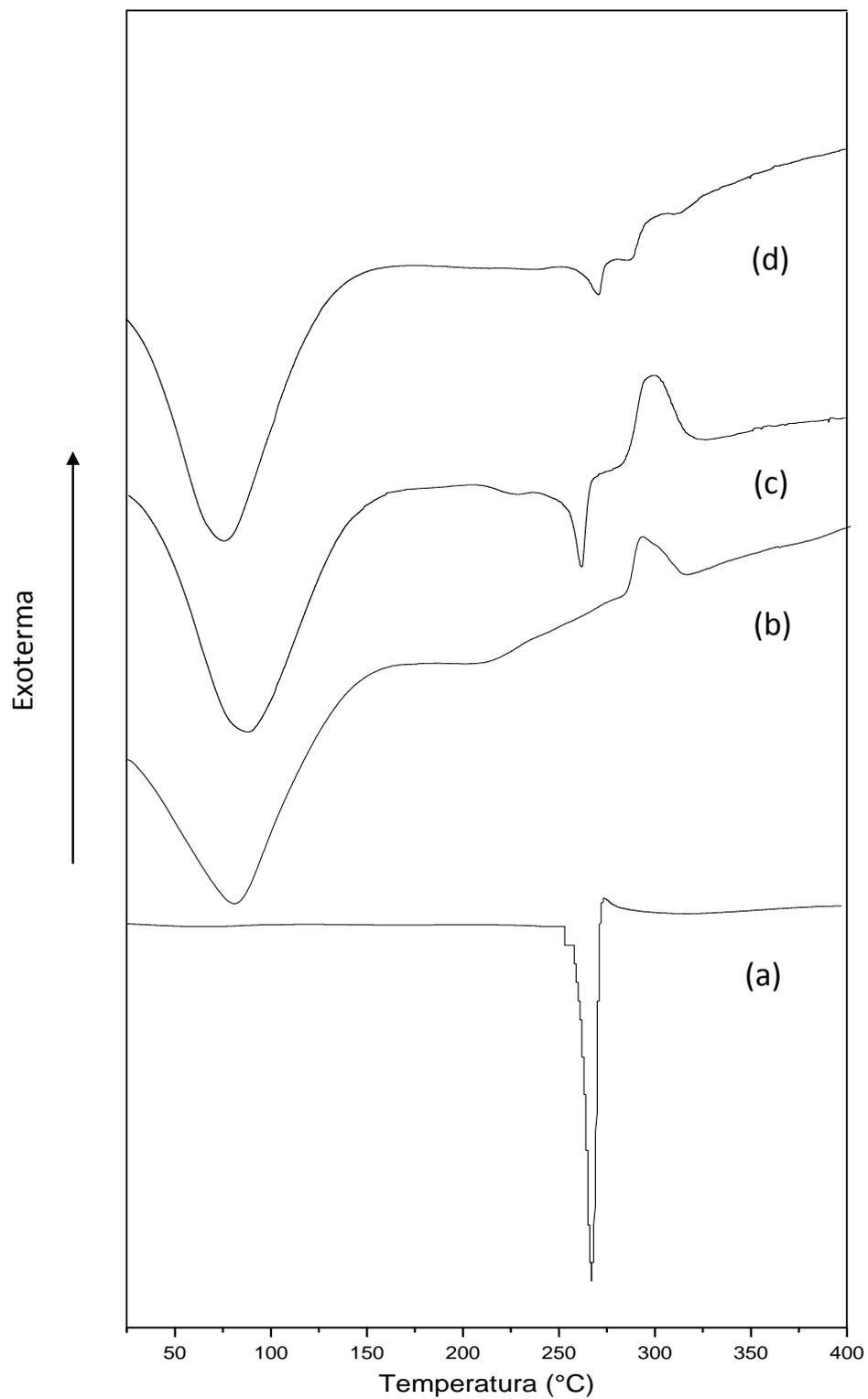


Figura 19. Termograma das matrizes hidrofílicas: (a) Mangiferina, (b) Galactomanana, (c) GMMF, (d) GMSD.

Foi identificada apenas uma transição térmica para a curva da mangiferina (figura 19a), uma endoterma a 267 °C. Esta indica o ponto de fusão da mangiferina, onde o início da degradação se dá em 253,2 °C e termina em 273 °C.

Analisando a Figura 19b curva referente à galactomanana, pode-se identificar uma endoterma em 83 °C, essa transição provavelmente está associada a perda de água do material. Uma exoterma apareceu em 292,6 °C, indicando a degradação do polímero, pois há relatos que a degradação dos polissacarídeos ocorre em torno de 300 °C (Zaroni,2006; Cavalcante, 2007).

As curvas das amostras GMMF e GMSD podem ser vistas nas Figuras 19c e 19d respectivamente, nelas foi possível identificar as endotermas e exotermas do material de partida. Para o sistema GMMF a endoterma referente a perda de água encontra-se a 86,7 °C e a degradação do polissacarídeo à 297,1 °C ambos um pouco deslocada se comparada à galactomanana. A endoterma que representa o ponto de fusão da mangiferina também pôde ser visualizada a 260,5 °C, com uma intensidade menor e um pouco deslocado indicando que ainda existe o fármaco na forma cristalina. Para o sistema GMSD o mesmo foi observado, onde a endoterma de perda de água apareceu em 75,7 °C, a exoterma de degradação teve uma redução significativa aparecendo apenas uma leve ondulação na região de 298 °C e a endoterma referente ao ponto de fusão da mangiferina foi observada a 269°C tendo uma redução expressiva quando comparada a Figura 19c, mostrando que a quantidade de mangiferina na forma cristalina é bem menor que a quantidade presente no sistema GMMF, provavelmente pelo uso do spray drier na preparação da matriz GMSD. Esses resultados indicam que o método de preparação usada no sistema GMSD forma uma dispersão sólida parcial, deixando o fármaco encapsulado na matriz polimérica.

4.3. Liberação *in vitro*

4.3.1. Espectroscopia do UV/VIS

A curva de calibração para a rotina em metanol encontra-se na Figura 20. A partir da curva de calibração foi obtida a equação que relaciona absorção e concentração (mg/dm^3). A Equação 4 foi obtida para rotina no comprimento de onda de 359 nm.

$$\text{Rutina } (\lambda = 359 \text{ nm}): \quad \text{Abs} = 0,0258C - 0,02203 \quad (4)$$

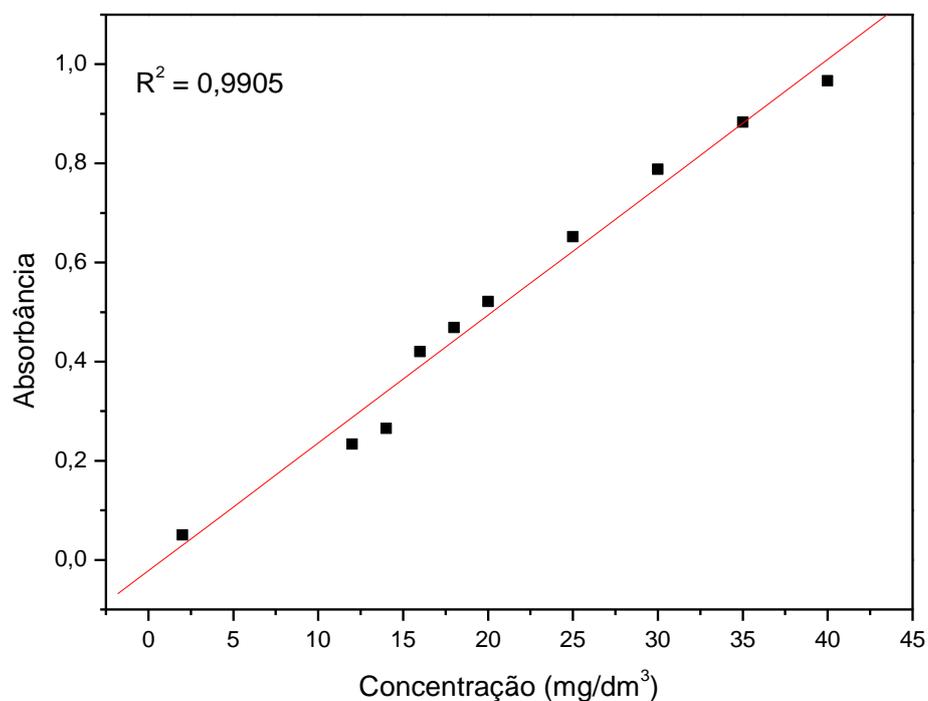


Figura 20. Curva de calibração para rutina em metanol.

As curvas de calibração da mangiferina em diferentes meios contam nas Figura 21 assim como suas equações. Os meios utilizados foram: ácido clorídrico pH:1,2 (Figura 21a); tampão acetato pH:4,6 (figura 21b) e tampão fosfato pH: 6,8 (Figura 21c).

$$\text{Mangiferina } (\lambda = 240 \text{ nm}) - \text{pH:1,2}: \quad \text{Abs} = 0,06543C + 0,01163 \quad (5)$$

$$\text{Mangiferina } (\lambda = 240 \text{ nm}) - \text{pH:4,6}: \quad \text{Abs} = 0,06427C + 0,01105 \quad (6)$$

$$\text{Mangiferina } (\lambda = 240 \text{ nm}) - \text{pH:6,8}: \quad \text{Abs} = 0,08576C + 0,01273 \quad (7)$$

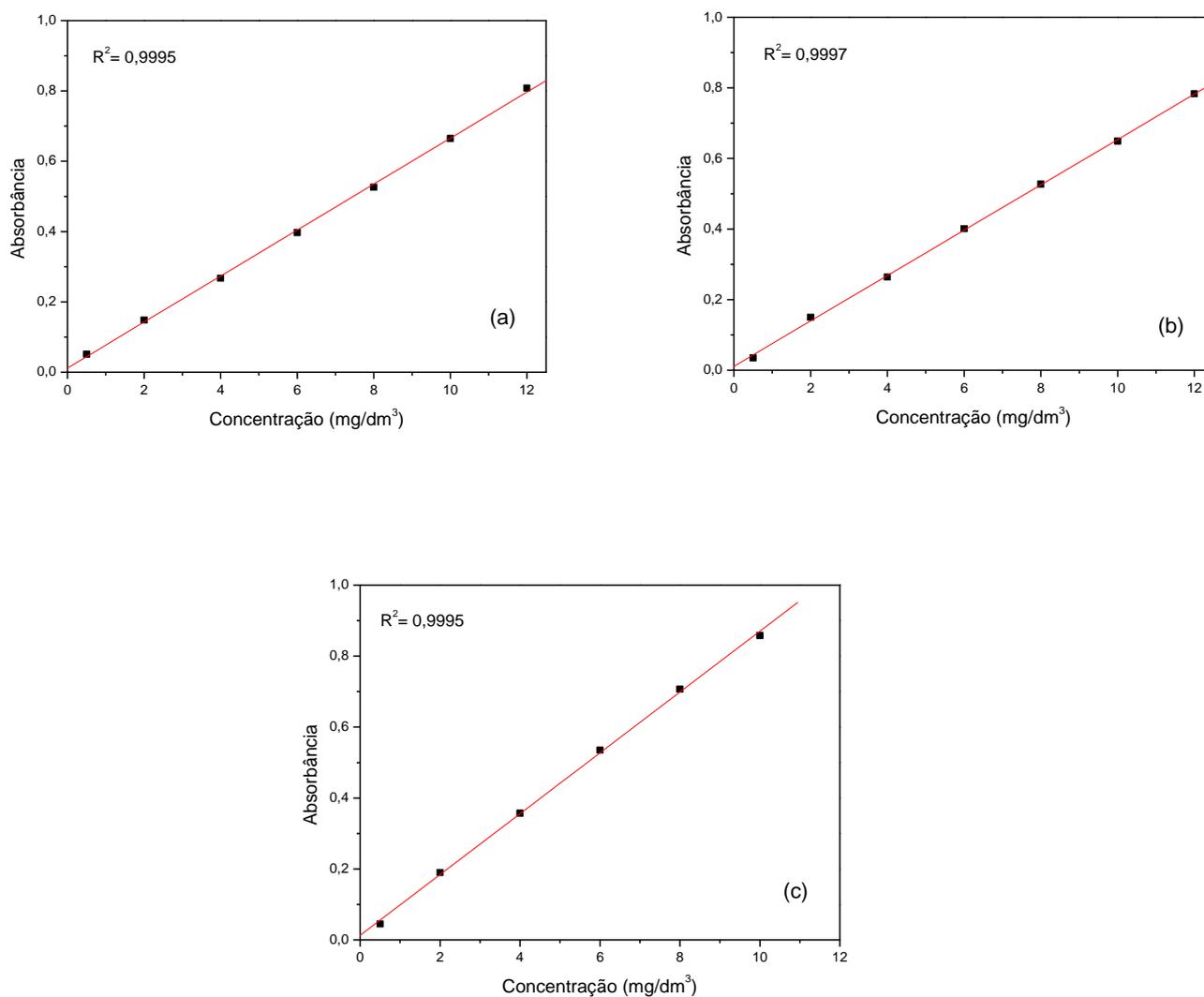


Figura 21. Curva de calibração da mangiferina em diferentes meios: (a) pH 1,2; (b) pH 4,6; (c) pH 6,8.

4.3.2. Perfil de Liberação

Os mecanismos de liberação dos fármacos a partir de matrizes poliméricas podem ser descritos através de dois fenômenos: o primeiro ocorre quando moléculas do solvente se movem em direção ao interior da matriz polimérica, definindo uma frente do solvente, com velocidade particular e, simultaneamente, ocorre um intumescimento, que aumenta com o

tempo e em direção contrária; o segundo mecanismo envolve o desenrolamento e a erosão do polímero (Vargas *et al.*, 1999).

Segundo Efentakis (1997), quando polímeros hidrofílicos entram em contato com o líquido, eles se hidratam e uma camada de gel é formada. A formação dessa camada é essencial para manutenção da liberação controlada, a partir de um polímero em formas farmacêuticas sólidas. A espessura da camada hidratada determina a difusão das moléculas do fármaco através da massa do polímero dentro do meio líquido, mas difusão não é o único meio que controla a liberação. A taxa e a extensão da liberação do fármaco também dependem do intumescimento e da erosão provocada em uma preparação polimérica hidratada.

A eficiência dos diferentes polímeros carreadores associados à rutina foi estudada através da comparação do perfil de dissolução das misturas rutina / galactomanana (GMF) e rutina/HPMC K4M CR (HPMC) em água destilada. A Figura 22 mostra os perfis de liberação das associações GMF e HPMC em diferentes concentrações.

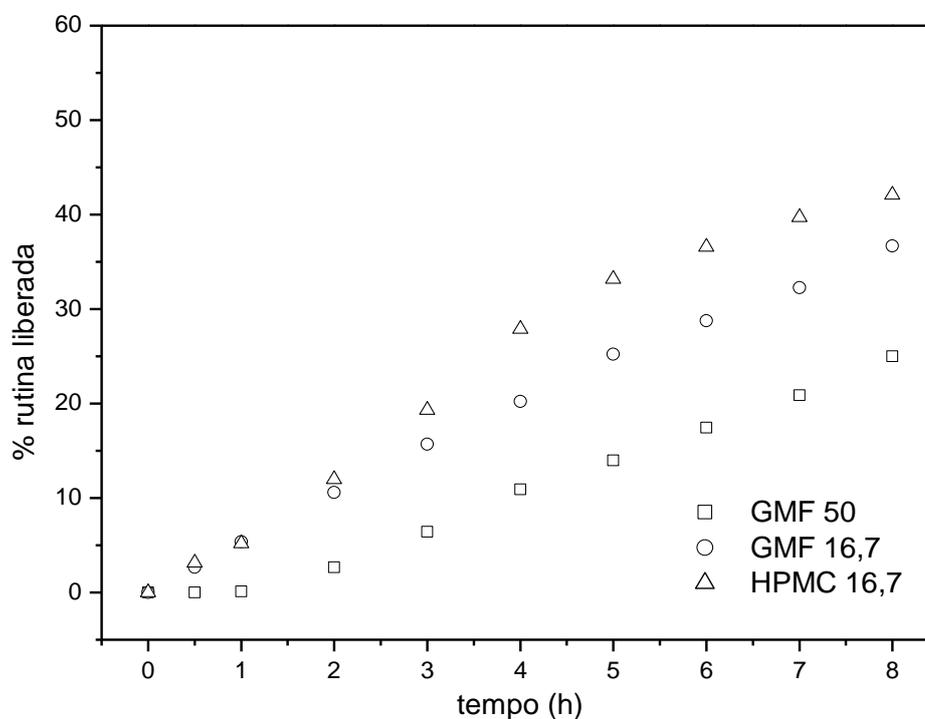


Figura 22. Perfil de liberação (duração de 8 horas) das matrizes contendo 50% e 16.7% m/m de galactomanana (GMF 50 e GMF 16,7 respectivamente) e 16.7% m/m de HPMC K 4M CR (HPMC 16).

A análise dos perfis de liberação mostra a liberação foi controlada pela camada de gel totalmente hidratado. Para estas matrizes, a erosão da estrutura do gel hidrofílico mostrou uma influência importante sobre a liberação da droga.

A presença de galactomanana (GMF 50 e GMF 16,7) mostrou-se eficiente no controle da taxa de liberação. A matriz HPMC 16 teve a liberação mais rápida dentre as matrizes contidas na Figura 22, apresentando em oito horas de ensaio liberação de 45%. A liberação mais lenta foi observada para as matrizes contendo 50% m/m de galactomanana (GMF 50), visto que apenas 25% da rutina foi liberada após oito horas, enquanto mais de 40% da rutina foi lançado a partir de matrizes contendo 16,7% m/m de galactomanana (GMF 16,7) com o mesmo tempo.

A taxa de liberação do fármaco a partir dos comprimidos de matriz hidrofílica diminuíram com o aumento da proporção de galactomanana devido um aumento na força de gel bem como a formação de uma camada de gel com uma extensa trajetória de difusão. Isso pode ter ocasionado uma diminuição no coeficiente de difusão efetivo da droga e, portanto, uma redução na taxa de liberação de drogas.

A Figura 22 também mostra que 50% e 16,7% m/m de galactomanana (GMF 50 e GMF 16,7 respectivamente) podem controlar a liberação da rutina, provavelmente devido ao fato de a camada de gel ser estabelecida desde o primeiro momento em que os comprimidos são expostos ao meio de dissolução, enquanto que a matriz HPMC 16,7 teve uma liberação mais rápida, mesmo se comparada a matriz GMF 16,7 onde ambas apresentam exatamente a mesma concentração de polímero no sistema matricial.

O mecanismo de liberação do fármaco é determinado pelas características estruturais da camada de gel (uniformidade, intumescimento pela hidratação do polímero, a capacidade de difusão e a força do gel), e pela erosão da camada de gel. Portanto, a formação rápida do gel evita a entrada rápida de água na matriz, bem como a alta força do gel são fatores críticos na liberação do fármaco a partir de matrizes hidrofílicas.

Liberação mais lenta da droga a partir de matrizes com galactomanana pode ser devido a uma menor penetração da frente de água para o núcleo central da matriz. Matrizes com intumescimento restrito, como aqueles com galactomanana, exibem uma mudança na liberação da droga pelo mecanismo de erosão. Comprimidos com galactomanana resultam em um gel mais concentrado e aumento na viscosidade do gel. Assim, o caminho difusional se

torna mais complicado e a taxa de difusão, por conseguinte, diminui.

Para o estudo do mecanismo de liberação dos comprimidos de rutina, os dados de liberação da droga foram analisados segundo as equações (1) - (3). Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Constantes cinética ^a k_0 , ^b k_H , ^c k , ^d n e ^e R^2 , valores baseados nas Equações (1)–(3), calculada na variação de 5–70% de rutina liberada em todas as matrizes em estudo.

Formulação	Equação de ordem zero	Equação de Higuchi	Equação de Korsmeyer
Rutina/Galactomanana 50% m/m (GMF 50)	$k_0 = 0,071$ $R^2 = 0,997$	$k_H = 2,364$ $R^2 = 0,984$	$K = 0,112$ $n = 0,975$ $R^2 = 0,996$
Rutina/Galactomanana 16,7% m/m (GMF 16,7)	$k_0 = 0,095$ $R^2 = 0,999$	$k_H = 2,638$ $R^2 = 0,974$	$K = 0,234$ $n = 0,899$ $R^2 = 0,997$
Rutina/HPMC K 4M CR 16,7% m/m (HPMC 16,7)	$k_0 = 0,123$ $R^2 = 0,983$	$k_H = 3,443$ $R^2 = 0,979$	$K = 0,287$ $n = 0,836$ $R^2 = 0,991$

^a k_0 (% min^{-1}) Constante de ordem zero ; ^b k_H (% $\text{min}^{-1/2}$), Inclinação Higuchi's; ^c k (% min^{-n}), Constante cinética do modelo de Korsmeyer; ^d n , expoente de liberação; ^e R^2 , coeficiente de correlação.

A análise dos perfis de liberação e os dados cinéticos indicam que a liberação foi controlada pela camada de gel totalmente hidratado. Para estas matrizes, a erosão da estrutura do gel hidrofílico mostrou uma influência importante sobre a liberação da droga. Isto é indicado pelo melhor ajuste da cinética de liberação da droga para a equação de ordem zero, modelo de liberação de formas farmacêuticas que liberam o fármaco lentamente (Cardoso, 2002), e o valor de n da equação Korsmeyer-Peppas próximo a 1. Tendo em conta a baixa solubilidade de rutina em água destilada (5,7 mg/100mL (Pinho, 2006)), a prevalência da erosão sobre mecanismo inchaço pode ser esperado.

Outras conclusões importantes podem ser obtidas a partir destes resultados como os valores de n para as formulações, que é o expoente de liberação, onde de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco. Os valores

encontrados para as matrizes desenvolvidas variaram entre 0,836-0,975 indicando que o mecanismo de libertação foi Não-Fickiana ou libertação anômalo ($0,5 < n < 1$), estes valores sugerem que a erosão foi o mecanismo predominante, embora as matrizes de galactomanana apareceram quase intactas ao final do experimento.

Na figura 23 consta os perfis referentes a galactomanana associada à mangiferina obtida por métodos de preparação distintos. Esta análise, tem por objetivo comparar o método de preparação mais adequado para matrizes de libertação controlada, uma vez que a galactomanana se mostrou um polímero eficiente no controle da libertação. O sistema galactomanana/ mangiferina obtido pela mistura física (GMMF) e o sistema galactomanana/ mangiferina obtido por *spray drier* (GMSD) foram estudados em meios de dissolução diferentes simulando a ingestão da capsulas, portanto em pHs diferentes.

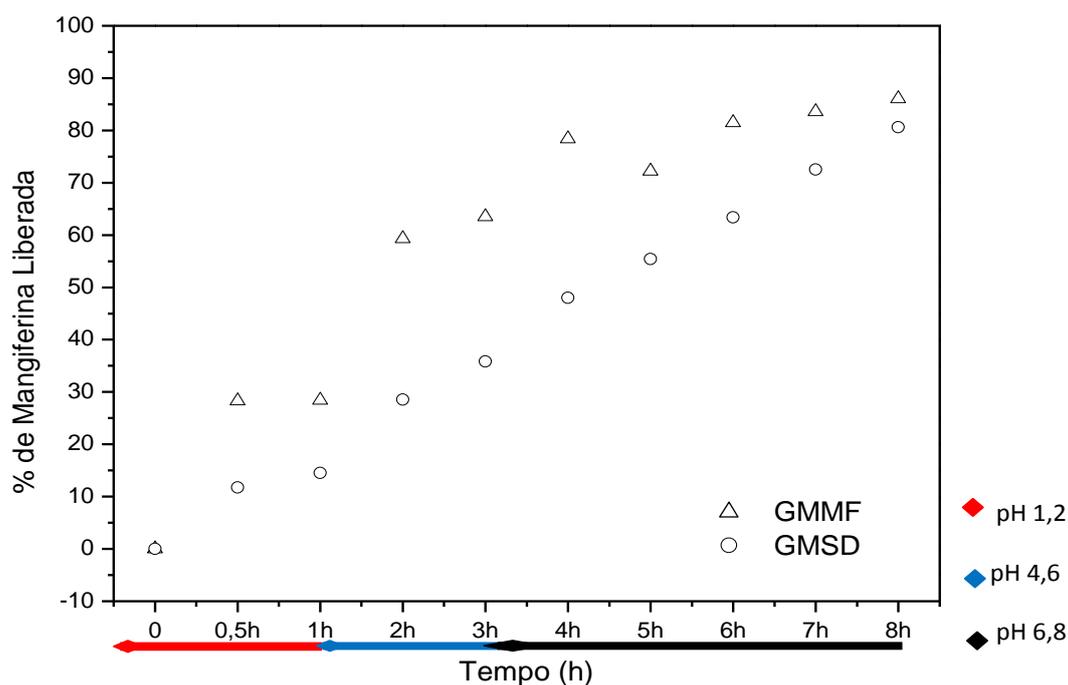


Figura 23. Perfil de libertação (duração de 8 horas) das matrizes obtidas em meios diferentes e por dois métodos distintos de preparação: galactomanana/mangiferina mistura física (GMMF) e galactomanana/mangiferina *spray drier* (GMSD).

Analisando os perfis de libertação das matrizes GMMF e GMSD podemos observar que o sistema GMSD conseguiu controlar melhor a libertação do fármaco, visto que 80% da droga

foi liberada após oito horas de experimento, enquanto que a matriz GMMF liberou 86% ao longo do mesmo tempo, indicando que para esses sistemas matriciais, contendo galactomanana como polímero carreador, o método 1 (*spray drier*) mostrou-se mais eficiente para o controle na liberação do fármaco. Essa observação pode ser ressaltada pela forma contínua em que a droga foi liberada durante todo o ensaio, o que não pode ser observado no perfil de liberação do sistema GMMF.

O mecanismo de liberação atuante nas capsulas de mangiferina foi determinado segundo as equações (1) – (3). Os resultados obtidos são apresentados na tabela 10.

Table 10. Constantes cinética ^a k_0 , ^b k_H , ^c k , ^d n e ^e R^2 , valores baseados nas Equações (1)–(3), calculada na variação de 5–100% de mangiferina liberada em todas as matrizes em estudo.

Formulação	Equação de ordem zero	Equação de Higuchi	Equação de Korsmeyer
Galactomanana/Mangiferina (GMMF)	$k_0 = 18,68$ $R^2 = 0,9572$	$k_H = 34,21$ $R^2 = 0,906$	$K = 39,425$ $n = 0,399$ $R^2 = 0,959$
Galactomanana/Mangiferina (GMSD)	$k_0 = 10,30$ $R^2 = 0,9463$	$k_H = 11,61$ $R^2 = 0,9571$	$K = 16,077$ $n = 0,772$ $R^2 = 0,997$

^a k_0 (% min^{-1}) Constante de ordem zero; ^b k_H (% $\text{min}^{-1/2}$), Inclinação Higuchi's; ^c k (% min^{-n}), Constante cinética do modelo de Korsmeyer; ^d n , expoente de liberação; ^e R^2 , coeficiente de correlação.

A análise dos dados cinéticos indica que para a matriz GMMF se adequou a cinética de ordem zero, pois mostrou maiores valores de coeficiente de correlação, indicando a forte atuação do mecanismo de difusão presente neste sistema. Para a matriz GMSD a contribuição maior se deu pelo relaxamento da cadeia polimérica, visto que a linearidade para a equação de Higuchi foi alcançada. Esses resultados sugerem a existência de uma dispersão do fármaco no sistema GMSD, que também pôde ser comprovada pela análise de DSC e pelo perfil de liberação onde esta liberou a droga de forma contínua e mais lenta.

O processo de liberação dos fármacos inserido num sistema matricial hidrofílico pode sofrer a interferência de vários fatores, incluindo as faixas de pH dos meios de dissolução, viscosidade do polímero, formato da matriz e a relação concentração polímero- fármaco

(Cavalcanti, 1999). Assim, apesar da relação do polímero- fármaco ser a mesma para as duas matrizes o método de preparação influenciou o processo de liberação da droga.

Usando o modelo de Korsmeyer, os valores de n obtido foram de 0,399 para GMMF e 0,772 para GMSD. Sendo a aplicação deste modelo bastante útil para complementar as informações relativamente aos mecanismos de liberação dos fármacos usados anteriormente, foi possível confirmar a atuação predominante da difusão (liberação Fickiana) seguido de erosão para GMMF e para a GMSD sugere uma cinética anômala (não-Fickiana/ relaxamento) em que há a atuação de mais de um mecanismo onde predominou a liberação pelo relaxamento da cadeia polimérica.

5. CONCLUSÕES

A galactomanana de sementes de *Adenantha pavonina* foi identificada por RMN e FTIR. A relação M / G (1,46) foi determinada e o valor obtido foi semelhante a relatada na literatura. Os resultados de IR corroboram com os dados de RMN obtidos neste estudo. Portanto, o estudo de RMN da goma da *Adenantha pavonina* sugere que o polissacarídeo tem uma estrutura semelhante a outras galactomananas descritas na literatura. O estudo reológico mostrou um comportamento Newtoniano a baixas concentrações e à medida que a concentração aumenta passa a apresentar um comportamento pseudoplástico.

As análises de FTIR dos sistemas matriciais desenvolvidos confirmaram a presença da galactomanana e dos fármacos e não indicou nenhuma interação química entre os mesmos, visto que, não houve o aparecimento de nenhuma nova banda nos espectros.

O raio-x propõe a existência dos fármacos nas matrizes na sua forma amorfa. A análise de DSC feito para matrizes galactomanana/mangiferina método mistura física e método *spray drier*, mostrou uma melhor dispersão do fármaco para o segundo método, demonstrando ser este o mais eficiente para a preparação de sistemas para liberação controlada.

As matrizes hidrofílicas contendo galactomanana foram capazes de controlar a liberação da rutina e da mangiferina a partir da dosagem de forma oral. A variação da quantidade de polímero afeta significativamente a liberação da rutina a partir dos comprimidos preparados. A taxa de liberação da rutina nas matrizes foi significativamente influenciada pela proporção de galactomanana usada. Quanto maior a quantidade de galactomanana, menor a taxa de liberação da droga. Para as matrizes com mangiferina, o fator determinante para o controle da liberação foi o método de preparo por *spray drier*, que liberou o fármaco de forma contínua e controlada, se mostrando uma técnica promissora a ser empregada na indústria farmacêutica.

Ao compararmos a matriz contendo galactomanana com a matriz contendo HPMC, ambas contendo a mesma quantidade de polímero na formulação, a matriz de galactomanana se mostrou mais eficiente no controle da liberação do fármaco.

Para as formulações contendo rutina, a liberação foi dependente do mecanismo de erosão. No caso da galactomanana, o aumento da proporção de polímero levou a diminuição da liberação, expoente (n), indicando que a direção do deslocamento do mecanismo de liberação foi de Fickiana para não-Fickiana. Considerando as matrizes contendo mangiferina

o mecanismo atuante na liberação para o método mistura física foi a difusão (Fickiano) seguido de erosão enquanto que para o método *spray drier* foi relaxamento das cadeias (não-Fickiano), podendo ser confirmado pelo expoente de liberação (n).

O estudo comparativo entre as formulações estudadas confirma o potencial do uso do polissacarídeo da *Adenantha pavonina* como agente retardante em liberação prolongada, tanto em relação às características físico-químicas quanto as propriedades intrínsecas a uma matriz de liberação controlada.

O polímero revelou relevante potencial a ser utilizado como um material pH independente, visto que conseguiu controlar a liberação em meios com pH diferente.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alistair, M. S., *Food polysaccharides and their applications*. 1st edition, CRC Press, Marcel Dekker Inc, New York, USA, **1995**.

Alves, P. K. C., Monografia, Universidade Federal de Campina Grande, Patos, **2004**.

Andrade, C.T.; Azero, E.G.; Luciano, L. & Gonçalves, M.P., *International Journal of Biological Macromolecules*, **1999**, 26, 181-185.

Angelova, N., Hunkeler, D., *Trends Biotechnol.*, Amsterdam , **1999**, 17, 409-421.

Aulton, M. E., *São Paulo: Artmed*, **2005**.

Azero, E.G.R., Tese de doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro (IMA/UFRJ), Rio de Janeiro, **1999**.

Bailey, L. H. Manual of cultivated plants. 2 ed. New York: Macmillan Publishing, **1954**, 588-589.

Barreto, J. C., Tese de Doutorado, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, **2007**.

Braga, R., Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará. 3 ed. comemorativa do II Congresso Brasileiro de Florestas Tropicais. Mossoró 18 a 24 de julho de **1976**.

Bettini, R., Catellani, P. L., Santi, P., Peppas, N. A., Colombo, P., *J. Control. Release*, Amsterdam, 2001, 70 (3), 383-391.

Canevarolo Jr, S. V., in *Introdução Geral: Ciência dos Polímeros*: 1^a ed, Artliber, São Paulo, **2002**, 16.

Carvalho, A. C. S., Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, **2008**.

Cavalcanti, O. A., Módulo de farmacotécnica da Pós – Graduação em Ciências Farmacêuticas, Itajaí: UNIVALI, **2001**.

Cavalcanti, O. A., *Arq. Ciênc. Saude Unipar*, **2002**, 6, 53-56.

Cerqueira, M. A.; Pinheiro, A. C.; Souza, B. W. S.; Lima, A. M. P.; Ribeiro, C.; Miranda, C.; Teixeira, J. A.; Moreira, R. A.; Coimbra, M. A.; Gonçalves, M. P.; Vicente, A. A. 2009. *Carbohydrate Polymers*, **2009**, 75, 408–414.

Chaubey, M. e Kapoor, V.P., *Carbohydrate Research*, **2001**, 332, 439–444.

Collett, J., Moreton, C., *Delineamento de formas farmacêuticas*, Porto Alegre: Artmed, **2005**, 2, 298-313.

Coviello, T., Matricardi, P., Marianecchi, C., Alhaique, F., *Journal of Controlled Release*, **2007**, 119, 5-24.

Cunha, P. L.R.; Vieira, I.G.; Arriaga, A.M.C.; Paula, R.C.M. & Feitosa, J.P.A, *Food Hydrocolloids*, **2009**, 23, 880-885.

Das, N.G., Das, S.K., *Pharm. Technol*, **2003**, 27, 10-6.

Davidovich, M., Gougoutas, J. Z., Scaringe, R. P., Vitez, I., Yin, S., *Am. Pharm. Rev.*, **2004**, 7, 10.

Dea, I. C. M.; Morrisson, A., *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, New York, **1975**, 31, 241-312.

Dey, P.M., *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, New York, **1978**, 35, 341-376.

Demetzos, C., Angelopoulou, D., Kolokouris, A., Daliani, I., Mavromoustakos, T., *J. Heterocycl. Chem.*, **2001**, 38, 703.

Durán, N., Azevedo, M. M., *Nanociência & Nanotecnologia*, **2002**. Disponível em: <<http://www.comciencia.br/reportagens/nanotecnologia/nano20.htm>>. Acesso em: 04 jun. 2011.

Efentakis, M., Vlachou, M., Choulis, N. H., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1997**, 23, 107–112.

Egorov, A.V., Mestechkina, N.M. & Shcherbukhin, *Applied Biochemistry and Microbiology*, **2003**, 39, n.4, 398-402.

Egorov, A.V., Mestechkina, N.M. & Shcherbukhin, *Applied Biochemistry and Microbiology*, **2004**, 40, n.3, 314-318.

Figueiró, S.D.; Goes, Júlio C.; Moreira, R.A.; Sombra, A.S.B., *Carbohydrate Polymers*, **2004** 56, 313–320.

Furness, G., *Oral drug delivery: when you find the Holy Grail*, **2007**, Disponível em: <<http://www.ondrugdelivery.com>>. Acesso em: 10 jun. 2011.

- Gliko-Kabir, I., Yagen, B., Penhasi, A., Rubinstein, J. *Control. Rel.*, **2000**, 63, 121-127.
- Gonçalves, T.; Rajabi-Siahboomi, A.; Caraballo, I., *AAPS PharmSciTech*, **2010**, 11 (2), 558-562.
- Gordon, M. H. and Roeding-Penman, A., *Chem. Phys. Lipids*, **1998**, 97, 79.
- Grasdalen, H. & Painter, T., *Carbohydrate Research*, **1980**, 81, 59-66.
- Harbone, J. B., *Phytochemical Methods Chapman and Hall*, London, **1976**.
- Higuchi, T., *Journal of Pharmaceutical Science*, **1963**, 52, 1145.
- Hir, L. A., *Fármacia Galênia, Masson*, **1995**.
- Jacobs, I.C., Mason, N.S., *American Chemical Society*, Washington, **1993**, 1-17.
- Kacuráková, M.; Capek, P.; Sasinková, V.; Wellner, N. & Ebringerová, A., *Carbohydrate Polymers*, **2000**, 43, 195-203.
- Komoni, Disponível em: < <http://www.komoni.com.br> > Acesso em 14 jul, **2012**.
- Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., *Int. J. Pharm., Amsterdam*, **1983**, 15, n. 1, 25-35.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., Kanig, J. L., *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*. Lisboa: Fundação Lacouste Gulbenkian, **2001**.
- Lauro, M., Torre, M., Maggi, L., De Simone, F., Conte, U., Aquino, R., *Drug Dev Ind Pharm*, **2002**, 28,n. 4, 371-379.
- Liberal, J. P. M., *Dissertação de Mestrado, Faculdade de Farmácia Universidade do Porto*, **2008**.
- Longer, M. A., Robinson, J.R., *Remigton Farmacia*, Buenos Aires, **1995**.
- Lopes, C. M., Lobo, J. M. S., Costa, P., *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, **2005**, 41, n.2, 143-154.
- Lyra, M. A. M., *Latin American Journal of Pharmacy*, **2007**, 26 (5), 784-93.
- Manadas, R., Pina, M. E., Veiga, F., *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2002**, 38 (4), 375-399.

Mano, E.B., Mendes, L.C., *Introdução a Polímeros*, São Paulo: Edgard Blücher, **1999**, 2, 191.

Markham, K. R., *Techniques of Flavonoids Identification*, Academic Press, London, **1982**.

Matos, V. C., Tese de Doutorado em Bioquímica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, **2000**.

Mauro, C. P., Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Farmácia, Faculdade Metropolitana Unida, São Paulo, **2007**.

Merck, E., *Darmstad*, Vitaminas Rutina: **1970**, 169.

Middleton, E., Kandaswami, C. and Theodorides, T., *Pharmacol. Rev.*, **2000**, 52, 673.

Narajana, K.R., Reddy, M. S., Chaluvadi, M. R. and Krishna, D., R., *Indian J. Pharmacol*, **2001**, 33, 2.

Oliveira, E. G., Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, **2011**.

Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., *Introduction to Spectroscopy*, 3^a ed., Brooks/Cole, Thomson Learning Inc., Washington, USA, **2001**, 13-101.

Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., *Eur. J. Pharm. Biopharm*, Amsterdam, **2000**, 50, n. 1, 27-46.

Pezzini, B. R., Silva, M. A. S., Ferraz, H. G., *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2007**, 43 (4), 491-502.

Pinho, M. E. N., Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, **2006**.

Pillai, O., Panchagnula, R., *Current Opinion in Chemical Biology*, London, **2001**, 5, 447-451.

Prista, L. N., Alves, A. C., Morgado, R. M. R., *Tecnologia farmacêutica*, Lisboa: Calouste Gulbenkian, **2003**.

Ramesh, H.P.; Yamaki, K.; Ono, H. & Tsushida, T., *Carbohydrate Polymers*, **2001**, 45, 69-77.

Rios, M., *Pharm. Technol.*, New York, **2005**, 29, n. 6, 42-50.

Ritger P. L., Peppas N. A., *Journal of Controlled*, **1987**, 5, 37-42.

Saija, A., Bonina, F., Trombetta, D., Tomaino, A., Montenegro, L., Smeriglio, P. and Castelli, F., *Int. J. Pharm.*, **1995a**, 124, 1.

Saija, A., Scalese, M., Lanza, M., Marzullo, D., Bonina, F. and Castelli, F., *Free Radic. Biol. Med.*, **1995b**, 19, 481.

Sansone, F., Picerno P., Mencherine, T., Villeco F., D'Ursi, A. M., Aquino, R. P., Lauro, M. R., *Journal of Food Engineering*, **2011**, 103, 188-196.

Schramm, G., *Reologia e Reometria: Fundamentos Teóricos e Práticos*, Tradutores: Cheila G. Mothé, Denise Z. Correia, Hans M. Petri, Michelle Gonçalves e Tatiana Carestiatto, 2^a ed, Artliber, Rio de Janeiro, **2006**, 46 e 50.

Shobha, M.S., Vishu Kumar, A.B., Tharanathan, R.N., Koka, R., Gaonkar, A.K., *Carbohydr. Polym.*, *Barking*, **2005**, 62, 267-273.

Schwendeman, S.P.; Cardamone, M.; Brandon, M.R.; Klibanov, A.; Langer, R., *Marcel Dekker*, New York, **1996**, 1-49.

Soares, C. E. A., Tese de Doutorado em Bioquímica – Centro de Ciência, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, **2009**.

Sonifier® Products. Disponível em <<http://www.sonifier.com>>. Acesso em: 01 jun. **2011**.

Souza, J. R. R., Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, **2008**.

Tavares, R.O., Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Ceará – Brasil, M.Sc, **1998**.

Toller, A. B., Schmidt, C. A., *Disciplinarum Scientia*, Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, **2005**, 6 (1).

Varelas, C.G., Dixon, D.G., Carol, S., *J. Controlled Release*, Amsterdam, **1995**, 34 (3), 185-192.

Vargas, C. I.; Ghaly, E. S., *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **1999**, 25 (9), 1045-1050.

Vendruscolo, C. W., Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina, **2005**.

Vieira, I.G.P., Mendes, F. N. P., Galão, M. I., Brito, E. S., *Food Chemistry*, **2007**, 101, 70–73.

Veiga, F. J. B., *Boletim da Faculdade de Farmacia*, Coimbra, **1998**, 12 (2), 17-87.

Villanova, J. C. O., Oréfice, R. L., *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, **2010**, 20 (1), 51-64.

Zaroni, M., Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, **2006**.

Zhu, Y., Tese de Doutorado, Faculty of the Graduate School of the University of Texas, Austin, **2002**.

Yalpani, M., *Amsterdam: Elsevier*, **1988**, 1-7.