



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA (FF)  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO FARMACÊUTICA**

**HENRIQUE SANTIAGO DE CAMARGO**

---

**Estudo da porosidade de comprimidos de cloridrato de  
propranolol a partir do processamento de imagens de  
microscopia eletrônica de varredura por elétrons  
retroespalhados**

---

**Goiânia  
2021**

---



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

### E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### 1. Identificação do material bibliográfico

☐ Dissertação      ☒ Tese

#### 2. Nome completo do autor

Henrique Santiago de Camargo

#### 3. Título do trabalho

Estudo da porosidade de comprimidos de cloridrato de propranolol a partir do processamento de imagens de microscopia eletrônica de varredura por elétrons retroespalhados

#### 4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM      ☐ NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.

O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **HENRIQUE SANTIAGO DE CAMARGO, Discente**, em 19/01/2022, às 10:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Edemilson Cardoso Da Conceição, Professor do Magistério Superior**, em 19/01/2022, às 15:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento



no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2633849** e o código CRC **97023777**.

Referência: Processo nº 23070.057564/2021-29

SEI nº 2633849

**HENRIQUE SANTIAGO DE CAMARGO**

---

---

**Estudo da porosidade de comprimidos de cloridrato de  
Propranolol a partir do processamento de imagens de  
microscopia eletrônica de varredura por elétrons  
retroespalhados**

---

---

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Inovação Farmacêutica da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título Doutor em Inovação Farmacêutica.  
Área de Concentração: Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Dr. Edemilson Cardoso da Conceição Co-orientadora: Dr<sup>a</sup> Cristhiane Gonçalves

**Goiânia  
2021**

---

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do  
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Camargo, Henrique Santiago de  
Estudo da porosidade de comprimidos de Cloridrato de  
Propranolol a partir do processamento de imagens de microscopia  
eletrônica de varredura por elétrons retroespalhados [manuscrito] /  
Henrique Santiago de Camargo. - 2021.  
f.

Orientador: Prof. Dr. Edemilson Cardoso Conceição; co-orientadora  
Cristhiane Gonçalves.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade  
Farmácia (FF), Programa de Pós-Graduação em Inovação  
Farmacêutica, Goiânia, 2021.

1. Beta-bloqueadores. 2. Processamento de imagens. 3. Controle  
de qualidade de medicamentos. 4. Desintegração. I. Conceição,  
Edemilson Cardoso, orient. II. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE FARMÁCIA

**ATA DE DEFESA DE TESE**

Ata Nº **25** da sessão de Defesa de Tese de **Henrique Santiago de Camargo** que confere o título de Doutor em **Inovação Farmacêutica**, na área de concentração em **Fármacos e Medicamentos**.

Aos **sete dias do mês de dezembro de dois mil e vinte e um**, a partir das **08:30 horas**, através de **vídeoconferência**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada **“Estudo da porosidade de comprimidos de Cloridrato de Propranolol a partir do processamento de imagens de microscopia eletrônica de varredura por elétrons retroespalhados”**. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor **Edemilson Cardoso da Conceição (FF/UFG)** - **cuja participação ocorreu através de vídeoconferência**, com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professor Doutor **Ricardo Neves Marreto (FF/UFG)** - **cuja participação ocorreu através de vídeoconferência**, membro titular interno; Professor Doutor **Luiz Alberto Lira Soares (UFPE)** - **cuja participação ocorreu através de vídeoconferência**, membro titular externo; Professor Doutor **Arnóbio Antônio da Silva Júnior (UFRN)** - **cuja participação ocorreu através de vídeoconferência**, membro titular externo; Professora Doutora **Roseane Maria Ribeiro Costa (UFPA)** - **cuja participação ocorreu através de vídeoconferência**, membro titular externo. Durante a arguição os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do **trabalho**. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese tendo sido o candidato **aprovado** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor **Edemilson Cardoso da Conceição (FF/UFG)** - **cuja participação ocorreu através de vídeoconferência**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **sete dias do mês de dezembro de dois mil e vinte e um**.

## TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **ARNÓBIO ANTÔNIO DA SILVA JÚNIOR, Usuário Externo**, em 07/12/2021, às 11:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Edemilson Cardoso Da Conceição, Professor do Magistério Superior**, em 07/12/2021, às 11:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Neves Marreto, Professor do Magistério Superior**, em 07/12/2021, às 15:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **LUIZ ALBERTO LIRA SOARES, Usuário Externo**, em



08/12/2021, às 16:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **José Realino De Paula, Vice-Coordenador**, em 22/12/2021, às 08:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2499830** e o código CRC **88FEBA39**.

**Referência:** Processo nº 23070.057564/2021-29

SEI nº 2499830



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÃO FARMACÊUTICA**

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação**

Dr. Edemilson Cardoso da Conceição

**Sub-Coordenador do Programa de Pós-Graduação**

Dr. José Realino, de Paula

**Goiânia-GO**  
**2021**

**Programa de Pós-Graduação em Inovação Farmacêutica  
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA**

**Aluno (a): Henrique Santiago de Camargo**

---

**Orientador (a): Dr. Edemilson Cardoso da Conceição**

---

**Co-orientadora (a): Dr<sup>a</sup> Cristhiane Gonçalves**

**Dr. Edemilson Cardoso da Conceição / Presidente**

Professor Titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, UFG.

**Dr. Ricardo Neves Marreto / Membro Titular**

Professor Titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, UFG.

**Dr. Luiz Alberto Lira Soares/ Membro Titular**

Professor Titular da Universidade Federal de Pernambuco, UFPE.

**Dr. Roseane Maria Ribeiro Costa / Membro Titular**

Professora Titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Pará, UFPA.

**Dr. Arnobio Antonio da Silva Junior / Membro Titular**

Professor Titular da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, UFRN.

**Dr. José Otávio Carréra Silva Júnior / Membro Suplente**

Professor Titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Pará, UFPA.

**Dr. Pierre Alexandre dos Santos / Membro Suplente**

Professor Titular da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, UFG.

**Data: 07/12/2021**

***Dedico este trabalho a todos aqueles que são como borboletas, que voam por um dia e acham que é para sempre.***

## AGRADECIMENTOS

---

*Agradeço a Deus e seus espíritos protetores por terem me propiciado grandes oportunidades, pelo amparo nos momentos difíceis e por terem me guiado a não desistir.*

*À minha mãe que sempre acreditou em mim e sempre esteve ao meu lado, sou muito honrado por ser seu filho.*

*A minha família pela dedicação e companhia.*

*Ao meu orientador professor Dr. Edemilson Cardoso da Conceição quem me acolheu como seu orientando, agradeço pela paciência, gentileza e disponibilidade.*

*A minha co-orientadora Dr<sup>a</sup> Cristhiane Gonçalves que agradeço também pela disponibilidade, paciência e por ter me dado a oportunidade de conhencer novos campos.*

*A Tatiane Oliveira e Nathany Ribeiro pela amizade e auxílio durante todo esse processo.*

*Aos membros do Laboratório de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação de Bioprodutos PD&I de Bioprodutos.*

*A todos professores e funcionários da UFG.*

*A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.*

*À banca examinadora por aceitar o convite, pelas críticas e quaisquer contribuições que possam prestar.*

*Ao Ephar - Instituto de Excelência Farmacêutica, pela concessão de licença para qualificação e suporte nesse trabalho.*

|                                                                                                                                                     |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>SUMÁRIO .....</b>                                                                                                                                | <b>VI</b>   |
| <b>TABELAS, FIGURAS E ANEXOS .....</b>                                                                                                              | <b>VIII</b> |
| <b>SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS .....</b>                                                                                                        | <b>X</b>    |
| <b>RESUMO .....</b>                                                                                                                                 | <b>XI</b>   |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                                                                                               | <b>XII</b>  |
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>                                                                                                                          | <b>1</b>    |
| <b>2. OBJETIVOS .....</b>                                                                                                                           | <b>10</b>   |
| 2.1 OBJETIVO GERAL.....                                                                                                                             | 10          |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                                                                                                                      | 10          |
| <b>3. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                                                                                                                 | <b>11</b>   |
| 3.1 DOS MATERIAIS.....                                                                                                                              | 11          |
| 3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS E INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO (IFA).....                                                                           | 11          |
| 3.3 TESTES DE DUREZA.....                                                                                                                           | 11          |
| 3.4 TESTES DE FRIABILIDADE DAS AMOSTRAS .....                                                                                                       | 12          |
| 3.5 PESO MÉDIO DOS COMPRIMIDOS .....                                                                                                                | 12          |
| 3.6 PREPARO DAS AMOSTRAS E OBTENÇÃO DAS IMAGENS POR MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE<br>VARREDURA E ESPECTROS DE RAIO X POR ENERGIA DISPERSIVA (EDS) ..... | 12          |
| 3.7 PROCESSAMENTO DAS IMAGENS DE MEV.....                                                                                                           | 13          |
| 3.8 TESTES DE DISSOLUÇÃO.....                                                                                                                       | 15          |
| 3.8.1 PREPARO DA SOLUÇÃO PADRÃO.....                                                                                                                | 15          |
| 3.8.2 PREPARO DA SOLUÇÃO AMOSTRA .....                                                                                                              | 16          |
| 3.8.3 PONTOS DE COLETA.....                                                                                                                         | 16          |
| 3.8.4 PROCEDIMENTO DE LEITURA DAS AMOSTRAS .....                                                                                                    | 16          |
| 3.8 DO TRATAMENTO ESTATÍSTICO, MODELOS CINÉTICOS DE LIBERAÇÃO E FATOR DE SEMELHANÇA                                                                 | 17          |
| <b>4. RESULTADOS.....</b>                                                                                                                           | <b>19</b>   |
| <b>5. DISCUSSÃO .....</b>                                                                                                                           | <b>50</b>   |
| <b>6. CONCLUSÕES .....</b>                                                                                                                          | <b>59</b>   |
| <b>7. REFERÊNCIAS.....</b>                                                                                                                          | <b>60</b>   |

|                                              |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| <b>8. APÊNDICES.....</b>                     | <b>67</b> |
| APÊNDICE 1 – PROCESSAMENTO DAS IMAGENS ..... | 67        |

|                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>Figura 01: Visão geral do mecanismo de desintegração de formas sólidas farmacêuticas compactadas (adaptado) [11]</i>                                                                                                          | 3  |
| <i>Figura 02: Estrutura química do Cloridrato de Propranolol</i>                                                                                                                                                                 | 8  |
| <i>Figura 03- Representação da função imagem num plano de coordenadas x, y</i>                                                                                                                                                   | 14 |
| <i>Figura 04 – Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória e curvas Termogravimétricas em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) para substância padrão de Cloridrato de Propranolol</i>                                           | 19 |
| <i>Figura 05 – Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol produzidos pelos cinco laboratórios estudados</i>                            | 20 |
| <i>Tabela 01 – Dados térmicos obtidos das curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol produzidos pelos cinco laboratórios estudados</i> | 20 |
| <i>Figura 06 - Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória e curvas Termogravimétricas em atmosfera (N<sub>2</sub>) para o Comprimido de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório A</i>                          | 21 |
| <i>Figura 07 – Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória e curvas Termogravimétricas em atmosfera (N<sub>2</sub>) para o Comprimido de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório B</i>                          | 22 |
| <i>Figura 08 – Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória e curvas Termogravimétricas em atmosfera (N<sub>2</sub>) para o Comprimido de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório C</i>                          | 23 |
| <i>Figura 09 – Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória e curvas Termogravimétricas em atmosfera (N<sub>2</sub>) para o Comprimido de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório D</i>                          | 24 |
| <i>Figura 10 – Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória e curvas Termogravimétricas em atmosfera (N<sub>2</sub>) para o Comprimido de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório E</i>                          | 25 |
| <i>Figura 11 – Curvas de análises termogravimétricas para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório A obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa</i>                                     | 26 |
| <i>Figura 12 – Curvas de análises termogravimétricas para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório B obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa</i>                                     | 27 |
| <i>Figura 13 – Curvas de análises termogravimétricas para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório C obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa</i>                                     | 27 |
| <i>Figura 14 – Curvas de análises termogravimétricas para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório D obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa</i>                                     | 28 |
| <i>Figura 15 – Curvas de análises termogravimétricas para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório E obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa</i>                                     | 29 |
| <i>Tabela 2 - Valores obtidos para o teste de dureza para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol dos cinco laboratórios avaliados</i>                                                                                       | 29 |
| <i>Figura 16 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura obtidas da Superfície (A) e Fratura (B) dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol do Laboratório A</i>                                                          | 31 |
| <i>Figura 17 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura obtidas da Superfície (A) e Fratura (B) dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol do Laboratório B</i>                                                          | 32 |
| <i>Figura 18 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura obtidas da Superfície (A) e Fratura (B) dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol do Laboratório C</i>                                                          | 32 |
| <i>Figura 19 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura obtidas da Superfície (A) e Fratura (B) dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol do Laboratório D</i>                                                          | 33 |
| <i>Figura 20 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura obtidas da Superfície (A) e Fratura (B) dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol do Laboratório E</i>                                                          | 33 |
| <i>Figura 21 – Imagem Binarizada obtida a partir do processamento a partir de imagem de microscopia eletrônica de varredura obtida da superfície do comprimido de Cloridrato de Propranolol do Laboratório A</i>                 | 34 |
| <i>Figura 22 – Imagem Binarizada obtida a partir do processamento a partir de imagem de microscopia eletrônica de varredura obtida da superfície do comprimido de Cloridrato de Propranolol do Laboratório A</i>                 | 34 |
| <i>Figura 23 - Imagem Binarizada obtida a partir do processamento a partir de imagem de microscopia eletrônica de varredura obtida da superfície do comprimido de Cloridrato de Propranolol do Laboratório C</i>                 | 35 |
| <i>Figura 24 – Imagem Binarizada obtida a partir do processamento a partir de imagem de microscopia eletrônica de varredura obtida da superfície do comprimido de Cloridrato de Propranolol do Laboratório D</i>                 | 35 |
| <i>Figura 25 – Imagem Binarizada obtida a partir do processamento a partir de imagem de microscopia eletrônica de varredura obtida da superfície do comprimido de Cloridrato de Propranolol do Laboratório E</i>                 | 36 |

|                                                                                                                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>Tabela 05 – Porosidade calculada para superfície e fratura cada comprimido de Cloridrato de Propranolol por meio do processamento de imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura.....</i> | <i>36</i> |
| <i>Tabela 06 – Teste de Tukey para verificar se houve diferença significativa de porosidade de superfície dos comprimidos e Cloridrato de Propranolol entre os grupos .....</i>                          | <i>37</i> |
| <i>Tabela 07 – Teste de Tukey para verificar se houve diferença significativa de porosidade de fratura dos comprimidos e cloridrato de propranolol entre os grupos .....</i>                             | <i>37</i> |
| <i>Figura 26 – Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido por 05 Laboratórios diferentes.....</i>                                                                  | <i>38</i> |
| <i>Figura 27 – Curva do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório A.....</i>                                                                                 | <i>38</i> |
| <i>Tabela 08 – Dados obtidos do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório A.....</i>                                                                         | <i>39</i> |
| <i>Figura 28 – Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório B .....</i>                                                                                         | <i>40</i> |
| <i>Tabela 09 – Dados obtidos do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório B .....</i>                                                                        | <i>40</i> |
| <i>Figura 29 – Curva do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório C .....</i>                                                                                | <i>41</i> |
| <i>Tabela 10 – Dados obtidos do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório C .....</i>                                                                        | <i>41</i> |
| <i>Figura 30 – Curva do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório D.....</i>                                                                                 | <i>42</i> |
| <i>Tabela 11 – Dados obtidos do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório D .....</i>                                                                        | <i>42</i> |
| <i>Figura 31 – Curva do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório E .....</i>                                                                                | <i>43</i> |
| <i>Tabela 12 – Dados obtidos do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório E .....</i>                                                                        | <i>43</i> |
| <i>Tabela 13 – Resultados dos modelos cinéticos e do mecanismo de dissolução obtidos para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol dos 05 Laboratórios estudados .....</i>                            | <i>44</i> |
| <i>Tabela 14 – Valores do fator de semelhança <math>f_2</math> resultantes das comparações entre os produtos dos laboratórios A, B, C, D e E .....</i>                                                   | <i>45</i> |
| <i>Tabela 15 – Composição Qualitativa dos comprimidos .....</i>                                                                                                                                          | <i>45</i> |
| <i>Quadro 01 – Imagens da superfície dos comprimidos produzido pelo Laboratório E .....</i>                                                                                                              | <i>46</i> |
| <i>Figura 32 – Regiões de análise de Energia Dispersiva de Raio X na superfície do comprimido de cloridrato de propranolol do laboratório E.....</i>                                                     | <i>47</i> |
| <i>Quadro 02 – Expectros de Energia Dispersiva de Raio X na superfície do comprimido de cloridrato de propranolol do laboratório E no pontos 1 a 4.....</i>                                              | <i>48</i> |
| <i>Quadro 03 – Expectros de Energia Dispersiva de Raio X na superfície do comprimido de cloridrato de propranolol do laboratório E no pontos 5 a 10.....</i>                                             | <i>49</i> |

## SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

---

|        |                                                           |
|--------|-----------------------------------------------------------|
| IFA    | Insumo Farmacêutico Ativo                                 |
| MEV    | Microscopia Eletrônica de Varredura                       |
| eV     | Elétron Volts                                             |
| DSC    | Calorimetria Diferencial Exploratória                     |
| TGA    | Análise Termogravimétrica                                 |
| EDS    | Espectroscopia de Raio X por Energia Dispersiva           |
| LabMic | Laboratório Multiusuário de Microscopia de Alta Resolução |
| PVDF   | Fluoreto de Polivinilideno                                |
| UV     | Ultra Violeta                                             |
| SD     | Desvio Padrão                                             |
| SDR    | Desvio Padrão Relativo                                    |
| CV     | Coeficiente de Variação                                   |
| SCB    | Sistema de Classificação Biofarmacêutica                  |
| $f_2$  | Fator de semelhança                                       |

### **Estudo da porosidade de comprimidos de Cloridrato de Propranolol a partir do processamento de imagens de microscopia eletrônica de varredura por elétrons retroespalhados.**

**Camargo H.S.<sup>1</sup>; Gonçalves C.<sup>2</sup>; Conceição E.C.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais (LPPN), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás. <sup>2</sup>Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

#### **RESUMO**

**Introdução:** A porosidade de formas farmacêuticas sólidas apresenta um papel fundamental no processo de desintegração da forma farmacêutica e consequentemente na biodisponibilidade do ativo, garantindo sua ação terapêutica no tempo desejado, além disso, a porosidade influencia em outros aspectos como a resistência mecânica do comprimido. Entender e ter métodos de estudar e manipular a porosidade de comprimidos é fator crucial para que se tenha uma forma farmacêutica de qualidade. **OBJETIVO:** O objetivo desse trabalho foi estudar a porosidade de comprimidos de Cloridrato de Propranolol de 5 (cinco) laboratórios pelo processamento de imagens obtidas em um microscópio eletrônico de varredura e correlacionar esses resultados com estudos de dissolução e a composição de cada comprimido. **Metodologia:** Os comprimidos foram caracterizados por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) e Termogravimetria (TGA), foram submetidos aos testes de dureza, friabilidade e teste de dissolução. Foram obtidas imagens de MEV por elétrons retroespalhados e as mesmas foram processadas a fim de obter uma estimativa da porosidade de superfície e de fratura. **Resultados e discussões:** Os comprimidos apresentaram variações quanto suas porosidades interna e de fratura, todos tiveram dados de friabilidade e dureza que atendem as normas regulatórias vigentes, para o estudo de dissolução todos os laboratórios apresentaram dados dentro do critério de aceitação das normas regulatórias. **Conclusões:** Através do processamento de imagens de microscopia eletrônica de varredura obtidas de comprimidos de cloridrato de propranolol foi estimar a porosidade de superfície e de fraturas desses comprimidos, assim, essa técnica se mostra como uma alternativa para o estudo da porosidade de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos), sendo possível observar a morfologia e características dos poros.

**Palavras-Chave:** Beta-bloqueadores, Processamento de imagens, Controle de qualidade de medicamentos, Desintegração

**Agradecimentos:** FF-UFG, LPPN-UFG, e EPHAR - Instituto de Excelência Farmacêutica.

### STUDY OF THE POROSITY OF PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE TABLETS FROM BACKSCATTERED ELECTRON SCANNING ELECTRON MICROSCOPY IMAGE PROCESSING

Camargo H.S.<sup>1</sup>; Gonçalves C.<sup>2</sup>; Conceição E.C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais (LPPN), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás. <sup>2</sup>Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

**Introduction:** The porosity of solid pharmaceutical forms plays a fundamental role in the drug's disintegration the dosage form and consequently in the bioavailability of the active, ensuring its therapeutic action in the desired time, in addition, the porosity influences other aspects such as the mechanical strength of the tablet. Understanding and having methods to study and manipulate the porosity of pills is a crucial factor to have a quality pharmaceutical form. **Objectives:** Thus, the objective of this work was to study the porosity of Propranolol Hydrochloride tablets from 5 (five) laboratories by processing images obtained in a scanning electron microscope and to correlate these results with dissolution studies and the composition of each tablet. **Methodology:** The tablets were characterized by thermal techniques, Scanning Differential Calorimetry (DSC) and Thermogravimetry (TGA), and were submitted to hardness, friability and dissolution tests. Electron backscatter SEM images were obtained and processed in order to obtain an estimate of the surface and fracture porosity. **Results and discussion:** The tablets showed variations in their internal porosity and fracture, all had friability and hardness data that meet current regulatory standards, for the dissolution study, all laboratories presented data within the acceptance criteria of regulatory standards. **Conclusions:** Through the processing of scanning electron microscopy images obtained from propranolol hydrochloride tablets, it was possible to estimate the surface and fracture porosity of these tablets, thus, this technique is shown as an alternative for the study of the porosity of solid dosage forms (tablets) , being possible to observe the morphology and characteristics of the pores.

**Keywords:** Beta-Blockers, Image Processing, Drug Quality Control, Disintegration.

**Acknowledgements:** FF-UFG, LPPN-UFG, e EPHAR - Instituto de Excelência Farmacêutica

As formas farmacêuticas sólidas estão entre as formas farmacêuticas, mais administradas em pacientes, isso é consequência da facilidade de produção, alta estabilidade e praticidade no manuseio [1]. Sucintamente, a mistura de vários excipientes e um ou mais insumos farmacêuticos ativos (IFAs) é diretamente compactado formando comprimidos de forma, tamanho e peso desejados [2]. Devido às propriedades físicas e químicas das matérias-primas, variáveis humanas e ambientais ocorre a formação dos poros [3], assim, associando as propriedades físico-químicas das partículas do IFA e dos excipientes, os poros são conhecidos por apresentarem um papel importante no desempenho de uma forma farmacêutica sólida (comprimido) [4].

Os poros de um comprimido podem ser projetados a fim de atender ao tipo de liberação que se deseja, ou seja, estratégias para adaptar o tamanho, forma, distribuição espacial, tortuosidade são importantes para que haja a uma liberação ideal do medicamento [5]. A porosidade é resultado da razão de vazios de ar em relação ao volumetotal de um comprimido [6], entender a porosidade de uma forma sólida traz como consequência entender a entrada e permeação de líquidos no comprimido consequentemente, provocando o intumescimento e consequente a quebra do medicamento [7].

Para ter a segurança que um medicamento esteja prontamente disponível para absorção no tempo necessário, o delineamento das formulações farmacêuticas sólidas necessita ser bem preciso e eficiente a fim de atender critérios estabelecidos por agências regulamentadoras. Os comprimidos de liberação imediata são projetados para se desintegrar e tornar a substância ativa disponível rapidamente. A imediata liberação está

diretamente ligada a um ligeiro início de ação desejado, com por exemplo, analgésicos, medicamentos para controle de pressão arterial, antipsicótico, mas também a rápida liberação está associada para que haja uma maior biodisponibilidade de um IFA pouco solúvel [8].

As formas farmacêuticas sólidas podem ser classificadas quanto ao tempo de liberação da dose da substância ativa, sendo definidas como:

- Forma Farmacêutica de Liberação Imediata: A dose total da substância ativa está disponível rapidamente, apresenta resultados em ensaios *in vitro* com dissolução média de no mínimo 75 % do ativo em até 45 minutos [9].
- Forma Farmacêutica de Liberação Prolongada: Apresenta uma liberação modificada, a substância ativa fica disponível progressivamente por um período de tempo prolongado, o estudo *in vitro* é realizado por uma faixa de período longa, como por exemplo, 1, 2 e 4 horas e depois a cada duas horas até que apresente uma dissolução de 80% da substância ativa ou haja um platô [9].
- Forma farmacêutica de Liberação Retardada: Apresentam um tempo de liberação diferente daquele imediatamente após sua administração, ou seja, a forma farmacêutica é delineada para que possam resistir a condições específicas, como o caso de medicamentos que resistem ao fluído gástrico e tem a liberação da substância ativa no intestino [9].

Para as formas farmacêuticas de liberação rápida, o processo de desintegração tem influência direta na disponibilidade da substância ativa, pois uma rápida desintegração coloca o ativo exposto ao meio de dissolução, quando se trata de uma substância ativa com alta solubilidade, tem-se uma biodisponibilidade da droga rapidamente fazendo com que o medicamento tenha a ação esperada, quando se trata de substâncias ativas com baixa

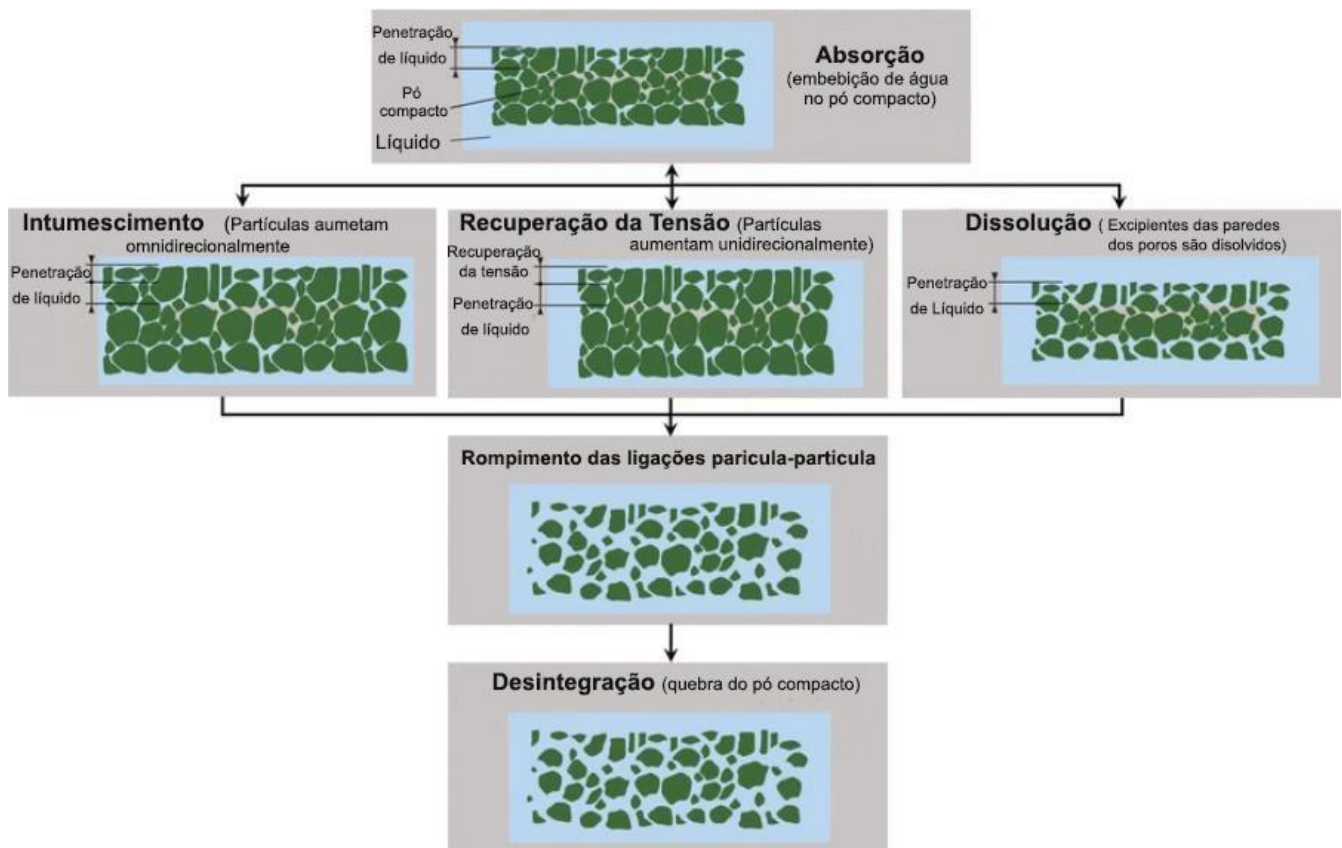
solubilidade, a rápida desintegração favorece o aumento da biodisponibilidade e eficácia do medicamento [10].

O processo de desintegração de um comprimido é composto por diversas etapas que incluem penetração/absorção de líquido, inchaço (intumescimento) e erosão (desintegração), caso não houvesse o processo de desintegração, apenas a substância ativa próxima à superfície do comprimido estaria disponível para ação. A desintegração de um comprimido é definida como a quebra mecânica em partes menores após a administração, ou seja, ocorre uma quebra de ligações interpartículas, essas ligações são originadas do processo de compactação [11].

Após processo de desintegração ocorre a desagregação das partículas para enfim, ter-se a dissolução, que são justamente a fase 3D do comprimido desintegração, desagregação e dissolução.

A Figura 01 mostra a visão geral do mecanismo de desintegração de formas sólidas farmacêuticas compactadas.

**Figura 01: Visão geral do mecanismo de desintegração de formas sólidas farmacêuticas compactadas (adaptado) [11]**



A partir da Figura 01 podemos descrever o processo de desintegração de formas sólidas:

- **Absorção de líquido:** Apesar de não criar pressão suficiente para romper as ligações partícula-partícula, a absorção de líquido é considerada uma etapa determinante para a taxa de desintegração e um pré-requisito para que mecanismos como o intumescimento ocorra [12].
- **Intumescimento:** É um dos mecanismos mais consolidados sobre a desintegração de formas compactas sólidas. O intumescimento faz com que haja um aumento omnidirecional das partículas, consequentemente, há um aumento de pressão e acarreta na separação das partículas adjacentes que levam a tensão todo sistema tendo como resultado a quebra da forma

sólida [13].

- Recuperação da tensão: A tensão dentro de uma forma sólida é originada da deformação de macromoléculas no processo de compactação do comprimido. Assim quando essas macromoléculas entram em contato com o meio de desintegração ocorre a recuperação da sua forma original, podendo ser considerada com um processo viscoelástico de deformação [11].
- Dissolução: O fluido provoca uma dissolução ou pode desalojar excipientes das paredes dos poros, o que altera a porosidade tendo como resultado variação no desempenho da desintegração. Esse mecanismo é significativo em comprimidos que possuem excipientes solúveis [11].

A entrada de líquido no comprimido e a taxa de absorção são afetadas diretamente pela estrutura porosa da forma farmacêutica, formado durante o processo de compactação do pó [14]. Assim, uma forma farmacêutica sólida com uma alta porosidade facilita a entrada do meio de dissolução, fazendo com que a substância ativa seja exposta mais rapidamente melhorando a taxa de dissolução [3]. Fatores como o tamanho de partícula dos constituintes da forma farmacêutica sólida impacta na formação da microestrutura do comprimido, influenciando assim, a entrada de líquido no comprimido [15]. A avaliação da porosidade não se restringe apenas a porosidade total geral, propriedades como tamanho do poro, forma, orientação, conectividade e tortuosidade afetam o processo de intumescimento do comprimido [5].

A picnometria de hélio é utilizada para obter a densidade sólida verdadeira de um material, que em conjunto com a densidade sólida aparente calcula-se o volume total do poro e a porosidade da amostra [5]. A técnica não consegue fornecer informações como o tamanho de poros individuais, formato de poros, orientação dos poros [5].

O volume de mercúrio líquido penetrado numa amostra em relação à massa da amostra, em uma faixa de pressão definida, forma uma curva de pressão-volume cumulativa, que permite calcular o volume de poro como uma função de tamanho de poro, tal procedimento é denominada por porosimetria de mercúrio [5]. A utilização da porosimetria de mercúrio é conhecida na área farmacêutica desde 1956 [16], quando foi utilizada para medir a densidade aparente de granulações e porosidade intragranular. Há ainda outras técnicas aplicadas para o estudo de porosidade em comprimidos, como ressonância magnética nuclear e espectroscopia de domínio de tempo Terahertz.

Esse trabalho estuda a porosidade de comprimidos por meio do processamento de imagens obtidas microscopia eletrônica de varredura por elétrons retroespalhados. A microscopia eletrônica é um recurso importante na área de tecnologia farmacêutica que abrange sistemas complexos de distribuição de drogas a estudo de compostos individuais como os excipientes, IFA, impurezas e também a avaliação da forma farmacêutica final [17]. A microscopia eletrônica de varredura é aplicada para o estudo da morfologia de superfícies e estruturas internas de comprimidos dando ricas informações sobre as características do material.

Na Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) a imagem é formada pela interação do feixe de elétrons com a amostra. O choque do feixe de elétrons com a amostra causa diversos tipos de espalhamentos, sendo cada um responsável por carregar informações características da amostra [18]. Os espalhamentos podem ser divididos em dois tipos, espalhamento elástico e espalhamento inelástico. Os espalhamentos elásticos formados pela interação do feixe com a amostra são denominados elétrons retroespalhados possuindo energia superior a 50 eV [19]. A imagem formada por elétrons retroespalhados correspondem à variação da composição do material, pois o coeficiente de retroespalhamento aumenta com o número atômico, portanto, tem-se uma imagem cujo contraste é dado pela diferença de números atômicos da amostra [20]. Os elétrons formados

por espalhamentos inelásticos são denominados elétrons secundários, as imagens formadas por esses elétrons são ricas em informações topográficas pois esses elétrons possuem energia de saída abaixo de 50 eV, assim o contraste nessas imagens depende da quantidade de elétrons coletados [17].

A avaliação por meio do processamento de imagens obtidas por elétrons retroespalhados é conhecida na área de ciências de materiais para examinar microestruturas em amostras à base de cimento, sendo possível quantificar fases em grãos de cimento anidro, pasta de cimentos hidratadas, fissuras e estruturas de poros [21].

Werner e Lange [22] apresentaram uma técnica por análise das imagens de elétrons retroespalhados que utiliza um algoritmo combinado com um método de limiarização de nível de cinza. As imagens eram de oito bits com 256 níveis de cinza possíveis, variando de 0 a 255, sendo que um nível de cinza de zero é o branco e 255 é preto, assim, regiões mais escuras representam os poros e regiões mais claras representam o material.

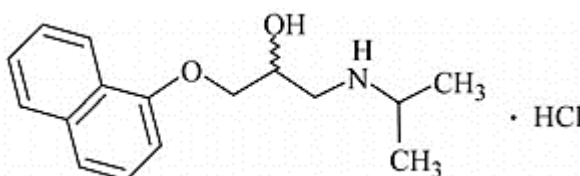
Nesse trabalho a porosidade de comprimidos de Cloridrato de Propranolol foi avaliada por meio do processamento de imagens obtidas por elétrons retroespalhados. O Cloridrato de Propranolol é um antiarrítmico de classe II, um antagonista beta-adrenérgico não seletivo, ou seja, interagem com os receptores  $\beta_1$  e  $\beta_2$  com mesma afinidade. Por ser um betabloqueador não cardiosseletivo é utilizado principalmente no tratamento de angina, prevenção de recorrência de infarto do miocárdio [23] arritmia cardíaca reduzindo a incidência de batimentos ventriculares prematuros em 76% [24], no tratamento de enxaquecas [25] e também há estudos da aplicação do propranolol no tratamento de transtornos de ansiedade [26].

Em consequência da sua ação bloqueador beta-adrenérgico do miocárdio, o propranolol diminui a frequência cardíaca e previne seu aumento induzido por atividades físicas e diminui a contratilidade miocárdica, diminui o débito cardíaco, aumenta o tempo de ejeção sistólica e aumenta o volume cardíaco [27]. Em pacientes asmáticos,

devido à ação bloqueadora beta-andrenérgica, o cloridrato de propranolol aumenta a resistência das vias aéreas[27].

O Cloridrato de Propranolol apresenta fórmula molecular  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ , Cloridrato de 1-[(1-metiletil) amino]-3-(1-naftaleniloxi) -2-propanol com massa molar de 295,81g/mol, apresenta-se como um pó branco ou quase branco e sabor amargor [28] .A Figura 02 apresenta a estrutura química do Cloridrato de Propranolol.

Figura 02: Estrutura química do Cloridrato de Propranolol



É descrito em literatura [29] três formas polimórficas distintas para o Cloridrato de Propranolol além de sua forma amorfa. O Cloridrato de Propranolol pertence a classe I do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), pois apresenta alta solubilidade e alta permeabilidade [28]. Por ser altamente lipofílico, o Cloridrato de Propranolol tem absorção quase que completa após administração oral, no entanto, parte da droga é metabolizada pelo fígado durante sua primeira passagem pela circulação, sendo que apenas em torno de 25% da dosagem alcança a circulação sistêmica [30].

No decorrer dos anos o Brasil investe na publicação e aperfeiçoamento de lista de medicamentos essenciais como instrumentos para garantir o acesso à assistência farmacêutica e promoção do uso racional e medicamentos [31].

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) configura-se como uma relação dos medicamentos disponibilizados por meio de políticas públicas e indicados para as necessidades de saúde prioritária e seus agravos que acometem a população brasileira

[31]. A Rename está dividida em quatro seções, sendo a seção A composta por cinco anexos. O Cloridrato de Propranolol está listado no Anexo I – Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico, os medicamentos e IFAs desse anexo são voltados aos principais problemas de saúde e programas de atenção primária. A responsabilidade do financiamento dos componentes do Anexo I da Rename é de responsabilidade dos entes federados (Governo Federal, Estados e municípios) tendo como regulamento o Artigo nº 537 da Portaria de Consolidação GM/MS nº6, de 28 de setembro de 2017, ficando sob responsabilidade pela aquisição e fornecimento dos itens à população o ente municipal [31].

Assim, assume-se a relevância desse estudo a partir de comprimidos de Cloridrato de Propranolol, um medicamento amplamente conhecido e que tem sua indicação terapêutica no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo fundamental para que a população brasileira tenha acesso a medicamentos mais seguros e eficazes.

### 2.1 Objetivo Geral

Avaliar a porosidade de comprimidos de Cloridrato de Propranolol por meio do processamento de imagens obtidas em um microscópio eletrônico de varredura por elétrons retroespalhados.

### 2.2 Objetivos Específicos

Caracterização térmica dos comprimidos e Cloridrato de Propranolol por Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) e Análise Termogravimétrica (TGA).

Caracterização de dureza e friabilidade dos comprimidos.

Obtenção de imagens de superfície e fratura dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol por microscopia eletrônica de varredura (MEV) com elétrons retroespalhados.

Processamento das imagens obtidas por MEV.

Obtenção da porosidade de superfície e fratura dos comprimidos a partir das imagens processadas obtidas por MEV.

Avaliação da dissolução dos cinco fabricantes dos medicamentos em estudo.

#### 3.1 Dos materiais

Foi utilizado como padrão secundário de Cloridrato de Propranolol (SIGMA-ALDRICH).

Os comprimidos de Cloridrato de Propranolol de cinco (05) diferentes laboratórios foram adquiridos em farmácias da cidade de Goiânia, segurado que cada amostra amostras pertencesse ao mesmo lote e estivessem dentro do prazo de validade.

Foi utilizada membranas PVDF Millipore. Utilizou-se ácido clorídrico (Synth, Brasil) e todas as soluções foram preparadas com água purificada.

#### 3.2 Caracterização dos comprimidos e insumo farmacêutico ativo (IFA)

Para caracterização térmica dos comprimidos foi utilizada a calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise termogravimétrica (TGA). Para as análises utilizou-se um equipamento NETZSCH STA 409, em atmosfera de nitrogênio e oxigênio com fluxo 40 ml/min e taxa de aquecimento de  $20^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$  de  $30^{\circ}\text{C}$  a  $450^{\circ}\text{C}$ .

As amostras em comprimidos foram previamente maceradas e homogeneizadas para a realização das análises.

#### 3.3 Testes de dureza

O teste de dureza foi realizado com 10 (dez) comprimidos de cada laboratório, foi eliminado qualquer tipo de resíduo superficial antes de cada teste individual. Foi utilizado um durômetro Nova Ética Modelo 298 DPG e o resultado é expresso como a média dos valores obtidos nas determinações [32].

### **3.4 Testes de friabilidade das amostras**

O teste de friabilidade foi realizado pesando previamente um número determinado de comprimidos 20 , após a pesagem foram submetidos a um equipamento friabilômetro NovaÉtica Modelo 300-1 e retirados após 100 rotações/min. Foi retirado qualquer tipo resíduo de pó e os comprimidos foram novamente pesados.

Para comprimidos com peso médio igual ou inferior a 0,65 g, deve-se utilizar 20 comprimidos, quando o peso médio é superior a 0,65 g deve-se utilizar 10 comprimidos para o teste. O equipamento foi ajustado para 25 (vinte e cinco) rotações por minuto e programado por um tempo de 4 minutos de teste. Ao final do teste não pode haver nenhum comprimido quebrado, rachado, partido ou apresentar lascas. São considerados aceitáveis os comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5 % do seu peso ou a porcentagem estabelecida na monografia [32].

### **3.5 Peso médio dos comprimidos**

Para o teste de peso médio foi utilizada uma balança analítica Shimadzu AUX. Foi pesado, individualmente, 20 comprimidos e determinado o peso médio [32]. O limite de variação permitido se o peso médio for menor ou igual a 80mg, é  $\pm 10\%$ , entre 80 e 250mg é  $\pm 7,5\%$  e maior ou igual a 250mg é  $\pm 5\%$  [32].

### **3.6 Preparo das amostras e obtenção das imagens por Microscopia Eletrônica de Varredura e Espectros de Raio X por Energia Dispersiva (EDS)**

Para as análises de microscopia eletrônica de varredura (MEV) utilizou-se um microscópio eletrônico Jeol, JSM – 6610 com detector de elétrons retroespalhados, equipado com EDS (Energy Dispersive Spectroscopy), Thermo Scientific NSS Spectral Imaging – LabMic – UFG. Para a obtenção das imagens as amostras foram previamente

preparadas os comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg foram fixados por meio de uma fita dupla face de carbono em um *stub* de alumínio, devido a amostra apresentar uma altura considerável, (maior que 1 mm) foi necessário fazer o contato elétrico entre a superfície dos comprimidos e o *stub* com uma tinta de carbono, promovendo assim o fluxo de elétrons entre a superfície que foi analisada, obtendo imagem de melhor qualidade. Esse processo de fixação das amostras ocorreu em duas etapas, uma para a obtenção das imagens na superfície dos comprimidos e outra para obtenção das imagens na fratura dos comprimidos, ou seja, os comprimidos foram fraturados e fixados verticalmente a fim de se observar a morfologia interna dos mesmos.

Após a secagem da tinta de carbono que fazia a ligação entre a superfície das amostras e o *stub* as amostras foram submetidas a um processo denominado “metalização” que é a deposição de um material condutor sob a superfície das amostras a serem analisadas por MEV. Neste trabalho o recobrimento foi realizado em um equipamento Denton Vacuum, Desk V, depositando sobre as amostras um filme de carbono. Após o procedimento de metalização as amostras foram acondicionadas em dessecador até o momento da análise.

Foram obtidas 25 imagens obtidas por elétrons retroespalhados (*backscattered electrons*) da superfície de cada comprimido e 25 imagens da fratura de cada comprimido com magnificações de 350 x, com uma tensão de aceleração de 10 Kv e distância de trabalho de 7 mm e digitalizadas com 1280 x 960 pixels.

Para obtenção dos espectros de EDS foi utilizado uma tensão de aceleração do feixe eletrônico de 10 Kv.

### **3.7 Processamento das imagens de MEV**

As imagens obtidas foram processadas por um software numa sequência de processamentos digitais, como binarização, a fim de gerar um histograma, formando uma

distribuição com nível de *Threshold* adequado, para poder mapear exatamente as regiões de porosidade e as regiões da matriz.

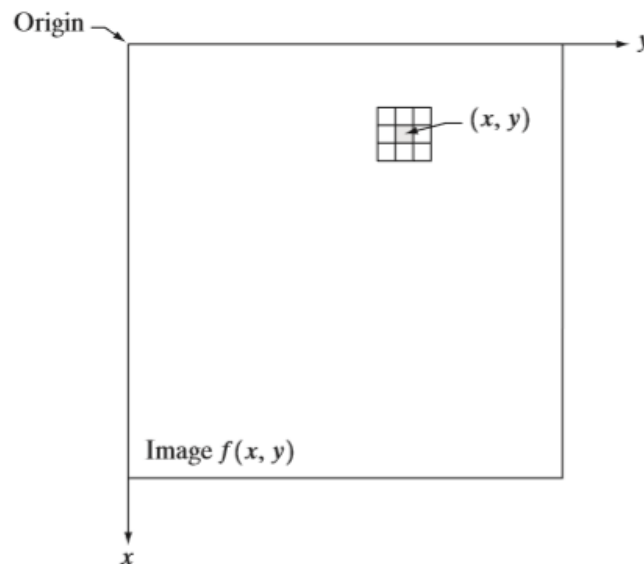
O nível de *Threshold*  $T$  da imagem é dado por:

$$g(x, y) = T[f(x, y)] \quad (1)$$

Em que :

$f(x, y)$  é a função imagem de entrada,  $g(x, y)$  é a imagem processada, e  $T$  é o operador em  $f$ , definido em alguma região  $(x, y)$  conforme Figura 03 a seguir:

**Figura 03- Representação da função imagem num plano de coordenadas x, y.**



O conceito proposto é de iterar por todos os valores possíveis para o threshold em uma imagem (ou seja, o intervalo dinâmico da imagem), buscando aquele que minimiza a soma da variância intraclases da imagem. Esse valor irá corresponder ao melhor threshold para o caso, separando frente e fundo e atribuindo uma cor para cada classe. A variância intraclasse para um threshold possível  $t$  pode ser calculada por:

$$\sigma_w^2 = W_b \sigma_b^2 + W_f \sigma_f^2 \quad (02)$$

Onde  $W$  é o peso de cada classe, e os sub índices  $b$  e  $f$  se referem aos pixels que compõem o *background* e *foreground*.

O *método de Otsu* determina o valor deste limiar ótimo, considerando uma imagem que apresenta melhor funcionamento em imagens, cujos histogramas devem ser bimodais, e escolher, portanto o melhor limiar.

Para o processamento das imagens foi feito, no programa MatLab.

O cálculo da estimativa da porosidade é obtido pela razão da quantidade de pixels nível 0 (escuros) mostrado no histograma pelo tamanho da imagem, como mostra a fórmula abaixo:

$$\text{Porosidade estimada \%} = \frac{\text{nº de pixels escuros}}{\text{Tamanho da imagem}} \times 100 \quad (03)$$

### 3.8 Testes de Perfil de Dissolução

Os testes de perfil de dissolução para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg foram realizados em aparato 1 (cesto), tendo como meio de dissolução ácido clorídrico 1,0 % (v/v), com 100 rpm (rotação por minuto), com um tempo total de teste de 30 minutos. Foram realizadas 05 (cinco) coletas, os tempos foram 05 (cinco) minutos, 10 (dez) minutos, 15 (quinze) minutos, 20 (vinte) minutos e 30 (trinta) minutos [32].

#### 3.8.1 Preparo da Solução Padrão

Foi pesada uma quantidade da substância padrão equivalente a 20 mg de Cloridrato de Propranolol e transferiu para balão volumétrico de 100 mL. Foi adicionado 20 mL do meio de dissolução e levou ao ultrassom até completa solubilização. Posteriormente, o balão foi esfriado a temperatura ambiente. Foi diluído e aferido o o volume com o meio de dissolução e homogeneizado.

Pipetou volumetricamente, 10 mL dessa solução e transferiu para um balão volumétrico de 50 mL. Foi diluído e aferido o volume com meio de dissolução e homogeneizado.

Foi obtido, assim uma concentração final: 0,04 mg/mL de Cloridrato de Propranolol.

### **3.8.2 Preparo da Solução Amostra**

Transferiu 1000 mL do meio de dissolução para cada uma das seis cubas de dissolução e aquecido o meio a fim de verificar que todas as cubas estivessem a 37 °C. Foi programado as condições de temperatura, tempo e rotação no equipamento.

Foi transferido 01 (um) comprimido devidamente pesado para cada uma das cubas e tampadas.

### **3.8.3 Pontos de Coleta**

Foi retirada uma alíquota de 10 mL de cada cuba nos tempos: 05 (cinco), 10 (dez), 15 (quinze), 20 (vinte) e 30 (trinta) minutos. Cada alíquota foi filtrada em membrana 0,45 µm PVDF e realizada a leitura em um Espectrofotômetro UV Agilent Cary 60.

Concentração teórica Final de Cloridrato de Propranolol na amostra: 0,04 mg/mL.

### **3.8.4 Procedimento de Leitura das amostras**

Para a leitura das alíquotas retiradas do teste de dissolução foi realizado o seguinte protocolo.

Realizou-se 05 (cinco) leituras da solução padrão e conseguinte realizou a leitura das soluções amostras. As leituras foram realizadas em um espectrofotômetro adequado, ajustado em 289 nm, utilizando o meio de dissolução para ajuste do zero.

Para o cálculo do teor individual de Cloridrato de Propranolol presente nas amostras utilizou-se a seguinte fórmula:

$$(\%) = \frac{A_a \times C_p \times R_t}{A_p \times C_a} \times 100 \quad (04)$$

Onde:

A<sub>a</sub>: Absorbância do Cloridrato de Propranolol na solução amostra

C<sub>p</sub>: Concentração final de Cloridrato de Propranolol na solução padrão em mg/mL.

Pot: Potência do Padrão de Cloridrato de Propranolol na solução padrão.

A<sub>p</sub>: Absorbância do Cloridrato de Propranolol na solução padrão.

C<sub>a</sub>: Concentração teoria final de Cloridrato de Propranolol na amostra em mg/mL

100: Fator de porcentagem

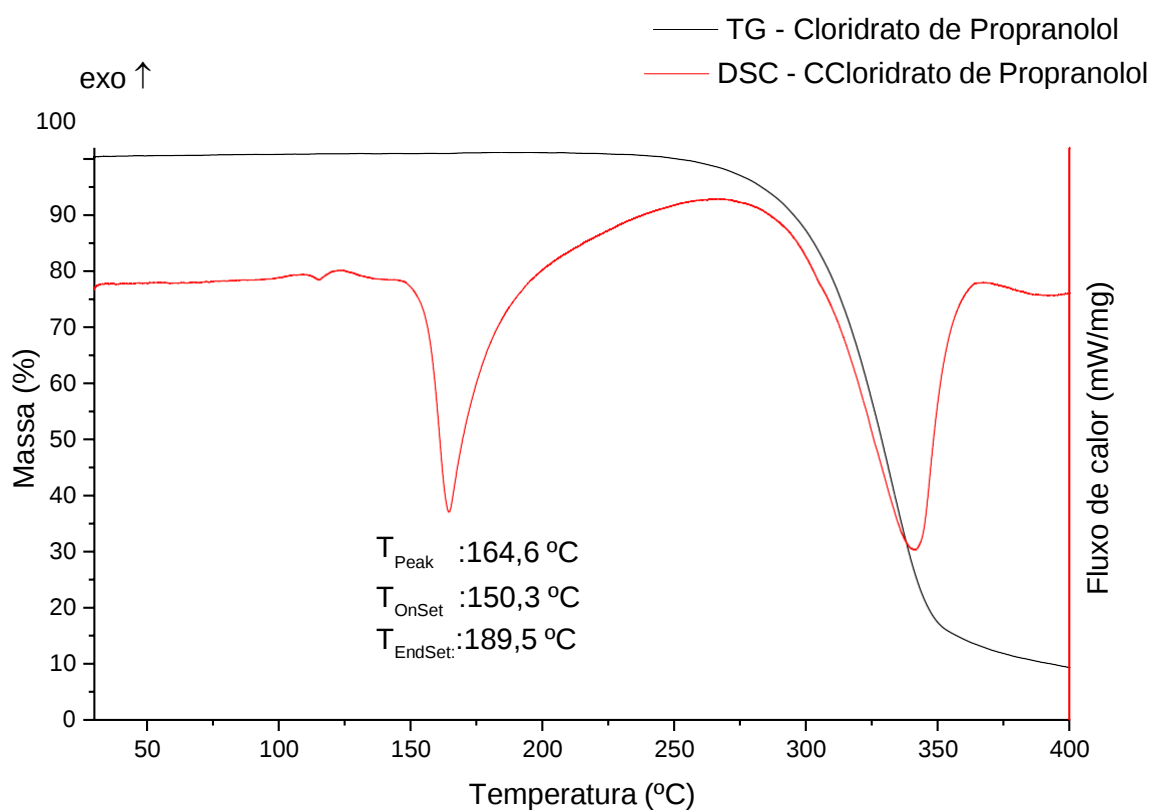
### **3.8 Do tratamento estatístico, modelos cinéticos de liberação e fator de semelhança**

Para análise de variância na comparação dos grupos foi aplicado o teste de ANOVA e Tukey, no programa Origin, ao nível de significância de 95%. A cinética de liberação para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol foi avaliada usando os modelos dependente de zero ordem, primeira ordem, Higuchi, Korsmeyer-Peppas e Weibull. O melhor mais adequado para cada liberação foi selecionado tendo como base o Coeficiente de determinação ajustado ( $R^2_{\text{adjusted}}$ ) e nos Critérios de Seleção do Modelo (MSC) [33]. As análises dos modelos estatísticos, mecanismos de liberação e calculo do fator de semelhança  $f_2$  foram realizadas por meio do Microsoft Office Excel®supplement DDSolver® [33]. O tempo de meia vida ( $T_{50}$ ) de cada de cada dissolução foi determinado a partir das equações indicadas pelos modelos matemáticos que tiveram um coeficiente de correlação mais significativo.

## 4. RESULTADOS

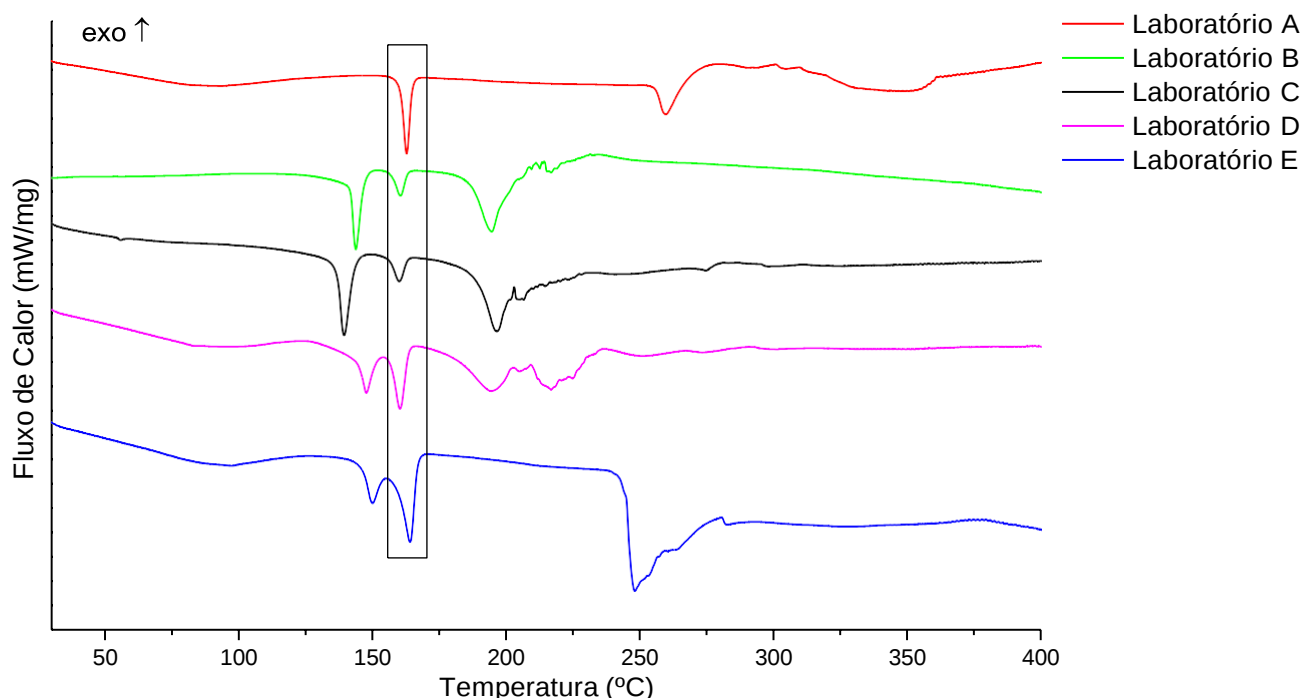
O padrão de Cloridrato de Propranolol foi caracterizado por DSC e TGA por meio da visualização do pico de fusão e decomposição. A Figura 04 mostra as curvas de DSC e TGA em atmosfera inerte para o padrão de Cloridrato de Propranolol.

**Figura 04 – Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória e curvas Termogravimétricas em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) para substância padrão de Cloridrato de Propranolol**



A Figura 05 mostra as curvas de DSC para os 05 (cinco) comprimidos analisados. A área demarcada com o retângulo corresponde a faixa de fusão do ativo Cloridrato de Propranolol.

**Figura 05 – Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol produzidos pelos cinco laboratórios estudados.**



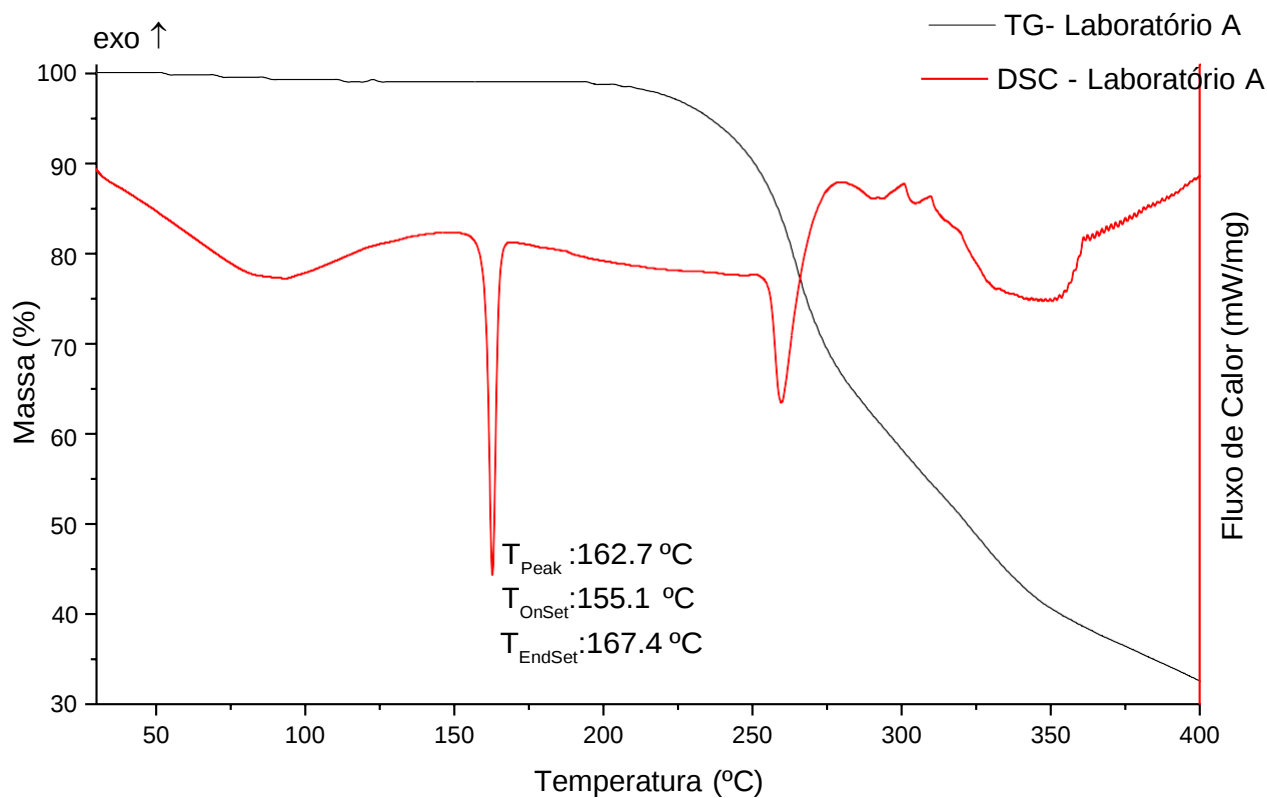
Na Tabela 01 temos os dados térmicos obtidos das curvas DSC para os comprimidos analisados.

**Tabela 01 – Dados térmicos obtidos das curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol produzidos pelos cinco laboratórios estudados**

| Laboratório   | T <sub>peak</sub> (°C) | T <sub>onSet</sub> (°C) | T <sub>EndSet</sub> (°C) |
|---------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Laboratório A | 162,7                  | 155,1                   | 167,4                    |
| Laboratório B | 160,9                  | 153,4                   | 166,3                    |
| Laboratório C | 160,2                  | 151,8                   | 164,8                    |
| Laboratório D | 160,4                  | 153,5                   | 166,4                    |
| Laboratório E | 164,3                  | 156,1                   | 170,5                    |

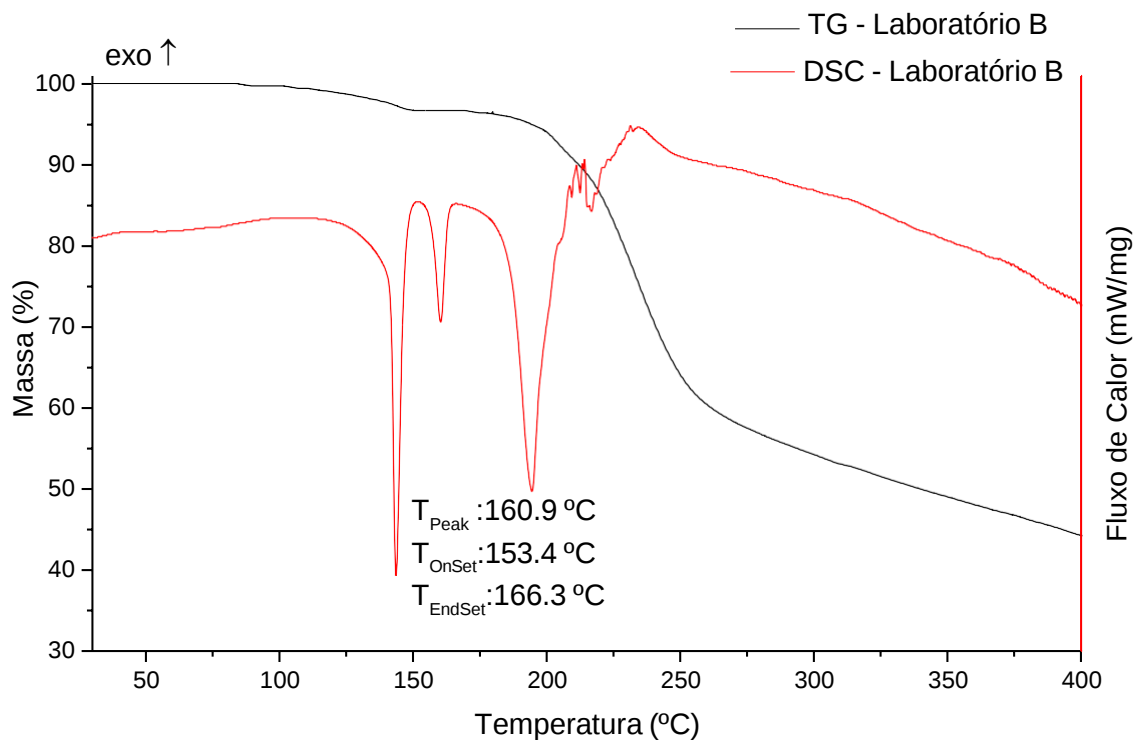
A Figura 06 mostra as curvas de DSC e TGA para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório A.

**Figura 06 - Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória e curvas Termogravimétricas em atmosfera (N<sub>2</sub>) para o Comprimido de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório A.**



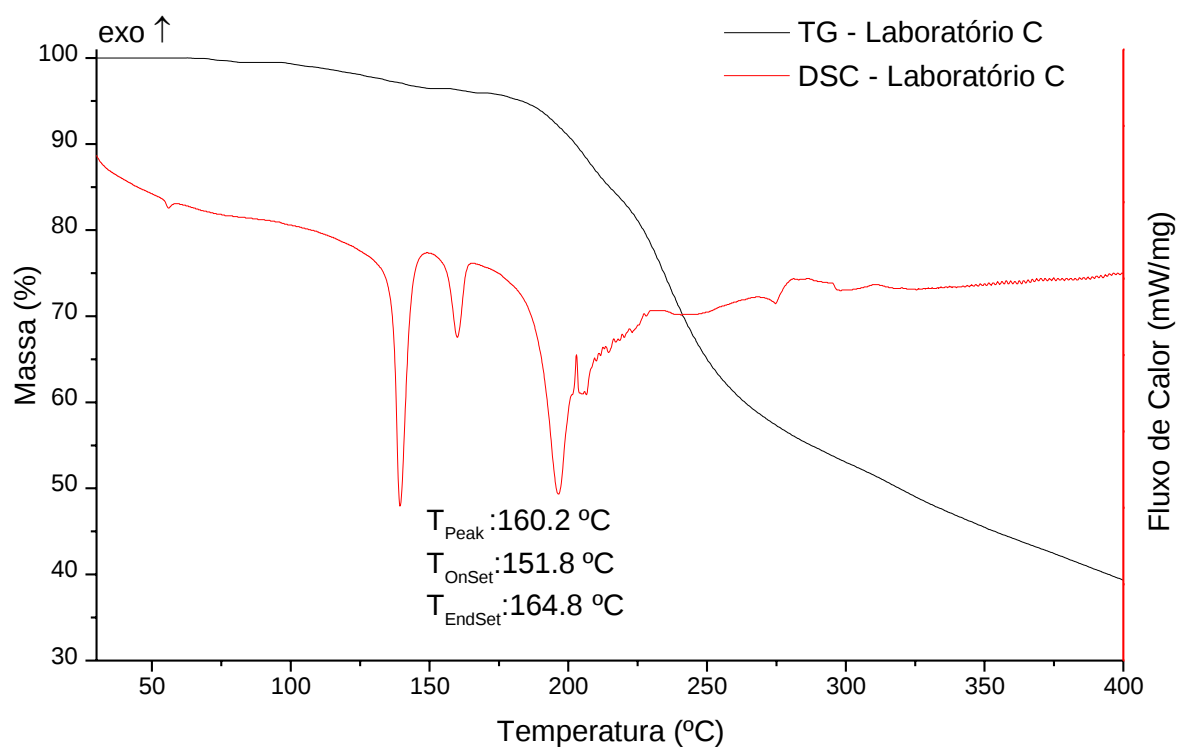
A Figura 07 mostra as curvas de DSC e TGA para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório B.

**Figura 07 – Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória e curvas Termogravimétricas em atmosfera (N<sub>2</sub>) para o Comprimido de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório B.**



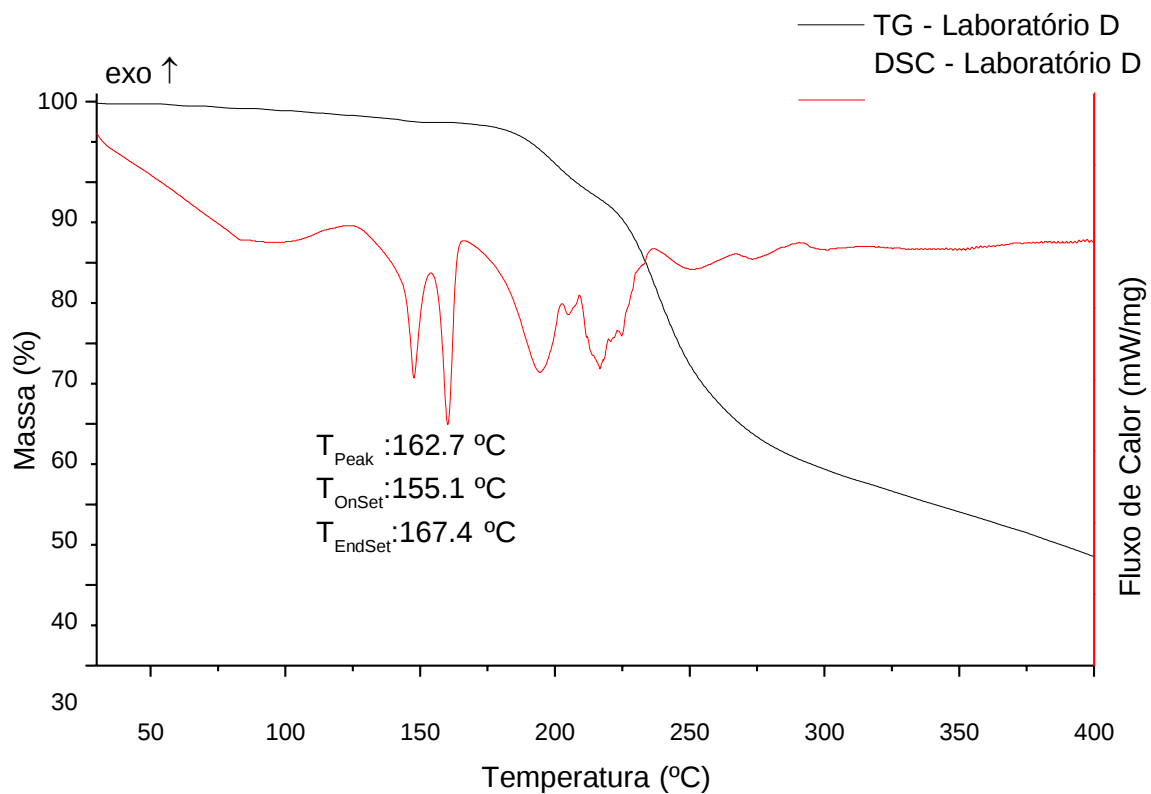
A Figura 08 mostra as curvas de DSC e TGA para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório C.

**Figura 08 – Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória e curvas Termogravimétricas em atmosfera (N<sub>2</sub>) para o Comprimido de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório C**



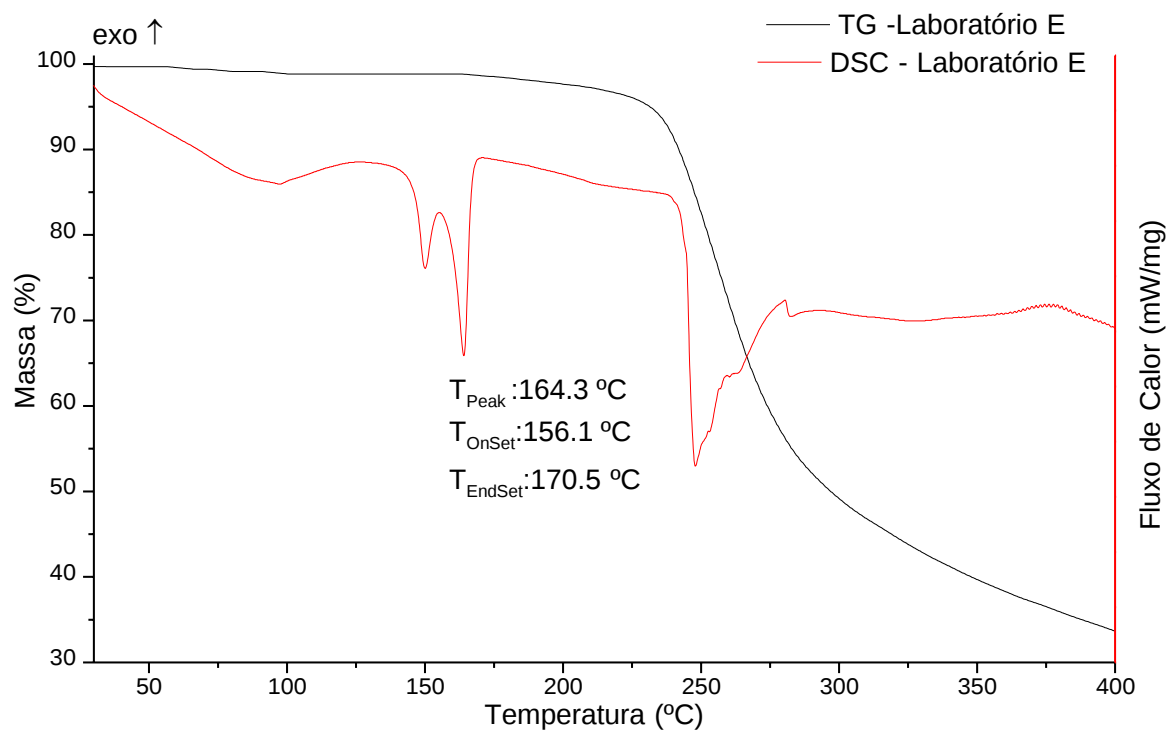
A Figura 09 mostra as curvas de DSC e TGA para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório D.

**Figura 09 – Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória e curvas Termogravimétricas em atmosfera (N<sub>2</sub>) para o Comprimido de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório D**



A Figura 10 mostra as curvas de DSC e TGA para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório E.

**Figura 10 – Curvas de Calorimetria Diferencial Exploratória e curvas Termogravimétricas em atmosfera (N<sub>2</sub>) para o Comprimido de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório E**



A Figura 11 mostra as curvas de TGA para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório A obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa.

**Figura 11 – Curvas de análises termogravimétricas para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório A obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa.**

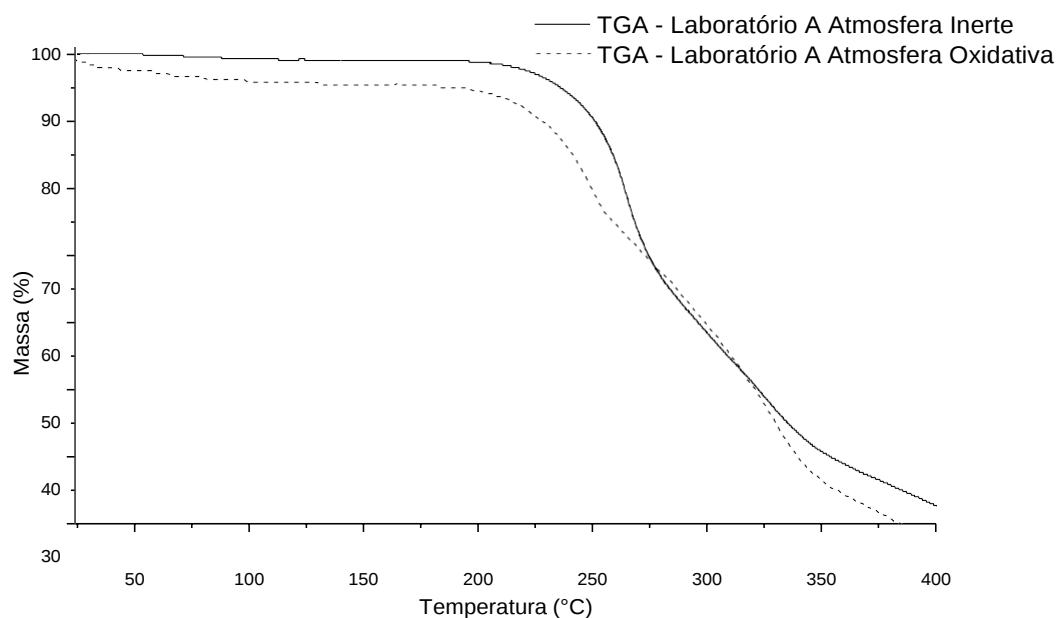
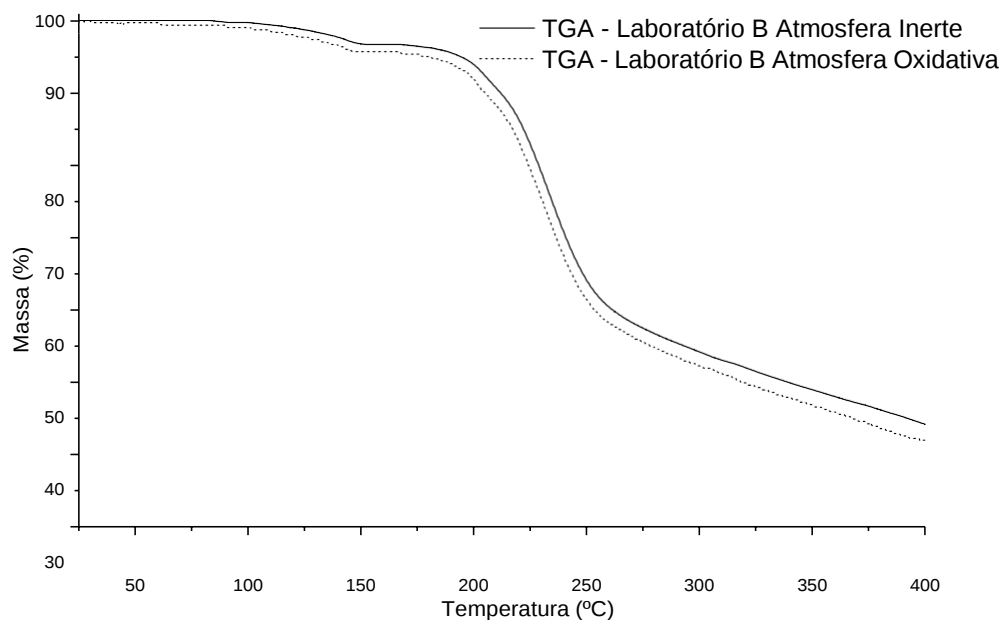


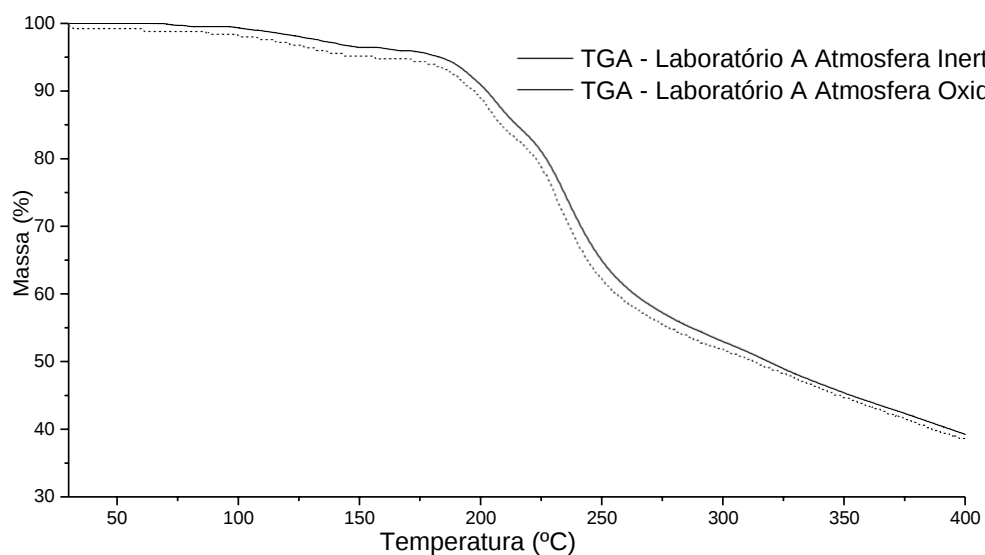
Figura 12 mostra as curvas de TGA para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório B obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa.

**Figura 12 – Curvas de análises termogravimétricas para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório B obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa.**



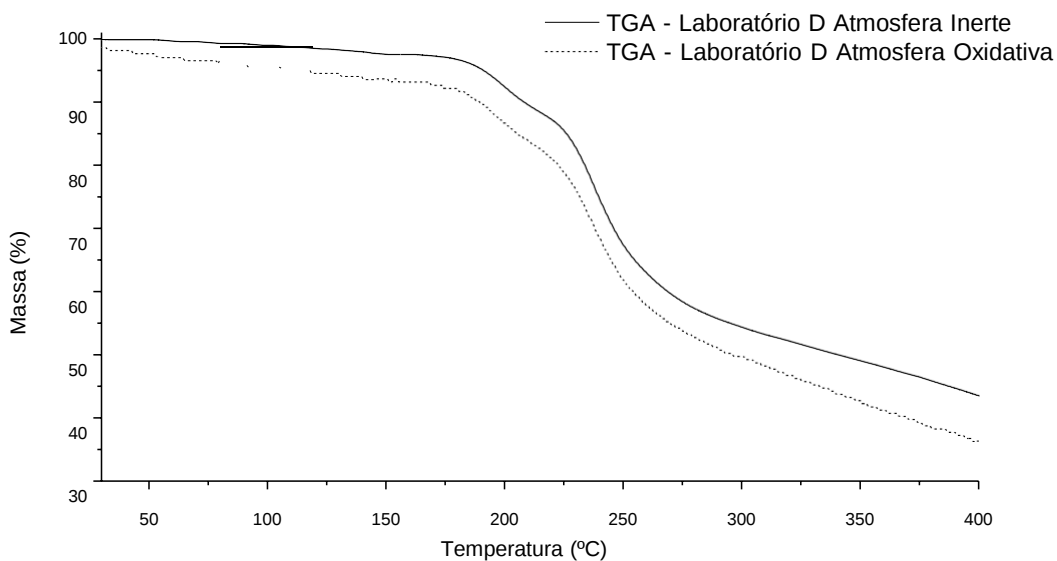
A Figura 13 mostra as curvas de TGA para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório C obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa.

**Figura 13 – Curvas de análises termogravimétricas para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório C obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa.**



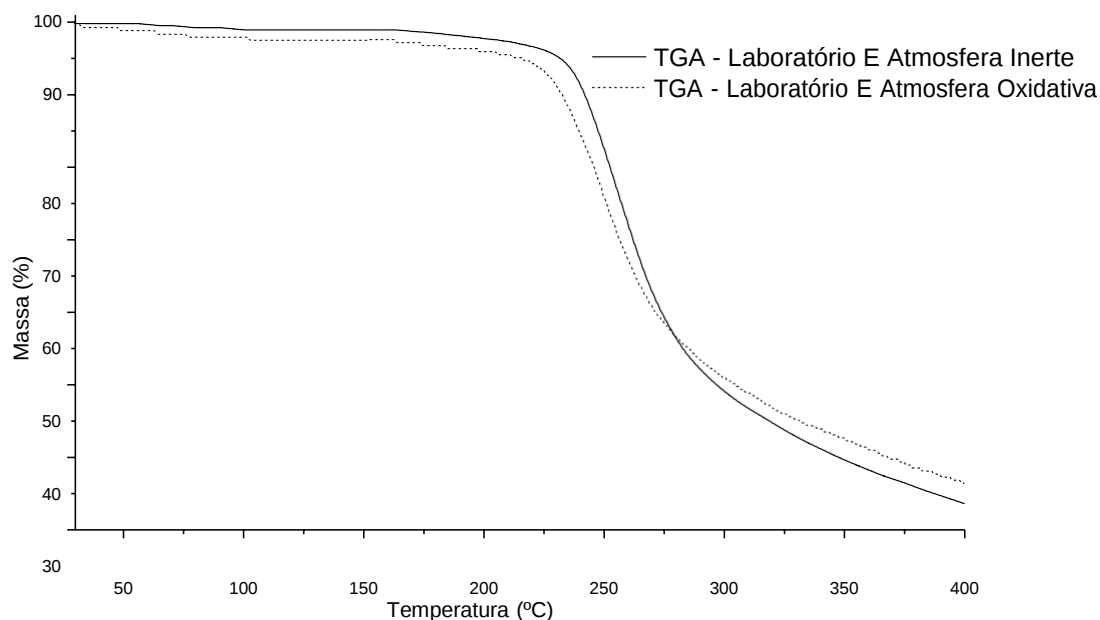
A Figura 14 mostra as curvas de TGA para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório D obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa.

**Figura 14 – Curvas de análises termogravimétricas para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório D obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa**



A Figura 15 mostra as curvas de TGA para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório E obtida em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa.

**Figura 15 – Curvas de análises termogravimétricas para o comprimido de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido pelo Laboratório E obtidas em atmosfera inerte e atmosfera oxidativa**



Na Tabela 02 temos os valores do teste de dureza obtidos dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg dos laboratórios analisados.

**Tabela 2 - Valores obtidos para o teste de dureza para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol dos cinco laboratórios avaliados.**

| Nº            | Laboratório A<br>Força (N) | Laboratório B<br>Força (N) | Laboratório C<br>Força (N) | Laboratório D<br>Força (N) | Laboratório E<br>Força (N) |
|---------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 01            | 36,0                       | 81,0                       | 48,5                       | 46,0                       | 24,0                       |
| 02            | 42,0                       | 85,0                       | 90,0                       | 44,5                       | 21,0                       |
| 03            | 30,5                       | 92,0                       | 84,5                       | 40,0                       | 37,5                       |
| 04            | 36,0                       | 96,5                       | 91,0                       | 40,0                       | 37,0                       |
| 05            | 34,5                       | 87,5                       | 60,5                       | 35,5                       | 23,0                       |
| 06            | 38,0                       | 84,5                       | 64,5                       | 44,5                       | 17,5                       |
| 07            | 42,5                       | 82,5                       | 65,0                       | 37,5                       | 14,0                       |
| 08            | 34,0                       | 96,5                       | 98,0                       | 34,0                       | 58,0                       |
| 09            | 36,0                       | 98,0                       | 55,0                       | 46,5                       | 17,0                       |
| 10            | 41,5                       | 94,5                       | 73,0                       | 40,5                       | 19,0                       |
| <b>Média</b>  | <b>37,1</b>                | <b>89,8</b>                | <b>73,0</b>                | <b>40,9</b>                | <b>26,8</b>                |
| <b>SD (±)</b> | <b>3,9</b>                 | <b>6,4</b>                 | <b>17,0</b>                | <b>4,4</b>                 | <b>13,6</b>                |

Na Tabela 03 temos os valores do teste de friabilidade obtidos dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg dos laboratórios analisados

**Tabela 03 - Valores obtidos para o teste de friabilidade para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol dos cinco laboratórios avaliados.**

| <b>Fabricante</b>    | <b>Friabilidade</b> |
|----------------------|---------------------|
| <b>Laboratório A</b> | 0,48 %              |
| <b>Laboratório B</b> | 0,24 %              |
| <b>Laboratório C</b> | 0,22 %              |
| <b>Laboratório D</b> | 0,72 %              |
| <b>Laboratório E</b> | 0,21 %              |

A Tabela 04 apresenta os valores dos pesos dos comprimidos realizados para o teste de peso médio para os laboratórios analisados.

**Tabela 04- Valores obtidos para o teste de peso médio para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol dos cinco laboratórios avaliados.**

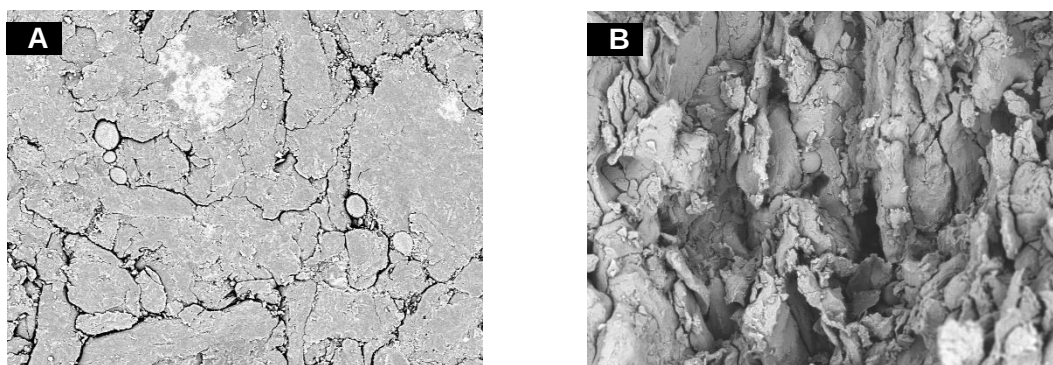
| <b>Nº</b> | <b>Laboratório A<br/>(mg)</b> | <b>Laboratório B<br/>(mg)</b> | <b>Laboratório C<br/>(mg)</b> | <b>Laboratório D<br/>(mg)</b> | <b>Laboratório E<br/>(mg)</b> |
|-----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>01</b> | 149,13                        | 178,01                        | 194,18                        | 158,40                        | 210,36                        |
| <b>02</b> | 154,45                        | 179,45                        | 196,93                        | 156,59                        | 209,83                        |
| <b>03</b> | 148,57                        | 177,56                        | 194,30                        | 158,79                        | 208,59                        |
| <b>04</b> | 144,55                        | 177,53                        | 196,76                        | 158,36                        | 210,45                        |
| <b>05</b> | 148,03                        | 179,47                        | 198,07                        | 159,67                        | 212,13                        |
| <b>06</b> | 147,59                        | 179,21                        | 199,01                        | 161,16                        | 209,10                        |
| <b>07</b> | 149,33                        | 177,93                        | 195,66                        | 158,60                        | 208,14                        |
| <b>08</b> | 154,65                        | 179,22                        | 197,34                        | 156,79                        | 208,12                        |
| <b>09</b> | 148,77                        | 179,41                        | 198,74                        | 158,99                        | 211,15                        |
| <b>10</b> | 144,75                        | 177,61                        | 193,99                        | 158,56                        | 213,16                        |
| <b>11</b> | 148,23                        | 179,23                        | 196,72                        | 159,87                        | 212,11                        |
| <b>12</b> | 147,79                        | 179,79                        | 195,62                        | 161,36                        | 214,41                        |
| <b>13</b> | 154,35                        | 179,81                        | 197,58                        | 158,30                        | 209,03                        |
| <b>14</b> | 148,47                        | 176,88                        | 194,45                        | 156,49                        | 208,11                        |
| <b>15</b> | 146,45                        | 177,36                        | 195,02                        | 158,69                        | 209,30                        |

| Nº            | Laboratório<br>A<br>(mg) | Laboratório<br>B<br>(mg) | Laboratório<br>C<br>(mg) | Laboratório<br>D<br>(mg) | Laboratório<br>E<br>(mg) |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 16            | 149,63                   | 179,72                   | 196,96                   | 159,97                   | 212,31                   |
| 17            | 154,95                   | 182,32                   | 198,27                   | 161,46                   | 214,61                   |
| 18            | 149,07                   | 179,10                   | 199,21                   | 158,90                   | 209,23                   |
| 19            | 145,05                   | 176,58                   | 195,86                   | 157,09                   | 208,31                   |
| 20            | 148,53                   | 178,72                   | 197,54                   | 159,29                   | 209,50                   |
| <b>Média</b>  | <b>149,12</b>            | <b>178,75</b>            | <b>196,61</b>            | <b>158,87</b>            | <b>210,40</b>            |
| <b>SD (±)</b> | <b>3,18</b>              | <b>1,33</b>              | <b>1,66</b>              | <b>1,46</b>              | <b>2,08</b>              |

Algumas das imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura dos comprimidos avaliados são mostradas a seguir.

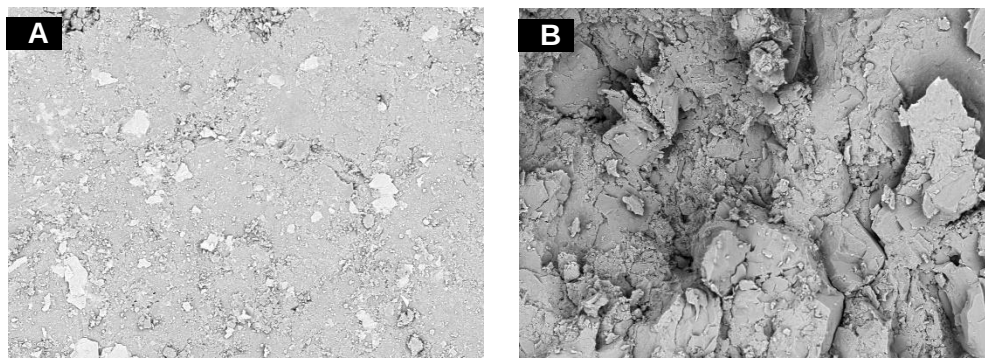
As imagens de MEV obtidas da superfície (A) e fratura (B) dos comprimidos do Laboratório A são mostradas na Figura 16.

**Figura 16 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura obtidas da Superfície (A) e Fratura (B) dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol do Laboratório A**



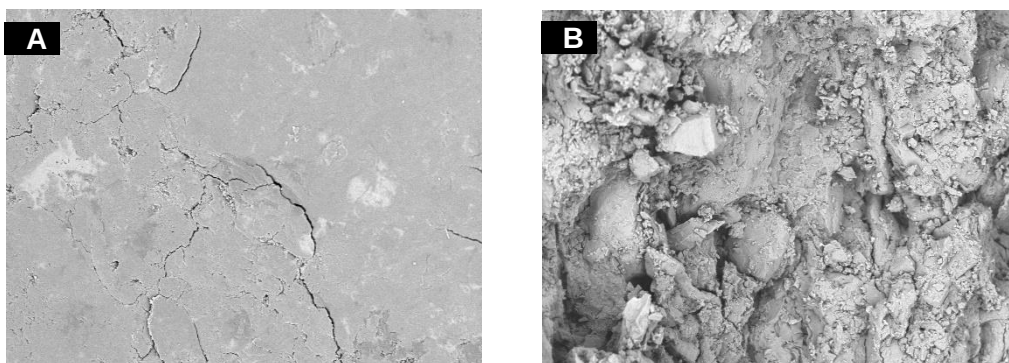
As imagens de MEV obtidas da superfície e fratura dos comprimidos do Laboratório B são mostradas na Figura 17.

**Figura 17 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura obtidas da Superfície (A) e Fratura (B) dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol do Laboratório B**



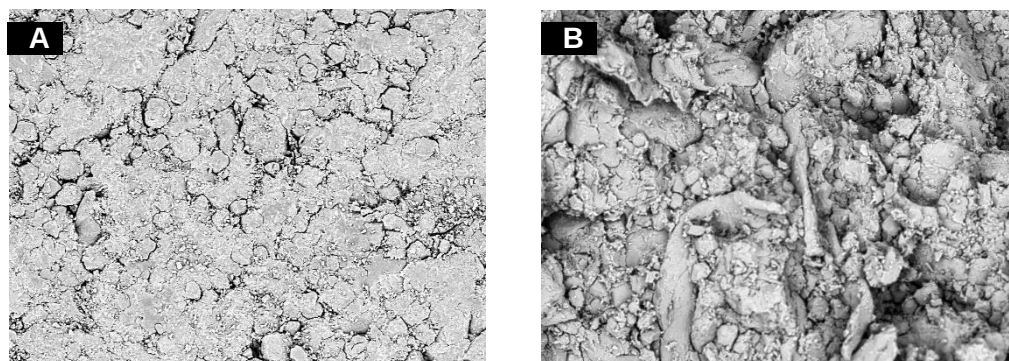
As imagens de MEV obtidas da superfície e fratura dos comprimidos do Laboratório C são mostradas na Figura 18.

**Figura 18 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura obtidas da Superfície (A) e Fratura (B) dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol do Laboratório C**



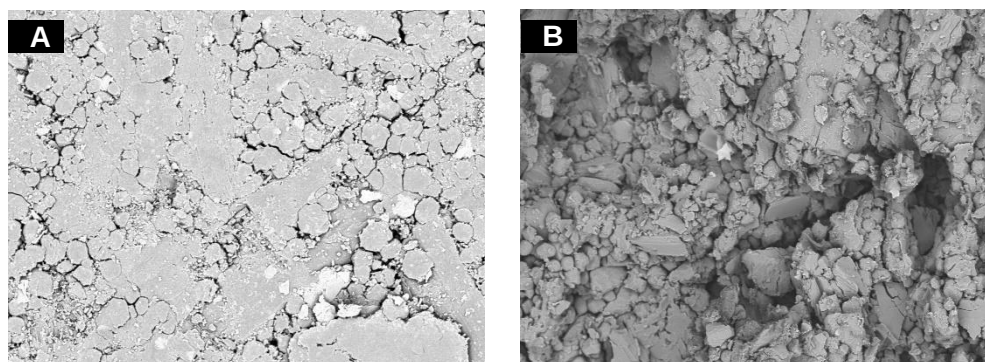
As imagens de MEV obtidas da superfície e fratura dos comprimidos do Laboratório D são mostradas na Figura 19.

**Figura 19 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura obtidas da Superfície (A) e Fratura (B) dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol do Laboratório D**



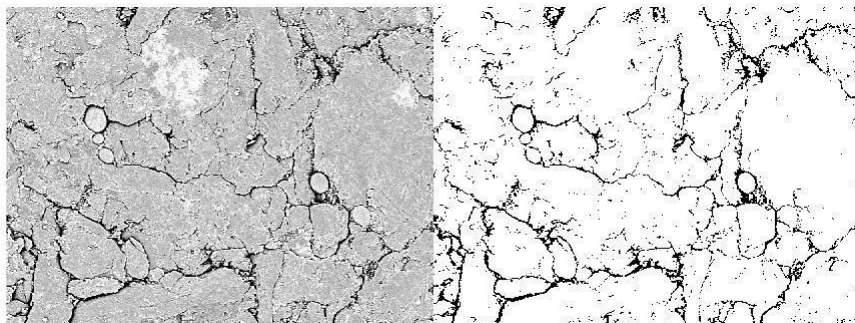
As imagens de MEV obtidas da superfície e fratura dos comprimidos do Laboratório E são mostradas na Figura 20.

**Figura 20 – Imagens de microscopia eletrônica de varredura obtidas da Superfície (A) e Fratura (B) dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol do Laboratório E**



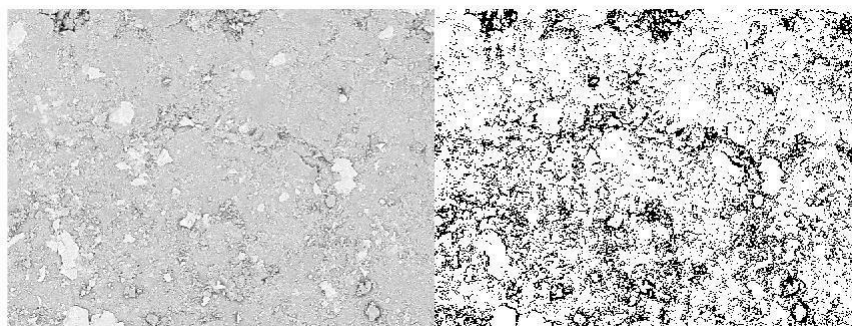
A Figura 21 mostra a binarização de uma imagem obtida da superfície do comprimido do Laboratório A.

**Figura 21 – Imagem Binarizada obtida a partir do processamento a partir de imagem de microscopia eletrônica de varredura obtida da superfície do comprimido de Cloridrato de Propranolol do Laboratório A**



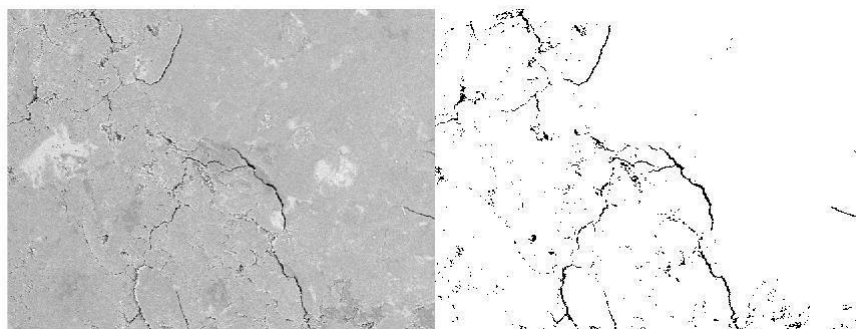
A Figura 22 mostra a binarização de uma imagem obtida da superfície do comprimido do Laboratório B.

**Figura 22 – Imagem Binarizada obtida a partir do processamento a partir de imagem de microscopia eletrônica de varredura obtida da superfície do comprimido de Cloridrato de Propranolol do Laboratório A**



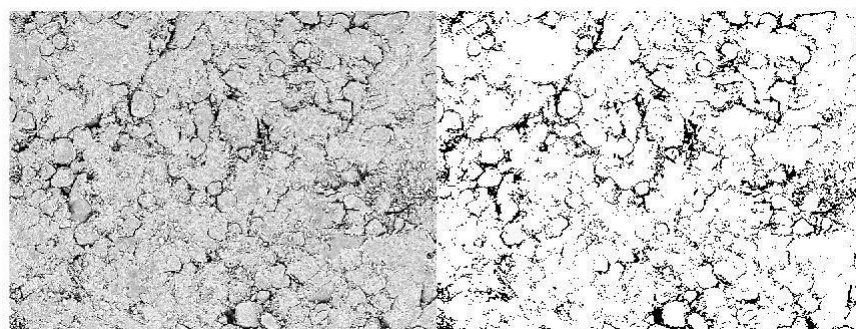
A Figura 23 mostra a binarização de uma imagem obtida da superfície do comprimido do Laboratório C.

**Figura 23 - Imagem Binarizada obtida a partir do processamento a partir de imagem de microscopia eletrônica de varredura obtida da superfície do comprimido de Cloridrato de Propranolol do Laboratório C**



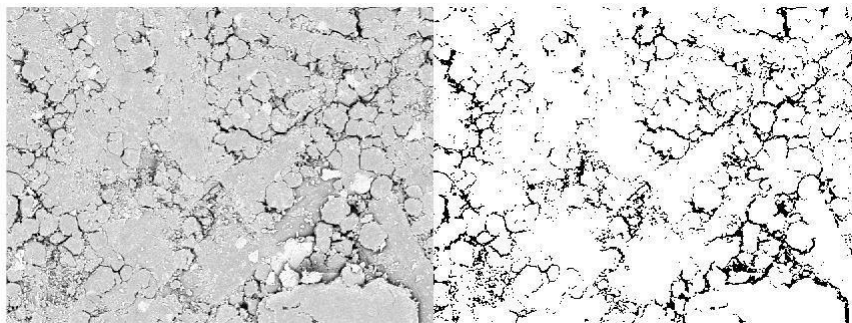
A Figura 24 mostra a binarização de uma imagem obtida da superfície do comprimido do Laboratório D.

**Figura 24 – Imagem Binarizada obtida a partir do processamento a partir de imagem de microscopia eletrônica de varredura obtida da superfície do comprimido de Cloridrato de Propranolol do Laboratório D**



A Figura 25 mostra a binarização de uma imagem obtida da superfície do comprimido do Laboratório E.

**Figura 25 – Imagem Binarizada obtida a partir do processamento a partir de imagem de microscopia eletrônica de varredura obtida da superfície do comprimido de Cloridrato de Propranolol do Laboratório E**



A tabela 05 apresenta a porosidades em % (porcentagem) na superfície e na fratura para cada fabricante dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40mg.

**Tabela 05 – Porosidade calculada para superfície e fratura cada comprimido de Cloridrato de Propranolol por meio do processamento de imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura**

| <b>Fabricante</b>    | <b>Superfície</b> | <b>Fratura</b> |
|----------------------|-------------------|----------------|
| <b>Laboratório A</b> | 8,78%             | 41,69%         |
| <b>Laboratório B</b> | 18,23%            | 27,96%         |
| <b>Laboratório C</b> | 4,39%             | 35,30%         |
| <b>Laboratório D</b> | 12,03%            | 37,52%         |
| <b>Laboratório E</b> | 10,32%            | 36,64%         |

A Tabela 06 mostra os valores obtidos quando aplicado o teste Tukey para os dados de porosidade de superfície.

**Tabela 06 – Teste de Tukey para verificar se houve diferença significativa de porosidade de superfície dos comprimidos e Cloridrato de Porpranolol entre os grupos**

| Grupo | p            | p<> 0,05          |
|-------|--------------|-------------------|
| A C   | 0,0000000485 | p < 0,05          |
| B C   | 0,0000010687 | p < 0,05          |
| B A   | 0,0000000000 | p < 0,05          |
| E C   | 0,0000000000 | p < 0,05          |
| E A   | 0,1778497200 | <b>p &gt;0,05</b> |
| E B   | 0,0000000000 | p < 0,05          |
| D C   | 0,0000000000 | p < 0,05          |
| D A   | 0,0000670391 | p < 0,05          |
| D B   | 0,0000000000 | p < 0,05          |
| D E   | 0,1023716129 | <b>p &gt;0,05</b> |

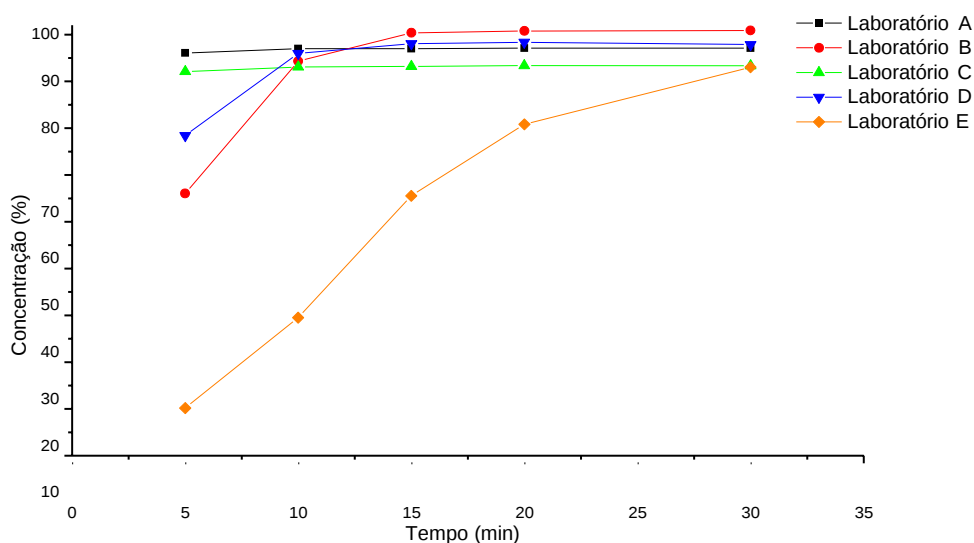
A Tabela 07 mostra os valores obtidos quando aplicado o teste Tukey para os dados de porosidade de fratura.

**Tabela 07 – Teste de Tukey para verificar se houve diferença significativa de porosidade de fratura dos comprimidos e cloridrato de porpranolol entre os grupos**

| Grupos | p            | p<> 0,05           |
|--------|--------------|--------------------|
| A C    | 0,0000005413 | p < 0,05           |
| B C    | 0,0000000083 | p < 0,05           |
| B A    | 0,0000000000 | p < 0,05           |
| E C    | 0,0527288983 | <b>p &gt; 0,05</b> |
| E A    | 0,0225695596 | p <0,05            |
| E B    | 0,0000000000 | <b>p &lt; 0,05</b> |
| D C    | 0,2007266130 | p > 0,05           |
| D A    | 0,0035853013 | p < 0,05           |
| D B    | 0,0000000000 | <b>p &lt; 0,05</b> |
| D E    | 0,9769932529 | <b>p &gt;0,05</b>  |

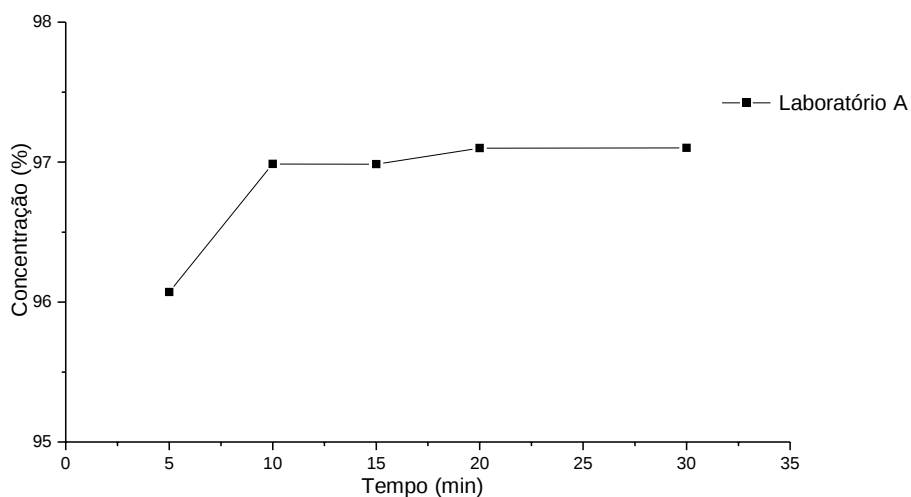
A Figura 26 mostra os perfis de dissolução obtidos para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzidos pelos laboratórios.

**Figura 26 – Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg produzido por 05 Laboratórios diferentes**



A Figura 27 mostra o Teste de dissolução obtidos para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório A.

**Figura 27 – Curva do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Labortório A**



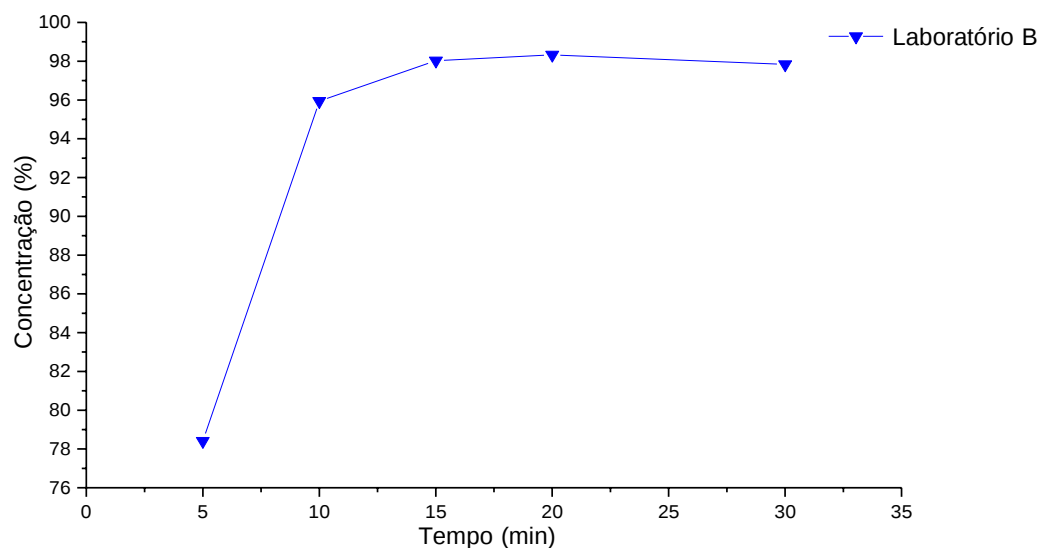
Os dados obtidos da dissolução estão apresentados na Tabela 08.

**Tabela 08 – Dados obtidos do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório A**

| <b>Nº</b>    | <b>5 min</b> | <b>10 min</b> | <b>15 min</b> | <b>20 min</b> | <b>30 min</b> |
|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>1</b>     | 95,51%       | 96,21%        | 96,15%        | 96,27%        | 96,32%        |
| <b>2</b>     | 95,15%       | 96,03%        | 95,97%        | 96,07%        | 96,08%        |
| <b>3</b>     | 99,60%       | 100,47%       | 100,47%       | 100,53%       | 100,53%       |
| <b>4</b>     | 94,60%       | 95,56%        | 95,58%        | 95,62%        | 95,57%        |
| <b>5</b>     | 95,67%       | 96,80%        | 96,71%        | 97,08%        | 97,07%        |
| <b>6</b>     | 95,90%       | 96,84%        | 97,02%        | 97,02%        | 97,04%        |
| <b>Média</b> | 96,07%       | 96,99%        | 96,98%        | 97,10%        | 97,10%        |
| <b>%RSD</b>  | 1,86%        | 1,83%         | 1,84%         | 1,83%         | 1,83%         |
| <b>%CV</b>   | 1,94%        | 1,89%         | 1,90%         | 1,88%         | 1,88%         |

A Figura 28 mostra o Teste de dissolução obtidos para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório B.

**Figura 28 – Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório B**



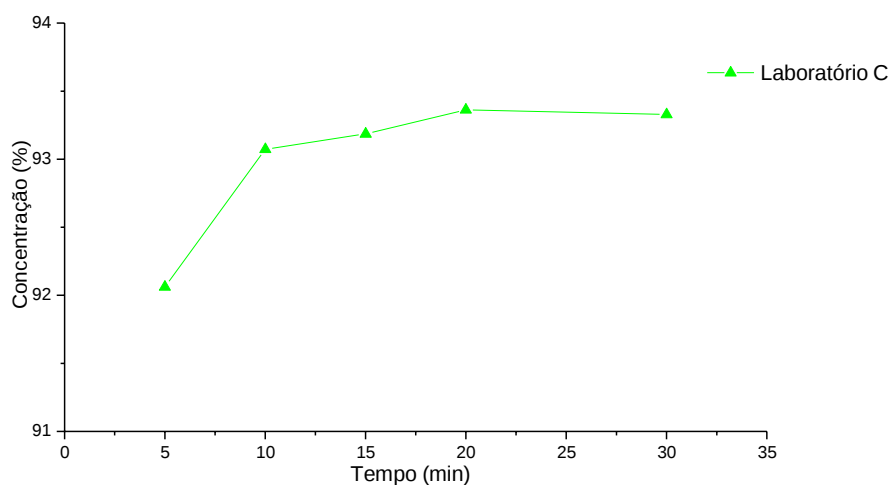
Os dados obtidos da dissolução estão apresentados na Tabela 09.

**Tabela 09 – Dados obtidos do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório B.**

| Nº           | 5 min  | 10 min | 15 min  | 20 min  | 30 min  |
|--------------|--------|--------|---------|---------|---------|
| 1            | 70,74% | 98,44% | 99,29%  | 100,02% | 99,47%  |
| 2            | 73,83% | 97,23% | 99,97%  | 100,70% | 95,46%  |
| 3            | 87,67% | 93,40% | 95,37%  | 95,92%  | 96,18%  |
| 4            | 83,58% | 93,98% | 96,41%  | 96,49%  | 100,15% |
| 5            | 83,61% | 94,02% | 96,46%  | 96,33%  | 100,20% |
| 6            | 71,01% | 98,60% | 100,65% | 100,50% | 95,58%  |
| <b>Média</b> | 78,40% | 95,95% | 98,02%  | 98,33%  | 97,84%  |
| <b>%RSD</b>  | 9,44%  | 2,51%  | 2,25%   | 2,34%   | 2,38%   |
| <b>%CV</b>   | 12,0%  | 2,6%   | 2,3%    | 2,4%    | 2,4%    |

A Figura 29 mostra o Teste de dissolução obtidos para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório C.

**Figura 29 – Curva do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Labortório C**



Os dados obtidos da dissolução estão apresentados na Tabela 09.

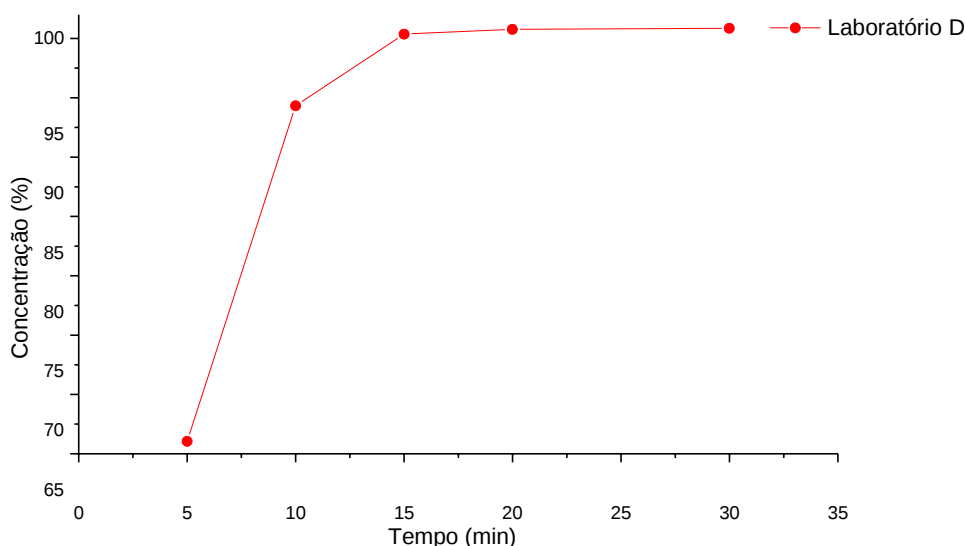
**Tabela 10 – Dados obtidos do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Labortório C.**

| Nº           | 5 min  | 10 min | 15 min | 20 min | 30 min |
|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1            | 93,55% | 94,67% | 94,82% | 94,83% | 94,83% |
| 2            | 93,69% | 94,58% | 94,86% | 94,87% | 94,71% |
| 3            | 89,90% | 90,97% | 90,97% | 91,24% | 91,27% |
| 4            | 90,88% | 91,67% | 91,79% | 91,79% | 91,94% |
| 5            | 90,91% | 91,71% | 91,84% | 92,43% | 92,13% |
| 6            | 93,43% | 94,83% | 94,83% | 95,01% | 95,08% |
| <b>Média</b> | 92,06% | 93,07% | 93,18% | 93,36% | 93,33% |
| <b>%RSD</b>  | 1,83%  | 1,93%  | 1,97%  | 1,86%  | 1,85%  |
| <b>%CV</b>   | 1,98%  | 2,08%  | 2,11%  | 1,99%  | 1,98%  |

A Figura 30 mostra o Teste de dissolução obtidos para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório D.

**Figura 30 – Curva do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório D**

Os dados obtidos da dissolução estão apresentados na Tabela 11.

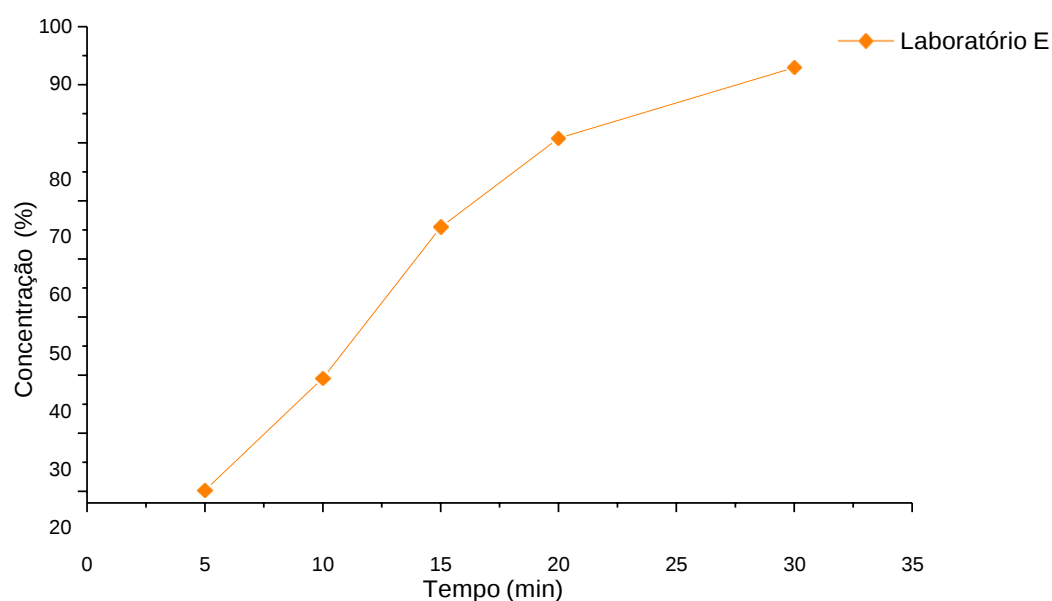


**Tabela 11 – Dados obtido do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório D**

| Nº           | 5 min  | 10 min | 15 min  | 20 min  | 30 min  |
|--------------|--------|--------|---------|---------|---------|
| 1            | 57,37% | 85,63% | 100,92% | 102,30% | 98,67%  |
| 2            | 67,39% | 94,89% | 100,49% | 101,12% | 102,62% |
| 3            | 67,40% | 98,98% | 100,26% | 100,41% | 101,21% |
| 4            | 68,42% | 96,00% | 100,16% | 100,35% | 100,44% |
| 5            | 70,86% | 99,83% | 101,70% | 101,64% | 100,42% |
| 6            | 64,75% | 90,58% | 98,62%  | 98,73%  | 101,73% |
| <b>Média</b> | 66,03% | 94,32% | 100,36% | 100,76% | 100,85% |
| <b>%RSD</b>  | 7,08%  | 5,70%  | 1,02%   | 1,23%   | 1,34%   |
| <b>%CV</b>   | 10,72% | 6,05%  | 1,01%   | 1,22%   | 1,33%   |

A Figura 31 mostra o Teste de dissolução obtidos para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol produzido pelo Laboratório E.

**Figura 31 – Curva do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório E**



Os dados obtidos da dissolução estão apresentados na Tabela 12.

**Tabela 12 – Dados obtidos do Teste de Dissolução dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg do Laboratório E.**

| Nº           | 5 min  | 10 min | 15 min | 20 min | 30 min |
|--------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1            | 20,78% | 42,66% | 68,80% | 84,13% | 92,68% |
| 2            | 20,94% | 40,48% | 64,79% | 82,17% | 93,11% |
| 3            | 21,60% | 41,13% | 66,84% | 81,89% | 94,27% |
| 4            | 18,74% | 34,88% | 56,82% | 69,87% | 90,77% |
| 5            | 18,79% | 35,15% | 68,83% | 84,01% | 92,34% |
| 6            | 20,27% | 42,68% | 66,96% | 82,62% | 94,65% |
| <b>Média</b> | 20,19% | 39,49% | 65,63% | 80,78% | 92,97% |
| <b>%RSD</b>  | 5,84%  | 9,06%  | 6,44%  | 6,72%  | 1,51%  |
| <b>%CV</b>   | 28,94% | 22,93% | 10,51% | 8,31%  | 1,62%  |

Parâmetros cinéticos de dissolução obtidos a partir dos testes de dissolução dos laboratórios estudados são mostrados na Tabela 13 .

**Tabela 13 – Resultados dos modelos cinéticos e do mecanismo de dissolução obtidos para os comprimidos de Cloridrato de Propranolol dos 05 Laboratório estudados**

|                       |                                     | Lab A                              |              | Lab B                              |              | Lab C                              |              | Lab D                              |              | Lab E                              |              |
|-----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------|------------------------------------|--------------|
| Modelo                | Equação                             | R <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub> | MSC          | R <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub> | MSC          | R <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub> | MSC          | R <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub> | MSC          | R <sup>2</sup> <sub>adjusted</sub> | MSC          |
| Zero-order            | F=k <sub>0</sub> t                  | -0,33082                           | -2,410       | -0,05857                           | -0,933       | -0,32567                           | -2,406       | 0,17737                            | -1,472       | 0,92851                            | 1,905        |
| First-order           | F=100 [1-Exp(-k <sub>1</sub> t)]    | 0,92460                            | 1,388        | 0,99033                            | 2,873        | 0,86223                            | -0,126       | 0,97469                            | 2,560        | 0,95364                            | 2,283        |
| Higuchi               | F=kH t <sup>0.5</sup>               | 0,55178                            | -1,322       | 0,70967                            | -0,020       | 0,55526                            | -1,313       | 0,81700                            | 0,043        | 0,92218                            | 1,756        |
| Korsmeyer-Peppas      | F=kKP t <sup>n</sup>                | 0,99996                            | 7,835        | 0,97681                            | 2,561        | <b>0,99996</b>                     | <b>7,852</b> | 0,94386                            | 1,080        | 0,93904                            | 2,009        |
| Weibull               | F=100 {1-Exp[-(t/β) <sup>α</sup> ]} | <b>0,99996</b>                     | <b>7,900</b> | <b>0,98049</b>                     | <b>2,884</b> | 0,99996                            | 7,842        | <b>0,97479</b>                     | <b>1,917</b> | <b>0,99116</b>                     | <b>3,980</b> |
|                       |                                     |                                    |              |                                    |              |                                    |              |                                    |              |                                    |              |
| t <sub>50</sub> (min) |                                     | 6,84E-14<br>±1,67E-13              |              | 0,518712279<br>± 0,377825354       |              | 6,52E-30<br>±1,55949E-29           |              | 1,890245429<br>± 0,680717137       |              | 11,37659831<br>± 0,850910502       |              |
| N                     |                                     | 0,0058 ±0,0013                     |              | 0,1227 ±0,0444                     |              | 0,0077 ±0,0012                     |              | 0,2355 ±0,454                      |              | <b>0,8965 ±0,0348</b>              |              |

T<sub>50</sub>: tempo para liberação de 50% da quantidade rotulada de cloridrato de propranolol;  
n: coeficiente de difusão obtido pelo modelo Korsmeyer-Peppas

A Tabela 14 mostra os valores do fator de semelhança  $f_2$  resultantes das comparações entre os produtos dos laboratórios A, B, C, D e E.

**Tabela 14 – Valores do fator de semelhança  $f_2$  resultantes das comparações entre os produtos dos laboratórios A, B, C, D e E**

|          | <b>A</b> | <b>B</b> | <b>C</b> | <b>D</b>     | <b>E</b>     |
|----------|----------|----------|----------|--------------|--------------|
| <b>A</b> | -        | 56,74    | 71,86    | <b>44,96</b> | <b>19,08</b> |
| <b>B</b> | -        | -        | 58,70    | 62,94        | <b>21,91</b> |
| <b>C</b> | -        | -        | -        | <b>46,24</b> | <b>20,63</b> |
| <b>D</b> | -        | -        | -        | -            | <b>23,65</b> |

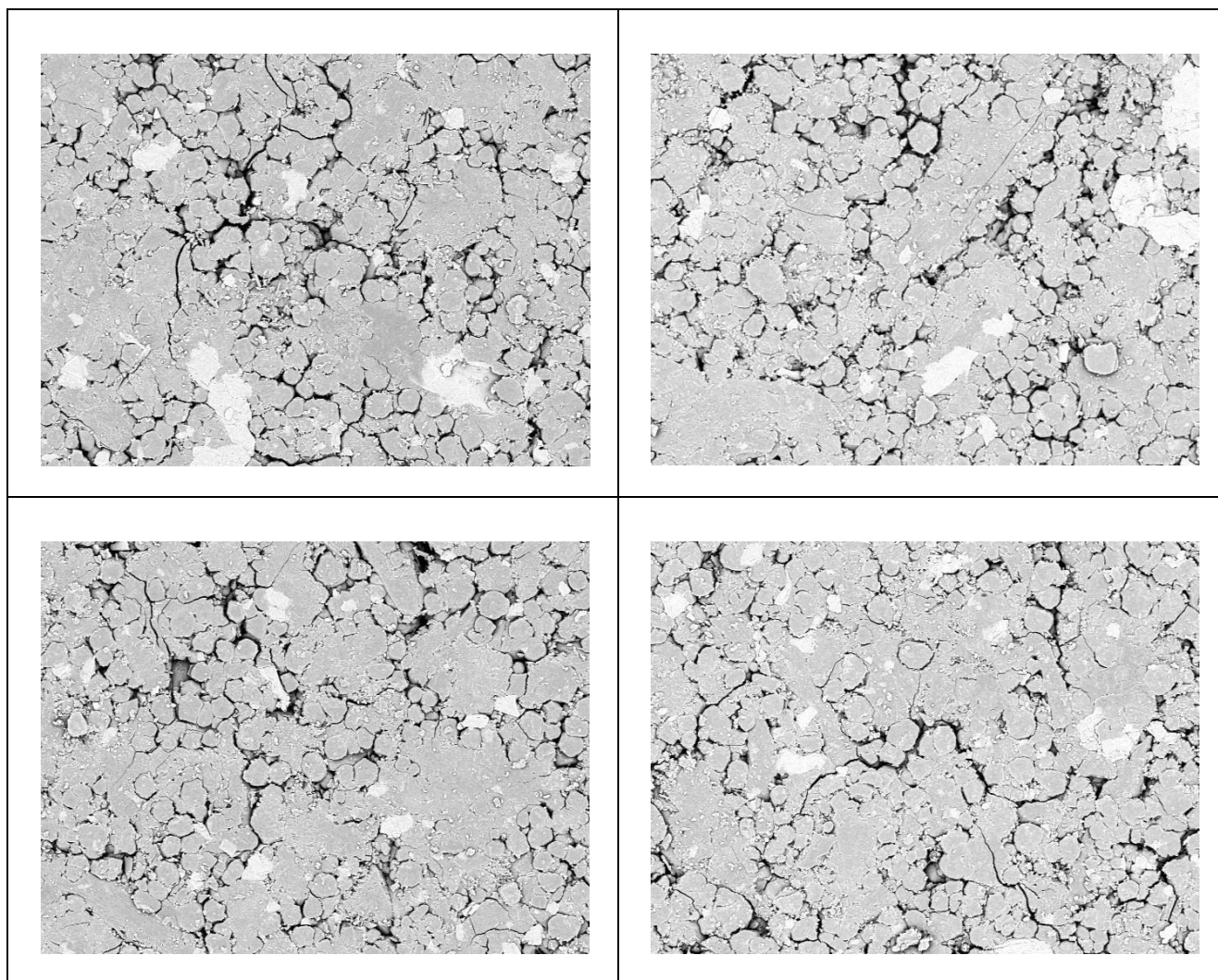
A Tabela 15 mostra a composição qualitativa os comprimidos produzidos pelos Laboratórios A, B, C, D e E.

**Tabela 15 – Composição Qualitativa dos comprimidos.**

| <b>A</b>                  | <b>B</b>                  | <b>C</b>                  | <b>D</b>                  | <b>E</b>                  |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Cloridrato De Propranolol | Cloridrato De Propranolol | Cloridrato De Propranolol | Cloridrato De Propranolol | Cloridrato De Propranolol |
| Celulose Microcristalina  | Lactose Monoidratada      | Lactose Monoidratada      | Gelatina                  | Amido                     |
| Dióxido De Silício        | Povidona                  | Celulose Microcristalina  | Lactose Monoidratada      | Estearato De Magnésio     |
| Estearato De Magnésio     | Crospovidona              | Dióxido De Silício        | Celulose Microcristalina  | Povidona                  |
| Amidoglicolato De Sódio   | Estearato De Magnésio     | Estearato De Magnésio     | Amido                     | Manitol                   |
| -                         | Ácido Esteárico           | Ácido Esteárico           | Estearato De Magnésio     | Celulose Microcristalina  |
| -                         | -                         | -                         | -                         | Álcool etílico            |
| -                         | -                         | -                         | -                         | Talco                     |

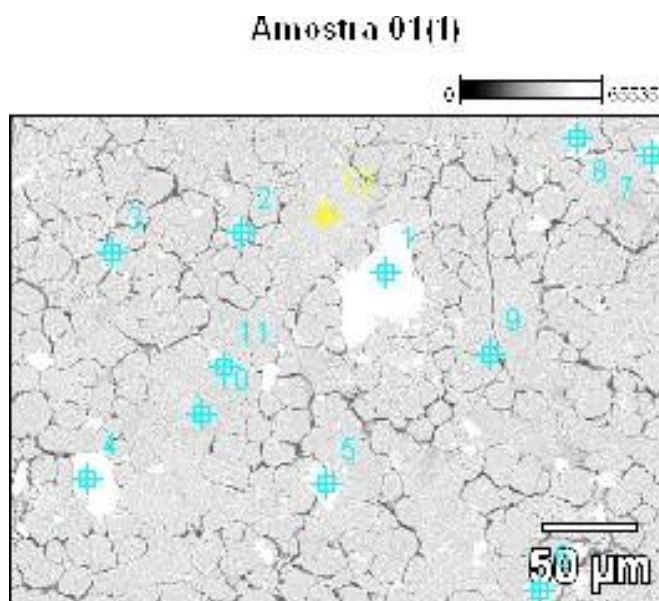
O Quadro 01 mostra imagens da superfície do comprimido pelo produzido pelo Laboratório E.

**Quadro 01 – Imagens da superfície dos comprimidos produzido pelo Laboratório E.**



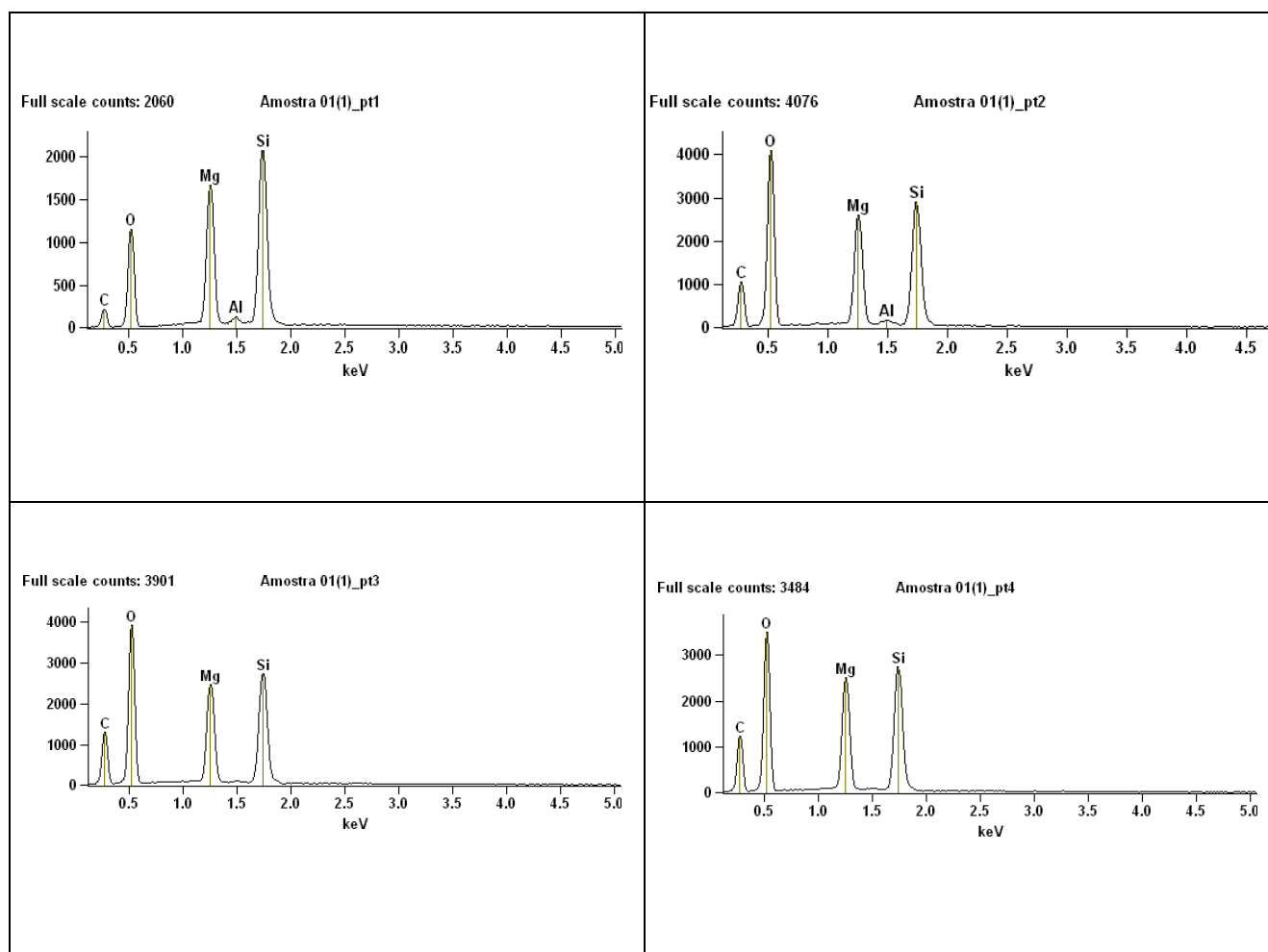
A Figura 32 mostra as regiões que foram realizadas as análises de EDS no comprimido produzido pelo Laboratório E, as regiões foram marcadas de 1 a 11.

**Figura 32 – Regiões de análise de Energia Dispersiva de Raio X na superfície do comprimido de cloridrato de propranolol do laboratório E**



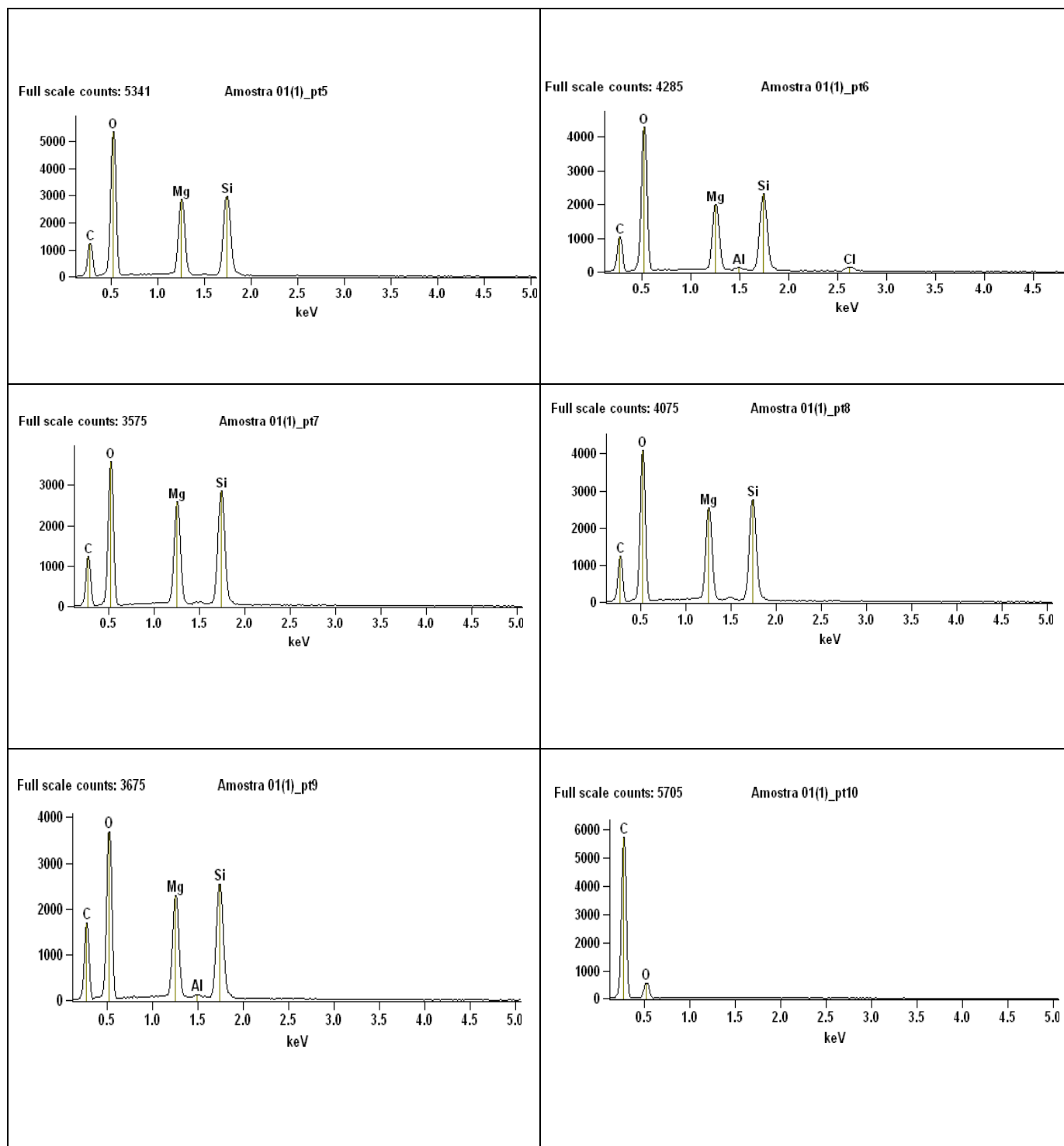
O Quadro 02 mostra os espectros de Energia dispersiva de raio X obtidos nos pontos 1 a 4 na superfície do comprimido de cloridrato de propranolol do laboratório E.

**Quadro 02 – Expectros de Energia Dispersiva de Raio X na superfície do comprimido de cloridrato de propranolol do laboratório E no pontos 1 a 4**



O Quadro 03 mostra os espectros de Energia dispersiva de raio X obtidos nos pontos 05 a 10 na superfície do comprimido de cloridrato de propranolol do laboratório E.

**Quadro 03 – Expectros de Energia Dispersiva de Raio X na superfície do comprimido de cloridrato de propranolol do laboratório E no pontos 5 a 10**



O padrão do ativo Cloridrato de Propranolol caracterizado por DSC e TGA mostrado na Figura 03 apresenta um evento endotérmico com Temperatura de Pico ( $T_{Peak}$ ) em 164,6 °C, na curva TGA da amostra não é observado uma perda de massa na temperatura do evento, assim, o mesmo é característico da fusão do Cloridrato de Propranolol. O ponto de fusão do Cloridrato de Propranolol é relatado em literatura entre 163-164 ° [34]. É possível observar uma pequena perda de massa até 200 °C, que é associada desidratação da amostra, porém, entre 250 e 390 °C há uma perda de massa maior que 90% da massa inicial da que correspondente a decomposição térmica da amostra em uma única etapa, observada na curva DSC um evento endotérmico em 342,9 °C.

A Figura 05 mostra as curvas DSC obtidas para comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg para 5 laboratórios distintos. Observamos pelas curvas que o evento endotérmico correspondente à fusão do ativo se encontra presente em todas as curvas, no entanto, há uma variação na intensidade do evento. A Tabela 01 apresenta os dados térmicos obtidos das curvas DSC. A partir dos dados mostrados na Tabela 01 observa-se que a temperatura de pico ( $T_{Peak}$ ), temperatura de início e final do evento ( $T_{OnSet}$  e  $T_{EndSet}$  respectivamente) não apresentaram variações expressivas.

A curva DSC para o comprimido produzido pelo Laboratório A apresentada na Figura 06, observou-se a presença de dois picos endotérmicos, sendo o primeiro na temperatura de 162,7 °C correspondente à fusão do ativo e um segundo evento em torno de 259,2 °C que corresponde a decomposição térmica da amostra.

A curva DSC para o comprimido produzido pelo laboratório pelo Laboratório B, apresentada na Figura 07, foi observado um evento endotérmico em torno de 143,4 °C

atribuído a desidratação, uma vez que na curva TGA da amostra nessa mesma faixa de temperatura há uma perda de massa. O segundo evento com  $T_{Peak}$  160,9 °C é atribuído a fusão do ativo Cloridrato de Propranolol, sendo que nessa faixa de temperatura não há variação de massa na curva TGA. O terceiro evento em torno de 195,2 °C é atribuído à fusão da Lactose Monoidratada [35], seguida da decomposição térmica da amostra.

Assim como no comprimido do Laboratório B, a curva DSC para o comprimido produzido pelo Laboratório C, apresentada na Figura 08, apresenta um evento endotérmico em torno de 139,6 °C atribuído a desidratação, o segundo evento em 160,2 °C é atribuído ponto de fusão do ativo Cloridrato de Propranolol. A forma farmacêutica também possui em sua composição Lactose Monoidratada, assim, o terceiro evento térmico em torno de 197,2 °C é atribuído à fusão desse excipiente, seguida da decomposição térmica da amostra.

As Figuras 09 e 10 mostram o estudo térmico para os comprimidos produzidos pelos laboratórios D e Laboratório E, respectivamente. Em ambas curvas DSC é verificado um evento endotérmico em torno de 150 °C que é atribuído a desidratação da amostra, o segundo evento endotérmico em torno de 162,7 °C e 164,3 °C respectivamente, são atribuídos à fusão do Cloridrato de Propranolol. Os demais eventos são associados a decomposição térmica das amostras, sendo observado na curva TGA a perda de massa com o aumento da temperatura.

Para a avaliação e compreensão da variação de intensidade do pico de fusão do ativo Cloridrato de Propranolol nos comprimidos estudados é necessário observar os excipientes utilizados em cada formulação. Ao realizar análises de DSC e TGA de amostras que possuem vários componentes, pode haver a solubilização do ativo durante o processo de aquecimento por um dos constiuintes da amostra, isso acontece quando um dos excipientes possui uma temperatura de fusão menor e consegue solubilizar o ativo presente na amostra, porém, se persistirem cristais do insumo farmacêutico ativo na mistura estes se fundirão na faixa adequada, no entanto, obtém-se um evento com menor intensidade [36].

Nos comprimidos avaliados temos a presença do excipiente estearato de magnésio que comercialmente apresenta uma variação de composição de ácidos graxos fazendo com que apresente uma variação nas temperaturas de fusão obtidas, dados de literatura indicam uma faixa de fusão entre 130 e 145 °C [37] e outros um pico de fusão a 88 °C [38]. Excipientes como a Povidona, Crospovidona e Gelatina também estão presentes nas formulações e possuem temperaturas de fusão inferiores a temperatura de fusão do ativo [39, 40, 41], podendo favorecer a solubilização do ativo durante o processo de aquecimento da amostra influenciando diretamente na intensidade do evento de fusão do ativo.

As curvas TGA obtidas em atmosfera oxidativa mostradas nas Figuras 11 a Figura 15 sugerem que a forma farmacêutica tem uma degradação favorecida quando está em uma atmosfera rica em oxigênio isso é evidenciado pelo perfil de perda de massa mais acentuada quando comparada a curva TGA em atmosfera inerte. No entanto, vale ressaltar que as condições experimentais têm como objetivo maximizar as possíveis interações entre a atmosfera e a amostra, que num cenário real isso é minimizado como a utilização de embalagens primárias e secundárias a fim de evitar tais interações.

Por meio do teste de dureza é possível determinar a resistência do comprimido quanto ao esmagamento ou à ruptura quando submetida a uma pressão radial, sabendo assim como produto venha a resistir durante processamento, manipulação, armazenagem e transporte. Os dados de dureza obtidos para os 05 fabricantes distintos de Cloridrato de Propranolol 40 mg analisados nesse trabalho cumprem o teste exigido pela ANVISA [32].

Com o teste de friabilidade foi possível determinar a resistência que os comprimidos possuem à abrasão, quando impostos à ação mecânica. Os comprimidos estudados possuem peso médio superior a 0,65 g, assim, para a obtenção da friabilidade utilizou-se 10 comprimidos de cada fabricante. Ao final do teste nenhum comprimido apresentou-se quebrado, lascado, rachado ou partido. Todos os comprimidos ficaram dentro dos critérios

estabelecidos em legislação [32], ou seja, apresentaram perda igual ou inferior a 1,5 % do seu peso.

Os resultados encontrados para o teste de determinação de peso médio para os cinco laboratórios demonstraram que todos laboratórios estão adequados, ou seja, apresentam limite de variação  $\pm 7,5$  [32].

A partir das imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) é possível observar a porosidade das amostras estudadas. A Figura 16 representa a superfície e a fratura do comprimido de Cloridrato de Propranolol fabricado pelo Laboratório A é observado na superfície (A) poros que estão interligados, formando placas e também a presença de poros com raio bem considerável. Na fratura (B) os poros apresentam grande profundidade e uma grande distância entre as placas.

A Figura 17 representa a superfície e a fratura do comprimido de Cloridrato de Propranolol fabricado pelo Laboratório B, a superfície (A) apresenta poros menores, e algumas regiões de poros agrupados, não há prevalência de poros interligados. Na fratura (B) é possível observar blocos com tamanhos maiores e uma estrutura mais densa.

A Figura 18 representa a superfície e a fratura do comprimido de Cloridrato de Propranolol fabricado pelo Laboratório C, a superfície (A) se apresenta mais lisa com pouco poros, com a prevalência de fissuras. A fratura (B) apresenta blocos separados por grandes espaços e ainda nesses blocos é possível observa a presença de poros menores.

A Figura 19 representa a superfície e a fratura do comprimido de Cloridrato de Propranolol fabricado pelo Laboratório D, a superfície (A) apresenta poros interligados, formando fissuras em várias partes da superfície, também é possível observar poros isolados com grande raio. A fratura (B) é constituída por pequenos fragmentos separados por fissuras e também há a presença de poros menores.

A Figura 20 representa a superfície e a fratura do comprimido de Cloridrato de

Propranolol fabricado pelo Laboratório E, a superfície (A) apresenta a prevalência de poros com grande raio e também poros interligados formando fissuras. Na Fratura (B) observa-se pequenas partículas separadas entre si por fissuras.

A partir das imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) das superfícies e fraturas foi possível prever a porosidade dos comprimidos para cada interface (superfície e fratura) por meio do processamento dessas imagens.

Assim, os comprimidos da produzidos pelo Laboratório A uma porosidade média de superfície de 8,78 % e 41,69 % de porosidade na fratura. Os comprimidos da produzidos pelo Laboratório B apresentaram uma porosidade média de superfície de 18,23 % e 27,96 % de porosidade na fratura. Os comprimidos produzidos pelo Laboratório C apresentaram uma porosidade média de superfície de 4,39 % e 35,30 % de porosidade na fratura. Os comprimidos produzidos pelo laboratório D apresentaram uma porosidade média de superfície de 12,03 % e 37,52 % de porosidade na fratura. Os comprimidos da produzidos pelo Laboratório E apresentaram uma porosidade média de superfície de 10,32 % e 36,64 % de porosidade na fratura.

O teste de Tukey foi utilizado para verificar se houve alguma diferença significativa entre os grupos estudados para os valores obtidos da porosidade de superfície e porosidade interna.

Com base na Tabela 05 temos que os grupos E A e D E não apresentaram diferença significativas de suas médias, ou seja, estatisticamente, a porosidade de superfície desses comprimidos não possuem diferença significativa, pois  $p > 0,05$

Com base na Tabela 06 temos que os grupos E C, D C e D E não apresentaram a diferença significativas de suas médias, ou seja, estatisticamente, a média da porosidade de fratura desses comprimidos não são significativa, pois  $p > 0,05$ .

Para a avaliação do teste de dissolução realizado para cada laboratório, foi tomado

como base a legislação vigente [32] que estabelece como tolerância para o teste de dissolução para comprimido de Cloridrato de Propranolol no mínimo 75% (Q) da quantidade declarada do ativo se dissolvem em 30 minutos, sendo o termo Q corresponde à quantidade dissolvida de fármaco, especificada na monografia individual, expressa como porcentagem da quantidade declarada.

Assim, seguindo os critérios de aceitação para o teste de dissolução de formas farmacêuticas de liberação imediata [32] todos os laboratórios atendem o estágio 1 (E1), ou seja, todas as 06 amostras testadas apresentam resultado igual ou maior Q +5 (75 + 5) no tempo de 30 minutos.

Os parâmetros cinéticos de dissolução apresentados na Tabela 13 para os comprimidos produzidos pelos Laboratórios A, B, D e E o modelo matemático de Weibull pode ser aplicado para descrever a liberação do fármaco e para o Laboratório C o modelo matemático mais adequado pra descrever sua liberação é o modelo de Korsmeyer-Peppas.

O coeficiente de difusão (n), indica os mecanismos para descrever como o composto ativo é liberado de sua matriz. Para os Laboratórios A, B, C e D a difusão do solvente é muito maior do que o processo de relaxamento da cadeia polimérica ( $n < 0,5$ ), assim, cinética deste fenômeno caracterizada por difusividade [42, 43]. Para o Laboratório E o mecanismo de liberação pode ser atribuído ao transporte anômalo ( $0,45 < n < 0,89$ ), ou seja, a liberação do fármaco depende da difusão através da matriz polimérica, bem como de seu intumescimento e erosão [44].

Para a avaliação da comparação entre os produtos dos laboratórios A, B, C, D e E foi calculado o fator de semelhança ( $f_2$ ), sendo a semelhança ou equivalência de dois perfis é observada quando os valores de  $f_2$  se apresentarem entre 50 e 100 [9], assim, com os dados apresentados na Tabela 14 indicam diferenças para os produtos dos Laboratórios AD, AE, BE, CD, CE e DE pois apresentam  $f_2$  abaixo de 50.

Os excipientes utilizados em cada comprimido têm importância fundamental na

desintegração da forma sólida. Os excipientes mostrados na Tabela 15 podem ser classificados como:

- Lubrificantes: Ácido esteárico, Talco, Estearato de Magnésio, Dióxido de Silício.
- Desintegrantes: Amido, Celulose Microcristalina, Lactose Monoidratada, Amido, Amidoglicolato de Sódio, Crospovidona.
- Diluentes: Manitol, Amido, Celulose Microcristalina.

Assim todas as formas farmacêuticas apresentam em sua composição excipientes necessários para que haja uma desintegração rápida, ou seja, possuem excipientes desintegrantes que favorecem o mecanismo de intumescimento levando ao colapso do sistema.

Curlin em 1955 [45] presumiu que o processo de absorção em comprimidos de liberação imediata é favorecido pela ação capilar, assim é importante que excipientes hidrofílicos estejam bem distribuídos em todo comprimido, pois esses excipientes transportam líquido da superfície para o centro acelerando a desintegração [5]. Ganderton e Fraser [46] enfatizaram a dependência do impacto da pressão de compactação do comprimido, tamanho de partícula e granulação na porosidade e permeabilidade de formas sólidas.

Também foi avaliado o papel dos excipientes lubrificantes no processo de desintegração de comprimidos compactados [11], observaram que os lubrificantes podem interferir no processo de absorção do líquido (absorção) pois são excipientes hidrofóbicos, portanto, a distribuição de excipientes lubrificantes pode retardar a penetração de líquido, interferindo diretamente no processo de desintegração do comprimido. Lubrificantes são materiais com alto grau hidrofóbico, ou seja, afetam diretamente molhabilidade da matriz, portanto espera-se que os lubrificantes retardem a penetração de água, consequentemente

atrasem o início da desintegração e dissolução [47, 48].

A partir das imagens de superfície dos comprimidos de Cloridrato de Propranolol produzidos pelo Laboratório E, apresetadas no Quadro 01 é possível observar aglomerados de materiais com número atômico elevado, quando comparado ao carbono, isso se dá pelas regiões com grande contraste nas imagens, é possível observar que elas encontram aglomeradas por toda superfície.

As imagens obtidas por sinais de elétrons retroespalhados revela a distribuição composicional da amostra, ou seja, a imagem obtida é consequência do número atômico dos materiais constituintes da amostra, assim, regiões com baixo contraste são resultantes de um pequeno coeficiente de emissão de elétrons retroespalhados, ao contrário de regiões que possuem em sua composição um número atômico maior, são vistas na imagem como regiões com alto contraste [20].

A fim de identificar a composição elementar das regiões dos materiais com alto contraste nos comprimidos de Cloridrato de Propranolol produzidos pelo Laboratório E, foi realizada a análise por Espectroscopia de Raio X por Energia Dispersiva (EDS). A Espectroscopia de Raio-X por energia dispersiva é uma técnica analítica que consegue realizar uma caracterização elementar de materiais, o feixe de elétrons do microscópio eletrônico de varredura excita a amostra que por sua vez libera um raio-X característico dos átomos que compõem a amostra, assim, é possível fazer a análise composicional em determinados pontos da amostra e obter um espectro com picos correspondente a energia de raio-X de cada elemento que compõe a amostra.

Os espectros de EDS obtidos apresentados no Quadro 02 e Quadro 03 mostram a presença dos elementos Magnésio (Mg), Silício (Si) e Alumínio (Al), evidenciando a presença de talco na superfície do comprimido. Tomando como base a composição do

comprimido produzido pelo laboratório E, Tabela 15, é encontrado a presença de talco, um excipiente composto por silicato de magnésio podendo ter também silicato de alumínio, possui característica hidrofóbica [49]. Assim, esses aglomerados e partículas hidrofóbicas podem influenciar na absorção de água na forma farmacêutica tendo como consequência uma liberação inicial mais lenta.

## 6. CONCLUSÕES

---

Os comprimidos de Cloridrato de Propranolol 40 mg obtidos de 5 (cinco) laboratórios distintos foram caracterizados termicamente por Calorimetria Diferencial Exploratória e Termogravimetria, todas as amostras apresentaram ponto de fusão característico para o ativo Cloridrato de Propranolol, ente 160 e 164 °C.

As amostras apresentaram resultados satisfatórios quanto aos testes de dureza e friabilidade, atendendo os critérios de aceitação do órgão regulador.

Por meio das imagens obtidas por MEV das amostras foi possível observar a diversidade de suas morfologias, características de poros e estimar a porosidade por meio do processamento das imagens.

A avaliação da dissolução dos comprimidos dos cinco laboratórios atendeu o critério de aceitação do órgão regulador.

Portanto, com esse trabalho foi possível observar a aplicação de recursos de obtenção e processamento de imagem a fim de estimar a porosidade de comprimidos em conjunto com a avaliação morfológica da forma farmacêutica, ou seja, além de estimar a porosidade é possível elucidar a morfologia desses poros e como esses são diretamente ligados a liberação do ativo.

1. P. Boruah, N. Tan, S.N.A. Tweneboah, T. Ervasti, J.A. Zeitler, J. Ketolainen, K.-E. Peiponen **Terahertz study on porosity and mass fraction of active pharmaceutical ingredient of pharmaceutical tablets** Eur. J. Pharm. Biopharm., 105 (2016), pp. 122-133
2. K.E. Peiponen, P. Silfsten, J. Pajander, J. Ketolainen **Broadening of a THz pulse as a measure of the porosity of pharmaceutical tablets** Int. J. Pharm., 447 (1–2) (2013), pp. 7-11
3. X. Lu, H. Sun, T. Chang, J. Zhang, H. Cui, **Terahertz detection of porosity and porous microstructure in pharmaceutical tablets: A review**, International Journal of Pharmaceutics, Volume 591, 2020, 120006, ISSN 0378-5173
4. C.C. Sun **Microstructure of tablet—pharmaceutical significance, assessment, and engineering** Pharm Res, 34 (5) (2017), pp. 918-928, 10.1007/s11095-016-1989-y
5. D. Markl, A. Strobel, R. Schlossnikl, J. Bøtker, P. Boruah, C. Ridgway, et al. **Characterisation of pore structures of pharmaceutical tablets: A review** International Journal of Pharmaceutics, 538 (2018), pp. 188-214]
6. T. Ervasti, P. Silfsten, J. Ketolainen, K.-E. Peiponen **A Study on the resolution of a terahertz spectrometer for the assessment of the porosity of pharmaceutical tablets** Appl. Spectrosc., 66 (3) (2012), pp. 319-323
7. P. Boruah, M. Chakraborty, T. Ervasti, J.A. Zeitler, J. Ketolainen, P.A.C. Gane, K.-E. Peiponen **A structure parameter for porous pharmaceutical tablets obtained with the aid of Wiener bounds for effective permittivity and terahertz time-delay measurement** Int. J. Pharm., 506 (1–2) (2016), pp. 87-92

8. S.K. Battu, M. Repka, S. Majumdar, R.Y. Madhusudan. **Formulation and evaluation of rapidly disintegrating fenoverine tablets: effect of superdisintegrants.** Drug Dev Ind Pharm. 2007;33(11):1225–32.]
9. ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada- RDC Nº 31, de 24 de julho de 2015.** Disponível em:< <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29355> > Acessado em: 22 de março 2021.
10. M. Al-Sharabi, D. Markl, T. Mudley, P. Bawuah, A.-P. Karttunen, C. Ridgway, J. A. Zeitler.(2020). **Simultaneous Investigation of the Liquid Transport and Swelling Performance during Tablet Disintegration.** International Journal of Pharmaceutics, 119380. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119380
11. D. Markl, J.A. Zeitler, **A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques.** Pharm Res 34, 890–917 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2129-z>.
12. H. Nogami, J. Hasegawa, M. Miyamoto. **Studies on powdered preparations. XX. Disintegration of the aspirin tablets containing starches as disintegrating agent.** Chem Pharm Bull (Tokyo). 1967 Mar;15(3):279-89. Doi: 10.1248/cpb.15.279. PMID: 6075480
13. P. M.Desai, C.V. Liew, P.W.S. Heng. **Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena.** Journal of Pharmaceutical Sciences . 2016; p. 1-11.
14. S. Yassin, D.J. Goodwin, A. Anderson, J. Sibik, D.I. Wilson, L.F. Gladden, J.A. Zeitler **The disintegration process in microcrystalline cellulose based tablets, Part 1: Influence of temperature, porosity and superdisintegrants** J. Pharm. Sci., 104 (10) (2015), pp. 3440-3450]
15. A. L. Skelbæk-Pedersen, M. Al-Sharabi,T. KvistGAard Vilhelmsen,J. Rantanen, & j. Axel Zeitler.(2020). **Effect of particle size and deformation behaviour on**

- water ingress into tablets. International Journal of Pharmaceutics**, 119645. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119645.
16. W.A. Strickland, L.W. Busse, T. Higuchi **The physics of tablet compression XI: determination of porosity of tablet granulations** J. Am. Pharmaceutical Assoc. (Scientific ed.), 45 (1956), pp. 482-486, 10.1002/jps.303045071],
17. V. Klang, C. Valenta, N.B. Matsko. **Electron microscopy of pharmaceutical systems**. Micron. 2013 Jan;44:45-74. doi: 10.1016/j.micron.2012.07.008. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22921788.
18. J.I. Goldstein, D.E. Newbury, P. Echlin, D.C. Joy, C.E. Lyman, E. Lifshin, L. Sawyer, J.R. Michael Scanning **Electron Microscopy and X-ray Microanalysis Academic Publishers**, New York (2003).
19. A. Sur, A. Pratt, S. Tear, C. Walker, C. Kincal, U. Kamber, M. El-Gomati. (2019). **Analysis and detection of low-energy electrons in scanning electron microscopes using a Bessel box electron energy analyser**. Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena. doi:10.1016/j.elspec.2019.02.002
20. P.J. Goodhew, J. Humphreys, R. Beanland **Electron Microscopy and Analysis (3rd edition)**, Taylor and Francis, London (2001)
21. H. S. Wong, M.K. Head, & N. R. Buenfeld. (2006). **Pore segmentation of cement-based materials from backscattered electron images**. Cement and Concrete Research, 36(6), 1083–1090. doi:10.1016/j.cemconres.2005.10.006
22. A.M. Werner, D. Lange **Quantitative image analysis of masonry mortar microstructure** J. Comput. Civ. Eng., 13 (1999), pp. 110-115]
23. International Programme on Chemical Safety; Poisons Information Monograph: **Propranolol (PIM 441) (1999)** <http://www.inchem.org/pages/pims.html>],

24. Prati-Donaduzzi **Bula do Cloridrato de propranolol**. Disponível em:<  
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/521520?nomeProduto=CLORIDRATO%20DE%20PROPRANOLOL> > Acessado em: 10 de outubro 2021
25. S. Diamond, L. Kudrow, J. Stevens, D. B. Shapiro. **Long-term study of propranolol in the treatment of migraine**. Headache. 1982 Nov;22(6):268-71. doi: 10.1111/j.1526-4610.1982.hed2206268.x. PMID: 7174304
26. S. A. Steenen, A. J. van Wijk, G. J. van der Heijden, R. van Westrhenen, J. Lange, & A. Jongh. (2016). **Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis**. Journal of psychopharmacology (Oxford, England), 30(2), 128–139. <https://doi.org/10.1177/0269881115612236>
27. McEvoy, GK (ed.). **American Hospital Formulary Service - Drug Information** 2003. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2003 (Plus Supplements)., P. 1785].)
28. M. Lindenberg, S. Kopp, J. B. Dressman. **Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system**. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics v. 58, p. 265-278, 2004.]
29. [BARTOLOMEI, M., BERTOCCHI, P., Cotta Ramusino, M., Santucci, N., & Valvo, L. **Physico-chemical characterisation of the modifications I and II of (R,S) propranolol hydrochloride: solubility and dissolution studies**. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 21(2), 299–309. [http://doi.org/10.1016/S0731-7085\(99\)00128-4](http://doi.org/10.1016/S0731-7085(99)00128-4), 1999 ]
30. F.A. Melgaço. **Estudo de compatibilidade entre Cloridrato de Propranolol e excipientes comumente utilizados na formulação de comprimidos**. 2016. Dissertação (Mestrado Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Rio de Janeiro, 2016.

31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2020** [recurso eletrônico]– Brasília : Ministério da Saúde, 2020. 217 p. Modo de acesso: World Wide Web: <http://portalms.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/medicamentos-rename> ISBN 978-85-334-2748-8
32. ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 6ª Ed. Brasília, 2019.
33. Zhang, Y., Huo, M., Zhou, J., Zou, A., Li, W., Yao, C., & Xie, S. (2010). DDSolver: **An add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles**. AAPS Journal, 12(3), 263–271. <https://doi.org/10.1208/s12248-010-9185-1>
34. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 62882, **Propranolol hydrochloride**. Retrieved May 9, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Propranolol-hydrochloride>
35. ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., OWEN, S. C., & American Pharmacists Association. (2006). **Handbook of pharmaceutical excipients**. London: Pharmaceutical Press, pp 359-361
36. Oliveira, Marcelo Antonio de, Yoshida, Maria Irene, & Lima Gomes, Elionai Cassiana de. (2011). **Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica**. Química Nova, 34(7), 1224-1230.
37. Product data sheet, **Magnesium Stearate** – Eur Pharm Vegetable, Brenntag specialties [https://www.brenntag.com/media/documents/bsi/product-data-sheets/life-science/bsi\\_stearates/stearate\\_magnesium\\_2315\\_g\\_pds.pdf](https://www.brenntag.com/media/documents/bsi/product-data-sheets/life-science/bsi_stearates/stearate_magnesium_2315_g_pds.pdf)

38. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 11177, **Magnesium stearate**. Retrieved May 9, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Magnesium-stearate>.
39. ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., OWEN, S. C., & American Pharmacists Association. (2006). **Handbook of pharmaceutical excipients**. London: Pharmaceutical Press, pp 581-585
40. ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., OWEN, S. C., & American Pharmacists Association. (2006). **Handbook of pharmaceutical excipients**. London: Pharmaceutical Press, pp 208-210
41. ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., OWEN, S. C., & American Pharmacists Association. (2006). **Handbook of pharmaceutical excipients**. London: Pharmaceutical Press, pp 278-281
42. Mathematical models of drug release. (2015). **In Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems** (p. 63–86). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100092-2.00005-9>
43. Basak, S. C., Kumar, K. S., & Ramalingam, M. (2008). **Design and release characteristics of sustained release tablet containing metformin HCl**. In Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Vol. 44, Issue 3, p. 477–483). FapUNIFESP (SciELO). <https://doi.org/10.1590/s1516-93322008000300018>
44. Santos, L. G. Da F.; Segall, A. I. .; Ki Han, Y.; Kizelman, M. P.; Ferreira, M. P. .; Silva, A. C. F. .; Martins, F. S. .; Castro, W. V. De .; Freitas, O. De; Couto, R. O. Do. **The effect of splitting on the quality and in vitro release of metformin hydrochloride from extended-release (XR) tablets**. Research, Society and Development, [S. l.], v. 10, n. 11, p. e368101119348, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i11.19348.]
45. Curlin LC. **A note on tablet disintegration with starch**. J Am Pharm Assoc. 1955;44(1):16.

46. Ganderton D, Fraser DR. **Some observations of the penetration and disruption of tablets by water.** J Pharm Sci. 1970;22:95–103.
47. Row RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. Sixth edit ed. London: **Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association**; 2009.
48. Bele MH, Derle DV. Mechanism of disintegrant action of polacrillin potassium: swelling or wicking? **Acta Pharm Sin B.** 2012;2(1):70–6.
49. National Center for Biotechnology Information (2021). **PubChem Compound Summary for CID 16211421**, Magnesium silicate, hydrous. Retrieved July 26, 2021 from [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Magnesium-silicate - hydrous](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Magnesium-silicate-hydrous).

### Apêndice 1 – Processamento das imagens

```
%Título%

A=imread('nomodoarquivo.jpg');

T=size(A)

imshow(A)

figure

histogram(A)

figure

I=rgb2gray(A)

imshow(I)

figure

bw=im2bw(I,0.44)

imshow(bw)

figure

K=medfilt2(bw)

K=uint8(K)

imshowpair(bw, K, 'montage')

figure

histogram (K)
```