



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

MILENA NOGUEIRA DA SILVA

**BACLOFENO: DESENVOLVIMENTO E CONTROLE DA QUALIDADE DE
COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA**

CAMPINA GRANDE

2022

MILENA NOGUEIRA DA SILVA

**BACLOFENO: DESENVOLVIMENTO E CONTROLE DA QUALIDADE DE
COMPRIMIDOS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros.

Coorientador: Prof. Dr. João Augusto Oshiro Júnior.

CAMPINA GRANDE

2022

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S586b Silva, Milena Nogueira da.
Baclofeno [manuscrito] : desenvolvimento e controle da qualidade de comprimidos de liberação modificada / Milena Nogueira da Silva. - 2022.
80 p. : il. colorido.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2022.

"Orientação : Profa. Dra. Ana Claudia Dantas de Medeiros, Departamento de Farmácia - CCBS."

"Coorientação: Prof. Dr. Joao Augusto Oshiro Junior, Departamento de Farmácia - CCBS."

1. Espasticidade. 2. Análise térmica. 3. Baclofeno. 4. Hidroxietilcelulose (HEC). I. Título

21. ed. CDD 615.1

MILENA NOGUEIRA DA SILVA

BACLOFENO: DESENVOLVIMENTO E CONTROLE DA QUALIDADE DE
COMPRIMIDOS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

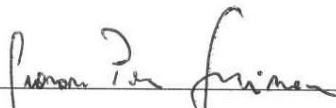
Área de Concentração: Desenvolvimento e controle de qualidade de produtos farmacêuticos.

Aprovada em: 20/10/2022

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Geovani Pereira Guimarães
Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)



Prof. Dr. Bolívar Ponciano Gouurlart de Lima Damasceno
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

AGRADECIMENTOS

À minha família, Erivaldo, Lurdinha, Manu e Mica, pelo apoio, amor, respeito e compreensão.

À minha orientadora Ana Cláudia Dantas de Medeiros pelos ensinamentos e por me acompanhar nessa jornada científica desde 2017.

Ao meu orientador João Augusto Oshiro Júnior pela eterna disposição e pelo companheirismo inabalável durante os últimos três anos. Sua chegada tornou meu caminho mais trilhável. Obrigada por me acompanhar, ouvir e guiar em momentos tão desafiadores.

À banca avaliadora, o Professor Dr. Geovani Pereira Guimarães e o Professor Dr. Bolívar Ponciano Goullart de Lima Damasceno, pela disposição e contribuição na conclusão de uma etapa tão importante na minha vida pessoal e profissional.

Às minhas amigas, por cada contribuição na minha formação acadêmica e pessoal, pelo companheirismo, amor, paciência e compreensão em cada etapa da minha vida. Eu não poderia ter pedido por pessoas melhores para dividir minha caminhada.

À equipe LABDEM-UEPB pelos anos de ensinamento.

A UEPB, Universidade Estadual da Paraíba, pelo ensino gratuito e de qualidade, que possibilitou meu ingresso no ensino superior.

A CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo suporte financeiro a esta pesquisa, pela bolsa de mestrado, que tornou possível minha permanência na pós-graduação e pelo incentivo a conhecer, amar e permanecer na pesquisa.

RESUMO

A espasticidade é um distúrbio caracterizado por um aumento dos reflexos de estiramentos tônico dependente de velocidade. O baclofeno é a terapia de primeira escolha no tratamento da espasticidade, no entanto possui uma curta meia-vida que varia de duas a quatro horas, sendo necessária sua administração diversas vezes ao dia. Devido a isso, esse estudo objetivou desenvolver comprimidos de liberação modificada com o baclofeno para tratamento de espasticidade. À vista disso foram desenvolvidos três lotes de comprimidos contendo baclofeno e caracterizado quanto sua capacidade de liberação modificada. Foi realizado o estudo de compatibilidade entre os excipientes farmacêuticos e o baclofeno por Análise Térmica Diferencial (DTA), Termogravimetria (TG) e Espectroscopia do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), além do controle de qualidade dos pós e obtenção do peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e liberação *in vitro* dos comprimidos. Os resultados indicaram incompatibilidade do baclofeno com o amido e o dióxido de silício coloidal. O fluxo dos pós foi insatisfatório então foi produzido o granulado via úmida. Todas as formulações de granulados apresentaram ângulo de repouso abaixo de 26°, caracterizando assim o fluxo como excelente. Foram obtidos três lotes de comprimidos com diferentes polímeros de liberação controlada: a F1 contendo hidroxietilcelulose (HEC), a F2 contendo poloxamero (PF127) e a F3 contendo a blenda polimérica de HEC e PF127, os quais a dureza variou de 9,90 N até 29,70 N. Todas as formulações apresentaram friabilidade menor que 1,5% e peso médio experimental entre 268,20 e 272,60 mg, além da uniformidade de conteúdo estar de acordo com a Valores de Aceitação, estando todos os parâmetros dentro dos padrões estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira. No entanto, o estudo de liberação *in vitro* demonstrou que as formulações foram incapazes de prolongar a liberação do baclofeno, atingindo o platô de liberação dentro de até uma hora. Devido a grande quantidade da lactose, ela atuou como um catalizador da penetração de água nos poros da matriz, aumentando a erosão do comprimido. A partir disso é necessário modificar condições do desenvolvimento, como trocar o diluente, modificar a concentração e tipo de polímero para melhorar o perfil de liberação.

Palavras-chave: estudo de compatibilidade, análise térmica, polímeros, poloxamero, HEC.

ABSTRACT

Spasticity is a disorder characterized by an increase in velocity-dependent tonic stretch reflexes. Baclofen is the therapy of first choice in the treatment of spasticity, however it has a short half-life that varies from two to four hours, requiring its administration several times a day. Therefore, this study aimed to develop modified-release tablets with baclofen for the treatment of spasticity. On account of, three batches of tablets containing baclofen were developed and characterized as to their modified release capacity. The compatibility study between the pharmaceutical excipients and baclofen was carried out by Differential Thermal Analysis (DTA), Thermogravimetry (TG) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), in addition to the quality control of the powders and obtaining the average weight, hardness, friability, disintegration and in vitro release of the tablets. The results indicated incompatibility of baclofen with starch and colloidal silicon dioxide. The flow of the powders was unsatisfactory, so the granulate was produced using the wet method. All granulated formulations presented an angle of repose below 26°, thus characterizing the flow as excellent. Three batches of tablets with different controlled release polymers were obtained: F1 containing hydroxyethylcellulose (HEC), F2 containing poloxamer (PF127) and F3 containing the polymer blend of HEC and PF127, whose hardness ranged from 9.90 N up to 29.70 N. All formulations showed friability lower than 1.5% and average experimental weight between 268.20 and 272.60 mg, in addition to the content uniformity being in accordance with the Acceptance Values, with all parameters within the standards established by the Brazilian Pharmacopoeia. However, the in vitro release study demonstrated that the formulations were unable to prolong baclofen release, reaching release plateau within up to one hour. Due to the large amount of lactose, it acted as a catalyst for water penetration into the matrix pores, increasing tablet erosion. Due to this, it is necessary to modify development conditions, such as such as changing the diluent, modify concentration and type of polymer to improve the release profile.

Keywords: compatibility study, thermal analysis, polymers, poloxamer, HEC.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Estrutura química dos isômeros R (+) (a) e S (-) (b) do baclofeno	15
Figura 02 – Estrutura do receptor GABA _B , destacando o sítio de ligação ortostérico do GABA e seu mecanismo intracelular	18
Figura 03 – Comparação da concentração plasmática entre formas farmacêuticas de liberação convencional e liberação prolongada	20
Figura 04 – Estrutura molecular da HEC	22
Figura 05 – Estrutura molecular do poloxâmero	23
Figura 06 – Curvas DTA do baclofeno (A) e suas misturas binárias com amido (B), dióxido de silício coloidal (C), estearato de magnésio (D), hidroxietilcelulose (E) e hidroxipropilmetilcelulose (F) nas proporções de 2:1, 1:1 e 1:2 de IFA:excipiente	34
Figura 07 – Curvas DTA do baclofeno com as misturas binárias de lactose (A), manitol (B), poloxâmero (C) e talco (D) nas proporções de 2:1, 1:1 e 1:2 de IFA:excipiente	35
Figura 08 – Perfis de TG do baclofeno (A) e suas misturas binárias com amido (B), dióxido de silício coloidal (C), estearato de magnésio (D), hidroxietilcelulose (E) e hidroxipropilmetilcelulose (F) nas proporções de 2:1, 1:1 e 1:2 de IFA:excipiente	45
Figura 09 – Perfis de TG do baclofeno com as misturas binárias de lactose (A), manitol (B), Poloxâmero (C) e talco (D) nas proporções de 2:1, 1:1 e 1:2 de IFA:excipiente	46
Figura 10 – Espectro FTIR do baclofeno	51
Figura 11 – Espectro de FTIR das misturas binárias do baclofeno com amido (A), dióxido de silício coloidal (B), estearato de magnésio (C), hidroxietilcelulose (D), hidroxipropilmetilcelulose (E), lactose (F)	52
Figura 12 – Espectro de FTIR das misturas binárias do baclofeno com manitol (A), poloxâmero (B) e talco (C)	54
Figura 13 – Fotos dos granulados da F1, F2 e F3, respectivamente	57
Figura 14 – Espectro do baclofeno e dos excipientes	57
Figura 15 – Curva de calibração do método.	58
Figura 16 – Análise de regressão da curva de calibração.	59

Figura 17 – Fotos dos comprimidos da F1, F2 e F3, respectivamente	61
Figura 18 – Gráfico de dispersão do peso dos comprimidos da F1, F2 e F3	62
Figura 19 – Liberação in vitro dos comprimidos de baclofeno	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Dados DTA do baclofeno, excipientes e suas misturas binárias nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 (IFA:excipiente)	37-43
Tabela 02 – Dados TG do baclofeno, excipientes e suas misturas binárias nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 (IFA:excipiente)	47-49
Tabela 03 – Concentrações dos excipientes e IFA utilizados nas formulações	55
Tabela 04 – Dados das propriedades micromeríticas dos pós	55
Tabela 05 – Dados dos parâmetros de fluxo dos três granulados	56
Tabela 06 – Teste de análise de variância (ANOVA)	58
Tabela 07 – Dados da precisão intermediária	60
Tabela 08 – Valores da robustez do método analítico	60
Tabela 09 – Dados da exatidão do método analítico validado	61
Tabela 10 – Dados da dureza, friabilidade e peso médio das formulações	62
Tabela 11 – Uniformidade de conteúdo de F1, F2 e F3	63

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
2.1	Espasticidade	13
2.2	Baclofeno	14
2.2.1	<i>Propriedades Físico-Químicas.....</i>	<i>14</i>
2.2.2	<i>Farmacocinética.....</i>	<i>16</i>
2.2.3	<i>Mecanismo de Ação.....</i>	<i>17</i>
2.2.4	<i>Indicações Terapêuticas.....</i>	<i>18</i>
2.3	Comprimidos	19
2.3.1	<i>Comprimidos de Liberação Modificada</i>	<i>19</i>
2.3.1.1	<i>Hidroxietilcelulose</i>	<i>21</i>
2.3.1.2	<i>Poloxâmero ou Pluronic®</i>	<i>22</i>
3	OBJETIVOS	24
3.1	Objetivo geral	24
3.2	Objetivos específicos.....	24
4	METODOLOGIA	25
4.1	Estudo de compatibilidade	25
4.1.1	<i>Análise térmica.....</i>	<i>25</i>
4.1.2	<i>Espectroscopia no Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR).....</i>	<i>25</i>
4.2	Desenvolvimento das formulações	26
4.3	Avaliação de propriedades micromerítica	26
4.3.1	<i>Densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e índice de densificação</i>	<i>26</i>
4.3.2	<i>Ângulo de repouso e velocidade de fluxo do pó</i>	<i>27</i>
4.4	Granulação e obtenção dos comprimidos	27
4.5	Avaliação de propriedades físico-químicas.....	28
4.5.1	<i>Dureza.....</i>	<i>28</i>
4.5.2	<i>Friabilidade.....</i>	<i>28</i>
4.5.3	<i>Peso médio</i>	<i>28</i>
4.5.4	<i>Uniformidade de doses unitárias</i>	<i>28</i>
4.5.4.1	<i>Validação da metodologia analítica para quantificação do baclofeno</i>	<i>29</i>

4.5.5	<i>Desintegração</i>	30
4.6	Determinação do perfil de liberação <i>in vitro</i>	30
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
5.1	Estudo de Compatibilidade	32
5.1.1	<i>Análise Térmica</i>	32
5.1.1.1	<i>Análise Térmica Diferencial (DTA)</i>	32
5.1.1.2	<i>Termogravimetria (TG)</i>	43
5.1.2	<i>Espectroscopia do Infravermelho Médio com Transformada de Fourier</i>	49
5.2	Controle de qualidade dos pós e desenvolvimento da formulação	53
5.3	Validação da metodologia de quantificação do BAC por Ultravioleta/Visível ...	56
5.4	Avaliação das Propriedades Físico-Químicas dos comprimidos	60
5.4.1	<i>Uniformidade de conteúdo</i>	62
5.5	Determinação do perfil de liberação <i>in vitro</i>	62
6	CONCLUSÃO	65
	REFERÊNCIAS	66

1 INTRODUÇÃO

A espasticidade é causada pela lesão no neurônio motor superior e resulta no aumento do tônus muscular, dependente da velocidade, aumento do reflexo profundo e hiperexcitabilidade do reflexo de estiramento. Suas causas são diversas como acidente vascular cerebral (35%), esclerose múltipla (80%), tumores ou doenças neurodegenerativas no sistema nervoso central (SNC), lesão medular (40%), lesão cerebral traumática em adultos (50%), e paralisia cerebral (90%) em crianças (HOLTZ et al., 2017; LAPEYRE; KUKS; MEIJLER, 2010; LI, 2017).

Svensson e colaboradores (2014) estimaram que os custos com os cuidados médicos de pacientes que sofrem com espasticidade chegam a 114.293 euros por ano. Enquanto Raluy-Callado e colaboradores (2018) estimaram que os custos, no Reino Unido, com cuidados médicos de pacientes com AVC que desenvolveram espasticidade são pelo menos duas vezes maiores comparados com os pacientes que tiveram AVC sem espasticidade. Contudo, os gastos tendem a aumentar a depender da gravidade da espasticidade e da debilidade causada pela forma severa do distúrbio.

O baclofeno é a terapia medicamentosa de primeira escolha. É um relaxante do músculo esquelético central, um agonista GABA-B, e possui uma estreita janela de absorção no cólon do trato gastrointestinal (TGI). Estudos relevam biodisponibilidade de cerca de 75%, pouca metabolização hepática, sendo menos de 20% da dose oral, e uma curta meia-vida, que varia de duas a quatro horas, tornando necessária a administração de até oito comprimidos orais por dia (ARGAWAL et al., 2015; CHEVILLARD et al., 2018; ZEID et al., 2018).

Neste contexto, diferentes grupos de pesquisa vêm buscando estratégias tecnológicas para contornar essa desvantagem, sendo os comprimidos de liberação modificada a forma farmacêutica mais estudada (ABDELKADER; ABDALLA; SALEM, 2007; GANDE; RAO, 2011; JANARDHANA et al., 2013; JIVANI, R. R.; PATEL; JIVANI, N. P., 2009; RANPISE; KOLHE; RANADE, 2013; TRIVEDI et al., 2017).

À vista disso, os comprimidos de liberação prolongada fazem parte da classe das formulações de liberação modificada, isto é, formulações que diferem das convencionais, geralmente destinadas a liberação imediata. Assim, são adequados para Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) com meia-vida curta, como o baclofeno, pois permitem a diminuição da frequência de administração, além de promover mais conforto ao paciente e melhorar a adesão

ao tratamento. Ainda é possível a obtenção de concentração plasmática IFA uniforme, a qual evita picos de concentração fora da janela terapêutica, e, conseqüentemente, diminui os efeitos colaterais (KUMAR, et al., 2019; TIRUNAGARI et al., 2018; VENKATESWARLU et al., 2017).

Ademais, os comprimidos apresentam vantagens em relação às outras formas farmacêuticas por proporcionarem melhor precisão de dose unitária, possibilidade de mascarar sabores desagradáveis dos IFAs, além de serem reprodutíveis para escalonamento de produção industrial, características essas que resultam em menor custo final. Essas formulações apresentam maior estabilidade por apresentarem reduzida quantidade de água, diminuindo reações como oxidação e crescimento microbiológico que podem comprometer a atividade farmacológica do medicamento (ÇELIK, 2017; GUNDA; KUMAR, 2018; GUNDA et al., 2016).

Outro fator importante é a via de administração. A via oral constitui a rota mais utilizada para administração de medicamentos com finalidade de distribuição sistêmica, por ser de fácil acessibilidade fisiológica, por apresentar maior comodidade de administração e maior segurança, sendo o comprimido a forma farmacêutica mais utilizada (GRIFFIN et al., 2016; TIRUNAGARI et al., 2018).

O desenvolvimento racional consiste no planejamento de uma formulação que atenda aos objetivos da administração, como liberação em local adequado para absorção, permanência *in situ* para liberação satisfatória do IFA, a fim de garantir a biodisponibilidade apropriada, taxa de liberação, horário de administração e dose adequadas. Essas características são influenciadas pela interação entre ativo-excipientes e por suas propriedades físico-químicas (FARIA et al., 2019; TUCKER; DAS; STEWART, 2015).

O estudo de pré-formulação é uma etapa de suma importância no desenvolvimento racional de uma forma farmacêutica. As alterações tecnológicas, as quais as formulações são submetidas, podem resultar em perda da qualidade do produto. Assim, a avaliação da compatibilidade entre o IFA e todos os excipientes utilizados, através de técnicas termoanalíticas, objetiva demonstrar possíveis incompatibilidades físicas e químicas com intuito de estimar prováveis perdas de efetividade do IFA e danos na segurança do produto (BEZERRA et al., 2017; ROSASCO et al., 2018).

Portanto, esse estudo objetivou selecionar os excipientes através de técnicas termoanalíticas para avaliar as incompatibilidades e desenvolver racionalmente comprimidos de liberação modificada contendo baclofeno para tratamento da espasticidade.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Espasticidade

Os neurônios motores superiores são os nervos do Sistema Nervoso Central (SNC) responsáveis por conduzir os impulsos nervosos para o movimento. Devido a grande quantidade de áreas cobertas pelos neurônios motores, são frequentemente acometidos por lesões que desencadeiam sintomas característicos conhecidos como síndrome do neurônio motor, entre estes está a espasticidade (EMOS; AGARWAL, 2021; HUGOS, CAMERON, 2019; RYCHLIK et al., 2016). A espasticidade trata-se de um distúrbio nos sistemas sensorial e motor caracterizado por um aumento, intermitente ou permanente, dos reflexos de estiramentos tônico dependente de velocidade (LI, FRANCISCO; RYMER, 2017; WIETERS et al., 2021).

A espasticidade pode afetar a musculatura de qualquer parte do corpo, porém as extremidades superiores, como cotovelo, punho e ombros são mais comumente afetadas, enquanto os membros inferiores são afetados com menor frequência, usualmente envolvendo os adutores e rotadores internos do quadril, flexores planares do tornozelo, extensores e flexores do joelho (BAVIKATTE et al., 2021; PICELLI et al., 2019).

Além disso, pode levar semanas ou meses para ser desenvolvida após a lesão inicial ou ser desenvolvida rápida e gravemente, em casos de lesão medular. Os espasmos flexores e extensores, a diminuição abrupta do tônus após alta resistência muscular a um alongamento passivo, dor nas articulações, rigidez e fadiga muscular, as deformidades musculares e articulações compõem os sinais clínicos da espasticidade. Esta diminuição do movimento está relacionada com o aumento do risco de quedas e fraturas subsequentes, principalmente em pacientes idosos (BELOUSOV; CHEBERDA; BAIKOVA, 2019; WIETERS et al., 2021; SALAZAR et al., 2019).

As abordagens do tratamento para a espasticidade são dependentes das necessidades e dos objetivos de cada paciente. A combinação das terapias é indicada para melhor evolução do quadro. Os tratamentos não medicamentosos consistem em fisioterapia para melhorar alongamento e amplitude do movimento, enquanto os tratamentos medicamentosos podem incluir o baclofeno, o medicamento de escolha, benzodiazepínicos, gabapentina, dantroleno de sódio, tizanidina (RALUY-CALLADO et al., 2018; ERTZGAARD, 2018).

Ainda, aplicações da toxina botulínica em locais cuidadosamente selecionados reduzem o tônus em músculos com padrões de maior frequência ou intensidade de espasticidade e melhoram o movimento e amplitude (WEISE; WEISE; NAUMANN, 2019). No entanto tem duração em média de 6 meses devido a plasticidade neuronal que é capaz de produzir novas terminações nervosas no local (JACINTO et al., 2020; YI et al., 2020). Em alguns casos, o tratamento cirúrgico pode ser indicado. Nos casos graves de espasticidade é indicado a Terapia Intratecal com o Baclofeno (TIB), que consiste em uma bomba introduzida cirurgicamente no abdômen do paciente que irá fornecer o baclofeno diretamente no líquido cefalorraquidiano (LAKE; SHAH, 2019; BUIZER et al., 2018)

2.2 Baclofeno

O baclofeno, o ácido 4-Amino-3-(4-clorofenil)butírico, sintetizado pelo químico Suíço Heinrich Keberle em 1962, é o primeiro análogo estrutural sintético do Ácido gamma-aminobutírico (GABA). Apesar de ter sido sintetizado para o tratamento de epilepsia, apresentou baixa efetividade (ROMITO et al., 2021) mas foi aprovado em 1977 pelo Food and Drug Administration (FDA) como redutor da espasticidade, na forma de comprimidos orais.

O baclofeno age como relaxante do músculo esquelético central e possui ainda atividade analgésica. Estudos recentes mostram que o baclofeno tem inibido a autoadministração de álcool, cocaína e alguns opioides em ratos, além disso, tem sido investigado sua eficácia no tratamento da dependência de álcool em humanos (DURANT et al., 2018; FAROKHNIYA et al 2018; PIERCE et al., 2018; MORLEY et al., 2018; PIGNON et al., 2017).

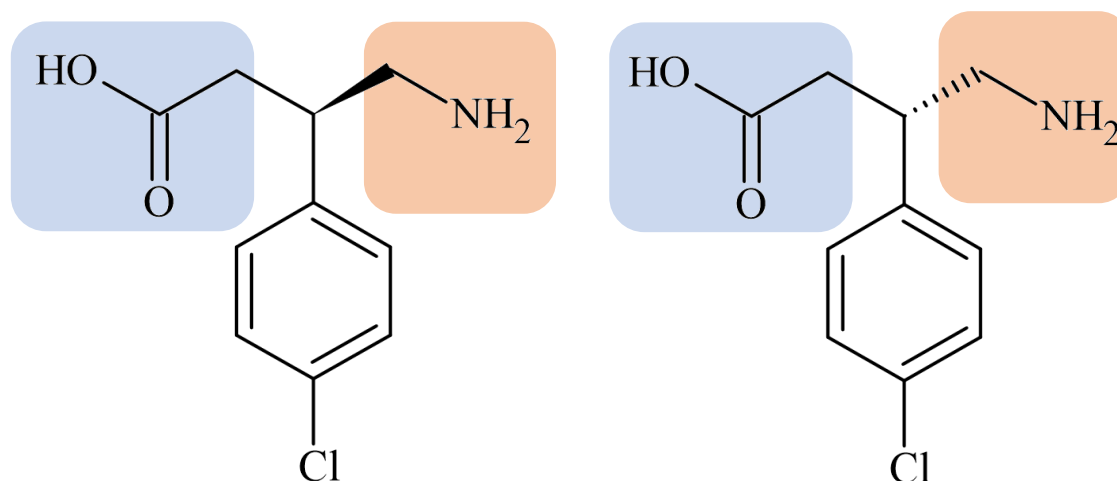
2.2.1 Propriedades Físico-Químicas

Baclofeno se apresenta como um pó cristalino branco e inodoro, sendo anfotérico em condições fisiológicas. Sua fórmula empírica é $C_{10}H_{12}ClNO_2$ e possui peso molecular de 213,66 g mol⁻¹ (RAMESH; SUMAN; REDDY, 2017). O IFA tem um biodisponibilidade geral entre 70 e 85% e sua absorção ocorre na faixa de pH 1-4. Ainda, possui um pKa de 3,89 e 9,79, referente, respectivamente, aos grupos carboxila e amino (KENT; PARK; LINDSLEY, 2020). É completamente insolúvel em clorofórmio e ligeiramente solúvel em água e etanol.

Este IFA possui dois enantiômeros ativos, S-(+)-baclofen e R-(-)-baclofen (Figura 01). Estudos farmacológicos sugeriram que o R-baclofeno é cerca de cem vezes mais ativo que S-

baclofeno (RAMESH; SUMAN; REDDY, 2017; OLPE et al., 1978) porém está relacionado a efeitos adversos, por esse motivo o baclofeno racêmico é utilizado para fins terapêuticos (ZHU; NEIRINCK, 2003; CHIANG; CHANG; WHANG, 2001).

Figura 01 – Estrutura química dos isômeros R (+) (a) e S (-) (b) do baclofeno.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Legenda: Grupos ácido carboxílicos destacados em azul e grupos amino destacados em laranja.

Como produtos de sua rota de síntese ou durante seu armazenamento pode ocorrer um processo de degradação do baclofeno pode dar origem a impurezas, como o 4-(4-clorofenil)-2-pirrolidinonapirrolidione (IMA) e ácido 5-Amino-3-(4-clofofenil)-5-oxopentanóico (IMB), ambos apresentam elevada toxicidade para o ser humano, sendo necessário a dosagem dessas impurezas através de metodologia específica (ELAGAWANY et al., 2019; FELLUGA et al., 2005; SITARAM et al., 1997).

Além disso, o baclofeno é estável em temperaturas de até 50 °C, no estado sólido. Sua decomposição inicia-se a partir de 160 °C. O baclofeno possui três polimorfos (A, B e C), sendo que o A possui maior estabilidade térmica com seu ponto de fusão em cerca de 200 °C, enquanto o cristal B possui ponto de fusão em torno de 185 °C e o C possui ponto fusão em cerca de 199 °C (COUVRAT et al., 2021). Conforme descrito no Merck Index (O'NEIL, 2006), a fusão do baclofeno ocorre entre 206-208 °C.

2.2.2 *Farmacocinética*

O uso do baclofeno na clínica médica ainda é limitado, devido às suas limitações farmacocinéticas. O racemato de baclofeno foi criado com o intuito de obter-se um análogo do GABA mais lipofílico, capaz de penetrar a barreira hematoencefálica. No entanto, sua lipofilicidade ainda é muito baixa ($\log D = 0,96$) e sua entrada nos compartimentos cerebrais depende de mecanismos de difusão ativa (LEISEN et al., 2003; PALLA et al., 2018).

A distribuição do baclofeno é limitada devido ao efluxo acentuado pela barreira hematoencefálica (BHE), por meio de um sistema de transporte de ânions orgânicos sensíveis a probenecidas. O efluxo de baclofeno acontece a uma taxa 40 vezes mais rápida do que o influxo, o que impede a distribuição eficiente no cérebro e, subsequentemente, seu local de ação na medula espinhal (EVENSETH; GABRIELSEN; SYLTE, 2020; LAL et al., 2009; KENT; PARK; LINDSLEY, 2020).

A dose terapêutica oral para adultos deve ser ajustada entre 15-80 mg / dia, doses mais elevadas podem causar complicações significativas (JUNAID; BANGA, 2022). Dukova, Krasnov e Efremov (2015) relatam que em situação de overdose o baclofeno atingiu concentrações tóxicas entre 1,1 e 3,5 mg L⁻¹ no soro sanguíneo.

Após administração oral, o baclofeno é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, aproximadamente 30% ligado às proteínas plasmáticas (ALBRIGHT, 1996). A administração oral de baclofeno racêmico radiomarcado atinge uma biodisponibilidade de 70-85% com uma meia-vida observada de duas a quatro horas e possui pequeno volume de distribuição de 0,7 L Kg⁻¹ (AGARWAL et al., 2015; CHEVILLARD et al., 2018).

A biotransformação hepática do baclofeno é baixa, com detecção de 69-85% eliminado pelos rins, e inalterado na urina (OSTOVAN; GHAEDI; ARABI, 2018). Cerca de 15% de cada dose é transformada no fígado por desaminação oxidativa no metabólito inativo ácido β -(4-clorofenil)- γ -hidroxibutírico. Curiosamente, esse modo de metabolismo é enantiossetivo, só é observado com S-baclofeno, e pode ser mediada por citocromo P-450 e pela monoamina oxidase (SANCHEZ-PONCE; WANG; LU, 2012). Aproximadamente 70% a 85% é eliminada pelos rins por filtração glomerular sem reabsorção tubular significativa, por essa razão os pacientes com função renal diminuída ou ausente tem risco de desenvolver quadros de toxicidade pelo baclofeno (ALBRIGHT, 1996; OSTOVAN; GHAEDI; ARABI, 2018)

Ademais, para manter uma concentração plasmática ideal de baclofeno é preciso administrá-lo três a quatro vezes ao dia, uma posologia que pode dificultar a adesão pelo

paciente, pois pode causar tolerância ao medicamento e resultar em efeitos colaterais e adversos, tais como sonolência, fraqueza, tontura, cansaço, dor de cabeça, convulsões, náuseas, vômitos, sangue baixo pressão, constipação, confusão, depressão respiratória, insônia e aumento da frequência urinária ou urinária retenção (ABDELKADER; ABDALLA; SALEM, 2007).

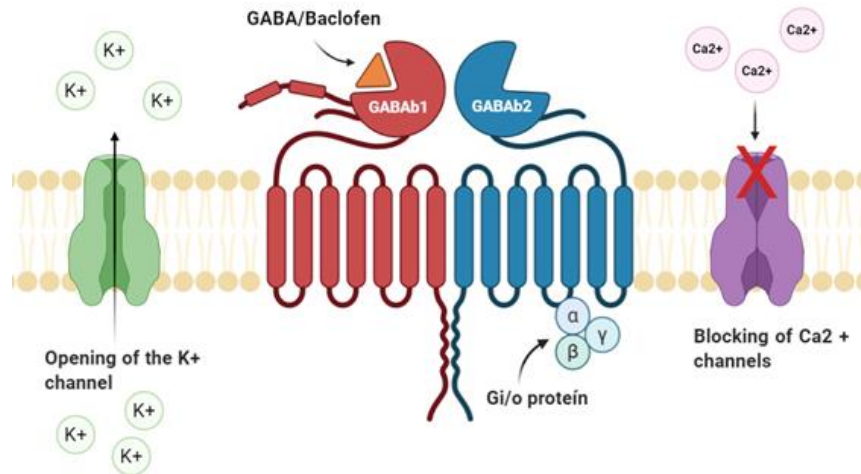
2.2.3 Mecanismo de Ação

O baclofeno foi originalmente desenvolvido como um derivado do ácido γ -aminobutírico (GABA), o neurotransmissor inibitório mais abundante presente no cérebro e mais estudado dos últimos anos. Na fenda sináptica encontram-se duas classes diferentes de receptores gabaérgicos, GABA-A e GABA-B. Os receptores GABA-A são canais iônicos controlados por ligante que medeiam respostas em milissegundos, enquanto os receptores GABA-B metabotrópicos são acoplados à proteína G que medeiam respostas lentas (AGABIO et al., 2016; SHAYE et al., 2021.), sendo o baclofeno um agonista do receptor GABA-B.

Os receptores GABA-B estão localizados em várias regiões do cérebro, como cerebelo, córtex, hipotálamo e hipocampo, e na medula espinhal (CHEVILLARD et al., 2018; WOLF et al., 2018). Esses receptores estão envolvidos na regulação de diversos neurotransmissores – como serotonina, dopamina, glutamato e noradrenalina – memória e outras funções cognitivas (AGABIO et al., 2021).

Embora o mecanismo de ação do baclofeno não seja completamente esclarecido, sabe-se que este atua por meio da hiperpolarização de neurônios motores pré-sinápticos, inibindo os reflexos monossinápticos e polissinápticos, o que resulta em tônus muscular reduzido culminando na redução da frequência, intensidade e duração dos espasmos musculares (KAKAEI; KHAMENEH, 2018; WOLF et al., 2018).

Figura 02 – Estrutura do receptor GABA_B, destacando o sítio de ligação ortostérico do GABA e seu mecanismo intracelular.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

De acordo com Kent, Park e Lindsley (2020) os receptores GABA-B (Figura 02) atuam tanto pré quanto pós-sinápticamente. Os receptores GABA-B pré-sinápticos, atuam pela via de sinalização da proteína Gi/o, inibindo os canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem, hiperpolarizando a membrana e conseqüentemente impedindo a liberação de neurotransmissores (NIETO et al., 2021). Os receptores GABA-B pós-sinápticos, também por meio da sinalização Gi/o, promovem hiperpolarização neuronal através do aumento no efluxo de K⁺ pela abertura dos canais de potássio, bloqueando a propagação do potencial de ação pós-sináptico e a liberação de neurotransmissores (ALBRIGHT, 1996; KAUPMANN et al., 1997).

2.2.4 Indicações Terapêuticas

Embora o baclofeno tenha sido aprovado pela FDA como relaxante central para ser usado no tratamento da espasticidade, os seus usos *off-label* são diversos. Vários estudos mostraram que o baclofeno foi capaz de reduzir os efeitos de recompensa da cocaína, morfina, heroína, nicotina e do álcool em animais e em alguns estudos com humanos (DE BEAUREPAIRE et al., 2019; FADDA et al., 2003; SHOPTAW et al., 2003; KAHN et al., 2009).

Usualmente o tratamento para dependência de álcool utiliza dissulfiram, naltrexona e acamprosato, mas nos últimos anos o baclofeno tem sido utilizado para auxiliar o tratamento (AGABIO, et al., 2021; DE BEAUREPAIR, 2014; PASTOR; JONES; CURRY, 2018; RIGAL

et al., 2012). O baclofeno demonstrou ser capaz de atenuar os efeitos da abstinência do álcool suprimindo o consumo e diminuindo os efeitos da privação de álcool, em alguns estudos (COLOMBO et al., 2002). Embora algumas pesquisas não confirmaram o efeito do IFA em diminuir o consumo do álcool em humanos (BERAHA et al., 2016; BSCHOR et al., 2018; PIERCE et al., 2018; REYNAUD et al., 2017; ROSE; JONES, 2018).

O baclofeno tem sido administrado em doses mais elevadas que comumente são utilizadas no tratamento da espasticidade. No tratamento da espasticidade, as doses podem chegar, em casos mais graves, a 120 mg por dia, enquanto o uso no tratamento da dependência do álcool podem ultrapassar as 300 mg/d (GARBUIT et al., 2021). A agência de regulamentação da França, a *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* (ANSM), recomenda que a dose para o tratamento da dependência de álcool não ultrapassasse os 300 mg/d, devido a altas doses do baclofeno estarem associadas a maiores incidências de efeitos adversos (ROLLAND; AUFFRET; FRANCIOTTO, 2016).

2.3 Comprimidos

Os comprimidos estão dentro da classificação de formas farmacêuticas sólidas, juntamente com as cápsulas, pós, grânulos, drágeas. Os comprimidos são definidos como preparações sólidas obtidas a partir da compressão de princípios ativos secos com ou sem adjuvantes, seja por compressão direta dos pós ou por granulação via úmida ou via seca. Ainda, os comprimidos são amplamente administrados via oral, mas podem ser destinados a administração sublingual, retal e vaginal (DARJI et al., 2018).

Entre suas vantagens estão o baixo custo de produção, ótimo escalonamento de produção, melhor estabilidade físico-química e microbológica, quando comparado com preparações líquidas e semi-sólidas, praticidade na administração da dose, longo tempo de prateleira, capacidade de mascarar sabores desagradáveis (ABACI et al., 2021; AGARWAL; PRAKHAR; SEMIMUL, 2018). Uma de suas desvantagens é a impossibilidade de ajuste de dose a ser administrada após produzido o comprimido, visto que cada comprimido possui uma dose fixa.

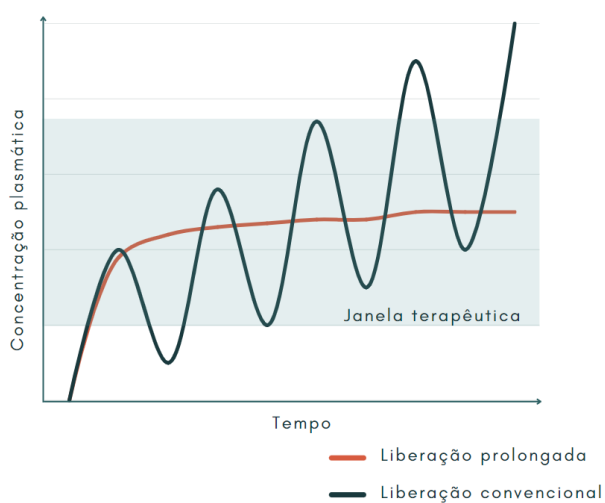
2.3.1 Comprimidos de Liberação Modificada

Os comprimidos, quanto ao seu tipo de liberação, podem ser divididos entre os de liberação convencional, os quais liberam todo o IFA em menos de trinta minutos, e os de liberação modificada, os quais alteram o padrão de liberação do IFA, retardando ou prolongando sua liberação.

Embora os comprimidos sejam predominantemente destinados a liberação imediata, esse tipo de liberação convencional apresenta a desvantagem de não ser capaz de manter a concentração plasmática do IFA dentro da janela terapêutica e requerer repetidas administrações do medicamento (BLICHARSKI et al., 2019). Isso gera elevada flutuação dos níveis do fármaco no sangue, como mostrado na Figura 03, e essa elevação inicial da concentração pode aumentar a incidência de efeitos adversos ou até mesmo atingir a concentração tóxica (AL-HASHIMI et al., 2018; GUJRAL et al., 2018).

Nesse contexto, comprimidos de liberação prolongada visam reduzir a flutuação de concentração do fármaco ou do seu metabólito da circulação sanguínea e nos tecidos, manter a concentração dentro da janela terapêutica, diminuir a frequência de administração e melhorar a adesão do paciente ao tratamento (DAS; PRAKASH, 2021; NAGARGOJE; RACHH, 2021). No entanto, esse modo de liberação não é indicado para medicamentos muito potentes, de altas doses, de longa meia-vida, com absorção irregular no TGI (DE HAAN; LERK, 1984).

Figura 03 – Comparação da concentração plasmática entre formas farmacêuticas de liberação convencional e liberação prolongada.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Para modificar a liberação de uma forma farmacêutica são utilizadas matrizes poliméricas nas quais o IFA fica disperso ou dissolvido. O polímero ideal deve ser inerte aos tecidos biológicos, atóxico, de fácil síntese e administração, biocompatível, biodegradável e deve propiciar uma boa ligação com o IFA. Os polímeros mais utilizados nesses sistemas são os polímeros hidrofílico, como alginato de sódio, hidroxilpropilmetilcelulose (HPMC), hidroxilpropilcelulose (HPC), hidroxietilcelulose (HEC), e hidrofóbicos, como cloreto de polivinila, polietileno, etilcelulose (ALMEIDA et al., 2019; THOMBRE; AHER; SHIMPI, 2020).

Os comprimidos de matrizes hidrofóbicas possuem a capacidade de modificar a liberação de um IFA que está disperso na sua estrutura de rede tubular. Os polímeros hidrofóbicos são inertes e insolúveis nos fluidos biológicos do TGI. O IFA sofre difusão pelos poros dos canais da matriz polimérica compactada, devido a isso a sua taxa de liberação depende da entrada de líquido na matriz e pode ser alterada pela modificação do tamanho dos poros da matriz (MEHTA; KEERTHY; YADAV, 2021; NAUTYAL; GUPTA, 2020). Os comprimidos de matrizes hidrofílicas, por sua vez, são amplamente utilizados na indústria para modificar a liberação do IFA e a liberação desse sistema depende da hidratação da matriz (TIMMINS et al., 2016; YAHOUUM; LEFNAOUI; MOULAI-MOSTEFA, 2020).

Ainda, polímeros hidrofóbicos ou anfifílicos são utilizados em conjunto com polímeros hidrofílicos, formando blendas poliméricas, para estender ainda mais a liberação do IFA devido a capacidade da porção hidrofóbica formar um revestimento de superfície e reduzir a molhabilidade da formulação, diminuindo a velocidade de dissolução (ARSHAD et al., 2021; PRAKHAR; SEMIMUL, 2018; WANG et al., 2021).

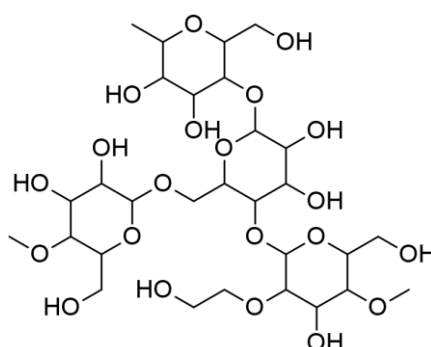
2.3.1.1 Hidroxietilcelulose

A hidroxietilcelulose é obtida a partir do polímero natural de maior abundância, a celulose. Trata-se de um éter não iônico mais solúvel em água que a celulose devido aos diversos radicais -OH na sua estrutura. Apresenta-se como um pó levemente amarelado, inodoro e incolor, de baixo custo, biocompatível, biodegradável, não-tóxico e hidrofílico. É solúvel tanto em água fria quanto na água quente, porém é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos (NOREEN et al., 2020; SHOAIB et al., 2021).

Pode ser obtido por uma reação entre o óxido de etileno e celulose alcalina, em que o átomo de hidrogênio da celulose é substituído pelo grupo hidroxietila, dando origem a

grupamentos hidroxilas reativas. Para cada monomero da celulose, a HEC adiciona três radicais -OH reativos (BHALADHARE; DAS, 2022; TRIVEDI et al., 2015; ZAINAL, et al., 2021). Devido a isso, a HEC permite a modificação na sua estrutura para obtenção de novos compostos com propriedades físico-químicas desejáveis para os mais diversos usos (FARHADIAN et al., 2021; WANG et al., 2021; ZIA et al., 2021).

Figura 04 – Estrutura molecular da HEC.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

A HEC é amplamente utilizada na indústria farmacêutica como agente espessante, estabilizador, revestimento, agente gelificante, formador de filme, agente dispersante, na produção de géis, emulsões, nanofibras, microesferas, cosméticos e matriz de comprimidos de liberação modificada (LIU et al., 2021; RISALITI et al., 2021; ZAKI et al., 2021; KOZLOWSKA; STACHOWIAK; SIONKOWSKA, 2018).

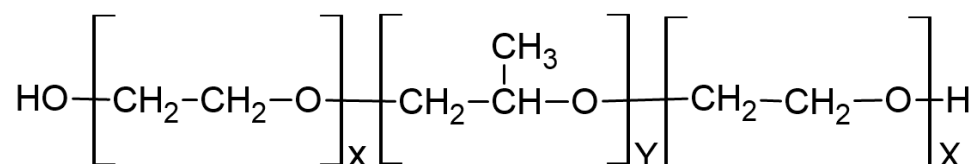
A HEC é bastante utilizada para prolongamento da liberação de fármacos em comprimidos, juntamente com outros polímeros como HPMC, Carbopol 974P, PVP, entre outros. No estudo realizado por Rojewska e colaboradores (2019), mostrou que a adição da HEC em uma blenda polimérica com carbopol e Kollidon[®] aumentou a propriedade de sorção e molhabilidade devido à alta hidrofiliabilidade do polímero.

2.3.1.2 Poloxâmero ou Pluronic[®]

Poloxâmeros ou Pluronic[®] são uma classe de copolímeros tribloco composto de poli(óxido de etileno)-b-poli(óxido de propileno)-b-poli(óxido de etileno) (PEO-PPO-PEO) (DA SILVA et al., 2021). A porção de óxido de polietileno (PEO) é polar, conferindo característica hidrofílica, enquanto a porção do óxido de polipropileno (PPO) é não polar e confere característica hidrofóbica ao polímero. Devido à sua estrutura, eles são compostos

anfílicos e sua propriedade tensoativa permite a aplicação em diversas áreas da indústria farmacêutica e de materiais (SHRIKY et al., 2022; ZARRITAJ et al., 2020; KUSHAN; SENSES, 2021).

Figura 05 – Estrutura molecular do poloxâmero



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Legenda: “x” refere-se ao comprimento de PEO e “y” ao comprimentos de PPO.

Existe uma enorme variedade de poloxâmeros disponíveis, diferindo na proporção de PEO e PPO e tamanho e peso molecular do polímero. Essa diferenciação permite a modificação das propriedades hidrofílicas-lipofílicas, no qual o valor do Equilíbrio Hidrófilo Lipófilo (EHL) do poloxâmero pode variar entre 18 e 23 (AKASH; REHMAN; CHEN, 2014; RUSSO; VILLA, 2019).

Os polímeros anfílicos, como o poloxamero, são uma alternativa promissora para alcançar a liberação controlada, devido a capacidade de ampliar as aplicações para moléculas de drogas solúveis em água e insolúveis. Podem ser usados como emulsificante, estabilizador, solubilizante, na modificação da superfície de polímeros hidrofóbicos. Sua propriedade anfipática atribui ao polímero a capacidade de interagir com membranas biológicas, permite a formação de geis termossensíveis, devido a formação de micelas, e possui capacidade mucoadesiva. É um polímero seguro, atóxico, biocompatível, utilizado em sistemas de liberação de fármacos para administração oral, tópica e parenteral (ARAFAT; SARFRAZ; ABURUZ, 2021; GIULIANO et al., 2019; MANSURI et al., 2016; MOURA et al., 2019).

Estudos vêm sendo realizados com o poloxamer como matriz de comprimidos de liberação modificada, utilizado sozinho ou em associação com outros polímeros (AL HANBALI et al., 2018; CHAIYA; PHAECHAMUD, 2022; LEE et al., 2008). Foi observado que o poloxâmero com o tamanho reduzido de partícula é mais adequado para a compressão direta comparado às partículas maiores que 50 µm. Além disso, a combinação do poloxamero com o hidroxipropilmetilcelulose foi eficiente em reduzir o tempo de liberação do fármaco, devido às ligações de hidrogênio formadas entre esses dois polímeros (GONZALES; GHALY, 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver comprimidos de liberação modificada com o baclofeno para tratamento de espasticidade.

3.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos são:

- a) realizar estudo de compatibilidade entre os excipientes farmacêuticos e o IFA através de técnicas termoanalíticas;
- b) selecionar os excipientes, de acordo com o estudo de compatibilidade, para compor as formulações;
- c) definir possíveis formulações de pós com diferentes concentrações de excipientes;
- d) avaliar propriedades de compressibilidade das diferentes formulações;
- e) obter os comprimidos por compressão direta;
- f) validar a metodologia de quantificação do baclofeno por Espectroscopia Ultravioleta-Visível;
- g) realizar avaliação dos parâmetros físico-químicos de controle da qualidade;
- h) determinar o perfil de liberação *in vitro* das formulações

4 METODOLOGIA

4.1 Estudo de compatibilidade

O estudo de compatibilidade foi utilizado no desenvolvimento de comprimidos de liberação modificada, e utilizando um sistema de misturas binárias que tem por objetivo apontar eventuais incompatibilidades que possam surgir entre o IFA e os excipientes, os quais foram utilizados na sua formulação. As misturas foram preparadas nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1, utilizando os excipientes que cumprem os papéis funcionais de lubrificante, aglutinante, diluente e formação da matriz de liberação modificada. Foram utilizadas as técnicas de análise: análise térmica diferencial, termogravimetria e espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier.

4.1.1 *Análise térmica*

As curvas de análise térmica diferencial (DTA) foram obtidas em um analisador térmico (Shimadzu[®], Japão) utilizando porta amostra de alumínio, sob uma atmosfera de nitrogênio, com fluxo de 50 mL min⁻¹. A programação utilizada foi de 25 até 400 °C, com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹. Como padrão de calibração do equipamento foi utilizado o Índio, que apresenta ponto de fusão de 156,6 °C. Através do *software* da TASYs da Shimadzu[®] os dados foram analisados.

As curvas termogravimétricas (TG) foram obtidas num analisador térmico (Shimadzu[®], Japão) com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ de 25 até temperatura de 900 °C, em uma atmosfera de ar sintético com fluxo constante de 10 mL min⁻¹. A massa utilizada foi de 8 ± 0,5 mg, a qual foi acondicionada em um porta amostra de alumina. Os dados foram analisados usando o *software* da TASYs Shimadzu[®].

4.1.2 *Espectroscopia no Infravermelho Médio com Transformada de Fourier (FTIR)*

Os espectros FTIR das amostras foram obtidos em um espectrômetro de infravermelho (Spectrum 400 Perkin Elmer, Waltham, Massachussets, EUA), utilizando-se pastilhas de brometo de potássio (KBr), varredura na faixa de 4000 a 650 cm⁻¹, com resolução de 4 cm⁻¹,

0,20 cm s⁻¹ de velocidade de varredura, 16 varreduras por amostra. Para a análise de dados foi utilizado o *software* Origin[®] (versão 8.5).

4.2 Desenvolvimento das formulações

Foram avaliados, com base nas categorias funcionais, diferentes excipientes que desempenham funções farmacotécnicas como lubrificante, aglutinante, diluente e formador matriz de liberação modificada, necessárias para o desenvolvimento do comprimido.

4.3 Avaliação de propriedades micromerítica

4.3.1 Densidade bruta e de compactação, fator de Hausner, índice de Carr e índice de densificação

Foram pesados dez gramas de cada formulação sendo transferidos para a proveta de 50 mL, determinando assim o volume bruto. A densidade de compactação foi avaliada submetendo a proveta a sucessivas quedas de 10, 500 e 1250 vezes, a fim de determinar, respectivamente, os volumes V_{10} , V_{500} e V_{1250} . Quando houve necessidade, o teste continuou em séries de 1250 quedas, concluindo apenas quando a diferença entre duas leituras subsequentes for inferior a 0,1 mL, obtendo-se o volume de compactação.

A partir dos valores obtidos foram calculadas a densidade bruta, Equação 1, densidade de compactação, Equação 2, fator de Hausner, Equação 3, índice de densificação, Equação 4, índice de Carr ou índice de compressibilidade, Equação 5, demonstrados a seguir:

$$DB=m/VB \quad (1)$$

$$DC=m/VC \quad (2)$$

$$FH=DC/DB \quad (3)$$

$$ID=V_{10} - V_{500} \quad (4)$$

$$IC=[(DC-DB)/DC] \times 100 \quad (5)$$

Onde m = massa da amostra, VB = volume bruto, VC = volume de compactação, DB = densidade bruta, DC = densidade de compactação, FH = fator de Hausner, ID = Índice de densificação e IC = índice de compactação.

4.3.2 *Ângulo de repouso e velocidade de fluxo do pó*

A determinação do ângulo de repouso estático é utilizada para avaliação da capacidade de escoamento da formulação. Desta forma, dez gramas do pó de cada formulação foram vertidos em um funil fixado na altura de 250 mm (ALMEIDA, 2019), observando a formação de um cone sobre um papel milimetrado, e sua altura e diâmetro medidos com o auxílio de um paquímetro digital.

A tangente do ângulo de repouso foi calculada pela razão entre a altura e o raio da base do cone obtido, como demonstrado na Equação 6. O tempo de escoamento foi medido em segundos, utilizando um cronômetro. As medidas foram realizadas em triplicatas e obtida a média destas determinações. O ângulo de repouso foi obtido calculando o Arctan da tangente.

$$\operatorname{tg}\alpha = h/r \quad (6)$$

Onde $\operatorname{tg} \alpha$ = tangente do ângulo, h = altura e r = raio.

4.4 **Granulação e obtenção dos comprimidos**

Foi utilizada uma solução de álcool à 70% (v/v) para umidificar cada formulação e em seguida a massa úmida foi passada por um tamis para obter os granulados. Os granulados obtidos foram secos em uma estufa de circulação de ar a 30 °C por duas horas. Após esse período, os granulados secos foram submetidos ao tamis de malha com 8 fios por centímetro, para uniformizar o tamanho dos grânulos para obtenção de comprimidos com peso médio de 270 mg, conforme descrito por Prista, Alves e Morgado (2003). Por fim, o lubrificante foi adicionado aos grânulos e então misturados durante 05 minutos.

Utilizando de uma compressora de bancada (Lemaq Monopress LM⁻¹, Brasil) foi possível a obtenção de um lote de 200 comprimidos de cada formulação, os quais, durante a compressão, foram monitorados pelos seguintes ensaios: peso médio, dureza e friabilidade. As

análises foram realizadas no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) e no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF) da UEPB.

4.5 Avaliação de propriedades físico-químicas

4.5.1 Dureza

Para a avaliação da dureza foram utilizados dez comprimidos e um durômetro digital 298/DGP (Ethik Technology – Nova Ética, Brasil). A dureza foi calculada baseada da média obtida das dez leituras, de acordo com especificações da Farmacopeia Brasileira (FARMACOPEIA..., 2019).

4.5.2 Friabilidade

A friabilidade foi avaliada utilizando uma amostra de vinte comprimidos, que foram pesados antes e depois de serem submetidos a rotação de 25 rpm, durante 4 minutos, no friabilômetro (Modelo 300 - Ethik Technology – Nova Ética, Brasil). A média da variação de peso foi calculada a pela diferença entre o peso final e inicial da amostra, conforme preconizado na Farmacopeia Brasileira (FARMACOPEIA..., 2019).

4.5.3 Peso médio

Para realização deste ensaio, foram pesados vinte comprimidos individualmente e calculado o peso médio, de acordo com as especificações presentes na Farmacopeia Brasileira (FARMACOPEIA..., 2019).

4.5.4 Uniformidade de doses unitárias

A uniformidade de doses unitárias foi realizada pelo método de Variação de Peso, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira para comprimidos não revestidos. Dez comprimidos de cada formulação foram individualmente pesados e triturados com auxílio de grau e pistilo, em seguida foram solubilizados com tampão fosfato pH 6,8 e transferido para

um balão volumétrico de 100 mL. A solução foi homogeneizada por banho de ultrassom durante 20 min antes de ser completada até a marca usando o mesmo solvente. As alíquotas retiradas para diluição para atingir a faixa de concentração de trabalho – determinada na validação – foram filtradas utilizando um filtro de seringa de membrana de 0,45 µm.

4.5.4.1 Validação da metodologia analítica para quantificação do baclofeno

A validação do método analítico de Espectrofotometria no Ultravioleta-Visível para quantificação do baclofeno foi realizada de acordo com o disposto na RDC 166 da Anvisa (BRASIL, 2017) e seguiu os parâmetros de seletividade, linearidade, precisão, limite de detecção, limite de quantificação, exatidão e robustez. Foi utilizado o espectrofotômetro UV-Vis (Shimadzu, UV-1900, Japão), no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF) da UEPB.

Foi preparada a solução de tampão fosfato pH 6,4 de acordo com a metodologia da Anvisa, que foi confirmado o pH da solução com auxílio de um pHmetro digital (MS TECNOPON Instrumentação mPA210, Brasil). Em seguida obtida uma solução de concentração de 50 µg/mL do BAC, sendo essa a solução mãe.

Prosseguiu-se com a varredura espectrofotométrica na região do UV-Vis na faixa de comprimento de onda de 200 a 800 nm para obter o comprimento de onda do pico característico do baclofeno, utilizando a solução de BAC na concentração de 15 µg/ml, obtida a partir da solução mãe. A seletividade do método foi determinada através da comparação dos espectros do BAC e dos excipientes contidos no comprimido com intuito de observar a banda de absorbância característica do BAC.

A linearidade do método foi obtida a partir da construção da curva de calibração com 09 concentrações (5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25 µg/mL) em triplicata, obtidas a partir da solução mãe e diluídas com o tampão fosfato. Os resultados foram tratados estatisticamente com a equação da reta obtida através da regressão linear pelo método dos mínimos quadrados e avaliada pela análise de variância (ANOVA).

Foram determinados os limites de detecção e quantificação utilizando o desvio padrão do intercepto com o eixo Y e a inclinação da curva analítica. O desvio padrão do intercepto com o eixo Y foi obtido através do desvio padrão de dez leituras do branco obtidas durante a obtenção da curva de calibração e a inclinação da curva analítica foi obtida através da equação da reta resultante da curva de calibração.

A robustez foi avaliada em triplicata variando o pH da solução, avaliando pH de 1,2 e 8,0, e a temperatura, nas temperaturas de 25 e 37 °C. A precisão foi observada através da leitura da solução na concentração de 15 µg/mL em sextuplicata. A precisão intermediária foi realizada em dias diferentes por analistas distintos, sendo analisada com o coeficiente de variação com nível de significância menor que 5%.

A exatidão foi verificada por meio da leitura de três níveis de concentração – 5 µg/mL, 10 µg/mL e 25 µg/mL – em triplicata para cada nível, e foi calculada de acordo com a Equação 7.

$$E = \frac{\text{Concentração experimental}}{\text{Concentração teórica}} \times 100 \quad (7)$$

4.5.5 Desintegração

No teste de desintegração foram utilizados seis comprimidos de cada formulação, os quais foram depositados em um cesto de seis tubos e sobre cada um deles um disco de acrílico foi colocado. O cesto foi sequencialmente imerso em água purificada a 37 °C. Durante o teste, foi observada a integridade dos comprimidos, com o registro do tempo gasto para a completa desintegração. Os resultados foram calculados pela média do tempo de desintegração de seis determinações (FARMACOPEIA..., 2019).

4.6 Determinação do perfil de liberação *in vitro*

O ensaio de liberação foi realizado utilizando um dissolutor (Nova Ética – modelo 299, Brasil), com aparato de pás. O teste teve duração de dez horas, sendo as duas primeiras horas em meio ácido, mimetizando as condições de pH do estômago, e as oito horas restantes em meio tampão pH 6,8 mimetizando as condições de pH do intestino.

Inicialmente, os comprimidos foram adicionados a 750 mL de ácido clorídrico a 0,063 mol/L com pH 1,2 durante as primeiras duas horas. Após esse tempo foi adicionado 220 mL de tampão fosfato pH 8,0, previamente aquecido a 37±0,5 °C, e ajustado o pH com hidróxido de potássio a 10 mol/L para resultar em um pH de 6,8. Após o ajuste, foi adicionada a quantidade suficiente do tampão fosfato para completar a adição final de 250 mL do novo meio.

As amostras foram mantidas sob agitação de 75 rpm e temperatura de 37±0,5 °C. O ensaio teve duração de dez horas, sendo retiradas alíquotas de 3 mL nos tempos de 0,25, 0,5, 1, 2, 4,

6, 8 e 10 horas, e sendo adicionado a mesma quantidade do meio a cada retirada. As alíquotas retiradas foram filtradas utilizando um filtro de seringa de membrana de 0,45 μm . O teste foi realizado em triplicata para cada formulação e as alíquotas foram quantificadas por UV-Vis conforme o método validado e descrito na sessão 4.5.4.1.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Estudo de Compatibilidade

5.1.1 Análise Térmica

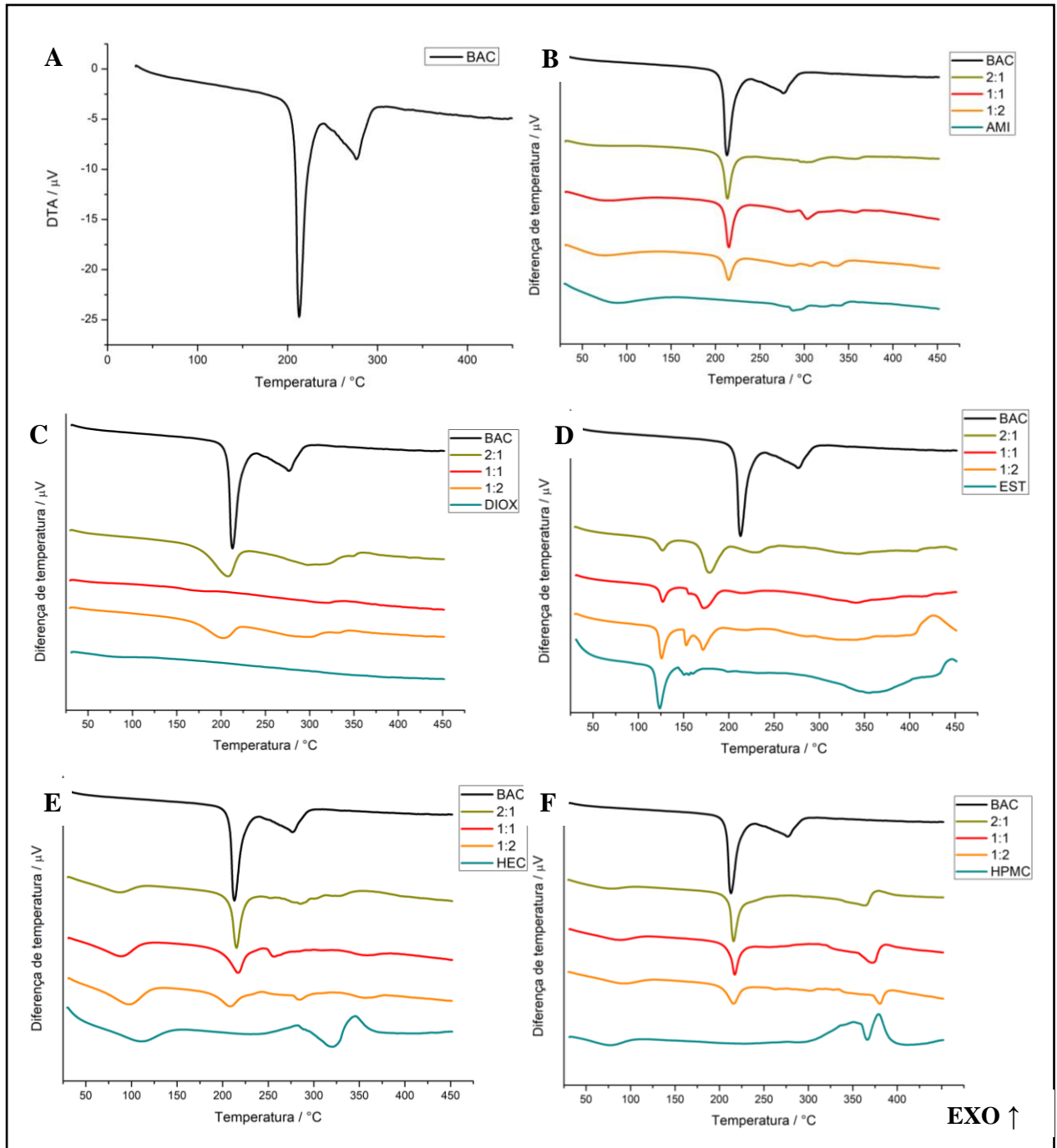
5.1.1.1 Análise Térmica Diferencial (DTA)

As curvas DTA do baclofeno e das misturas binárias do IFA com os excipientes farmacêuticos estão apresentadas nas Figuras 06 e 07, e os dados estão descritos na Tabela 01. O perfil térmico do BAC (Figura 06A) apresenta dois picos endotérmicos, o primeiro referente a fusão em 212,90 °C ($\Delta H = 68,83 \text{ J g}^{-1}$) e o segundo em 255,87 °C com entalpia $\Delta H = -32,81 \text{ J g}^{-1}$. De acordo com Eicker (2018) o baclofeno apresentou o pico endotérmico em 213,93 °C e de acordo com o Merck Index (O'NEIL, 2006) a fusão do baclofeno acontece em 207,00 °C.

As curvas térmicas das misturas binárias com o amido e com o talco demonstraram a preservação das características tanto do BAC como dos respectivos excipientes, indicando assim que não há incompatibilidade física aparente entre eles.

Nas curvas de DTA do estearato de magnésio é observado pico endotérmico em 123,68 °C ($\Delta H = -22,18 \text{ J g}^{-1}$) referente à temperatura de fusão, segundo Rowe, Sheskey, Quinn (2009) as amostras comerciais do magnésio têm temperatura de fusão entre 117-150 °C. Pode-se verificar também início de um pico exotérmico em 445,99 °C ($\Delta H = 4,09 \text{ J g}^{-1}$). Nas misturas binárias houve antecipação do pico endotérmico do baclofeno para a faixa de 171,36 - 178,71 °C, diminuindo sua estabilidade térmica, sendo indicativo de incompatibilidade, ainda que com variação de entalpia dentro do esperado de acordo com as diferentes proporções da mistura binária.

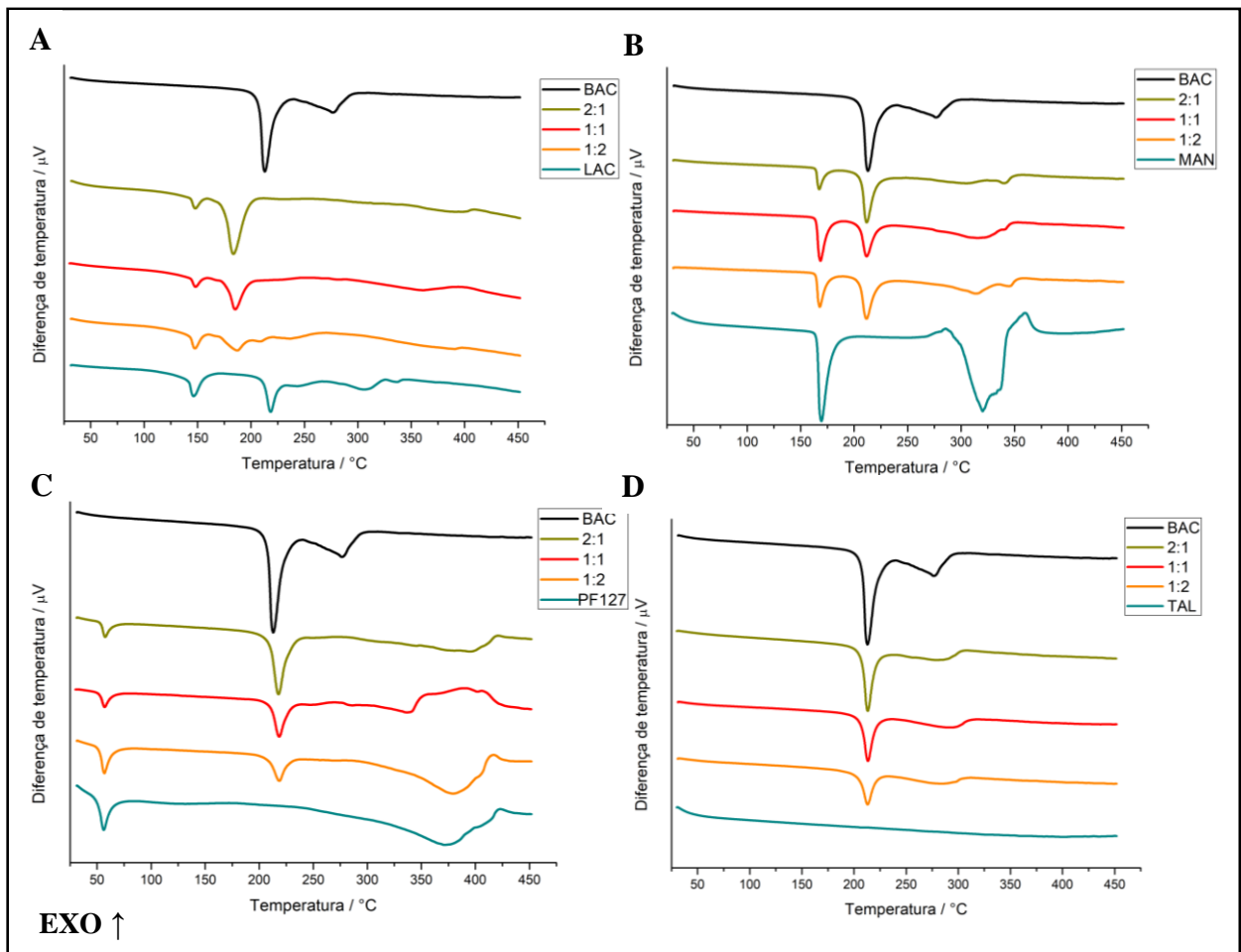
Figura 06 – Curvas DTA do baclofeno (A) e suas misturas binárias com amido (B), dióxido de silício coloidal (C), estearato de magnésio (D), hidroxietilcelulose (E) e hidroxipropilmetilcelulose (F) nas proporções de 2:1, 1:1 e 1:2 de IFA : excipiente.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

É possível observar o pico endotérmico do HEC em 87,25 °C referente a transição vítrea do polímero, que pode ser observado também nas misturas binárias (GUPTA; VARSHNEY, 2018).

Figura 07 – Curvas DTA do baclofeno com as misturas binárias de lactose (A), manitol (B), poloxâmico (C) e talco (D) nas proporções de 2:1, 1:1 e 1:2 de IFA : excipiente.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

As curvas de DTA do HPMC apresentam leve queda na linha de base em 76,52 °C ($\Delta H = -14,40 \text{ J g}^{-1}$). Picos exotérmicos em 351,18 °C com entalpia de $\Delta H = 48,63 \text{ J g}^{-1}$ seguido de 379,03 °C ($\Delta H = 33,82 \text{ J g}^{-1}$). As curvas do DTA da mistura binária com entre o HPMC e o baclofeno apresentam características do perfil térmico de ambos os componentes, não mostrando indício de incompatibilidade.

Pico endotérmico do manitol em 165,43 °C com entalpia de $\Delta H = -50,24 \text{ J g}^{-1}$, correspondente ao ponto de fusão do manitol, verificado também por Lima e colaboradores

(2013) em 167,30 °C. Ocorreu uma possível sobreposição de picos em 320,28 °C com entalpia de $\Delta H = -123,84 \text{ J g}^{-1}$ e pico exotérmico em 359,91 °C ($\Delta H = 16,21 \text{ J g}^{-1}$), que não foram bem evidenciadas nas misturas binárias, podendo ser indicativo de incompatibilidade.

Os eventos térmicos observados na lactose foram um pico endotérmico em 146,31 °C referente a desidratação e um pico endotérmico em 218,19 °C ($\Delta H = -18,85 \text{ J g}^{-1}$) que está relacionado a fusão da forma α da lactose (WESOLOWSKY; SZYNKARUK; MAKURAT, 2012). Houve a antecipação do pico de fusão do baclofeno nas misturas binárias, indicando incompatibilidade entre os componentes.

O poloxâmero apresenta um pico endotérmico em 56,26 °C com entalpia de $\Delta H = 17,51 \text{ J g}^{-1}$, correspondente ao seu ponto de fusão. Xiong, Tam e Gan (2005) observaram o pico do Poloxâmero em 56 °C. As curvas das misturas binárias apresentaram os picos dos pontos de fusão das respectivas substâncias em cada proporção analisada até 350 °C. Após essa temperatura, na mistura de 1:1, ocorre uma inversão de pico na banda endotérmica do PF127, indicando uma possível incompatibilidade, devendo a mistura ser analisada pela técnica de FTIR para informações mais completas sobre a ordem da possível interação.

Tabela 01 – Dados DTA do baclofeno, excipientes e suas misturas binárias nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 (IFA:excipiente).

(continua)

Amostra	Evento	Início – Final (°C)	Pico (°C)	ΔH (J g⁻¹)
BAC	Primeiro	208,12–222,03	212,9	-65,03
	Segundo	258,61–286,25	278,57	-30,75
AMI	Primeiro	33,71–124,66	89,31	-45,99
	Segundo	284,24–303,98	287,55	-3,24
BAC + AMI (1:1)	Primeiro	209,43–221,98	214,87	-29,27
BAC + AMI (1:2)	Primeiro	207,68–222,30	215	-17,67
BAC + AMI (2:1)	Primeiro	207,36–220,09	213,42	-31,42
DOX	-	-	-	-
BAC + DOX (1:1)	Primeiro	174,93–219,08	202,04	-23,76
	Segundo	246,99–313,38	298,81	-15,5
BAC + DOX (1:2)	-	-	-	-
BAC + DOX (2:1)	Primeiro	180,80–219,25	207,7	-40,11

Tabela 01 – Dados DTA do baclofeno, excipientes e suas misturas binárias nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 (IFA:excipiente).

(continuação)

Amostra	Evento	Início – Final (°C)	Pico (°C)	ΔH (J g⁻¹)
EST	Primeiro	117,49–131,18	123,68	-21,57
	Segundo	145,31–158,10	155,61	-4,57
	Terceiro	323,85–402,95	354,66	-47,21
	Quarto	433,81–450,00	445,99	4,43
BAC + EST (1:1)	Primeiro	121,90–133,67	127,07	-8,62
	Segundo	153,42–161,35	149,69	-0,18
	Terceiro	165,79–188,18	172,44	-13,75
BAC + EST (1:2)	Primeiro	121,51–132,14	125,82	-16,17
	Segundo	150,47–156,83	152,94	-2,56
	Terceiro	167,00–183,03	171,36	-11,73
BAC + EST (2:1)	Quarto	407,25–437,45	426,23	22,46
	Primeiro	118,32–132,50	126,67	-6,18
	Segundo	167,87–193,00	178,71	-32,27
	Terceiro	208,74–241,80	229,29	-7,28

Tabela 01 – Dados DTA do baclofeno, excipientes e suas misturas binárias nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 (IFA:excipiente).

(continuação)

Amostra	Evento	Início – Final (°C)	Pico (°C)	ΔH (J g⁻¹)
HEC	Primeiro	49,58–135,60	110,63	-34,58
	Segundo	267,93–276,68	282,37	13,89
	Terceiro	321,08–335,00	320,65	-11,13
	Quarto	328,25–361,12	345,63	15,48
BAC + HEC (1:1)	Primeiro	60,56–109,56	88,75	-37,72
	Segundo	202,41–225,10	216,77	-26,54
	Terceiro	252,46–269,44	256,45	-4,75
BAC + HEC (1:2)	Primeiro	72,04–116,90	97,3	-50,4
	Segundo	193,41–220,39	208,28	-15,73
	Terceiro	279,35–292,33	285,28	-2,46
BAC + HEC (2:1)	Quarto	334,27–374,62	355,71	-5,92
	Primeiro	60,59–104,72	87,25	-17,13
	Segundo	209,24–222,46	215,35	-35,44

Tabela 01 – Dados DTA do baclofeno, excipientes e suas misturas binárias nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 (IFA:excipiente).

(continuação)

Amostra	Evento	Início – Final (°C)	Pico (°C)	ΔH (J g⁻¹)
HPMC	Primeiro	49,88–97,10	76,52	-15,13
	Segundo	319,90–364,54	351,18	48,94
	Terceiro	368,69–390,53	379,03	32,48
BAC + HPMC (1:1)	Primeiro	31,27–105,83	88,56	-14,97
	Segundo	211,65–223,61	217,13	-25,11
	Terceiro	359,37–378,14	317,69	-12,64
	Quarto	374,85–396,97	387,15	5,84
BAC + HPMC (1:2)	Primeiro	83,86–117,76	92,92	-22,44
	Segundo	204,36–224,19	215,82	-18,37
	Terceiro	374,97–385,02	380,73	-4,22
	Quarto	386,00–401,49	394,79	10,55
BAC + HPMC (2:1)	Primeiro	40,01–95,73	78,89	-9,99
	Segundo	211,42–222,14	215,88	-28,12

Tabela 01 – Dados DTA do baclofeno, excipientes e suas misturas binárias nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 (IFA:excipiente).

(continuação)

Amostra	Evento	Início – Final (°C)	Pico (°C)	ΔH (J g⁻¹)
BAC + HPMC (2:1)	Terceiro	334,37–369,46	363,35	-21,7
	Quarto	371,26–392,09	379,12	4,96
LAC	Primeiro	142,21–154,58	146,31	-12,47
	Segundo	212,85–224,42	218,19	-18,85
	Terceiro	289,92–319,84	306,02	-9,1
BAC + LAC (1:1)	Primeiro	144,06–154,64	148	-4,8
	Segundo	179,58–194,39	185,2	-22,75
BAC + LAC (1:2)	Primeiro	143,53–154,12	147,65	-7,6
	Segundo	172,72–193,48	186,91	-10,41
BAC + LAC (2:1)	Primeiro	143,85–153,83	147,88	-5,14
	Segundo	176,85–195,84	183,56	-48,15
MAN	Primeiro	165,34-117,59	169,56	-49,13
	Segundo	302,03–342,77	320,28	-127,76
	Terceiro	341,20–367,73	359,91	37,96

Tabela 01 – Dados DTA do baclofeno, excipientes e suas misturas binárias nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 (IFA:excipiente).

(continuação)

Amostra	Evento	Início – Final (°C)	Pico (°C)	ΔH (J g⁻¹)
BAC + MAN (1:1)	Primeiro	164,66–174,78	168,61	-24,05
	Segundo	206,10–219,34	211,75	-23,48
	Terceiro	297,49–335,58	315,34	-14,29
BAC + MAN (1:2)	Primeiro	164,60–173,80	167,83	-18,11
	Segundo	205,91–219,19	211,61	-31,12
	Terceiro	302,00–326,20	314	-15,45
BAC + MAN (2:1)	Quarto	335,05–351,53	344,71	-3,61
	Primeiro	164,58–172,69	167,35	-9,66
	Segundo	207,21–219,21	211,68	-34,86
PF127	Primeiro	50,98–62,98	56,26	-17,51
	Segundo	338,79–390,95	371,09	-60,73
BAC + PF127 (1:1)	Primeiro	53,03–62,20	57,03	-5,29
	Segundo	211,49–226,13	218,42	-21,92
BAC + PF127 (1:2)	Primeiro	52,72–62,46	56,72	-10,76

Tabela 01 – Dados DTA do baclofeno, excipientes e suas misturas binárias nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 (IFA:excipiente).

(conclusão)

Amostra	Evento	Início – Final (°C)	Pico (°C)	ΔH (J g⁻¹)
BAC + PF127 (1:2)	Segundo	210,73–225,13	218,63	-13,74
	Terceiro	351,30–398,67	379,24	-39,22
	Primeiro	54,25–62,54	57,56	-4,42
BAC + PF127 (2:1)	Segundo	210,30–226,05	217,69	-42,2
	Terceiro	362,12–412,64	394,98	-13,19
TAL	-	-	-	-
BAC + TAL (1:1)	Primeiro	207,44–219,68	213,44	-25,49
	Segundo	288,14–302,29	292,58	-13,36
BAC + TAL (1:2)	Primeiro	206,76–219,99	212,92	-18,96
	Segundo	274,86–302,14	284,61	-7,55
BAC + TAL (2:1)	Primeiro	208,44–220,05	213,16	-35,34
	Segundo	263,92–301,39	279,03	-10,65

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Legenda: BAC – Baclofeno; AMI – amido; DOX – dióxido de silício coloidal; EST – estearato de magnésio; HEC – hidroxietilcelulose; HPMC – hidroxipropilmetilcelulose; LAC – lactose; MAN – manitol; PF127 – poloxâmero; TAL – talco.

5.1.1.2 Termogravimetria (TG)

Os dados termogravimétricos do baclofeno e das misturas binárias com os excipientes estão apresentados nas Figuras 08 e 09 e na Tabela 02. Observa-se na curva termogravimétrica do baclofeno duas etapas de decomposição: a primeira com início em 210,98 °C e final em 214,62 °C com perda de massa de 11,85% e a segunda com início em 270,37 °C e final em 293,35 °C com perda de massa de 84,92%, sendo o principal evento de decomposição do IFA.

As curvas termogravimétricas obtidas das misturas binárias com o amido mostraram a preservação dos perfis térmicos das duas substâncias. Na Figura 08B observa-se a desidratação do amido que ocorre aproximadamente entre 37,60-84,47 °C e a principal perda de massa ocorre em 258,99-334,89 °C com 72,16-82,39%, que corresponde a faixa de temperatura e perda de massa tanto da etapa de decomposição do baclofeno quanto do amido. Após a decomposição do amido a temperatura acima de 300 °C, ocorre a carbonização e esses são queimados a temperaturas mais altas (WESOLOWSKY; SZYNKARUK; MAKURAT, 2012).

O perfil térmico das misturas binárias do baclofeno com os excipientes dióxido de silício coloidal e talco (Figuras 08C e 09D) apresentaram os perfis térmicos do baclofeno pois em ambos os casos os componentes são termicamente estáveis na temperatura em que foram submetidos e não apresentam nenhum evento de decomposição e perda de massa.

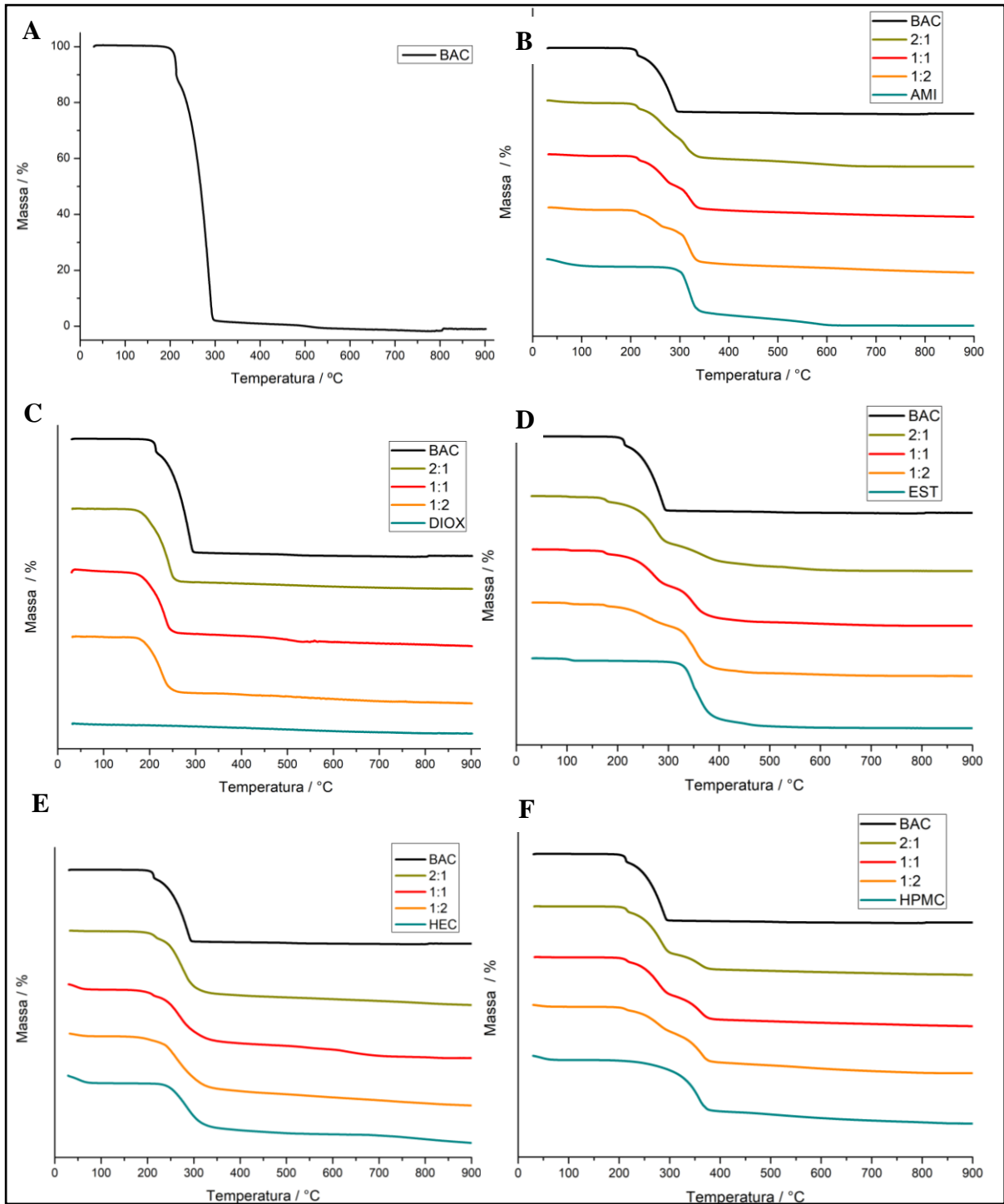
A Figura 08D da mistura binária com o estearato de magnésio mostra que se mantiveram as características de ambos os componentes. Para o EST, o principal evento de perda de massa ocorreu na faixa de 334,29-397,80 °C em todas as misturas, enquanto para o BAC ocorre entre 236,85-266,21 °C. Ainda, nessa etapa o percentual de perda de massa (18,06-47,85%) corresponderam a quantidade de excipiente presente, pois a medida em que a quantidade do EST na amostra aumentou, maior foi o percentual de perda de massa observado no TG.

A Figura 08E não apresentou indícios de incompatibilidade da HEC com o IFA. Foram mantidas as características do baclofeno e da HEC, sem alteração significativa na faixa de temperatura dos eventos individuais de ambos os componentes. A HEC possui uma leve desidratação que ocorre entre 39,85-64,08 °C com perda de 8,63% da massa. Esse evento pode ser constatado também das misturas binárias com maiores quantidades de hidroxietilcelulose, as de proporção 1:1 e 1:2.

De mesma forma, no perfil térmico do HPMC também é possível observar a perda de água em 34,67-63,44 °C e na mistura binária de 1:2. Ademais, observa o evento endotérmica de maior perda de massa (73,80%) entre 316,82-370,08 °C que é encontrada também das

misturas binárias dentro da faixa esperada. As misturas preservaram as características de ambos os componentes.

Figura 08 – Perfis de TG do baclofeno (A) e com as misturas binárias de amido (B), dióxido de silício coloidal (C), estearato de magnésio (D), hidroxietilcelulose (E) e hidroxipropilmetilcelulose (F) nas proporções de 2:1, 1:1 e 1:2 de IFA : excipiente.

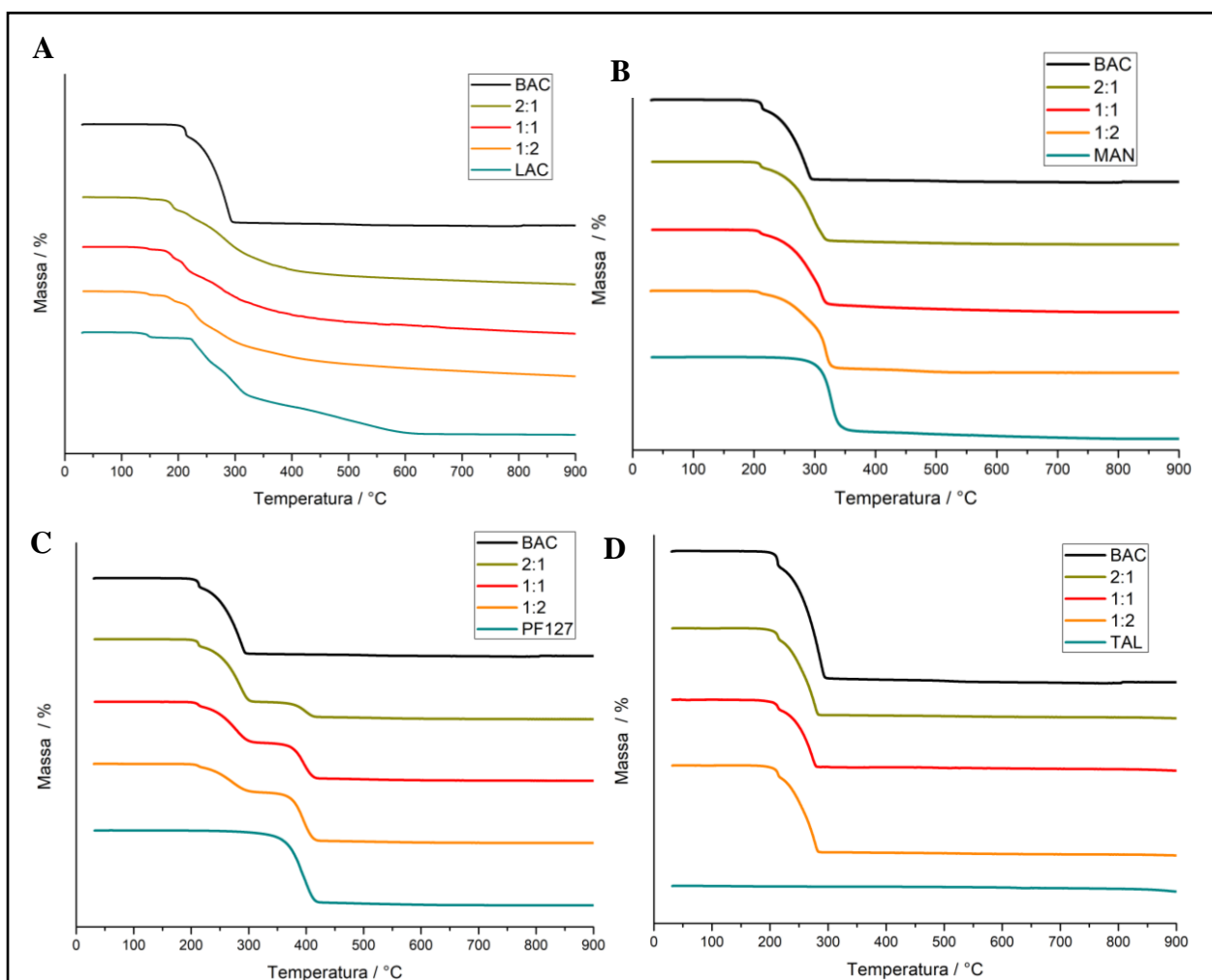


Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

O perfil termogravimétrico da LAC, mostrado na Figura 09A, apresentou a liberação de água ligada (141,66-153,17 °C) seguida da fusão (222,40-288,22 °C) com perda de massa de 57,80% (LOPES et al., 2020). As misturas binárias preservaram as características térmicas na proporção de seus componentes.

Os dados termogravimétricos do MAN e PF127 e as suas respectivas misturas binárias com o baclofeno mantiveram os perfis térmicos das amostras. À medida que a proporção do excipiente diminuiu, menor foi o percentual da perda de massa da amostra, não apresentando indício de incompatibilidade térmica por essa técnica.

Figura 09 – Perfis de TG do baclofeno com as misturas binárias de lactose (A), manitol (B), poloxâmico (C) e talco (D) nas proporções de 2:1, 1:1 e 1:2 de IFA : excipiente.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Tabela 02 – Dados TG do baclofeno, excipientes e suas misturas binárias nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 (IFA:excipiente).

(continua)

Amostra	Evento	Início - Final (°C)	Perda de massa (%)
BAC	Primeiro	210,98-214,62	11,85
	Segundo	270,37-293,35	84,92
AMI	Primeiro	37,60-84,47	10,98
	Segundo	302,26-334,89	72,16
BAC + AMI (1:1)	Terceiro	520,80-578,40	15,64
	Primeiro	260,39-334,03	81,38
BAC + AMI (1:2)	Primeiro	285,19-331,42	77,62
BAC + AMI (2:1)	Primeiro	258,99-326,77	82,39
DOX	-	-	-
BAC + DOX (1:1)	Primeiro		
BAC + DOX (1:2)	Primeiro	198,51-240,26	47,83
BAC + DOX (2:1)	Primeiro	214,40-249,35	60,13
	Primeiro	99,10-114,09	2,85
EST	Segundo	334,29-370,97	78,15
	Primeiro	171,95-181,86	5,35
BAC + EST (1:1)	Segundo	240,36-280,36	35,98
	Terceiro	353,90-367,87	47,81
BAC + EST (1:2)	Primeiro	101,11-111,90	1,97
	Segundo	172,60-182,16	2,64
	Terceiro	236,85-266,21	18,06
BAC + EST (2:1)	Quarto	336,11-369,56	62,58
	Primeiro	170,31-184,07	7,33
	Segundo	247,71-283,51	47,85
HEC	Terceiro	365,38-397,80	34,91
	Primeiro	39,85-64,08	8,63
	Segundo	250,61-313,90	60,79

Tabela 02 – Dados TG do baclofeno, excipientes e suas misturas binárias nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 (IFA:excipiente).

(continuação)

Amostra	Evento	Início - Final (°C)	Perda de massa (%)
	Primeiro	39,02-57,70	6,27
BAC + HEC (1:1)	Segundo	233,83-300,77	67,3
	Terceiro	329,40-406,95	18,4
BAC + HEC (1:2)	Primeiro	34,56-61,30	3,21
	Segundo	233,50-303,37	65,36
BAC + HEC (2:1)	Primeiro	203,42-216,13	6,06
	Segundo	253,05-297,40	70,85
HPMC	Primeiro	34,67-63,44	6,1
	Segundo	316,82-370,08	73,8
BAC + HPMC (1:1)	Primeiro	242,66-288,93	52,58
	Segundo	345,76-374,53	36,1
BAC + HPMC (1:2)	Primeiro	39,75-55,74	2,44
	Segundo	239,53-281,56	27,32
	Terceiro	349,69-374,05	48,12
BAC + HPMC (2:1)	Primeiro	244,85-292,31	66,84
	Segundo	365,83-372,30	23,89
LAC	Primeiro	141,66-153,17	4,92
	Segundo	222,40-288,22	57,8
	Terceiro	463,3-520,72	33,86
BAC + LAC (1:1)	Primeiro	143,86-150,57	2,53
	Segundo	188,97-250,98	56,56
BAC + LAC (1:2)	Primeiro	137,54-149,98	3,34
	Segundo	208,74-257,94	55,68
BAC + LAC (2:1)	Primeiro	183,25-256,02	68,24
MAN	Primeiro	312,57-340,36	89,86
BAC + MAN (1:1)	Primeiro	275,21-316,14	90,94

Tabela 02 – Dados TG do baclofeno, excipientes e suas misturas binárias nas proporções 1:1, 1:2 e 2:1 (IFA:excipiente).

(conclusão)

Amostra	Evento	Início - Final (°C)	Perda de massa (%)
BAC + MAN (1:2)	Primeiro	295,83-325,22	94,23
BAC + MAN (2:1)	Primeiro	259,71-314,60	97,8
PF127	Primeiro	368,73-410,33	92,82
BAC + PF127 (1:1)	Primeiro	240,37-294,84	52,8
	Segundo	378,25-410,06	46,13
BAC + PF127 (1:2)	Primeiro	230,29-269,18	35,33
	Segundo	376,91-408,76	62,6
BAC + PF127 (2:1)	Primeiro	247,51-296,37	79,73
	Segundo	379,42-410,90	19,54
TAL	-	-	-
BAC + TAL (1:1)	Primeiro	241,77-278,59	51,6
BAC + TAL (1:2)	Primeiro	231,45-268,35	35,04
BAC + TAL (2:1)	Primeiro	239,68-282,56	66,93

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Legenda: BAC – Baclofeno; AMI – amido; DOX – dióxido de silício coloidal; EST – estearato de magnésio; HEC – hidroxietilcelulose; HPMC – hidroxipropilmetilcelulose; LAC – lactose; MAN – manitol; PF127 – poloxâmero; TAL – talco

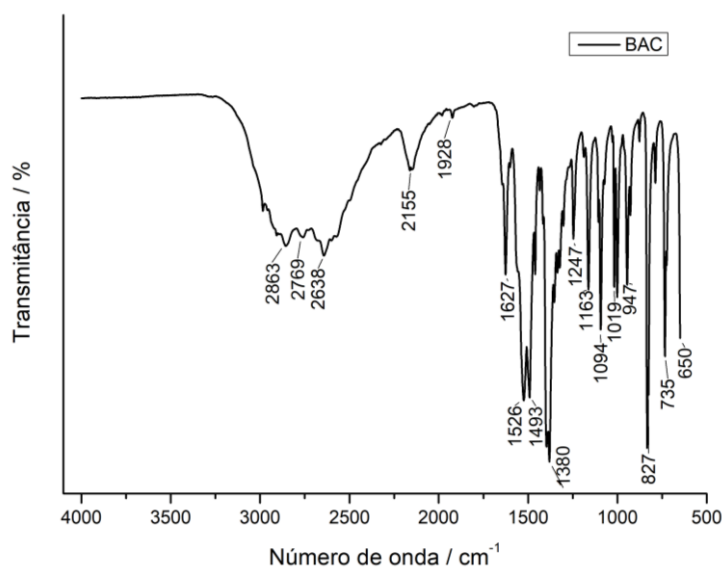
5.1.2 *Espectroscopia do Infravermelho Médio com Transformada de Fourier*

A Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) é uma técnica analítica que utiliza a radiação do infravermelho médio para fornecer evidências de grupos funcionais presentes em uma amostra. Frequências específicas do infravermelho são absorvidas pelas ligações dos grupos funcionais das moléculas e essa energia absorvida está diretamente relacionada à estrutura, composição e o modo de vibração da amostra.

As ligações de uma molécula absorvem energia em diferentes comprimentos de onda e com intensidades distintas, devido a isso obtém-se um espectro de absorção característico dos tipos de ligação dos diferentes grupos funcionais. Esse método permite a caracterização de substâncias, assim como identificação de componentes de uma amostra (ROJEK; WESOLOWSKI, 2018; CHAVAN; SHASTRI, 2018).

Na varredura do baclofeno, na Figura 10, o espectro mostrou os picos característicos de estiramento N-H em 2983 cm^{-1} , dobramento O-H em 1380 cm^{-1} , estiramento C-C aromático em 1526 cm^{-1} , estiramento O-H ácido carboxílico de 2638 cm^{-1} , por se tratar de uma banda larga geralmente se sobrepõe ao estiramento do C-H aromático, que se apresenta entre $3050\text{-}3010\text{ cm}^{-1}$ (PAVIA et al., 2010). Além do estiramento em 1627 cm^{-1} referente ao C=C aromático, estiramento C-O em 1247 cm^{-1} e estiramento C-Cl em 827 cm^{-1} . Esses dados estão em conformidade com os dados encontrados na literatura (ALI, M.; SABATI; ALI, B., 2017; SABATI et al., 2017; JANARDHANA et al., 2013; ROJEK; WESOLOWSKI; SUCHACZ, 2013; IBRAHEEM; GAWHRI, 2019)

Figura 10 – Espectro FTIR do baclofeno.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

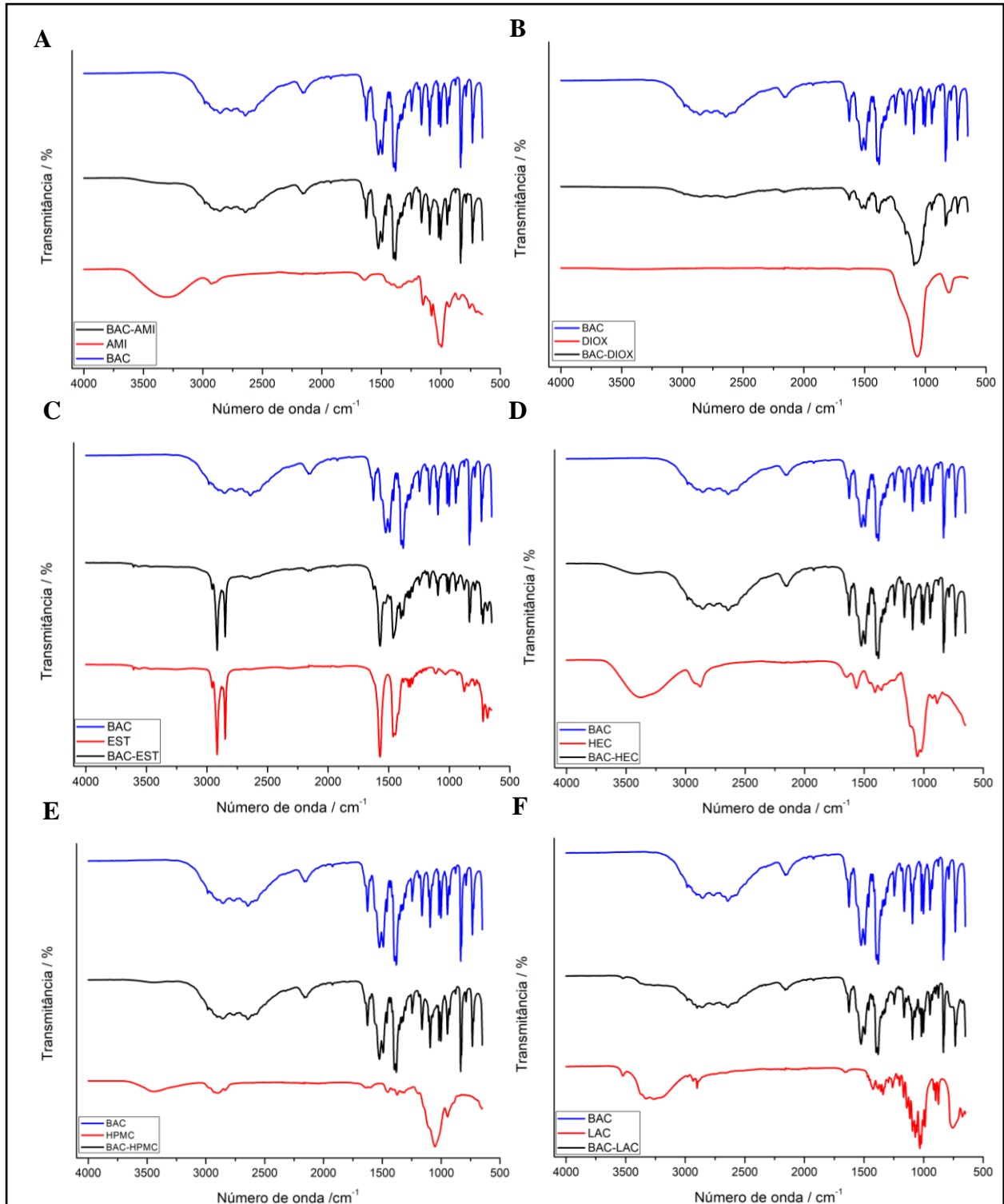
Os espectros das misturas binárias foram analisados buscando observar o *fingerprint* do baclofeno. Modificações na varredura na ordem de deslocamento, aparecimento ou supressão dos picos são características de incompatibilidade química.

A mistura com o dióxido de silício coloidal mostrou no seu espectro supressão da banda larga característica do baclofeno, que ocorre entre 3500-2500 cm^{-1} (Figura 11B). A supressão de picos é indicativa de interação dos grupos funcionais que vibram nessa região, o que sugere incompatibilidade entre os componentes da mistura.

No espectro da mistura binária com o estearato de magnésio (Figura 11C) é observado a sobreposição da banda larga do baclofeno por duas bandas intensas do EST referente a vibração de $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ na região entre 3000-2800 cm^{-1} (ROJEK; WESOLOWSKI, 2018). No espectro da mistura binária ocorreu a preservação dos espectros tanto do baclofeno quanto do excipiente, excluindo a hipótese de incompatibilidade química.

A HEC, Figura 11D, mostrou banda larga em 3375 cm^{-1} correspondente a hidroxila, 2879 cm^{-1} corresponde ao alongamento de C-H e 1646 cm^{-1} indica vibração O-H da água absorvida, de acordo com o que foi encontrado na literatura (NIZAN; ZULKIFLI, 2020; HANIF et al., 2019). Nas misturas binárias o padrão de absorção foi respeitado, observando picos tanto do excipiente quanto do IFA.

Figura 11 – Espectro de FTIR das misturas binárias do baclofeno com amido (A), dióxido de silício coloidal (B), estearato de magnésio (C), hidroxietilcelulose (D), hidroxipropilmetilcelulose (E), lactose (F).



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

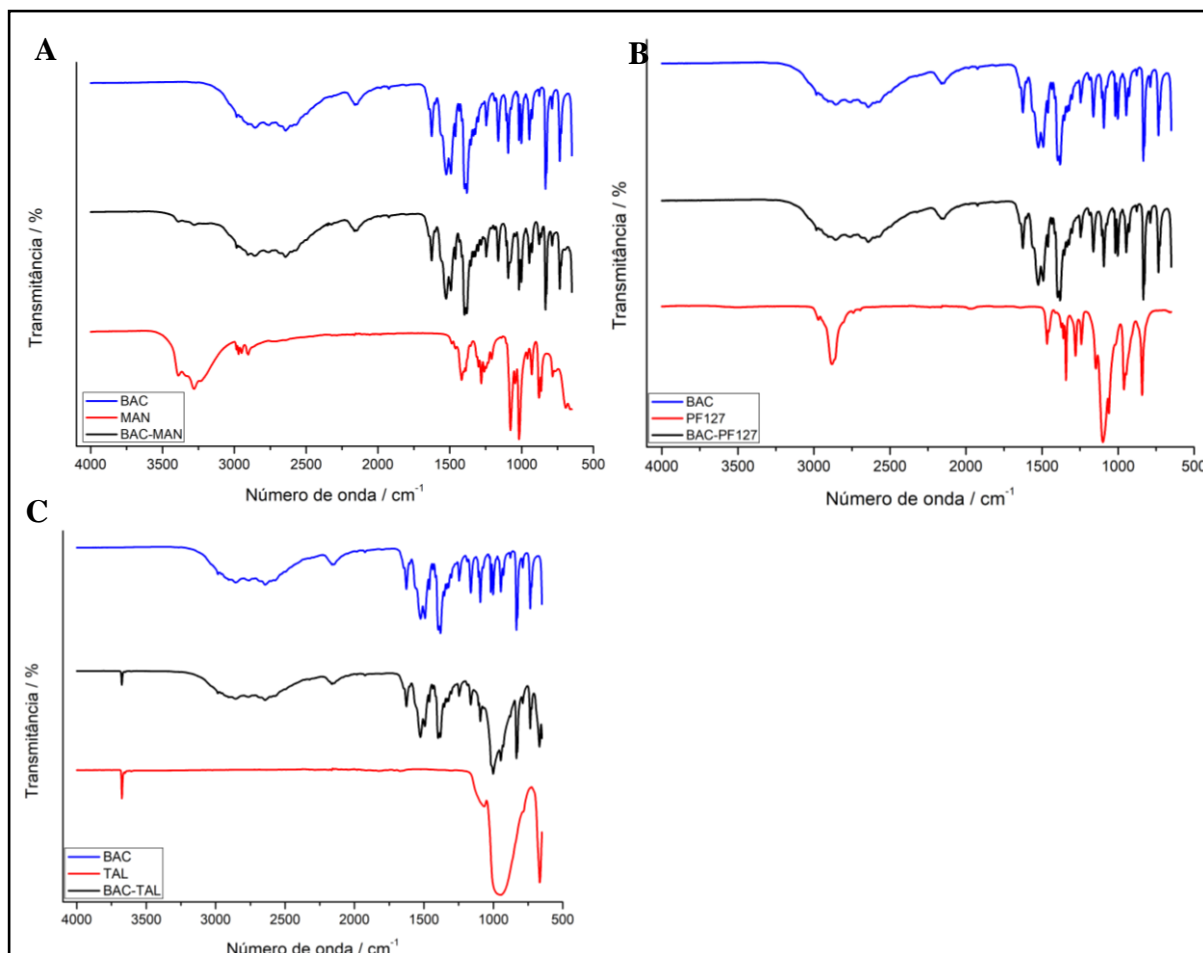
No espectro do HPMC, Figura 11E, foram observados picos em 1054 cm^{-1} que pode ser atribuído ao estiramento C-O-C do HPMC, sendo um pico característico, ainda picos em 1373 e 1459 cm^{-1} referentes a vibração de dobramento do O-H, forte pico em 3451 cm^{-1} devido ao O-H e 2913 cm^{-1} pode ser devido a ligação C-H (DHARMALINGAM; ANANDALASKASHMI, 2019; AKHLAQ et al., 2020; TEDESCO et al., 2021). No espectro das misturas binárias foi observado os picos de ambos os componentes, não alertando para possíveis incompatibilidades.

O espectro do MAN, Figura 12A, apresenta três picos característicos, sendo eles em 3276 cm^{-1} , associado ao alongamento da hidroxila, ainda o pico em 1282 cm^{-1} da vibração de deformação do C-H e em 1079 cm^{-1} de estiramento C-O (SANKARGANESH et al., 2022). É possível observar nas MB os picos característicos do baclofeno e do manitol, sendo indicativo que não houve modificação dos grupos funcionais da amostra.

O PF127, Figura 12B, apresentou picos em 2876 cm^{-1} referente ao alongamento de C-H, os picos em 1343 e 1466 cm^{-1} são atribuídas ao dobramento de C-H₂ e 1097 cm^{-1} está relacionado ao estiramento de C-O-C, e está de acordo com o que está descrito em literatura (BRANCA et al., 2018; AGAFONOY; IVANOV; TEREKHOVA, 2021). A análise do espectro das misturas binárias não evidenciou incompatibilidade.

O espectro do talco, Figura 12C, mostrou picos em 3675 cm^{-1} que pode ser atribuído a vibração de alongamento de O-H, os picos de 1059 e 953 cm^{-1} referem-se a flexão de Si-O e em 666 cm^{-1} referente a vibração de flexão de Mg-O (ZHOU et al., 2020; ZHANG et al., 2022). As misturas binárias não mostraram aparecimento de novos picos, ou significativa mudança de intensidade, demonstrando que não houve interação entre o baclofeno e o talco.

Figura 12 – Espectro de FTIR das misturas binárias do baclofeno com manitol (A), poloxâmero (B) e talco (C).



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

5.2 Controle de qualidade dos pós e desenvolvimento da formulação

A partir dos resultados do estudo de compatibilidade, preço do quilo do excipiente – visando um futuro escalonamento da produção – e testes prévios de fluxo dos pós, foram selecionados os excipientes lactose (LAC), como diluente, estearato de magnésio (EST), como lubrificante, e os polímeros hidroxietilcelulose (HEC) e poloxâmero (PF127), como matriz de liberação modificada – devido suas propriedades hidrofílicas e anfipáticas, respectivamente, que serão analisadas quanto às suas capacidades de prolongamento da liberação do BAC. Além disso, apesar de suas ótimas propriedades de formação de matriz de liberação modificada, sozinho ou em blendas poliméricas, o HPMC não foi incluído nas seguintes avaliações devido à dificuldade de acesso a matéria prima para prosseguir os testes.

Diante disto, três formulações foram produzidas variando o polímero para formação da matriz de liberação modificada com finalidade de avaliar suas capacidades de liberação do IFA. Na formulação 1 (F1) utilizou-se o hidroxietilcelulose, na formulação 2 (F2) foi utilizado o poloxâmico e na formulação 3 (F3) uma mistura de quantidades iguais dos polímeros HEC e PF127 foram utilizados, conforme pode ser observado na tabela abaixo.

Tabela 03 – Concentrações dos excipientes e IFA utilizados nas formulações.

Excipientes	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
HEC	15,00	-	7,50
PF127	-	15,00	7,50
EST	5,00	5,00	5,00
LAC	63,33	63,33	63,33
BAC	16,67	16,67	16,67

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Para a determinação da quantidade de baclofeno utilizado nas formulações, foi levada em consideração a dose inicial indicada na bula do Lioresal[®], na qual é recomendado 15 mg na dose inicial, que deve ser aumentada gradualmente durante os dias. Dessa forma, as formulações contém 45 mg do IFA de forma que se pretende obter uma liberação de cerca de um terço dessa quantidade a cada oito horas.

Os dados da avaliação das propriedades de compressibilidade dos pós encontram-se na Tabela 04, no entanto o ângulo de repouso e o tempo de escoamento não foram possíveis de serem avaliados devido à aglutinação dos pós das três formulações no funil.

Tabela 04 – Dados das propriedades micromeríticas dos pós.

Propriedades	F1	F2	F3
Densidade bruta (g mL ⁻¹)	0,42	0,38	0,40
Densidade de compactação (g mL ⁻¹)	0,59	0,63	0,67
Fator de Hauser	1,40	1,65	1,67
Índice de densificação (mL)	3,00	4,00	5,00
Índice de compressibilidade (%)	28,81	39,68	40,30

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

De acordo com a tabela de avaliação do Fator de Hausner e Índice de Carr, os dados da F1 apontaram para um fluxo deficiente enquanto as F2 e F3 foram classificadas como bastante deficiente. Em vista disso, todas as três formulações foram granuladas via úmida (Figura 13). Foram analisados os parâmetros de fluxo dos granulados e estão dispostos na Tabela 05

Tabela 05 – Dados dos parâmetros de fluxo dos três granulados.

Propriedades	F1	F1	F3
Densidade bruta (g mL ⁻¹)	0,38	0,56	0,45
Densidade de compactação (g mL ⁻¹)	0,43	0,59	0,47
Fator de Hauser	1,14	1,05	1,04
Índice de densificação (mL)	2,00	2,00	1,00
Índice de compressibilidade (%)	11,00	5,00	4,30
Tempo de escoamento (g s ⁻¹)	10,98	10,20	10,20
Ângulo de repouso (°)	23,75	25,64	23,26

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

O ângulo de repouso é um método que determina diretamente a propriedade de fluxo dos pós ou granulados. Os resultados mostraram um ângulo de repouso menor que 26°, sendo classificado como um excelente fluxo. O tempo de escoamento foi menor que 10,28 g s⁻¹

Ainda, a avaliação de Fator de Hausner e índice de Carr classificaram a propriedade de fluxo para os granulados da F1 como bom fluxo, e da F2 e F3 como excelente. A mudança de polímero melhorou as propriedades de fluxo do granulado e diminuiu o índice de compressibilidade da F1, que contém 15% de HEC para a F3 que contém 7,5% de HEC e 7,5% de PF127, indicando que a adição do polímero poloxâmico melhora a capacidade de reorganização das partículas sólidas.

Figura 13 – Fotos dos granulados da F1, F2 e F3, respectivamente.



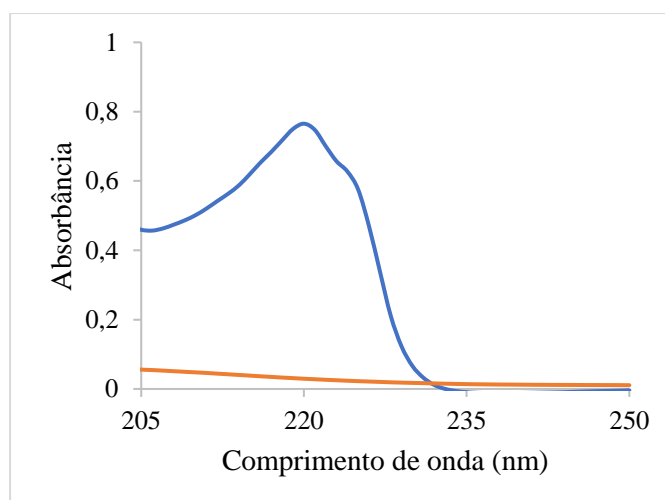
Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

5.3 Validação da metodologia de quantificação do BAC por Ultravioleta/Visível

5.3.1 Seletividade

A varredura espectrofotométrica foi realizada na faixa de 200 a 800 nm para obtenção do comprimento de onda que exibiria o pico de absorção do baclofeno. O pico máximo ocorreu em 220 nm, cujo valor foi utilizado para o desenvolvimento e validação do método de quantificação. A partir disso foram obtido também o espectro dos excipientes contidos nos comprimidos. A metodologia mostrou-se seletiva, uma vez que não foram evidenciados interferentes relacionados aos demais componentes das formulações.

Figura 14 – Espectro do baclofeno e dos excipientes.



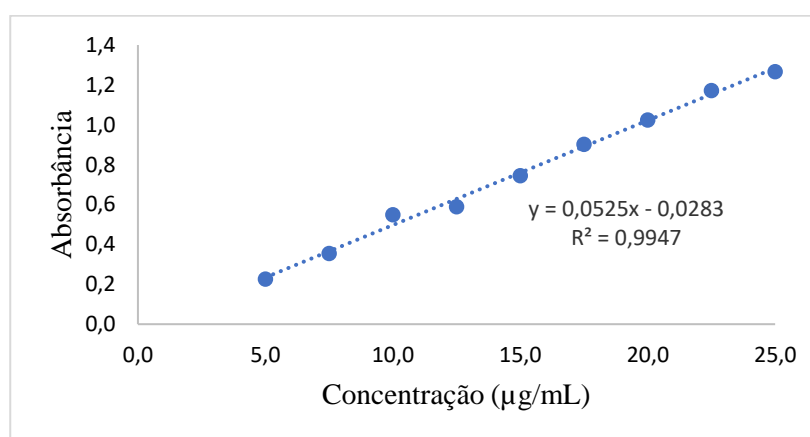
Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Legenda: BAC: azul, excipiente: laranja.

5.3.2 Linearidade

A linearidade foi avaliada na faixa de 5 a 25 $\mu\text{g/mL}$, contando com 10 níveis de concentração de BAC. A curva analítica apresentou a equação da reta de regressão $Y = 0,0525x - 0,0283$, com coeficiente de determinação $R^2 = 0,9947$ e coeficiente de correlação de $r = 0,9973$, indicando linearidade do método dentro dos limites de concentração estudados. Tais dados estão de acordo com o critério aceitável do coeficiente de correlação descrito na RDC n 166 da ANVISA (BRASIL, 2017).

Figura 15 – Curva de calibração do método.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

A partir da análise de variância testou-se a significância estatística da curva ajustada e da linearidade do método. Dentre os parâmetros obtidos foi possível observar que o valor de F calculado (5896,122) é muito maior que o F tabelado ($4,16^{-34}$), confirmando que o método é linear a um nível de confiança de 95%. Dados da análise de variância estão dispostos na Tabela 06.

Tabela 06 – Teste de análise de variância (ANOVA).

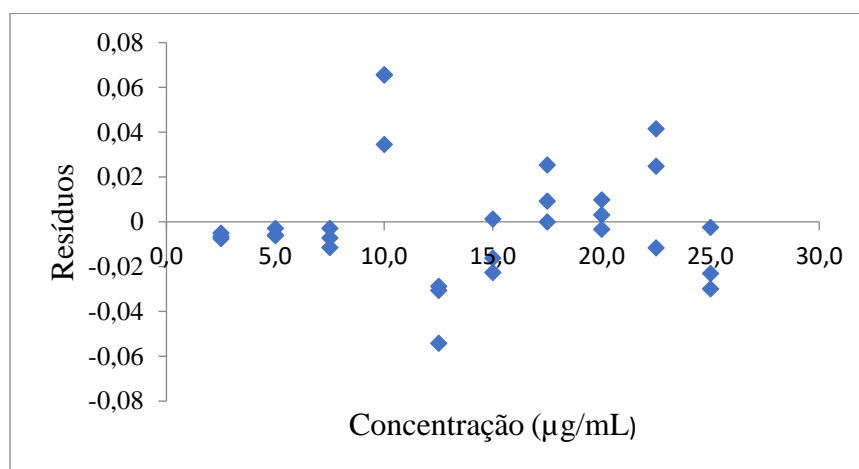
	<i>gl</i>	<i>SQ</i>	<i>MQ</i>	<i>F</i>	<i>F de significação</i>
Regressão	1	4,299500521	4,299500521	5896,122	$4,16^{-34}$
Resíduo	28	0,020417829	0,000729208		
Total	29	4,31991835			

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Legenda: SQ = Soma Quadrática. GL = Graus de Liberdade. MQ = Média Quadrática.

Além disso, foi realizada a análise de regressão que determina a diferença entre os valores experimentais e os preditos pela equação da análise de variância, apresentada na Figura 18. A partir do gráfico da análise de resíduos pode-se confirmar que o modelo é adequado pois os resíduos estão dispostos aleatoriamente sem nenhum padrão definido, mostrando que atende aos requisitos de homoscedasticidade, na qual a variância dos erros é homogênea, constante e independente de X.

Figura 16 – Análise de regressão da curva de calibração.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Os parâmetros de sensibilidade do método foram de LD = 1,15 µg/mL e LQ = 3,45 µg/mL. Indica que o método proposto apresenta ótima sensibilidade.

5.3.3 Precisão

A precisão foi analisada através dos ensaios de repetibilidade e precisão intermediária. A repetibilidade foi analisada em sextuplicata pela mesma analista e mesma instrumentação, enquanto a precisão intermediária foi realizada em sextuplicata com analistas diferentes e ambas realizadas intradia e interdia. Os resultados expostos na Tabela 07 mostraram os valores de coeficiente de variação (CV) foram inferiores a 5%, estado de acordo com o limite estabelecido pela Anvisa (BRASIL, 2017).

Tabela 07 – Dados da precisão intermediária.

Analista	Dia	Concentração	Média da absorvância	DP	CV (%)
Analista 1	1	15	0,744	0,0076	1,02
	2	15	0,745	0,0073	0,98
Analista 2	1	15	0,741	0,0134	1,81
	2	15	0,748	0,0048	0,65

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Legenda: DP = Desvio Padrão. CV = Coeficiente de variação.

5.3.4 Robustez

A robustez é determinada pela capacidade de um método analítico proposto de resistir a pequenas mudanças nos parâmetros. Dessa forma, a robustez foi avaliada variando o pH e a temperatura das soluções. Os resultados experimentais estão dispostos da Tabela 08. Os valores do coeficiente de variação foram menores que 5%, determinando que o método é robusto e não é afetado por pequenas e deliberadas alterações em suas condições de análise.

Tabela 08 – Valores da robustez do método analítico.

Modificação	Média das abs.	Conc. teórica (µg/mL)	Conc. real (µg/mL)	CV (%)
pH	pH 8,0	0,744	15,0	1,858
	pH 1,2	0,739	15,0	1,608
Temperatura	25°C	0,751	15,0	2,397
	37 °C	0,754	15,0	2,965

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Legenda: DP = Desvio Padrão. Conc. teórica = Concentração teórica. Conc. real = Concentração real. CV = Coeficiente de variação. Média das abs = Média das absorvâncias.

5.3.5 Exatidão

Os valores da exatidão estão dispostos na Tabela 09. A exatidão demonstrou proximidade entre os valores obtidos pela quantificação e os valores teóricos. Os valores da exatidão variaram entre 82 e 97%.

Tabela 09 – Dados da exatidão do método analítico validado.

Concentrações	Média das abs	DP	CV (%)	Conc. teórica (µg/mL)	Conc. real (µg/mL)	Exatidão (%)
Baixa (5 µg/mL)	0,232	0,002	1,034	5,0	4,125	82,505
Média (15 µg/mL)	0,743	0,016	2,160	15,0	13,971	93,141
Alta (25 µg/mL)	1,277	0,017	1,308	25,0	24,260	97,040

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Legenda: DP = Desvio Padrão. Conc. teórica = Concentração teórica. Conc. real = Concentração real. CV = Coeficiente de variação. Média das abs = Média das absorvâncias.

5.4 Avaliação das Propriedades Físico-Químicas dos comprimidos

Os três lotes de comprimidos obtidos, F1, F2 e F3 (Figura 17), foram submetidos aos testes físico-químicos de controle de qualidade especificados da Farmacopeia Brasileira (2019) e os resultados de dureza, friabilidade e peso médio estão dispostos na Tabela 10. Os parâmetros de dureza e friabilidade são importantes de serem avaliados devido a necessidade de os comprimidos resistirem à abrasão intrínseca do processo de produção.

Figura 17 – Fotos dos comprimidos da F1, F2 e F3, respectivamente.



Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Os testes de resistência mecânica visam garantir que os comprimidos sejam capazes de resistir a ruptura e perda de massa durante e após os processos de obtenção, embalagem, armazenamento, transporte e distribuição.

A dureza, segundo a farmacopeia brasileira, é proporcional a força de compressão e inversamente proporcional a sua porosidade. Os resultados foram de 9,90 N, 29,70 N e 21,85

N para as F1, F2 e F3, respectivamente. Mas trata-se de um parâmetro apenas informativo, sem especificação nos compêndios oficiais.

Na friabilidade, por sua vez, a perda de massa dos comprimidos não pode ultrapassar 1,5% do seu peso. A F1 apresentou 0,95% de perda de massa ao final do teste, a F2 0,34% e a F3 0,85%, demonstrando que as três formulações são resistentes à abrasão. Esses dados estão agrupados na Tabela 10.

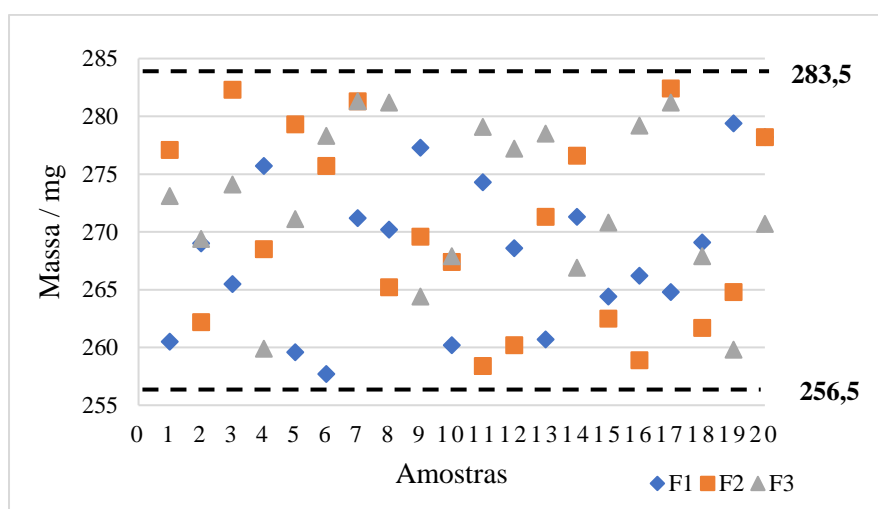
Tabela 10 – Dados da dureza, friabilidade, peso médio e desintegração das formulações.

Parâmetros	F1	F2	F3	Especificação
Dureza (N)	9,90	29,70	21,85	-
Friabilidade (%)	0,95	0,34	0,85	< 1,50
Peso Médio (mg)	268,20	270,18	272,60	256,50-283,50
Desintegração (min)	1,59	25,42	17,57	-

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

A Figura 15 mostra o gráfico de distribuição com a variação de peso dos vinte comprimidos de cada formulação usados no teste de peso médio. O peso médio teórico dos comprimidos é de 270 mg e o limite de variação de peso é de 5,0%, sendo o limite mínimo de 256,50 mg e o máximo de 283,50 mg. Todos os comprimidos do teste estavam dentro dos padrões, demonstrando uma ótima uniformidade de peso entre todos os lotes.

Figura 18 – Gráfico de dispersão do peso dos comprimidos da F1, F2 e F3.



Legenda: F1: azul. F2: laranja. F3: cinza.

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

5.4.1 Uniformidade de conteúdo

A uniformidade de conteúdo determina se o conteúdo individual de IFA de cada comprimido está de acordo com as especificações. Os Valores de Aceitação (VA) foram calculados para cada formulação. O valor de aceitação para F1 foi de 8,05%, para F2 foi 8,19% e para F3 foi de 6,01%. Todas as amostras analisadas estiveram dentro dos valores de aceitação de cada formulação, demonstrando pouca variação do teor do IFA dentro dos comprimidos além de ótima homogeneidade e fluxo dos pós no processo de obtenção da forma farmacêutica.

Tabela 11 – Uniformidade de conteúdo de F1, F2 e F3.

Amostra	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
1	92,23	98,94	99,62
2	98,72	100,03	101,44
3	94,14	92,69	102,94
4	97,33	99,41	97,79
5	99,2	95,73	97,42
6	103,16	96,9	99,05
7	99,82	93,05	100,21
8	101,55	98,95	99,47
9	97,43	97,88	98,02
10	98,07	102,16	105,39

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

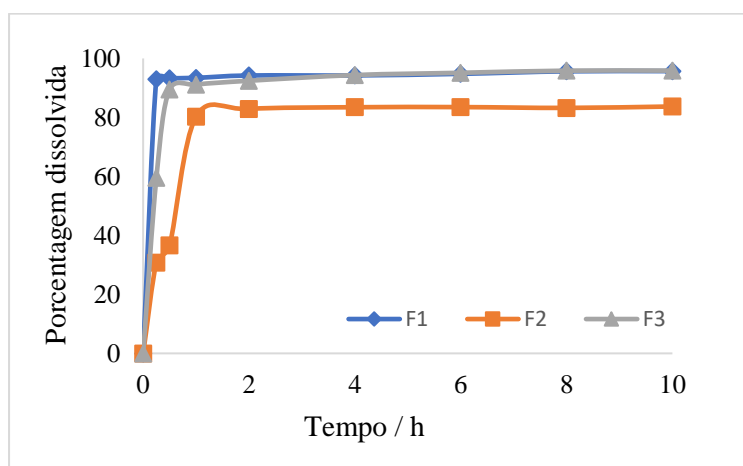
5.5 Determinação do perfil de liberação *in vitro*

Os ensaios de dissolução *in vitro* permitem que diversas variáveis que afetam a liberação do fármaco possam ser investigadas durante o desenvolvimento de medicamentos e possibilitam o delineamento de uma formulação final que apresente o perfil de liberação desejado. Devido a isto, ensaios de dissolução *in vitro* são uma ferramenta fundamental no desenvolvimento de formulações orais de liberação modificada.

O perfil de liberação *in vitro* dos comprimidos está disposto na Figura 19. Em 15 minutos a F1 liberou 93% do BAC e atingiu o platô, chegando ao máximo de liberação de 95% em 08 horas. A F2 liberou 30% do IFA em 15 min, 36% em 30 min e em 01 hora atingiu o platô

de liberação com 80%, sendo 83% o máximo de liberação em 04 horas. Ainda, a F3 liberou 59% do baclofeno em 15 min, 89% em 30 min e em 01 hora atingiu o platô com 91% de liberação do IFA.

Figura 19 – Liberação *in vitro* dos comprimidos de baclofeno.



Legenda: F1: azul. F2: laranja. F3: cinza.

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

A Farmacopeia Americana (2018) define que os comprimidos de baclofeno devem liberar pelo menos 75% de seu conteúdo. Diante dos dados, observa-se que as formulações atingiram maior porcentagem de liberação. Ainda, a F2 foi capaz de modificar a liberação do BAC.

As interações entre a superfície dos comprimidos e o ambiente *in vitro* ou *in vivo* são afetadas pelas propriedades da camada superficial da formulação, como topografia, composição química, molhabilidade. Vários fatores como condições de fabricação, tecnologia empregada, propriedades físico-químicas do IFA e excipientes, design da forma de dosagem podem afetar o perfil de liberação final (ARAFAT et al., 2021).

Namdeo e colaboradores (2010) avaliaram a influência na dissolução dos diluentes lactose, celulose microcristalina e fosfato dicálcico em comprimidos de liberação prolongada com HPMC. No estudo foi observado que a lactose, devido sua hidrossolubilidade, atua como um agente canalizador, dissolvendo-se rapidamente e difundindo-se para fora. Esse processo permite alta penetração de água nos poros da matriz, diminuindo o tempo de penetração do meio de dissolução, concomitante com o aumento da erosão. Como resultado tem-se o aumento

da taxa e a velocidade da dissolução e esse efeito aumenta à medida que se aumenta a concentração do excipiente na formulação.

Devido a isto, como perspectivas futuras, é relevante modificar o diluente da formulação e avaliar o efeito de pequenas modificações no processo de desenvolvimento, como força de compressão, assim como testar outras concentrações dos polímeros e blendas com outros polímeros hidrofílicos, hidrofóbicos e anfifílicos a fim de aumentar o tempo de liberação, tendo em vista a obtenção de um comprimido de liberação prolongada do BAC.

6 CONCLUSÃO

Esse trabalho permitiu concluir que o baclofeno apresentou indício de incompatibilidade por DTA e TG com os excipientes manitol, poloxâmero, estearato de magnésio e lactose, os quais não foram confirmados por FTIR. No entanto, o ensaio do FTIR mostrou interação química entre os grupos funcionais do baclofeno com o excipiente dióxido de silício coloidal. A partir desses dados foi possível selecionar os excipientes estearato de magnésio, lactose, hidroxietilcelulose e poloxâmero para compor as três formulações F1, F2 e F3. As propriedades de compressibilidade dos pós foram insatisfatórias devido a aglutinação destes no funil, o que os levou a granulação via úmida. Os granulados demonstraram bom fluxo e compressibilidade, melhorando com a mudança de polímero, mostrando que a adição do poloxâmero melhorou a capacidade de reorganização das partículas. Todos os parâmetros estão dentro dos padrões estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição. No entanto, o estudo de liberação *in vitro* demonstrou que as formulações foram incapazes de prolongar a liberação do baclofeno, atingindo o platô de liberação dentro de até uma hora. Como perspectivas futuras, deve-se modificar condições do desenvolvimento, como trocar o diluente, modificar a concentração e tipo de polímero para aumentar o tempo de liberação tendo em vista a obtenção de um comprimido de liberação prolongada.

REFERÊNCIAS

- ABACI, A.; GEDEON, C.; KUNA, A.; GUVENDIREN, M. Additive manufacturing of oral tablets: Technologies, materials and printed tablets. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 2, p.156. 2021.
- ABDELKADER, H.; ABDALLA, O. Y.; SALEM, H. Formulation of controlled-release baclofen matrix tablets: influence of some hydrophilic polymers on the release rate and in vitro evaluation. **American Association of Pharmaceutical Scientistsh**, New York, v. 8, n. 4, p. 156-166, Mar. 2007.
- AGABIO, R.; LEITE-MORRIS, K.A.; ADDOLORATO, G.; COLOMBO, G. (2016). Targeting the GABAB Receptor for the Treatment of Alcohol Use Disorder. In. **GABAB Receptor**. Humana press, Cham, 2016. p. 287–307.
- AGABIO, R.; BALDWIN, D.S.; AMARO, H.; LEGGIO, L.; SINCLAIR, J.M.A. The influence of anxiety symptoms on clinical outcomes during baclofen treatment of alcohol use disorder: A systematic review and meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 125, p. 296–313. 2021.
- AGAFONOV, M.; IVANOV, S.; TEREKHOVA, I. Improvement of pharmacologically relevant properties of methotrexate by solid dispersion with Pluronic F127. **Materials Science and Engineering: C**, v. 124, p. 112059. 2021.
- AGARWAL, S. K.; KRIEL, R. L.; CLOYD, J. C.; COLES, L. D.; SCHERKENBACH, L. A.; TOBIN, M. H.; KRACH, L. E. A pilot study assessing pharmacokinetics and tolerability of oral and intravenous baclofen in healthy adult volunteers. **Journal of Child Neurology**, [s. l.], n. 30, v. 1, p. 37-41, Apr. 2015.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Diretoria colegiada: Resolução - nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 25 jul. 2017.
- AKASH, M.S.H.; REHMAN, K.; CHEN, S. Pluronic F127-Based Thermosensitive Gels for Delivery of Therapeutic Proteins and Peptides. **Polymer Reviews**, v. 54, n. 4, p. 573–597. Aug, 2014.
- AKHLAQ, M.; IDREES, N.; NAWAZ, A.; JALIL, A.; ZAFAR, N.; ADEEL, M.; AFRIDI, H. H. HPMC-co-acrylic acid dexibuprofen once-daily oral hydrogels. **Journal of Macromolecular Science, Part A**, 1–12. May, 2020.
- AL HANBALI, O. A.; HAMED, R.; ARAFAT, M.; BAKKOUR, Y.; AL-MATUBSI, H.; MANSOUR, R.; AL-BATAINEH, Y.; ALDHOUN, M.; SARFRAZ, M.; DARDAS, A.K.Y. Formulation and evaluation of diclofenac controlled release matrix tablets made of HPMC and Poloxamer 188 polymer: An assessment on mechanism of drug release. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 31, n. 1, p. 345-351. Jan, 2018.
- ALBRIGHT, A.L. Revisão Tópica: Baclofeno no Tratamento da Paralisia Cerebral. **Journal of Child Neurology**, v. 11, n. 2, p. 77-83. 1996.

AL-HASHIMI, N.; BEGG, N.; ALANY, R. G.; HASSANIN, H.; ELSHAER, A. Oral modified release multiple-unit particulate systems: compressed pellets, microparticles and nanoparticles. **Pharmaceutics**, v.10, n. 4, p. 176-199. Oct, 2018.

ALI, M.A.M.; SABATI, A.M.; ALI, B.A. Formulation and evaluation of baclofen mucoadhesive buccal films. **FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 3, p.179-190. 2017.

ALMEIDA, L. F. **Comprimido de Ximenia americana L. Desenvolvido a partir de polímeros mucoadesivos para uso futuro no tratamento oral de infecções fúngicas**. 2019. 101 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2019.

ALMEIDA, L.; OSHIRO JÚNIOR, J.A.; SILVA, M.; NÓBREGA, F.; ANDRADE, J.; SANTOS, W.; RIBEIRO, A.; CONCEIÇÃO, M.; VERAS, G.; MEDEIROS, A.C. Tablet of Ximenia Americana L. developed from mucoadhesive polymers for future use in oral treatment of fungal infections. **Polymers**, v. 11, n. 2, p. 379. 2019.

ARAFAT, M.; SARFRAZ, M.; ABURUZ, S. Development and In Vitro Evaluation of Controlled Release Viagra[®] Containing Poloxamer-188 Using Gastroplus[™] PBPK Modeling Software for In Vivo Predictions and Pharmacokinetic Assessments. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 5, p. 479-290. May, 2021.

ARAFAT, M.; SARFRAZ, M.; BOSTANUDIN, M.F.; ESMAEIL, A.; SALAM, A.; ABURUZ, S. In Vitro and In Vivo Evaluation of Oral Controlled Release Formulation of BCS Class I Drug Using Polymer Matrix System. **Pharmaceutics** 2021, 14, 929.

ARSHAD, M.S.; ZAFAR, S.; YOUSEF, B.; ALYASSIN, Y.; ALI, R.; ALASIRI, A.; CHANG, M.W.; AHMAD, Z.; ELKORDY, A.A.; FAHEEM, A.; PITT, K. A review of emerging technologies enabling improved solid oral dosage form manufacturing and processing. **Advanced drug delivery reviews**, v. 178, p. 113840. 2021.

BAVIKATTE, G.; SUBRAMANIAN, G.; ASHFORD, S.; ALLISON, R.; HICKLIN, D. Early Identification, Intervention and Management of Post-stroke Spasticity: Expert Consensus Recommendations. **Journal of Central Nervous System Disease**, v. 13, p. 36576. Sep, 2021.

BELOUSOV, D., CHEBERDA, A. AND BAIKOVA, A., 2019. Pharmacoeconomic analysis of botulinum toxins as treatment for treatment of adult upper limb spasticity. **Good Clinical Practice**, (4), pp.14-24.

BERAHA, E. M.; SALEMINK, E.; GOUDRIAAN, A. E.; BAKKER, A.; DE JONG, D.; SMITS, N.; ZWART, J. W.; GEEST, D. V.; BODEWITS, P.; SCHIPHOF, T.; DEFOURNY, H.; VAN TRICHT, M.; VAN DEN BRINK, W.; WIERS, R. W. Efficacy and safety of high-dose baclofen for the treatment of alcohol dependence: A multicentre, randomised, double-blind controlled trial. **European Neuropsychopharmacology**, v. 26, p. 1950-1959. 2016.

BEZERRA, G. S. N.; PEREIRA, M. A. V.; OSTROSKY, E. A.; BARBOSA, E. G.; DE MOURA, M. D. F. V.; FERRARI, M.; ARAGÃO, C. F. S.; GOMES, A. P. B. Compatibility

study between ferulic acid and excipients used in cosmetic formulations by TG/DTG, DSC and FTIR. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapest, v. 127, n. 2, p. 1683-1691, Feb. 2017.

BHALADHARE, S.; DAS, D. Cellulose: a fascinating biopolymer for hydrogel synthesis. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 12, p.1923-1945. 2022.

BLANCO, I.; SIRACUSA, V. The Use of Thermal Techniques in the Characterization of Bio-Sourced Polymers. **Materials**, v. 14, n. 7, p. 1686. 2021.

BLICHARSKI, T.; SWIADER, K.; SEREFKO, A.; KULCZYCKA-MAMONA, S.; KOLODZIEJCZYK, M.; SZOPA, A. Challenges in technology of bilayer and multi-layer tablets: a mini-review. **Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences**, v. 32, n. 4, p. 229-235. 2019.

BOCHKEZANIAN, V.; NEWTON, R. U.; TRAJANO, G. S.; BLAZEVIČH, A. J. Effects of neuromuscular electrical stimulation in people with spinal cord injury. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Madison, v. 50. n. 9, p. 1733-1739, Mar. 2018.

BRANCA, C.; KHOUZAMI, K.; WANDERLINGH, U.; D'ANGELO, G. Effect of intercalated chitosan/clay nanostructures on concentrated pluronic F127 solution: A FTIR-ATR, DSC and rheological study. **Journal of colloid and interface science**, v. 517, p. 221-229. 2018.

BSCHOR, T.; HENSSLER, J.; MÜLLER, M.; BAETHGE, C. 2018. Baclofen for alcohol use disorder-a systematic meta-analysis. **Acta Psychiatry Scand.** v. 138, p. 232–242. 2018.

BUIZER, A.I.; MARTENS, B.H.M.; GRANDBOIS VAN RAVENHORST, C.; SCHOONMADE, L.J.; BECHER, J.G.; VERMEULEN, R.J. Effect of continuous intrathecal baclofen therapy in children: a systematic review. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 61, n. 2, p. 128-134. July, 2018.

ÇELİK, B. Risperidone mucoadhesive buccal tablets: formulation design, optimization and evaluation. **Drug Design, Development and Therapy**, Auckland v. 11, p. 3355-3365, Nov. 2017.

CHAIYA, P.; PHAECHAMUD, T. Effect of matrix-forming agent ratios on drug release, water sorption and erosion behaviors of shellac wax-poloxamer matrix tablet. **Materials Today: Proceedings**, v.52, p.2439-2443. 2022.

CHAVAN, R.B.; SHASTRI, N.R. Polymorphic transformation as a result of atovaquone incompatibility with selected excipients. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 131, n. 3, p. 2129-2139. 2018.

CHEVILLARD, L.; SABO, N.; TOD, M.; LABAT, L.; CHASPORT, C.; CHEVALEYRE, C.; THIBAUT, F.; BARRÉ, J.; AZUAR, J.; QUESTEL, F.; VORSPAN, F. Population pharmacokinetics of oral baclofen at steady-state in alcoholic-dependent adult patients. **Fundamental and Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 32, n. 2, p. 239-248, Nov. 2018.

CHIANG, M.T.; CHANG, S.Y.; WHANG, C.W. Chiral analysis of baclofen by α -cyclodextrin-modified capillary electrophoresis and laser-induced fluorescence detection. **Electrophoresis**, v. 22, p. 123-127. 2001.

COLOMBO, G.; AGABIO, R.; CARAI, M.A.; LOBINA, C.; PANI, M.; REALI, R.; ADDOLORATO, G.; GESSA, G.L. Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I—Preclinical evidence. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 24, n. 1, p. 58-66. Jan, 2000.

COLOMBO, G.; SERRA, S.; BRUNETTI, G.; ATZORI, G.; PANI, M.; VACCA, G.; ADDOLORATO, G.; FROESTL, W.; CARAI, M.A.; GESSA, G.L. The GABAB receptor agonists baclofen and CGP 44532 prevent acquisition of alcohol drinking behaviour in alcohol-preferring rats. **Alcohol and alcoholism**, v. 37, n. 5, p. 499-503. 2002.

COUVRAT, N.; SANSELME, M.; POUPARD, M.; BENSACKOUN, C.; DROUIN, S.H.; SCHNEIDER, J.M.; COQUEREL, G. Solid-State Overview of R-Baclofen: Relative Stability of Forms A, B and C and Characterization of a New Heterosolvate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 110, n. 10, p. 3457–3463. Jun, 2021.

DA SILVA, J.B.; DOS SANTOS, R.S.; DA SILVA, M.B.; BRAGA, G.; COOK, M.T.; BRUSCHI, M.L. Interaction between mucoadhesive cellulose derivatives and Pluronic F127: investigation on the micelle structure and mucoadhesive performance. **Materials Science and Engineering**, v. 119, p. 111643-111658.

DARJI, M. A.; LALGE, R. M.; MARATHE, S. P.; MULAY, T. D.; FATIMA, T.; ALSHAMMARI, A.; LEE, H. K.; REPKA, M. A.; NARASIMHA MURTHY, S. Excipient stability in oral solid dosage forms: a review. **Aaps Pharmscitech**, v. 19, n. 1, p. 12-26. 2018.

DAS, S.C.; PRAKASH, A.A Systematic Review on Drug Delivery Systems Based on Their Mechanism of Drug Release and Their Applications. **International Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology**, v. 8, n. 3, p. 55-63. 2021.

DE BEAUREPAIRE R. The use of very high-doses of baclofen for the treatment of alcohol-dependence: a case series. **Frontiers in Psychiatry**, v. 5, p. 143. Oct, 2014.

DE BEAUREPAIRE, R.; SINCLAIR, J.M.A.; HEYDTMANN, M.; ADDOLORATO, G.; AUBIN, H.J.; BERAHA, E. M.; AGABIO, R. The Use of Baclofen as a Treatment for Alcohol Use Disorder: A Clinical Practice Perspective. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9. 2019.

DE HAAN, P.; LERK, C.F. Oral controlled release dosage forms. A review. **Pharmaceutisch Weekblad**, v. 6, n. 2, p. 57-67. 1984.

DHARMALINGAM, K.; ANANDALAKSHMI, R. Fabrication, characterization and drug loading efficiency of citric acid crosslinked NaCMC-HPMC hydrogel films for wound healing drug delivery applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 134, p. 815-829. 2019.

DUKOVA, O.A.; KRASNOV, E.A.; EFREMOV, A.A. Development of an HPLC method for determining baclofen. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 48, n. 10, p.687-689. 2015.

DURANT, C.F.; PATERSON, L.M.; TURTON, S.; WILSON, S.J.; MYERS, J.F.; MUTHUKUMARASWAMY, S.; VENKATARAMAN, A.; MICK, I.; PATERSON, S.; JONES, T.; NAHAR, L.K. Using baclofen to explore GABA-B receptor function in alcohol dependence: insights from pharmacokinetic and pharmacodynamic measures. **Front. Psychiatry**, v. 9, p. 664- . 2018.

EICKER, S. **Physico-chemical properties and intestinal epithelial permeation of baclofen solid-state forms**. 2019. [Doctoral dissertation]. North-West University, South-Africa.

ELAGAWANY, M.; FARID, N.F.; ELGENDY, B.; ABDELMOMEN, E.H.; ABDELWAHAB, N.S. Baclofen Impurities: Facile Synthesis and Novel Environmentally Benign Chromatographic Method for their Simultaneous Determination in Baclofen. **Biomedical Chromatography**, p. e4579. May, 2019. DOI: 10.1002/bmc.4579 Acesso em: 15 Abr 2022.

EMOS MC, AGARWAL S. **Neuroanatomy, Upper Motor Neuron Lesion**. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537305/>. Acesso em 08 de Abril de 2022.

ERTZGAARD, P. Studies on Spasticity from an Interventional Perspective. Sweden: Linköping University Electronic Press. 1Ed, 2018.

EVENSETH, L.S.M.; GABRIELSEN, M.; SYLTE, I. The GABAB Receptor—Structure, Ligand Binding and Drug Development. **Molecules**, v. 25, n. 13, p. 3093. 2020.

FADDA, P.; SCHERMA, M.; FRESU, A.; COLLU, M.; FRATTA, W. (2003). Baclofen antagonizes nicotine-, cocaine-, and morphine-induced dopamine release in the nucleus accumbens of rat. **Synapse**, v. 50, n. 1, p. 1–6. 2003.

FARHADIAN, A.; KASHANI, S.A.; RAHIMI, A.; OGUZIE, E.E.; JAVIDPARVAR, A.A.; NWANONENYI, S.C.; YOUSEFZADEH, S.; NABID, M.R. Modified hydroxyethyl cellulose as a highly efficient eco-friendly inhibitor for suppression of mild steel corrosion in a 15% HCl solution at elevated temperatures. **Journal of Molecular Liquids**, v. 338, p.116607. 2021.

FARIA, M. J.; MACHADO, R.; RIBEIRO, A.; GONÇALVES, H.; REAL OLIVEIRA, M. E. C.; VISEU, T.; NEVES, J.; LÚCIO, M. Rational development of liposomal hydrogels: a strategy for topical vaginal antiretroviral drug delivery in the context of HIV prevention. **Pharmaceutics**, Basel, v. 11, n. 9, p. e485, Sept. 2019. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090485. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/9/485>. Acesso em: 22 jul 2020.

FARMACOPEIA brasileira. 6. ed. Brasília. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019. 873 p. v.1.

FAROKHNIYA, M.; DESCHAIINE, S.L.; SADIGHI, A.; FARINELLI, L.A.; LEE, M.R.; AKHLAGHI, F.; LEGGIO L. A deeper insight into how GABA-B receptor agonism via baclofen may affect alcohol seeking and consumption: lessons learned from a human laboratory investigation. **Molecular Psychiatry**, p. 1-11. Oct, 2018.

FELLUGA, F.; GOMBAC, V.; PITACCO, G.; VALENTIN, E. A short and convenient chemoenzymatic synthesis of both enantiomers of 3-phenylGABA and 3-(4-chlorophenyl)GABA (Baclofen). **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 16, n. 7, p. 1341–1345. Feb, 2005.

GANDE, S.; RAO, Y. M. Sustained-release effervescent floating matrix tablets of baclofen: development, optimization and in vitro-in vivo evaluation in healthy human volunteers. **Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Switzerland**, v. 19, n. 3, p. 202-209, June 2011.

GARBUTT, J.C.; KAMPOV-POLEVOY, A.B.; PEDERSEN, C.; STANSBURY, M.; JORDAN, R.; WILLING, L.; GALLOP, R.J. Efficacy and tolerability of baclofen in a US community population with alcohol use disorder: a dose-response, randomized, controlled trial. **Neuropsychopharmacology**, v. 46, n. 13, p.2250-2256. 2021.

GIULIANO, E.; PAOLINO, D.; FRESTA, M.; COSCO, D. Mucosal Applications of Poloxamer 407-Based Hydrogels: An Overview. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 3, p. 159-185. Set, 2019.

GONZALEZ, Y.M.; GHALY, E. S. Modified drug release of poloxamer matrix by including water-soluble and water-insoluble polymer. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, n. 1, p. 64–71. 2020.

GRIFFIN, B. T.; GUO, J.; PRESAS, E.; DONOVAN, M. D.; ALONSO, M. J.; O'DRISCOLL, C. M. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and biodistribution following oral administration of nanocarriers containing peptide and protein drugs. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Amsterdam, v. 106, p. 367-380, June 2016.

GUJRAL, G.; KAPOOR, D.; JAIMINI, M. An updated review on modified release tablets. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 8, n. 4, p. 5-9. 2018.

GUNDA, R. K.; KUMAR, J. N. S. Formulation development and evaluation of amisulpride fast dissolving tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Columbus, v. 43, n. 2, p.15-25, Feb. 2018.

GUNDA, R. K.; KUMAR J. N. S.; BRAHMA, C. K.; SATYANARAYANA, V.; PRASHANT, K. N. Design, formulation and evaluation of atenolol gastro retentive floating tablets. **Asian Journal of Pharmaceutics**, Thousand Oaks, v. 9, n. 4, p. 34-42, 2016.

GUPTA, S.;VARSHNEY, P.K. Effect of plasticizer concentration on structural and electrical properties of hydroxyethyl cellulose (HEC)-based polymer electrolyte. **Ionics**, v. 23, n. 6, p.1613-1617. Apr, 2018.

HANIF, M.P.M.; JALILAH, A.J.; BADRUL, F.; NURAQMAR, S.M.S. December. The influence of graphite on conductivity, crystallinity and tensile properties of hydroxyethyl cellulose (hec)/graphite composite films. **Conference Series: Materials Science and Engineering**, v. 701, n. 1, p. 012015. 2019.

HOLTZ, K. A.; LIPSON, R.; NOONAN, V. K.; KWON, B. K.; MILLS, P. B. Prevalence and

effect of problematic spasticity after traumatic spinal cord injury. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, Philadelphia, v. 98, n. 6, p. 1132-1138, Sept. 2017.

HUGOS, C.L. AND CAMERON, M.H., 2019. Assessment and Measurement of Spasticity in MS: State of the Evidence. **Current neurology and neuroscience reports**, 19(10), pp.1-7.

IBRAHEEM, F.Q.; GAWHRI, F.J.A. Preparation and In-vitro Evaluation of Baclofen as an Oral Microsponge Tablets. **Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 28, n. 1, p. 75-90. 2019.

JACINTO, J.; VARRIALE, P.; PAIN, E.; LYSANDROPOULOS, A.; ESQUENAZI, A. Patient perspectives on the therapeutic profile of botulinum neurotoxin type A in spasticity. **Frontiers in neurology**, v.11, p. 388-398. May, 2020.

JANARDHANA, K.H.; DEVESWARAN, R.; BHARATH, S.; BASAVARAJ, B. V.; MADHAVAN, V. Development of sustained release tablets containing solid dispersions of baclofen. **Journal of Fundamental and Applied Sciences**, El-Oued, v. 5, n. 2, p. 220-239, Dec. 2013.

JIVANI, R. R.; PATEL, C. N.; JIVANI, N. P. Design and development of a self correcting monolithic gastroretentive tablet of baclofen. **Scientia Pharmaceutica**, Basel, v. 77, n. 3, p. 651-668, July 2009.

JUNAID, M.S.A.; BANGA, A.K. Transdermal Delivery of Baclofen Using Iontophoresis and Microneedles. **AAPS PharmSciTech**, v. 23, n. 3, p.1-8. 2022.

KAHN, R.; BISWAS, K.; CHILDRESS, A.R.; SHOPTAW, S.; FUDALA, P.J.; GORGON, L.; ELKASHEF, A. Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent individuals. **Drug and Alcohol Dependence**, v.103, n. 2, p. 59–64. 2009.

KAKAEI, S.; KHAMENEH, E.S. An efficient and simple ultrasound-assisted approach to synthesis of Baclofen. **Main Group Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 161–164. May, 2018.

KAUPMANN, K.; HUGGEL, K.; HEID, J.; FLOR, P.J.; BISCHOFF, S.; MICKEL, S.J. MCMMASTER, G.; ANGST, C.; BITTIGER, H.; FROESTL, W.; BETTLER, B. Expression cloning of GABA(B) receptors uncovers similarity to metabotropic glutamate receptors. **Nature**, v. 386, p. 239–246. 1997.

KEATING, G. M. Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray Sativex®): a review in multiple sclerosis-related spasticity. **Drugs**, London, v. 77, n. 5, p. 563-574, Mar. 2017.

KENT, C.N.; PARK, C.; LINDSLEY, C.W. Classics in Chemical Neuroscience: Baclofen. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 12, p. 1740–1755. May, 2020.

KOZLOWSKA, J.; STACHOWIAK, N.; SIONKOWSKA, A. The preparation and characterization of composite materials by incorporating microspheres into a collagen/hydroxyethyl cellulose matrix. **Polymer Testing**, v. 69, p. 350-358. 2018.

KUMAR, P. R.; NANDINI, S. K.; SWARNA, V.; KUMARI, Y. P.; RAFI, S.; PRAVALLIKA, K.; MOUNIKA, C.; MOUNIKA, K.; MAHITHA, G. Formulation and evaluation of tolterodine extended release tablets, **The Pharma Innovation Journal**, New Delhi, v. 8, n. 3, p. 161-168, Feb. 2019.

KUSHAN, E.; SENSES, E. Thermoresponsive and Injectable Composite Hydrogels of Cellulose Nanocrystals and Pluronic F127. **ACS Applied Bio Materials**, v. 4, n. 4, p. 3507–3517. May, 2021.

LAKE, W.; SHAH, H. Intrathecal Baclofen Infusion for the Treatment of Movement Disorders. **Neurosurgery Clinics of North America**, v. 30, n. 2, p. 203-209. Apr, 2019.

LAL, R.; SUKBUNTHERNG, J.; TAI, E.H.L.; UPADHYAY, S.; YAO, F.; WARREN, M.S.; LUO, W.; BU, L.; NGUYEN, S.; ZAMORA, J. Arbaclofen placarbil, a novel R-Baclofen prodrug: Improved absorption, distribution, metabolism, and elimination properties compared with R-Baclofen. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 330, p. 911–921. 2009.

LAPEYRE, E.; KUKS, J.; MEIJLER, W. J. Spasticity: revisiting the role and the individual value of several pharmacological treatments. **NeuroRehabilitation**, Amsterdam v. 27, n. 2, p. 193-200, Sept. 2010.

LEE, K.R.; KIM, E.J.; SEO, S.W.; CHOI, H.K. Effect of poloxamer on the dissolution of felodipine and preparation of controlled release matrix tablets containing felodipine. **Archives of Pharmacal Research**, v. 31, n. 8, p. 1023–1028. 2008.

LEISEN, C.; LANGGUTH, P.; HERBERT, B.; DRESSLER, C.; KOGGEL, A.; SPAHN-LANGGUTH, H. Lipophilicities of baclofen ester prodrugs correlate with affinities to the ATP-dependent efflux pump P-glycoprotein: relevance for their permeation across the blood-brain barrier. **Pharmaceutical Research**, v. 20, p. 772–778. 2003.

LI S. Spasticity, motor recovery, and neural plasticity after stroke. **Frontiers in Neurology**, Switzerland, n. 8, p. e120, Apr. 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00120>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00120/full>. Acesso em: 23 jul 2020.

LI, S., FRANCISCO, G.E. AND RYMER, W.Z., 2021. A new definition of poststroke spasticity and the interference of spasticity with motor recovery from acute to chronic stages. **Neurorehabilitation and Neural Repair**, 35(7), pp.601-610.

LIMA, N.G.P.B.; LIMA, I.P.B.; BARROS, D.M.C.; OLIVEIRA, T.S.; RAFFIN, F.N., DE LIMA E MOURA, T.F.A.; ARAGÃO, C.F.S. Compatibility studies of trioxsalen with excipients by DSC, DTA, and FTIR. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 115, n. 3, p. 2311–2318. May, 2013.

LIU, X.; ZENG, W.; ZHAO, J.; QIU, X.; XIONG, H.; LIANG, Y.; YE, X.; LEI, Z.; CHEN, D. Preparation and anti-leakage properties of hydroxyethyl cellulose-g-poly (butyl acrylate-co-vinyl acetate) emulsion. **Carbohydrate Polymers**, v. 255, p.117467. 2021.

LOPES, M. S.; CATELANI, T. A.; NASCIMENTO, A. L.; GARCIA, J. S.; TREVISAN, M. G. Ketoconazole: compatibility with pharmaceutical excipients using DSC and TG techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 141, n. 4, p.1371-1378. 2020.

MANSURI, S.; KESHARWANI, P.; JAIN, K.; TEKADE, R.K.; JAIN, N.K. Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. **Reactive and Functional Polymers**, v. 100, p. 151–172. Feb, 2016.

MEHTA, M.; KEERTHY, H.S.; YADAV, R.P. Sustained Release Matrix Tablet: An Overview. **Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development**, v. 9, v. 3, p.112-117. 2021.

MORLEY, K.C.; BAILLIE, A.; FRASER, I.; FURNEAUX-BATE, A.; DORE, G.; ROBERTS, M.; ABDALLA, A.; PHUNG, N.; HABER, P.S. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The British Journal of Psychiatry**, v. 212, p. 362-369. 2018.

MOURA, S.; NORO, J.; CERQUEIRA, P.; SILVA, C.; CAVACO-PAULO, A.; LOUREIRO, A. Poloxamer 407 based-nanoparticles for controlled release of methotrexate. **Internacional Journal of Pharmaceutics**, v. 575, p. 118924-118933. Dec, 2019.

NAMDEO T. B.; VIDAYA R. I.; SUSHI I. S. P. The Effects of Lactose, Microcrystalline Cellulose and Dicalcium Phosphate on Swelling and Erosion of Compressed HPMC Matrix Tablets: Texture Analyzer. **Iranian Journal of Pharmarceutical Research**. v. 9, n. 4, p. 349-58. 2010.

NAGARGOJE, S.S.; RACHH, P.R. Formulation and in vitro evaluation of nanoparticulate matrix tablet of neбиволol hydrochloride. **Journal of Advanced Scientific Research**, v.12, n. 4, p. 101-116. 2021.

NAUTYAL, U.; GUPTA, D. Oral Sustained Release Tablets: An Overview With A Special Emphasis On Matrix Tablet. **International Journal of Health and Biological Sciences**, v. 3, n. 1, p. 06-13. 2020.

NIETO, A.; BAILEY, T.; KACZANOWSKA, K.; MCDONALD, P. GABAB receptor chemistry and pharmacology: agonists, antagonists, and allosteric modulators. In. **Behavioral Neurobiology of GABAB Receptor Function**. Springer, Cham. 2021. p. 1-38.

NIZAN, N.S.N.H.; ZULKIFLI, F.H. Reinforcement of hydroxyethyl cellulose/poly (vinyl alcohol) with cellulose nanocrystal as a bone tissue engineering scaffold. **Journal of Polymer Research**, v. 27, n. 6, p.1-9. 2020.

NOREEN, A.; ZIA, K.M.; TABASUM, S.; KHALID, S.; SHAREEF, R. A review on grafting of hydroxyethylcellulose for versatile applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 150, p. 298-303. Jan, 2020.

OLPE, H. R.; DEMIEVILLE, H.; BALTZER, V.; BENCZE, W. L.; KOELLA, W. P.; WOLF, P.; HAAS, H. L. The biological activity of d- and l-baclofen (lioresal). **European Journal of Pharmacology**, v. 52, p. 133–136. 1978.

O'NEIL, M.J., ed. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 14th ed. New Jersey: Merck, 2006.

OSTOVAN, A.; GHAEDI, M.; ARABI, M. Fabrication of water-compatible superparamagnetic molecularly imprinted biopolymer for clean separation of baclofen from bio-fluid samples: a mild and green approach. **Talanta**, v.179, p. 760–768. 2018.

PÁLLA, T.; TÓTH, G.; KRASZNI, M.; MIRZAHOSSEINI, A.; NOSZÁL, B. Population, basicity and partition of short-lived conformers. Characterization of baclofen and pregabalin, the biaxial, doubly rotating drug molecules. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 123, p. 327–334. 2018.

PASTOR A, JONES D. M. L.; CURRIE J. High-dose baclofen for treatment-resistant alcohol dependence. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 32, n. 2, p. 266-268. 2012.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. *Introdução à espectroscopia: Tradução da 4ª edição norte-americana*. São Paulo: Cengage Learning. 2010.

PICELLI, A., SANTAMATO, A., CHEMELLO, E., CINONE, N., CISARI, C., GANDOLFI, M., RANIERI, M., SMANIA, N. AND BARICICH, A. Adjuvant treatments associated with botulinum toxin injection for managing spasticity: An overview of the literature. **Annals of physical and rehabilitation medicine**, v. 62, n. 4, p.291-296. 2019.

PIERCE, M.; SUTTERLAND, A.; BERAHA, E. M.; MORLEY, K.; BRINK, VANDEN, EFFICACY, W. 2018. Tolerability, and safety of low-dose and high-dose baclofen in the treatment of alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. **European Neuropsychopharmacology**. v. 28, p. 795–806. 2018.

PIGNON, B.; LABREUCHE, J.; AUFFRET, M.; GAUTIER, S.; DEHEUL, S.; SIMIONI, N.; COTTENCIN, O.; BORDET, R.; DUHAMEL, A.; ROLLAND, B. The dose–effect relationship of baclofen in alcohol dependence: A 1-year cohort study. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 32, n. 4, p. e2593. doi:10.1002/hup.2593

PRAKHAR, A.; SEMIMUL, A. A comprehensive review on sustained release matrix tablets: a promising dosage form. **Universal Journal of Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 6, p. 49-54. 2018.

PRISTA, N. L.; ALVES, C. A.; MORGADO, R. *Tecnologia farmacêutica*. 6.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003.

RALUY-CALLADO, M., COX, A., MACLACHLAN, S., BAKHEIT, A.M., MOORE, A.P., DINET, J. AND GABRIEL, S., 2018. A retrospective study to assess resource utilization and costs in patients with post-stroke spasticity in the United Kingdom. **Current Medical Research and Opinion**, 34(7), pp.1317-1324.

RAMESH, P.; SUMAN, D.; REDDY, K. Asymmetric Synthetic Strategies of (R)-(-)-Baclofen: An Antispastic Drug. **Synthesis**, v. 50 n. 02, p. 211–226. New York. Oct, 2017. RANPISE, N. S.; KOLHE, S. R.; RANADE, A. N. Development and evaluation of bilayer

gastroretentive floating drug delivery system for baclofen. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, India, v. 47, n. 1, p. 41-46, 2013.

REYNAUD, M.; AUBIN, H. J.; TRINQUET, F.; ZAKINE, B.; DANO, C.; DEMATTEIS, M.; TROJAK, B.; PAILLE, F.; DETILLEUX, M. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol- Dependent Patients-The ALPADIR Study. **Alcohol and Alcoholism**, v. 52, n. 4, p. 439-446. July, 2017.

RIGAL, L.; ALEXANDRE-DUBROEUCQ, C.; DE BEAUREPAIRE R.; LE JEUNNE, C.; JAURY, P. Abstinence and “Low-Risk” Consumption 1 Year after the Initiation of High-Dose Baclofen: A Retrospective Study among “High-Risk” Drinkers. **Alcohol and Alcoholism**, v. 47, n. 4, p. 439-442. Mar, 2012.

RISALITI, L.; YU, X.; VANTI, G.; BERGONZI, M.C.; WANG, M.; BILIA, A.R. Hydroxyethyl cellulose hydrogel for skin delivery of khellin loaded in ascosomes: Characterization, in vitro/in vivo performance and acute toxicity. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 179, p. 217-229. 2021.

ROJEK, B.; WESOLOWSKI, M. FTIR and TG analyses coupled with factor analysis in a compatibility study of acetazolamide with excipients. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 208, p. 285-293. Oct, 2018.

ROJEK, B.; WESOLOWSKI, M.; SUCHACZ, B. Detection of compatibility between baclofen and excipients with aid of infrared spectroscopy and chemometry. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, Oxford, v. 116, p. 532-538, Apr. 2013.

ROLLAND, B.; AUFFRET, M.; FRANCHITTO, N. Safety reports on the off-label use of baclofen for alcohol-dependence: recommendations to improve causality assessment. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 15, n. 6, p. 747–751. 2016.

ROMITO, J.W.; TURNER, E.R.; ROSENER, J.A.; COLDIRON, L.; UDIPI, A.; NOHRN, L.; TAUSIANI, J.; ROMITO, B.T. Baclofen therapeutics, toxicity, and withdrawal: A narrative review. **SAGE Open Medicine**, v. 9, p.20503121211022197. 2021. DOI: 10.1177/20503121211022197. Acesso em: 18 Abr 2022.

ROSASCO, M. A.; BONAFEDE, S. L.; FAUDONE, S. N.; SEGALL, A. I. Compatibility study of tobramycin and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, FTIR, DRX, and HPLC. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapest, v. 134, n. 3, p. 1929-1941, Apr. 2018.

ROSE, A. K.; JONES, A. Baclofen: its effectiveness in reducing harmful drinking, craving, and negative mood. A meta-analysis. **Addiction**, v. 113, n. 8, p. 1396-1406. 2018.

RUSSO, E.; VILLA, C. Poloxamer Hydrogels for Biomedical Applications. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 12, p. 671-788. Dec, 2019.

RYCHLIK, R., KREIMENDAHL, F., SCHNUR, N., LAMBERT-BAUMANN, J. AND DRESSLER, D., 2016. Quality of life and costs of spasticity treatment in German stroke patients. **Health economics review**, 6(1), pp.1-9.

SABATI, A. M.; ALI, M. A. M.; ALI, B. A. Formulation and In-vitro Evaluation of Baclofen Transdermal Patches. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 11, n. 1, p. 162-176, Feb. 2017.

SALAZAR, A.P., PINTO, C., MOSSI, J.V.R., FIGUEIRO, B., LUKRAFKA, J.L. AND PAGNUSSAT, A.S., 2019. Effectiveness of static stretching positioning on post-stroke upper-limb spasticity and mobility: Systematic review with meta-analysis. **Annals of physical and rehabilitation medicine**, 62(4), pp.274-282.

SANCHEZ-PONCE R.; WANG L.Q.; LU W. Metabolic and pharmacokinetic differentiation of STX209 and racemic baclofen in humans. **Metabolites** v. 2, p. 596–613. 2012.

SANKARGANESH, P.; PARTHASARATHY, V.; KUMAR, A.G.; SARANIYA, M.; UDAYAKUMARI, N.; RAGU, S. Development of novel mannitol blended PVA hydrogel membrane and its anticancer and antimicrobial drug delivery potential for wound dressing applications. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, p.1-10. Apr, 2022.

SHAYE, H.; STAUCH, B.; GATI, C.; CHEREZOV, V. Molecular mechanisms of metabotropic GABAB receptor function. **Science Advances**, v. 7, n. 22, p. 3362. 2021.

SHOAIB, M.H.; SIKANDAR, M.; AHMED, F.R.; ALI, F.R.; QAZI, F.; YOUSUF, R.I.; MED, K. Applications of Polysaccharides in Controlled Release Drug Delivery System. **Polysaccharides**, p. 607–656. 2021.

SHOPTAW, S.; YANG, X.; ROTHERAM-FULLER, E.J.; HSIEH, Y.C.M.; KINTAUDI, P.C.; LING, W., 2003. Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 64, n. 12, p. 16827. 2003.

SHRIKY, B.; MAHMOUDI, N.; KELLY, A.; ISREB, M.; GOUGH, T. The effect of PEO homopolymers on the behaviours and structural evolution of Pluronic F127 smart hydrogels for controlled drug delivery systems. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 645, p. 128842-128853. July, 2022.

SITARAM, B.R.; TSUI, M.; RAWICKI, H.B.; LAM, S.; SITARAM, M. Stability and compatibility of intrathecal admixtures containing baclofen and high concentrations of morphine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 153, n. 1, p. 13–24. Feb, 1997.

SVENSSON, J.; BORG, S.; NILSSON, P. Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity. **Acta Neurol. Scand** v. 129, p. 13–20. 2014.

TEDESCO, M.P.; DOS SANTOS, V.A.; BORGES, J.G.; OSIRO, D.; VANIN, F.M.; YOSHIDA, C.M.P.; DE CARVALHO, R.A. Production of oral films based on pre-gelatinized starch, CMC and HPMC for delivery of bioactive compounds extract from acerola industrial waste. **Industrial Crops and Products**, 170, p.113684. 2021.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. **United States Pharmacopeia 36 – National Formulary 31**. Rockville: USP, 2013.

THOMBRE, N.; AHER, A.; SHIMPI, P. Formulation development and evaluation of gum Damar based sustained release matrix tablet of metoprolol succinate. **Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development**, v. 8, n. 3, p. 81-86. 2020.

TIMMINS, P.; DESAI, D.; CHEN, W.; WRAY, P.; BROWN, J.; HANLEY, S. Advances in mechanistic understanding of release rate control mechanisms of extended-release hydrophilic matrix tablets. **Therapeutic Delivery**, v. 7, n. 8, p. 553–572. 2016.

TIRUNAGARI, M.; KONERU, A.; HADI, M. A.; QURESHI, H. K. Formulation and evaluation of extended-release tablets of an antidepressant drug venlafaxine HCl. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 9, n. 4, p. 1146-1153, Oct. 2018.

TRIVEDI R. V.; BORKAR J. H.; TAKSANDE J. B.; AWANDEKAR N. B.; WADHER K. J.; UMEKAR M. J. Development and characterization of stomach specific mucoadhesive drug delivery system of baclofen. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 4, p. 608-615, Dec. 2017.

TRIVEDI, M.K.; NAYAK, G.; PATIL, S.; TALLAPRAGADA, R.M.; MISHRA, R. Influence of biofield treatment on physicochemical properties of hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose. **Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research**, v.3, n. 2. 2015.

TUCKER, I. G.; DAS, S. C.; STEWART, P. J. A view on the less-than-rational development of drug delivery systems: the example of dry powder inhalers. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Paris, v. 30, p. 310-317, May 2015.

VENKATESWARLU, K.; NIROSHA, M.; KISHOREKUMARREDDY, B.; HEERASINGH, T.; MANASA, S. Formulation and in vitro evaluation of quetiapine fumarate extended release tablets using natural polymers. **Latin American Journal of Pharmacy**, La Plata, v. 36, n. 2, p. 392-398, Oct. 2017.

WANG, Q.; JIAO, J.; CAI, Q.; WANG, Q.; ZHOU, W. Design and evaluation of a zero-order controlled release system based on pre-hydrated constant release area prepared by compression coating technology. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 26, n. 10, p.1120-1129. 2021.

WANG, X.; HE, J.; MA, L.; YAN, B.; SHI, L.; RAN, R. Self-assembling graphene oxide/modified amphiphatic hydroxyethyl cellulose hybrid stabilized Pickering emulsion polymerization for functional hydrogel. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 610, p.125742-125776. Oct, 2021.

WEISE, D.; WEISE, C.M.; NAUMANN, M. Central effects of botulinum neurotoxin—evidence from human studies. **Toxins**, v. 11, n. 1, p.21-32. Jan, 2019.

WESOŁOWSKI, M.; SZYNKARUK, P.; MAKURAT, E. DSC and IR as supporting tools for identification of methylxanthines in solid dosage forms of drugs. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 109, n. 2, p. 807–815. 2012.

WIETERS, F.; LUCAS, C.W.; GRUHN, M.; BÜSCHGES, A.; FINK, G.R.; ASWENDT, M., 2021. Introduction to spasticity and related mouse models. **Experimental Neurology**, 335, p.113491. 2021.

WOLF, E.; KOTHARI, N.R.; ROBERTS, J.K.; SPARKS, M.A. Baclofen Toxicity in Kidney Disease. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 71, n. 2, p. 275–280. 2018.

YAHOU, M.M.; LEFNAOUI, S.; MOULAI-MOSTEFA, N. Design and evaluation of sustained release hydrophilic matrix tablets of Piroxicam based on carboxymethyl xanthan derivatives. **Soft Materials**, p. 1–14. June, 2020.

YI, K.; LEE, H.; LEE, J.; LEE, K.; KIM, H. Effective botulinum neurotoxin injection in treating iliopsoas spasticity." **Clinical Anatomy** v. 34, n. 3, p. 431-436. Oct, 2020.

ZAINAL, S.H.; MOHD, N.H.; SUHAILI, N.; ANUAR, F.H.; LAZIM, A.M.; OTHAMAN, R. Preparation of cellulose-based hydrogel: A review. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 10, p. 935-952. 2021.

ZAKI, D.Y.; SAFWAT, E.M.; NAGI, S.M.; SALEM, H. N.; HAMDY, T. M.; MOHARAM, L.M.; HAMZAWY, E.M.A. A novel dental re-mineralizing blend of hydroxyethyl-cellulose and cellulose nanofibers oral film loaded with nepheline apatite glass: Preparation, characterization and in vitro evaluation of re-mineralizing effect. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, v. 2, p. 10035-10045. Jan, 2021.

ZARRINTAJ, P.; RAMSEY, J. D.; SAMADI, A.; ATOUFI, Z.; YAZDI, M.K.; GANJALI, M. R.; THOMAS, S. Poloxamer: A versatile tri-block copolymer for biomedical applications. **Acta Biomaterialia**, v. 110, p. 37-67. May, 2020.

ZEID, A. M.; KAJI, N.; NASR, J. J. M.; BELAL, F.; WALASH, M. I.; BABA, Y. Determination of baclofen and vigabatrin by microchip electrophoresis with fluorescence detection: application of field-enhanced sample stacking and dynamic pH junction. **New Journal of Chemistry**, Paris, v. 42, n. 12, p. 9965-9974, May 2018.

ZETTL, U. K.; ROMMER, P.; HIPPEL, P.; PATEJDL, R. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, London, v. 9, n. 1, p. 9-30, Nov. 2016.

ZHANG, W.; TAO, L.; XUN, L.; QI, Z.; POOLEY, S.; SUN, W.; CAO, J.; GAO, Z. Improved flotation of molybdenite from talc using a selective reagent scheme. **Minerals Engineering**, v. 176, p.107324. 2022.

ZHOU, H.; ZHANG, Z.; OU, L.; MAI, Q. Flotation separation of chalcopyrite from talc using a new depressant carrageenan. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 603, p.125274-1258. July, 2020.

ZHU, Z.; NEIRINCK, L. Chiral separation and determination of R-(-)-and S-(+)-baclofen in human plasma by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 785, p. 277-283. 2003.

ZIA, F.; ZIA, K.M.; AFTAB, W.; TABASUM, S.; ASRAR, M. Synthesis and characterization of hydroxyethyl cellulose copolymer modified polyurethane bionanocomposites. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 179, p. 345-352. 2021.