



**UNIVERSIDADE DE SOROCABA**  
**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Valquíria Miwa Hanai Yoshida**

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS  
GASTRORRETENSIVOS FLUTUANTES PARA LIBERAÇÃO  
CONTROLADA DE ZIDOVUDINA**

**Sorocaba/SP**

**2009**

**Valquíria Miwa Hanai Yoshida**

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS  
GASTRORRETENSIVOS FLUTUANTES PARA LIBERAÇÃO  
CONTROLADA DE ZIDOVUDINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Marco Vinícius Chaud

Co-orientador: Prof. Dr. Marcos Moisés Gonçalves

**Sorocaba/SP**

**2009**

**Valquíria Miwa Hanai Yoshida**

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS  
GASTRORRETENSIVOS FLUTUANTES PARA LIBERAÇÃO  
CONTROLADA DE ZIDOVUDINA**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA:

Ass.: \_\_\_\_\_  
Pres. Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Marco Vinícius Chaud  
Universidade de Sorocaba

Ass.: \_\_\_\_\_  
1<sup>o</sup> Exam.: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Palmira Daflon Gremião  
Universidade Estadual Paulista de Júlio Mesquita Filho

Ass.: \_\_\_\_\_  
2<sup>o</sup> Exam.: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marta Maria Duarte Carvalho Vila  
Universidade de Sorocaba

*Dedico este trabalho ao meu marido Edson  
e aos meus filhos Tárík, Renê e Ian.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus muito obrigada por ter feito a incerteza e a insegurança morada da potencialidade.

Agradeço ao meu marido Edson Hideaki Yoshida e meus aos filhos Tárík Hanai Yoshida, Renê Hanai Yoshida e Ian Hanai Yoshida (*in memoriam*), pelo apoio incondicional e pela compreensão das minhas escolhas de vida.

Muito obrigada aos meus pais Mário Hanai (*in memoriam*) e Harue Hanai pela oportunidade a vida, pelo amor e cuidados a mim dedicados.

Ao Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Silvio Barberato Filho, meu grande amigo, sou muito grata pelo incentivo a decisão de iniciar o mestrado.

Ao Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Marco Vinícius Chaud obrigada por aceitar-me como orientada e perpetuar exemplarmente o papel de orientador. Sua sabedoria sempre me surpreende e encanta.

Em alguns momentos de dúvidas tive o privilégio de estar sob a luz do conhecimento científico dos Prof<sup>os</sup> Dr<sup>os</sup> Marcos Moisés Gonçalves e Newton Andréo Filho, aos quais sou muito grata.

Agradeço imensamente o coleguismo e toda atenção recebida dos Prof<sup>os</sup> Dr<sup>os</sup> Marli Gerenutti, Marta Maria Duarte Carvalho Vila, Yoko Oshima Franco, José Martins de Oliveira Júnior e Robson Vicente Machado de Oliveira.

Agradeço aos colaboradores do laboratório de farmácia da UNISO, Valéria de Campos Orsi, Márcia Castanho Martinez Jozefcyk, Juliana de Oliveira Soares Silva, Maria Fabiana Fernandes Mariano, Renato Martins Gomes, Maila Cristina Fernandes de Barros e Elis Martin Granato, pelo apoio e incentivo no decorrer do desenvolvimento dos nossos trabalhos.

Às empresas Almapal, Colorcon, Cristália e Nortec Química agradeço a doação de matérias-primas que foram essenciais para à nossa pesquisa.

Ao Instituto de Química da UNESP, especialmente aos técnicos Bruno e Ricardo do Departamento de Físico-Química, agradeço a realização das análises DSC e DR-X.

Ao Instituto de Engenharia Química e ao Instituto de Química da UNICAMP, especialmente as técnicas Kelly Roberta de Palma e Sabrina Rosa da Central Analítica agradeço a realização das análises MEV e IV.

Agradeço a FAPESP pelo aporte financeiro desta pesquisa.

## RESUMO

A proposta deste estudo foi desenvolver e avaliar sistemas gastrorretensivos, flutuantes (SGF), multiparticulados, para liberação controlada. A zidovudina (AZT, azidotimidina) foi usada, neste estudo, como fármaco modelo de substâncias hidrossolúveis. Os SGF foram obtidos por difusão e evaporação do solvente da emulsão (*microballoons*) e através de revestimento polimérico do silicato de cálcio adsorvido de AZT (grânulos revestidos). Os SGF foram avaliados *in vitro*, quanto ao *lag time* e tempo de flutuação, taxa de carregamento e perfil de liberação de AZT. As características físico-químicas foram avaliadas por calorimetria exploratória diferencial (DSC), difração de raio-X (DR-X) e espectroscopia de infravermelho (IV). A morfologia das partículas foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura (MEV). A flutuação foi imediata e o tempo de flutuação superior a 12 h para ambos os SGF. A taxa de carregamento foi melhor nos grânulos revestidos ( $81,09 \pm 14,66$  %) do que nos *microballoons* ( $34,32 \pm 8,62$  %). Ambos os sistemas propostos apresentaram liberação modificada, seguindo o modelo matemático proposto por Higuchi. Os resultados da DSC e da DR-X mostram uma mudança no estado sólido da AZT, de cristalino para amorfo. A espectroscopia de IV revelou que as ligações químicas da AZT foram preservadas. A MEV mostrou a estrutura esférica, oca e porosa dos *microballoons* e o recobrimento das partículas de silicato de cálcio. Tanto os *microballoons* quanto os grânulos revestidos apresentaram propriedades gastrorretensivas e flutuantes de liberação controlada adequados para fármaco hidrossolúvel.

**Palavras-chave:** Zidovudina, Grânulos flutuantes, *Microballoons*, Sistema gastrorretensivo, Liberação controlada, Silicato de cálcio.

## ABSTRACT

The purpose of this study was to develop and evaluate multiparticulates floating gastroretentives systems (FGS) for controlled release. Zidovudine (AZT, Azidothymidine) was used in this study as a model drug for hydrophilic substances. The FGS were obtained by emulsion solvent diffusion and evaporation method (microballoons) and through the polymer coating of calcium silicate adsorbed of AZT (AZTGS granules). The FGS was evaluated *in vitro*, about the lag time and floating time, loading efficiency, and release profile for AZT. The physico-chemical properties were evaluated by differential scanning calorimetry (DSC), X-ray powder diffractometry (XRD) and infrared spectroscopy (IR). The morphology of the particles was evaluated by scanning electron microscopy (SEM). The buoyancy was immediate and the buoyancy was greater than 12 h for both FGS. The loading efficiency was better in the AZTGS granules ( $81,09 \pm 14,66$  %) than in the microballoons ( $34,32 \pm 8,62$  %). Both proposed systems presented modified release, following the mathematical model proposed by Higuchi. The results of DSC and XRD shows a change in the solid state for AZT, the crystalline to amorphous. IR spectroscopy revealed that the chemical bonds of AZT were preserved. SEM showed a spherical structure, and porous hollow microballoons and the coating of the particles of calcium silicate. Both systems showed comparable gastroretentive and floating drug controlled release suitable for water soluble.

**Keywords:** Zidovudine, Floating granules, Microballoons, Gastroretentive system, Controlled release, Calcium silicate.

## LISTA DE FIGURAS

## Página

<b>Figura 1:</b>	Padrões da motilidade gástrica em jejum (MMC).....	22
<b>Figura 2:</b>	Sistema flutuante intumescível. FG=Fluido gástrico. ....	33
<b>Figura 3:</b>	Mecanismo do sistema flutuante.FG = Fluido gástrico.....	33
<b>Figura 4:</b>	Sistema com geração de gás de monocamada de liberação de fármaco (a) e de bicamada de liberação de gás com (c) ou sem (b) membrana semipermeável. ....	35
<b>Figura 5:</b>	Morfologia da superfície e corte transversal do comprimido HME: (A) aumento de 50x e (B) aumento de 200x.....	36
<b>Figura 6:</b>	Ilustração esquemática do sistema monolítico flutuante não-efervescente por intumescimento. ....	37
<b>Figura 7:</b>	Sistema monolítico flutuante não-efervescente por câmara de flutuação cheia de gás.....	37
<b>Figura 8:</b>	Representação esquemática das alterações macroscópicas associadas ao sistema de liberação do comprimido de tripla camada durante o estudo de dissolução.....	38
<b>Figura 9:</b>	Sistema hidrodinamicamente balanceado (HBS).....	40
<b>Figura 10:</b>	Imagens da cintilografia gama das microesferas não-flutuantes em coelhos albinos. ....	42
<b>Figura 11:</b>	Ilustração esquemática do sistema formador de “balsa”. ....	46
<b>Figura 12:</b>	Localização sistemática do sistema intragástrico flutuante e do sistema de alta densidade. ....	48
<b>Figura 13:</b>	Ilustração esquemática do trânsito do hidrogel superporoso. ....	49
<b>Figura 14:</b>	Modelo da forma farmacêutica multiparticulada. ....	52
<b>Figura 15:</b>	Fórmula estrutural e espacial da AZT. 1-(3-Azido-2,3-dideoxi-b-D-eritropentofuranosil)-5-metilpirimidine-2,4(1H,3H)-dione.....	55
<b>Figura 16:</b>	Esquema da preparação de microballoons por difusão e evaporação do solvente da emulsão, usando silicato de cálcio.....	59
<b>Figura 17:</b>	Esquema da preparação de <i>microballoons</i> por difusão e evaporação do solvente da emulsão. ....	60
<b>Figura 18:</b>	Processo de formação dos <i>microballoons</i> .....	61
<b>Figura 19:</b>	Mecanismo de formação dos <i>microballoons</i> . ....	61

- Figura 20:** Esquema da preparação, modificada, de microballoons por difusão e evaporação do solvente da emulsão.....62
- Figura 21:** Mecanismo de formação, modificada, dos *microballoons*.....62
- Figura 22:** Esquema da preparação e revestimento de grânulos contendo silicato de cálcio carregado de AZT .....63
- Figura 23:** Esquema da preparação e revestimento modificado de grânulos contendo silicato de cálcio carregado de AZT .....65
- Figura 24:** Fotografia obtida em microscópio óptico (aumento no microscópio 10X e aumento na máquina fotográfica 4X) da lâmina com régua de 100  $\mu\text{m}$  (a) e do produto obtido pelo método de difusão e evaporação dos solventes da emulsão (b).....72
- Figura 25:** Fotografia obtida em microscópio óptico (aumento no microscópio 10X e aumento na máquina fotográfica 6X) da lâmina com régua de 100  $\mu\text{m}$  (a) e dos *microballoons* obtidos pelo método MODIFICADO de difusão e evaporação dos solventes da emulsão (b).....73
- Figura 26:** Curva analítica para AZT, preparada em água purificada (- - -) e HCl 0,1N ( \_\_\_ ) .....76
- Figura 27:** Resultados das curvas DSC para os grânulos AZT-carregados (a), os grânulos sem AZT (b), os *microballoons* AZT-carregados (c), os *microballons* (d) e a AZT pura (e). .....82
- Figura 28:** Padrão de Difração Raio-X para os grânulos AZT-carregados (a), os grânulos sem AZT (b), os *microballoons* AZT-carregados (c), os *microballons* (d) e o AZT pura (e). .....83
- Figura 29:** Espectros IVTF da AZT (a), do grânulo revestido (AZTGS) (b) e dos *microballoons* (c).....84
- Figura 30:** Microscopia eletrônica de varredura: (a) e (b) morfologia externa, (c) fragmento da parede polimérica e (d) cavidade interna oca dos *microballoons* AZTGS. ....85
- Figura 31:** Microscopia eletrônica de varredura: (a) partículas de silicato de cálcio, (b) AZTGP e (c) AZTGS.....86
- Figura 32:** Perfil de liberação da AZT dos *microballoons* (-■-) e dos grânulos flutuantes AZTGS (-●-). Cada ponto representa a variação do experimento em triplicata. A barra de erros mostra o desvio padrão. ..88

## LISTA DE TABELAS

## Página

<b>Tabela 1:</b>	Variação do pH e tempo de trânsito no trato gastrointestinal.....	24
<b>Tabela 2:</b>	Polímeros utilizados em tecnologia de controle de liberação e respectivo mecanismo de liberação .....	26
<b>Tabela 3:</b>	Relação de polímeros, denominação comercial, características físicas e referências .....	27
<b>Tabela 4:</b>	Nome comercial do polímero metacrilato da linha Eudragit <sup>®</sup> , forma disponível para aquisição comercial e propriedades de dissolução dos polímeros. ....	29
<b>Tabela 5:</b>	Proporção entre os polímeros utilizados no revestimento primário dos grânulos (RPG) .....	63
<b>Tabela 6:</b>	Proporção entre os polímeros utilizados no revestimento secundário dos grânulos (RSG).....	64
<b>Tabela 7:</b>	Condições utilizadas nos testes de dissolução .....	69
<b>Tabela 8:</b>	representação matemática dos modelos usados para descrever os perfis de liberação .....	70
<b>Tabela 9:</b>	Construção da curva analítica para AZT preparada em água purificada. ....	76
<b>Tabela 10:</b>	Construção da curva analítica para AZT preparada em HCl 0,1N. ....	76
<b>Tabela 11:</b>	Resultados do sistema de microballoons para cálculo do ângulo de repouso. ....	77
<b>Tabela 12:</b>	Resultados do sistema de grânulos AZTGS para cálculo do ângulo de repouso. ....	77
<b>Tabela 13:</b>	Valores obtidos em triplicata para determinação do ICC do sistema de <i>microballoons</i> . ....	78
<b>Tabela 14:</b>	Valores obtidos em triplicata para determinação do ICC do sistema de grânulos revestidos. ....	78
<b>Tabela 15:</b>	Formulações para revestimento primário dos grânulos (RPG); proporção entre os polímeros de cada formulação; e resultado observado quanto à flutuação. ....	79
<b>Tabela 16:</b>	Formulações para revestimento secundário dos grânulos (RSG); tipo de Eudragit testado; proporção entre os polímeros de cada formulação; e resultado observado quanto à flutuação. ....	79

<b>Tabela 17:</b>	Resultados das análises do <i>lag time</i> de flutuação, porcentagem de flutuação em 12 e 24 h e tipo de liberação da AZT (n=3). ....	80
<b>Tabela 18:</b>	Dados para cálculo da taxa de carregamento das formulações (n=3). ....	81
<b>Tabela 19:</b>	Resultados dos testes de dissolução para construção do perfil de dissolução da formulação dos <i>microballoons</i> e dos AZTGS, respectivamente. ....	87
<b>Tabela 20:</b>	Constante de correlação linear (r) calculado por meio de tratamento matemático dos dados dos testes de dissolução. ....	89

## LISTA DE EQUAÇÕES

## Página

<b>Equação 1:</b>	Força de flutuação.....	33
<b>Equação 2:</b>	Ângulo de repouso .....	66
<b>Equação 3:</b>	Densidade aparente .....	66
<b>Equação 4:</b>	Densidade forçada .....	66
<b>Equação 5:</b>	Índice de Compactação de Carr.....	66
<b>Equação 6:</b>	Porcentagem de flutuação .....	67
<b>Equação 7:</b>	Equação da reta para curva analítica feita em água .....	75

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

ABS .....	Absorbância
ANOVA.....	Análise de variância
AS .....	Alginato de sódio
AZT .....	Zidovudina
AZTGP .....	Grânulos primários contendo AZT

AZTGS .....	Grânulos secundários contendo AZT
AZTRPG.....	Revestimento primário dos grânulos contendo AZT
AZTRSG.....	Revestimento secundário dos grânulos contendo AZT
BS .....	Bicarbonato de sódio
DP .....	Desvio padrão
DR-X .....	Difração de raio-X
DSC.....	Calorimetria exploratória diferencial
D <sub>a</sub> .....	Densidade aparente
D <sub>f</sub> .....	Densidade forçada
EC .....	Etilcelulose
FAPESP .....	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FB.....	Farmacopéia Brasileira
FBR .....	Farmacopéia Britânica
FDA .....	Food and Drug Administration
FG .....	Fluido gástrico
FTIR .....	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
HBS.....	Sistema Hidrodinamicamente Balanceado
HME .....	Extrusado em alta temperatura
HMPC.....	Hidroxipropilmetilcelulose
ICC.....	Índice de compactação de Carr
ln .....	logaritmo natural
MEV .....	Microscopia eletrônica de varredura
MMC.....	Ciclo mioelétrico migrante
MS.....	Ministério da Saúde
m <sub>f</sub> .....	Massa de fármaco liberada
m/m .....	massa por massa
m/v .....	massa por volume
P <sub>f</sub> .....	Peso final
P <sub>i</sub> .....	Peso inicial
PMMA .....	Polimetil metacrilato
PPB .....	Esferas porosas de poliestireno
PVA.....	Álcool polivinílico
SC .....	Silicato de cálcio
SES.....	Sistema auto-emulsificante

SIDA.....	Síndrome de imunodeficiência adquirida
SGR .....	Sistema gastrorretensivo
SGRF .....	Sistema gastrorretensivo flutuante
SPH.....	Hidrogel superporoso
RENAME .....	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
TGI .....	Trato gastrintestinal
TRG.....	Tempo de retenção gástrica
TTF.....	Tempo total de flutuação
$t_{50}$ .....	Tempo requerido para dissolução de 50 % do fármaco
$t_{80}$ .....	Tempo requerido para dissolução de 80 % do fármaco
UNISO .....	Universidade de Sorocaba
USP .....	Farmacopéia dos Estados Unidos da América
$V_a$ .....	Volume aparente
$V_f$ .....	Volume forçado
v/v.....	volume por volume

## LISTA DE SÍMBOLOS

®.....	marca registrada
$\lambda$ .....	comprimento de onda
$\lambda_{\max}$ .....	comprimento de onda máximo
%.....	porcentagem
~ .....	aproximadamente
$\Phi$ .....	ângulo de repouso
$R^2$ .....	coeficiente de determinação
r.....	constante de correlação linear

## LISTA DE UNIDADES DE MEDIDA

$\mu$	.....	micro
$\mu\text{g}$	.....	micrograma
$\mu\text{m}$	.....	micrômetro
$\mu\text{L}$	.....	microlitro
Å	.....	angstrom
cm	.....	centímetro
g	.....	grama
h	.....	hora (s)
kV	.....	quilo volts
L	.....	litros
mA	.....	miliamper
mg	.....	miligrama
min	.....	minuto
mL	.....	mililitro
nm	.....	nanômetro
rpm	.....	rotações por min
s	.....	segundos

## SUMÁRIO

	Página
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO ..... 18</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA ..... 21</b>
2.1	Via oral e sistema gastrintestinal como via de administração de fármacos ..... 21
2.2	Carreadores poliméricos..... 24
2.3	Carreadores porosos ..... 29
2.4	Sistemas gastrorretensivos ..... 31
2.4.1	Sistemas gastrorretensivos flutuantes (SGRF)..... 32
2.4.2	Sistemas bioadesivos ou mucoadesivos ..... 46
2.4.3	Sistemas de fármaco incorporado em gel de alginato ..... 47
2.4.4	Sistemas de alta densidade..... 48
2.4.5	Sistemas de hidrogéis superporosos..... 48
2.4.6	Sistemas magnéticos..... 49
2.4.7	Sistemas mistos..... 50
2.4.8	Esvaziamento gástrico retardado por alimentos ..... 50
2.4.9	Coadministração de fármacos que retardam o esvaziamento gástrico . 51
2.4.10	Avanços recentes dos SGRFs..... 51
2.5	Zidovudina ..... 53
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS ..... 56</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS..... 57</b>
4.1	Solventes, Reagentes e Matérias-primas ..... 57
4.2	Equipamentos..... 58
4.3	Preparação das partículas gastrorretensivas flutuantes ..... 58
4.3.1	Preparação de <i>microballoons</i> por difusão e evaporação do solvente da emulsão, usando silicato de cálcio ..... 58

4.3.2	Preparação de <i>microballoons</i> por difusão e evaporação do solvente da emulsão .....	60
4.3.3	Preparação, modificada, de <i>microballoons</i> por difusão e evaporação do solvente da emulsão.....	61
4.3.4	Preparação e revestimento de grânulos contendo silicato de cálcio carregado de AZT .....	62
4.3.5	Preparação e revestimento modificado de grânulos contendo silicato de cálcio carregado de AZT.....	64
4.4	Curva analítica da AZT .....	65
4.5	Caracterização das partículas .....	65
4.6	Avaliação da flutuabilidade .....	66
4.6.1	Flutuabilidade na escolha dos revestimentos dos grânulos.....	66
4.6.2	Flutuabilidade dos sistemas .....	67
4.7	Avaliação da taxa de carregamento do fármaco.....	67
4.8	Calorimetria exploratória diferencial (DSC) .....	68
4.9	Difração raio-X (DR-X).....	68
4.10	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (IVTF) .....	68
4.11	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	68
4.12	Avaliação, <i>in vitro</i> , da liberação do fármaco dos <i>microballoons</i> e dos grânulos revestidos.....	69
4.13	Determinação da cinética de liberação dos <i>microballoons</i> e dos grânulos revestidos .....	70
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>71</b>
5.1	Métodos selecionados .....	71
5.1.1	<i>Microballoons</i> preparados por difusão e evaporação dos solventes da emulsão, usando silicato de cálcio .....	71
5.1.2	<i>Microballoons</i> preparados por difusão e evaporação dos solventes da emulsão .....	72
5.1.3	Preparação, modificada, de <i>microballoons</i> por difusão e evaporação do solventes da emulsão.....	73
5.1.4	Preparação e revestimento de grânulos contendo silicato de cálcio carregado de AZT .....	74
5.1.5	Preparação e revestimento modificado de grânulos contendo silicato de cálcio carregado de AZT.....	74

5.2	Curva analítica da AZT .....	75
5.3	Caracterização das partículas .....	77
5.4	Avaliação da flutuabilidade .....	79
5.4.1	Flutuabilidade na escolha dos revestimento dos grânulos .....	79
5.4.2	Flutuabilidade dos sistemas .....	80
5.5	Avaliação da taxa de carregamento do fármaco.....	80
5.6	Calorimetria exploratória diferencial (DSC) .....	81
5.7	Difração raio-X (DR-X).....	82
5.8	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (IVTF) .....	83
5.9	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	84
5.10	Avaliação, <i>in vitro</i> , do perfil de liberação do fármaco dos <i>microballoons</i> e dos grânulos revestidos .....	86
5.11	Determinação da cinética de liberação dos <i>microballoons</i> e dos grânulos revestidos .....	88
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>90</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>91</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A velocidade de absorção de um fármaco que se administra por via oral, depende em parte de sua velocidade de dissolução nos líquidos gastrintestinais. Este fator constitui a base para preparar os sistemas de liberação controlada, estendida, sustentada ou de ação prolongada de fármacos, que podem ser absorvidos de forma lenta e uniforme durante oito horas ou mais (DAVIS, 2005).

Muitos modelos para conseguir um sistema de liberação modificada do fármaco têm sido desenvolvidos. Entre as possíveis vantagens destes sistemas destacam-se: menor frequência de administração das formas farmacêuticas convencionais, aumentando tolerância e adesão ao tratamento; conservação do efeito terapêutico durante toda noite e uma menor incidência ou intensidade dos efeitos não desejados por eliminação dos “picos” ou pontos máximos da concentração do fármaco que habitualmente surgem depois de utilizar as formas de liberação imediata (ARORA *et al.*, 2005).

A escolha adequada dos agentes controladores de liberação do fármaco deve fornecer uma combinação apropriada dos mecanismos de intumescimento, dissolução ou erosão que determinam a cinética de liberação.

Os polímeros que são frequentemente utilizados como agentes controladores nos sistemas de liberação modificada podem ser derivados de celuloses naturais ou semi-sintéticos ou derivados do ácido acrílico (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

O sistema gastrorretensivo flutuante é um modelo de liberação, particularmente, interessante para fármacos que têm ação local no estômago, são primariamente absorvidos no estômago, são mais solúveis em pH ácido, têm sítio restrito de melhor absorção ou são passíveis de degradação no intestino ou no cólon (JAIN *et al.*, 2006).

Segundo Kawashima *et al.* (2000), os sistemas multiparticulados flutuantes podem dispersar como unidades individuais no estômago, para que possam passar aleatoriamente através do piloro e, assim, tornar-se amplamente distribuídos no trato gastrintestinal. Por esta razão, eles apresentam um longo tempo de permanência gástrica em comparação com um sistema monolítico. Entre os sistemas multiparticulados, a microencapsulação em sistemas denominados de microbalões (*microballoons*) pode ser usada como um dos métodos para liberar o fármaco de

modo controlado (YAMUDA, ONISHI, MACHIDA, 2001 *apud* RAO, SENAPATI, DAS, 2005).

A AZT é solúvel em pH ácido, primariamente absorvido no estômago e na parte proximal do intestino e apresenta estreita janela de absorção, assim sendo, sua biodisponibilidade pode ser otimizada com um sistema gastrorretentivo.

Ototokun, Chuck e Hitti (2007) apresentaram uma revisão com evidências que sugerem a existência de uma disparidade na farmacocinética antirretroviral entre homens e mulheres, e essa diferença tem demonstrado ter implicações farmacodinâmicas para alguns fármacos, tais como AZT, lamivudina, efavirenz, saquinavir e indinavir, entre outros. A mediação farmacológica intracelular pelo sexo foi associada com aumento superior da atividade antiviral da AZT e lamivudina. As mulheres apresentam concentração intracelular de trifosfato maior que os homens. Assim a supressão do vírus e a toxicidade são alcançadas duas vezes mais rápidas, havendo uma necessidade de avaliação dos esquemas terapêuticos para serem igualmente seguros e eficazes para mulheres e homens.

A população de pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) ou complicações por outras doenças associadas vem aumentando nos últimos anos (Ministério da Saúde, 2009). Nesta situação é necessário o paciente fazer uso de medicamentos para o tratamento da SIDA por um longo período de tempo e, simultaneamente, outros medicamentos para problemas de doenças associadas, causando um aumento na não adesão ao tratamento.

A AZT foi o primeiro composto antirretroviral aprovado para uso clínico, é ainda amplamente usado para tratamento da SIDA, desde 1987, como monofármaco ou associada a outros agentes antivirais. A AZT é administrada oralmente na forma de cápsulas ou comprimidos. Este fármaco virustático apresenta meia-vida de uma hora e baixa biodisponibilidade oral (60%) devido ao metabolismo de primeira passagem, exigindo administração frequente de altas doses (200–300mg a cada 4 h), para manter o nível terapêutico do fármaco (KLECKER *et al.*, 1987 *apud* RAO; SENAPATI; DAS, 2005). Pacientes tratados com AZT apresentam vários efeitos indesejáveis, entre eles a leucopênia é a mais frequente (CHOW e HAMBURGER, 1991 *apud* RAO; SENAPATI; DAS, 2005; SHARMA *et al.*, 2008). Estes efeitos adversos da AZT são dose-dependente, e uma redução da dose total administrada reduz a severidade da toxicidade (COLSON *et al.*, 1991 *apud* RAO; SENAPATI; DAS, 2005).

A liberação modificada é desejável para fármacos, como a AZT, que apresentam meia-vida biológica curta e devem ser tomados com maior frequência, contornando os problemas expostos anteriormente.

Para fármacos pouco solúveis em água os sistemas gastrorretensivos são mais facilmente alcançados. A hidrofobia do fármaco colabora na obtenção de sistema de liberação modificada. Por outro lado, para fármacos livremente solúveis os sistemas de liberação devem ser mais aperfeiçoados para alcançar a liberação modificada.

Neste sentido este trabalho busca desenvolver e avaliar sistemas gastrorretensivos, flutuantes, de liberação controlada usando AZT como fármaco modelo.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Historicamente, a mais conveniente e comumente rota empregada para administração de fármacos é a via oral (HWANG; PARK; PARK, 1998). A origem da liberação controlada de fármacos foi através de comprimidos revestidos, que remonta mais de 1000 anos. A tecnologia de revestimento avançou em meados de 1800 com a descoberta de revestimentos a base de gelatina e açúcar. A partir deste processo um grande avanço na tecnologia de liberação modificada foi através do conceito de revestimento de esferas com combinações de gorduras e ceras contendo fármaco. Desde meados de 1900, milhares de publicações e cerca de 1000 patentes apareceram com várias abordagens englobando liberação modificada de fármaco administrados por via oral, entre elas liberação retardada, prolongada ou sustentada (RANADE; HOLLINGER, 2004).

### 2.1 Via oral e sistema gastrintestinal como via de administração de fármacos

O fundamento da fisiologia, da anatomia e da histologia de humanos é necessário para entender o conceito de cada abordagem da administração oral de fármacos.

Anatomicamente, o trato digestório pode ser dividido em regiões de conduto e regiões digestivas e absorptivas. As regiões de conduto incluem a boca, faringe, esôfago, reto inferior e canal anal. As regiões digestivas e absorptivas consistem do estômago, intestino delgado e todo o intestino grosso exceto a porção distal. Alimentos oralmente ingeridos são absorvidos predominantemente através do duodeno e jejuno proximal. O trato digestório, da boca até o ânus, é revestido por uma membrana mucosa (constituída por epitélio, lâmina própria muscular e uma camada fina de músculo liso). As regiões de conduto do trato gastrintestinal possuem uma estrutura de multicamadas de natureza estratificada escamosa e é parcialmente queratinizada (gengiva e palato duro na boca), tornando-se uma barreira à entrada de várias substâncias.

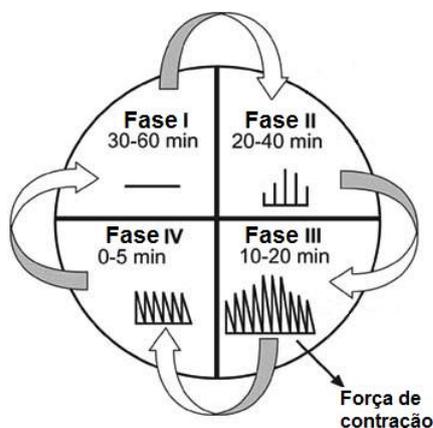
O estômago, intestino delgado e cólon são revestidos por epitélio de camada simples, que é normalmente envolvido na absorção e/ou secreção de substâncias (LI; JASTI, 2006). Estima-se que cerca de um terço dos fármacos atualmente

administrados oralmente apresenta baixa biodisponibilidade quando administrado no cólon (BARROCAS *et al.*, 2007). Alguns fármacos apresentam características ideais para promover uma boa absorção no trato gastrintestinal, outros apresentam dificuldades, as quais estão, geralmente, relacionadas à taxa de dissolução e à permeação através das membranas estomacais e/ou intestinais (DAVIS, 2005).

O prolongamento do tempo de retenção gástrica (TRG) em determinadas circunstâncias pode ser útil para aumentar o efeito terapêutico de um fármaco, principalmente, para fármacos absorvidos, sobretudo no estômago ou na parte proximal do intestino delgado ou ainda no caso de fármacos que sejam degradados em pH alcalino (HWANG; PARK; PARK, 1998; BARROCAS *et al.*, 2007).

O estômago é dividido anatomicamente em três partes: fundo, corpo e antro (piloro). A parte proximal é composta pelo fundo e corpo funcionando como um reservatório para o alimento não digerido, enquanto que o antro é o local principal para misturar o alimento e age como uma bomba para o esvaziamento gástrico por ações de propulsão (DESAI, 1984 *apud* ARORA *et al.*, 2005).

O esvaziamento gástrico é outra etapa a ser considerada, ocorre durante o jejum e no estado alimentado. No entanto, o padrão de motilidade é distinto nos dois estados. Durante o estado de jejum ocorre uma série interdigestiva de eventos elétricos, que em ambos, estômago e intestino, um ciclo completo ocorre a cada 2 a 3 h (VANTRAPPEN *et al.*, 1979 *apud* ARORA *et al.*, 2005). Este é chamado de ciclo miloelétrico interdigestivo ou ciclo miloelétrico migrante (MMC), que é ainda dividido em quatro fases conforme descrito a seguir por Wilson e Washington, 1989 *apud* ARORA *et al.*, 2005 (Figura 1):



**Figura 1:** Padrões da motilidade gástrica em jejum (MMC).  
Fonte: Conway, 2005.

- Fase I (fase basal) tem a duração de 30 a 60 min, com raras contrações.
- Fase II (fase *preburst*) tem a duração de 20 a 40 min com potencial de ação e contrações intermitentes. Como fase avançada à intensidade e a frequência também aumentam gradualmente.
- Fase III (fase *burst*) tem a duração de 10 a 20 min. Inclui contrações intensas e regulares de curto prazo. É devido a esta onda que todo o alimento não digerido é varrido para fora do estômago para o intestino delgado. É também conhecida como onda *housekeeper*.
- Fase IV tem a duração de 0 a 5 min e ocorre entre as fases I e III, a cada dois ciclos consecutivos.

Após a ingestão de uma mistura de alimentos, o padrão de contrações muda do estado de jejum ao alimentado. Isso também é conhecido como padrão de motilidade digestiva incluindo contínuas contrações como na fase II do estado de jejum. Estas contrações resultam na redução do tamanho das partículas dos alimentos (a menos de 1 mm), que são propelidos em direção ao piloro em forma de suspensão. Durante o início do estado alimentado o MMC é retardado, resultando em desaceleração da taxa de esvaziamento gástrico (DESAI e BOLTON, 1993 *apud* ARORA *et al.*,2005).

Além dos padrões de motilidade gástrica, outros fatores a serem considerados são o pH fisiológico e o tempo de esvaziamento do trato gastrintestinal que variam ao longo de sua extensão, sendo que estes sofrem influência das características dos alimentos, tais como, volume, quantidade, pH, consistência, entre outros. A compreensão da fisiologia do sistema digestivo é fundamental para o desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos. A Tabela 1 relaciona a variação do pH fisiológico e o tempo de trânsito nas diferentes regiões do trato digestório.

O sistema de classificação biofarmacêutico, introduzido por Amidon *et al.*(1995) e adotado pela Food and Drug Administration (FDA), classificou os fármacos em termos da sua solubilidade e permeabilidade gastrintestinal. Esta classificação pode ser usada como base para estruturar especificações de dissolução *in vitro* e pode servir como base indicativa para uma obtenção bem sucedida na correlação *in vivo-in vitro* (FDA, 1997). Desde então, conceitua-se “janela de absorção” como local ótimo para absorção do fármaco.

**Tabela 1:** Variação do pH e tempo de trânsito no trato gastrointestinal.

REGIÃO DO TRATO DIGESTÓRIO	pH MÉDIO	TEMPO MÉDIO DE PERMANÊNCIA
Boca e esôfago	6,7 à 7,0	2 a 10 segundos conforme a consistência
Estômago	1,0 a 2,0 em jejum; 3,0 dependendo da refeição	Pequenos volumes de líquido em jejum: 10 minutos à 1 hora. Refeições: de 1 a 8 horas.
Duodeno	4,0 a 6,0	5 a 15 minutos
Jejuno	6,0 a 7,0	2 a 3 horas e 30 minutos Primeiras passagens em cerca de minutos.
Íleo	7,0 a 8,0	3 a 6 horas
Cólon	7,0 a 8,0	Ceco e cólon ascendente: 1 hora Cólon transversal: 3 a 4 horas Cólon descendente: 3 horas O cólon pélvico é atingido em aproximadamente 18 horas.

Fonte: Aiache, Devissaguet e Guyot-Hermann, 1982.

Nas últimas décadas, têm-se estudado outras vias de administração de fármacos, mas a via oral ainda continua sendo preferencial. Isto ocorre devido à sua conveniência, baixo custo e maior aderência ao tratamento pelo paciente (SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007).

Para minimizar as características fisiológicas, anatômicas e histológicas, muitos sistemas de liberação de fármacos com tempo de retenção gástrica prolongada estão sendo investigados (ARORA *et al.*, 2005; DAVIS, 2005; FERNANDES *et al.*, 2006; SHISHU; GUPTA; AGGARWAL, 2007; BARROCAS *et al.*, 2007).

## 2.2 Carreadores poliméricos

A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada depende também da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica durante longo período de tempo e/ou de liberar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão alvo. Dentro das várias opções, os polímeros são adjuvantes farmacotécnicos versáteis e promissores para exercer tais funções (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Os polímeros têm sido amplamente utilizados para encapsular fármacos, sob a forma de reservatório ou matriz, para liberar o fármaco na proximidade do local desejado. Assim, deve haver clareza quanto à biocompatibilidade, toxicidade e eliminação desses polímeros (LANGER, 2000 *apud* RAVI KUMAR, 2002). O princípio ativo pode ser tanto aprisionado fisicamente na matriz polimérica por emulsificação, atomização, agitação como base do processo ou pode ser ligado a cadeia polimérica através de ligações físicas ou químicas.

A liberação do fármaco observada a partir dos carreadores poliméricos é tipicamente por controle da difusão, da dissolução, da osmose, da erosão do polímero ou uma combinação desses mecanismos (Tabela 2). Assim, as propriedades de liberação dependem fortemente das propriedades físicas e químicas do polímero. Mesmo uma pequena variação na estrutura do polímero, tal como uma modificação do grupamento final, pode ser suficiente para modificar a sua característica de degradação e, posteriormente, as propriedades de liberação do fármaco. Além disso, diferentes propriedades dos polímeros são desejadas para os diferentes fármacos e diferentes aplicações. Isto levou a um intenso esforço no desenvolvimento de novos sistemas poliméricos para aplicações em liberação controlada (LANGER, 2000 *apud* RAVI KUMAR, 2002).

**Tabela 2:** Polímeros utilizados em tecnologia de controle de liberação e respectivo mecanismo de liberação

Liberação controlada	Mecanismo do polímero	Nota especial
<b>Natural ou semissintético</b>		
Albumina	Dissolução	
Celulose	Dissolução e difusão	Filme, diluente e desintegrante
Chitina	Difusão	
Chitosana	Dissolução	
Celulose acetato	Osmose	
Etilcelulose	Osmose	
Celulose acetato butirato	Osmose	
Carboximetilcelulose, sal sódico		
<i>cross-linked</i>	Dissolução	
Gelatina	Dissolução	
Hidroxipropilmetilcelulose	Dissolução	Filme
Amido termicamente modificado	Dissolução	
Goma xantana	Dissolução	
Colageno	Difusão	
Goma guar		
Goma Karana		Filme
Dextrina		
Amido glicolato de sódio		
Metilcelulose		Filme
Goma adragante		
Ácido alginico		Filme
Celulose acetato ftalato		Material de revestimento entérico
Celulose acetato trimeliato		Material de revestimento entérico
Poloxamer o	Difusão	
<b>Sintético</b>		
Naílon		
Poli(etileno glicol)	Dissolução	
Poli(ácido glicólico)	Dissolução	
Poli(ácido láctico)	Dissolução	
Poli(vinil álcool)	Dissolução e Osmose	
Poli(vinil pirrolidona), <i>cross-linked</i>	Dissolução	Filme
Poli(uretano)	Osmose	
Poli(vinil cloreto)	Osmose	
Poli(vinil cloreto), extrusado	Osmose	
Poli(carbonato)	Osmose	
Poli(vinil fluoreto)	Osmose	
Etileno vinil acetato	Osmose	
Celofane, Polietileno-revestimento	Osmose	
Poli(etileno)	Osmose	
Etileno-propilene coPolímero	Osmose	
Polipropileno	Osmose	
Poli(vinil cloreto) rígido	Osmose	
Poli(alquilcianoacrilato)	Difusão	
Poli(etileno-co-vinil acetato)	Difusão	
Poli(hidroxietil metacrilato)	Difusão	
Poli(hidroxipropiletil metacrilato)	Difusão	
Poli(metil metacrilato)	Difusão	
Poli(vinil álcool-co-metacrilato)	Difusão	
Poliisobuteno	Difusão	
Borracha de silicone	Difusão	

Fonte: Ravi Kumar, 2002.

**Tabela 3:** Relação de polímeros, denominação comercial, características físicas e referências

Polímero	Denominação comercial	Características físicas	Referências
Acetato de amido	Amprac 01	Agente formador de filme	Fini, 2008
Ácido 2-propenóico	Carbopol	Polímero hidrofílico e formador de gel em meio aquoso	Ravi, 2007; Prajapati, 2008
Álcool polivinílico (PVA)	Polvidone	Intumescível e formador de filme de revestimento	Ravi, 2007; Nakagawa, 2006; Morita, 2003
Álcool polivinílico de copolímero poletilenoglicol IR	Kollicoat IR	Solúvel em água e evita interferência do pH na solubilidade da molécula associada.	Janssens, 2008
Carboximetilcelulose sódica	CMC	Polímero hidrofílico facilmente dispersível em água formando soluções coloidais	Ravi, 2007
Compósitos hidroxiapatita:colágeno	-	Biomateriais em potencial	Ogawa, 2002
Derivados das misturas de mono-, di- e triglicerídeos com esterres dos ácidos graxos do polietilenoglicol (PEG)	Gelucire 43/01 Gelucire 50/13 Gelucire 54/01 Gelucire 55/18	Equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) 1-18 e ponto de fusão (33 <sup>o</sup> -65 <sup>o</sup> C)	Patel, 2007
Etilcelulose	Ethocel	Insolúvel em água e agente formador de filme	Ojoe, 2005; Ali, 2007; Jain, 2007; Cui, 2003
Gliceril behenato	Compritol 888ATO	Hidrofóbico e usado como polímero formador de matriz	Gambhire, 2007; Hamdani, 2006
Gliceril palmitostearato	Precirol	Hidrofóbico e usado como polímero formador de matriz	Hamdani, 2006
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	Methocel K100M CR HPMC K4M HPMC 2910 E5	Polímero hidrofílico e intumescível	Sato, 2004; Conti, 2007; Gambhire, 2007; Patel, 2007; Ali, 2007; Janssens, 2008; Prajapati, 2008
L-ácido láctico-co-ácido glicólico	PLGA	Biodegradável, bioabsorvível e com propriedades biocompatíveis	Perugini, 2003; Motta, 2006; Mainardes, 2006
Metilcelulose	Methocel	Polímero hidrofílico	Ravi, 2007
Metilvinileter-ácido maleico	VEMAC	Copolímero	Nakagawa, 2006
Poli [β(1→4)-2-amino-2-deoxi-D-glucopirasona]	Quitosana	Biodegradável, biocompatível e hidrossolúvel	Genta, 2003
Polietilenoglicol (PEG)	PEG 6000 PEG 100000	Solúvel na maioria dos solventes orgânicos e na água. Sua solubilidade decresce com o aumento do peso molecular do polímero.	Janssens, 2008
Polietilenopropilenoglicol copolímero 407	Ploxamer 407	Forma gel pseudoplástico e viscoelástico	Janssens, 2008

**Tabela 3:** Continuação

Polímero	Denominação comercial	Propriedades físicas	Referência em artigos
Polimetacrilatos	Eudragit S 100	Polímeros sintéticos biodegradáveis selecionados de acordo com solubilidade em pH, permeação do filme formado e intumescência desejados.	Jain, 2005 e 2006;
	Eudragit E PO		Janssens, 2008; Lee, 1999;
	Eudragit E 100		Kawashima, 1992, 1998,
	Eudragit L 100		2000; Cui, 2003; Sato, 2004;
	Eudragit RS PO		Nakagawa, 2006; Fukuda,
	Eudragit RS 30D		Peppas, McGinity, 2006;
	Eudragit NE 30D		Ojoe, 2005; Sungthongjeen,
Polissacarídeos	Eudragit RL 30D		2008; Gupta e Pathak, 2008.
	Alginatos	Torna-se insolúvel em água na presença de um cátion polivalente formando gel, características de mucoadesão, bioadesão	Kim, 2005; Patel, 2006; Sriamornsak, 2008; Prajapati, 2008
Poliuronan 6-oxiquitina		Muito solúvel em água em pH 3-12 e capacidade para flocular proteínas; além de ser totalmente compatível com os tecidos vivos. Na presença de cloreto de cálcio, a solução de oxiquitina estabelece um complexo pela reação cruzada das moléculas	Genta, 2003
Polivinilacetato (dispersão aquosa)	Kollicoat SR 30D	Agente formador de filme	Fini, 2008
Polivinilpirrolidona/pividona (dispersão solúvel)	Kollidon 90F Kollidon CL	Agente formador de filme	Fini, 2008
Polivinilpirrolidona vinilactato 64 ou polividona vinilactato 64	PVPA 64	Promove dispersão molecular do fármaco	Janssens, 2008
Polivinilpirrolidona K-25 ou polividona K-25	PVP K-25	Promove dispersão molecular do fármaco	Janssens, 2008

A escolha adequada dos agentes controladores da liberação do fármaco deve fornecer uma combinação apropriada dos mecanismos de intumescimento, dissolução ou erosão que determinarão a cinética de liberação. A Tabela 3 apresenta uma relação de polímeros com a respectiva denominação comercial e suas propriedades físicas mais relevantes para obtenção de sistemas de liberação gastrorretensivos, além das referências nas quais foram citadas neste estudo.

Os polímeros polimetacrilatos são, particularmente, muito utilizados nos sistemas gastrorretensivos devido as suas propriedades de dissolução pH-dependentes, permeabilidade do filme formado e/ou intumescência desejada. A Tabela 4 relaciona estas propriedades para cada tipo de polímero metacrilato.

**Tabela 4:** Nome comercial do polímero metacrilato da linha Eudragit<sup>®</sup>, forma disponível para aquisição comercial e propriedades de dissolução dos polímeros.

Polímeros Eudragit <sup>®</sup>	Disponibilidade	Propriedades de dissolução
E 100	Grânulos	Solúveis em fluido gástrico até pH 5,0 Poroso e permeável pH acima de 5,0
E 12,5	Solução orgânica a 12,5%	
E PO	Pó	
L 30 D-55	Dispersão aquosa a 30%	Dissolução em pH acima de 5,5
L 100-55	Pó	
L 100	Pó	Dissolução em pH acima de 6,0
L 12,5	Solução orgânica a 12,5%	
S 100	Pó	Dissolução em pH acima de 7,0
S 12,5	Solução orgânica a 12,5%	
FS 30 D	Dispersão aquosa a 30%	
RL 100	Grânulos	Insolúvel Alta permeabilidade Intumescimento pH-independente
RL PO	Pó	
RL 30 D	Dispersão aquosa a 30%	
RL 12,5	Solução orgânica a 12,5%	
RS 100	Grânulos	Insolúvel Baixa permeabilidade Intumescimento pH-independente
RS PO	Pó	
RS 30 D	Dispersão aquosa a 30%	
RS 12,5	Solução orgânica a 12,5%	
NE 30 D	Dispersão aquosa a 30%	Insolúvel, baixa permeabilidade Intumescimento pH-independente Não necessita plastificante Altamente flexível
NE 40 D	Dispersão aquosa a 40%	
NM 30 D	Dispersão aquosa a 30%	

Fonte: Evonik, 2009.

## 2.3 Carreadores porosos

O carreador poroso deve ser um material farmacologicamente inerte com complexa estrutura interna, estável em uma ampla faixa de pH e em condições extremas de temperatura e umidade, deve apresentar densidade baixa e um número de poros relativamente grande em relação ao diâmetro da partícula. A capacidade do carreador poroso em reter as partículas recristalizadas do fármaco é um fator importante na taxa de carregamento.

O grupo de pesquisa de Sharma *et al.* (2005) caracterizou micropartículas obtidas por adsorção do meloxicam, fármaco pouco hidrossolúvel, em Florite<sup>®</sup> RE que é um silicato de cálcio poroso ( $2CaO \cdot 3SiO_2 \cdot mSiO_2 \cdot nH_2O$ , sendo  $1 < m < 2$ ,  $2 < n < 3$ ) e desenvolveu com sucesso comprimidos usando estas micropartículas. Jain *et al.*, 2005, 2006, 2008 e Jain; Agrawal; Jain, 2006 e 2007 em uma série de trabalhos sobre sistemas gastrorretensivos por flutuação explorou o silicato de cálcio (SC) como carreador poroso. Nestes estudos foram relatadas a preparação e caracterização *in vitro* de microesferas flutuantes baseadas em SC para repaglinida (fármaco pouco solúvel em água). Estas microesferas também foram avaliadas em estudo de cintilografia gama e parâmetros farmacocinéticos, quanto ao seu

comportamento gastrorretensivo. O mesmo grupo de pesquisa desenvolveu grânulos flutuantes baseados em SC para o cloridrato de ranitidina usando HPMC e EC, e para a repaglinida usando HPMC, EC e Carbopol 940.

Outro modelo de carreador poroso foi descrito por Streubel; Siepman; Bodmeier (2002) que utilizaram espuma de polipropileno em pó como transportador poroso para o desenvolvimento de micropartículas flutuantes carregadas de cloridrato de verapamil (este fármaco apresenta uma solubilidade pH-dependente distinta com valores maiores que  $150 \text{ mg.mL}^{-1}$  em pH 1,2;  $2,71 \text{ mg.mL}^{-1}$  em pH 6,8 e  $0,75 \text{ mg.mL}^{-1}$  em pH 7,4) obtidas usando método de evaporação de solvente. A taxa de carregamento teórica investigada foi de 10 % (44 mg) para estas micropartículas, e foram usados 200 mg de espuma de polipropileno em pó e 200 mg de Eudragit<sup>®</sup> RS, EC ou PMMA. A alta eficiência de encapsulação provavelmente resultou da baixa solubilidade em água do fármaco modelo na fase aquosa externa alcalina.

O polipropileno microporoso (Accurel MP 1000<sup>®</sup>) de baixa densidade com tamanho de partícula menor que  $1500 \mu\text{m}$ , tamanho dos poros na faixa de 5 a  $20 \mu\text{m}$  e volume vazio de 70 %, foi estudado quanto à capacidade de adsorção e perfil de liberação do ibuprofeno. O fármaco foi adsorvido sobre o polímero utilizando metanol ou diclorometano (DCM). Na adsorção do fármaco, o volume de poros variou de  $0,413\text{-}1,198 \text{ g.cm}^{-3}$  para metanol e  $0,280\text{-}0,759 \text{ g.cm}^{-3}$  para DCM. Os perfis de liberação de alguns lotes puderam ser considerados como sistema gastrorretensivo de liberação de fármaco (SHER *et al.*, 2007).

Patil e Paradkar (2006) formularam um sistema auto-emulsificante (SES) isotrópico contendo loratadina como fármaco lipofílico e exploraram o potencial de esferas porosas de poliestireno (PPB) preformadas para atuar como carreadores do SES. O SES foi carregado em PPB preformadas e caracterizadas utilizando método de evaporação de solvente. Após SES carregado, a área superficial específica reduziu drasticamente, indicando preenchimento dos microporos das PPB com SES. A eficiência de carregamento foi menor para frações PPB de tamanho pequeno (TP) e comparáveis para o tamanho médio (TM) e de tamanho grande (TG). A liberação do fármaco *in vitro* foi rápida no caso das esferas TP, devido à presença do SES próximo à superfície. A fração TG mostrou liberação inadequada de fármaco devido à presença de microporos profundos que dificultaram a difusão do fármaco no SES carregado. O fator limitante para a liberação de fármaco foi a lixiviação do SES de microporos. Características geométricas, como tamanho da esfera e arquitetura dos

poros do PPB foram determinantes para a eficiência de carregamento e na liberação de fármaco *in vitro* do SES-PPB carregado.

Ogawa e Plepis (2002) pesquisaram a liberação de cloridrato de ciprofloxacina de compósitos de hidroxiapatita-colágeno. O colágeno é um biomaterial que com diferentes tempos de tratamento alcalino para o preparo dos compósitos parece exercer influência na liberação do fármaco. As diferenças na quantidade de cargas entre os colágenos provocaram uma interação diferente entre o compósito e o fármaco. A liberação foi controlada pelos poros da matriz nas quatro primeiras horas de experimento, pois obedeceu ao modelo de Higuchi neste intervalo.

Entre os carreadores porosos apresentados, o pó silicato de cálcio está mais disponível comercialmente do que o polipropileno microporoso e as esferas porosas de poliestireno. O desenvolvimento de sistema gastrorretensivo flutuante de liberação baseado no silicato de cálcio carregado de fármaco é uma técnica que envolve processos simples que não incluem produtos tóxicos, de baixo custo e sem exposição do fármaco a altas temperaturas.

## 2.4 Sistemas gastrorretensivos

Os sistemas gastrorretensivos (SGR) de liberação de fármaco apresentam várias formas de alcançar o mesmo objetivo: o aumento do tempo de permanência no estômago (tempo de retenção gástrica, TRG) da forma farmacêutica (GARG; SHARMA, 2003).

Para formular um bom SGR várias técnicas são utilizadas, tais como sistemas flutuantes de liberação de fármacos (ou sistemas hidrodinamicamente balanceados), sistemas bioadesivos ou mucoadesivos, sistemas de baixa densidade, sistemas de fármaco incorporado em gel de alginato, sistemas de alta densidade, sistemas de hidrogéis superporosos e sistemas magnéticos (TALUKDER; FASSIHI, 2004; SHAH, 2009). Dentre estes dispositivos de modelagem de liberação controlada, as formas farmacêuticas flutuantes foram utilizadas mais freqüentemente.

No entanto, a maioria dessas abordagens é influenciada por uma série de fatores que afetam a sua eficácia como um sistema gastrorretensivo, tais como densidade, tamanho, tipo de forma farmacêutica, formulação monolítica ou multiparticulada, estado alimentado ou jejum, natureza da refeição, teor calórico,

frequência de alimentação, sexo, idade, postura supino ou ereto do paciente, administração concomitante de medicamentos e fatores biológicos (GARG; SHARMA, 2003).

Podemos classificar os sistemas gastrorretensivos de liberação em:

- Sistemas flutuantes
- Sistemas bioadesivos ou mucoadesivos
- Sistemas de fármaco incorporado em gel de alginato
- Sistemas de alta densidade
- Sistemas de hidrogéis superporosos
- Sistemas magnéticos
- Sistemas mistos

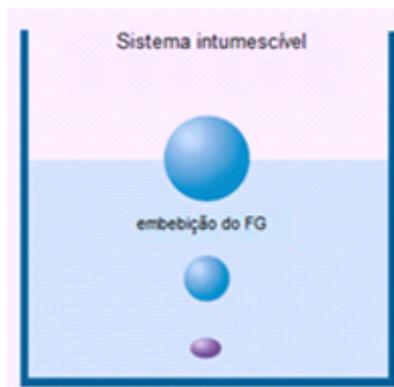
A gastrorretenção pode ser induzida por:

- Esvaziamento gástrico retardado por alimentos
- Coadministração de fármacos que retardam o esvaziamento gástrico

#### **2.4.1 Sistemas gastrorretensivos flutuantes (SGRF)**

Os SGRF têm densidades inferiores a do fluido gástrico e assim flutuam no estômago sem afetar a taxa de esvaziamento gástrico por um período de tempo prolongado. Enquanto o sistema está flutuando no conteúdo gástrico (Figura 2), o fármaco é liberado lentamente no ritmo desejado a partir deste sistema. Isto resulta em um aumento do TRG do sistema e um melhor controle da variação da concentração plasmática do fármaco.

No entanto, além de um mínimo do conteúdo gástrico necessário para permitir a adequada realização do princípio de retenção por flutuação, um nível mínimo de força de flutuação ( $F$ ) (Equação 1) é também necessário para manter a forma farmacêutica flutuante na superfície do fluido gástrico. A força  $F$  pode ser medida exatamente com auxílio de equipamento adequado a esta finalidade.

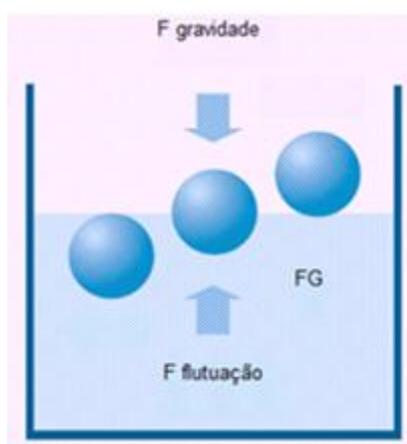


**Figura 2:** Sistema flutuante intumescente. FG=Fluido gástrico.  
Fonte: Garg e Sharma, 2003.

$$F = F_{flutuação} - F_{gravidade} = (D_f - D_s)gV \quad \text{(Equação 1)}$$

Onde,  $F$  = força vertical total,  $D_f$  = densidade do fluido,  $D_s$  = densidade da forma farmacêutica,  $V$  = volume do fluido e  $g$  = aceleração devido a gravidade.

O aparelho funciona medindo, *in vitro*, continuamente a força equivalente a  $F$  (em função do tempo), que é necessário para manter a forma farmacêutica flutuando no fluido gástrico. A forma farmacêutica flutua melhor se  $F$  é mais elevado no lado positivo, isto é, a força de flutuação é maior que a força da gravidade (Figura 3). Este aparelho auxilia na otimização dos SGRF tanto com relação à estabilidade como ao tempo de duração das forças flutuantes produzidas, com a finalidade de evitar os inconvenientes da variação de flutuação intragástrica imprevisível (GARG; SHARMA, 2003; BARROCAS *et al.*, 2007; SHAH; PATEL; PATEL, 2009).



**Figura 3:** Mecanismo do sistema flutuante. FG = Fluido gástrico.  
Fonte: Garg e Sharma, 2003.

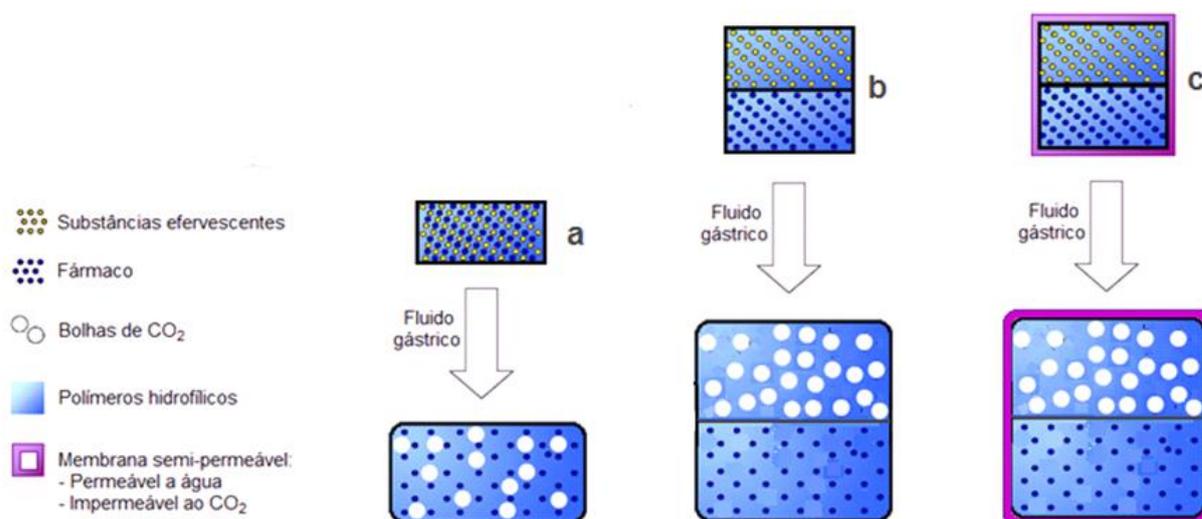
Segundo Shah; Patel; Patel (2009) os SGRF podem ser classificados quanto ao mecanismo de flutuação em:

- Sistema Monolítico Flutuante
  - ◆ Sistema efervescente
  - ◆ Sistema não-efervescente
- Sistemas de Multiparticulado Flutuante
  - ◆ Sistema não-efervescente
  - ◆ Sistema efervescente
  - ◆ Microesferas ocas (*microballoons*)
- Sistema formador de “balsa”

#### 2.4.1.1 Sistema monolítico flutuante efervescente

Estes sistemas monolíticos flutuantes efervescentes, como cápsulas ou comprimidos, utilizam matrizes preparadas com polímeros hidrofílicos como HPMC ou polissacarídeos como quitosana, nos quais são incorporados componentes efervescentes como bicarbonato de sódio, ácido cítrico e ácido tartárico, que produzem bolhas de CO<sub>2</sub> *in situ* e estas bolhas ficam aprisionadas na matriz intumescida (Figura 4a). O fármaco e os excipientes podem ser formulados independentemente e a unidade geradora de gás pode ser incorporada dentro de uma das camadas (Figura 4b). Um aperfeiçoamento do sistema envolve o revestimento da matriz com polímeros permeáveis a água e impermeável ao CO<sub>2</sub> (Figura 4c) (KROGEL *et al.*, 1999 *apud* BARDONNET *et al.*, 2006). A maior dificuldade destas formulações é encontrar uma boa harmonização entre elasticidade, plasticidade e permeabilidade para estes polímeros.

Prajapati, Patel e Patel (2008) empregaram o software DESIGN EXPERT 6.0.11 (STAT-EASE) e o modelo *Box-Behnken* para a formulação e análise dos dados obtidos do SGRF de liberação para domperidona com três polímeros, HPMC K4M, Carbopol 934P e alginato de sódio (AS), como variáveis independentes e formadores dos grânulos que foram misturados com bicarbonato de sódio, polietilenoglicol 4000 e estearato de magnésio para obtenção de comprimidos por compressão direta. Estes pesquisadores concluíram que HPMC K4M, carbopol 934P e AS afetam significativamente o tempo total de flutuação (TTF) da formulação. Quando foram utilizados em combinação para o desenvolvimento SGRF as quantidades 20-30 % de HPMC K4M, 5-10% de Carbopol 934P e 15-35 % de AS podem ser utilizadas para alcançar o perfil de liberação ( $t_{50} = 11,3$  a 14,8 h) e TTF (24 h) desejados para formulações de posologia uma vez por dia.

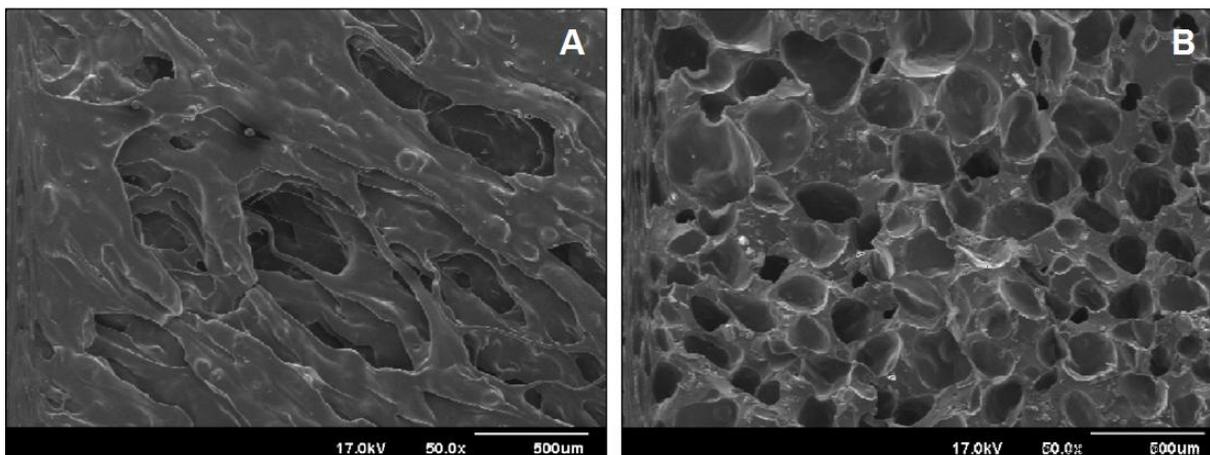


**Figura 4:** Sistema com geração de gás de monocamada de liberação de fármaco (a) e de bicamada de liberação de gás com (c) ou sem (b) membrana semipermeável.

Fonte: Bardonnnet *et al.*, 2006 com modificações.

O preparo de um sistema de liberação flutuante para o cloridrato de diltiazem (DTZ) para prolongar o tempo de residência gástrica e aumentar sua biodisponibilidade foi pesquisado por Gambhire *et al.* (2007). Neste estudo, o comprimido foi preparado pela técnica de compressão direta usando os polímeros HPMC (methocel K100M) e compritol 888 ATO, isolados ou em combinação e outros excipientes padrões. O bicarbonato de sódio foi incorporado como agente formador de gás. Foram investigados os efeitos do bicarbonato de sódio e do ácido succínico no perfil de liberação do fármaco e na propriedade de flutuação. O modelo fatorial  $3^2$  foi aplicado e os resultados indicaram que o methocel K100M e compritol 888 ATO favoreceram a preparação dos comprimidos flutuantes de liberação controlada de DTZ.

Fukuda, Peppas e McGinity (2006) investigaram a influência do bicarbonato de sódio nas propriedades físico-químicas na liberação controlada do extrusado em alta temperatura (EAT) em comprimidos contendo Eudragit<sup>®</sup> RS PO e/ou Eudragit<sup>®</sup> E PO, preparados pelo método de compressão direta. Os comprimidos EAT, preparados com mistura de pós contendo Eudragit<sup>®</sup> RS PO e bicarbonato de sódio, demonstraram propriedades de liberação sustentada e flutuaram na superfície do meio por 24 h. O corte transversal do comprimido HME mostrou uma estrutura porosa, devido ao gás  $\text{CO}_2$  gerado e a decomposição térmica do bicarbonato de sódio, no polímero acrílico durante a alta temperatura do processo de extrusão (Figura 5).



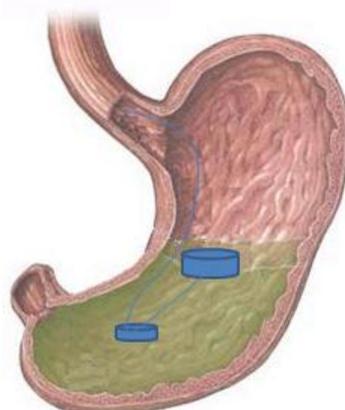
**Figura 5:** Morfologia da superfície e corte transversal do comprimido HME: (A) aumento de 50x e (B) aumento de 200x.

Fonte: Fukuda, Peppas e McGinity, 2006.

Em uma tentativa para desenvolver um sistema de liberação gastrorretensivo para a carbamazepina usando cera de abelha, HPMC, bicarbonato de sódio e EC como material hidrofóbico que sofre fusão, agente matricial, agente formador de gás e realçador de flutuação, respectivamente, Patel *et al.* (2007a) aplicaram o modelo *simplex lattice* para investigar o efeito combinado das três variáveis da formulação (quantidades de HPMC, EC e bicarbonato de sódio). Os resultados da análise de regressão múltipla indicaram que 25-35 % de HPMC, 0-10 % de EC e 10-20 % de bicarbonato de sódio podem ser usados na formulação para a fabricação do comprimido otimizado, com *lag time* de flutuação menor que 3 min e dissolução *in vitro* desejada ( $t_{50} = 5-7$  h e  $t_{80} = 9-10$  h).

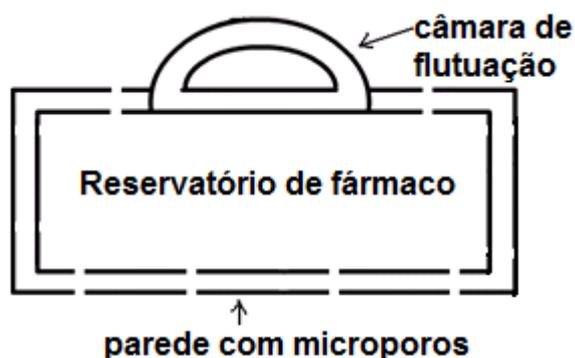
#### 2.4.1.2 Sistema monolítico flutuante não-efervescente

Um dos métodos de formulação desse sistema envolve a mistura de fármaco com um formador de gel, que intumescce em contato com o fluido gástrico após a administração oral e mantém relativa integridade de forma e densidade menor que um  $\text{g.mL}^{-1}$  dentro da barreira exterior gelatinosa (SHAH; PATEL; PATEL, 2009) (Figura 6).



**Figura 6:** Ilustração esquemática do sistema monolítico flutuante não-efervescente por intumescimento.

Outro tipo de sistema monolítico flutuante não-efervescente é uma câmara flutuante cheia de fluido, que inclui a incorporação de uma câmara de gás de flutuação em um componente microporoso que abriga um fármaco no reservatório (Figura 7). As aberturas estão presentes ao longo das paredes, superior e inferior, através das quais o fluido do trato gastrointestinal entra para dissolver o fármaco. As outras duas paredes em contato com os fluidos são seladas de modo a que parte do fármaco continua insolúvel no reservatório. O fluido presente na câmara de flutuação poderia ser ar sob vácuo parcial ou qualquer outro dispositivo adequado de gás, líquidos ou sólidos com uma gravidade específica e um comportamento inerte adequado. O sistema é do tipo intumescível e mantém-se flutuando no estômago durante um longo tempo, e após a completa liberação o reservatório desintegra, passa ao longo do intestino e é eliminado (SHAH; PATEL; PATEL, 2009).



**Figura 7:** Sistema monolítico flutuante não-efervescente por câmara de flutuação cheia de gás. Fonte: Shah, Patel, Patel, 2009.

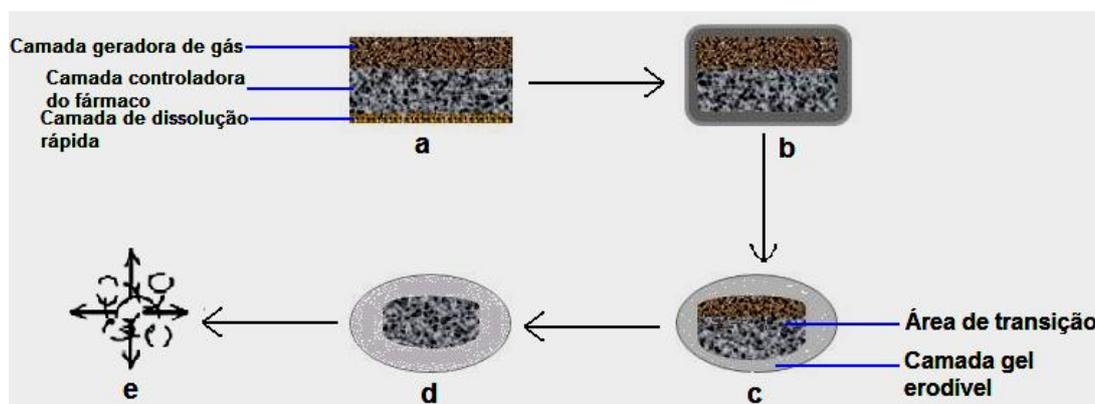
Yang, Esharghi e Fasshi (1999) desenvolveram comprimidos de liberação modificada, contendo três camadas assimétricas, para o tratamento da infecção de *Helicobacter pylori* contendo três fármacos (tetraciclina, metronidazol e um sal de

bismuto) (Figura 8). Uma das camadas tem característica efervescente conferindo capacidade de flutuar aos comprimidos, conseguindo, assim, prolongar o seu tempo de retenção gástrica. Esta camada é constituída por mistura de óxido de polietileno, bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio, tendo a capacidade de quando em contato com o meio ácido gerar gás que fica aprisionado. A camada interna é constituída por HPMC e o óxido de polietileno, que são os polímeros responsáveis por regular a liberação de fármaco, nos quais a tetraciclina e o metronidazol foram incorporados e suas liberações foram controladas, enquanto que os sais de bismuto foram incorporados na camada externa de modo a serem imediatamente liberados.

A Figura 8 traz a representação esquemática das alterações macroscópicas associadas ao sistema de liberação do comprimido durante o estudo da dissolução, A configuração inicial do sistema (a), após introdução no meio dissolutor a camada de bismuto dissolve-se rapidamente e a matriz começa a intumescer (b), sistema dinâmico de intumescimento e erosão (c) e sistema de erosão conduzem a dissolução completa (d, e).

Os resultados demonstraram que a tetraciclina e o metronidazol foram liberados de forma controlada por um período de 6 a 8 h, mantendo os comprimidos flutuando. A capacidade de flutuação aumentou o tempo de permanência gástrica e ajudou a manter a concentração da tetraciclina e do metronidazol no local de ação.

Este sistema desenvolvido tem potencial para aumentar a eficácia da terapia e aumentar a aceitabilidade do tratamento pelos pacientes.



**Figura 8:** Representação esquemática das alterações macroscópicas associadas ao sistema de liberação do comprimido de tripla camada durante o estudo de dissolução.

Fonte: Yang *et al.*, 1999.

Um sistema de liberação intragástrico do fármaco cefuroxime axetil na forma de comprimidos, misturando dois tipos de HPMC (Methocel K4M e Methocel

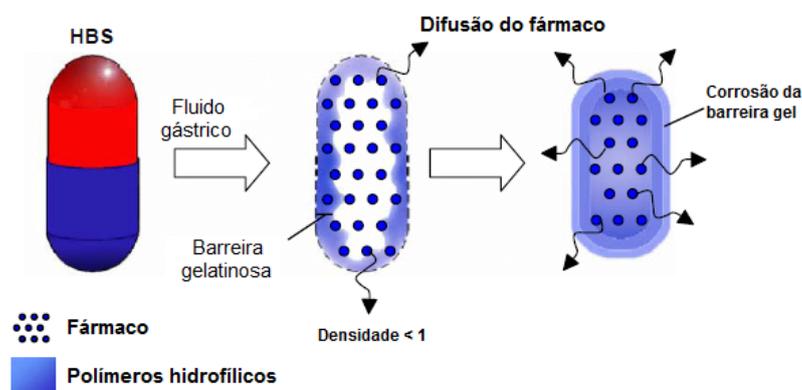
K100LV) com lauril sulfato de sódio (LSS) foi desenvolvido por Patel e Patel (2006). As nove combinações, do modelo fatorial completo ( $3^2$ ), apresentaram tempo de início de flutuação menor que dois minutos e flutuabilidade no meio dissolutor maior que 8 h. Com base neste estudo, concluíram que a liberação do fármaco depende da proporção da mistura de polímeros, e o controle da liberação de fármacos pouco solúveis depende da viscosidade dos polímeros e da presença do LSS. Houve correlação entre teste *in vivo* e *in vitro* com resultados similares.

Narendra, Srinath e Babu (2006), trabalharam na otimização de comprimidos flutuantes com bicamada formada por grânulos carreadores de fármaco obtidos por granulação úmida e grânulos flutuantes também contendo tartarato de metoprolol como fármaco modelo para estudar sistemas de retenção gástrica. Estes autores avaliaram como variáveis independentes (modelo fatorial  $2^3$ ) polímeros com dois diferentes graus de viscosidade, HPMC K4M e HPMC K10M. Os resultados indicaram que a razão total polímero/fármaco e a razão polímero/polímero afeta significativamente o tempo de flutuação e as propriedades de liberação, mas o efeito dos diferentes graus de viscosidade da HPMC foi insignificante, assim como foi constatado por Patel e Patel (2006).

As cápsulas HBS (sistema hidrodinamicamente balanceado) são formas monolíticas contendo um ou mais polímeros hidrofílicos. O HPMC é o excipiente mais usado, embora também sejam usados hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, ágar, carragenina ou ácido algínico. O polímero é misturado com o fármaco e geralmente administrado em uma cápsula de gelatina. A cápsula dissolve-se rapidamente no fluido gástrico e os polímeros sofrem hidratação e intumescimento de superfície produzindo uma massa flutuante. A liberação de fármaco é controlada pela formação da barreira gelatinosa hidratada na superfície. O fármaco é liberado por difusão e erosão da barreira gel segundo Dubernet *et al.* (2004) *apud* Bardonnnet *et al.* (2006). A contínua erosão da superfície permite a penetração de água para as camadas interiores e manutenção da hidratação de superfície e flutuabilidade, segundo Hwang, Park e Park *et al.* (1998) (Figura 9).

Cápsulas HBS flutuantes com vários graus de polímeros de baixa densidade (HPMC K4M, óxido de polietileno WSR 1105, WSR 301, WSR 303, WSR 60K ou WSR N80), preparados com metformina por mistura física foram desenvolvidas por Ali *et al.* (2007). As cápsulas preparadas com HPMC K4M e EC apresentaram a melhor liberação sustentada por 12 h. Resultou na liberação de zero ordem, com o

maior coeficiente de correlação. Estudos *in vivo* para flutuabilidade com parâmetros farmacocinéticos usando cintilografia gama, demonstraram aumento no AUC otimizada em cápsulas HBS comparados com a formulação de liberação imediata.



**Figura 9:** Sistema hidrodinamicamente balanceado (HBS).

Fonte: Hwang *et al.*, 1998; Dubernet, 2004 *apud* Bardonnet *et al.*, 2006.

Conti *et al.* (2007) descreveram que o polímero hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) independente do pH do meio, hidrata lentamente, intumescce e forma uma camada gelatinosa densa, controlando a taxa de liberação do diltiazem; mas o polímero carboximetilcelulose (CMC) de sódio em pH 1,0, intumescce e forma um gel elástico que não sofre erosão, assim o fármaco é liberado apenas por difusão, e em pH 4,5 e 6,8. Os comprimidos que continham CMC sofreram o máximo de intumescimento em 14 h e depois o volume decresceu drasticamente, resultado da erosão e dissolução simultânea do polímero.

Além dos derivados de celulose, atualmente os derivados metacrílicos constituem importante material para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação controlada. Ojoe *et al.* (2005) trabalharam na formulação e avaliação *in vitro* de comprimidos de teofilina-Eudragit<sup>®</sup> com liberação sustentada. Prepararam comprimidos com diferentes proporções dos polímeros (Eudragit<sup>®</sup> RS30D e Eudragit<sup>®</sup> NE30D), usando diluentes solúveis e insolúveis e várias proporções de estearato de magnésio. Os grânulos foram comprimidos em máquina de compressão simples. Estearato de magnésio a 0,5 % e Eudragit<sup>®</sup> NE30D a 10 % foram considerados como formadores de sistema de liberação adequado para os comprimidos matriciais. Observaram que a liberação prolongada de teofilina e os resultados das análises físico-químicas apresentaram-se dentro das especificações preconizadas.

Nakagawa *et al.* (2006) prepararam um sistema de liberação flutuante para o comprimido duplamente compactado de 5-fluorouracil, através da técnica de plasma. Ambas as propriedades dos comprimidos, a flutuação em fluido gástrico simulado e a liberação sustentada do fármaco, foram obtidas pelo efeito combinado do fluxo aquecido pelo plasma, para a decomposição termal do carbonato de sódio na fase aprisionada, e a ocorrência concomitante da reação cruzada entre moléculas induzida pelo plasma na superfície do comprimido.

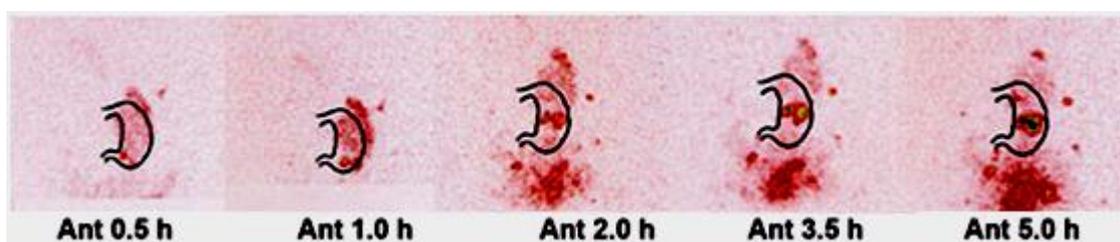
Estas formas farmacêuticas são maiores do que a abertura pilórica e assim ficam retidas no estômago. Existem algumas desvantagens associadas a esta abordagem. Retenção permanente da forma farmacêutica rígida de grande porte pode causar obstrução intestinal, aderência intestinal e gastropatias (GARG; SHARMA, 2003). O equilíbrio entre o intumescimento e a velocidade de degradação do polímero é essencial para obter boa resposta farmacológica e evitar efeitos secundários (BARROCAS *et al.*, 2007).

#### **2.4.1.3 Sistema multiparticulado flutuante não-efervescente**

Alguns pesquisadores têm relatado a possibilidade de desenvolver esse tipo de sistema contendo indometacina, utilizando quitosana como excipiente polimérico. Uma unidade múltipla HBS contendo indometacina como fármaco modelo preparado pelo processo de extrusão foi patenteado por Tardi e Troy em 2002. Uma mistura do fármaco, quitosana e ácido acético foi extrusada através de uma agulha e o extrusado foi cortado e seco. Quitosana e hidratos flutuam no meio ácido e a liberação do fármaco pode ser obtida através da modificação da razão fármaco-polímero.

Um processo simples e de baixo custo para produzir microcápsulas flutuante contendo melatonina (MT) foi proposto por El-Gibaly (2002). As microcápsulas foram preparadas pela interação iônica da quitosana com o dioctil sulfosuccinato de sódio (DOS). O uso do DOS para formar o gel flutuante de quitosana, tornou a quitosana insolúvel sob as condições de pH do estômago. A flutuabilidade produzida demonstrou que o sistema é de liberação gastrorretensiva para o MT. As propriedades de liberação do fármaco destas microcápsulas podem ser alteradas pela mudança dos fatores do processo.

Em 2007, Jain, Agrawal e Jain propuseram um sistema de liberação flutuante granular constituído de SC como transportador poroso para a repaglinida (RG) e HPMC K4M, EC e Carbopol 940 como matriz de polímeros sendo o sistema elaborado e avaliado em suas propriedades gastrorretensivas e de liberação controlada; foram estudados o efeito de diferentes formulações e processos como variáveis sobre a morfologia das partículas, propriedades micromeríticas, comportamento flutuante *in vitro*, conteúdo de fármaco e liberação do fármaco *in vitro*. O trânsito dos grânulos flutuantes da formulação otimizada no trato gastrointestinal foi monitorado por cintilografia gama em estudo *in vivo* (Figura 10).



**Figura 10:** Imagens da cintilografia gama das microesferas não-flutuantes em coelhos albinos.  
Fonte: Jain, Agrawal e Jain, 2007.

A formulação otimizada foi comparada *in vivo* com grânulos de lactose preparados a partir de polímeros idênticos com a sua proporção de composição otimizada, administrado oralmente nos coelhos albinos e foram utilizadas amostras de sangue coletadas dos coelhos para determinação dos parâmetros farmacocinéticos. Os resultados foram comparados com os parâmetros farmacocinéticos da formulação de cápsula de RG comercial. A formulação otimizada demonstrou características favoráveis na flutuação e liberação *in vitro*. Tempo de permanência gástrica maior que 6 h foi conseguido em todos os testes. A biodisponibilidade relativa do grânulo flutuante RG-carregado aumentou 3,8 vezes em comparação com a cápsula de RG comercial, oferecendo claras vantagens.

Jain *et al.* (2008) pesquisaram o cloridrato de ranitidina, como fármaco modelo, dispersando-o em solução etanólica e adsorvendo-o em silicato de cálcio formando complexo ranitidina-silicato que foi revestido com uma mistura de HPMC:EC obtendo grânulos primários que foram novamente revestidos com a mesma mistura de polímeros obtendo grânulos secundários; obtiveram assim um sistema de liberação gastrorresistente com flutuação *in vitro* por 8 h, período considerado satisfatório pela equipe, e no estudo *in vivo* demonstraram um potencial para o sistema de liberação sustentada de fármaco em comparação com seus homólogos não-flutuantes.

Patel, Sher e Pawar (2006) demonstraram que a modulação do tempo da reação cruzada entre moléculas teve um efeito positivo na eficiência de encapsulação do metronidazol. A liberação do fármaco hidrossolúvel, dos grânulos de alginato de cálcio, não está relacionada somente com o tempo de tratamento, mas também com a concentração do polímero e com forma cristalina. A liberação do fármaco no meio ácido é governada pela solubilidade do mesmo e não pela propriedade gelificante do alginato de cálcio, enquanto a liberação do fármaco em meio básico é controlada pelo intumescimento do gel.

Patel *et al.* (2007b) desenvolveram e otimizaram um sistema de liberação multiparticulado flutuante contendo cloridrato de ranitidina como modelo para fármacos altamente solúveis em água e carreadores lipídicos (gliceril behenato, esteril macroglicídeos e Gelucire<sup>®</sup> 43/01), formando grânulos preparados por fusão. Os polímeros etilcelulose (EC), metilcelulose e HPMC foram avaliados como modificadores da taxa de liberação. Os grânulos preparados com gelucire 43/01 em várias proporções apresentaram flutuabilidade por mais de 12 h. O EC foi o modificador de liberação mais efetivo para o fármaco modelo.

#### **2.4.1.4 Sistema multiparticulado flutuante efervescente**

Hamdani, Mões e Amighi (2006) apresentaram um processo de granulação por fusão para desenvolver grânulos flutuantes de liberação sustentada, usando o princípio de geração de gás para obter a flutuação. Este é um processo rápido de uma etapa para obter um sistema multiparticulado, em que a granulação foi obtida pela adição de um agente ligante (gliceril behenato e gliceril palmitostearato) em temperatura relativamente baixa.

O bicarbonato de sódio foi usado como agente formador de gás. Obtiveram boa capacidade de flutuar para as formulações contendo agente formador de gás dentro das matrizes e na camada de revestimento externa dos *pellets*. Cerca de 80% dos pellets flutuaram por 1 h e 75 % permaneceram flutuando por 23 h, combinado com propriedades de liberação sustentada devido à característica lipofílica do ligante usado.

#### **2.4.1.5 Sistema multiparticulado flutuante de microesferas ocas**

Fazendo uso do método de difusão e evaporação do solvente da quase-emulsão, Kawashima *et al.* (1989, 1992) demonstraram que podem ser produzidas microesferas flutuantes de liberação controlada com polímeros coprecipitados com fármaco. Este método permite controlar o diâmetro das microesferas, independentemente das características do fármaco a ser encapsulado. A microesfera é produzida via gota coacervada, apresentando como fatores mais determinantes para o tamanho as concentrações de fármaco e de polímero na formulação e a velocidade de agitação do sistema.

As microesferas têm uma estrutura tipo matriz que podem liberar lentamente o fármaco sem ruptura do reservatório durante o preparo de comprimidos por compressão direta, tendo vantagens sobre as microcápsulas convencionais que podem ser destruídas pela compressão.

O método de difusão e evaporação do solvente da quase-emulsão pode evitar o aquecimento do sistema, o uso de solvente nocivo e surfactante iônico no processo de preparação das microesferas. Estes sistemas podem ser usados para fármacos hidrofílicos, mas os fármacos hidrofóbicos são preferíveis (KAWASHIMA, 1989 e 1992).

Nesta mesma linha de pesquisa Lee, Park e Choi (1999) desenvolveram um sistema de liberação oral de fármacos usando microesferas flutuantes de Eugragit<sup>®</sup> S100 pelo método de difusão e evaporação de solvente. Neste estudo, os efeitos de diversos parâmetros de preparação das microesferas de polímero acrílico foram investigados sobre a distribuição granulométrica, a taxa de recuperação, a eficiência carregamento, o perfil de liberação do fármaco e a morfologia das microesferas. Fármacos com diferentes coeficientes de solubilidade foram também avaliados sobre a eficiência de carregamento e perfil de dissolução. O rendimento das microesferas dependeu da taxa de difusão do etanol e/ou isopropanol na fase orgânica. Os perfis de liberação foram significativamente diferentes, dependendo da solubilidade do fármaco no meio de liberação e das propriedades físico-químicas do fármaco encapsulado.

*Microballoons* contendo riboflavina foram preparados pelo método de difusão do solvente utilizando emulsão de polímeros acrílicos entéricos dissolvidos em uma mistura de diclorometano e etanol, e foram avaliados *in vivo* (administrados por via oral em voluntários saudáveis para investigar a farmacocinética da riboflavina) por meio de análise da excreção urinária. Como resultados foram observados fortes

correlações entre a flutuação e o tempo de meia-vida de excreção e entre a liberação de riboflavina e a excreção urinária total. Concluindo que as propriedades intragástricas de flutuação dos *microballoons* são potencialmente benéficas na medida em que promovem uma ação farmacológica sustentada (SATO, 2004).

Jain *et al.* (2005, 2006) e Jain, Agrawal e Jain (2006) em uma série de trabalhos sobre sistemas gastrorretensivos por flutuação exploraram o silicato de cálcio (SC) como carreador poroso. Inicialmente relataram preparação e caracterização *in vitro* de microesferas flutuantes carregadas em silicato de cálcio para o fármaco repaglinida, onde a preparação do fármaco foi por adsorção no carreador poroso e a preparação das microesferas por técnica de difusão do solvente da emulsão. O fármaco adsorvido no carreador poroso foi adicionado a uma solução polimérica de Eudragit<sup>®</sup> S em etanol e diclorometano. O modelo de sistema apresentou excelente flutuabilidade e padrão apropriado para liberação do fármaco, que possibilitou vantagens em termos de aumento de biodisponibilidade do repaglinida. Além de fácil preparação, alta eficiência na encapsulação e sustentar a liberação do fármaco por muitas horas.

Outro fármaco pesquisado pela mesma equipe foi o agente antiobesidade orlistat com Eudragit<sup>®</sup> S como polímero, pelo método da evaporação de solvente e avaliaram *in vitro* e *in vivo* suas propriedades gastrorretensivas e de liberação controlada, neste estudo conseguiram tempo de residência gástrica maior que 6 hs nos experimentos *in vivo* e aumento da meia-vida de eliminação do fármaco.

Através do método de evaporação do solvente Perugini *et al.* (2003) prepararam e avaliaram *in vitro* e *in vivo* microesferas constituídas de copolímero Poli(D,L-lactide-co-glicolide) contendo ipriflavona, para o tratamento local da perda de tecido ósseo oral; obtiveram boas características morfológicas das partículas e alta eficiência de encapsulação.

Mainardes, Gremião e Evangelista (2006) estudaram termoanaliticamente nanopartículas de copolímeros com ácido glicólico (PLGA) como carreadores de praziquantel. Utilizaram um método de evaporação do solvente da emulsão e obtiveram sucesso na produção de nanopartículas de tamanhos sub-micrométricos, com formas esféricas finas e sem agregação ou adesão. Todos os resultados sugeriram que o processo de microencapsulação não interferiu com a estrutura química do polímero e manteve a integridade estrutural do fármaco.

### 2.4.1.6 Sistema formador de “balsa”

Nestas pesquisas, soluções formadoras de gel intumescíveis e formas viscosas de géis coesos continham bolhas de gás carbônico aprisionadas durante o contato com o fluido gástrico (Figura 11). O sistema formador de “balsa” produz uma camada na superfície do fluido gástrico justificando sua denominação. Estas formulações são comumente usadas para o tratamento de refluxo gastroesofágico. Usualmente contém hidróxido de alumínio ou carbonato de cálcio (MUNDADA; BHOLA; AVARI, 2008).

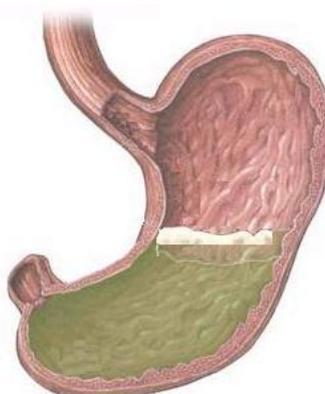


Figura 11: Ilustração esquemática do sistema formador de “balsa”.

### 2.4.2 Sistemas bioadesivos ou mucoadesivos

Os sistemas bio ou mucoadesivos aumentam o tempo de residência gástrica (TRG), pois aderem à membrana da mucosa gástrica. A bioadesão em tecidos moles, utilizando polímeros naturais ou sintéticos, é explorada para controlar e prolongar o TRG e a liberação de fármacos. A adesão dos polímeros à membrana mucosa pode ser mediada por processos de hidratação, ligação química ou mecânica, ou mediada por receptor (ROBINSON, PARK, 1984 *apud* BARROCAS et al., 2007).

Sriamornsak *et al.* (2008) pesquisaram o efeito da quantidade e do tipo de alginato de sódio e sais de cálcio na preparação por extrusão/esferonização dos grânulos com celulose microcristalina em alginato para o fármaco teofilina. Os resultados mostraram que a quantidade de alginato de sódio e sais de cálcio influenciam no tamanho e na forma dos grânulos obtidos. A maioria das formulações de grânulos libera, aproximadamente, 75-80 % do fármaco em 60 min; a incorporação de sais de cálcio na formulação altera a liberação do fármaco, dependendo da solubilidade do sal de cálcio usado.

### 2.4.3 Sistemas de fármaco incorporado em gel de alginato

Os alginatos são uma família de polissacarídeos lineares e estão estabelecidos entre os mais versáteis biopolímeros, sendo que seu uso convencional como excipiente em formas farmacêuticas geralmente depende das propriedades de espessamento, formação de gel e estabilização. A necessidade de liberação prolongada e controlada que aumentou a procura de polímeros formadores de cadeia, neste sentido o alginato é um hidrocolóide interessante, pois em pH baixo de hidratação do ácido algínico há formação de "gel ácido" de alta viscosidade e o alginato também é facilmente gelificado na presença de um cátion bivalente como o íon cálcio. As esferas secas de alginato de cálcio criam uma barreira que diminui a migração por difusão de pequenas moléculas (por exemplo, fármacos). A capacidade de alginato de formar dois tipos de gel pH-dependente (gel ácido e gel inotrópico) dá ao polímero propriedades únicas comparado as macromoléculas neutras.

Um sistema multifuncional para controle de liberação de fármaco usando grânulos de amido-alginato foi desenvolvido por Kim *et al.*, (2005). Os grânulos foram preparados por gotejamento de uma solução contendo alginato de sódio e amido em uma solução de cloreto de cálcio. Uma estratégia de revestimento foi desenvolvida, embebendo os grânulos secos em uma solução de alginato de sódio a 1% e depois em solução de cloreto de cálcio 1,0 M, para controlar o tempo latente inicial e a taxa de liberação da L-fenilalanina encapsulada nos grânulos. Foram obtidos controles eficientes do tempo latente inicial e da taxa de dissolução do peptídeo.

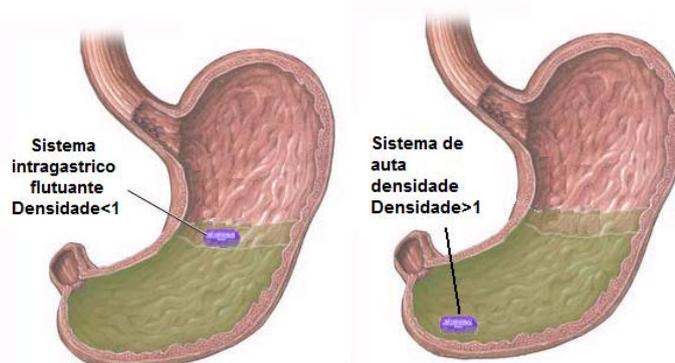
Shishu, Gupta e Aggarwal (2007) desenvolveram através do método de gelificação ionotrópica uma forma farmacêutica oral flutuante multiparticulado de 5-fluorouracil (5-FU) para prolongar o tempo de residência gástrica, tendo como alvo o câncer de estômago, e aumentar a biodisponibilidade do fármaco. Prepararam uma dispersão de 5-FU junto com carbonato de cálcio dentro da mistura da solução de alginato de sódio e HPMC; os grânulos de alginato de cálcio foram formados pelo gotejamento da mistura numa solução acidificada de cloreto de cálcio. Os grânulos contendo maior quantidade de carbonato de cálcio demonstraram instantânea, completa e excelente flutuabilidade por um período maior que 24 h. A forma farmacêutica desenvolvida reduziu a incidência do tumor em ratos em 74 %,

enquanto o comprimido convencional reduziu a incidência em apenas 25 %. O modelo proposto e o produto comercial apresentaram perfil de liberação comparáveis.

#### 2.4.4 Sistemas de alta densidade

Os sistemas de alta densidade têm como objetivo alojar-se no ambiente do estômago e resistir aos movimentos peristálticos (BECHGAARD; BAGGESEN, 1980).

Estes dispositivos de alta densidade usam o peso específico como mecanismo de retenção (Figura 12). Na maioria destas formulações o fármaco pode ser recoberto por uma camada pesada ou estar misturado com material inerte pesado, tais como o dióxido de titânio, sulfato de bário, óxido de zinco, pó de ferro entre outros. Como a densidade do sistema tem que ser maior que a do conteúdo gástrico ( $1,004 \text{ g.cm}^{-3}$ ), possivelmente varia de  $1,3$  a  $2,5 \text{ g.cm}^{-3}$ . Por enquanto, a densidade de  $2,5 \text{ g.cm}^{-3}$  destes dispositivos parece ser necessária para prolongar significativamente o tempo de retenção gástrica. Embora resultados animadores tenham sido relatados em ruminantes, a eficácia em seres humanos não foi observada e nenhum sistema tem sido comercializado (BARDONNET *et al.*, 2006).

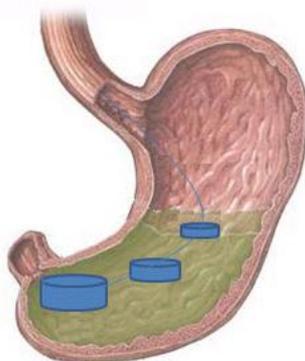


**Figura 12:** Localização sistemática do sistema intragástrico flutuante e do sistema de alta densidade.

#### 2.4.5 Sistemas de hidrogéis superporosos

Hidrogéis com propriedade de intumescimento rápido (Figura 13) foram sintetizados pela equipe de Gemeinhart, Park e Park (2000) usando a técnica de insuflação de gás. Os hidrogéis possuem poros interconectados, sendo o diâmetro destes poros na ordem de poucas centenas de micrometros, assim sendo denominados de hidrogéis superporosos (SPHs). O rápido intumescimento dos

SPHs em solução aquosa é devido à absorção de água pela força de capilaridade dos poros interconectados (i.e. canais abertos).



**Figura 13:** Ilustração esquemática do trânsito do hidrogel superporoso.

A superfície química do modo de polimerização vítrea foi variada usando vários tipos de silanes (derivados do  $\text{SiH}_4$ ) e a superfície morfológica dos SPHs sintetizados foi examinada por microscopia eletrônica de varredura. A porosidade foi mensurada usando porosímetro de mercúrio. Apesar das diferenças na morfologia da superfície e porosidade da superfície dos SPHs, a cinética de intumescimento não foi alterada significativamente. A estrutura interna dos poros permaneceu semelhante à alteração da porosidade da superfície. O estudo indicou que o intumescimento dos SPHs foi predominantemente determinado pela estrutura interna dos poros e pequenas diferenças na porosidade superficial não alteram a cinética de intumescimento dos SPHs.

#### 2.4.6 Sistemas magnéticos

Segundo Mundada, Bholá e Avari (2008), nestas pesquisas a forma farmacêutica contém magnetos e um local imantado no abdômen ao longo do estômago. Ito *et al.* (1990) *apud* Mundada, Bholá e Avari (2008) usaram esta técnica em coelhos com grânulos bioadesivos contendo ferrita ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) ultrafino. Eles guiaram os grânulos para o esôfago com ímã externo ( $\sim 1700\text{G}$ ) para os 2 min iniciais e quase todos os grânulos foram retidos na região durante 2 h.

Um método para determinação do trânsito gastrointestinal da forma farmacêutica magnética sob a influência do ímã extra corporal, usando uma cápsula pH-telemétrica (cápsula de *Heidelberg*) foi desenvolvido por Groning *et al.* (1996) *apud* Mundada, Bholá e Avari (2008). Magnetos pequenos foram colocados em

cápsulas e administrados em humanos, usando um ímã extra corporal o tempo de residência gástrica da forma farmacêutica foi maior que 6 h e o do controle apresentou 2,5 h.

Embora estes sistemas pareçam funcionar, o ímã externo deve ter precisão no posicionamento e isto pode comprometer a adesão do paciente ao tratamento.

### 2.4.7 Sistemas mistos

Observa-se que muitas das pesquisas abordam mais de um sistema para alcançar a gastrorresistência da forma farmacêutica e liberação de fármaco desejada.

Como no estudo de Umamaheswari *et al.* (2002) onde o sinergismo dos sistemas flutuante e bioadesivo foram explorados através da técnica de evaporação de solvente da quase-emulsão, pela qual obtiveram *microballoons* contendo o ácido acetohidroxâmico, inibidor da urease citoplasmática que desempenha papel importante na motilidade quimiotática do *Helicobacter pylori*, o componente polimérico utilizado foi o Eugragit<sup>®</sup> E e estes *microballoons* foram revestidos com solução policarbofil pelo método de suspensão pneumática de revestimento. Os pesquisadores sugerem que uma dose oral contendo um revestimento bioadesivo de microesferas pode produzir um medicamento útil para o sistema de liberação no tratamento do *H. pylori*.

### 2.4.8 Esvaziamento gástrico retardado por alimentos

A incorporação no alimento de alguns polímeros ou ácidos graxos indigeríveis altera o padrão de motilidade do estômago no estado alimentado, diminuindo a taxa de esvaziamento gástrico e permitindo considerável prolongamento da liberação de fármaco (MUNDADA; BHOLA; AVARI, 2008).

Russell e Bass (1985) relataram o esvaziamento gástrico do policarbofil como uma substância particularmente indigerível e também de fibras alimentares. Observaram também, a influência da viscosidade do alimento e motilidade antroduodenal em retardar o esvaziamento gástrico.

### 2.4.9 Coadministração de fármacos que retardam o esvaziamento gástrico

Este conceito da administração simultânea de um medicamento para retardar o esvaziamento gástrico juntamente com uma terapêutica de medicamentos não recebeu o parecer favorável dos médicos pelas agências reguladoras, devido à razão risco-benefício questionáveis associadas a esses dispositivos (GARG; SHARMA, 2003).

O fármaco simpatomimético imipramina, por exemplo, tem como um dos seus efeitos retardar o esvaziamento gástrico.

### 2.4.10 Avanços recentes dos SGRFs

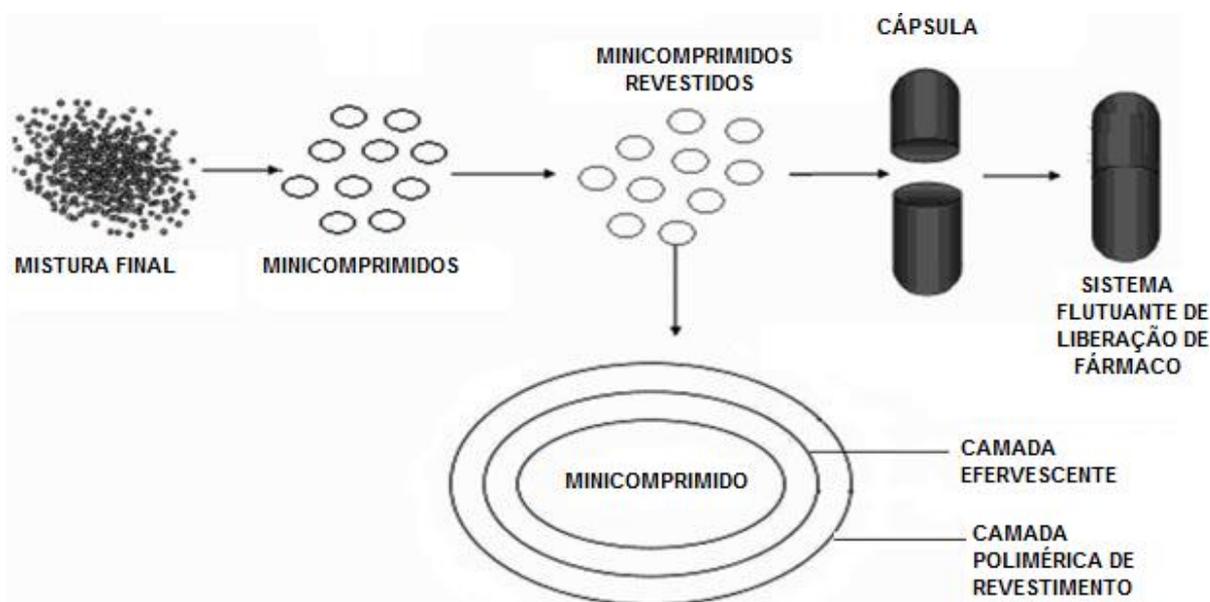
Nakagawa *et al.* (2006) prepararam um sistema de liberação flutuante para o comprimido duplamente compactado de 5-fluorouracil, através da técnica de plasma. Ambas as propriedades dos comprimidos, a flutuação em fluido gástrico simulado e a liberação sustentada do fármaco, foram obtidas pelo efeito combinado do fluxo aquecido pelo plasma, para a decomposição termal do carbonato de sódio na fase aprisionada e a ocorrência concomitante da reação cruzada entre moléculas induzidas pelo plasma na superfície do comprimido.

Sungthongjeen, Sriamornsak e Puttipipatkachorn (2008) propuseram e avaliaram um modelo de comprimido multicamadas revestido flutuante baseado na formação de gás para a teofilina. O sistema consistiu de uma camada contendo o fármaco preparada por granulação a úmido e método de compressão direta com consecutivo revestimento com HPMC, uma camada formadora de gás com bicarbonato de sódio usando HPMC como membrana ligante e uma camada retentora de gás (Eudragit<sup>®</sup> RL30D, RS30D, NE30D ou EC). O filme polimérico do Eudragit<sup>®</sup> RL30D, com alta flexibilidade e alta capacidade de reter o CO<sub>2</sub> formado, apresentou boa propriedade de flutuação.

Fini *et al.* (2008) utilizaram uma tecnologia simples de compressão para preparar comprimidos de Ibuprofeno com rápida desintegração e lenta liberação. Para prevenir o sabor amargo e os efeitos adversos do fármaco, o fármaco foi associado com lecitina de soja ou fosfatidilcolina purificada por granulação úmida. Os grânulos foram revestidos com diferentes agentes formadores de filme (dispersão aquosa de polivinilacetato/povidona/lauril sulfato de sódio, acetato de amido,

dispersão solúvel de polivinilpirrolidona/povidona e Eudragit® RD100). Estes grânulos revestidos foram formulados com aspartame, *spray-dried* manitol e dispersão solúvel de polivinilpirrolidona/povidona ou glicolato de amido sódico/amidocarboxmetil sódico; e compactados com baixa força de compressão. As formulações contendo fosfatidilcolina demonstraram melhor comportamento durante e após a granulação, e as formulações contendo polivinilpirrolidona/povidona como agente super desintegrante apresentaram rápida dispersibilidade e lenta liberação do fármaco.

Um sistema gastrorretensivo flutuante composto por miniunidades veiculadas em cápsula gelatinosa dura, foi desenvolvido por Meka *et al.* (2008a, 2008b e 2009). O sistema é composto por unidades base (dispersão sólida de fármaco e excipientes tais como povidona e outros), obtidas por processo de compressão direta e revestidas com duas camadas sucessivas, uma camada efervescente (bicarbonato de sódio) e outra camada de revestimento externo composta de polímeros polimetacrilatos (Figura 14). O sistema flutuou “*in vivo*” em poucos minutos após contato com fluido gástrico, liberou o fármaco por difusão apresentando cinética de liberação Higuchi e permaneceu no estômago por 5 h.



**Figura 14:** Modelo da forma farmacêutica multiparticulada.  
Fonte: Meka *et al.*, 2009.

## 2.5 Zidovudina

A AZT foi o primeiro fármaco aprovado para uso clínico no tratamento da Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida (SIDA). Desde que a SIDA foi descrita pela primeira vez em 1981, tem havido progressos substanciais em termos de diagnóstico e de gestão das infecções oportunistas associadas. Até 1990, apenas um agente antiviral, a AZT, havia demonstrado em ensaios clínicos ser eficaz em prolongar a sobrevivência e retardar o progresso da infecção viral na imunodeficiência humana (HIV) (RACHLIS,1990).

Embora a AZT tenha provado ser um agente antirretroviral clinicamente eficaz, o fármaco tem grande toxicidade dose-dependente. Estas toxicidades levaram a reduções de dose, preservando da eficácia, mas com menos efeitos colaterais. Ainda assim, a AZT apresenta dose terapêutica alta, é recomendado 300 mg do fármaco ao dia para o medicamento referência, em dose única ou dividida em duas doses diárias. As maiores toxicidades hematológicas diagnosticadas nos pacientes tratados com AZT são a anemia, a leucopênia e a plaquetopênia; as miopatias são relatadas com grande frequência pelos pacientes (GAVIN; SCOTT, 1992); a AZT apresenta efeitos adversos comuns, tais como, dor de cabeça, náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia, fissuras na pele e tecidos subcutâneos, alopecia, artralgia, desordens musculares, fadiga, febre e mal estar (BRASIL, 2008). Foi sugerido por Oforokun, Chuck e Hitti (2007) que existe disparidade na farmacocinética antirretroviral entre homens e mulheres, portanto a supressão do vírus e a toxicidade podem ser diferentes para cada sexo.

A AZT faz parte da relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) como um dos medicamentos antirretrovirais (BRASIL, 2002). O poder público no Brasil tem garantido o fornecimento de medicamentos antirretrovirais a todas as pessoas que vivem com HIV/AIDS, cerca de 170 mil em todo o país, mas a epidemia ainda se encontra em níveis elevados (BRASIL, 2007). Por seu caráter pandêmico e sua gravidade, a AIDS representa um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade.

No Brasil, desde a identificação do primeiro caso em 1980 até junho de 2008, já foram identificados, aproximadamente, 506 mil casos da doença (BRASIL, 2009). Em 2005, foram registrados 35.965 casos da doença no Brasil, representando uma taxa de incidência de 19,5 casos de HIV a cada 100 mil habitantes. A média do

Brasil foi de 16,1 % para indivíduos diagnosticados com HIV que morreram em até um ano após a descoberta da doença (BRASIL, 2008a).

No mundo em 2007, o número estimado de pessoas que viviam com HIV era de 33,2 milhões, sendo que, 2,7 milhões de pessoas adquiriram o HIV no ano de 2007 e 2,0 milhões de pessoas diagnosticadas com HIV foram a óbito no ano de 2007 (WHO, 2009).

Comercialmente a AZT está disponível nas formas oral e parenteral para administração intramuscular. Farmacocineticamente a AZT é bem absorvido via oral, no estado de jejum ou alimentado, tendo biodisponibilidade de 60-70 %. A presença de alimentos minimiza o desarranjo intestinal, mas diminui o pico plasmático em 50%. O pico de concentração sérica ocorre de 30 a 90 min após a administração com meia-vida de 1 h e semi-vida intracelular de 3 h (LASKIN, 1989 *apud* RACHLIS, 1990).

No sistema de classificação biofarmacêutico, a AZT pertence a classe I, assim apresenta alta permeabilidade e alta solubilidade nos líquidos gastrintestinais (FERNANDES *et al.*, 2006).

A AZT tem extenso metabolismo de primeira passagem. Os metabólitos inativos da AZT, formados através da glucuronidação hepática, são rapidamente excretados por via renal. Cerca de 90 % da dose são eliminados principalmente na forma de metabólitos, sendo somente 18 % do fármaco recuperados inalterados na urina (RACHLIS, 1990).

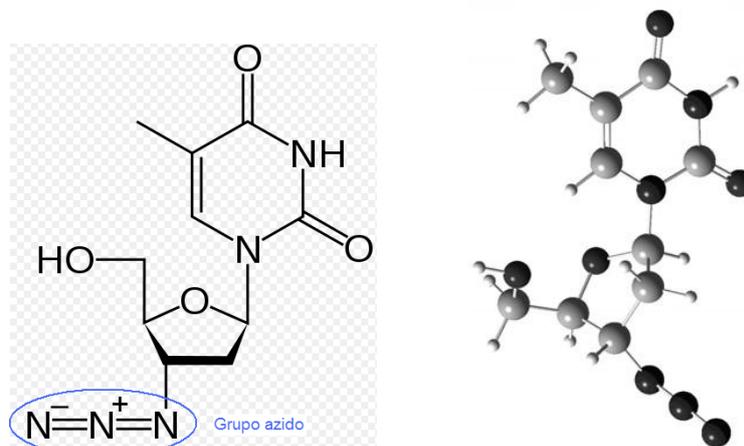
Farmacologicamente a AZT é um inibidor nucleosídico da transcriptase reversa viral, por ser análogo do nucleosídeo timidina. É convertido intracelularmente a monofosfato, difosfato e trifosfato. Nesta última forma tem alta afinidade pela transcriptase reversa, interferindo no término do ciclo replicativo do HIV tipo 1 (HIV-1), HIV-2 e hepatite B, e prevenindo alterações no DNA do hospedeiro. A substituição do grupo azido (Figura 15) faz uma ligação fosfodiéster, impossibilitando a síntese de DNA (DIENSTAG *et al.*, 1995; FERNANDES *et al.*, 2006).

De acordo com a Farmacopéia Britânica (2009) e a Farmacopéia Brasileira (2001) a AZT apresenta características físico-químicas, tais como, aparência de pó branco ou acastanhado, solubilidade moderada em água e solúvel em etanol anidro e apresenta polimorfismo. A AZT é um fármaco solúvel em pH ácido. Estudos têm indicado que, embora a AZT seja um ânion fraco orgânico, a presença de um grupo

azido e um elevado pKa (9,68) que podem conferir propriedades de cátion orgânico para o fármaco (DALLAS *et al.*, 2000). Atualmente, é o fármaco antirretroviral com maior experiência clínica e, portanto, tem um lugar de destaque no arsenal terapêutico (RICOTE; MARTINEZ, 2006).

Como descrito anteriormente, a dose terapêutica, a toxicidade e os efeitos adversos relacionados ao AZT são motivos relevantes para o desenvolvimento de uma forma farmacêutica oral que apresente liberação controlada e alta taxa de carregamento para obter os efeitos desejados e adesão ao tratamento pelo paciente.

O sistema gastrorretensivo flutuante parece ser uma alternativa muito conveniente e adequada para veicular a AZT.



**Figura 15:** Fórmula estrutural e espacial da AZT. 1-(3-Azido-2,3-dideoxi-b-D-eritro-pentofuranosil)-5-metilpirimidine-2,4(1H,3H)-dione

### 3 OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Desenvolver sistemas gastrorretensivos flutuantes, multiparticulados, para liberação modificada de AZT.

Objetivos específicos:

- Obter um *lag time* de flutuação baixo.
- Prolongar o tempo de flutuação.
- Obter alta taxa de carregamento da AZT.
- Caracterizar a morfologia das partículas.
- Avaliar características físico-químicas da AZT nos SGF.
- Avaliar “*in vitro*” o perfil de liberação da AZT.
- Determinar a cinética de liberação.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Solventes, Reagentes e Matérias-primas

- Ácido clorídrico P.A. ACS Fmaia (São Paulo/Brasil), lote 36755, validade ago/2011.
- Água destilada e água milli-Q.
- Álcool etílico Merck (Alemanha), lote 631, validade jul/2011.
- Álcool isopropílico P.A. Ecibra (São Paulo/Brasil), lote 38516, validade jul/2011.
- Álcool polivinílico (PVA) Vetec (Rio de Janeiro/Brasil), lote 0803881, validade jun/2013.
- Bicarbonato de sódio Dubon, (São Paulo/Brasil), lote 46407080908, validade ago/2009.
- Cloreto de sódio P.A. Fmaia (São Paulo/Brasil), lote 34701, validade ago/2010.
- Diclorometano P.A. ACS Synth (São Paulo/Brasil), lote 115739, validade set/2011.
- Ethocel<sup>®</sup> 100cp (etilcelulose) Dow Chemical Company cedido gentilmente pela Colorcon (São Paulo/Brasil), lote VB23013T01, validade fev/2010.
- Eudragit<sup>®</sup> L100 (lote B070803075, validade out/2011), Eudragit<sup>®</sup> NM 30D (lote B070362001, validade mar/2009) e Eudragit<sup>®</sup> S 100 (lote B071005090, validade jan/2012) (polímeros metacrílicos) Degussa (Alemanha) cedidos gentilmente pela Almapal.
- Fosfato de sódio dibásico anidro P.A. CAQ (São Paulo/Brasil), lote 07101520, validade out/2012.
- Fosfato de sódio monobásico anidro P.A. CAQ (São Paulo/Brasil), lote 07071060, validade jul/2012.
- Methocel K4M (hidroxipropilmetilcelulose) Dow Chemical Company cedido gentilmente pela Colorcon (São Paulo/Brasil), lote UA18012N12, validade jun/2012.
- Silicato de cálcio de alta densidade (lote 0705335, validade ago/2012) e de baixa densidade (lote 821371, validade ago/2009) Vetec (Rio de Janeiro/Brasil)

- AZT cedido gentilmente pela Cristalia (São Paulo/Brasil), lote 10891, validade Nov/2008, teor da base anidra 99,849%.
- AZT cedido gentilmente pela Nortec Química (Rio de Janeiro/Brasil), lote 1358, validade Nov/2009. Foi empregada como substância química de referência (padrão secundário) nas determinações analíticas.

## 4.2 Equipamentos

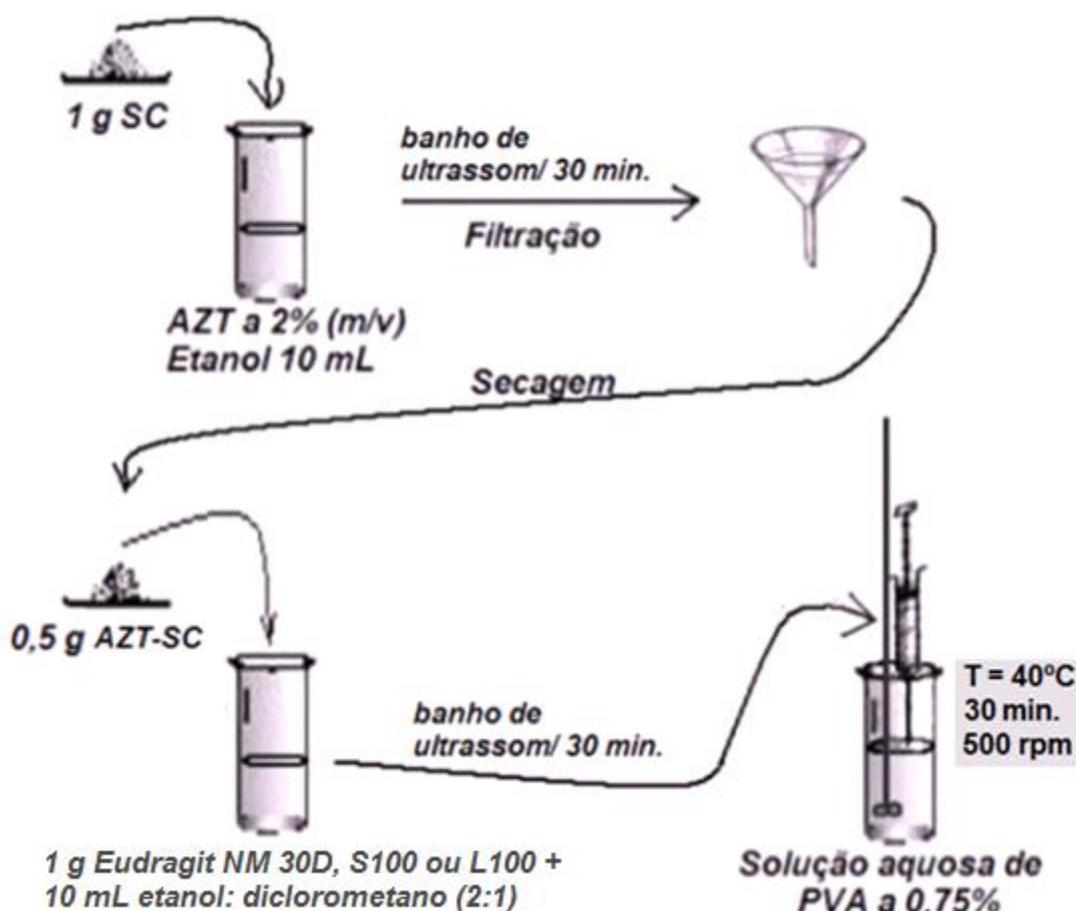
- Agitador mecânico de bancada TECNAL<sup>®</sup> modelo TE-039
- Aparelho dissolutor AMERICAN LAB<sup>®</sup> modelo AL 1000
- Aparelho DSC TA Instruments<sup>®</sup> modelo DSC Q100
- Balança analítica OHAUS<sup>®</sup> modelo DV215CD
- Banho de ultrassom UNIQUE<sup>®</sup> modelo ULTRA CLEANER
- Centrífuga FANEM<sup>®</sup> modelo EXCELSA BABY 206-R
- Difrator de Raio-X SIEMENS<sup>®</sup> modelo D5000 (Ni purificado e radiação de Cu)
- Espectrofotômetro UV-Visível SHIMADZU<sup>®</sup> modelo MultiSpec-1501
- Espectrômetro de Absorção no Infravermelho PERKIM ELMER<sup>®</sup> modelo Spectrum One – FT-IR Spectrometer
- Estufa para secagem e esterilização marca FANEM<sup>®</sup> modelo 515-A
- Metalizador SPATTER COATER<sup>®</sup> modelo SC7620
- Microscópio eletrônico de varredura LEICA<sup>®</sup> modelo Leo 440i de alta resolução
- Microscópio óptico ZEISS<sup>®</sup> modelo AXIOSTAR PLUS

## 4.3 Preparação das partículas gastrorretensivas flutuantes

### 4.3.1 Preparação de *microballoons* por difusão e evaporação do solvente da emulsão, usando silicato de cálcio

Os *microballoons* contendo silicato de cálcio (SC) adsorvido de AZT foram preparados, conforme esquema ilustrativo (Figura 16), pela adição de 1,0 g de SC, de baixa densidade, a 10,0 mL de solução etanólica de AZT a 2,0 % (m/v). Esta dispersão foi mantida em banho de ultrassom por 30 min na temperatura de 40 °C.

As partículas foram separadas do meio de dispersão por filtração através de papel filtro quantitativo (porosidade 2,0 micras), seguido de secagem à temperatura ambiente (25-28 °C) por 24 h. As partículas secas (0,5 g) foram dispersas, vagarosamente, sob agitação constante, em 10 mL de uma dispersão a 10 % (m/v) de Eudragit® (NM30D, S100 ou L100) em etanol:diclorometano (2:1). Esta dispersão foi mantida em banho de ultrassom a temperatura ambiente por 30 min e, subsequentemente, adicionada através de uma seringa hipodérmica (20 mL) agulhada (18G) em 1000 mL de solução aquosa de PVA a 0,75 % (m/v). A agulha foi mantida a uma distância mínima (5 mm) da superfície da solução aquosa de PVA. Esta emulsão foi mantida a 40 °C, sob agitação constante de 500 rpm, por 30 min. A agitação com 500 rpm, realizada com agitador de hélice, foi mantida à temperatura ambiente, por mais 3 h. As partículas resultantes foram separadas do meio de dispersão por filtração através de papel filtro quantitativo (porosidade 2,0 micras) e armazenadas em dessecador até peso constante.

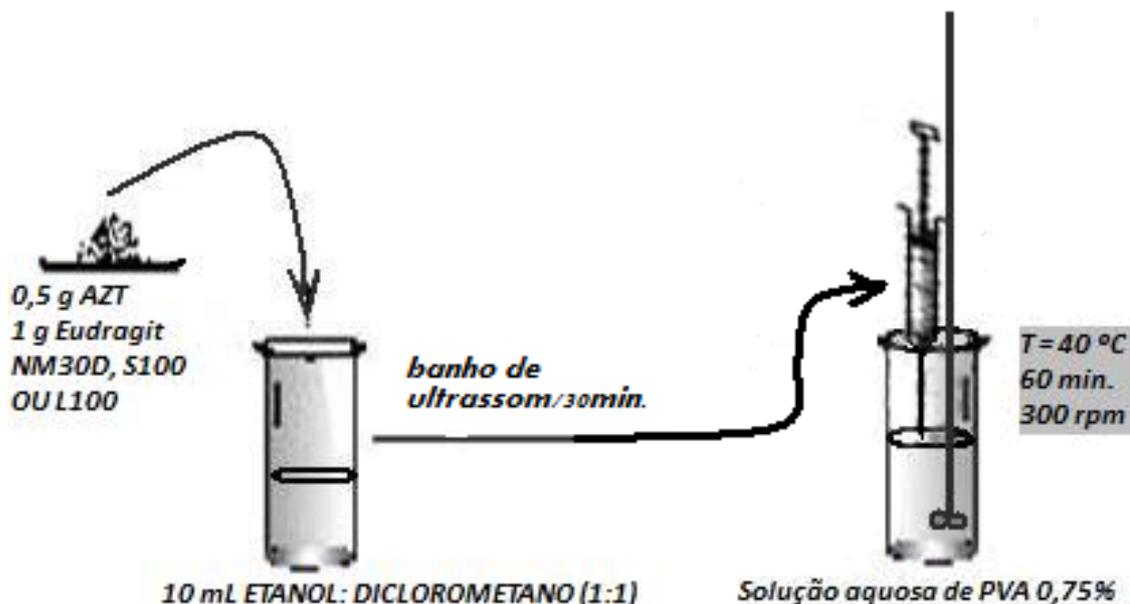


**Figura 16:** Esquema da preparação de microballoons por difusão e evaporação do solvente da emulsão, usando silicato de cálcio

### 4.3.2 Preparação de *microballoons* por difusão e evaporação do solvente da emulsão

Os *microballoons* foram preparados, conforme esquema ilustrativo (Figura 17), utilizando 0,5 g de AZT e 1,0 g de Eudragit® (NM30D, S100 ou L100) dissolvidos em uma solução de 10 mL de etanol:diclorometano (1:1 v/v) a temperatura ambiente. Através de uma seringa hipodérmica (20 mL) agulhada (18G), a solução polimérica do fármaco foi adicionada lentamente a 1000 mL de solução aquosa de PVA a 0,75 % (m/v). A agulha foi mantida a uma distância mínima (5 mm) da superfície da solução aquosa de PVA. O meio foi mantido a 40 °C durante 60 min, sob agitação constante de 300 rpm, realizada com agitador de hélice. As partículas resultantes foram separadas do meio de dispersão por filtração através de papel filtro quantitativo (porosidade 2,0 micras) e secas em estufa a 40 °C, até peso constante.

O processo e o mecanismo de formação dos *microballoons*, descrito por Kawashima *et al.* (1992), são ilustrados nas Figuras 18 e 19.



**Figura 17:** Esquema da preparação de *microballoons* por difusão e evaporação do solvente da emulsão.

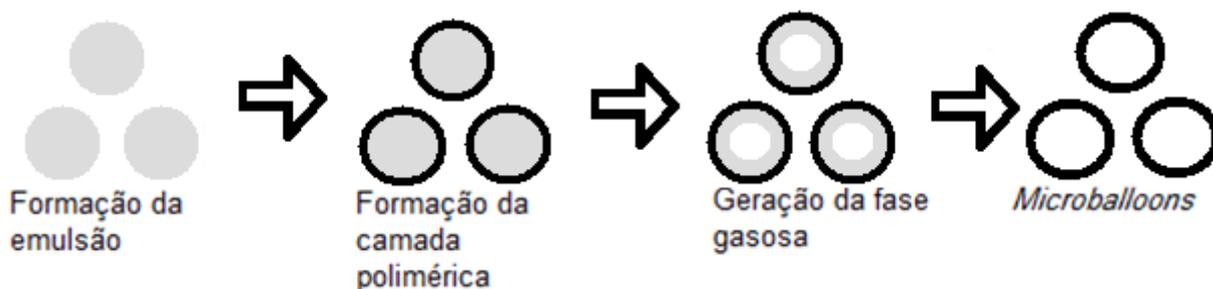


Figura 18: Processo de formação dos *microballoons*.  
Fonte: Kawashima *et al.* (1992).



Figura 19: Mecanismo de formação dos *microballoons*.  
Fonte: Kawashima *et al.* (1992)

#### 4.3.3 Preparação, modificada, de *microballoons* por difusão e evaporação do solvente da emulsão

Os *microballoons* de AZT com Eudragit<sup>®</sup> S 100 foram preparados, conforme esquema ilustrativo (Figura 20), utilizando 0,2g de AZT e 1,0 g de Eudragit S<sup>®</sup> 100 solubilizados em 8,0 mL de etanol. Foram adicionados a esta solução, 2,0 mL de isopropanol e 5,0 mL de diclorometano. Utilizando um tubo de vidro de 6,0 mm de diâmetro interno, a solução polimérica da AZT foi adicionada, vagarosamente (2,0 mL/min), a 1000 mL de solução aquosa de PVA a 0,4 % (m/v). Para a adição da solução de AZT, o tubo de vidro foi mantido submerso na solução de PVA e posicionado na altura da hélice a uma distância de 3,0 cm. A agitação foi realizada com agitador de hélice regulado para 250 rpm, por 10 min. O sistema foi mantido a uma temperatura de 25-28 °C. Os *microballoons* resultantes foram separados do meio de dispersão por filtração ( papel de filtro quantitativo com porosidade 2,0 micras) e secos em estufa a 50 °C, até peso constante.

O processo e o mecanismo de formação dos *microballoons* descrito por Kawashima *et al.* (1992), ilustrados nas Figuras 18 e 19, foram adaptados para exemplificar uma das modificações desta preparação (Figura 21).

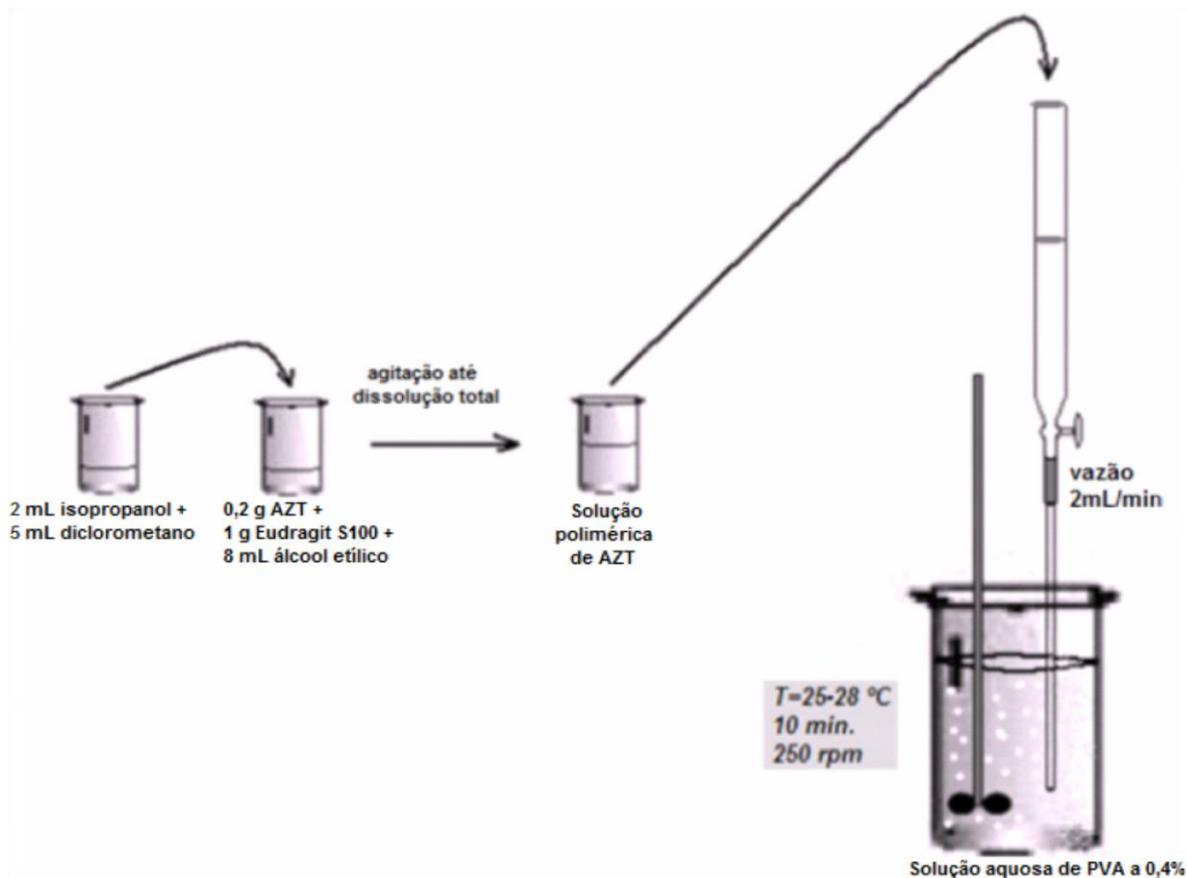


Figura 20: Esquema da preparação, modificada, de microballoons por difusão e evaporação do solvente da emulsão

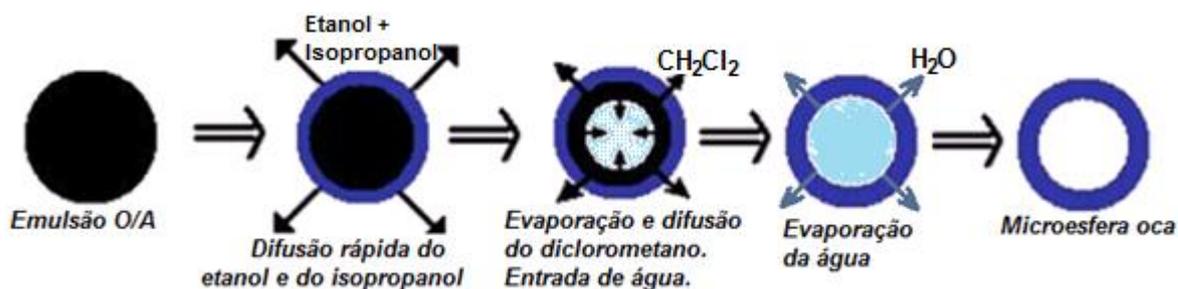


Figura 21: Mecanismo de formação, modificada, dos *microballoons*.

Fonte: Kawashima *et al.* (1992) com modificações.

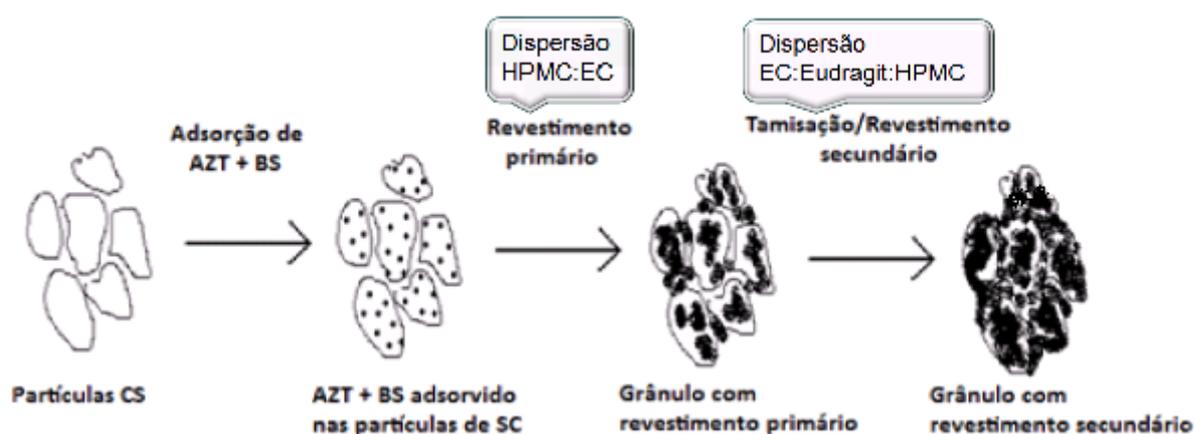
#### 4.3.4 Preparação e revestimento de grânulos contendo silicato de cálcio carregado de AZT

Os grânulos contendo silicato de cálcio (SC) adsorvido de AZT e bicarbonato de sódio (BS) foram preparados em 3 fases (Figura 22):

(i) Carregamento de AZT e de BS nas partículas de SC de baixa densidade. Procedeu-se a adição de 1,0 g de SC a 3,0 mL de etanol contendo 0,2 g de AZT e 0,25 g de BS. Esta dispersão foi mantida em banho de ultrassom por 10 min na

temperatura de 40 °C. As partículas foram separadas do meio de dispersão por filtração (papel filtro com porosidade 2,0 micras), seguida de secagem à temperatura ambiente, até peso constante.

(ii) Revestimento polimérico primário das partículas de SC carregadas de AZT e BS. Para a preparação do revestimento primário utilizou-se dispersões poliméricas contendo hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e etilcelulose (EC) em diferentes proporções, conforme apresentado na tabela 5. As dispersões poliméricas utilizadas no revestimento primário foram preparadas na concentração de 5,0 % em 10 mL de etanol. Adicionou-se 10 mL da dispersão polimérica para obtenção de uma massa úmida coesiva de consistência moldável. Para obtenção dos grânulos primários revestidos esta massa foi passada através de um tamis nº 9 (2,0 mm), recolhidas em placa de Petri e os grânulos obtidos foram mantidos em estufa a 50°C até peso constante.



**Figura 22:** Esquema da preparação e revestimento de grânulos contendo silicato de cálcio carregado de AZT

**Tabela 5:** Proporção entre os polímeros utilizados no revestimento primário dos grânulos (RPG)

Formulação	HPMC K4M: EC
AZTRPG1	10:90
AZTRPG2	20:80
AZTRPG3	30:70

AZT–Zidovudina, RPG1–3–Revestimento primário dos grânulos.

(iii) Revestimento polimérico secundário das partículas de SC carregadas de AZT e BS. Para a preparação do revestimento secundário utilizou-se dispersões

poliméricas contendo EC, Eudragit<sup>®</sup> e HPMC 4KM conforme apresentado na tabela 6. As dispersões poliméricas utilizadas no revestimento foram preparadas na concentração de 5,0 % em 10 mL de etanol. Adicionou-se 10 mL da dispersão polimérica para obtenção de uma massa úmida coesiva de consistência moldável. Para obtenção dos grânulos secundários revestidos esta massa foi passada através de um tamis nº 9 (2,0 mm), recolhidas em placa de Petri e os grânulos obtidos foram mantidos em estufa a 50 °C até peso constante.

**Tabela 6:** Proporção entre os polímeros utilizados no revestimento secundário dos grânulos (RSG)

Formulações	Tipo de Eudragit	EC:Eudragit:HPMC K4M
AZTRSG1	NM30D	90:10: 0
AZTRSG2	NM30D	80:10:10
AZTRSG3	NM30D	70:10: 20
AZTRSG4	L100	90:10: 0
AZTRSG5	L100	80:10:10
AZTRSG6	L100	70:10: 20
AZTRSG7	S100	90:10: 0
AZTRSG8	S100	80:10:10
AZTRSG9	S100	70:10: 20

AZT–Zidovudina, RSG1–3–Revestimento secundário dos grânulos.

#### 4.3.5 Preparação e revestimento modificado de grânulos contendo silicato de cálcio carregado de AZT

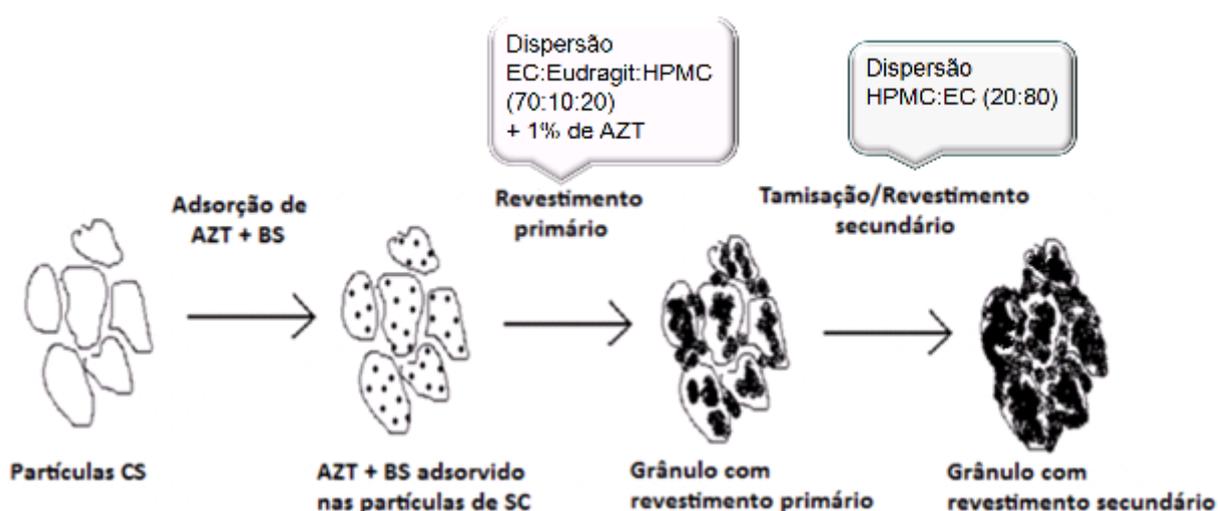
Os grânulos contendo silicato de cálcio (SC) adsorvido de AZT e bicarbonato de sódio (BS) foram preparados em 3 fases (Figura 23):

(i) Carregamento de AZT e de BS nas partículas de SC de baixa densidade. As partículas de SC adsorvido de AZT e de BS foram preparadas conforme descrito na primeira fase do item 4.3.4.

(ii) Revestimento polimérico primário das partículas de SC carregadas de AZT e BS. Uma das modificações no processo de revestimento se deu pela inversão das dispersões poliméricas utilizadas. Sendo que em 10 mL da dispersão de polímeros,

EC:Eudragit<sup>®</sup> L100: HPMC K4M (70:10:20) a 5%, foi adicionado 1,0 % (m/v) de AZT para a obter os grânulos com revestimento primário (AZTGP).

(iii) Revestimento polimérico secundário das partículas de SC carregadas de AZT e BS. Utilizou-se 10 mL da dispersão de HPMC K4M:EC (20:80) 5% para obter os grânulos com revestimento secundário (AZTGS).



**Figura 23:** Esquema da preparação e revestimento modificado de grânulos contendo silicato de cálcio carregado de AZT

#### 4.4 Curva analítica da AZT

A construção das curvas analíticas da AZT na análise espectrofotométrica foi preparada em água purificada e em HCl 0,1 N, a partir de uma solução inicial de AZT na concentração de 0,5 mg/mL. A partir desta solução mãe foram preparadas diluições em triplicata nas concentrações de 6,0, 9,0, 12,0, 15,0, 18,0, 21,0, 24,0 e 30,0 µg/mL. As absorbâncias das respectivas soluções foram determinadas por espectrofotometria UV ( $\lambda=266$  nm). Foram calculados a média da absorbância para as diferentes concentrações, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Os dados foram plotados e determinou-se o coeficiente de determinação.

#### 4.5 Caracterização das partículas

Os sistemas foram caracterizados por suas propriedades, tais como, ângulo de repouso ( $\Phi$ ), densidade aparente ( $D_a$ ), densidade forçada ( $D_f$ ) e Índice de Compactação de Carr (ICC).

O ângulo de repouso foi determinado segundo Lachman *et al.* (2001). Onde uma determinada massa foi pesada e lançada, através de um funil posicionado a uma determinada altura, sobre uma superfície de papel milimetrado. Assim podendo-se verificar a altura do cone e o diâmetro da base do cone formado. Estes dados foram usados para calcular, através da Equação 2, o ângulo de repouso (n=3).

$$\tan\Phi = \frac{2h}{D} \quad \text{(Equação 2)}$$

Onde, ( $\Phi$ ) é o ângulo de repouso, (h) altura do cone formado e (D) diâmetro da base do cone formado.

Para obtenção do Índice de Compactação de Carr (ICC), os volumes da amostra antes e depois da acomodação forçada das partículas foram  $V_a$  (volume aparente) e  $V_f$  (volume forçado), respectivamente. Uma determinada massa foi pesada e foi verificado o  $V_a$  desta, utilizando proveta de vidro graduada com capacidade para 10,0 mL. A acomodação das partículas foi feita para determinação do  $V_f$ , que foi obtido batendo a base da proveta contra uma superfície rígida até que o volume permanecesse constate. A determinação destes volumes foi utilizada para cálculo da densidade aparente ( $D_a$ ) e densidade forçada ( $D_f$ ), através da Equações 3 e 4. O ICC foi calculado utilizando os valores de  $D_f$  e  $D_a$  através da Equação 5 (n=3).

$$D_a = \frac{m}{V_a} \quad \text{(Equação 3)}$$

$$D_f = \frac{m}{V_f} \quad \text{(Equação 4)}$$

$$ICC (\%) = \left( \frac{D_f - D_a}{D_a} \right) 100 \quad \text{(Equação 5)}$$

## 4.6 Avaliação da flutuabilidade

### 4.6.1 Flutuabilidade na escolha dos revestimentos dos grânulos

Para uma verificação rápida da flutuabilidade das amostras de grânulos obtidos com os diferentes revestimentos primário e secundário, pesou-se 10 mg de grânulos, introduziu-se em 10 mL de solução de HCl pH 1,2. Observou-se o *lag time* de flutuação, assim como o tempo de flutuação por 2h.

#### 4.6.2 Flutuabilidade dos sistemas

Para as formulações selecionadas foram feitos os estudos de *lag time* de flutuação, tempo de flutuação e porcentagem de flutuação. Uma determinada massa de cada formulação foi pesada ( $n=3$ ) e imersa em 900 mL de fluido gástrico simulando, sem pepsina, com pH 1,2, contido em cuba de vidro utilizada para estudo de dissolução. Este esquema foi mantido a 37 °C sob agitação constante (50 rpm) com auxílio do aparato II (tipo pá). Neste estudo foi avaliado o tempo necessário entre a introdução dos grânulos ou *microballoons* e sua flutuação no terço superior da cuba (*lag time* de flutuação). O tempo de flutuação dos *microballoons* e dos grânulos revestidos foi acompanhado durante 24 h. Ao final deste período as partículas que permaneceram flutuando foram coletadas, colocadas sobre um papel de filtro e mantidas na estufa (50 °C) até peso constante. A porcentagem de partículas flutuantes foi determinada usando a Equação 6. Onde,  $P_i$  é o massa inicial das partículas secas e  $P_f$  é o massa final das partículas secas, adicionado da massa de fármaco liberada ( $m_f$ ).

$$\text{flutuação (\%)} = \left( \frac{P_f + m_f}{P_i} \right) 100 \quad \text{(Equação 6)}$$

#### 4.7 Avaliação da taxa de carregamento do fármaco

A taxa de carregamento da AZT é a porcentagem de AZT presente nas partículas, *microballoons* ou grânulos em relação à concentração inicial de AZT, foi determinada pela extração do mesmo em tampão fosfato (pH 7,0). As partículas foram trituradas e pulverizadas em gral com auxílio de pistilo. Uma massa deste material pulverizado correspondente a 30,0 mg de *microballoons* ou grânulos revestidos foi precisamente pesada e dispersada em 100 mL de tampão fosfato (pH 7,0). A esta dispersão inicial foi adicionado 10 mg de AZT. Esta dispersão foi mantida a temperatura de 37 °C e sob agitação constante (200 rpm) por um período de tempo de 3 h. A dispersão foi filtrada através de papel filtro com porosidade 2,0 micras. O filtrado foi devidamente diluído (obtendo-se uma concentração entre 6 a 30 µg/mL) para permitir a leitura dentro do intervalo da curva analítica, determinada por espectrofotometria no comprimento de onda 266 nm. As concentrações de AZT

das amostras foram calculadas utilizando a equação da reta (Equação 7, página 73) da curva analítica. Todos os testes foram feitos em triplicata.

#### **4.8 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)**

Para caracterização termoanalítica da AZT puro e da AZT nos grânulos ou nos *microballoons*, as curvas DSC foram obtidas com célula DSC Q100 da TA Instruments, utilizando cadinho de alumínio hermético com ~3 mg de amostra sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ( $70 \text{ mL min}^{-1}$ ) e razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$  na faixa de temperatura de 30 a  $350 \text{ }^\circ\text{C}$ .

#### **4.9 Difração raio-X (DR-X)**

O difratômetro foi usado para verificar o padrão cristalino da AZT puro e nos *microballoons* e nos grânulos revestidos. As amostras foram irradiadas com níquel purificado e radiação de cobre. As análises foram realizadas com difração em ângulo de  $2 \Phi$ , e temperatura variando entre 4 e  $40 \text{ }^\circ\text{C}$ . A voltagem e corrente usadas foram 30 kV e 30 mA, respectivamente.

#### **4.10 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (IVTF)**

Os espectros foram obtidos através do espectrômetro de absorção no infravermelho, marca Perkim Elmer modelo Spectrum One – FT-IR Spectrometer, os espectros foram obtidos em pastilhas de brometo de potássio na região de  $4000$  a  $400 \text{ cm}^{-1}$ .

#### **4.11 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)**

As amostras foram preparadas colocando uma pequena porção do pó ou das partículas em uma fita adesiva de carbono dupla face presa a um *stub* de alumínio. Os *stubs* foram cobertos com ouro no metalizador (SC7620 Sputter Coater). Primeiramente as amostras foram submetidas a condição de vácuo, o gás argônio foi liberado como meio que forma o plasma para ionizar a placa metálica de ouro e a

corrente foi ajustada para 3 mA durante 3 min para obter um filme de recobrimento com espessura ~150 Å ao final. Em seguida, as amostras dos *microballoons*, das partículas de SC e dos grânulos revestidos foram aleatoriamente microfotografadas e digitalizadas (microscópio eletrônico de varredura Leo 440i).

#### 4.12 Avaliação, *in vitro*, da liberação do fármaco dos *microballoons* e dos grânulos revestidos

Baseados nos estudos, *in vitro*, de flutuabilidade as formulações que apresentaram boa flutuação foram selecionadas para a avaliação da liberação.

A avaliação da liberação do fármaco a partir dos *microballoons* ou dos grânulos revestidos foi determinada utilizando método descrito na USP 31 (2008), conforme parâmetros apresentados na tabela 7.

**Tabela 7:** Condições utilizadas nos testes de dissolução

Meio de dissolução	Ácido clorídrico 0,1 N
Volume do meio de dissolução	900 mL
Temperatura	37± 0,5 °C
Velocidade de rotação	50 rpm
Sistema de agitação	Aparato II (pá)

Neste estudo foram utilizadas três cubas para cada amostra. As amostras foram introduzidas nas cubas com intervalo de 90 s. Alíquotas de 5,0 mL foram retiradas do meio de dissolução nos seguintes tempos: 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0, 12,0 e 24,0 h. Estas amostras foram centrifugadas a 3500 rpm por 5 min. O sobrenadante foi recolhido com auxílio de micropipeta e a concentração de AZT dissolvido no meio foi determinada por espectrofotometria (266 nm). O volume do meio de dissolução foi mantido constante pela reposição, imediata, do volume de meio de dissolução, retirada em cada tempo.

A concentração de AZT presente nas amostras foi calculada a partir da equação da reta. O resultado foi utilizado para avaliar o perfil de liberação.

### 4.13 Determinação da cinética de liberação dos *microballoons* e dos grânulos revestidos

Os dados obtidos dos perfis de dissolução foram submetidos a tratamento matemático (Tabela 8) para determinação da cinética de dissolução. Foram aplicados três modelos matemáticos para interpretação da cinética de dissolução (COSTA e LOBO,2001):

- Cinética de Ordem Zero: para cada sistema foram plotados gráficos de tempo *versus* quantidade total, subtraído da quantidade dissolvida da AZT no tempo imediatamente anterior.
- Cinética de Primeira Ordem: para cada formulação foram plotados gráficos de tempo *versus* ln da quantidade não dissolvida da AZT no tempo imediatamente anterior.
- Modelo Higuchi: para cada formulação foram plotados gráficos da raiz quadrada do tempo *versus* quantidade dissolvida da AZT no tempo imediatamente anterior.

O modelo mais adequado para descrever a cinética de dissolução da AZT para cada formulação foi selecionado.

**Tabela 8:** Representação matemática dos modelos usados para descrever os perfis de liberação

Modelo	Equação
Ordem Zero	$Q_t = Q_0 + K_0 t$
Primeira Ordem	$\ln Q_t = \ln Q_0 - K_1 t$
Higuchi	$Q_t = Q_0 + K_H t^{1/2}$

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 Métodos selecionados

Há um grande interesse na pesquisa e desenvolvimento de sistema gastrorretensivo de liberação controlada devido às vantagens que este proporciona a terapia medicinal. Muitos os métodos foram estudados até então para desenvolver sistemas multiparticulados, sendo que os mais comumente relatados são baseados nos sistemas de gelificação ionotrópica, de difusão do solvente da emulsão e de grânulos revestidos de polímero. Neste estudo, dois métodos demonstraram ser mais apropriado, o método modificado de difusão do solvente da emulsão, formando os *microballoons*, e o método modificado de revestimento polimérico do silicato de cálcio carregado de fármaco, que produz grânulos. Ambos os sistemas apresentaram propriedades gastrorretensivas flutuantes de liberação controlada.

#### 5.1.1 *Microballoons* preparados por difusão e evaporação dos solventes da emulsão, usando silicato de cálcio

Na preparação dos *microballoons* por difusão e evaporação do solvente da emulsão, usando SC, foram identificadas partículas de aspecto filamentosas formadas apenas pelo SC e pelo Eudragit® (NM 30D, S100 ou L100).

O AZT foi identificado por espectroscopia UV na solução aquosa de PVA. A difusão da AZT para este meio deve-se provavelmente à sua solubilidade em água.

A separação observada neste sistema pode estar relacionada com a forma como a dispersão SC/AZT/Eudragit® foi adicionada à solução de PVA. A distância entre a agulha e a superfície da solução de PVA e a velocidade de rotação do meio podem ser as responsáveis pelas partículas de aspecto filamentosas.

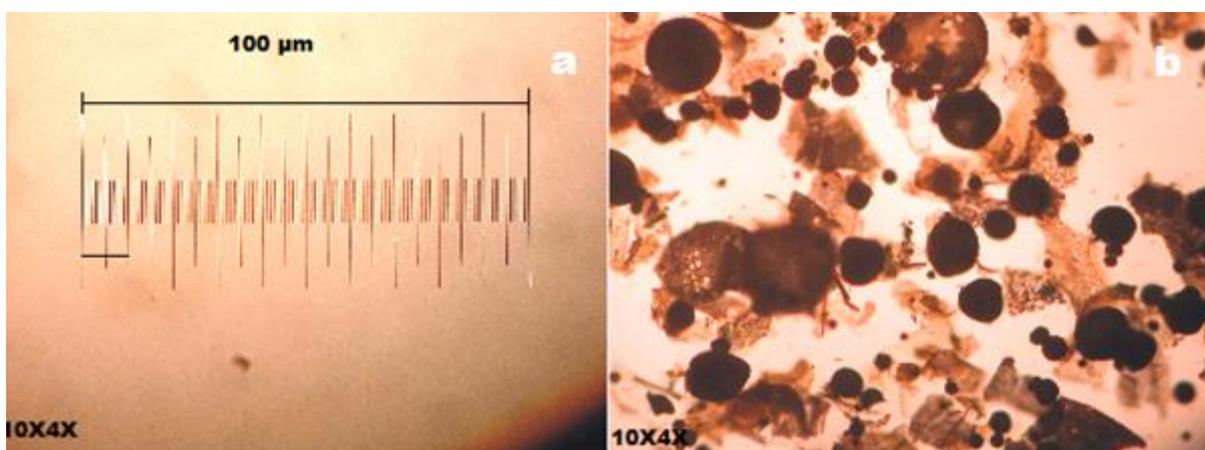
Foi descrito na literatura que a emulsão mais estável de Eudragit® S100 em solução aquosa de PVA foi obtida quando o polímero foi dissolvido em uma mistura de etanol e diclorometano (1:1) a 40 °C (KAWASHIMA *et al.*, 1992). O mecanismo de formação da microesfera de polímero acrílico foi também demonstrado nessa mesma literatura, as microesferas foram geradas pelo método de difusão e evaporação do solvente da emulsão. Como o etanol, um bom solvente para o polímero acrílico, preferencialmente difunde para fora das gotas dispersas (fase

orgânica) dentro de uma fase aquosa, o polímero acrílico solidifica instantaneamente como um filme fino na interface entre a fase aquosa e a fase orgânica. Contudo, quando o método descrito foi usado por Lee, Park e Choi (1999), algumas frações do Eudragit<sup>®</sup> S100 ficaram agregadas entorno da haste do agitador e o rendimento resultante de microsferas foi relativamente baixo. Quando a fase orgânica foi adicionada na solução aquosa de PVA, uma porção da fase orgânica espalhou-se em direção a superfície e solidificou imediatamente como um filme fino (uma parte deste agregado apresentou estrutura semelhante a fibras).

Neste estudo os resultados foram semelhantes ao descrito por Lee, Park e Choi (1999) quando testaram a técnica descrita por Kawashima *et al.* (1992).

### 5.1.2 *Microballoons* preparados por difusão e evaporação dos solventes da emulsão

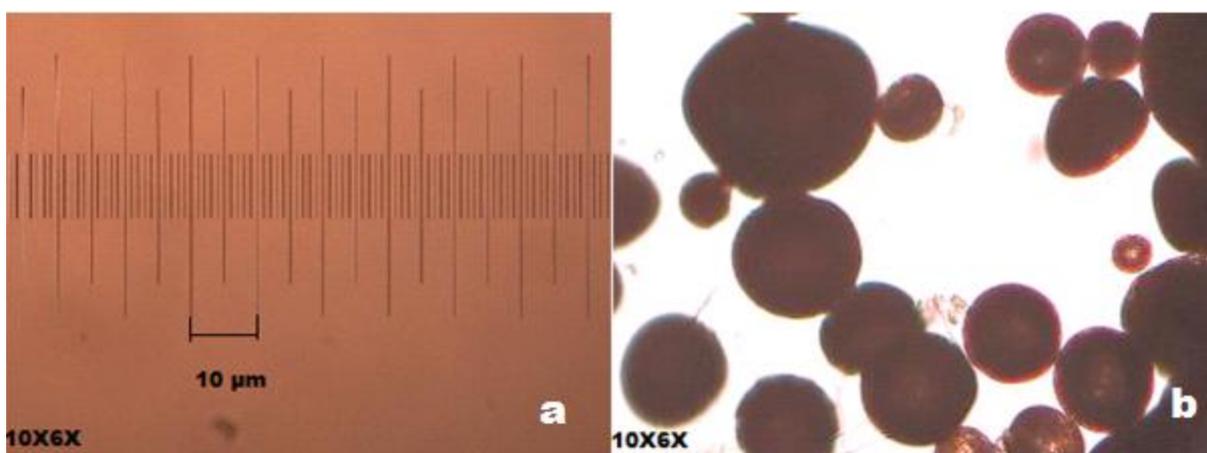
A tentativa de preparação dos *microballoons* sem silicato de cálcio (SC) resultou na formação de poucas partículas esféricas e uma grande quantidade de partículas filamentosas (Figura 24). As partículas formadas sedimentavam lentamente formando um depósito agregado, deixando o sobrenadante límpido. As partículas foram separadas por filtração e a AZT foi quantificado no filtrado por espectrofotometria UV (266 nm). O resultado desta análise mostrou baixa taxa de carregamento, uma vez que mais de 90% da AZT foi quantificado no filtrado. A fotografia (Figura 24) foi utilizada para avaliar a formação dos *microballoons*.



**Figura 24:** Fotografia obtida em microscópio óptico (aumento no microscópio 10X e aumento na máquina fotográfica 4X) da lâmina com régua de 100 µm (a) e do produto obtido pelo método de difusão e evaporação dos solventes da emulsão (b).

### 5.1.3 Preparação, modificada, de *microballoons* por difusão e evaporação do solventes da emulsão

A partir da imersão do tubo de vidro na solução de PVA (LEE; PARK; CHOI, 1999) e do controle da velocidade (2 mL/min) de adição da solução de Eudragit<sup>®</sup> S 100/AZT, aumentou significativamente a formação dos *microballoons*, ao mesmo tempo que a formação de partículas filamentosas foi reduzida (Figura 25). Este procedimento aumentou sensivelmente a taxa de carregamento da AZT. Os *microballoons* formados foram utilizados para avaliação da flutuabilidade e perfil de liberação, *in vitro*, com a respectiva cinética de liberação, e as análises físico-químicas por DSC, DR-X, IVTF e MEV.



**Figura 25:** Fotografia obtida em microscópio óptico (aumento no microscópio 10X e aumento na máquina fotográfica 6X) da lâmina com régua de 100 µm (a) e dos *microballoons* obtidos pelo método MODIFICADO de difusão e evaporação dos solventes da emulsão (b).

O rendimento obtido com esta técnica pode ser atribuído a vários fatores: a) a posição do tubo de vidro na solução de PVA; b) ao diâmetro interno do tubo de vidro; c) a velocidade de adição da solução de Eudragit<sup>®</sup> S 100/AZT; d) velocidade de rotação do meio de dispersão; e) a composição da mistura dos solventes orgânicos.

Todos esses fatores são críticos na formação dos *microballoons*. A composição da mistura dos solventes orgânicos contribui não só para formação imediata do filme polimérico, mas também para a formação dos poros após evaporação. A velocidade de evaporação da fase orgânica é responsável pela formação do *microballoon* e do número de poros na parede do filme polimérico.

#### **5.1.4 Preparação e revestimento de grânulos contendo silicato de cálcio carregado de AZT**

As partículas de silicato de cálcio (SC) adsorvidas de AZT e bicarbonato de sódio (BS) receberam o revestimento primário. Os grânulos obtidos com a proporção 20:80 (HPMC K4M:EC) tiveram comportamento de flutuação melhor que os grânulos preparados com as proporções 10:90 e 30:70 (HPMC K4M:EC). Assim, a proporção HPMC K4M:EC (20:80) de codificação AZTRPG2 foi selecionada para receber a segunda camada de revestimento, composta de EC:Eudragit<sup>®</sup>:HPMC K4M.

Entre os tipos de Eudragit<sup>®</sup> testados (NM30D, L100 e S100) os melhores resultados foram observados para os Eudragit<sup>®</sup> L100 e S100.

A composição da mistura EC:Eudragit<sup>®</sup> L100:HPMC K4M foi 70:10:20 (AZTRSG6). Os resultados foram semelhantes em termos de flutuação ao revestimento secundário composto de EC:Eudragit<sup>®</sup> S 100:HPMC K4M (AZTRSG9).

Contudo, a eficiência de liberação ficou comprometida para ambas as formulações, pois a formulação AZTRSG6 liberou 66,28±10,02 % de fármaco em 15min e 102,51±11,93 % de fármaco em 10 h, e a formulação AZTRSG9 liberou 78,16±5,75 % de fármaco em 15 min e 96,16±6,35 % de fármaco em 12 h. Não caracterizando o controle de liberação desejado.

As demais formulações apresentadas na Tabela 16 (página 79) não apresentaram flutuação satisfatória.

#### **5.1.5 Preparação e revestimento modificado de grânulos contendo silicato de cálcio carregado de AZT**

Através das evidências experimentadas durante o desenvolvimento do sistema granular, utilizamos nesta preparação a dispersão de polímeros HPMC:EC:Eudragit<sup>®</sup> L100 (10:80:10) com 1 % (m/v) de AZT para a primeira camada de revestimento das partículas de SC adsorvidas com AZT e BS, assim evitando a difusão da AZT carregado nas partículas de SC para a superfície mais externa dos grânulos. Obtendo-se os AZTGP (grânulos com revestimento primário).

A dispersão polimérica utilizada para a segunda camada de revestimento, com base no experimento anterior (item 5.1.4), foi 20:80 (HPMC K4M:EC). Desta forma conseguiu-se uma alta taxa de carregamento, ótima eficiência de flutuação e

perfil de liberação mais adequado da AZT para os AZTGS (grânulos com revestimento secundário).

O BS continuou sendo o agente formador de gás, melhorando a eficiência de flutuação dos grânulos, uma vez que parte do gás formado fica retida no interior dos grânulos, devido aos revestimentos poliméricos, primário e secundário.

Estes grânulos (AZTGS) foram amostrados para os ensaios de taxa de carregamento, estudos de flutuabilidade, *in vitro*, liberação de fármaco, *in vitro*, e respectiva cinética de liberação, DSC, MEV, IV e DR-X.

## 5.2 Curva analítica da AZT

Segundo Bressolle, Bromet-Petit e Audran (1996) é necessário o uso de um número suficiente de soluções padrão para definir adequadamente a relação entre a concentração e a resposta do equipamento. A curva analítica deve ser construída usando de cinco a oito valores, excluindo o branco, dentro do intervalo de concentração esperado.

A curva analítica da AZT foi preparada em água purificada e em HCl 0,1 N, e foi determinada utilizando oito concentrações de maneira que estas correspondessem a um intervalo de absorvância entre 0,2 a 1,2. Para o comprimento de onda de 266 nm.

Para cada concentração das diferentes diluições de AZT calculamos a média das absorvâncias ( $n=3$ ), com respectivos desvios padrão (DP) e o coeficiente de variação (CV) (Tabela 9 e Figura 26). A equação da reta obtida, quando preparada em água, é apresentada como Equação 7 e o coeficiente de determinação ( $R^2$ ) foi igual a 0,9999, conseqüentemente o coeficiente de correlação linear ( $r$ ) igual a 1,0. Esta equação foi utilizada durante os estudos de taxa de carregamento e teste de liberação.

$$y = 0,0366x + 0,008 \quad \text{(Equação 7)}$$

Os resultados mostram uma correlação linear entre as concentrações de fármaco e absorvância.

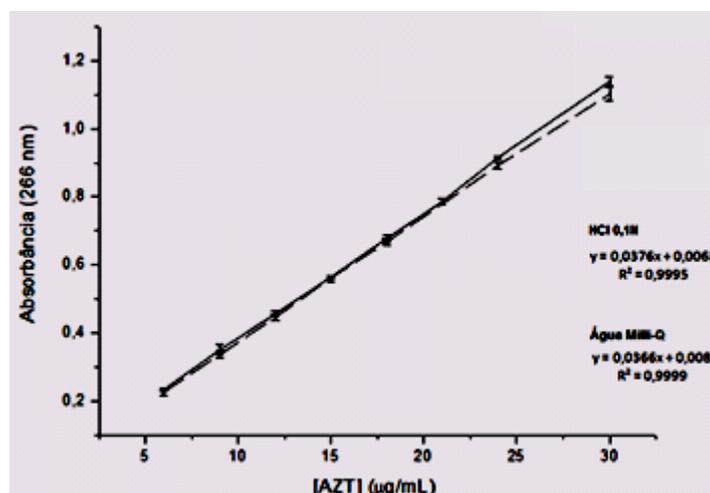
**Tabela 9:** Construção da curva analítica para AZT preparada em água purificada.

[AZT] µg/mL	ABS1	ABS2	ABS3	ABS média	DP	CV%
6	0,225	0,227	0,226	0,226	0,001	0,443
9	0,328	0,339	0,340	0,336	0,007	1,980
12	0,439	0,446	0,456	0,447	0,009	1,911
15	0,552	0,562	0,568	0,561	0,008	1,442
18	0,656	0,675	0,672	0,668	0,010	1,530
21	0,779	0,779	0,779	0,779	-	-
24	0,881	0,892	0,901	0,891	0,010	1,124
30	1,079	1,109	1,119	1,102	0,021	1,889

Posteriormente, procedeu-se a construção da curva analítica para AZT preparada em HCl 0,1N (Tabela 10 e Figura 26) e observou-se que a absorvância, neste caso, independeu do meio de dissolução. Os dados da média das absorvâncias obtidas puderam ser comparados por serem estatisticamente iguais para o Teste F (VIEIRA,2002).

**Tabela 10:** Construção da curva analítica para AZT preparada em HCl 0,1N.

[AZT] µg/mL	ABS1	ABS2	ABS3	ABS média	DP	CV%
6	0,238	0,232	0,233	0,234	0,003	1,372
9	0,368	0,347	0,341	0,352	0,014	4,028
12	0,465	0,456	0,454	0,458	0,006	1,278
15	0,560	0,563	0,567	0,563	0,004	0,623
18	0,691	0,675	0,672	0,679	0,010	1,504
21	0,776	0,793	0,789	0,786	0,009	1,131
24	0,918	0,913	0,915	0,915	0,003	0,275
30	1,123	1,148	1,147	1,139	0,014	1,242

**Figura 26:** Curva analítica para AZT, preparada em água purificada (- - -) e HCl 0,1N (—) .

### 5.3 Caracterização das partículas

Valores do ângulo de repouso entre  $20^\circ < \Phi < 40^\circ$  indicam capacidade de escoamento razoável (LACHMAN, 2001) do sistema. Os valores do ângulo de repouso obtidos foram de  $27,1 \pm 1,6^\circ$  (Tabela 10) e  $20 \pm 1,5^\circ$  (Tabela 11) para *microballoons* e grânulos AZTGS, respectivamente, sugerindo assim uma capacidade de escoamento razoável para ambos os sistemas. O desvio padrão  $\leq 2\%$  para um conjunto de medidas denota medições feitas com cuidado (LACHMAN, 2001). As Tabelas 11 e 12 mostram os dados obtidos a partir das amostras de *microballoons* e de grânulos AZTGS para cálculo do ângulo de repouso. Onde, ( $\Phi$ ) é o ângulo de repouso, (h) altura do cone formado e (D) diâmetro da base do cone formado.

**Tabela 11:** Resultados do sistema de *microballoons* para cálculo do ângulo de repouso.

Microballoons (n=3)	h (cm)	D (cm)	$\Phi$ (°)	$\Phi$ médio (°)	DP
1	1,6	5,8	28,8	27,1	1,6
2	1,4	5,8	25,6		
3	1,5	5,8	27,0		

**Tabela 12:** Resultados do sistema de grânulos AZTGS para cálculo do ângulo de repouso.

Grânulos AZTGS (n=3)	h (cm)	D (cm)	$\Phi$ (°)	$\Phi$ médio (°)	DP
1	1,3	7,0	20,3	20	1,5
2	1,5	7,8	21,3		
3	1,1	6,6	18,3		

Quanto menor o valor do ICC menor a característica de compactação das partículas. Quando o ICC é menor que 15 %, as partículas apresentam uma característica de compactação difícil e quando o valor do ICC é maior que 25 % a característica de compactação das partículas é mais favorável (LACHMAN, 2001). Baseados neste princípio, o valor obtido para o sistema dos *microballoons* foi de

ICC=40,1 (Tabela 13) sugere uma característica de compactação melhor do que a obtida para o sistema dos grânulos revestidos (ICC=14,3 ; Tabela 14).

Kawashima *et al.* (1989) demonstraram que *microballoons*, com composição semelhante a apresentada neste estudo, foram comprimidos diretamente devido a alta compactibilidade e fluidez, sem destruição da estrutura dos *microballoons*.

**Tabela 13:** Valores obtidos em triplicata para determinação do ICC do sistema de *microballoons*.

Microballoons (n=3)	1	2	3	Média
Massa (g)	1,0002	1,0007	1,0002	1,0004
V <sub>a</sub> (mL)	5,8	6,0	6,0	5,9
D <sub>a</sub> (g/mL)	0,1724	0,1668	0,1667	0,1686
V <sub>f</sub> (mL)	4,2	4,3	4,2	4,2
D <sub>f</sub> (g/mL)	0,2381	0,2327	0,2381	0,2363
ICC (%)	38,1	39,5	42,9	40,1

**Tabela 14:** Valores obtidos em triplicata para determinação do ICC do sistema de grânulos revestidos.

Grânulos AZTGS (n=3)	1	2	3	Média
Massa (g)	1,0002	1,0007	1,0005	1,0005
V <sub>a</sub> (mL)	2,8	2,6	2,6	2,7
D <sub>a</sub> (g/mL)	0,3573	0,3849	0,3848	0,3757
V <sub>f</sub> (mL)	2,4	2,2	2,4	2,3
D <sub>f</sub> (g/mL)	0,4169	0,4549	0,4169	0,4295
ICC (%)	16,7	18,2	8,3	14,3

As características dos *microballoons* e dos AZTGS permitem a possibilidade de serem utilizadas nas formas farmacêuticas cápsula e comprimido.

## 5.4 Avaliação da flutuabilidade

### 5.4.1 Flutuabilidade na escolha dos revestimento dos grânulos

A flutuabilidade, em solução de HCL pH 1,2, foi usada como um parâmetro de seleção para as formulações dos revestimentos, primário e secundário, dos grânulos. As partículas de SC revestidas com a formulação AZTRPG2, com HPMC K4M:EC (20:80), flutuaram totalmente (Tabela 15). Assim selecionou-se esta proporção de polímeros para o revestimento primário dos grânulos.

**Tabela 15:** Formulações para revestimento primário dos grânulos (RPG); proporção entre os polímeros de cada formulação; e resultado observado quanto à flutuação.

Formulação	HPMC K4M: EC	Flutuação
AZTRPG1	10:90	não
AZTRPG2	20:80	sim
AZTRPG3	30:70	parcial

Os grânulos primários, selecionados, revestidos com as formulações AZTRSG6 e AZTRSG9, com EC:Eudragit:HPMC K4M (70:10:20), flutuaram totalmente (Tabela 16). Assim selecionaram-se estas proporções de polímeros para o revestimento secundário dos grânulos.

**Tabela 16:** Formulações para revestimento secundário dos grânulos (RSG); tipo de Eudragit testado; proporção entre os polímeros de cada formulação; e resultado observado quanto à flutuação.

Formulações	Tipo de Eudragit	EC:Eudragit:HPMC K4M	Flutuação
AZTRSG1	NM30D	90:10: 0	não
AZTRSG2	NM30D	80:10:10	não
AZTRSG3	NM30D	70:10: 20	não
AZTRSG4	L100	90:10: 0	não
AZTRSG5	L100	80:10:10	parcial
AZTRSG6	L100	70:10: 20	total
AZTRSG7	S100	90:10: 0	parcial
AZTRSG8	S100	80:10:10	parcial
AZTRSG9	S100	70:10: 20	Total

#### 5.4.2 Flutuabilidade dos sistemas

Tanto para os *microballoons* quanto para as diferentes formulações selecionadas dos grânulos, a flutuação foi imediata. A flutuação dos *microballoons* e dos grânulos foi de 100 % nas primeiras 12 h. Ao final de 24 h 80 % dos *microballoons* e apenas 40 % dos grânulos permaneciam flutuando (Tabela 17).

**Tabela 17:** Resultados das análises do *lag time* de flutuação, porcentagem de flutuação em 12 e 24 h e tipo de liberação da AZT (n=3).

amostra	LAG TIME	FLUTUAÇÃO (%) POR 12 HORAS	FLUTUAÇÃO (%) POR 24 HORAS	LIBERAÇÃO
AZTRSG6	0	74	0	imediate
AZTRSG9	0	82	0	imediate
AZTGS	0	100	40	modificade
Microballoons	0	100	80	modificade

### 5.5 Avaliação da taxa de carregamento do fármaco

Para os *microballoons*, considerando que a AZT apresenta hidrofiliidade elevada, a taxa de carregamento de  $34 \pm 9$  % (Tabela 18) deve ser considerada muito boa. Além disso, trabalhos publicados utilizando metodologia semelhante apresentam taxa de carregamento semelhante ou inferior a obtida neste estudo (LEE, 1999). Estudos com fármacos lipofílicos apresentam taxa de carregamento de 52-98% (KAWASHIMA, 1992; LEE, 1999).

Os grânulos AZTGS, revestidos primariamente com HPMC, EC e Eudragit<sup>®</sup> L100 e secundariamente com HPMC K4M e EC, apresentaram taxa de carregamento significativamente maior que os *microballoons* de Eudragit<sup>®</sup> S100 contendo AZT. Os resultados estão apresentados na tabela 18. Esta diferença pode ser atribuída aos processos de preparação. Os *microballoons* são obtidos em meio aquoso o que facilita a difusão da AZT. Os grânulos são preparados por via úmida a partir das misturas das substâncias que os compõe, havendo baixa de difusão da AZT.

Descartaram-se as formulações AZTRSG6 e AZTRSG9, apesar de apresentarem ótima taxa de carregamento, devido ao comprometimento em relação à liberação do fármaco como visto na Tabela 17.

**Tabela 18:** Dados para cálculo da taxa de carregamento das formulações (n=3).

Formulação (n.amostra)	Absorbância (266nm)	concentração (µg/mL)	AZT (mg)	Valor médio AZT (mg)	Taxa de carregamento (%)	valor médio Taxa de carregamento (%)	DP
AZTRSG6 (1)	0,614	16,56	6,72	5,96	112,05	99,32	11,85
AZTRSG6 (2)	0,582	15,68	5,84		97,33		
AZTRSG6 (3)	0,563	15,16	5,32		88,59		
AZTRSG9 (1)	0,572	15,41	5,56	5,11	92,73	85,22	7,84
AZTRSG9 (2)	0,557	15,00	5,15		85,83		
AZTRSG9 (3)	0,538	14,48	4,63		77,09		
AZTGS (1)	0,596	16,07	6,07	5,02	97,96	81,09	14,66
AZTGS (2)	0,536	14,43	4,43		71,48		
AZTGS (3)	0,541	14,57	4,57		73,82		
<i>Microballoons</i> (1)	0,466	12,51	2,64	2,06	43,98	34,32	8,62
<i>Microballoons</i> (2)	0,439	11,78	1,89		31,56		
<i>Microballoons</i> (3)	0,430	11,53	1,65		27,42		

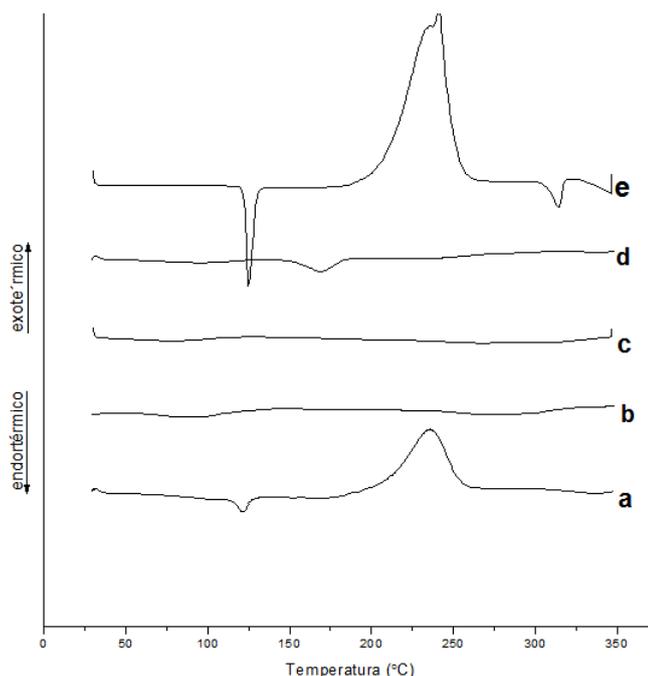
## 5.6 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

O teste DSC permite a análise de substâncias/misturas em relação a mudanças da temperatura, no caso dos sistemas gastrorretensivos serviu para investigar a interação entre o polímero e o fármaco. Toda transição que ocorrer, acarretando requerimento ou desprendimento de energia é medida pelo DSC, sendo o fluxo de calor expresso em watts/g. Para estudar o estado físico do fármaco dentro dos sistemas, realizou-se análises DSC da AZT pura, AZT carregado nos sistemas e sistemas sem AZT.

Assim a AZT foi caracterizado termicamente através de DSC. A curva DSC da AZT (Figura 27) demonstra um primeiro evento endotérmico, na faixa de temperatura de 114 °C a 134 °C, com um consumo de energia, característico do processo de fusão da substância. A curva DSC demonstra que a substância apresenta uma temperatura *onset* de fusão de ~124 °C, confirmando o preconizado na literatura (USP 31, 2008; FARMACOPÉIA BRITÂNICA, 2009). O processo de decomposição tem início na temperatura de 177 °C, sendo evidenciado por dois eventos consecutivos. O primeiro, evento exotérmico, ocorreu na faixa de temperatura de 177 e 251 °C com temperatura de pico em ~241 °C. O segundo evento endotérmico e de menor intensidade entre 251 e 350 °C representado por um pequeno pico em ~314°C. A curva DSC da AZT apresentada neste estudo foi muito semelhante a obtida por Rodrigues *et al.*(2005).

Nas curvas DSC (Figura 27) a ausência do pico endotérmico de fusão da AZT na amostra dos *microballoons* sugere que a AZT está disperso na forma amorfa no interior dos *microballoons*.

Na curva DSC para os grânulos revestidos aparecem dois eventos principais na amostra com AZT (Figura 27), o volume desses picos pode estar relacionado com a quantidade de AZT nos grânulos e/ou uma redução da cristalinidade



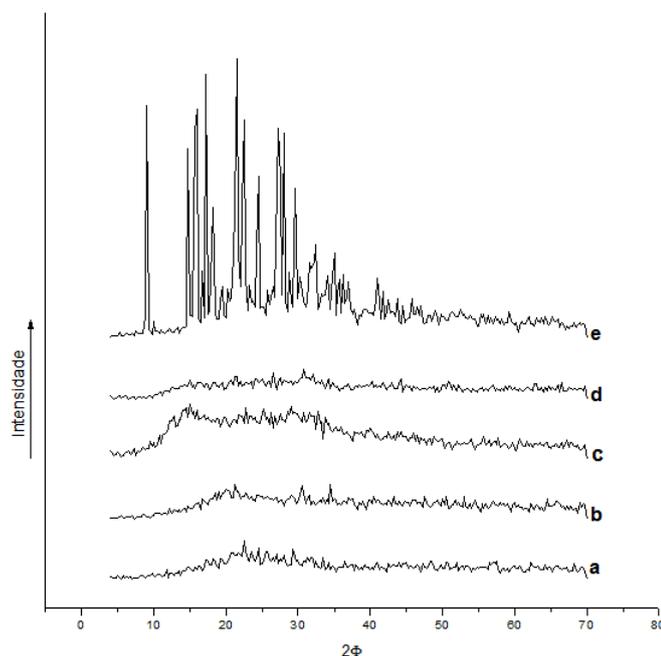
**Figura 27:** Resultados das curvas DSC para os grânulos AZT-carregados (a), os grânulos sem AZT (b), os *microballoons* AZT-carregados (c), os *microballons* (d) e a AZT pura (e).

## 5.7 Difração raio-X (DR-X)

Como a intensidade dos picos depende também da concentração do fármaco, a diminuição dos tamanhos dos picos era esperada para ambos os sistemas, dos *microballoons* e dos grânulos revestidos.

O padrão de DR-X da AZT pura, dos *microballoons* carregados de AZT e *microballoons* branco (Figura 28) revelaram o desaparecimento da forma cristalina da AZT pura na superfície dos *microballoons*, indicando que o AZT pode estar presente, tanto na forma amorfa como dissolvido, na matriz polimérica. Resultados semelhantes foram descritos na literatura (GUPTA; PATHAK, 2008; CUI, 2003). Da mesma forma, o padrão de DR-X dos grânulos revestidos (AZTGR) e grânulos revestidos branco **Erro! Fonte de referência não encontrada.** revelaram semelhante estado físico.

Para ambos os sistemas, *microballoons* e grânulos AZTGS, os resultados das análises DR-X e DSC sugerem que o AZT se encontra no interior do sistema.



**Figura 28:** Padrão de Difração Raio-X para os grânulos AZT-carregados (a), os grânulos sem AZT (b), os *microballoons* AZT-carregados (c), os *microballons* (d) e o AZT pura (e).

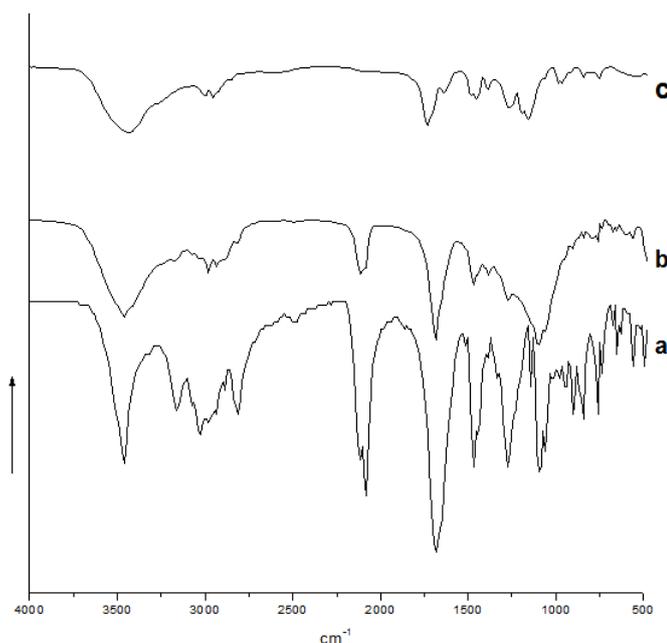
## 5.8 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (IVTF)

A espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (IVTF) é uma técnica que permite a identificação de substâncias orgânicas ou minerais através dos grupos funcionais presentes nas moléculas, bem como a quantificação do composto analisado. Esta análise baseia-se na medida da energia absorvida pela vibração ou rotação de cada uma das ligações químicas do material analisado. As frequências vibracionais ou rotacionais são previsíveis e correlacionáveis com as ligações químicas que compõem a estrutura molecular, permitindo a análise de substância pura ou em mistura.

Os espectros IVTF da AZT, do grânulo revestido (AZTGS) e do *microballoons*, foram obtidos utilizando pastilhas de KBr e varredura no comprimento de onda 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , são mostrados na Figura 29.

Tanto os espectros da AZT pura, dos grânulos revestidos (AZTGS) e dos *microballoons*, mostram a banda de estiramento entre 3500-3200  $\text{cm}^{-1}$ , que representa o intervalo do comprimento de onda atribuído ao estiramento do O-H, uma banda em 2083  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao C=N=N=N (grupo azido), uma banda em 1683

$\text{cm}^{-1}$  atribuída ao C=O, uma banda em  $1380 \text{ cm}^{-1}$  atribuída ao  $\text{CH}_2$  e uma banda em  $1281 \text{ cm}^{-1}$  atribuída ao C-O-C e ao C-OH. Os intervalos das bandas de estiramento deste estudo foram comparáveis com os obtidos por Araújo *et al.*, 2003. Estes resultados sugerem que os componentes das formulações dos grânulos e dos *microballoons*, bem como o processo de fabricação de ambos, não afetou a estrutura molecular da AZT.

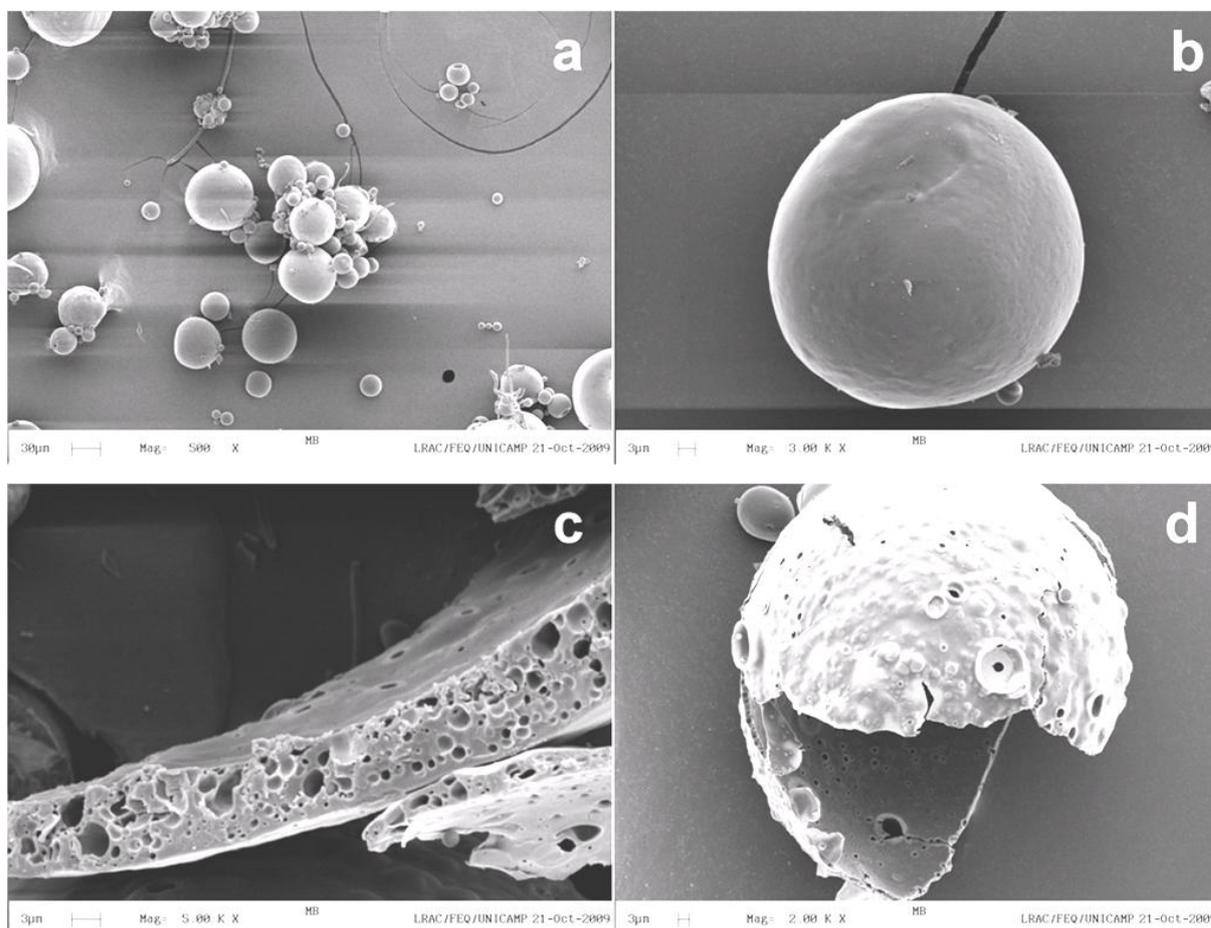


**Figura 29:** Espectros IVTFT da AZT (a), do grânulo revestido (AZTGS) (b) e dos *microballoons* (c).

## 5.9 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As Figuras 30a e 30b mostram que os *microballoons* apresentam formato esférico, superfície lisa e ausência de porosidade para um aumento de 3000 vezes e granulometria variável. Estas estruturas resultaram da fase orgânica (etanol, diclorometano, metacrilato e AZT) em fase aquosa (solução de PVA) estabelecendo a emulsão O/A, na qual o PVA contribuiu como agente emulsificante além de prevenir agregação dos *microballoons* (KAWASHIMA *et al.*, 1992). A Figura 30c mostra um fragmento da parede do *microballoon*. Nesta figura fica evidente a presença de cavidades que contribuem no processo de flutuação, estas cavidades na parede polimérica foram constituídas pela evaporação do diclorometano formando a fase gasosa no estágio em que o filme polimérico se apresenta tipo gel (KAWASHIMA *et al.*, 1992). A figura 30d apresenta uma estrutura de *microballoon* que não foi completamente formado, isto é, a camada de polímero formada pela

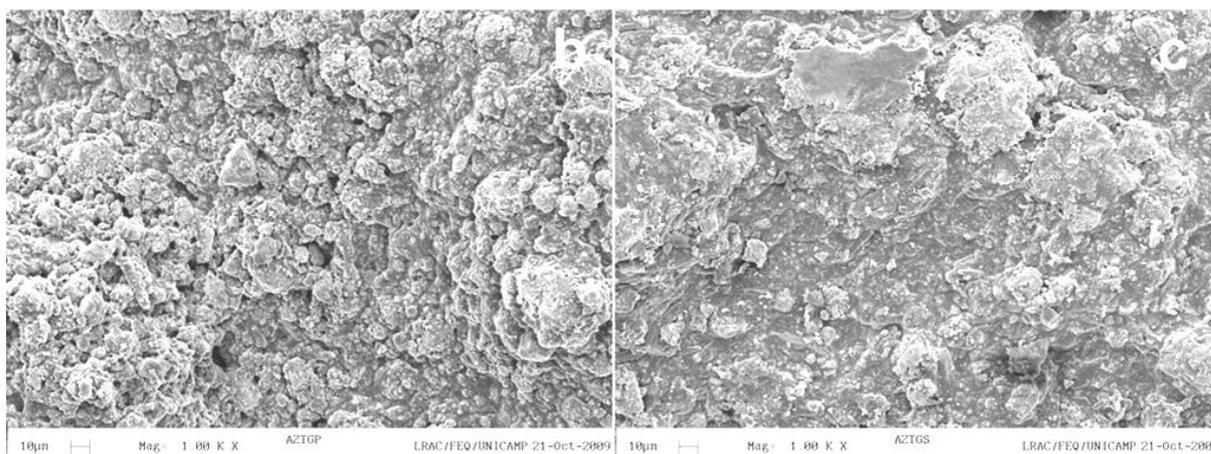
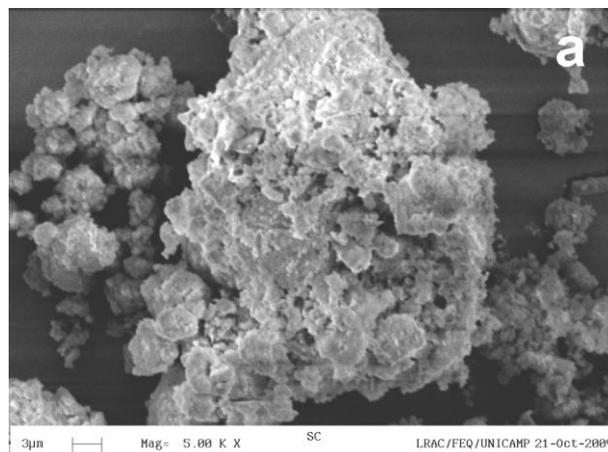
precipitação deste sobre a gotícula de fase orgânica era muito fina e com bolhas, assim tornou-se passível de fragmentação. Entretanto, a estrutura oca do *microballoon* pode ser observada nesta mesma figura.



**Figura 30:** Microscopia eletrônica de varredura: (a) e (b) morfologia externa, (c) fragmento da parede polimérica e (d) cavidade interna oca dos *microballoons* AZTGS.

A Figura 31a é a fotomicrografia do SC de baixa densidade. Nesta figura o aumento de 5000 vezes revela uma superfície porosa e irregular. O grande número de poros sugere que o SC tem boa capacidade de carregamento de fármaco por adsorção. A Figura 31b é a fotomicrografia do SC adsorvido com AZT e revestido primariamente (AZTGP) com EC:Eugragit:HPMC (70:10:20). Nesta figura a presença alguns poros do SC ainda são evidentes, mostrando que a mistura de polímeros não foi capaz de revestir completamente as partículas de SC. Nesta forma, esta estrutura não seria capaz de aumentar suficientemente a camada de difusão dos grânulos para alcançar a liberação pretendida para a AZT. A Figura 31c é a fotomicrografia do SC adsorvido com AZT e com o revestimento secundário

(AZTGS) composto de HPMC:EC (80:20). Nestes grânulos a presença de poros é menos evidente. Nesta forma, o aumento da camada de difusão possivelmente facilitaria uma liberação modificada da AZT.



**Figura 31:** Microscopia eletrônica de varredura: (a) partículas de silicato de cálcio, (b) AZTGP e (c) AZTGS.

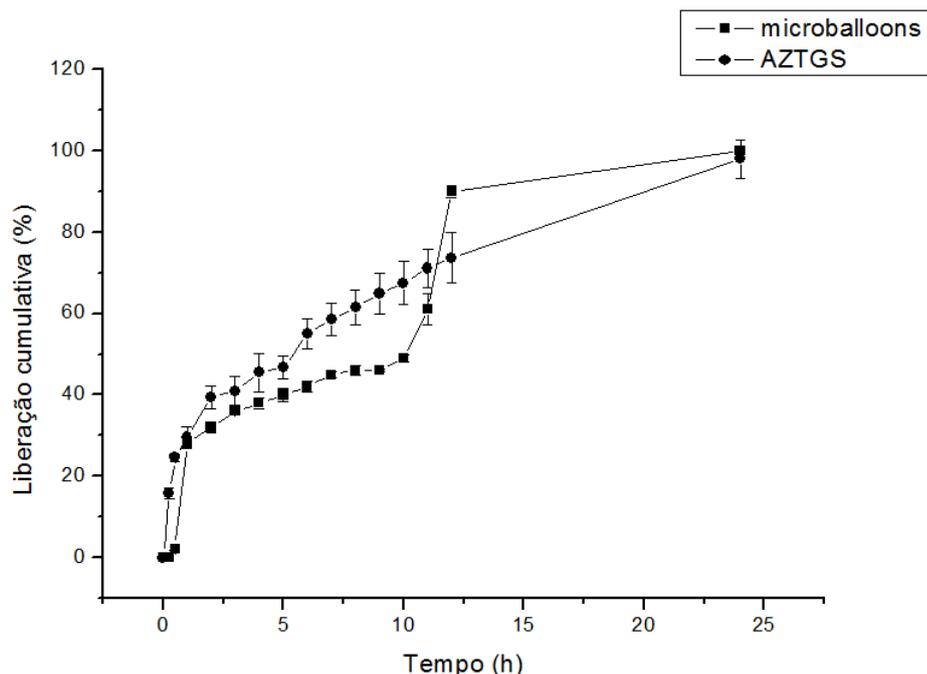
### 5.10 Avaliação, *in vitro*, do perfil de liberação do fármaco dos *microballoons* e dos grânulos revestidos

A liberação da AZT a partir dos *microballoons* e dos AZTGS foi avaliada em pH 1,2 (Tabela 19). A Figura 32 mostra o perfil de liberação da AZT a partir dos *microballoons* (a) e dos grânulos flutuantes (b). Desde que, os polímeros acrílicos utilizados não são solúveis em pH ácido e começam a dissolver em pH>6, a quantidade de AZT liberada pelos grânulos e *microballoons* em pH 1,2 teoricamente foi por difusão lenta dependendo das suas propriedades físico-químicas.

**Tabela 19:** Resultados dos testes de dissolução para construção do perfil de dissolução da formulação dos *microballoons* e dos AZTGS, respectivamente.

Microballoons	378 mg	377,8 mg	377,7 mg	[AZT] (µg/mL): (ABS-0,008)/0,0366			Massa de AZT dissolvido (mg)			Porcentagem de AZT dissolvido (%)			
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Media
0,25	0,0085	0,0084	0,0086	0,0123	0,0109	0,0164	0,0061	0,0055	0,0082	0,0462	0,0411	0,0616	0,0496
0,5	0,0310	0,0330	0,0290	0,6287	0,6831	0,5738	0,3144	0,3416	0,2870	2,3622	2,5664	2,1560	2,3615
1	0,2922	0,2700	0,2880	7,7650	7,1585	7,6503	3,8857	3,5827	3,8281	29,1940	26,9174	28,7610	28,2908
2	0,3328	0,3100	0,3219	8,8743	8,2514	8,5765	4,4792	4,1649	4,3295	33,6528	31,2919	32,5278	32,4908
3	0,3416	0,3560	0,3490	9,1148	9,5082	9,3169	4,6438	4,8346	4,7426	34,8894	36,3232	35,6315	35,6147
4	0,3677	0,3770	0,3510	9,8279	10,0820	9,3716	5,0459	5,1690	4,8165	37,9107	38,8358	36,1868	37,6444
5	0,3831	0,3970	0,3650	10,2486	10,6284	9,7541	5,3054	5,4927	5,0546	39,8605	41,2673	37,9758	39,7012
6	0,4000	0,4099	0,3870	10,7104	10,9809	10,3552	5,5875	5,7220	5,4039	41,9801	42,9906	40,6003	41,8570
7	0,4263	0,4300	0,4180	11,4290	11,5301	11,2022	6,0004	6,0515	5,8792	45,0818	45,4661	44,1710	44,9063
8	0,4310	0,4470	0,4280	11,5574	11,9945	11,4754	6,1217	6,3414	6,0718	45,9936	47,6441	45,6183	46,4187
9	0,4310	0,4310	0,4280	11,5574	11,5574	11,4754	6,1795	6,1828	6,1292	46,4277	46,4525	46,0493	46,3099
10	0,4530	0,4610	0,4470	12,1585	12,3770	11,9945	6,5379	6,6505	6,4461	49,1199	49,9658	48,4306	49,1721
11	0,5670	0,6010	0,5280	15,2732	16,2022	14,2077	8,1560	8,6249	7,6126	61,2775	64,8002	57,1949	61,0908
12	0,8433	0,8590	0,8320	22,8224	23,2514	22,5137	12,0070	12,2305	11,8367	90,2103	91,8896	88,9307	90,3435
24	0,9280	0,9260	0,9310	25,1366	25,0820	25,2186	13,2781	13,2620	13,3016	99,7607	99,6394	99,9371	99,7791

AZTGS	100,5 MG	100,2 mg	100,4 mg	[AZT] (µg/mL): ABS-0,008)/0,0366			Massa de AZT dissolvido (mg)			Porcentagem de AZT dissolvido (%)			
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Media
0,25	0,1305	0,1520	0,1411	3,3470	3,9344	3,6366	3,0123	3,5410	3,2730	14,5945	17,1559	15,8573	15,8692
0,5	0,2172	0,2184	0,2052	5,7158	5,7486	5,3880	5,1443	5,1934	4,8674	24,9238	25,1620	23,5822	24,5560
1	0,2632	0,2718	0,2289	6,9727	7,2077	6,0355	6,2754	6,5353	5,4771	30,4041	31,6633	26,5363	29,5346
2	0,3614	0,3386	0,3113	9,6557	9,0328	8,2869	8,6902	8,2140	7,5335	42,1035	39,7963	36,4995	39,4664
3	0,3712	0,3610	0,3135	9,9235	9,6448	8,3470	8,9311	8,8099	7,6290	43,2711	42,6838	36,9624	40,9724
4	0,4277	0,3846	0,3428	11,4672	10,2896	9,1475	10,3205	9,4385	8,3913	50,0024	45,7292	40,6553	45,4623
5	0,4191	0,4001	0,3665	11,2322	10,7131	9,7951	10,1090	9,8711	9,0198	48,9778	47,8251	43,7005	46,8344
6	0,4921	0,4716	0,4252	13,2268	12,6667	11,3989	11,9041	11,6829	10,5122	57,6749	56,6030	50,9312	55,0697
7	0,5244	0,4976	0,4480	14,1093	13,3770	12,0219	12,6984	12,3855	11,1298	61,5231	60,0074	53,9237	58,4847
8	0,5516	0,5204	0,4678	14,8525	14,0000	12,5628	13,3672	13,0131	11,6768	64,7636	63,0478	56,5739	61,4618
9	0,5820	0,5501	0,4883	15,6831	14,8115	13,1230	14,1148	13,8134	12,2438	68,3854	66,9254	59,3205	64,8771
10	0,6049	0,5707	0,5030	16,3087	15,3743	13,5246	14,6779	14,3940	12,6708	71,1137	69,7385	61,3898	67,4140
11	0,6344	0,5334	0,5986	17,1148	14,3552	16,1366	15,4033	13,5537	15,0893	74,6283	65,6670	73,1070	71,1341
12	0,6572	0,6279	0,5399	17,7377	16,9372	14,5328	15,9639	15,9492	13,7265	77,3446	77,2734	66,5045	73,7075
24	0,8645	0,8086	0,7559	23,4016	21,8743	20,4344	21,0615	20,4773	19,1107	102,0420	99,2120	92,5905	97,9482



**Figura 32:** Perfil de liberação da AZT dos *microballoons* (-■-) e dos grânulos flutuantes AZTGS (-●-). Cada ponto representa a variação do experimento em triplicata. A barra de erros mostra o desvio padrão.

Durante um período de 8 h os *microballoons* liberaram  $46,42 \pm 1,08$  % de AZT e os grânulos revestidos liberaram  $61,46 \pm 4,32$  % de AZT, o que demonstrou perfil de liberação lento e controlado para ambos os sistemas.

Ao final do estudo os *microballoons* mantiveram sua integridade estrutural, e os grânulos com revestimento secundário apresentaram se ligeiramente intumescidos e mantiveram a maior parte da sua integridade estrutural.

## 5.11 Determinação da cinética de liberação dos *microballoons* e dos grânulos revestidos

Os modelos cinéticos foram avaliados por meio da linearização dos dados de dissolução de acordo com o tempo e a porcentagem de AZT liberado. Utilizou-se a constante de correlação linear ( $r$ ), calculada através do coeficiente de determinação ( $R^2$ ), para a escolha do modelo cinético mais adequado, que se aproxima da linearidade (COSTA; LOBO, 2001).

Conforme Tabela 20, os dois sistemas, de *microballoons* e de grânulos revestidos (AZTGS), apresentaram  $r$  mais próximo da linearidade para a cinética de liberação Higuchi. Este resultado está de acordo com as considerações propostas no perfil de liberação.

O modelo de Higuchi descreve a liberação do fármaco como um processo de difusão baseado na Lei de Fick, dependendo da raiz quadrada do tempo. Esse modelo pode ser usado para descrever a dissolução de fármaco de diversas formas farmacêuticas de liberação modificada (COSTA; LOBO,2001).

**Tabela 20:** Constante de correlação linear (r) calculado por meio de tratamento matemático dos dados dos testes de dissolução.

<b>Formulação</b>	<b>ORDEM ZERO</b>	<b>PRIMEIRA ORDEM</b>	<b>HIGUCHI</b>
Microballoons	0,9087	0,8979	0,9342
AZTGS	0,9522	0,9617	0,9962

## 6 CONCLUSÃO

Os SGF multiparticulados de liberação modificada foram obtidos utilizando as técnicas de difusão e evaporação do solvente da emulsão e por revestimento polimérico de silicato de cálcio carregado com AZT.

A flutuação das partículas foi imediata e o tempo de flutuação foi superior a 12 horas.

A taxa de carregamento dos grânulos revestidos foi  $81,09 \pm 14,66$  %. A taxa de carregamento dos *microballoons* foi superior àquelas descritas na literatura para fármacos hidrofílicos.

Foi verificada uma mudança no estado sólido de cristalino para amorfo da AZT.

As propriedades químicas da AZT não foram alteradas pelos processos de fabricação dos *microballoons* e dos grânulos AZTGS, bem como pelos componentes das formulações.

## REFERÊNCIAS

AIACHE, J. M.; DEVISSAGUET, J.; GUYOT-HERMANN, A. M. **Biopharmacie galénica**. 2.ed. Paris: Technique et Documentation, v.2, p.588, 1982.

ALI, J.; ARORA, S.; AHUJA, A.; BABBAR, A.K.; SHARMA, R.K.; KHAR, R.K.; BABOOTA, K. Formulation and development of hydrodynamically balanced system for metformin: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*; v.67, p.196–201, 2007.

AMIDON, G.L.; LENNEMAS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability, *Pharmaceutical Research*, v.12, p.413-420, 1995.

ARAÚJO, A.A.S.; STORPIRTIS, S.; MERCURI, L.P.; CARVALHO, F.M.S.; SANTOS FILHO, M.; MATOS, J.R. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, v.260, p.303–314, 2003.

ARORA, S.; ALI, J.; AHUJA, A.; KHAR, R.K. Floating drug delivery systems: A review. *AAPS PharmSciTech*, v.6(3) artigo 47, p.E372-E390, 2005.

BADWAN, A.A.; ABUMALOOH, A.; SALLAM, E.; ABUKALAF, A.; JAWAN, O. A sustained release drug delivery system using calcium alginate beads. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.11, p.239-256, 1985.

BAGGESEN, H.; BECHGAARD, S. Propoxyphene and norprooxyphene: influence of type of controlled release formulation on intra-and inter-subject variations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.69, n.11, p.1327-1330, 1980.

BARDONNET, P.L.; FAIVRE, V.; PUGH, W.J.; PIFFARETTI, J.C.; FALSON, F. Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of *Helicobacter pylori*. *Journal of Controlled Release*, v.111, p.1-18, 2006.

BARROCAS, P.M.C.; SANTOS, D.F.G.; FERREIRA, D.C.; COELHO, P.M.B.S.; OLIVEIRA, R.C.S.; VEIGA, F.J.B. Sistemas farmacêuticos gastrorretensivos flutuantes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.43, n.3, p.325-334, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Portaria nº 1.587, de 03 de setembro de 2002. Aprovar a revisão da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – Rename. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 05 de setembro de 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde/ Secretaria de assistência à saúde. Boletim epidemiológico – Aids e DST., Brasília (DF), v.4, n.1, 2007.

De acordo com o Manual de Normalização de Apresentação de Teses, Dissertações e Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC) da Universidade de Sorocaba – 5ª edição – 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula do profissional de saúde, EPIVIR®, <<http://bulario.bvs.br>>. Acesso em: 29 Mai. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. AIDS NO BRASIL, 2008a. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS13F4BF21PTBRIE.htm>>. Acesso em: 11/10/2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. AIDS NO BRASIL, 2008b. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS63943F78PTBRIE.htm>>. Acesso em: 11/10/2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. AIDS NO BRASIL, 2009. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISD3352823ITEMID80FBE363C51842AAA02B89ED8003A071PTBRIE.htm>>. Acesso em 12/10/2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de assistência à saúde, Brasília-DF, Boletim epidemiológico, ano IV, n.1, p.28, 2007.

BRESSOLLE, F.; BROMET-PETIT, M.; AUDRAN, M. Validation of liquid chromatographic and gas chromatographic methods. Applications to pharmacokinetics. *J. Chromatogr., B: Biomed. Sci. Appl.*, v.686, n.1, p.3-10, 1996.

CONTI, S.; MAGGI, L.; SEGALE, L.; MACHISTE, E.O.; CONTE, U.; GRENIER, P.; VERGANAU, G. Matrices containing NaCMC and HPMC 2. Swelling and release mechanism study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.333, p.143–151, 2007.

CONWAY, B.R. Drug delivery strategies for the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Current Pharmaceutical Design*, v.11, p.775-790, 2005.

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. v.13, p.123–133, 2001.

CUI, F.; YANG, M.; JIANG, Y.; CUN, D.; LIN, W.; FAN, Y.; KAWASHIMA, Y. Design of sustained-release nitrendipine microspheres having solid dispersion structure by quasi-emulsion solvent diffusion method. *Journal of Controlled Release*, v.91, p.375–384, 2003.

DALLAS, S.; READ, S.E.; KING, S.; KOREN, G.; BENDAYAN, R. Pharmacokinetic interaction between zidovudine and trimethoprim/sulphamethoxazole in HIV-1 infected children. *Can J Infect Dis*, v.11, n.5, p.254-258, 2000.

DAVIS, S.S. Formulation strategies for absorption windows. *Drug Discovery Today*, v.10, p.249-257, 2005.

DIENSTAG, J.L.; PERRILLO, R.P.; SCHIFF, E.R.; BARTHOLOMEW, M.; VICARY, C.; RUBIN, M. A preliminary trial of lamivudine for chronic Hepatitis B infection. *New England Journal of Medicine*, v.333, p.1657-1661, 1995.

EL-GIBALY, I. Development and *in vitro* evaluation of novel floating quitosana microcapsules for oral use: comparison with non-floating quitosana microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*, v.249, p.7-21, 2002.

Evonik Röhm GmbH Kirschenallee 64293 Darmstadt Germany <<http://www.pharmapolymers.com/pharmapolymers/en/eudragit/>> Acesso em: 20/12/2009.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, ed.4, parte II, p.171, 2001.

FARMACOPÉIA BRITÂNICA, v. I e II, p.6433, 2009.

FERNANDES, C.; JUNQUEIRA, R.G.; CAMPOS, L.M.M.; PIANETTI, G.A. Dissolution test for lamivudine tablets: Optimization and statistical analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.42, p.601-606, 2006.

FINI, A.; BERGAMANTE, V.; CESCHEL, G.C.; RONCHI, C.; MORAES, C.A.F. Fast dispersible/slow releasing ibuprofen tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.69, p.335-341, 2008.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Oral Dosage Forms, FDA, Rockville, 1997.

FUKUDA, M.; PEPPAS, N.A.; MCGINITY, J.W. Floating hot-melt extruded tablets for gastroretentive controlled drug release system. *Journal of Controlled Release*, v.115, p.121-129, 2006.

GAMBHIRE, M.N.; AMBADE, K.W.; KURMI, S.D.; KADAM, V.J.; JADHAV, K.R. Development and *In vitro* evaluation of an oral floating matrix tablet formulation of diltiazem hydrochloride. *AAPS PharmSciTech*, v.8, n.3, artigo 73, p.E1-E9, 2007.

GARG S.; SHARMA S.; Gastroretentive drug delivery systems. *Business Sbriefing: Pharmatech*, p.160-166, 2003.

GAVIN, X.M.; SCOTT, M.H. *Annals of Internal Medicine*. v.117, p.487-501, 1992.

GEMEINHART, R.A.; PARK, H.; PARK, K. Pore structure of superporous hydrogels. *Polymers for advanced technologies*, v.11, p.617-625, 2000.

GENTA, I.; PERUGINI, P.; MODENA, T.; PAVANETTO, F.; CASTELLI, F.; MUZZARELLI, R.A.A.; MUZZARELLI, C.; CONTI, B. Miconazole-loaded 6-oxychitin–quitosana microcapsules. *Carbohydrate Polymers*, v.52, n.1, p.1–18, 2003.

GUPTA, R.; PATHAK, K. Optimization studies on floating multiparticulate gastroretentive drug delivery system of famotidine. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.34, p.1201–1208, 2008.

HAMDANI, J.; MÔES, A.J.; AMIGHI, K. Development and *in vitro* evaluation of a novel floating multiple unit dosage form obtained by melt pelletization. *International Journal of Pharmaceutics*, v.322, p.96-103, 2006.

HWANG, S.J.; PARK, H.; PARK, K. Gastric retentive drug-delivery systems. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, v.15, n.3, p.243–284, 1998.

JAIN, A.K.; JAIN, P.; JAIN, S.K.; AGRAWAL, R.K.; AGRAWAL, G.P. Calcium-silicate-based floating granular delivery system of ranitidine hydrochloride for effective management of peptic ulcer. *Medicinal Chemistry Research*, v.17, p.305–317, 2008.

JAIN, A.K.; JAIN, S.K.; YADAV, A.; AGRAWAL, G.P. Controlled Release Calcium Silicate Based Floating Granular Delivery System of Ranitidine Hydrochloride. *Current Drug Delivery*, v.3, p.367-372, 2006.

JAIN, S.K.; AGRAWAL, G.P.; JAIN, N.K. Evaluation of porous carrier-based floating Orlistat microspheres for gastric delivery. *AAPS PharmSciTech*, v.7(4) artigo 90, p.E1-E9, 2006.

JAIN, S.K.; AGRAWAL, G.P.; JAIN, N.K. Porous Carrier Based Floating Granular Delivery System of Repaglinide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.33, p.381–391, 2007.

JAIN, S.K.; AWASTI, A.M.; JAIN, N.K.; AGRAWAL, G.P. Calcium silicate based microspheres of repaglinide for gastroretentive floating drug delivery: Preparation and *in vitro* characterization. *Journal of Controlled Release*, v.107, p.300-309, 2005.

JANSSENS, S.; NAGELS, S.; ARMAS, H.N.; D'AUTRY, W.; SCHEPDAEL, A.V.; MOOTER, G.V. Formulation and characterization of ternary solid dispersions made up of Itraconazole and two excipients, TPGS 1000 and PVPVA 64, that were selected based on a supersaturation screening study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.69, p.158-166, 2008.

KAWASHIMA, Y.; NIWA, T.; HANDA, T.; TAKEUCHI, H.; IWAMOTO, T.; ITOH, K.; Preparation of controlled-release microspheres of Ibuprofen with acrylic polymers by a novel quasi-emulsion solvent diffusion method. *Journal of Pharmaceutical Science*, v.78, p.68-72, 1989.

KAWASHIMA, Y.; NIWA, T.; TAKEUCHI, H.; HINO, T.; ITOH, Y. Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach. *Journal of Pharmaceutical Science*, v.81, n.2, p.135-40, 1992.

KAWASHIMA, Y.; TAKEUCHI, H.; YAMAMOTO, H. **A gastrointestinal retentive microparticulate system to improved oral drug delivery.** In: WISE, D.L. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. 1.ed. New York: Marcel Dekker, v.1, p.505-525, 2000.

KIM, Y.J.; PARK, H.G.; YANG, Y.L.; YOON, Y.; KIM, S.; OH, E. Multifunctional drug delivery systems using starch-alginate beads for controlled release. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v.28, n.2, p.394-397, 2005.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v.I, p.505.

- LANGER, R.; PEPPAS, N.A. Chemical and physical structure of polymers as carriers for controlled release devices of bioactive agents: a review. *Journal of Macromolecular Science - Reviews in Macromolecular Chemistry & Physics*, C23, n.1, p. 61-126, 1983.
- LEE, J.H.; PARK, T.G.; CHOI, H.K. Development of oral drug delivery system using floating microspheres. *Journal Microencapsulation*, v.16, n.6, p.715-729, 1999.
- LI X., JASTI B.R. **Design of controlled release drug delivery systems**. USA: The McGraw-Hill Companies, capítulo 2, p.42 e 43, capítulo 3, p.94, 2006.
- LOOMBA, R.; LIANG, T.J. Novel approaches to new therapies for hepatitis B virus infection. *Antivir Ther*, v.11, p.1-15, 2006.
- LOPES, C.M.; LOBO, J.M.S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.41, n.2, p.143-154, 2005.
- MAINARDES, R.N.; GRENIÃO, M.P.D.; EVANGELISTA, R.C. Thermoanalytical study of praziquantel-loaded PLGA nanoparticles. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.42, n.4, p.523-530, 2006.
- MEKA, L.; ASHOK, T.; VENKATESWARLU, V.; RAO, Y.M. Design and evaluation of a novel matrix type multiple units as biphasic gastroretentive drug delivery systems. *AAPS PharmSciTech*, v.9, n.4, p.1253-1261, 2008b.
- MEKA, L.; KESAVAN, B.; CHINNALA, K.M.; VOBALABOINA, V.; YAMSANI, R.M. Preparation of a matrix type multiple-unit gastroretentive floating drug delivery system for captopril based on gas formation technique In vitro evaluation. *AAPS PharmSciTech*, v.9, n.2, p.612-619, 2008a.
- MEKA, L.; KESAVAN, B.; KALAMATA, V.N.; EAGA, C.M.; BANDARI, S.; VOBALABOINA, V.; YAMSANI, M.R. Design and evaluation of polymeric coated minitablets as multiple unit gastroretentive floating drug delivery systems for furosemide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.98, n.6, p.2122-2132, 2009.
- MORITA, R.; HONDA, R.; TAKAHASHI, Y. Development of a new dissolution test method for an oral controlled release preparation, the PVA swelling controlled release system (SCRS). *Journal of Controlled Release*, v.90, p.109-117, 2003.
- MUNDADA, A.S.; BHOLA, N.V.; AVARI, J.G. Gastro-retentive drug delivery: a technical note. *Drug Delivery Technology*, v.8, n.7, p.44-47, 2008.
- NAKAGAWA, T.; KONDO, S.; SASAI, Y.; KUZUDA, M. Preparation of floating drug delivery system by plasma technique. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, v.54, n.4, p.514-518, 2006.
- NARASIMHAN, B. Accurate models in controlled drug delivery systems. In: WISE, D.L. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. 1.ed. New York: Marcel Dekker, 2000. v.1, p.155-181.

NARENDRA, C.; SRINATH, M.S.; BABU, G. Optimization fo bilayer floating tablet containing metoprolol tartrate as a model drug for gastric retention. *AAPS PharmSciTech*, v.7, n.3, artigo 34, p.E1-E7, 2006.

OFOTOKUN, I.; CHUCK, S.K.; HITTI, J.E. Antiretroviral Pharmacokinetic Profile: A Review of Sex Differences. *Gender Medicine*, vol. 4, n.2, p.106-119, 2007.

OGAWA, C.A.; PLEPIS, A.M.G. Liberação *in vitro* de cloridrato de ciprofloxacina em compósitos hidroxiapatita: colágeno. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v.12, n.2, p.115-122, 2002.

OJOE, E.; MIYAUCHI, E.M.; VIVIANI, T.C.; CONSIGLIERI, V.O. Fomulation and *in vitro* evaluation of thephylline-Eudragit® S ustained-release tablets. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.41, n.3, p.377-384, 2005.

PATEL, D.M.; PATEL, N.M.; PANDYA, N.N.; JOGANI, P.D. Gastroretentive Drug delivery system of carbamazepine: formulation. optimization using simplex lattice design: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*, v.8, n.1, artigo 11, p.E1-E5, 2007a.

PATEL, D.M.; PATEL, N.M.; PATEL, V.F.; BHATT, D.A. Floating granules of Ranitidine Hydrochloride-Gelucire 43/01: formulation optimization using factorial design. *AAPS PharmSciTech*, v.8, n.2, artigo 30, p.E1-E7, 2007b.

PATEL, V.F.; PATEL, N.M. Intragastric floating drug delivery system of cefuroxime axetil: *in vitro* evaluation. *AAPS PharmSciTech*, v.7, n.1, artigo17, p.E1-E7, 2006.

PATEL, Y.L.; SHER, P.; PAWAR, A.P. The effect of drug concentration and curring time on processing and properties of calcium alginate beads containing metronidazole by response surface methodology. *AAPS PharmSciTech*, v.7, n.4, artigo 86, p.E1-E7, 2006.

PATIL, P.; PARADKAR, A. Porous polystyrene beads as carriers for self-emulsifying system containing loratadine. *AAPS PharmSciTech*, V.7, n.1, artigo 28, p.E1-7, 2006.

PERUGINI, P.; GENTA, I.; CONTI, B.; MODENA, T.; COCCHI, D.; ZAFFE, D.; PAVANETTO, F. PLGA microspheres for oral osteopenia: preliminary “*in vitro*”/“*in vivo*” evaluation. *Internacional Journal of Pharmaceutics*, v.256, p.153-160, 2003.

PONGJANYAKUL, T.; PRIPREM, A.; PUTTIPIPATKHACHORN, S. Investigation of novel alginate-magnesium aluminum silicate microcomposite films for modified-release tablets. *Journal of Controlled Release*, v.107, p.343-356, 2005.

PRAJAPATI, S.T.; PATEL, L.D.; PATEL, D.M. Gastric floating matrix tablets: Design and optimization using combination of polymers. *Acta Pharmaceutica*, v.58 p.221–229, 2008

RACHLIS, A.R. *Can Med Assoc J*, v.143, n.11, p.1177-1185, 1990.

RANADE, V.V.; HOLLINGER, M.A. **Drug delivery systems**. 2.ed. CRC Press LLC N.W., capítulo 5, p.433, 2004.

RAO, K.R.; SENAPATI, P.; DAS, M.K. Formulation and *in vitro* evaluation of ethyl cellulose microspheres containing zidovudine. *Journal of Microencapsulation*, v.22, n.8, p.863–876, 2005.

RAVI KUMAR, M.N.V. **Controlled Release Technology**. In: Encyclopedia of Polymer Science and Technology, 1.ed. John Wiley & Sons, Inc., v.5, p.704-721, 2002.

RAVI, P.R.; GANGA, S.; SAHA, R.N. Design and study of lamivudine oral controlled release tablets. *AAPS PharmSciTech*, v.8, n.4, artigo 101, p.E1-E9, 2007.

RICOTE, G.C.; MARTINEZ, O.N. *Gastroenterol Hepatol*, v.29, n.2, p.27-31, 2006.

RODRIGUES, P.O.; CARDOSO, T.F.M.; SILVA, M.A.S.; MATOS, J.R. Aplicação de técnicas termoanalíticas na caracterização, determinação da pureza e cinética de degradação da zidovudina (AZT). *Acta Farm. Bonaerense*, v.24, n.3, p.383-387, 2005.

RUSSELL, J.; BASS, P. Canine gastric emptying of polycarbophil: an indigestible, particulate substance. *Gastroenterology*, v.89, n.2, p.307-312, 1985.

SATO, Y.; KAWASHIMA, Y.; TAKEUCHI, H.; YAMAMOTO, H. *In vitro* and *in vivo* evaluation of riboflavin-containing microballoons for a floating controlled drug delivery system in healthy humans. *International Journal of Pharmaceutics*, v.275, p.97–107, 2004.

SHAH, S.H.; PATEL J.K.; PATEL N.V. Stomach specific floating drug delivery system: a review. *International Journal of PharmTech Research*, v.1, n.3, p.623-633, 2009.

SHARMA, A.; ROSHNI, V.; MODI, M.; SHARMA, Archana; MARFATI, Y. Adverse effects of antiretroviral treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, v.74, n.3, p.234-237, 2008.

SHARMA, S.; PAWAR, A. Low density multiparticulate system for pulsatile release of meloxicam. *International Journal of Pharmaceutics*, v.313, p.150–158, 2006.

SHARMA, S.; SHER, P.; BADVE, S.; PAWAR, A.P. Adsorption of meloxicam on porous calcium silicate: characterization and tablet formulation. *AAPS PharmSciTech* v.6, n.4, artigo 76, p.E618-625, 2005.

SHER, P.; INGAVLE, G.; PONRATHNAM, S.; PAWAR, A.P. Low density porous carrier drug adsorption and release study by response surface methodology using different solvents. *International Journal of Pharmaceutics*, v.331, P.72–83, 2007.

SHIRAICHI, S.; IMAI, T.; OTAGIRI, M. Controlled release preparation of indomethacin using calcium alginate gel. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v.16, p.1164-1168, 1993.

SHISHU; GUPTA, N.; AGGARWAL, N.; Stomac-specific drug delivery of 5-fluorouracil using floating alginate beads. *AAPS PharmaSciTec*, v.8, n.2, artigo 48, p.E1-7, 2007.

SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, G.C.; MORRIL, T.C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. Rio de Janeiro: LTC, p.360, 1994.

SRIAMORNSAK, P.; NUNTHANID, J.; LUANGTANA-ANAM, M.; WEERAPOL, Y.; PUTTIPIPATKACHORN, S. Alginate-based pellets prepared by extrusion/spheronization: Effect of the amount and type of sodium alginate and calcium salts. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.69, p.274-284, 2008.

STREUBEL, A.; SIEPMAM, J.; BODMEIER, R. Floating microparticles based on low density foam powder. *International Journal of Pharmaceutics*, v.241, p.279-292, 2002.

SUNGTHONGJEEN, S.; SRIAMORNSAK, P.; PUTTIPIPATKHACHORN, S. Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.69, p.255-263, 2008.

TALUKDER, R.; FASSIHI, R. Gastroretentive delivery systems: Hollow beads. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.30, n.4, p.405-412, 2004.

TARDI, P.; TROY, H. Patente Européia nº EP1432402, 2002.

UMAMAHESWARI, R.B.; JAIN, S.; TRIPATHI, P.K.; AGRAWAL, G.P.; JAIN, N.K. Floating-bioadhesive microspheres containing acetohydroxamic acid for clearance of *H. pylori*. *Drug Delivery*, v.9, p.223-231, 2002.

USP 31. The United States Pharmacopeia Convention 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, v.2, p.2498-2499, 2008.

VIEIRA, S. **Introdução à Bioestatística**. 3.ed., 7.tiragem. Rio de Janeiro: Campos, p.216, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) 2007. AIDS Epidemic Update. Disponível em: <<http://www.who.int/hiv/epiupdates/en/index.html>>. Acesso em: 19/08/2009.

YAMUDA, T; ONISHI, H; MACHIDA, Y. Sustained release ketoprofen microparticles with ethyl cellulose and carboxymethylcellulose. *Journal of Controlled Release*, v.75, p.271-282, 2001.

YANG, L.; ESHARGHI, J.; FASSHI, R. A new intra gastric delivery system for the treatment of *heliobacter pylori* associated gastric ulcers: *in vitro* evaluation. *Journal of Controlled Release*, v.57, n.3, p.215-222, 1999.