

**UNIVERSIDADE DE SOROCABA**  
**PRÓ-REITORIA ACADÊMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**Eliane Melaré Corrêa**

**PREPARAÇÃO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS**  
**GASTRORRETENSIVOS FLUTUANTES,**  
**PARA VEICULAÇÃO DE VENLAFAXINA**

**SOROCABA/SP**

**2010**

**Eliane Melaré Corrêa**

**PREPARAÇÃO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS  
GASTRORRETENSIVOS FLUTUANTES,  
PARA VEICULAÇÃO DE VENLAFAXINA**

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

Orientador: Prof. Dr. Marco Vinícius Chaud

**SOROCABA/SP**

**2010**

*Dedico este trabalho aos meus amados  
filhos, Rodrigo, Renato e Gabriela, por  
preencherem minha vida com alegrias e  
amor.*

*Ao grande amor da minha vida,  
meu esposo Noel, pelo  
apoio e amor incondicional.*

*Sempre me pareceu estranho que todos aqueles que estudam seriamente esta ciência acabam tomados de uma espécie de paixão pela mesma. Em verdade, o que proporciona o máximo de prazer não é o conhecimento e sim a aprendizagem, não é a posse mas a aquisição, não é a presença mas o ato de atingir a meta.*

*Carl Friedrich Gauss*

*E sabemos que todas as coisas contribuem Juntamente para o bem daqueles que amam a Deus, daqueles que são chamados por seu decreto.*

*Romanos 8.28*

## **A DEUS**

*Obrigada Senhor por estar ao meu lado todos os dias da minha vida, por me dar força e coragem para vencer os desafios diários.*

*Obrigada por cada pessoa que colocaste em meu caminho que em cada momento foram importantes.*

*Pela minha existência, porque nada nos é possível se não for de Sua vontade.*

*Pela permissão de realizar um grande sonho e principalmente pela presença constante em todos os momentos da minha vida.*

*Obrigada pela sabedoria e inteligência, que permitiram alcançar mais vitórias.*

*Quero Te louvar, Te agradecer e oferecer-te humildemente minha vida, meu amor, minha felicidade, enfim, a vitória deste momento.*

**OBRIGADA SENHOR!**

## AGRADECIMENTOS

Mais difícil que a realização de uma dissertação de mestrado é agradecer de forma adequada todas as pessoas especiais que fizeram parte dela e que também fazem parte da minha vida e sem as quais eu não teria chegado até aqui.

Agradeço primeiramente a Deus que me dá sabedoria, vida, saúde, coragem para lutar e cria as oportunidades em minha vida.

Agradeço imensamente ao meu amado esposo Noel, aos meus filhos Rodrigo, Renato e Gabriela, e à minha norinha Débora que sempre me incentivaram, me apoiaram e com muito amor souberam compreender os momentos de minha ausência.

Ao orientador Prof. Dr. Marco Vinícius Chaud que sempre acreditou no meu potencial, foi sempre presente, paciente e dedicado apesar da correria do dia a dia. A você Chaud meu eterno respeito e gratidão.

A todo o corpo docente do Mestrado em Ciências Farmacêutica, a Prof.<sup>a</sup> Marta que nos auxiliou na execução das análises realizadas na Unicamp, ao Prof. Martins pela ajuda nos testes de porosidade e a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos técnicos de laboratório da Uniso e da Unimep, principalmente ao Erminio que esteve sempre disposto a colaborar e nos auxiliar na elaboração dos experimentos.

Às alunas de iniciação científica da Uniso e da Unimep, principalmente à Bruna, Jamile e a Paola, as quais tenho um carinho muito especial, que com muita dedicação me auxiliaram na execução dos experimentos.

À Universidade Metodista de Piracicaba que gentilmente cedeu o laboratório para a execução de alguns experimentos.

À Universidade de Sorocaba por proporcionar a oportunidade e as condições para a realização e execução deste trabalho.

À FAPESP pelo apoio financeiro.

## RESUMO

O desenvolvimento de sistemas gastrorretensivos é útil para prolongar o efeito terapêutico de fármacos que são absorvidos principalmente no estômago ou na parte proximal do intestino delgado. O objetivo deste trabalho foi desenvolver e avaliar sistemas gastrorretensivos, flutuantes, de liberação modificada para a veiculação de cloridrato de venlafaxina (VLF). O VLF é um inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina, utilizado no tratamento da depressão, doença de auto custo sócio econômico o mundo todo. Os grânulos foram preparados por via úmida utilizando adjuvantes farmacotécnicos com a finalidade específica de reduzir a taxa de liberação/dissolução do VLF e garantir que a densidade dos grânulos fosse menor que a densidade do fluido estomacal. Os grânulos foram avaliados quanto ao “lag time”, tempo de flutuação e friabilidade. A microscopia óptica e eletrônica de varredura foi utilizada para caracterização morfológica dos grânulos. Calorimetria exploratória diferencial, difração de raios X e infravermelho com transformada de Fourier foram utilizados para caracterização físico-química do VLF incorporado nos grânulos. O perfil de liberação do VLF foi avaliado “in vitro”. Os comprimidos foram obtidos por compactação dos grânulos e avaliados quanto à flutuabilidade, uniformidade de conteúdo, intumescimento e perfil de liberação/dissolução. Os resultados mostraram que o VLF manteve suas propriedades químicas inalteradas. Os grânulos apresentaram flutuação imediata, tempo de flutuação superior a 24 horas e boas propriedades de compactação. Contudo, na forma de grânulo a liberação do VLF, ocorreu em aproximadamente 30 minutos. Os comprimidos, por sua vez, apresentaram boa flutuabilidade e liberação modificada do VLF. Os sistemas gastrorretensivos flutuantes foram obtidos e permitiram alcançar, com os comprimidos, uma taxa de liberação prolongada por um período de 10 horas. Os resultados indicam o potencial dos SGRF de liberação modificada no tratamento e na prevenção das recaídas da depressão.

**Palavras – Chave:** Sistemas gastrorretensivos flutuantes. Liberação prolongada.

Cloridrato de venlafaxina.

## ABSTRACT

The development of gastroretentive systems are useful for prolong the therapeutic effect of drugs that are absorbed mainly on stomach or in the proximal part of thin intestine. The object of this study was to develop and to evaluate gastroretentive systems, floating, of release modified to delivery of venlafaxine hydrochloride (VLF). The VLF is a reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine, used in the treatment of depression, illness self socioeconomic cost the world. The granules were prepared by humid granulated using pharmaceutics adjuvants with specific purpose of reducing the rate of release/dissolution of the VLF and ensure that the density of granules was less than the fluid stomach. The granules were evaluated for the lag time, floating time and friability. Optical microscopy and scanning electronic microscopy were used for morphological characterization of the granules. Differential scanning calorimetry, X-ray diffraction and infrared Fourier transform were used to physicochemical characterization of VLF incorporated in the granules. The release profile rate of the VLF was evaluated in vitro. The tablets were obtained by compression of the granules and evaluated for buoyancy, content uniformity, swelling and release profile/dissolution. The results showed that the VLF maintained its chemical properties unaltered. The granules showed immediate floating, floating time over 24 hours and good compression properties. However, in the form of granules to release the VLF, occurred in about 30 minutes. The tablets, on the other hand, presented good floating and modified release of VLF. Gastrorretensivos floating systems were obtained and allowed to reach, with the pills, a controlled release rate for a period of 10 hours. The results indicate the potential of SGRF modified release in the treatment and prevention of relapse of depression.

Keu words: Gastroretentive systems floating. Release modified. Venlafaxine hydrochloride.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Posição intragastrica das unidades flutuantes de não flutuantes.....	23
Figura 2	Estrutura molecular da hidroxipropilmetilcelulose.....	31
Figura 3	Temperatura de transição vítrea – do estado vítreo para o para o estado Flexível.....	33
Figura 4	Estrutura molecular dos derivados acrílicos e metacrílicos.....	34
Figura 5	Alterações observadas nos sistemas matriciais hidrofílicos que intumescem e sofrem erosão.....	40
Figura 6	Estrutura molecular do cloridrato de Venlafaxina.....	42
Figura 7	Aparato para determinação do ângulo de repouso e velocidade de fluxo.....	51
Figura 8	Esquema do picnômetro.....	55
Figura 9	Representação esquemática do equipamento utilizado para a determinação do coeficiente de atenuação linear.....	56
Figura 10	Curva analítica por espectrofotometria do cloridrato de venlafaxina em HCL 0,1M.....	60
Figura 11	Fotomicrografia do grânulo da formulação F9.....	64
Figura 12	Fotomicrografia do grânulo da formulação F10.....	64
Figura 13	Fotomicrografia dos grânulos da formulação F9 com aumento de 50X.....	66
Figura 14	Fotomicrografia do grânulo da formulação F9 com aumento de 200X.....	66
Figura 15	Fotomicrografia da superfície do grânulo da formulação F9 com aumento de 500X.....	67
Figura 16	Fotomicrografia da superfície do grânulo da formulação F9 com aumento de 1000X.....	67
Figura 17	Fotomicrografia dos grânulos da formulação F10 com aumento de 50X.....	68
Figura 18	Fotomicrografia do grânulo da formulação F10 com aumento de 200X.....	68
Figura 19	Fotomicrografia da superfície do grânulo da formulação F10 com aumento de 500X.....	69
Figura 20	Fotomicrografia da superfície do grânulo da formulação F10 com aumento de 1000x.....	69
Figura 21	Termograma (DSC) do cloridrato de venlafaxina (a), branco (b), formulações F10 (c), F10 s/TEC (d), F9 (e) e F9 s/TEC (f).....	74

Figura 22	Espectrograma (IV) do cloridrato de venlafaxina (a), formulações F9 (b) e F10 (c).....	76
Figura 23	Difratograma de raios X do cloridrato de venlafaxina, branco e das formulações F10, F10 sem trietilcitrato, F9 e F9 sem trietilcitrato.....	77
Figura 24	Perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos grânulos flutuantes das formulações F5, F6, F8 –F10.....	79
Figura 25	Flutuação dos comprimidos das formulações F9 (A) e F10 (B) no meio de dissolução.....	85
Figura 26	Representação esquemática da possível retenção de CO <sub>2</sub> no interior dos comprimidos.....	85
Figura 27	Comprimidos das formulações F9 e F10, respectivamente, antes do intumescimento.....	86
Figura 28	Grau de intumescimento dos comprimidos das formulações F9 (A) e F10 (B) após 5 horas de contato com o meio de dissolução.....	86
Figura 29	Grau de intumescimento dos comprimidos das formulações F9 (A) e F10 (B) após 24 horas de contato com o meio de dissolução.....	86
Figura 30	perfil de liberação do VLF do produto industrializado (a), dos comprimidos das formulações F10 (b) e F9 (c) e o índice de intumescimento dos comprimidos das formulações F9 (d) e F10 (e).....	88

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Grupos substituintes e nomes químicos de alguns derivados poliméricos acrílicos e metacrílicos.....	35
Quadro 2	Características dos principais tipos de Eudragit® disponíveis comercialmente.....	37
Quadro 3	Parâmetros utilizados na avaliação do perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos grânulos.....	53
Quadro 4	Parâmetros utilizados na avaliação do perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos comprimidos.....	59
Tabela 1	Percentual de substituição dos grupamentos químicos metoxil e hidroxipropil nas moléculas de Hidroxipropilmetilcelulose.....	32
Tabela 2	Descrição qualitativa e quantitativa dos componentes das formulações dos grânulos gastrorretensivos flutuantes.....	48
Tabela 3	Relação do número de moléculas ionizadas [I <sup>-</sup> ] em função dos diferentes pH do trato gastrointestinal.....	61
Tabela 4	Resultados da avaliação do ângulo de repouso e da velocidade de fluxo dos grânulos das formulações F9 e F10.....	71
Tabela 5	Comportamento de flutuação e grau de intumescimento dos grânulos após 24 horas.....	72
Tabela 6	Taxa de carregamento do cloridrato de venlafaxina nos grânulos das formulações F5, F6, F8 – F10.....	73
Tabela 7	Resultados do volume ocupado pelos grânulos das formulações F9 e F10 e suas respectivas densidades.....	81
Tabela 8	Resultados do número de fótons emergentes da fonte radioativa, do número de fótons que chegaram ao detector de radiação após passar pela amostra, do coeficiente de atenuação linear, do coeficiente de atenuação de massa e da porosidade dos comprimidos da formulação F9.....	82
Tabela 9	Resultados do número de fótons emergentes da fonte radioativa, do número de fótons que chegaram ao detector de radiação após passar pela amostra, do coeficiente de atenuação linear, do coeficiente de atenuação de massa e da porosidade dos comprimidos da formulação 10.....	83

Tabela 10	Resultados da determinação do grau de intumescimento dos comprimidos das formulações F9 e F10.....	87
-----------	--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU: 5-fluorouracil

BS: bicarbonato de sódio

CBZ: carbamazepina

DAG: desordem da ansiedade generalizada

DRX: difração de raios-X

DSC: calorimetria exploratória diferencial

EC: etilcelulose

EL100: Eudragit® L100

ENM: Eudragit® NM 30D

ERS: Eudragit® RS 30D

HPMC: hidroxipropilmetilcelulose

ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio

IRSN: inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina

ISRS: inibidores seletivos da recaptção da serotonina

IV: espectroscopia por infravermelho com transformada de Fourier

MEV: microscopia eletrônica de varredura

MMC: “migrating myoelectric cycle” – ciclo mioelétrico interdigestivo

QALYS: Quality-Adjusted Life-Years

RDC: Research Diagnostic Criteria

RH: ranitidina hidrocloridrato

RTAS: Raskin Three Areas Scale

SC: silicato de cálcio

SGRF: sistema gastrorretensivo flutuante

TEC: trietilcitrate

TGI: trato gastrintestinal

TRG: tempo de retenção gástrica

VLF: cloridrato de venlafaxina

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Anatomia e fisiologia básica do trato gastrintestinal.....</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Fatores que afetam a retenção gástrica.....</b>	<b>20</b>
<b>2.3 Sistemas gastrorretensivos.....</b>	<b>22</b>
2.3.1 Sistemas gastrorretensivos flutuantes efervescentes.....	24
2.3.2 Sistemas gastrorretensivos flutuantes não-efervescentes.....	26
<b>2.4 Agentes poliméricos.....</b>	<b>28</b>
2.4.1 Polímeros hidrofílicos derivados da celulose.....	29
<b>2.5 Hidroxipropilmetilcelulose.....</b>	<b>30</b>
<b>2.6 Derivados acrílicos e metacrílicos.....</b>	<b>34</b>
<b>2.7 Plastificantes.....</b>	<b>38</b>
<b>2.8 Mecanismos de liberação dos fármacos a partir de matrizes</b>	
<b>hidrofílicas em sistemas gastrorretensivos.....</b>	<b>39</b>
<b>2.9 Cloridrato de venlafaxina.....</b>	<b>41</b>
<b>3 OBJETIVOS GERAIS.....</b>	<b>45</b>
<b>3.1 Objetivos específicos.....</b>	<b>45</b>
<b>4 MATERIAL E METODOS.....</b>	<b>46</b>
<b>4.1 Matérias-primas.....</b>	<b>46</b>
<b>4.2 Equipamentos.....</b>	<b>46</b>
<b>4.3 Métodos.....</b>	<b>47</b>
4.3.1 Método espectrofotométrico para determinação da curva analítica	
do cloridrato de venlafaxina.....	47
4.3.2 Determinação do pH e cálculo da proporção de moléculas	
ionizadas e não ionizadas.....	47
4.3.3 Preparação dos grânulos gastrorretensivos flutuantes.....	47
4.3.4 Caracterização dos grânulos gastrorretensivos flutuantes.....	49
4.3.4.1 Avaliação da uniformidade granulométrica.....	49

4.3.4.2	Avaliação por microscópica eletrônica de varredura.....	49
4.3.4.3	Determinação da densidade aparente e densidade forçada.....	49
4.3.4.4	Determinação do índice de compressibilidade.....	50
4.3.4.5	Avaliação do fluxo.....	50
4.3.4.6	Comportamento da flutuação e determinação do grau de intumescimento dos grânulos.....	51
4.3.4.7	Taxa de carregamento do cloridrato de venlafaxina.....	52
4.3.5	Avaliação da estabilidade físico-química do cloridrato de venlafaxina.....	52
4.3.5.1	Calorimetria exploratória diferencial.....	52
4.3.5.2	Espectroscopia por infravermelho com transformada de Fourier.....	53
4.3.5.3	Estudos de difração por raio X.....	53
4.3.6	Avaliação, “in vitro”, do perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos grânulos.....	53
4.3.7	Preparação dos comprimidos.....	54
4.3.8	Caracterização dos comprimidos.....	54
4.3.8.1	Determinação da resistência ao esmagamento dos comprimidos.....	54
4.3.8.2	Determinação da porosidade dos comprimidos.....	54
4.3.8.2.1	Determinação da densidade verdadeira dos grânulos por picnometria a gás.....	55
4.3.8.2.2	Determinação do coeficiente de atenuação linear e de massa dos comprimidos.....	56
4.3.8.3	Determinação da uniformidade de conteúdo dos comprimidos.....	58
4.3.8.4	Comportamento de flutuação e determinação do grau de intumescimento dos comprimidos flutuantes.....	58
4.3.9	Avaliação, “in vitro”, do perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos comprimidos.....	58
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>60</b>
<b>5.1</b>	<b>Método espectrofotômetro para determinação da curva analítica do cloridrato de venlafaxina.....</b>	<b>60</b>
<b>5.2</b>	<b>Determinação do pH e cálculo da proporção de moléculas ionizadas e não ionizadas.....</b>	<b>60</b>
<b>5.3</b>	<b>Preparação dos grânulos gastrorretensivos flutuantes.....</b>	<b>61</b>
<b>5.4</b>	<b>Caracterização dos grânulos gastrorretensivos flutuantes.....</b>	<b>62</b>

5.4.1	Avaliação da uniformidade granulométrica.....	63
5.4.2	Análise por microscópica eletrônica de varredura.....	64
5.4.3	Avaliação da densidade aparente e densidade forçada.....	70
5.4.4	Avaliação do índice de compressibilidade.....	70
5.4.5	Avaliação do fluxo.....	70
5.4.6	Avaliação do comportamento de flutuação e determinação do grau de intumescimento dos grânulos.....	72
5.4.7	Avaliação da taxa de carregamento do cloridrato de venlafaxina.....	72
<b>5.5</b>	<b>Avaliação da estabilidade físico-química do cloridrato de venlafaxina.....</b>	<b>73</b>
5.5.1	Calorimetria exploratória diferencial.....	73
5.5.2	Avaliação espectroscópica por infravermelho com transformada de Fourier.....	75
5.5.3	Estudos de difração por raio-X.....	76
<b>5.6</b>	<b>Avaliação, “in vitro”, do perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos grânulos.....</b>	<b>78</b>
<b>5.7</b>	<b>Preparação dos comprimidos.....</b>	<b>80</b>
5.7.1	Caracterização dos comprimidos.....	80
5.7.1.1	Avaliação da resistência ao esmagamento dos comprimidos.....	80
5.7.1.2	Avaliação da porosidade dos comprimidos.....	80
5.7.1.2.1	Densidade verdadeira dos grânulos determinada por picnometria a gás.....	81
5.7.1.2.2	Coeficiente de atenuação linear e de massa dos comprimidos.....	82
5.7.1.3	Avaliação da uniformidade de conteúdo dos comprimidos.....	84
<b>5.8</b>	<b>Comportamento de flutuação e determinação do grau de intumescimento dos comprimidos flutuantes.....</b>	<b>84</b>
<b>5.9</b>	<b>Avaliação, “in vitro”, do perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos comprimidos flutuantes.....</b>	<b>87</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>91</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>92</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença que atinge milhões de pessoas no mundo todo. A dificuldade de conseguir a cura efetiva desta doença faz com que ela seja considerada um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo. Sobretudo, devido ao alto custo sócio econômico da sua recorrência e recaída.

Para minimizar a não adesão efetiva dos pacientes ao tratamento medicamentoso, há uma necessidade real de tratamentos eficientes e seguros, economicamente viáveis e com menor intensidade de efeitos colaterais.

A venlafaxina é um fármaco que quando comparado a outros antidepressivos tem se mostrado muito eficaz, tanto para o tratamento da depressão, quanto na prevenção das recorrências e das recaídas. A venlafaxina é facilmente absorvida pelo trato gastrintestinal, tem tempo de meia-vida curta e é eliminada rapidamente da circulação sanguínea, exigindo várias administrações diárias, o que se é inconveniente, principalmente para os tratamentos longos como os exigidos na depressão.

Considerando as características biofarmacêuticas da venlafaxina seu comportamento farmacodinâmico e os efeitos adversos decorrentes da absorção deste fármaco, quando administrado por via oral nas formas farmacêuticas convencionais, tornam-o um candidato potencial para veiculação em sistemas sólidos de liberação modificada.

O desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos tem como objetivo o aumento da biodisponibilidade, da eficácia, da redução da dose terapêutica e da diminuição dos efeitos secundários indesejáveis.

Uma das dificuldades em manter a absorção e a estabilidade de fármacos veiculados em sistemas de liberação modificada e administrados por via oral são as alterações constantes de pH ao longo do trato gastrintestinal, após o esvaziamento gástrico. Esta característica faz com que os sistemas gastrorretensivos proporcionem opção vantajosa para liberação modificada, permitindo que haja maior absorção e maior estabilidade de fármacos administrados via oral, que sejam mais estáveis em pH ácido e cuja janela de absorção é o estômago.

Neste estudo, o sistema gastrorretensivo flutuante de liberação prolongada para veiculação da venlafaxina foi desenvolvido com o objetivo de promover uma liberação lenta e progressiva do fármaco, aumentando a possibilidade de manter uma concentração plasmática constante, por um período prolongado de tempo, reduzir o número de administração diária do medicamento, proporcionar maior comodidade ao usuário, reduzir efeitos colaterais, diminuir

o nível de não adesão e, por se tratar de um sistema relativamente simples e economicamente viável, reduzir o custo do tratamento.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Anatomia e fisiologia básica do trato gastrointestinal

Anatomicamente o estômago é dividido nas seguintes partes: fundo, corpo, antro pilórico e piloro. A parte proximal (fundo e corpo) funciona como um reservatório para o material não digerido. O antro pilórico e piloro, principal local para a mistura dos alimentos, age também, como uma bomba para o esvaziamento gástrico.

O estômago tem três funções principais: (a) armazenamento de grande quantidade de alimento, até que possa ser processada no duodeno e no trato intestinal inferior – no adulto o estômago tem capacidade para cerca de 1.500ml; (b) misturar os alimentos com as secreções gástricas, até formar uma mistura semi-sólida, denominada de quimo; (c) esvaziamento lento do quimo gástrico para o intestino delgado, com velocidade adequada para a digestão e absorção eficiente no intestino delgado. (ARORA et al., 2005; GUYTON; HALL, 2002; SNELL, 1999)

O esvaziamento gástrico ocorre durante os estados alimentados e jejum. O padrão de mobilidade é, no entanto, distinto nos dois estados. Durante o estado de jejum, ou interdigestivo, uma série de eventos elétricos ocorrem, e proporcionam o esvaziamento gástrico a cada duas ou três horas (VANTRAPPEN et al., 1979). Isto é chamado de ciclo mioelétrico interdigestivo ou “migrating myoelectric cycle (MMC)”. De acordo com a descrição de Wilson e Washington em 1989 o MMC é dividido em quatro fases: (a) Fase I (basal phase) tem um tempo de duração de 40 a 60 minutos com raras contrações; (b) Fase II (preburst phase) tempo de duração de 40 a 60 minutos com contrações e potencial de ação intermitentes. Conforme a fase avança, a intensidade e a frequência também aumentam gradualmente; (c) Fase III (burst phase) tempo de duração de 4 a 6 minutos. Nesta fase incluem pequenos períodos de contrações intensas e regulares. São estas contrações que empurram todo o material não digerido para fora do estômago, em direção ao intestino delgado; (d) Fase IV dura entre 0 a 5 minutos, é uma fase muito parecida com a fase II, com contrações e potencial de ação intermitentes.

Após a ingestão de um alimento, o padrão de contrações muda de jejum para o estado de alimentação. Isto também é conhecido como padrão de motilidade digestiva e contínua e inclui contrações como na fase II do estado de jejum. (WILSON; WASHINGTON, 1989)

Na maior parte do tempo, as contrações rítmicas do estômago são fracas e funcionam, principalmente, para misturar o alimento com as secreções gástricas. Todavia, em cerca de 20% das vezes, enquanto o alimento se encontra no estômago, as contrações tornam-se intensas, na forma de fortes contrações peristálticas, semelhantes a anéis, estas contrações reduzem o tamanho das partículas dos alimentos (para menos que 1 mm), que são impelidos para o piloro em forma de suspensão ocorrendo o esvaziamento gástrico. (WILSON; WASHINGTON, 1989)

Com o esvaziamento gástrico progressivo do estômago, as contrações ocorrem cada vez mais distantes no corpo do estômago, isolando gradualmente as porções mais baixas do alimento armazenado no corpo e acrescentando esse alimento ao quimo no antro pilórico. (WILSON; WASHINGTON, 1989)

As contrações peristálticas intensas criam, com frequência, pressão de 50 a 70 centímetro de água, o que é cerca de seis vezes mais potente que o tipo habitual de mistura provocado pelas ondas peristálticas. Quando o tônus pilórico está normal, cada onda peristáltica forte força vários mililitros de quimo para o duodeno. Por conseguinte, as ondas peristálticas, além de produzirem a mistura no estômago, também exercem ação bombeadora, denominada “bomba pilórica”. Durante o estado alimentado o início do MMC é retardado resultando na desaceleração da taxa do esvaziamento gástrico. (BOLTON, 1993; DESAI; GUYTON; HALL, 2002)

A abertura distal do estômago é o piloro. Nessa região, a espessura do músculo circular torna-se 50 a 100% maior do que nas porções iniciais do antro gástrico, permanecendo em ligeira contração tônica quase todo tempo. Por conseguinte, o músculo circular pilórico é denominado esfíncter pilórico. Apesar da contração tônica de esfíncter pilórico, o piloro, geralmente, permanece suficientemente aberto para permitir a passagem de água e outros líquidos do estômago com facilidade. Por outro lado, a contração, habitualmente, impede a passagem da maioria das partículas alimentares, até que sejam misturadas com o quimo, adquirindo consistência quase líquida. (GUYTON; HALL, 2002)

## **2.2 Fatores que afetam a retenção gástrica**

O tempo de retenção gástrica (TRG) de uma forma farmacêutica oral é afetado por vários fatores. Arora e colaboradores (2005) relacionam o TRG aos seguintes fatores:

- ✓ O pH do estômago que no estado de jejum é de aproximadamente 1,5 a 2,0 e no estado alimentado é de 2,0 a 6,0. Quando um grande volume de água é

administrado, por exemplo, com uma forma farmacêutica oral, o pH do estômago pode chegar a pH 9,0. Neste caso, o estômago não tem tempo para produzir ácido suficiente provocando o esvaziamento gástrico.

- ✓ A densidade nutritiva das refeições ajuda a determinar o tempo de esvaziamento gástrico. Refeições nutritivamente densas são aquelas de alto valor nutritivo como as frutas, cereais e vegetais. Estes alimentos aceleram o esvaziamento gástrico;
- ✓ Aumento da acidez e valores calóricos diminui o tempo de esvaziamento gástrico;
- ✓ Fatores biológicos, tais como idade, índice de massa corporal, sexo, postura, e doenças (diabetes, doença de Crohn) influenciam o esvaziamento gástrico. Pessoas idosas e/ou obesas o esvaziamento gástrico é diminuído, mulheres têm esvaziamento gástrico mais lento que os homens.

Wilson e Washington (1989) observaram que o tamanho das partículas deve estar na faixa de 1 a 2 mm para passar livremente através da válvula pilórica. A taxa de esvaziamento gástrico depende, principalmente, da viscosidade, do volume, e do conteúdo calórico das refeições. Não faz nenhuma diferença se a refeição tem altos conteúdos de proteína, gordura ou carboidrato, desde que o conteúdo calórico seja o mesmo. Singh e Kim (2000) verificaram que o estresse aumenta taxas de esvaziamento gástrico, enquanto que a depressão atrasa-o, o que pode estar relacionado com o aumento do peso corporal nos dois casos.

O volume do suco gástrico é de 25 a 50mL. Volume de líquidos ingeridos afeta o tempo de esvaziamento gástrico. Quando o volume é grande, o esvaziamento é mais rápido. Líquidos ingeridos na temperatura corporal aceleram mais o esvaziamento gástrico do que líquidos quentes ou frios. (ARORA et al., 2005)

Estudos têm revelado que o esvaziamento gástrico de uma forma farmacêutica ingerida no estado alimentado pode também ser influenciado pelo tamanho da partícula. Comprimidos pequenos deixam o estômago durante a digestão, enquanto que comprimidos grandes saem do estômago, empurrados pelas ondas durante a fase de limpeza. A densidade da forma farmacêutica também afeta a taxa de esvaziamento gástrico. Uma forma farmacêutica flutuante além da densidade menor que a do suco gástrico, fica afastada do esfíncter pilórico, permanecendo retida no estômago por um período prolongado. (ARORA et al., 2005)

Steingoetter e colaboradores (2003) conduziram um estudo no qual avaliaram a capacidade de flutuar e o tempo de permanência no estômago, de um comprimido gastrorretensivo flutuante, administrado em conjunto com diferentes refeições semi-sólidas, e os resultados foram determinados por ressonância magnética na posição sentada. Em todos os

experimentos realizados, os comprimidos mostraram um bom desempenho em permanecer flutuando intragastricamente. Neste estudo, o tempo de flutuação dos comprimidos gastrorretensivos flutuantes não mostrou dependência com a composição dos alimentos.

### 2.3 Sistemas gastrorretensivos

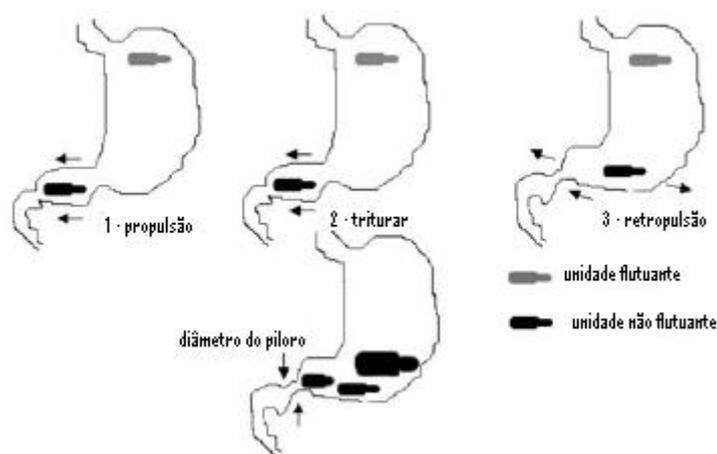
O desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos tem como objetivo o aumento da biodisponibilidade dos fármacos, com o conseqüente aumento da eficácia do efeito farmacológico e da possível diminuição dos efeitos colaterais. No entanto, estes objetivos são dificultados por impedimentos fisiológicos tais como a dificuldade em manter a forma farmacêutica no local ótimo para sua absorção. (BAUMGARTNER et al., 2000; FELL, 1999)

O prolongamento do TRG em determinadas circunstâncias pode ser útil para aumentar o tempo da ação do fármaco. No caso de fármacos absorvidos sobre tudo no estômago ou na parte proximal do intestino delgado ou ainda no caso de fármacos que sejam degradados em pH alcalino as vantagens deste tipo de dispositivos tornam-se evidentes (BURI et al., 1996; COLLET et al., 2000; MATHARU; SANGHAVI, 1992). Outras vantagens são o aumento da eficácia terapêutica e da redução da dose terapêutica. (BAUMGARTNER et al., 2000; FELL, 1999)

Os sistemas gastrorretensivos apresentam várias formas de alcançar o mesmo objetivo, o aumento do tempo de permanência no ambiente gástrico. Assim, existem vários tipos de dispositivos como mucoadesivos, intumescíveis, alta densidade e flutuantes, todos com diferentes formas de atuação. (BARROCAS et al., 2007)

Timmermans e colaboradores (1989) estudaram os efeitos da flutuabilidade, posição, e tipo de refeição sobre o esvaziamento gástrico “in vivo” utilizando gama cintilografia. Para realizar estes estudos, foram formuladas unidades flutuantes e não flutuantes de três tamanhos diferentes. Comparando as unidades flutuantes e as não flutuantes, concluíram que, independentemente das suas dimensões, as unidades flutuantes permaneceram flutuando sobre o conteúdo gástrico durante todo o período de permanência no trato gastrintestinal, enquanto que as unidades não flutuantes afundaram e se mantiveram na parte inferior do estômago. A Figura 1 ilustra os diferentes tipos de sistemas gastrorretensivos e a posição intragástrica das unidades flutuantes e não flutuantes. As unidades flutuantes permanecem distantes do piloro e são protegidas das ondas peristálticas durante a fase digestiva, enquanto que as unidades não

flutuantes permanecem perto do piloro e são submetidas à propulsão e retro pulsão pelas ondas peristálticas da fase digestiva.



**Figura 1:** Posição intragástrica das unidades flutuantes de não flutuantes (Adaptado e extraído: ARORA et al., 2005)

Os sistemas mucoadesivos aumentam o 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 da mucosa pode ser mediada por processos de hidratação, ligação química ou mecânica ou mediada por receptor. (CHANG et al., 1985)

Os sistemas intumescíveis possuem polímeros que reticulam quando em contato com o fluido gástrico aumentando de volume, de modo que não conseguem passar através do piloro. Assim, o sistema fica retido no estômago por um período de tempo maior. O equilíbrio entre o intumescimento e a velocidade de degradação do polímero (erosão) é essencial para obter resposta farmacológica adequada e minimizar os efeitos colaterais. (CHANG et al., 1985)

Os sistemas de alta densidade têm como objetivo alojar-se no ambiente do estômago e resistir aos movimentos peristálticos. Estes sistemas possuem uma densidade superior ou igual a 1,3 g/mL, que é superior à densidade do fluido gástrico. (BAGGESEN; BECHGAARD, 1980)

Os sistemas flutuantes (baixa densidade) devem flutuar no conteúdo gástrico, aumentando, assim, o TRG. Estes sistemas são freqüentemente classificados em efervescentes e não efervescentes. (FRIEND; RUBINSTEIN, 1994)

### 2.3.1 Sistemas gastrorretensivos flutuantes efervescentes

Os sistemas flutuantes efervescentes são constituídos por matriz composta por polímeros expansíveis como o hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou polissacarídeos, misturados com compostos geradores de gás, como o bicarbonato de sódio (BS) e ácido cítrico ou tartárico. (FRIEND; RUBINSTEIN, 1994)

Li e colaboradores (2002) desenvolveram várias formulações com diferentes concentrações de carbonato de cálcio, HPMC K4M, HPMC E4M, HPMC E5LV e HPMC K100LV, Carbopol® 934P, ácido cítrico e estearato de magnésio. Neste estudo, foi avaliado a flutuabilidade das cápsulas formuladas com polímeros de baixa densidade, como o HPMC E5LV, acrescido de substâncias geradoras de gás. Concluíram que a flutuabilidade das cápsulas com a HPMC K4M, HPMC E4M e HPMC K100LV (polímero de alta viscosidade) é maior do que as cápsulas com HPMC E5LV (polímero de baixa viscosidade).

Polímeros com viscosidade superior a 100cPs como HPMC K4M, HPMC E4M e HPMC K100LV formam uma camada hidrogelatinosa estável mediante contato com a água. A camada hidrogelatinosa é forte o suficiente para dificultar a penetração de mais água no interior da cápsula, mantendo a capacidade flutuante da formulação. (LI et al., 2002)

O Carbopol® incorporado em formulações em diferentes proporções tem um efeito negativo nas propriedades flutuantes da formulação. Por outro lado, agentes hidrofóbicos como o estearato de magnésio, melhoram significativamente a capacidade flutuante do sistema. (LI et al., 2002)

Hamdani e colaboradores (2006) desenvolveram e avaliaram “in vitro” “pellets” flutuantes de liberação modificada de hidrocloreto de ciprofloxacino, hidrocloreto de tetraciclina e teofilina. Para o desenvolvimento dos “pellets” foi usado a lactose como diluente, a HPMC K100 como polímero formador de gel e BS como agente gerador de gás em meio ácido. Palmitato estearato de glicerol e behenato glicerol usados como agentes lipofílicos. Os “pellets” mostraram excelente capacidade de flutuar em meio ácido. A presença de um agente gerador de gás, no interior da matriz ou na camada de revestimento permitiu a obtenção rápida e contínua da flutuação.

Patel e colaboradores (2007b) conduziram uma pesquisa com carbamazepina (CBZ), cera de abelha, HPMC K4M, etilcelulose (EC), BS, estearato de magnésio e talco. A cera de abelha foi fundida e proporções de CBZ foram adicionadas à cera fundida. Separadamente, foi misturado geometricamente o HPMC K4M e/ou EC e BS, a mistura foi acrescida à cera com

CBZ. A massa foi passada por tamis para obtenção de grânulos, os grânulos foram padronizados e depois comprimidos. Os comprimidos apresentaram boa flutuabilidade.

Gambhire e colaboradores (2007) desenvolveram comprimidos gastrorretensivos flutuantes de diltiazem. Concluíram que o uso de Methocel® K100M (polímero) e BS é muito promissor para alcançar flutuabilidade “in vitro”. A combinação de proporções adequadas de Methocel® K100M e Compritol® 888 (agente lipofílico) levam a uma modulação do perfil de liberação.

Patel e Patel, em 2005, avaliaram “in vitro” um sistema de liberação de fármaco intragástrico flutuante de cefuroxime axetil. O sistema foi desenvolvido com Methocel® K4M, Methocel® K100 LV, lauril sulfato de sódio e BS por compressão direta. Todas as formulações apresentaram boa flutuabilidade. Os pesquisadores concluíram que, o desenvolvimento de sistemas de liberação prolongada para fármacos pouco solúvel com diferentes graus de viscosidade de HPMC a presença de um surfactante é necessária para permitir a molhabilidade das moléculas e garantir uma liberação constante do fármaco.

Shishu e colaboradores (2007) desenvolveram um sistema de liberação gastrorretensivo flutuante para veiculação do 5-fluorouracil (5-FU). As esferas flutuantes foram preparadas dispersando o 5-FU com carbonato de cálcio (agente formador de gás em meio ácido), alginato de sódio e HPMC K15M. Os resultados mostraram que as esferas preparadas tinham excelente flutuabilidade, este efeito foi relacionado ao gás contido na matriz polimérica gerado pelo carbonato de cálcio. As esferas flutuantes de 5-FU foram formuladas para fornecer liberação sustentada de fármacos com vista a proporcionar uma terapêutica eficaz e segura para o tratamento do câncer de estômago com uma dose menor e reduzir, também, a duração da terapia. O estudo “in vivo” usando o sistema desenvolvido por Shishu e colaboradores (2007) confirmaram que a taxa de incidência tumoral e números de tumores por rato foi menor no grupo tratado com as esferas flutuantes de 5-FU do que no grupo tratado com 5-FU de liberação imediata não flutuante.

Sanchez e colaboradores (2008) estudaram os efeitos do BS nas propriedades gastrorretensivos flutuantes de comprimidos de metronidazol. Várias formulações foram estudadas com diferentes concentrações de BS, Methocel® K4M e metronidazol e também de BS, Carbopol® 971P NF e metronidazol, e também, formulações sem BS. Os autores observaram que a substituição de uma determinada quantidade de matriz polimérica por uma matriz hidrofílica com BS, aparentemente reduz a consistência do gel, aumentando a hidratação e o volume, facilitando a erosão da matriz. No início, um aumento da concentração de BS aumenta a expansão da matriz, apesar da redução simultânea da massa polimérica. No

entanto, depois de uma determinada concentração BS, ocorre o oposto: redução da massa polimérica, do efeito da erosão matricial e redução progressiva do volume aparente da hidratação. Esses efeitos foram atribuídos à expansão da matriz, devido à geração de dióxido de carbono e à simultânea redução da massa polimérica.

As matrizes de Carbopol® apresentaram pouca flutuabilidade que foi substancialmente melhorada através da adição de BS. No entanto, esta melhora não foi suficiente para manter a condição flutuante por 8 horas nas matrizes carregadas com proporções elevadas de fármaco (>33%). A flutuabilidade das matrizes de Methocel® foi suficiente para manter a condição flutuante por mais de 8 horas. Esta flutuabilidade foi reforçada pela adição de BS e foi mantida após a adição de cargas de fármaco até 43% do peso total da matriz. A liberação de metronidazol pelas matrizes de Methocel® K4M e Carbopol® foi explicada pelo comportamento inerente de hidratação polimérica, que determina a permeabilidade e a área de superfície matricial disponível para o transporte do fármaco. (SANCHEZ et al., 2008)

O efeito da BS no perfil de liberação matricial foi explicado como um resultado das alterações produzidas no transporte do fármaco e sobre volume de hidratação matricial. O aumento das emissões do gás de dióxido de carbono produz bolhas que obstruem o caminho e difusão do fármaco. No entanto, o aumento de dióxido de carbono expande progressivamente o intumescimento matricial, reduzindo a sua força, e há um aumento da área de superfície externa da matriz disponível para o transporte do fármaco. O aumento da área de superfície e do volume da hidratação aparente predomina sobre a obstrução do caminho de difusão do fármaco, melhorando o seu transporte. Matrizes de Methocel® demonstraram hidratação mais lenta e menor coesão que as matrizes de Carbopol®, por serem mais suscetíveis a alterações após a adição de BS. (SANCHEZ et al., 2008)

### **2.3.2 Sistemas gastrorretensivos flutuantes não-efervescentes**

Nos sistemas farmacêuticos flutuantes não-efervescentes os excipientes mais utilizados são hidrocolóides gelificantes, a celulose fortemente expansível, os polissacarídeos e polímeros formadores de matrizes como o poliácrlato, o polimetacrilato, o policarbonato e o poliestireno. Sheth e Tossounian (1984) lançaram a hipótese de que quando este tipo de dispositivo entra em contato com um meio aquoso, o hidrocolóide sofre um processo de hidratação formando inicialmente um gel na superfície do dispositivo. À medida que ocorre a hidratação o hidrocolóide dá origem a um estrato gelificado. Em consequência da hidratação,

o fármaco dissolve internamente e difunde-se para o exterior, sendo a sua difusão controlada pela camada de hidrocolóide gelificado. O estrato gelificado expande-se em contato com o fluido gástrico após a sua administração por via oral e a sua forma mantém a integridade relativa e uma densidade aparente inferior à unidade. O ar incorporado no polímero expandido confere capacidade de flutuação a este sistema.

Jain e colaboradores (2005) desenvolveram microesferas gastrorretensivas flutuantes de repaglinide com silicato de cálcio (SC). As microesferas foram preparadas usando a técnica de difusão e emulsão do solvente, na qual, o fármaco foi solubilizado em etanol, à solução de etanol com o fármaco foi adicionado o SC (material altamente poroso e de baixa densidade). O fármaco adsorvido pelo SC foi adicionado a uma solução polimérica (Eudragit® S, etanol e diclorometano). A suspensão resultante foi vertida em uma solução de álcool polivinílico 0,75%. As microesferas foram separadas por filtração, secas e submetidas a vários testes, como: caracterização das microesferas; concentração de fármaco; morfológico, flutuabilidade e estudo de dissolução “in vitro”. O método desenvolvido apresentou facilidade na preparação, boa flutuação, encapsulamento eficiente e liberação sustentada do fármaco.

Jain e colaboradores (2006b) desenvolveram grânulos flutuantes de liberação prolongada de ranitidina hidrocloreto (RH) com SC, HPMC K4M e EC. Eles concluíram que o sistema de liberação de fármaco flutuante com SC sugerido, ofereceu a possibilidade de aumentar a biodisponibilidade e controlar a liberação do RH por prolongar o tempo de retenção gástrica da formulação, garantindo a possibilidade da absorção do fármaco no local desejado. Foi realizado também o estudo “in vivo”, que confirmou a capacidade do sistema de modificar o comportamento farmacocinético do RH no sentido pretendido. Os resultados indicaram claramente a liberação prolongada e sustentada do RH pelo sistema proposto.

Jain e colaboradores (2006a) desenvolveram microesferas gastrorretensivas flutuantes de orlistat com SC e Eudragit® S. Os grânulos foram preparados usando a técnica modificada de difusão e emulsão do solvente. O sistema de liberação multiparticulado flutuante foi marcado radioativamente e foi testado “in vivo” por cintilografia. Os resultados indicaram claramente a liberação prolongada e sustentada do orlistat pelo sistema proposto. As microesferas podem ser comprimidas, encapsuladas ou veiculadas em suspensão oral para reconstituição.

Varshosaz e colaboradores (2007) desenvolveram microbalões flutuantes para veiculação de cinarizina. Para o desenvolvimento dos microbalões foram usados como polímeros os Eudragit® S100 e Eudragit® RL pó. Monoestearina foi usada para reforçar a

parede da membrana e álcool polivinílico funcionou como agente dispersante. Etanol, álcool isopropílico e diclorometano foram usados como solventes orgânicos. Os resultados mostraram que formulações contendo dois tipos de Eudragit® liberam 99,1% do fármaco em dez horas e 65% dos microbalões permanecem flutuando após seis horas.

Patel e colaboradores (2007a) desenvolveram grânulos flutuantes de RH com Gelucire® 43/01 (veículo hidrofóbico derivado de misturas de mono, di e triglicerídeos com polietilenoglicol), EC, metilcelulose e HPMC. Concluíram que o Gelucire® 43/01 é um instrumento eficaz para o desenvolvimento de grânulos flutuantes para a veiculação de fármacos altamente solúveis como a RH.

Os sistemas gastrorretensivos flutuantes (SGRF) de liberação modificada, efervescentes e não-efervescentes, apresentam-se como uma aproximação racional à necessidade de modular a liberação de fármacos no trato gastrointestinal. Por outro lado, este tipo de sistema possui algumas desvantagens, não podem ser utilizados no caso de fármacos que possam provocar lesões gástricas (AINEs) ou que se degradem em ambiente ácido. (BARROCAS et al., 2007)

Assim, os SGRF apresentam, no entanto, alguns inconvenientes, tais como a difícil quantificação da eficácia de flutuação no estado de jejum ou no estado alimentado, as grandes diferenças fisiológicas de esvaziamento gástrico evidenciadas entre homens e mulheres, as possíveis influências da ansiedade e a difícil correlação entre flutuação “in vitro” e aumento da permanência gástrica. (ARORA et al., 2005; BARROCAS et al., 2007; SINGH et al., 2000)

## **2.4 Agentes poliméricos**

A palavra polímero origina-se do grego poli (muitos) e mero (unidade de repetição). Assim, um polímero é uma macromolécula composta por até milhares de unidades de repetição, ligadas covalentemente. A unidade básica de um polímero é denominada monômero, que na estrutura representa a unidade de repetição. (CANEVARO JR, 2002)

Os materiais poliméricos apresentam-se atualmente como a maior fonte de matéria-prima para o desenvolvimento de sistemas flutuantes, visto que a maioria possibilita, num único material, a junção de duas características essenciais nestes tipos de dispositivos: capacidade de flutuar e liberar de forma controlada o fármaco. (BARROCAS et al., 2007)

### 2.4.1 Polímeros hidrofílicos derivados da celulose

A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco em determinado tecido ou órgão alvo. Dentro das várias opções, os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer tal função. (LOPES et al., 2005)

Apesar de muitos sistemas poliméricos serem utilizados na preparação de formas farmacêuticas orais de liberação modificada, os polímeros hidrodispersíveis, como os ésteres da celulose são, talvez, o grupo mais frequentemente empregado nestes tipos de formulações. (LOPES et al., 2005)

Boza e colaboradores (1999) desenvolveram e avaliaram matrizes de liberação prolongada de Eudragit® RS-PO e Ethocel® 100 para veiculação de lóbenzarit dissódio, as matrizes apresentaram propriedades adequadas para compressão e a liberação do fármaco foi controlada por processo de difusão.

Monteiro e colaboradores (2007) estudaram o mecanismo de liberação do fármaco e intumescimento de matrizes de carboximetilcelulose e HPMC K15M. Concluíram que, matrizes de HPMC em contato com o fluido de dissolução hidratam lentamente, incham e formam uma espessa camada de gel na superfície do comprimido, responsável por controlar a taxa de liberação do fármaco. Este material polimérico não parece ser afetado pela variação do pH, o que leva a um comportamento independente deste fator.

As matrizes de carboximetilcelulose são caracterizadas por um comportamento diferente em função do pH do fluido de dissolução. Em pH 1 os comprimidos incham, formando uma espécie de ligação química cruzada, aumentam as suas dimensões, mas mantêm a sua forma original. O volume alcançado é mantido até o final do teste de dissolução e o fenômeno de erosão parece não acontecer durante este teste. Isto é uma consequência da alta resistência do gel ao processo de erosão, provavelmente, devido à formação de fortes ligações iônicas cruzadas. O processo de liberação do fármaco é conduzido por simples mecanismo de difusão. Em pH 4,5 e 6,8, os comprimidos atingem a máxima extensão de intumescimento na quarta hora, mas depois seu volume diminui drasticamente, como resultado da erosão. (MONTEIRO et al., 2007)

As matrizes contendo a mistura dos dois polímeros mostram uma tendência semelhante ao intumescimento em pH 4,5 e 6,8, embora tenham diferentes comportamentos em fluidos ácidos. Em pH 1, a infiltração do fluido dissolutor e a camada de gel aumentam

progressivamente durante a realização do teste de dissolução, enquanto que, em tampão acetato pH 4,5 e 6,8, as matrizes de carboximetilcelulose/HPMC, uma vez hidratadas, a espessura da camada de gel na superfície do comprimido se mantém constante entre 7 e 16 horas. Em pH 4,5 estes sistemas mantêm uma taxa de liberação constante do fármaco, combinando, mecanismos de difusão e erosão e, além disso, em pH 6,8 a taxa de liberação do fármaco é mais lenta caracterizado por um bom perfil linear de liberação do fármaco. (MONTEIRO et al., 2007)

CONTI e colaboradores (2007) desenvolveram comprimidos matriciais preparados com HPMC K100 e pectina cítrica contendo quercetina para liberação cólon específica. Os resultados demonstraram que os sistemas matriciais utilizando misturas de diferentes polímeros foram capazes de modular a liberação cólon específica de quercetina. A liberação dos flavonóides foi diminuída com o aumento da quantidade de HPMC presente nas formulações. As formulações foram capazes de resistir à liberação da quercetina por aproximadamente 4 horas, permitindo que o fármaco alcançasse o local de ação na concentração desejada, propriedade atribuída à pectina que é hidrolisada na região colônica.

Os derivados da celulose apresentam ampla aplicação na indústria farmacêutica, como aglutinantes, no revestimento de comprimidos e, mais recentemente, como agentes moduladores da liberação na preparação de comprimidos de liberação prolongada. (CONTI et al., 2007; EYJOLFSSON, 1999; GAO et al., 1996; MONTEIRO et al., 2007; PHAM; LEE, 1994)

HPMC é um dos derivados da celulose mais usados como agente retardante da liberação de fármacos, em formulações orais. Esta ampla utilização de matrizes de HPMC deve-se à existência de grande variedade deste polímero, que se classifica de acordo com a sua viscosidade e a proporção entre os grupos substituintes (grupos metoxila de hidroxipropila). O grau de hidratação deste polímero hidrossolúvel depende das características físico-químicas, como a massa molecular, o grau de substituição e a viscosidade. (LOPES et al., 2005)

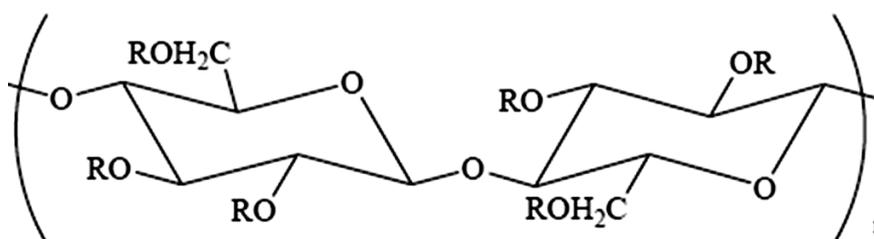
## **2.5 Hidroxipropilmetilcelulose**

A celulose é formada por unidades D-glicopiranosídeos unidas por ligações 1→4 numa cadeia longa e não ramificada. As ligações na celulose são do tipo β-glicosídicas, as quais levam a formação de uma cadeia linear (SOLOMONS; FRYHLE, 2000). Os três grupos hidroxilas da celulose formam fortes ligações secundárias entre as cadeias, impedindo sua

fusão (CANEVARO JR, 2002). Devido à sua infusibilidade e insolubilidade, a celulose é geralmente convertida em derivados para torná-la mais processável. O número médio de hidroxilas que são substituídas em um determinado produto é conhecido como grau de substituição. Todos os importantes derivados da celulose são produtos da reação de um ou mais dos três grupos hidroxilas que estão presentes em cada unidade glicopiranosídeo. (CHANDRA; RUSTGI, 1998)

A HPMC, Figura 2, é um propilenoglicol éter de metilcelulose onde os hidrogênios e grupos hidroxilas da celulose foram parcialmente substituídos por alquil ou por grupos alquil substituídos para modificar as características da celulose nativa (PEKEL et al., 2004; USP, 2007). Seu uso como matriz para liberação prolongada de fármacos tem atraído considerável atenção devido à possibilidade em formar gel em meio aquoso, por não ser tóxica e pela capacidade em acomodar elevadas quantidades de fármacos. (GAMBHIRE et al., 2007; HAMDANI et al., 2006; JAIN et al., 2006; LI et al., 2002; PATEL; PATEL 2005; PATEL et al., 2007; SANCHEZ et al., 2008; VUEBA et al., 2004)

A diferença na massa molar, substituição química (proporção dos substituintes  $-OCH_3$  (metóxi) e  $-OCH_2CH(OH)CH_3$  (hidroxipropil)) e tamanho da partícula, permitem a seleção do HPMC para muitas propriedades desejadas numa matriz de liberação de fármacos. (GUSTAFSSON et al., 1999)



**Figura 2:** Estrutura molecular da hidroxipropilmetilcelulose; (R) grupo substituinte ( $-CH_2CH(OH)CH_3$ ,  $-CH_3$  ou  $-H$ )  
 Fonte: ZACCARON, 2005.

Uma das características mais importantes deste polímero hidrofílico, no que se refere à sua aplicação em sistemas de liberação modificada, é a capacidade de intumescimento/relaxamento, a qual exerce efeito pronunciado na cinética de liberação do fármaco incorporado. A sua popularidade deve-se, também, a outras características, como a natureza não-tóxica e não-iônica do polímero, não apresentando problemas de compatibilidade, a capacidade de incorporar elevadas quantidades de substâncias ativas, a simplicidade, a rapidez e a economia da tecnologia associada à sua preparação e à

possibilidade de fabricação de comprimidos matriciais por compressão direta, apresentando boas características de compressão sem necessidade de etapa prévia de granulação. (CONTI et al., 2007; DAVIS, 1988; FEELY; SKOUG et al., 1993; MONTEIRO et al., 2007; MORITA et al., 2003; PHAM; LEE, 1994; RODRIGUEZ et al. 2000; TAHARA et al., 1996; WAN et al., 1991)

A hidratação da HPMC não é afetada pela variação natural do pH ao longo do trato gastrointestinal (MONTEIRO et al., 2007). Dos vários tipos de HPMC, os mais utilizados, para preparar sistemas matriciais de intumescimento são os que apresentam um grau de viscosidade elevado (LOPES et al., 2005) – HPMC 2208, HPMC 2906 e HPMC 2910, de acordo com as especificações da USP, (2007), USP, (2008) e Farmacopéia Britânica, (2009) escritas na Tabela 1.

**Tabela 1:** Percentual de substituição dos grupamentos químicos metoxil e hidroxipropil nas moléculas de Hidroxipropilmetilcelulose

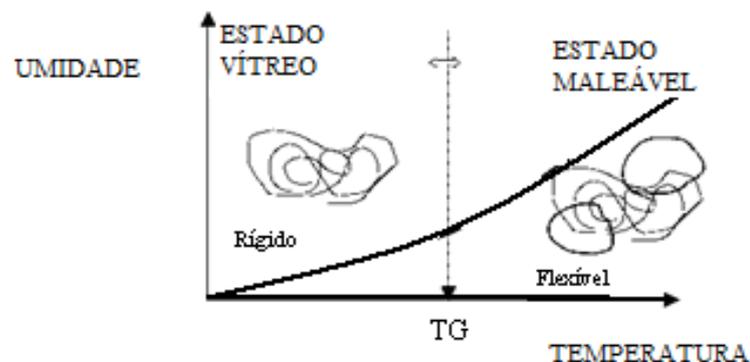
Tipo de substituição*	Metoxil (%)		Hidroxipropil (%)	
	Min.	Max.	Min.	Max.
1828	16,5	20,0	23,0	32,0
2208	19,0	24,0	4,0	12,0
2906	27,0	30,0	4,0	7,5
2910	28,0	30,0	7,0	12,0

\*Os dois primeiros dígitos do número do tipo de substituição referem-se às porcentagens aproximadas do grupo metoxil ( $\text{OCH}_3$ ) os dois últimos dígitos referem-se às porcentagens aproximadas do grupo hidroxipropil ( $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ).

Fonte: USP, 2007

Em geral, a liberação dos fármacos incorporados em sistemas constituídos por polímeros hidrofílicos baseia-se na transição do estado vítreo (“glassy”) para o estado flexível (“rubbery”), resultante da penetração da água na matriz (COLOMBO et al., 1996; JUANG; STOREY, 2003). Um polímero consoante à temperatura a que está submetido, apresenta-se no estado vítreo ou no estado flexível. A temperatura de transição vítrea dos polímeros hidrofílicos é influenciada por vários fatores, dos quais se destaca a presença de líquidos plastificantes. As moléculas desses líquidos são, normalmente, de dimensões reduzidas e ficam retidas entre as cadeias poliméricas, afastando-as uma das outras, o que reduz as forças de atração intermoleculares polímero-polímero, aumentando a mobilidade das cadeias. Assim, quando um sistema matricial que contém um polímero de intumescimento e entra em contato com água, a umidade é considerada um plastificante. Neste caso, ocorre mudança do estado vítreo, estado configuracional altamente emaranhado, para um estado maleável, o que está associado com o processo de intumescimento/relaxamento (Figura 3). A temperatura de transição vítrea varia de polímero para polímero (COSTA; SOUSA LOBO, 1999) e depende da temperatura e das interações termodinâmicas do sistema polímero-água. (COLOMBO et al., 2000)

As propriedades da HPMC favorecem a retenção dos gases gerados nos SGRFs. A associação destas características é o que permite a formulação de SGRFs de liberação prolongada. (GAMBHIRE et al., 2007; HAMDANI et al., 2006; KAKUMANU et al., 2008; LI et al., 2002; PATEL; PATEL et al., 2005; PATEL et al., 2007; SANCHEZ et al., 2008 SHISHU et al., 2007)



**Figura 3:** Temperatura de transição vítrea - do estado vítreo para o estado flexível.  
Fonte: LOPES et al., 2005

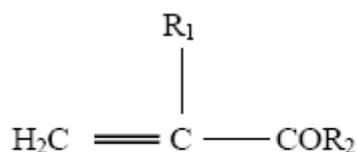
## 2.6 Derivados acrílicos e metacrílicos

O emprego de polímeros acrílicos e metacrílicos na área farmacêutica vêm sendo difundido, principalmente, devido à grande quantidade de copolímeros que podem ser obtidos através de diferentes combinações de monômeros e comonômeros, originando derivados com propriedades bem distintas. Devido à sua natureza multifuncional, biocompatibilidade, formadores de filmes e outras propriedades intrínsecas exclusivas, os polímeros acrílicos compõem um importante grupo de excipientes farmacêuticos. (DITTGEN et al., 1997; KHAN; REDDY, 1997)

As características variadas destes polímeros podem estar relacionadas, dentre outros fatores, às diferentes propriedades químicas dos grupos funcionais ligados à cadeia carbônica principal do polímero. (DITTGEN et al., 1997; KHAN; REDDY, 1997)

Os acrilatos e os metacrilatos diferenciam-se pela substituição do hidrogênio do primeiro carbono, por um grupo metila, no segundo carbono. A ausência de grupamentos metila, que conferem características hidrofóbicas nos derivados acrílicos, resulta em maior reatividade e hidrofílicidade quando comparados aos derivados metacrílicos.

A Figura 4 relaciona a estrutura química da unidade básica de polímeros derivados acrílicos e metacrílicos e o Quadro 1 os seus principais substituintes. Devido à presença do grupo metil no ácido metacrílico, este é um ácido fraco (pKa 4,66), insolúvel em água, com exceção daqueles carboxilados que são solúveis em pH neutro ou alcalino. Os grupos ésteres presentes nos ésteres polimetacrílicos são estáveis ao ataque hidrolítico por ácido ou base diluídas. (DITTGEN et al., 1997)



**Figura 4:** Estrutura molecular dos derivados acrílicos e metacrílicos.  
Fonte: VILLANOVA, 2001.

Nome químico	*R1	*R2
Ácido Acrílico	H	OH
Ácido Metacrílico	CH <sub>3</sub>	OH
Metilacrilato	H	O - CH <sub>3</sub>
Metilmetacrilato	CH <sub>3</sub>	O - CH <sub>3</sub>
Butilcianoacrilato	CN	O - C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
Butilmetacrilato	CH <sub>3</sub>	O - C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
N,N-dimetilaminoetil-metacrilato	CH <sub>3</sub>	O - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
Etilacrilato	H	O - C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Hidroxietilmetacrilato	CH <sub>3</sub>	O - (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - OH
Acrilamida	H	NH <sub>2</sub>

\*R-grupo substituinte.

**Quadro 1:** Grupos substituintes e nomes químicos de alguns derivados poliméricos acrílicos e metacrílicos  
Adaptado de ROWE et al., 2003

Polímeros específicos derivados do metacrilato, denominados comercialmente de Eudragit®, têm sido desenvolvidos para serem empregados em diferentes etapas da obtenção de formas farmacêuticas destinadas à administração oral, trazendo inúmeras vantagens, devendo ser destacadas: (a) o revestimento de formulações orais sólidas convencionais como cápsulas, comprimidos e grânulos para a obtenção de formas farmacêuticas de liberação retardada; (b) preparação de pellets; (c) obtenção de comprimidos de liberação sustentada controlada por matrizes.

Khan e colaboradores (2000) desenvolveram comprimidos de liberação pH dependente usando copolímeros do ácido metacrilato, combinando Eudragit® L100 (EL100) e Eudragit® S100, para veiculação da mesalazina.

Satturwar e colaboradores (2002) desenvolveram um método para preparação de microcápsulas com Eudragit® RL, usando a técnica da evaporação do solvente.

Kim e colaboradores (2002) prepararam e caracterizaram microesferas de Eudragit® RL pó e Eudragit® RS pó, pela técnica da evaporação do solvente.

Wu e MacGinity (2003) avaliaram a influência de um polímero entérico na taxa de liberação da teofilina. Para a avaliação foram preparados pellets de teofilina e os pellets foram revestidos com Eudragit® RS 30D (ERS 30D), Eudragit® L100-55 e Eudragit® RD 100 em diferentes proporções.

Em 2003, Zheng e MacGinity avaliaram a influencia do revestimento de pellets de fenilpropanolamina com diferentes proporções de Eudragit® NE 30D e Eudragit® L 30D-55.

Mais recentemente, Obeidat e Prince (2005) prepararam e avaliaram microesferas de acetobutirato de celulose e Eudragit RL 100 e propiltiouracil, usando a técnica da emulsão e evaporação do solvente.

Ojoe e colaboradores (2005) formularam e avaliaram comprimidos de liberação prolongada de teofilina, usando ERS 30D e Eudragit® NE 30D.

Alguns dos polímeros acrílicos encontram-se descritos em Farmacopéias, subdivididos em tipos A, B e C. A classificação de alguns destes polímeros, bem como suas características de solubilidade e permeabilidade podem ser observadas no Quadro 2.

Nome Comercial	Tipo	Características de solubilidade e permeabilidade	Plastificante recomendado
Eudragit® E	Copolímero aminoalquil metacrilato	Solúvel em suco gástrico até pH 5,0. Em pH > 5,0 intumescem e tornam-se permeáveis	Não é necessário
Eudragit® L100	Copolímeros do ácido metacrílico Tipo A	Solúveis nos fluidos intestinais em pH > 6,0	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Eudragit® L100-55 Eudragit® L30D	Copolímero do ácido metacrilato Tipo C	Solúveis nos fluidos intestinais em valores de pH a partir de 5,5	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Eudragit® S	Copolímero do ácido metacrílico Tipo B	Solúvel em pH acima de 7,0	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Eudragit® RL	Copolímero metacrilato de amônio Tipo A	Filmes de alta permeabilidade	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Eudragit® RS	Copolímero metacrilato de amônio Tipo B	Filmes de baixa permeabilidade, Solúvel em pH > 6,0	Trietilcitrato e polietilenoglicol
Eudragit® NE	Dispersão polimérica	Filmes de média permeabilidade	Não é necessário

**Quadro 2:** Características dos principais tipos de Eudragit® disponíveis comercialmente

Fonte: BAUER et al., 1998; ROWE et al., 2003; USP, 2007; FARMACOPÉIA BRITÂNICA, 2009.

Com base nas suas propriedades físico-químicas, no objetivo farmacotécnico a ser alcançado e na técnica a ser empregada no processo produtivo da preparação farmacêutica, diferentes tipos de Eudragit® podem ser escolhidos. O Eudragit® E pode ser empregado em revestimentos que requerem desagregação rápida, para mascarar sabor e odor desagradáveis, na proteção do pó contra abrasão e para incorporar pigmentos coloridos ou não. O Eudragit® L pode ser utilizado na preparação de revestimentos resistentes ao suco gástrico, na obtenção de comprimidos destinados a dissolverem-se na boca ou, ainda, para recobrir preparações que estarão sujeitas a climas tropicais. O Eudragit® S é destinado à preparação de revestimentos

resistentes ao suco gástrico sendo retardante da liberação e dependentes do pH. O Eudragit® RL pode ser usado na preparação de formas farmacêuticas que necessitem de liberação retardada (retard) do fármaco, independente do pH do trato gastrointestinal (TGI) ou na preparação de revestimentos de rápida desagregação. Os tipos RS e NE são também empregados em formulações retard pH independentes, sendo que, o NE pode ser usado como substância formadora de matrizes estruturais para liberação prolongada do fármaco e, também, como aditivo de outras dispersões contendo Eudragit®. (FELTON et al., 1995; GUPTA et al., 2001; KAKUMANU et al., 2008; KHAN et al., 2000; KIM et al., 2002; MACGINITY, 2003; OBEIDAT; PRINCE, 2005; OJOE et al., 2005; SATTURWAR et al., 2002; WU; ZHENG; MACGINITY, 2003)

O Eudragit® L e S são polímeros aniônicos baseados, respectivamente, no ácido metacrílico e no ácido metilmetacrílico. Enquanto o L apresenta cerca de 50% de grupamentos carboxila livres o Eudragit® S possui 30%. Devido às diferenças dos grupos carboxilas, estes diferentes polímeros dissolvem-se em valores de pH que variam de 5,5 até 7,5, sendo adequados para manufatura de matrizes erodíveis. (LEOPOLD, 1999; ROHM PHARMA, 2003b)

Kakumanu e colaboradores (2008) desenvolveram grânulos gastrorretensivos flutuantes de cefpodoxine proxetil, usando Eudragit® S100 como polímero, BS como agente gerador de gás. Os componentes foram misturados geometricamente e os grânulos foram obtidos por granulação seca. Os resultados estabeleceram a eficiência do sistema gastrorretensivo, como é conveniente a produção comercial e administração ao paciente.

## **2.7 Plastificantes**

Os plastificantes são normalmente líquidos de alto ponto de ebulição, poliméricos, ou de baixo peso molecular que interagem com os polímeros filmógenos, alterando propriedades físicas e mecânicas pelo aumento da mobilidade das cadeias poliméricas. Melhora a formação do filme, facilitando a distribuição no substrato e aumentando a flexibilidade com redução da quebra do filme durante e após o processo de revestimento. O uso de um plastificante reduz a temperatura de transição vítrea facilitando a transição para o estado flexível. Dentre os diversos plastificantes empregados em preparações farmacêuticas cita-se: (BAUER et al., 1998; THOMA; BETCHOLD, 1992)

- (a) os ésteres alquílicos dos ácidos cítrico, tartáricos e sebáico, tais como o sebaçoato de dietila, o citrato de trietila, o citrato de tributila, o citrato de acetiltrieta e o citrato de acetiltributila;
- (b) ésteres do ácido ftálico como o ftalato de dimetila, o ftalato de dietila, o ftalato de dibutila, o ftalato de dioctila e etil glicolatos de etilftaloíla e butilftaloíla;
- (c) ésteres do glicerol, tais como os glicerídeos de ácidos graxos acetilados, o diacetato de glicerol e o triacetato de glicerol;
- (d) alcoóis superiores como o glicerol e o propilenoglicol;
- (e) poliéteres, tais como os polietilenoglicóis e os copolímeros de polioximetileno-polioxipropileno;
- (f) surfactantes, tais como o estearato de PEG-400, o monooleato de PEG sorbitano e o monooleato de sorbitano;
- (g) óleos fixos, tais como o óleo de rícino e o óleo de gergelim.

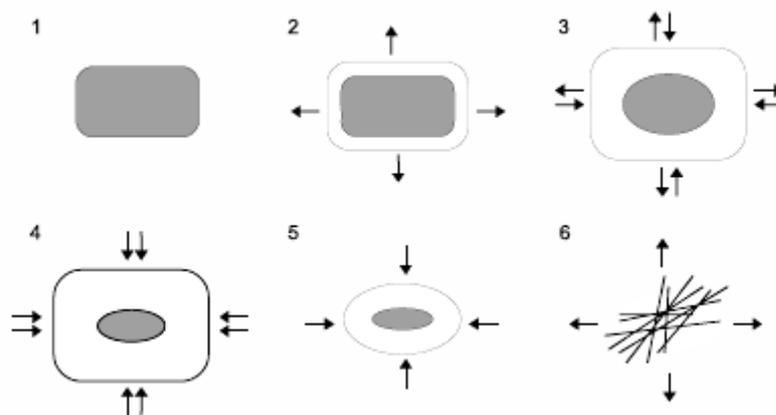
O plastificante utilizado deve ser apropriado ao sistema polimérico empregado.

## **2.8 Mecanismos de liberação dos fármacos a partir de matrizes hidrofílicas em sistemas gastrorretensivos**

A HPMC é um polímero hidrofílico linear e os estudos realizados demonstram que os seus efeitos se manifestam principalmente pela sua capacidade de, após hidratação, intumescer e formar uma camada gelatinosa à superfície do comprimido. Esta funciona como barreira à rápida liberação do fármaco, controlando quer a penetração de água quer a velocidade de liberação da substância ativa (COLOMBO et al., 2000). A velocidade de penetração da água no sistema matricial condiciona o modo de liberação do fármaco. Em concentrações muito elevadas, as cadeias lineares da HPMC formam um emaranhado, originando uma camada gelatinosa bastante consistente. Em concentrações muito baixas, estes géis celulósicos apresentam viscosidade muito baixa, permitindo a liberação quase imediata dos fármacos.

A velocidade de liberação do fármaco, no caso de comprimidos matriciais constituídos à base de polímeros hidrofílicos, é condicionada por um ou mais dos seguintes mecanismos (RANGARAO; DEVI, 1988): (a) Transporte do meio de dissolução para a matriz polimérica; (b) Intumescimento do polímero com formação de uma camada de gel; (c) Difusão do fármaco através da camada de polímero intumescido; (d) Erosão do polímero intumescido.

A etapa de liberação dos fármacos a partir de sistemas farmacêuticos de matriz hidrofílica envolve as várias fases representadas na Figura 5. Segundo Lopes e colaboradores (2005), numa primeira fase, as matrizes hidrofílicas (1), quando em contato com o meio de dissolução ou com o fluido aquoso gastrointestinal, absorvem água, sobretudo através dos poros do sistema matricial. Após a hidratação do sistema, com conseqüente liberação imediata do fármaco existente à superfície do comprimido, ocorre o intumescimento/relaxamento das cadeias poliméricas, e forma-se uma camada gelatinosa de polímero à volta do núcleo seco do comprimido (2). A água continua a penetrar na matriz, mas agora sobretudo através da camada gelificada, que, lentamente, se vai formando. À medida que o núcleo seco fica hidratado, a camada exterior gelificada sofre erosão. Estes dois fenômenos ocorrem simultaneamente e o sistema matricial mantém um volume mais constante (3 e 4). Quando a penetração da água na matriz gelificada excede um valor crítico de concentração (concentração na qual as interações entre a água e o polímero aumentam com conseqüente redução das interações polímero-polímero), as cadeias poliméricas começam a se separar, alargando os espaços onde a difusão do fármaco ocorre. Nesta fase, a taxa de hidratação diminui relativamente à taxa de erosão (5). As cadeias poliméricas dispersam-se na camada mais externa, resultando em aumento da taxa de erosão. Em consequência do aumento da distância entre as cadeias poliméricas, estas deixam de estar interligadas entre si, separando-se com subseqüente desintegração total do sistema (6).



**Figura 5:** Alterações observadas nos sistemas matriciais hidrofílicos que intumescem e sofrem erosão: (1) matriz no estado seco; (2) início da hidratação e intumescimento da matriz; (3 e 4) aumento da hidratação e intumescimento da matriz, diminuição do núcleo seco e início da erosão das cadeias poliméricas; (5) aumento da erosão das cadeias poliméricas; (6) separação das cadeias poliméricas com liberação rápida do fármaco restante.

Fonte: LOPES et al., 2005

Fármacos veiculados em sistemas de liberação prolongada, ao saírem do estômago através do esvaziamento gástrico estão sujeitos às variações de pH que ocorrem ao longo do trato gastrintestinal (TGI). As alterações de pH podem comprometer a absorção do fármaco e também diminuir a estabilidade dos mesmos, principalmente no caso de fármacos que são absorvidos no estômago ou na parte proximal do intestino, e/ou que são estáveis em pH ácido.

O desenvolvimento de um SGRF de liberação prolongada através de matrizes hidrofílicas garante a estabilidade e absorção uniforme do fármaco. A simplicidade na produção, a rentabilidade e o risco reduzido de toxicidade tornam os SGRFs de liberação prolongada através de matrizes hidrofílicas interessantes economicamente e do ponto de vista de processo. É uma alternativa promissora com vista a proporcionar uma terapêutica segura e eficaz.

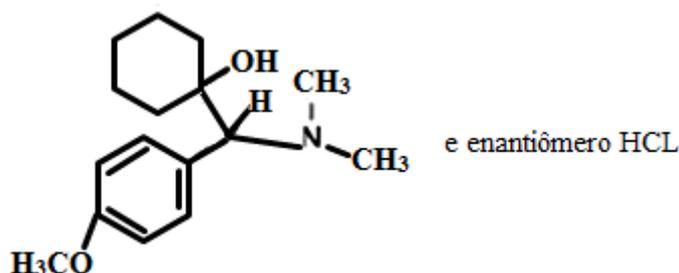
## 2.9 Cloridrato de venlafaxina

Cloridrato de venlafaxina (VLF) (1-[2-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil) etil] ciclohexanol hidrocloridrato (Figura 6), um antidepressivo de terceira geração, é um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (ANDREWS et al., 1996; FARMACOPÉIA BRITÂNICA, 2009; HASKINS et al., 1985; MARTINDALE, 2002; OLVER et al., 2001; SCWEITZER et al., 1991). A molécula de VLF possui um átomo de carbono assimétrico e, conseqüentemente, apresenta estereoisomerismo. A (-) venlafaxina inibiu “in vitro” a recaptação da noradrenalina e da serotonina, ao passo que o (+) enantiômero inibiu primariamente a recaptação de serotonina (MUTH et al., 1986). VLF é rapidamente absorvido e metabolizado no fígado em seu metabólito ativo, 0-desmetilvenlafaxina (ELLINGROD et al., 1994). VLF é altamente solúvel, com solubilidade superior a 572mg/mL em água (USPTO – 20090081286). Aproximadamente 92% da dose oral é absorvida pelo trato gastrintestinal. No entanto, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, apenas 12,6% é disponível na circulação sistêmica (TROY et al., 1997). A biodisponibilidade do VLF não difere significativamente entre um comprimido e uma solução oral baseando-se em concentrações plasmáticas máximas. (ANDREWS et al., 1996)

A dose terapêutica varia entre 75mg até a dose máxima de 375mg ao dia. A concentração máxima plasmática do VLF e do O-desmetilvenlafaxina é atingida em cerca de 2 e 4 horas após a administração oral, respectivamente. A ligação com proteínas do VLF e O-desmetilvenlafaxina é baixa. A eliminação média, meia vida do VLF e O-desmetilvenlafaxina

é cerca de 5 e 11 horas, respectivamente. VLF é excretado predominantemente na urina, principalmente na forma de metabólitos, livre ou na forma conjugada, cerca de 2% é excretada nas fezes. (MARTINDALE, 2002)

Troy e colaboradores (1997) estudaram a farmacocinética e a biodisponibilidade do VLF administrada por via or. Concluíram que 92% da dose do VLF é absorvido após doses únicas orais de liberação imediata. A biodisponibilidade absoluta é de 40% a 45% devido ao metabolismo pré-sistêmico. Em estudos de dose única com 25 a 150mg de VLF de liberação imediata, as concentrações plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) médias variam de 37 a 163 ng/mL, respectivamente, e são alcançadas em 2,1 a 2,4 horas (T<sub>máx</sub>).



**Figura 6:** Estrutura molecular do cloridrato de venlafaxina.  
Fonte: FARMACOPEIA BRITÂNICA, 2009.

O VLF administrado em formas farmacêuticas de liberação convencional apresenta vários efeitos colaterais como náusea, cefaléia, insônia, sonolência, boca seca, vertigens, astenia, sudorese e nervosismo. Hipotensão ortostática tem sido vista ocasionalmente. Outros efeitos colaterais incluem anorexia, dispepsia, dor abdominal, ansiedade, disfunção sexual, distúrbios visuais, vasodilatação, vômito, tremor, parestesia, frio, palpitações, ganho de peso e agitação. (MARTINDALE, 2002; LECRUBIER et al., 1997)

Em um estudo comparando a eficácia e a tolerabilidade do VLF de liberação estendida e a paroxetina no tratamento de pacientes com desordem da ansiedade generalizada (DAG), Tae-Suk e colaboradores (2006), verificaram que ambos os tratamentos são efetivos para DAG e os pacientes não reportaram sérios efeitos colaterais. Os tratamentos foram geralmente bem tolerados, os efeitos colaterais mais comuns foram tontura, sudorese, náuseas e cefaléia, para o grupo tratado com VLF. No grupo tratado com paroxetina os efeitos colaterais foram: sonolência, constipação e náuseas. Apenas 14,3% do grupo tratado com VLF, interromperam o tratamento por desconforto gástrico, e 12% do grupo tratado com paroxetina interromperam o tratamento por sonolência.

Vários estudos sugerem que fármacos antidepressivos que combinam um mecanismo de ação serotoninérgico e noradrenérgico são mais efetivos que os ISRSs (inibidores seletivos da recaptação de serotonina) no tratamento da desordem da depressão maior (PAPAKOSTAS et al., 2007). Alguns estudos demonstram que a dupla seletividade do VLF é dose dependente (BÉÏQUE et al., 1998; BOLDEN-WATSON; BYMASTER et al., 2001; RICHELSON, 1993; OWENS et al., 1997). Gould e colaboradores (2006), contrariamente a outros autores, observaram que o efeito do VLF não depende da redução dos locais de liberação da serotonina e norepinefrina. Em um estudo sobre a padronização de uma nova geração de fármacos antidepressivos, o autor concluiu que a dupla ação dos fármacos IRSNs parece ofertar eficácia equivalente aos antidepressivos tricíclicos, mas sem incluir os tradicionais efeitos colaterais anticolinérgicos e cardiovasculares. (PINDER, 1997)

Lecrubier e colaboradores (1997) fundamentaram a eficácia do VLF na doença depressiva. A investigação foi uma prospectiva randomizada, duplo-cego, comparando imipramina, VLF e placebo, em grupos paralelos ambulatoriais com depressão menor, intermediária ou maior definidos pelo Reseach Diagnostic Criteria (RDC). As terapias foram pontuadas pelo critério Raskin Three Areas Scale (RTAS). Os resultados mostraram que a maioria (79%) dos 229 pacientes, cumpriu o RDC para depressão maior, a depressão menor foi diagnosticada em 14% dos casos, e a depressão intermediária em 7% dos casos. Neste estudo, ficou demonstrado que o tratamento com VLF apresentou benefícios significativos em aliviar depressão e ansiedade. VLF promoveu uma melhora significativa nas habilidades funcionais e no estilo de vida dos pacientes, incluindo atividades sociais e de lazer, em comparação com o grupo tratado com imipramina e placebo.

A depressão é um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo contemporâneo e está associado com um alto custo sócio-econômico. Em um trabalho realizado nos Estados Unidos, foi descrito um custo total de 831 bilhões de dólares por ano em 2000, dos quais 31% eram custos referentes a medicamentos, 7% eram custos referentes à mortalidade (relatos de suicídio) e 62% eram custos referentes à perda da produtividade no trabalho. A prevalência geral foi estimada em 18,1 milhões de casos, e a prevalência de tratamento foi estimada em 7,9 milhões de pacientes no ano de 2000. (GREENBERG et al., 2003)

Do ponto de vista sócio-econômico é importante levar em consideração a remissão total da doença e o risco de recorrência (SOBOCKI et al., 2008). Uma das metas importantes do tratamento da depressão seria evitar a recorrência da doença. Este contexto é oportuno para fazer uma pequena discussão entre remissão, recaída e recorrência. Remissão efetiva é medida

pelo grau que o paciente é assintomático, não tem mais que mínimos sintomas. Recaída ocorre se os sintomas depressivos retornam relativamente rápido após uma remissão inicial de um episódio depressivo. Se o paciente tem estado de remissão completa por um longo período suficiente para qualificar como recuperado, e os sintomas depressivos então retornam, isto é uma recorrência. (KAMLET et al., 1995)

Conseqüentemente, o tratamento pode ser dividido em três estágios: fase de tratamento agudo, prevenção da recaída pela continuação da terapia e prevenção da recorrência pela manutenção da terapia (GEDDES et al., 2003). Nos casos em que a depressão resulta em desordem afetiva também há necessidade de tratamento prolongado, para uma cura efetiva. (FRANK et al., 1991; MULLER et al., 1999; NICRENER et al., 2003; PAYKEL, 2001; VOS et al., 2004)

Sobocki e colaboradores (2008) conduziram um estudo avaliando custo-efetividade do tratamento de manutenção com VLF em pacientes com desordem depressiva maior recorrente, foram reportados custos referentes à perspectiva social e perspectiva da saúde. Os custos incluem o total gasto para os cuidados da saúde, perdas na produtividade por causa da ausência no trabalho. Foram avaliados dados sobre a qualidade de vida, medidos com o modelo Quality-Adjusted Life-Years (QALYs) e o Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). Os resultados mostraram que há benefícios clínicos com o tratamento de manutenção em depressão recorrente com um aumento no ICER e QALYs e também que o tratamento de manutenção com VLF apresenta economia de custos.

Fármacos que são rapidamente absorvidos pelo TGI, têm meia-vida curta e sofrem metabolismo de 1ª passagem, como é o caso do VLF, são candidatos em potencial para serem veiculados em sistemas de liberação prolongada. A escolha do SGRF de liberação prolongada para veiculação do VLF tem como finalidade proporcionar a diminuição dos efeitos colaterais, diminuição da dose terapêutica diária, desenvolver um sistema economicamente viável, e com isso promover maior adesão do paciente ao tratamento antidepressivo.

### 3 OBJETIVOS GERAIS

Desenvolver e avaliar sistemas gastrorretensivos, flutuantes, de liberação modificada para a veiculação de cloridrato de venlafaxina.

#### 3.1 Objetivos específicos

- ✓ Preparar grânulos gastrorretensivos flutuantes
- ✓ Avaliar a uniformidade granulométrica e as características estruturais dos grânulos gastrorretensivos flutuantes;
- ✓ Avaliar a taxa de carregamento dos grânulos gastrorretensivos flutuantes;
- ✓ Avaliar a estabilidade físico-química do cloridrato de venlafaxina nos grânulos gastrorretensivos flutuantes;
- ✓ Avaliar o perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos grânulos flutuantes;
- ✓ Preparar e avaliar comprimidos gastrorretensivos, flutuantes, de liberação modificada de cloridrato de venlafaxina, a partir dos grânulos gastrorretensivos flutuantes;
- ✓ Avaliar o comportamento de flutuação e o grau de intumescimento dos comprimidos gastrorretensivos flutuantes;
- ✓ Avaliar o perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos comprimidos gastrorretensivos flutuantes.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Matérias-primas

- ✓ Cloridrato de venlafaxina lote VLF/0808B/0015#2 (pureza 99,3%) foi adquirida da Distribuidora Deg Importação de Produtos Químicos Ltda.
- ✓ Eudragit® RS 30D, Eudragit® NM 30D, Eudragit® L100 e trietilcitrate foi cedido gentilmente pela Almapal.
- ✓ Lactose foi adquirida da Henrifarma
- ✓ Bicarbonato de Sódio foi adquirido da Henrifarma
- ✓ Hidroxipropilmetilcelulose E50 lote 200508037 (2807) foi adquirida da Genix Indústria Farmacêutica Ltda.
- ✓ Hidroxipropilmetilcelulose K4M (2308) foi cedida gentilmente pela Colorcon
- ✓ Produto industrializado do cloridrato de venlafaxina 37,5mg lote 152417.
- ✓ Ácido Clorídrico (HCl) adquirido da Synth

### 4.2 Equipamentos

- ✓ Agitador Magnético (Nova Ética®, 114)
- ✓ Balança Analítica (Marte®, AL 500)
- ✓ Banho de Ultrassom (Unique®, Ultra Cleaner)
- ✓ Calorímetro Exploratório Diferencial (Shimadzu®, DSC-50)
- ✓ Detector de radiação (Camberra, Cristal cintilador de NaI-Tl)
- ✓ Difrátômetro de RX (Siemens, D5000)
- ✓ Dissolutor (American LAL, AL 1000)
- ✓ Durômetro (Nova Ética)
- ✓ Espectrofotômetro UV-Visível c/ varredura (Femto, 800X1)
- ✓ Infravermelho com transformada de Fourier (Shimadzu®, 8300)
- ✓ Máquina de Compressão (Lawes de 10 estações)
- ✓ Microscópio Eletrônico de Varredura (SEM, Shimadzu, SSX-550)
- ✓ Microscópio Óptico (Zeiss, Axioztr plus)
- ✓ Peagômetro (Geaka)
- ✓ Picnômetro a gás (AccuPyc 1330, Micromeritics)

- ✓ Fonte de raios  $\gamma$  (Amerchan, Amerício-245)
- ✓ Tamis malha 0,250mm, 1,0mm, 2,0mm, 3,35mm

### **4.3 Métodos**

#### **4.3.1 Método espectrofotométrico para determinação da curva analítica do cloridrato de venlafaxina**

A curva analítica foi construída a partir da diluição de 125mg de VLF em 25mL de HCl 0,1M. Desta solução foram preparadas diluições correspondentes às concentrações de 25, 50, 100, 150 e 200 $\mu$ g/mL. As soluções foram filtradas e as leituras foram feitas por espectrofotometria em 274nm. As análises foram feitas em triplicatas.

#### **4.3.2 Determinação do pH e cálculo da proporção de moléculas ionizadas e não ionizadas**

A determinação do pH se deu pela diluição 1:10 do VLF em água purificada e leitura em peagômetro. O cálculo da proporção de moléculas ionizadas e não ionizadas foi realizado através da equação 1. O valor do pKa (9,4) foi encontrado na literatura. (USPTO – 20090081286)

$$\text{pH} - \text{pKa} = \log \frac{[I^-]}{[NI]} \quad (\text{eq. 1})$$

onde; I- é o número de moléculas ionizadas; NI é o número de moléculas não ionizadas

#### **4.3.3 Preparação dos grânulos gastrorretensivos flutuantes**

A Tabela 2 apresenta as formulações utilizadas para preparação dos grânulos gastrorretensivos flutuantes.

**Tabela 2:** Descrição qualitativa e quantitativa dos componentes das formulações dos grânulos gastroretentivos flutuantes

Formulações	VLF (%)	ERS 30D (%)	ENM 30D (%)	EL100 (%)	BS (%)	TEC (%)	Lactose (%)	HPMC E50 (%)	HPMC K4M (%)
F1	47,85	4,30	—	—	47,85	—	—	—	—
F2	47,85	—	4,30	—	47,85	—	—	—	—
F3	47,85	2,15	2,15	—	47,85	—	—	—	—
F4	82,81	2,45	3,84	—	10,90	—	—	—	—
F5	61,45	5,03	—	—	11,17	11,17	11,17	—	—
F6	55	15	—	—	10	10	—	10	—
F7	50,22	4,10	—	4,56	9,13	13,70	—	18,29	—
F8	66,30	6,35	—	—	11,05	11,05	—	—	5,25
F9	55	10	—	—	10	10	—	—	15
F10	30	20	—	—	10	10	—	—	30

VLF – cloridrato venlafaxina; ERS - Eudragit® RS 30D; ENM – Eudragit® NM 30D; EL – Eudragit® L; BS – bicarbonato de sódio; TEC – trietilcitrate; HPMC – hidroxipropilmetilcelulose.

Os componentes sólidos das formulações foram passados por tamis nº 60 (0,250mm) e misturados em gral com auxílio de pistilo. A técnica utilizada no processo de mistura obedeceu a ordem volumétrica e foram adicionados um sobre outro em escala geométrica.

Nas formulações F1 - F4 a mistura de pós foi umedecida pela adição dos respectivos Eudragit® (ERS 30D, ENM 30D). Nas formulações F5 – F10 a mistura dos sólidos foi umedecida pelo ERS 30D adicionado de TEC. A quantidade de Eudragit® adicionada foi suficiente para obter uma massa moldável. As massas úmidas obtidas das formulações F5 – F9 foram passadas por tamis nº 6 (3,35mm), para a obtenção dos grânulos. A massa úmida obtida da formulação F10 foi passada em tamis nº 10 (2,0mm). Os grânulos úmidos foram mantidos em dissecador à temperatura ambiente por 24 horas e em seguida levados à estufa com circulação forçada de ar a 40°C e mantidos por 24 horas. (GAMBHIRE et al., 2007; JAIN et al., 2005; JAIN et al., 2006)

Após a secagem os grânulos das formulações F5 – F9, foram triturados em gral com o auxílio de pistilo e padronizados em tamis malha nº 16 (1,0mm). Os grânulos da formulação F10 foram submetidos à trituração mecânica em moinho com martelos e padronizados em tamis nº 16 (1,0mm).

#### **4.3.4 Caracterização dos grânulos gastrorretensivos flutuantes**

A caracterização dos grânulos gastrorretensivos flutuantes se deu pela avaliação da granulometria, formato, densidade aparente, densidade forçada, índice de compressibilidade, propriedades de fluxo, comportamento de flutuação, determinação do grau de intumescimento e a taxa de carregamento.

##### **4.3.4.1 Avaliação da uniformidade granulométrica**

A avaliação da granulometria se deu pela medição usando um microscópio óptico, o tamanho médio das partículas foi calculado por medida de 15 partículas com a ajuda de um calibrador ocular micrométrico. As imagens foram capturadas com aumento de 40 vezes.

##### **4.3.4.2 Avaliação por microscópica eletrônica de varredura**

A avaliação microscópica dos grânulos foi realizada por meio de microscópio eletrônico. As amostras foram cobertas com ouro, sob vácuo, por aproximadamente 200 s. As fotomicrografias foram obtidas a 26 °C, durante 100 s. As imagens serão capturadas com aumento de 50, 200, 500 e 1000 vezes. Na microscopia eletrônica a área analisada foi irradiada por um fino feixe de elétrons. Como resultado da interação do feixe de elétrons com a superfície da amostra, uma série de radiações foram emitidas tais como: elétrons secundários, elétrons retroespalhados, raios-X característicos, elétrons Auger, fótons. (USP, 2007)

##### **4.3.4.3 Determinação da densidade aparente e densidade forçada**

Para a determinação das densidades aparente e compactada dos granulados, uma quantidade aleatória de grânulos foi colocada em uma proveta graduada previamente tarada. O conjunto (proveta e grânulos) foi pesado. A massa e o volume dos grânulos na proveta foram utilizados para calcular a densidade aparente dos grânulos (eq. 2). Para a determinação da densidade compactada os grânulos contidos na proveta foram acomodados batendo o fundo da proveta em uma superfície firme, até que o volume final permanecesse constante. Os resultados obtidos foram utilizados na equação 3.

$$d_a = \frac{M}{V_a} \quad (\text{eq. 2})$$

$$d_c = \frac{M}{V_c} \quad (\text{eq.3})$$

Onde;  $d_a$  é densidade aparente (g/mL);  $d_c$  densidade compactada (g/mL);  $M$  é a massa (g) dos grânulos;  $V_a$  volume aparente (mL) dos grânulos;  $V_c$  volume compactado (mL) dos grânulos. As determinações das densidades, aparente e compactada, foram feitas em triplicata.

#### 4.3.4.4 Determinação do índice de compressibilidade

O índice de compressibilidade, também denominado Índice de Compressão de Carr (ICC), foi calculado a partir das densidades aparente e compactada, equação 4.

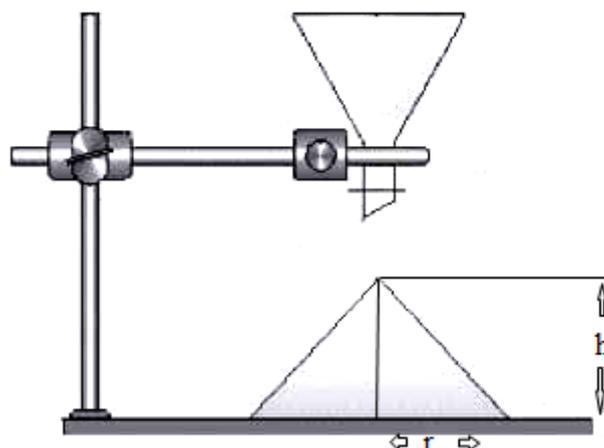
$$\text{ICC} = \frac{d_c - d_a}{d_c} \times 100 \quad (\text{eq. 4})$$

Onde; ICC é índice de compressibilidade;  $d_c$  densidade compactada (g/mL);  $d_a$  densidade aparente (g/mL)

#### 4.3.4.5 Avaliação do fluxo

As propriedades de fluxo foram determinadas através da avaliação do ângulo de repouso e a velocidade de fluxo.

A determinação do ângulo de repouso foi realizada conforme método proposto por Lachman e colaboradores (2001), baseado na altura fixa do funil, montado conforme a Figura 7. A distância do funil à superfície foi acertada para 10 cm. O diâmetro da abertura do funil era de 7mm.



**Figura 7:** Aparato para determinação do ângulo de repouso e velocidade de fluxo.

O ângulo de repouso foi calculado a partir da equação 5 e:

$$\tan\alpha = \frac{h}{r} \quad (\text{eq. 5})$$

Onde;  $\tan\alpha$  é o ângulo de repouso;  $h$  altura do cone;  $r$  raio da base do cone.

Os grânulos foram colocados no funil, deixando-os cair sobre uma folha de papel, onde, com o auxílio de uma régua foram anotados os resultados da altura e do diâmetro do cone. A determinação do ângulo de repouso foi feita em triplicata.

Para a determinação da velocidade de fluxo, foi utilizado o mesmo aparato descrito na Figura 7 e, com o auxílio de um cronômetro, foi determinado o tempo necessário para o total escoamento dos grânulos através da abertura do funil. O resultado foi obtido utilizando a equação 6.

$$VF = \frac{ME}{T} \quad (\text{eq. 6})$$

Onde;  $VF$  é a velocidade de fluxo;  $ME$  é a massa escoada (g);  $T$  é o tempo (min.) necessário para o escoamento total dos grânulos pelo funil.

#### **4.3.4.6 Comportamento da flutuação e determinação do grau de intumescimento dos grânulos**

Para avaliar o comportamento de flutuação, 500mg de grânulos foram colocados em 100mL de HCl 0,1M. O tempo para iniciar a flutuação (lag time) foi cronometrado. O sistema

foi mantido sob agitação (50 rpm) por 24 horas. Em seguida os grânulos que permaneceram flutuando foram coletados com o auxílio de uma tela plástica. O excesso de HCl 0,1M foi eliminado por escoamento, e antes da pesagem dos grânulos úmidos, a base inferior da tela plástica foi secada com papel absorvente. O grau de intumescimento foi avaliado por gravimetria e a porcentagem determinada através da equação 7. Os grânulos que sedimentaram foram submetidos ao mesmo procedimento. Os testes foram realizados em triplicata.

$$GI = \frac{mf - mi}{mf} \times 100 \text{ (eq. 7)}$$

Onde; GI é o grau de intumescimento; mf é a massa final; mi é a massa inicial

#### **4.3.4.7 Taxa de carregamento do cloridrato de venlafaxina**

A concentração de VLF nos grânulos foi determinada por espectrofotometria em 274nm. Para avaliação da taxa de carregamento das formulações F1 – F9 os grânulos foram previamente triturados e reduzidos a pó fino. Uma massa de 50mg de pó contendo aproximadamente 25mg de VLF foi dispersa em 10mL de HCl 0,1M. Esta dispersão foi mantida em agitação por um período de 12 horas. Após este tempo a dispersão foi filtrada e diluída 1:10 antes da leitura espectrofotométrica. A formulação F10 recebeu o mesmo tratamento, exceto pelo fato dos grânulos não terem sido triturados. Os testes foram realizados em triplicata.

#### **4.3.5 Avaliação da estabilidade físico-química do cloridrato de venlafaxina**

A avaliação da estabilidade físico-química do VLF foi determinada através de calorimetria exploratória diferencial, espectroscopia por infravermelho com transformada de Fourier e estudos de difração de raios-X.

##### **4.3.5.1 Calorimetria exploratória diferencial**

A calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi obtida na faixa de 0 a 300 °C, sob atmosfera de nitrogênio, com razão de aquecimento de 10 °C/min. e fluxo de 50mL/min. Todas as análises foram feitas utilizando cadinhos de alumínio contendo aproximadamente 1mg de amostra. O DSC do VFL nos grânulos foi comparado com o DSC da VFL pura.

#### 4.3.5.2 Espectroscopia por infravermelho com transformada de Fourier

O espectro de absorção no infravermelho foi obtido por meio de transformada de Fourier usando método dos discos de brometo de potássio. As amostras de VLF nos grânulos flutuantes foram misturadas com 375mg de brometo de potássio. A mistura foi comprimida por prensa hidráulica (8Kgf) por 2 minutos para que discos com 10mm de diâmetro fossem obtidos. Os espectros foram obtidos na região entre 400 e 4000  $\text{cm}^{-1}$  e comparados com dados da literatura e com o espectro da venlafaxina pura.

#### 4.3.5.3 Estudos de difração por raios-X

Os estudos de difração de raios-X (DR-X) do VLF nos grânulos flutuantes foram realizados usando difrator de raios X, com níquel purificado e radiação de cobre. Todas as análises foram realizadas com a difração em ângulo de  $2\theta$ , variando de 5 a 70°.

#### 4.3.6 Avaliação, “in vitro”, do perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos grânulos

O perfil de dissolução do VLF dos grânulos foi desenvolvido conforme descrito por Tzanavaras et al., 2005. Os parâmetros utilizados no teste de dissolução estão descritos no Quadro 3.

Meio de dissolução	HCl 0,1M
Temperatura	37°C
Velocidade de rotação média	50rpm
Volume do meio de dissolução	900mL
Aparato	Pá
Volume da amostra coletada	5mL

**Quadro 3:** Parâmetros utilizados na avaliação do perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos grânulos

As alíquotas foram coletadas nos tempos 30, 60, 90 minutos e após este tempo a cada 1 hora até completar 24 horas ou 100% de liberação VLF. As amostras coletadas foram filtradas por meio de papel de filtro. O volume do meio foi mantido constante pela reposição

simultânea de 5,0mL de HCl 0,1M. A concentração do VLF dissolvido no meio foi determinada por espectrofotometria em 274nm. A concentração do VLF liberado em um período de tempo específico (horas) foi calculada com o auxílio de planilha no Excel utilizando a equação da reta. Os dados foram utilizados para construção da curva de liberação. Os experimentos foram conduzidos em triplicata.

#### **4.3.7 Preparação dos comprimidos**

Os grânulos das formulações F9 e F10 foram lubrificadas com 1% de estearato de magnésio e utilizados para preparação de comprimidos. Os comprimidos foram obtidos em uma máquina de compactação rotativa de 10 estações, com punções côncavas, de formato circular, com 9mm de diâmetro. Os grânulos a serem compactados foram previamente pesados para que cada comprimido tivesse uma massa equivalente a 137,5mg (F9) e 114,0 (F10) de VLF. A força de compactação foi mantida constante para cada formulação.

#### **4.3.8 Caracterização dos comprimidos**

A caracterização dos comprimidos se deu pela avaliação da dureza, da porosidade, da uniformidade de conteúdo, do comportamento de flutuação e da determinação do grau de intumescimento.

##### **4.3.8.1 Determinação da resistência ao esmagamento dos comprimidos**

A determinação da resistência ao esmagamento dos comprimidos se deu pela utilização de um durômetro, o qual mede a força necessária para quebrá-los. Para a realização dos testes foram utilizados 3 comprimidos de cada formulação (F9 e F10). A técnica utilizada para a realização dos testes foi a descrita na Farmacopéia Brasileira 4<sup>a</sup> ed. (1988), com exceção da quantidade de comprimidos utilizados.

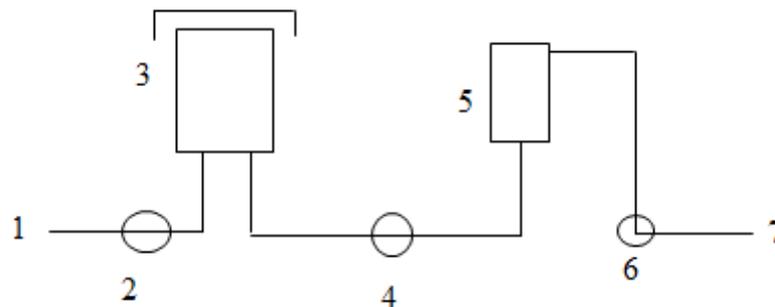
##### **4.3.8.2 Determinação da porosidade dos comprimidos**

A determinação da porosidade dos comprimidos foi realizada através da metodologia da transmissão de raios gama. Para realização desta determinação foi necessário conhecer a

densidade verdadeira dos grânulos e o coeficiente de atenuação linear e de massa dos comprimidos.

#### 4.3.8.2.1 Determinação da densidade verdadeira dos grânulos por picnometria a gás

A representação esquemática do equipamento é mostrada na Figura 8.



**Figura 8:** Esquema do picnômetro: (1) entrada de gás; (2) válvula controladora da entrada de gás; (3) câmara onde se encontra a amostra; (4) válvula da câmara de expansão; (5) câmara de expansão; (6) válvula de saída; (7) saída do gás para o ambiente.

Dois parâmetros importantes na análise de picnometria foram observados, a pressão de injeção do gás no compartimento e a taxa de equilíbrio do gás. A determinação da densidade verdadeira por picnometria a gás dos grânulos se deu pela injeção de gás hélio em um compartimento (3) de volume conhecido contendo a amostra, e depois fazer este gás expandir-se para outro compartimento (5), também de volume conhecido.

A taxa de equilíbrio entre os compartimentos (3 e 5) é medida em psig/min. À medida que as moléculas de gás ocupam os espaços vazios na amostra, a pressão no compartimento (3) diminui. Quando a taxa de variação da pressão se torna menor que o valor estipulado no equipamento, a medida da pressão é determinada e a operação é repetida.

A entrada de gás foi controlada pela válvula (2) que, ao ser aberta, possibilitou a passagem do gás até a câmara (3) onde se encontrava a amostra. O gás foi injetado até que o compartimento atingisse pressão de enchimento, previamente estabelecida pelo operador (em torno de 19,5 psig) e entrassem em equilíbrio. Ao efetuar a medida, foi aberta a válvula (4) e o gás foi para câmara de expansão (5). A pressão diminuiu e entrou em equilíbrio, e a operação foi repetida (n=10). Após este procedimento, foi acionada a válvula de saída (6) para a liberação do gás. Os resultados obtidos foram utilizados nas equações 8 e 9.

$$V = \frac{P_1 V_1 - P_0 V_0}{P_1 - P_0} \quad (\text{eq. 8})$$

Onde:  $v$  é o volume dos grânulos (mL);  $P_1$  é a pressão final da operação (psig);  $V_1$  é o volume final da operação (mL);  $P_0$  é a pressão inicial da operação (psig);  $V_0$  é o volume inicial aparelho vazio (mL).

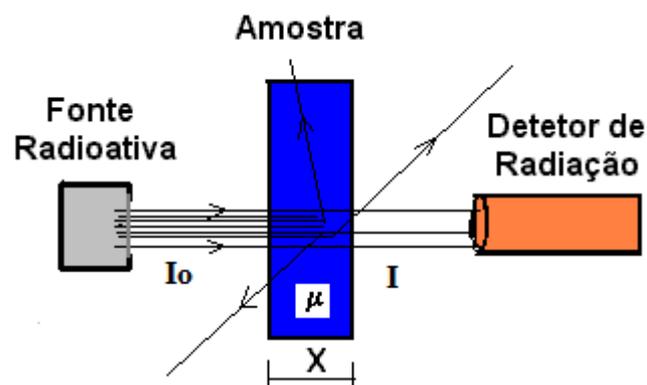
$$dv = \frac{M}{V} \quad (\text{eq. 9})$$

Onde;  $dv$  é a densidade verdadeira (g/mL);  $M$  é a massa (g) dos grânulos;  $V$  é o volume (mL) dos grânulos.

#### 4.3.8.2.2 Determinação do coeficiente de atenuação linear e de massa dos comprimidos

A determinação do coeficiente de atenuação linear e atenuação de massa foram realizadas com o auxílio de uma fonte radioativa (raios  $\gamma$ ) e um detector de radiação. Inicialmente foi determinado o número de fótons emergentes da fonte radioativa e detectado pelo detector de radiação por um período de 10 min. sem a amostra ( $I_0$ ). Em seguida foi colocada amostra dos comprimidos entre a fonte radioativa e o detector de radiação e medido o número de fótons que chegaram ao detector de radiação após passar pela amostra pelo mesmo período de 10 min.

A Figura 9 representa esquematicamente o equipamento utilizado na determinação do coeficiente de atenuação linear e de massa.



**Figura 9:** Representação esquemática do equipamento utilizado para a determinação do coeficiente de atenuação linear: ( $I_0$ ) número de fótons emergentes/seg.; ( $I$ ) número de fótons que chegaram ao detector de radiação/seg.; ( $x$ ) espessura da amostra (cm); ( $\mu$ ) coeficiente de atenuação linear ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Os resultados obtidos foram utilizados na equação 10:

$$\mu = \frac{1}{x} \ln \left( \frac{I_0}{I} \right) \quad (\text{eq. 10})$$

Onde:  $\mu$  é o coeficiente de atenuação linear ( $\text{cm}^{-1}$ );  $x$  é a espessura da amostra (cm);  $I_0$  é o número de fótons emergentes/seg.;  $I$  é o número de fótons que chegaram ao detector de radiação/seg.

Para a determinação do coeficiente de atenuação de massa primeiramente foi necessário conhecer a densidade dos comprimidos através da equação 11:

$$d = \frac{M}{V} \quad (\text{eq. 11})$$

Onde:  $d$  é a densidade dos comprimidos ( $\text{g/mL}$ );  $M$  é a massa dos comprimidos (g);  $V$  é o volume dos comprimidos (mL).

O volume dos comprimidos foi calculado através da equação 12 e o resultado aplicado na equação 10.

$$V = \frac{\pi d^2}{4} h \quad (\text{eq. 12})$$

Onde:  $V$  é o volume dos comprimidos (mL);  $d$  é o diâmetro dos comprimidos (mm);  $h$  é a altura dos comprimidos (mm).

Os resultados do coeficiente de atenuação linear e da densidade dos comprimidos foram aplicados na equação 13.

$$\mu^* = \frac{\mu}{d} \quad (\text{eq. 13})$$

Onde:  $\mu^*$  é o coeficiente de atenuação de massa ( $\text{cm}^2/\text{g}$ );  $\mu$  é o coeficiente de atenuação linear ( $\text{cm}^{-1}$ );  $d$  é a densidade dos comprimidos ( $\text{g/mL}$ ).

Os resultados do coeficiente de atenuação de massa foram aplicados na equação 14 para a obtenção do coeficiente de atenuação linear verdadeiro ( $\mu_v$ ).

$$\mu_v = \mu^* d_v \quad (\text{eq. 14})$$

Onde:  $\mu_v$  é o coeficiente de atenuação linear verdadeiro ( $\text{cm}^{-1}/\text{g}$ );  $\mu^*$  é o coeficiente de atenuação de massa ( $\text{cm}^2/\text{g}$ );  $d_v$  é a densidade verdadeira dos grânulos ( $\text{g/mL}$ ).

Após a obtenção do coeficiente de atenuação linear, e do coeficiente de atenuação linear verdadeiro os resultados foram utilizados para calcular a porosidade dos comprimidos através da equação 15.

$$\xi = \frac{\mu_v - \mu}{\mu_v} 100 \quad (\text{eq. 15})$$

Onde:  $\varepsilon$  é a porosidade (%);  $\mu_v$  e o coeficiente de atenuação linear verdadeiro ( $\text{cm}^{-1}/\text{g}$ );  $\mu$  é o coeficiente de atenuação linear ( $\text{cm}^{-1}$ )

Os resultados são a média de seis determinações.

#### **4.3.8.3 Determinação da uniformidade de conteúdo dos comprimidos**

A concentração de VLF nos comprimidos foi determinada por espectrofotometria em 274nm. Para avaliação da uniformidade de conteúdo duas unidades de comprimidos das formulações foram previamente trituradas e reduzidas a pó fino. Uma massa de 50mg de pó, contendo aproximadamente 25mg de VLF foi dispersa em 10mL de HCl 0,1M. Esta dispersão foi mantida em agitação por um período de 12 horas. Após este tempo a dispersão foi filtrada e diluída 1:10 antes da leitura espectrofotométrica. O mesmo procedimento foi utilizado para as formulações F9 e F10 com a diferença de que os comprimidos da formulação F10 foram triturados e reduzidos a grânulos. Os testes foram realizados em triplicata.

#### **4.3.8.4 Comportamento de flutuação e determinação do grau de intumescimento dos comprimidos flutuantes**

Para avaliar o comportamento de flutuação os comprimidos das formulações F9 e F10 foram colocados em 100mL de HCl 0,1M. O lag time foi cronometrado. O sistema foi mantido sob agitação (100 rpm), com o auxílio de uma tela plástica os comprimidos foram retirados da solução, o excesso de HCl 0,1M foi eliminado por escoamento, e antes da pesagem dos comprimidos, a base inferior da tela plástica foi secada com papel absorvente. O grau de intumescimento foi avaliado por gravimetria. As medições foram feitas de hora em hora até a nona hora e depois na vigésima quarta hora. Os testes foram realizados em triplicata.

#### **4.3.9 Avaliação, “in vitro”, do perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina a partir dos comprimidos**

O perfil de dissolução do VLF dos comprimidos foi desenvolvido conforme descrito por Tzanavaras e colaboradores (2005). Os parâmetros utilizados no teste de dissolução estão descritos no Quadro 4.

Meio de dissolução	HCl 0,1M
Temperatura	37°C
Velocidade de rotação média	50rpm
Volume do meio de dissolução	900mL
Aparato	Pá
Volume da amostra coletada	5mL

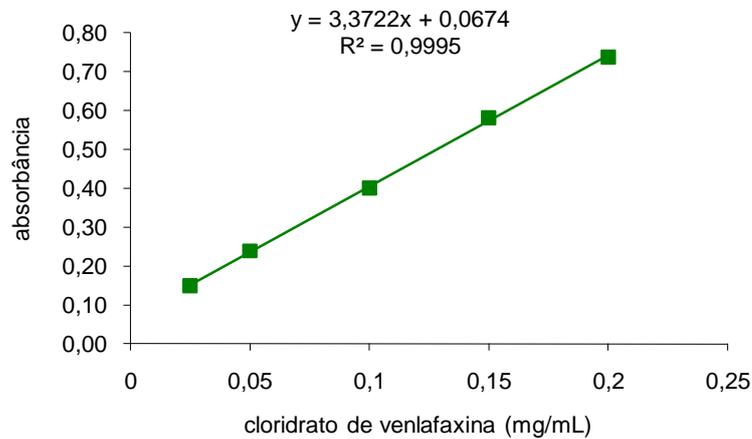
**Quadro 4:** Parâmetros utilizados na avaliação do perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos comprimidos

As alíquotas foram coletadas nos tempos 30, 60, 90 minutos e após este tempo a cada 1 hora até completar 24 horas ou 100% de liberação VLF. As amostras coletadas foram filtradas por meio de papel de filtro. O volume do meio foi mantido constante pela reposição simultânea de 5,0mL de HCl 0,1M. A concentração do VLF dissolvido no meio foi determinada por espectrofotometria em 274nm. A concentração do VLF liberado em um período de tempo específico (horas) foi calculada com o auxílio de planilha no Excel utilizando a equação da reta. Os dados foram utilizados para construção da curva de liberação. Os experimentos foram conduzidos em triplicata.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Método espectrofotométrico para determinação da curva analítica do cloridrato de venlafaxina

A Figura 10 mostra a curva analítica do VLF diluído em HCl 0,1M. Os valores apresentados são a média de três determinações. O resultado mostra que há um excelente coeficiente de determinação ( $R^2=0,9995$ ). O coeficiente de correlação ( $r=0,9997$ ) mostra que há linearidade na correlação entre absorvância e concentração de VLF, na faixa de 0,025 a 0,25mg/mL.



**Figura 10:** Curva analítica por espectrofotometria do cloridrato de venlafaxina em HCL 0,1M

### 5.2 Determinação do pH e cálculo da proporção de moléculas ionizadas e não ionizadas

O valor do pH determinado para o VLF foi 6,4.

O resultado encontrado para a equação 1, indica que o local mais apropriado para a absorção do VLF é o estômago. A Tabela 3 apresenta a proporção de moléculas ionizadas em cada um dos compartimentos do TGI, considerando um valor médio de pH para cada compartimento. (GUYTON; HALL, 2002)

**Tabela 3:** Relação do número de moléculas ionizadas [I] em função dos diferentes pH do trato gastrointestinal

Compartimento do TGI (pH)	[I]
Estômago (2,0)	$3,98.10^{-8}$
Duodeno (5,0)	$3,98.10^{-5}$
Jejuno (6,5)	$1,25.10^{-3}$
Íleo (7,0)	$3,98.10^{-3}$

Apesar de o VLF ser absorvido ao longo do TGI uma redução significativa da absorção pode ser considerada a partir do momento que esta deixa o compartimento estomacal. Estes resultados ressaltaram a importância do SGR flutuante na veiculação da VLF.

### 5.3 Preparação dos grânulos gastrorretensivos flutuantes

As formulações foram compostas baseadas na alta solubilidade do VLF, flutuação do sistema particulado (“lag time” e tempo de flutuação).

Os compostos das formulações foram utilizados com os seguintes objetivos:

- ✓ Os Eudragit® RS, NM e L100 foram utilizados com a finalidade de promover uma gastrorresistência e controlar a liberação do fármaco.
- ✓ Os polímeros HPMC E50 e HPMC K4M foram utilizados com o objetivo de atrair água para o sistema, aumentar a espessura da camada de difusão e, conseqüentemente, controlarem a liberação do fármaco, além de reter o CO<sub>2</sub> na partícula.
- ✓ O BS foi utilizado como agente gerador de gás (CO<sub>2</sub>) com a finalidade de diminuir a densidade das partículas promovendo um “lag time” baixo e uma flutuabilidade adequada.
- ✓ A lactose foi utilizada na formulação F5 como diluente solúvel com o objetivo de aumentar o volume específico da partícula, atrair água para o sistema a fim de aumentar a formação de CO<sub>2</sub>.
- ✓ O TEC foi utilizado como plastificante dos polímeros Eudragit® RS (F5 – F10) e Eudragit® L100 (F7).

Entre os critérios utilizados para selecionar as formulações destacam-se a friabilidade, a flutuação (“lag time” e tempo de flutuação) e o perfil de liberação do VLF dos grânulos. Os

resultados que justificam a eliminação de algumas formulações serão apresentados em cada estudo realizados

Os grânulos das formulações F1 – F4 e F7, apesar de apresentarem “lag time” baixo e boa fluotabilidade, foram descartados devido à alta friabilidade dos mesmos. Os grânulos das demais formulações (F5, F6 e F8 – F10) por apresentarem resistência mecânica, “lag time” e fluotabilidade adequada, foram submetidos à caracterização físico-química e avaliação do perfil de dissolução do VLF. Entre os grânulos das formulações citadas acima, os da formulação F10 apresentaram resistência mecânica acima dos demais, caracterizando um grânulo de alta dureza e friabilidade nula.

Um grânulo é um agregado de partículas que permanecem juntas por ligações com resistências limitadas. A resistência de um grânulo úmido deve-se, sobretudo à tensão superficial do líquido e às forças capilares. Estas forças são responsáveis pela aglomeração inicial no pó úmido. Durante a secagem, a força das ligações aumenta devido à fusão ou recristalização de partículas e, à presença do aglutinante ou ligante. Nestas condições as forças de Van Der Waals são suficientes para produzir um grânulo seco e resistente. A resistência do grânulo depende do material, do tipo e/ou da quantidade do agente aglutinante usado. (LACHMAN et al., 2001)

A resistência ou a friabilidade do grânulo são propriedades importantes uma vez que afetam a distribuição do tamanho dos grânulos e, conseqüentemente, a sua compressibilidade.

#### **5.4 Caracterização dos grânulos gastrorretensivos flutuantes**

A caracterização dos grânulos gastrorretensivos flutuantes se deu pela avaliação da granulometria, formato, densidade aparente, densidade forçada, índice de compressibilidade, propriedades de fluxo, comportamento de flutuação, determinação do grau de intumescimento e a taxa de carregamento.

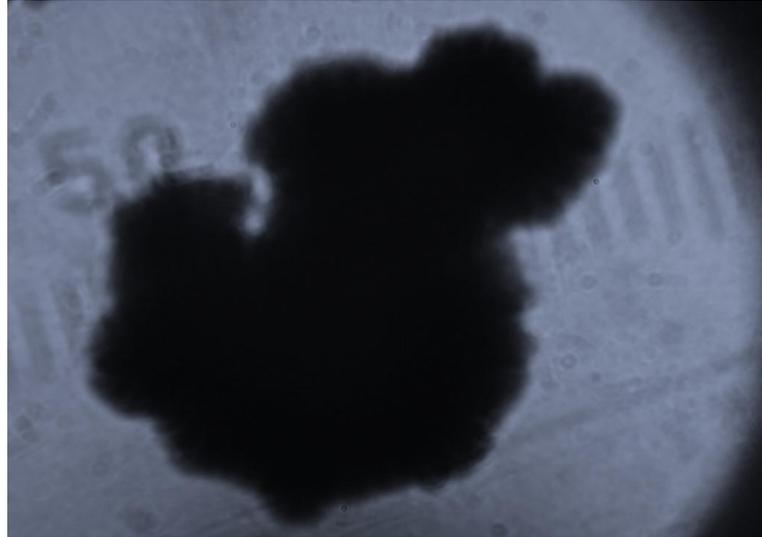
Durante a fase de produção ou análise de materiais sólidos, quase sempre se torna necessário analisar a microestrutura do sistema particulado. Esta análise é muito importante pois permite compreender, as correlações microestruturais, defeitos e propriedades das partículas.

Quando as correlações microestruturais são estabelecidas é possível prever grande parte das propriedades do material sólido.

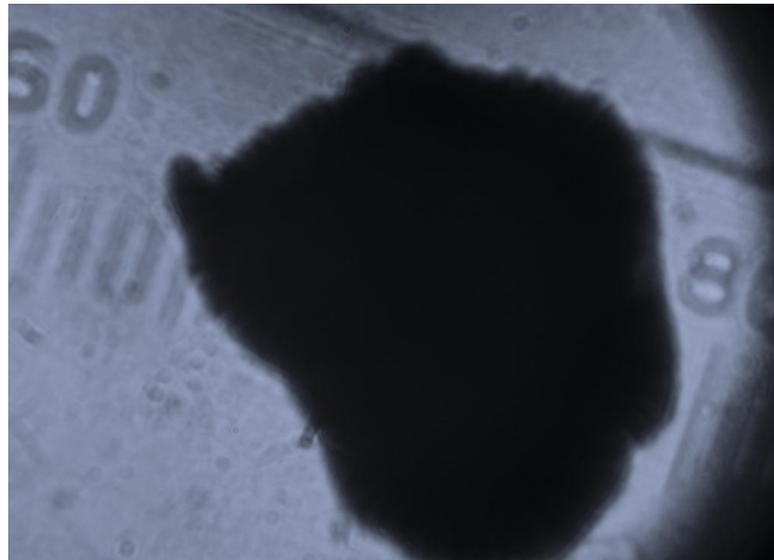
#### **5.4.1 Avaliação da uniformidade granulométrica**

As técnicas mais utilizadas para a avaliação granulométrica são a microscopia óptica e eletrônica. No caso da microscopia óptica, o contraste da imagem é resultado da diferença de reflectividade da luz nas diversas regiões da microestrutura, uma vez que o sistema é constituído basicamente pela fonte de iluminação e do sistema de lentes. Para materiais opacos à luz visível, como é o caso dos polímeros, somente a superfície pode ser observada e a mesma precisa ser cuidadosamente preparada de maneira a revelar os detalhes da microestrutura (USP, 2007). Uma das limitações da microscopia óptica é o aumento máximo conseguido, que fica em torno de 2000 vezes. Como consequência, pequenos detalhes estruturais não são possíveis de serem detectados através desta técnica. Com o intenso avanço tecnológico, cada vez mais os cientistas têm a necessidade de observar, analisar e explicar corretamente os fenômenos que ocorrem na escala micrométrica.

As Figuras 11 e 12 apresentam as fotomicrografias obtidas por microscopia óptica dos grânulos das formulações F9 e F10. Nas fotomicrografias pode ser observada a opacidade dos grânulos, as bordas irregulares, a superfície áspera e com contornos acidentados.



**Figura 11:** Fotomicrografia do grânulo da formulação F9



**Figura 12:** Fotomicrografia do grânulo da formulação F10

Na calibração micromerítica foram analisados 15 grânulos da formulação F9 e F10. Os grânulos da formulação F9 tiveram uma variação de granulometria entre 0,8 mm a 1,2 mm, enquanto que, os grânulos da formulação F10 variaram entre 0,9 mm a 1,3 mm.

#### **5.4.2 Análise por microscópica eletrônica de varredura**

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é a técnica mais adequada para a obtenção de imagens para observação de características de superfície e de tamanho das partículas. Para a análise de materiais o aumento é, normalmente, da ordem de 10.000 vezes, podendo atingir até 900.000 vezes. Estas radiações quando captadas corretamente fornecem

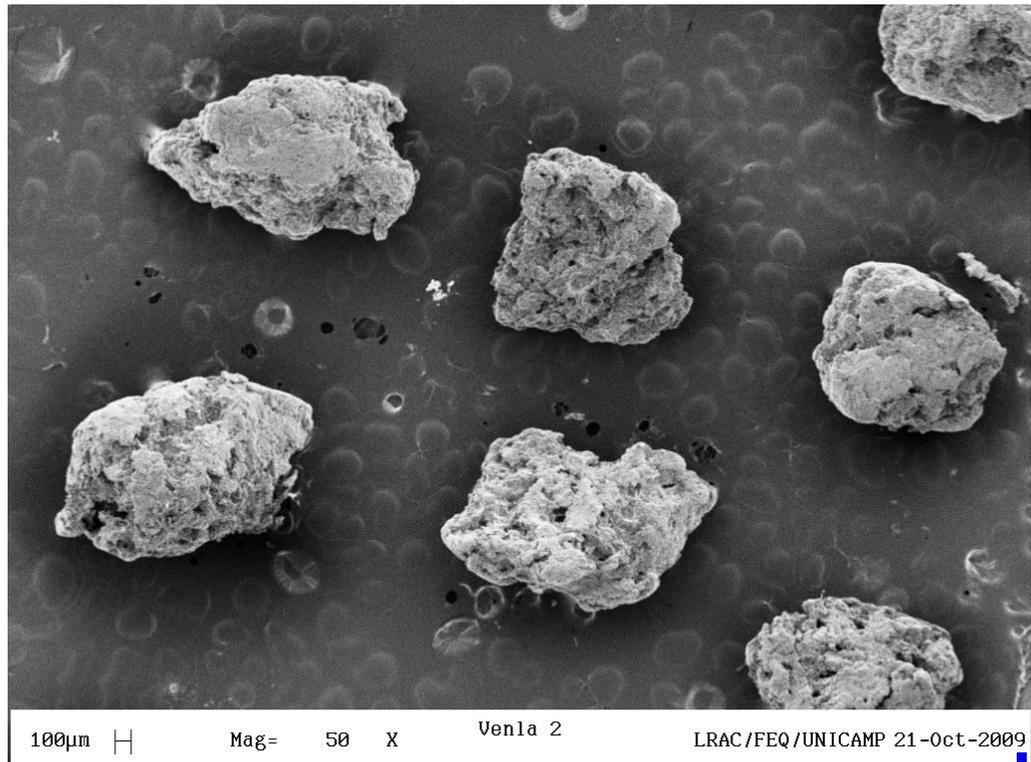
informações sobre as características da amostra (topografia da superfície, composição, cristalografia, etc.).

No MEV os sinais de maior interesse para a formação da imagem são os elétrons secundários e os retroespalhados. À medida que o feixe de elétrons primários vai varrendo a amostra estes sinais vão sofrendo modificações de acordo com as variações da superfície. Os elétrons secundários fornecem imagem de topografia da superfície da amostra e são os responsáveis pela obtenção das imagens de alta resolução, já os retroespalhados fornecem imagem característica de variação de composição. (USP, 2007)

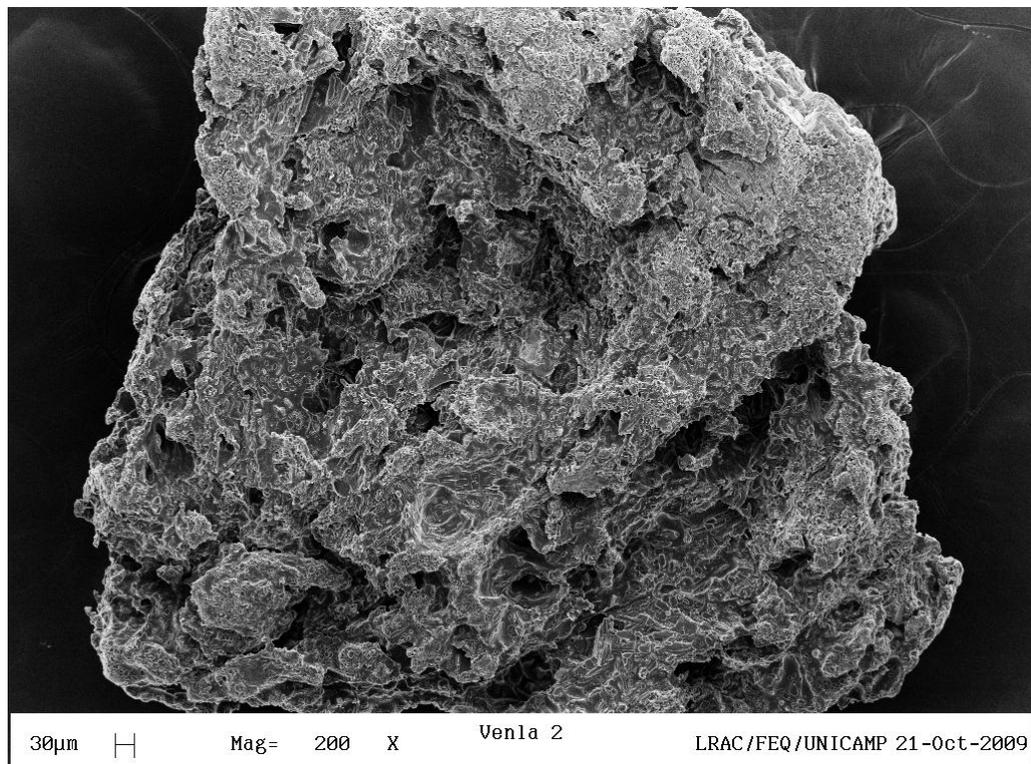
Entretanto, não é apenas estas características que fazem do MEV uma ferramenta tão importante e tão usada na análise dos materiais. A elevada profundidade de foco (imagem com aparência tridimensional) e a possibilidade de combinar a análise microestrutural com outras informações, relacionadas às propriedades físico-químicas e caracterização de fármacos podem confirmar hipóteses sobre o comportamento dos materiais obtidos. (QUAGLIA et al., 2003)

As Figuras 13-20 apresentam as fotomicrografias dos grânulos das formulações F9 (Fig. 13-16) e F10 (Fig. 17-20). As Figuras 13-15 mostram que as dimensões dos grânulos são uniformes, densos, com bordas irregulares e superfície acidentada. Na Figura 16 é possível observar cristais não característicos da VLF na superfície dos grânulos (BERNARDI et al., 2009). O formato e o tamanho destes cristais sugerem que os mesmos são do BS. As Figuras 17 e 18 mostram que as dimensões dos grânulos da formulação F10 são uniformes, densos, com bordas ligeiramente irregulares e superfície lisa com depósito de material. As Figuras 19 e 20 mostram um depósito de material cristalino devido, provavelmente, à presença do BS.

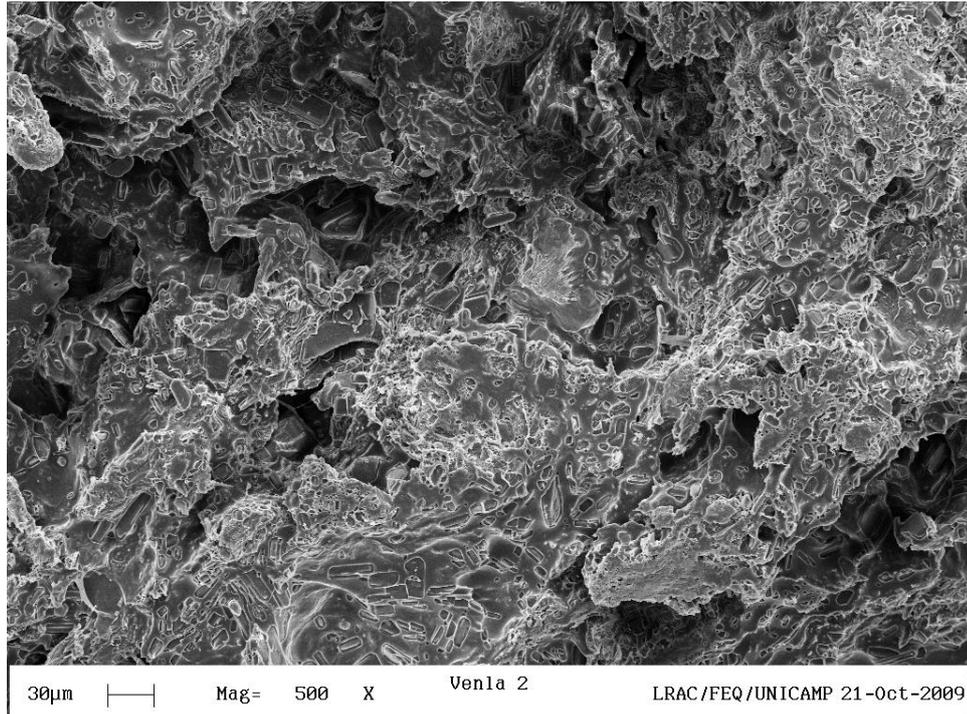
Novos estudos de MEV serão realizados para confirmar se o material cristalino é do BS.



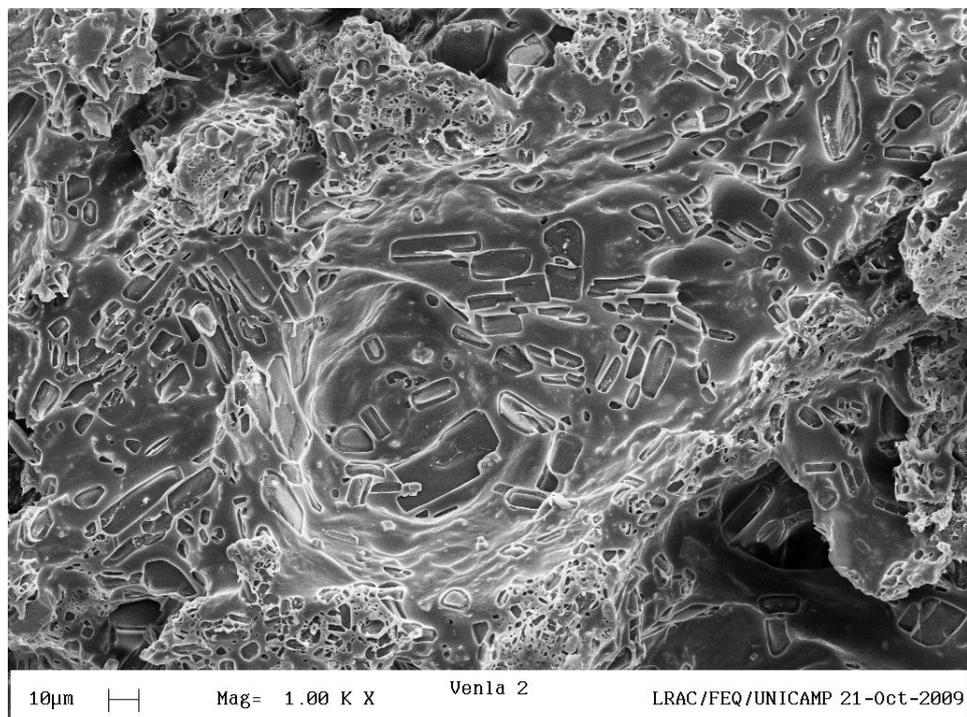
**Figura 13:** Fotomicrografia dos grânulos da formulação F9 com aumento de 50X



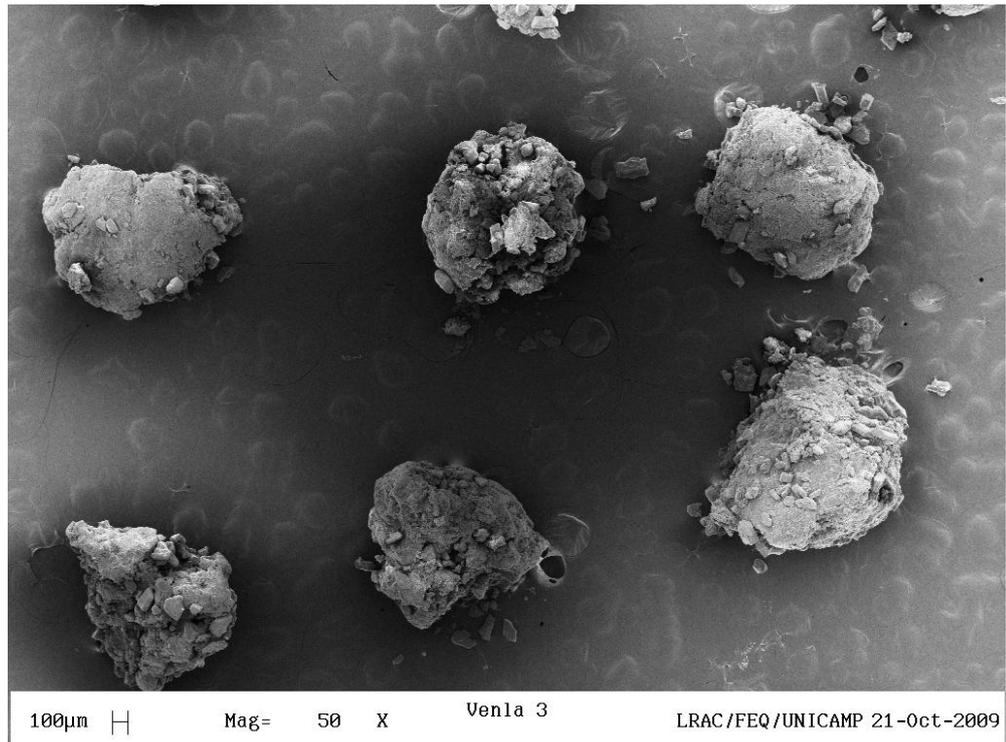
**Figura 14:** Fotomicrografia do grânulo da formulação F9 com aumento de 200X



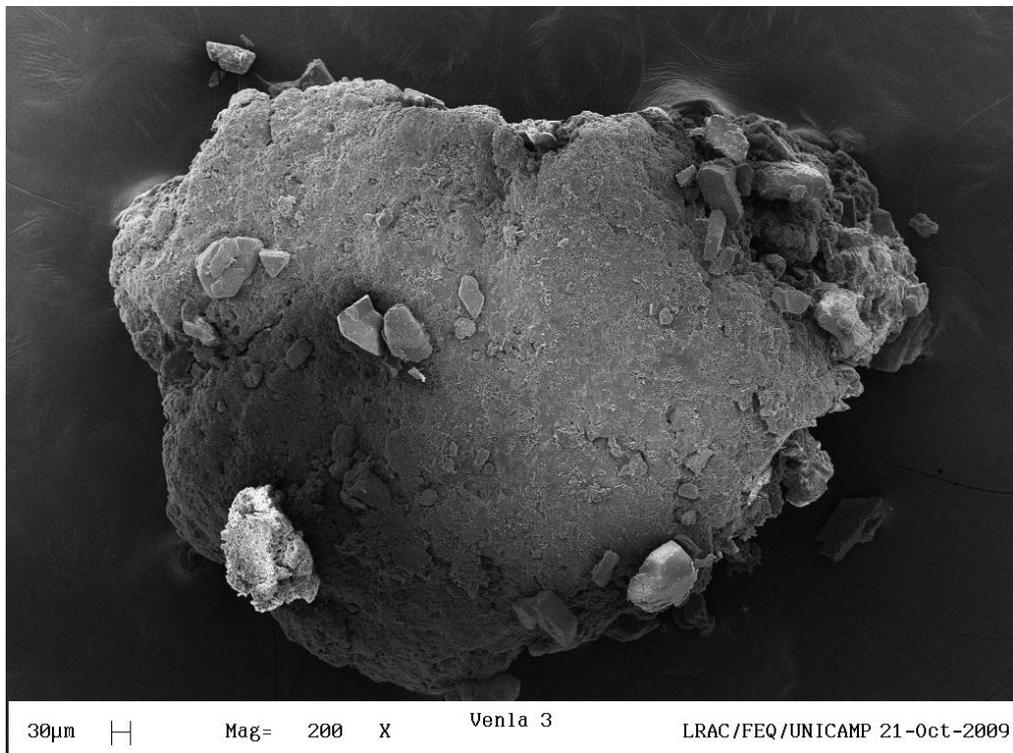
**Figura 15:** Fotomicrografia da superfície do grânulo da formulação F9 com aumento de 500X



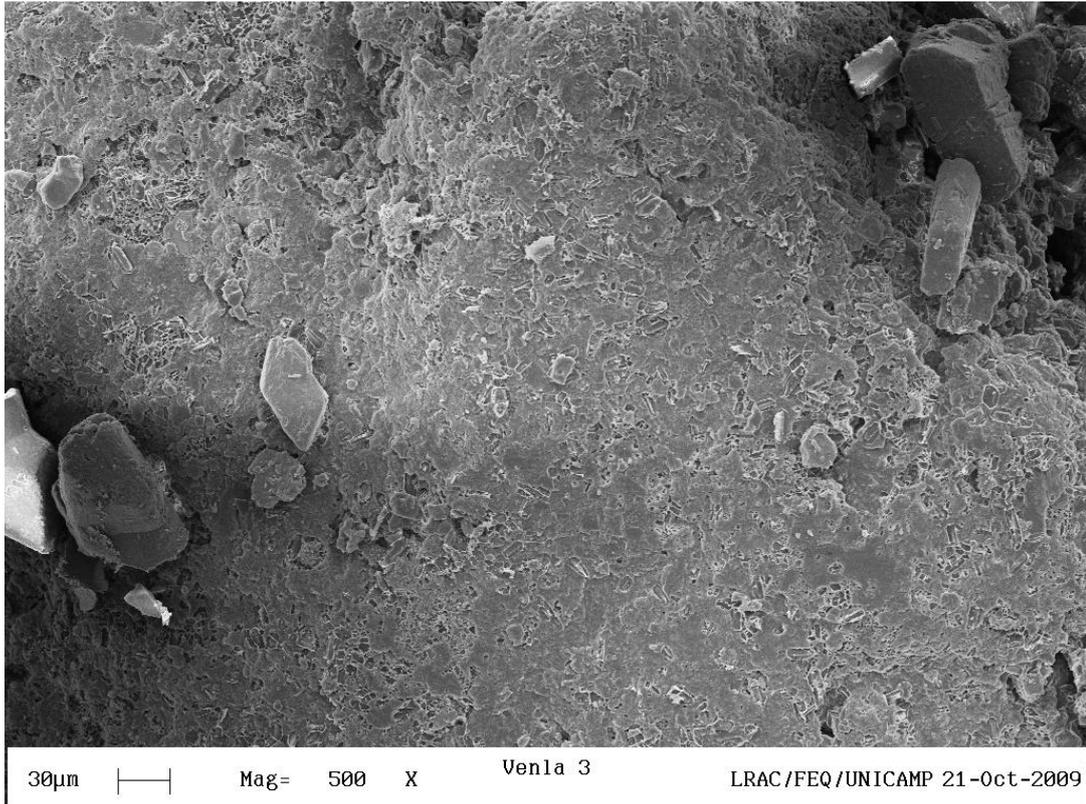
**Figura 16:** Fotomicrografia da superfície do grânulo da formulação F9 com aumento de 1000X



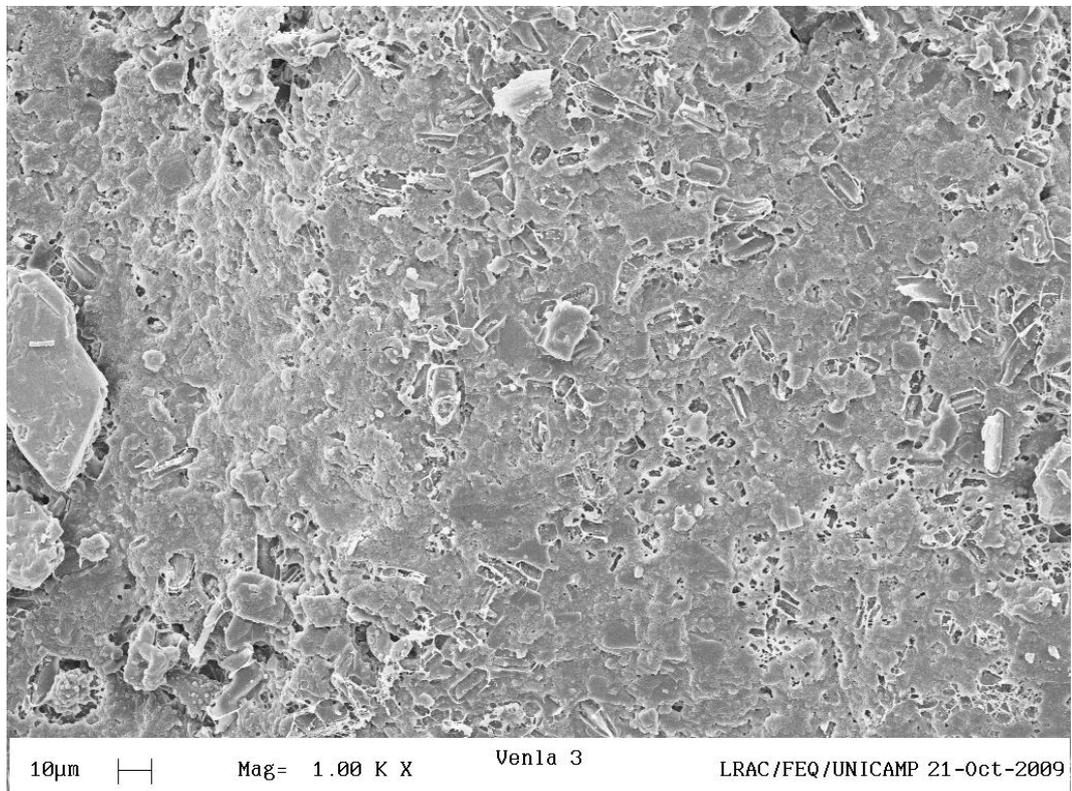
**Figura 17:** Fotomicrografia dos grânulos da formulação F10 com aumento de 50X



**Figura 18:** Fotomicrografia do grânulo da formulação F10 com aumento de 200X



**Figura 19:** Fotomicrografia da superfície do grânulo da formulação F10 com aumento de 500X



**Figura 20:** Fotomicrografia da superfície do grânulo da formulação F10 com aumento de 1000x

### **5.4.3 Avaliação da densidade aparente e densidade forçada**

A densidade dos grânulos pode influenciar a compressibilidade dos materiais, a porosidade do comprimido ou, a dissolução do fármaco. Os grânulos densos e duros, que são menos friáveis, podem necessitar de pressões superiores para produzir um compacto coeso cujos comprimidos tenham um aspecto aceitável, não se observando os espaços entre os grânulos. (LACHMAN et al., 2001)

O resultado da densidade aparente dos grânulos da formulação F9 foi 0,416 g/mL e da formulação F10 foi 0,407 g/mL. O resultado da densidade forçada dos grânulos da formulação F9 foi 0,466 g/mL e da formulação F10 foi 0,465 g/mL. Os resultados foram a média de três determinações.

A determinação da densidade aparente e da densidade forçada é muito importante para determinar o índice de compressibilidade.

### **5.4.4 Avaliação do índice de compressibilidade**

Em teoria, quanto mais compressível for um leito de partículas, menor será o escoamento dos grânulos. O índice de compressibilidade dos grânulos da formulação F9 foi de 10,73% e da formulação F10 foi de 12,47%. Os resultados indicam que os grânulos são pouco compressíveis (LACHAMAN et al., 2001). Os resultados foram a média de três determinações.

### **5.4.5 Avaliação do fluxo**

As propriedades de fluxo de um material resultam de várias forças que atuam entre as partículas quando estão em contato, particularmente forças de superfícies. Existem muitos tipos de forças que podem atuar entre partículas sólidas: (1) Forças de fricção; (2) Forças de tensão superficial; (3) Forças mecânicas devido ao encaixe de partículas com formas irregulares; (4) Forças eletrostáticas; (5) Forças coesivas ou, de Van Der Waals. (LACHAMAN et al., 2001)

Todas estas forças podem afetar as propriedades de fluxo dos grânulos. Podem também afetar as características dos grânulos, tais como, o tamanho das partículas, distribuição do tamanho das partículas, forma das partículas, textura da superfície e

rugosidade, a energia de superfície residual e a área de superfície. Para partículas maiores, tais como os grânulos produzidos pela técnica da granulação úmida, as forças de fricção predominam normalmente sobre as forças de Van Der Waals. Além disso, com o aumento do tamanho das partículas, as propriedades mecânicas ou físicas e o empacotamento tornam-se importantes. (LACHMAN et al., 2001)

As propriedades de fluxo foram determinadas através da avaliação do ângulo de repouso e da velocidade de fluxo.

Uma propriedade intrínseca dos pós ou material granulado é a resistência ao movimento relativo das suas partículas, quando submetidos a forças externas. O ângulo de repouso é uma das manifestações desta propriedade e o seu conhecimento tem contribuído para avaliar a dificuldade apresentada pelos pós para fluírem livremente através de um orifício para uma superfície livre.

Quando um pó ou material granulado corre livremente através de um orifício sobre uma superfície plana, o material depositado forma uma pilha cônica. O ângulo da base do cone denomina-se ângulo de repouso. O ângulo de repouso depende, essencialmente, da força de fricção entre as partículas de pó ou granulado. Esta avaliação é muito importante, pois elucidada quanto à facilidade de manuseio dos pós ou grânulos, como, por exemplo, no enchimento de cápsulas, ou no escoamento de um distribuidor de uma máquina de compressão. Considera-se com boas propriedades de escoamento um pó com um ângulo de repouso inferior a 30°. Ângulos de repouso superiores a 40° sugerem difícil fluxo dos pós ou grânulos (LACHMAN et al., 2001). A Tabela 4 apresenta os resultados do ângulo de repouso e da velocidade de fluxo dos grânulos das formulações F9 e F10.

**Tabela 4:** Resultados da avaliação do ângulo de repouso e da velocidade de fluxo dos grânulos das formulações F9 e F10

Formulações	Ângulo de repouso	Velocidade de fluxo (g/s)
F9	0,134° ± 0,00266	1,595 ± 0,0133
F10	0,082° ± 0,007	1,744 ± 0,06

Os resultados são a média de três determinações

Os resultados do ângulo de repouso indicaram que nas proporções de misturas dos grânulos o ângulo de repouso foi mínimo, e por isso também mínimas são as forças de fricção entre as partículas com excelentes propriedades de escoamento. Estes resultados confirmam a boa fluidez dos grânulos. Os resultados são a média de três determinações.

#### 5.4.6 Avaliação do comportamento de flutuação e determinação do grau de intumescimento dos grânulos

O comportamento de flutuação dos comprimidos foi excelente, com “lag time” máximo de 1 minuto e 15 segundos, o que comprova a capacidade do BS em liberar CO<sub>2</sub> ao entrar em contato com HCl 0,1 M. O CO<sub>2</sub> aprisionado no interior do sistema diminui a densidade dos grânulos promovendo a flutuação. A Tabela 5 mostra a porcentagem dos grânulos que permaneceram flutuando e o grau de intumescimento dos mesmos após 24 horas.

**Tabela 5:** Comportamento de flutuação e grau de intumescimento dos grânulos após 24 horas

Formulações	Intumescimento	Flutuação
F5	-63,00% * ± 4,2	68% ± 6
F6	9,00% ± 3,0	67% ± 8
F8	64,70% ± 4,7	72% ± 7
F9	65,75% ± 1,2	78% ± 9
F10	74,55% ± 1,0	82% ± 10

\*O sinal negativo indica perda de massa

A formulação F5 não sofreu intumescimento. O resultado apresentado mostra um grau de erosão elevado em relação às demais formulações. Este fato é decorrente da proporção de componentes solúveis na formulação. Entre eles o VLF, a lactose e o BS.

A formulação F6 apresentou um baixo intumescimento, confirmando que polímeros de baixa viscosidade apresentam baixo índice de intumescimento (LOPES et al., 2005). As formulações F8 – F10 apresentaram maior intumescimento devido à presença do polímero de alta viscosidade (LOPES et al., 2005). Os resultados são a média de três determinações.

#### 5.4.7 Avaliação da taxa de carregamento do cloridrato de venlafaxina

A taxa de carregamento é avaliada com o objetivo de medir o grau de rendimento do processo de fabricação dos grânulos. A Tabela 6 mostra que o grau de carregamento do VLF foi superior a 97,5%. Estudos semelhantes mostram taxa de carregamento entre 75% a 80% (JAIN et al., 2005; JAIN et al., 2006; VARSHOSAZ et al., 2007). Comparativamente, a Tabela 6 mostra resultados significativamente melhores que dos estudos citados.

**Tabela 6:** Taxa de carregamento do cloridrato de venlafaxina nos grânulos das formulações F5, F6, F8 – F10

Formulações	Taxa de carregamento (%)
F5	99,0 ± 2,0
F6	98,5 ± 1,3
F8	99,0 ± 2,6
F9	97,5 ± 2,3
F10	99,0 ± 3,0

### 5.5 Avaliação da estabilidade físico-química do cloridrato de venlafaxina

Devido à multiplicidade de constituintes na maioria das formas farmacêuticas existe a possibilidade de ocorrerem interações entre as substâncias, comprometendo a estabilidade do fármaco e/ou da formulação, tornando imprescindível a necessidade da avaliação da estabilidade físico-química das formulações.

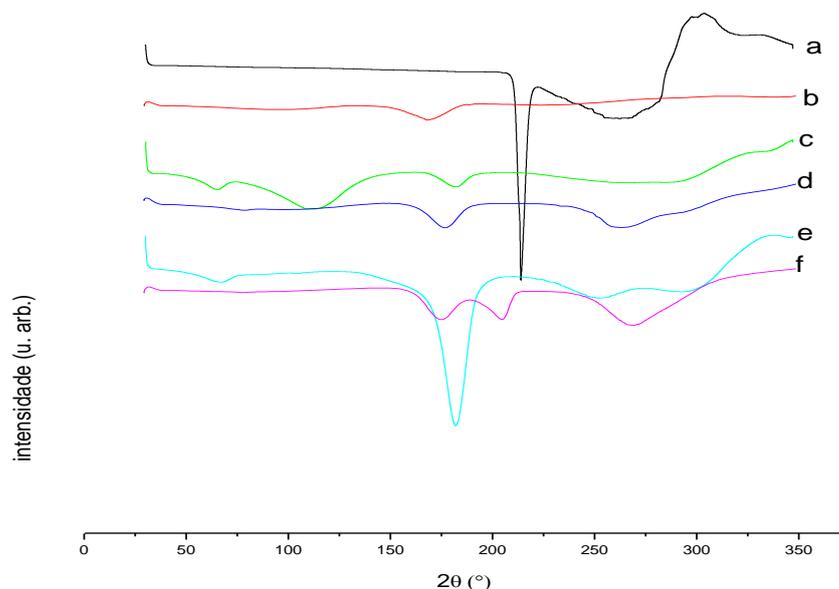
Para a avaliação da estabilidade físico-química foi realizado o DSC, a determinação espectroscópica por infravermelho com transformada de Fourier (IV) e DR-X.

#### 5.5.1 Calorimetria exploratória diferencial

Eventos termodinâmicos tais como o ponto de fusão, podem indicar a identidade e a pureza do fármaco. Normas compendiais têm sido estabelecidas para a fusão ou temperatura de ebulição das substâncias. Estas transições ocorrem em temperaturas específicas, contribuindo para a identificação e caracterização das substâncias. (USP, 2007)

A análise térmica, no sentido mais amplo, é a medida físico-química dos materiais em função da temperatura, fornecem informações sobre cristalinidade, presença de hidratos, polimorfismo, temperatura de fusão, sublimação, transições vítrea, degradação, evaporação, interações entre sólido - sólido e purezas. Os dados da análise térmica são úteis, também, para a caracterização da compatibilidade e estabilidade da substância pura ou em mistura, e com o material de acondicionamento. As medições usadas com mais frequência na análise térmica, são, temperatura de transição, termogravimetria e calorimetria diferencial. A temperatura de transição ocorre quando uma amostra é aquecida, sua absorção de calor pode ser medida pelo DSC ou pela diferença de temperatura resultante de uma referência inerte aquecida de forma idêntica, ou seja, análise térmica diferencial. (USP, 2007)

A Figura 21 mostra eventos endotérmicos e exotérmicos do VLF (a), branco (b) (grânulos com todos os componentes da formulação menos o fármaco), formulação F10 (c), formulação F10 sem TEC (d), formulação F9 (e) e formulação F9 sem TEC (f).



**Figura 21:** Termograma (DSC) do cloridrato de venlafaxina (a), branco (b), formulações F10 (c), F10 s/TEC (d), F9 (e) e F9 s/TEC (f)

No VLF (a) foi encontrado o ponto de fusão do VLF em 213,9°C. Este resultado (211°) é semelhante ao obtido por Bernardi e colaboradores (2009). No branco (a) um único evento endotérmico pode ser observado em 167,87°C.

O evento endotérmico a 182,5°C, nas formulações F10(c, d) e F9 (e, f), pode ser atribuído à ruptura da ligação glicosídica da celulose. (BERNARDI et al., 2009)

Os eventos endotérmicos e exotérmicos observados nos espectros das formulações F10 (c, d) e F9 (e, f) acima de 240°C, podem estar relacionados às reações químicas e ou físicas da degradação térmica da mistura dos componentes das formulações.

Na formulação F9 (f) foram observados eventos endotérmicos abaixo de 240°C nas temperaturas de 176,94°C e 204,72°C. Estes eventos endotérmicos não podem ser seguramente, atribuídos à fusão da VLF. Na formulação F10 (d) foi observado um evento endotérmico abaixo de 240°C em 176,94°C. Na formulação F9 (e) apenas um evento endotérmico, significativo, foi observado na temperatura de 181,95°C. Na formulação F10 (c), o mesmo evento endotérmico da formulação F9 (e) pode ser observado (182,56°C)

A ausência de evento endotérmico em 213,9°C, correspondente ao ponto de fusão da VLF, pode indicar uma mudança no estado sólido, de cristalino para amorfo ou uma interação entre os componentes da formulação durante o fluxo de aquecimento, mas não, necessariamente, corresponde à perda por degradação da VLF.

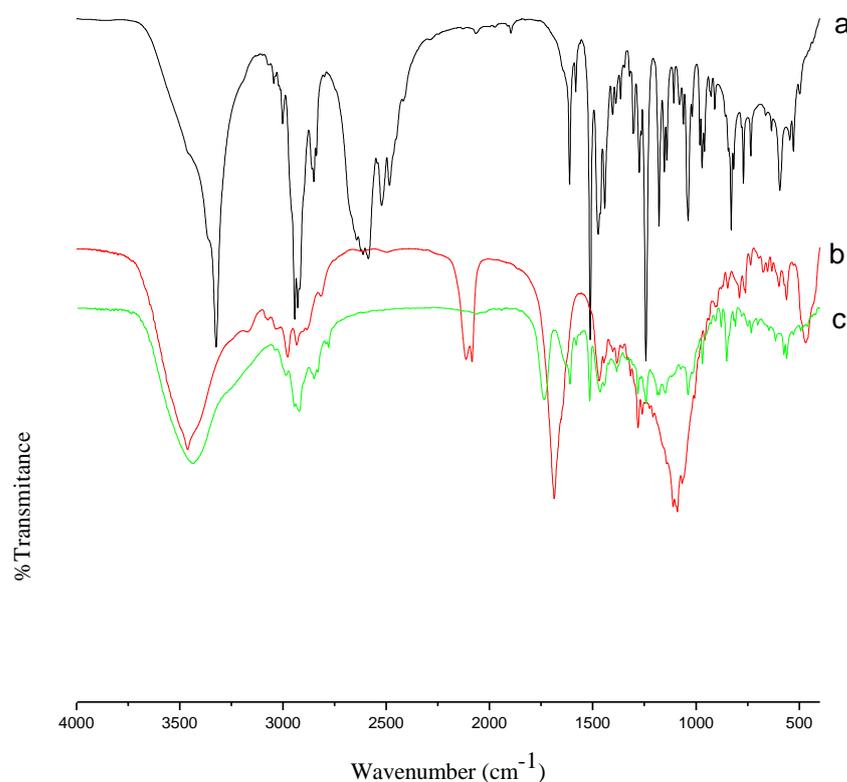
### **5.5.2 Avaliação espectroscópica por infravermelho com transformada de Fourier**

A espectroscopia de vibração no infravermelho é uma técnica muito utilizada para a identificação de grupos funcionais de uma molécula. A radiação infravermelha em frequência adequada converte-se, quando absorvida por uma molécula, em energia de vibração molecular gerada pelos grupos funcionais. Esta energia de vibração pode ser registrada na forma de bandas de vibração-rotação em um espectro. (SILVERSTEIN; WEBSTER, 2000)

A espectroscopia por infravermelho é usada para análises qualitativas e quantitativas de compostos químicos e amostras. Pode também ser usado para identificar propriedades físicas de uma amostra. (USP, 2007)

Este estudo é de extrema importância, pois visa verificar a integridade da estrutura química da VLF após o processo de obtenção dos grânulos. As análises de IV foram realizadas no VLF e nos grânulos das formulações F9 e F10 (Figura 22).

O espectro de IV do VLF (Figura 22a) é semelhante ao espectro obtido por Bernardi e colaboradores (2009). O espectro de IV da formula F9 (Figura 22b) apresenta diferença nas bandas de vibração-rotação. Este resultado pode ser consequência de uma interação física entre o VLF e os componentes da formulação (BERNARDI et al., 2009). Os resultados de DSC (Figura 21e) corroboram com esta hipótese. Além disso, o VLF é recuperado em cerca de 97,5%, na avaliação da taxa de carregamento, o que afasta a possibilidade de interação química entre os componentes da formulação. Outra hipótese a ser considerada é a sobreposição das bandas de vibração-rotação. O espectro de IV da formulação F10 (Figura 22c) sugere que não houve interação química e/ou física entre os componentes da formulação uma vez que as bandas que caracterizam o VLF foram preservadas.

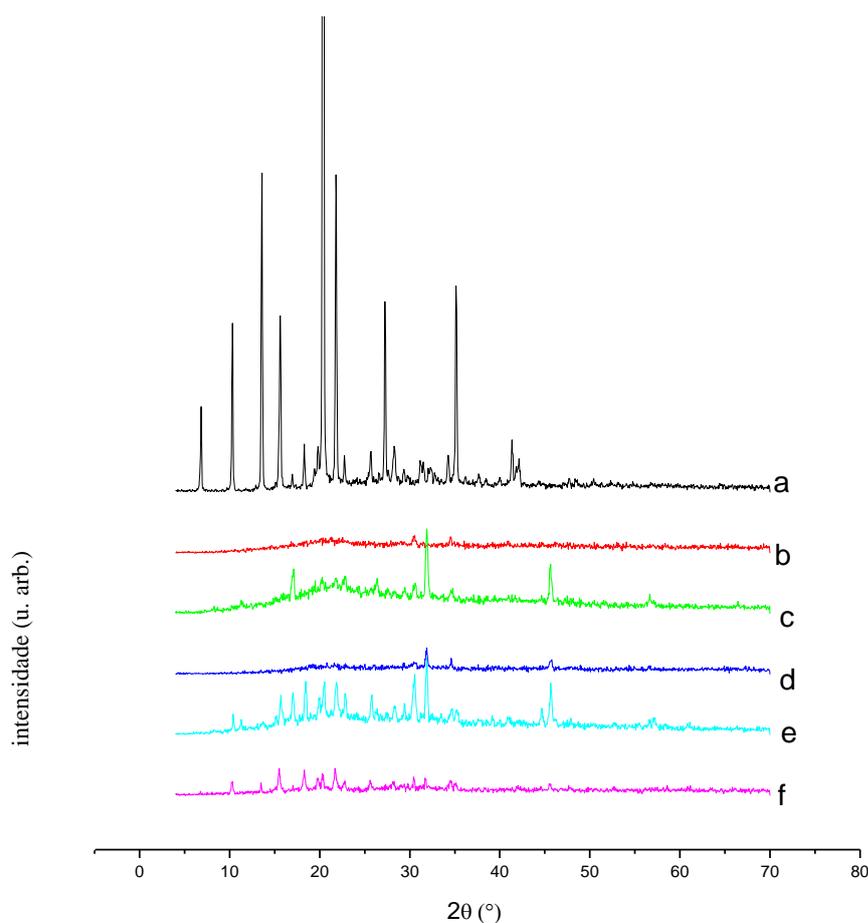


**Figura 22:** Espectrograma (IV) do cloridrato de venlafaxina (a), formulações F9 (b) e F10 (c)

### 5.5.3 Estudos de difração por raios-X

O DR-X é uma técnica importante na verificação da reprodutibilidade do estado cristalino entre lotes de um mesmo produto farmacêutico. A orientação aleatória da estrutura de um cristal numa amostra de pó leva ao desvio dos picos dos raios X de uma forma reprodutível em ângulos diferentes ( $\theta$ ) em relação ao feixe incidente. Cada tipo de difração é característica de uma estrutura cristalina específica para um dado composto. Uma forma amorfa não conduz à produção de um determinado tipo de desvio. Misturas de formas cristalinas diferentes podem ser analisadas usando-se intensidades padronizadas com ângulos específicos, os quais são únicos para cada forma cristalina. A análise simples de um cristal por raios-X permite identificação e descrição precisa de uma substância cristalina. As dimensões das unidades e os ângulos determinados permitem caracterizar com precisão a estrutura do cristal, proporcionando diferenças específicas entre as formas cristalinas de um determinado composto (LACHMAN et al., 2001; USP, 2007). Substâncias sólidas podem ser classificadas

como cristalinas, não cristalinas, ou uma mistura das duas formas. Nos sólidos cristalinos, as moléculas ou átomos são ordenados em uma matriz tridimensional, chamado de uma grade, dentro das partículas sólidas. Esta ordenação dos componentes moleculares não existe nos sólidos não cristalinos. Sólidos não cristalinos, ou sólidos amorfos, quando a ordem é repetitiva não existe em todas as três dimensões. Sendo possível existir em apenas uma ou duas dimensões, resultando em fases mesomorfas (cristais líquidos) (USP, 2007). Os espectrogramas de raios X de amostras amorfas não apresentam picos cristalográficos. A Figura 23 mostra os espectros de DR-X do VLF (a), branco (b) (grânulos com todos os componentes da formulação menos o fármaco), formulação F10 (c), formulação F10 sem TEC (d), formulação F9 (e) e formulação F9 sem TEC (f). Os picos do espectrograma do VLF revelam, como esperado, um composto de alta cristalinidade (BERNARDI et al., 2009). O espectrograma do branco mostra que os demais componentes das formulações, não apresentam estruturas cristalinas.



**Figura 23:** Difratograma de raios X do cloridrato de venlafaxina (a), branco (b) e das formulações F10 (c), F10 sem trietilcitrate (d), F9 (e) e F9 sem trietilcitrate (f)

A redução da cristalinidade do VLF nas formulações pode ser explicada pela formação de dispersões sólidas com os polímeros. Este fenômeno foi explicado por Chaud et al. (no prelo).

Os espectrogramas das demais formulações mostram uma redução qualitativa e um aumento quantitativo da cristalinidade. A redução qualitativa pode ser correspondente à mudança do estado sólido de cristalino para amorfo da VLF. O aumento quantitativo pode estar relacionado à presença do BS. Na ausência do TEC a cristalinidade reduz qualitativamente e quantitativamente. Este efeito é mais pronunciado na F10 (d). Este resultado comparado ao branco (b) indica que o TEC exerce um pequeno efeito protetor sobre a cristalinidade da VLF e do BS.

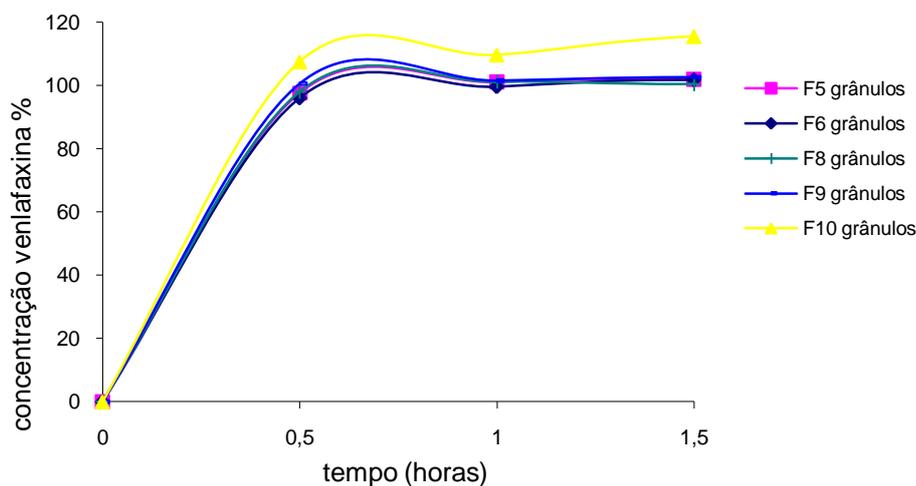
Os resultados obtidos com DR-X corroboram com a hipótese apresentada no DSC. A qual aponta para uma redução da cristalinidade da VLF nas formulações F9 e F10.

## **5.6 Avaliação, “in vitro”, do perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos grânulos**

HPMC é um polímero hidrofílico linear e seus efeitos se manifestam principalmente pela sua capacidade de, após hidratação, intumescer e formar uma camada gelatinosa na superfície do comprimido. Esta camada funciona como barreira à rápida liberação do fármaco, controlando tanto a penetração de água quanto a velocidade de liberação da substância ativa (COLOMBO et al., 2000). A velocidade de penetração da água no sistema matricial condiciona o modo de liberação do fármaco. Em concentrações muito elevadas, as cadeias lineares da HPMC formam um enovelado, originando uma camada gelatinosa bastante consistente. Em concentrações muito baixas, estes géis celulósicos apresentam viscosidade muito baixa, permitindo a liberação quase imediata dos fármacos.

No estudo de dissolução foi observado que nas formulações F5 e F6, onde o VLF foi associado ao ERS 30D, TEC e lactose ou HPMC E50, não houve controle na liberação do fármaco. Este comportamento foi atribuído à associação de um diluente solúvel, no caso a lactose (F5), e da associação de um polímero de baixa viscosidade como é o caso do HPMC E50 (F6). O controle de permeação do líquido dissolutor exercida pelo ERS 30D, um filme de baixa permeabilidade, solúvel em  $\text{pH} > 6,0$ , associado ao TEC, não foi suficiente para controlar a liberação do fármaco.

Nas formulações F8, F9 e F10 o estudo de dissolução mostrou que a associação de um polímero de alta viscosidade (HPMC K4M) não conseguiu controlar a liberação do VLF. As diferentes concentrações usadas de HPMC K4M, ERS 30D e TCT não alteraram a liberação do VLF. A Figura 24 mostra o perfil de dissolução dos grânulos flutuantes das formulações F5, F6, F8 – F10.



**Figura 24:** Perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos grânulos flutuantes das formulações F5, F6, F8 e F10

Embora a taxa de intumescimento dos grânulos fosse elevada (99%), a camada de difusão formada não foi suficiente para controlar a difusão molecular do VLF através das cadeias enoveladas do HPMC. A liberação imediata do VLF pode, então, ser atribuída aos seguintes fatores: tamanho do grânulo, solubilidade do VLF e o aumento da solubilidade do VLF, pela diminuição da cristalinidade, nas dispersões sólidas formadas durante o processo de fabricação.

Embora os grânulos (F5, F6 e F8 – F10) tenham apresentado excelentes características relacionadas à taxa de carregamento, “lag time”, tempo de flutuação e propriedades micrométricas, o uso na forma particulada foi descartado em função dos perfis de dissolução do VLF. Em função das características mais favoráveis à obtenção de comprimidos GRF de liberação modificada, os grânulos das formulações F9 e F10 foram selecionados com este propósito.

## **5.7 Preparação dos comprimidos**

Considerando a equação de Noyes Whitney (MANADAS et al., 2002) para estudos de dissolução, a forma farmacêutica de comprimidos permite diminuir a área de superfície e aumentar a espessura da camada de difusão do fármaco. Possibilitando desta forma uma modificação no perfil de dissolução. A preparação dos comprimidos foi desenvolvida com o objetivo de diminuir a taxa de dissolução do VLF.

### **5.7.1 Caracterização dos comprimidos**

A caracterização dos comprimidos se deu pela avaliação da resistência ao esmagamento, da porosidade e do perfil de dissolução.

#### **5.7.1.1 Avaliação da resistência ao esmagamento dos comprimidos**

A resistência mecânica dos comprimidos (dureza) depende da deformação das partículas compactadas, do agregante utilizado e da força de compactação empregada.

Os comprimidos das formulações F9 e F10 apresentaram uma resistência ao esmagamento equivalente a uma força superior que 15Kg. Embora a dureza apresentada seja relativamente alta, o que pressupõe comprimidos de alta densidade, este fator não interferiu na flutuação dos mesmos e pode ter contribuído para controlar a liberação do VLF.

#### **5.7.1.2 Avaliação da porosidade dos comprimidos**

Porosidade é a medida de espaços vazios existentes num material e pode ser determinada por diversas técnicas: adsorção gasosa, deslocamento de um líquido, porosimetria com mercúrio e a gás, ou por cálculo matemático a partir das densidades (CARLI et al., 1981; FUJIWARA et al., 1966; MARTIN, 1993; MATTSSON; NYSTRÖM, 2001; PALMER; ROWE, 1974; WIKBERG; ALDERBORN, 1990). A determinação da porosidade de um material sólido pode fornecer informações relevantes sobre a desagregação das multi-unidades, dissolução, adsorção e difusão de substâncias ativas (SANTOS et al., 2006). A técnica da atenuação da radiação gama, para obter a porosidade de materiais sólidos, tem sido empregada, com sucesso, em diferentes áreas, tais como: porosidade de materiais

cerâmicos (APPOLONI et al., 2004), porosidade se solos (OLIVEIRA et al., 1998), porosidade de materiais amorfos (POTTKER, 2000), etc. A medida da porosidade usando a técnica da transmissão da radiação gama, apresenta as vantagens de ser uma técnica não destrutiva, de determinação rápida e fornece resultados com pequenos desvios experimentais

#### 5.7.1.2.1 Densidade verdadeira dos grânulos determinada por picnometria a gás

A Tabela 7 apresenta os resultados do volume ocupado pelos grânulos das formulações F9 e F10 e suas respectivas densidades verdadeiras. Os resultados são a média de dez determinações.

**Tabela 7:** Resultados do volume ocupado pelos grânulos das formulações F9 e F10 e suas respectivas densidades

Formulações	Volume (cm <sup>3</sup> )	Densidade (g/cm <sup>3</sup> )
F9	0,7979 ± 0,0011	1,4557 ± 0,0019
F10	0,6990 ± 0,0037	1,2980 ± 0,0068

A picnometria convencional, desenvolvida por Arquimedes, é apropriada para a determinação da densidade de materiais não-porosos e, com variações, para materiais porosos. Muitos materiais possuem em suas estruturas poros feitos de rupturas, clivagens e passagens tortas. Então são necessários dois tipos de medidas de densidade distintas, uma que inclua e outra que exclua esses poros. Uma terceira e ainda diferente definição utiliza o volume de amostra em termos do volume de um recipiente onde uma quantidade de material composto por muitos pedaços pode ser colocada. Para determinar a densidade de tais materiais, muitas vezes a picnometria convencional é ineficiente, por não considerar esses poros. Até pouco tempo, a densidade absoluta era determinada usando água ou outro líquido com o qual se esperava preencher os poros, removendo então seu volume da medida. O material era submetido ao aquecimento em um líquido para garantir a penetração nos poros, ou, era submetido a vácuo imediatamente antes de sua imersão para facilitar o preenchimento dos poros. A fim de eliminar esses inconvenientes, surgiu como alternativa a picnometria a gás, mais precisa, mais fácil de ser usada e mais rápida que qualquer técnica de picnometria líquida, os gases preenchem rapidamente e facilmente os espaços e poros produzindo melhores resultados. (WEBB; ORR, 1997)

A pressão de injeção do gás é a pressão na qual o compartimento contendo a amostra é cheio. Uma maior pressão de injeção de gás promove uma melhor penetração do gás nos

espaços vazios e nos poros do material a ser analisado, significando um melhor resultado da análise. À medida que as moléculas de gás ocupam os espaços vazios no material, a pressão no compartimento contendo a amostra diminui. A taxa de equilíbrio do gás representa o tempo de contato do gás com a amostra. Uma menor taxa de equilíbrio ou maior tempo de contato entre o gás e a amostra permite que as moléculas de gás se difundam pelo material, penetrando melhor nos poros e produzindo melhores resultados. (WEBB; ORR, 1997)

#### 5.7.1.2.2 Coeficiente de atenuação linear e de massa dos comprimidos

As Tabelas 8 e 9 apresentam dados utilizados nas equações 10, 13 e 15 para determinação do coeficiente de atenuação linear (eq. 10), coeficiente de atenuação de massa (eq. 13) e porosidade dos comprimidos (eq. 15) e os respectivos resultados.

**Tabela 8:** Resultados do número de fótons emergentes da fonte radioativa, do número de fótons que chegaram ao detector de radiação após passar pela amostra, do coeficiente de atenuação linear, do coeficiente de atenuação de massa e da porosidade dos comprimidos da formulação F9

F9	Tempo (min.)	$I_0$	I	$\mu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\mu^*$ ( $\text{cm}^2/\text{g}$ )	Porosidade (%)
1	10	169324	157274	0,19952	0,23324	41,23
2	10	169324	154649	0,18808	0,23324	44,61
3	10	169324	155328	0,19087	0,23324	43,78
4	10	169324	154395	0,19722	0,23324	41,91
5	10	169324	154366	0,19720	0,23324	41,92
6	10	169324	155096	0,18794	0,23324	44,65
Média	10	169324	155184	0,193472	0,23324	43,02
DPR	-----	-----	$\pm 1093$	$\pm 0,005118$	-----	$\pm 1,51$

$I_0$  é o número de fótons emergentes da fonte radioativa/seg.; I é o número de fótons que chegaram ao detector de radiação/seg.;  $\mu$  é o coeficiente de atenuação linear;  $\mu^*$  é o coeficiente de atenuação de massa; DPR é o desvio padrão relativo.

**Tabela 9:** Resultados do número de fótons emergentes da fonte radioativa, do número de fótons que chegaram ao detector de radiação após passar pela amostra, do coeficiente de atenuação linear, do coeficiente de atenuação de massa e da porosidade dos comprimidos da formulação F10

F10	Tempo (min.)	$I_0$	I	$\mu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\mu^*$ ( $\text{cm}^2/\text{g}$ )	Porosidade (%)
1	10	169324	154655	0,17065	0,2186	39,91
2	10	169324	153624	0,16981	0,2186	40,21
3	10	169324	146986	0,19982	0,2186	29,64
4	10	169324	150512	0,19563	0,2186	31,12
5	10	169324	151661	0,18546	0,2186	34,70
6	10	169324	151679	0,19072	0,2186	32,85
Média	10	169324	151519	0,185348	0,2186	34,74
DPR	-----	-----	$\pm 2678$	$\pm 0,01266$	-----	$\pm 4,46$

$I_0$  é o número de fótons emergentes da fonte radioativa/seg.; I é o número de fótons que chegaram ao detector de radiação/seg.;  $\mu$  é o coeficiente de atenuação linear;  $\mu^*$  é o coeficiente de atenuação de massa; DPR é o desvio padrão relativo.

Ao passar por um meio absorvedor (amostra) o raio gama perde intensidade, uma vez que estes interagem com os elétrons/átomos do material que compõem o meio, transferindo para eles toda ou parte da sua energia. A quantidade de radiação absorvida depende da energia da radiação emergente da fonte radioativa e das características do meio absorvedor, como por exemplo, sua densidade e seu número atômico. O meio absorvedor é caracterizado por um parâmetro denominado Coeficiente de Atenuação Linear ( $\mu$ ). O coeficiente de atenuação linear está relacionado com a quantidade de radiação que saiu da fonte radioativa ( $I_0$ ) passou pela amostra e chegou até o detector de radiação (I). Este coeficiente ( $\mu$ ) representa a capacidade do meio em reter a radiação, o mesmo depende da densidade do meio absorvedor. (OKUNO et al., 1986; TIPLER; LLEWELLYN, 2001)

Para determinação da porosidade dos comprimidos foi preciso determinar as densidades verdadeira dos grânulos (F9 e F10) por picnometria a gás utilizando as equações 8 e 9. Os coeficientes de atenuação linear, linear verdadeiro e de massa também precisaram ser previamente determinados utilizando as equações 10, 13 e 14, os resultados das densidades verdadeira dos grânulos foram utilizados para determinar o coeficiente de atenuação linear verdadeiro (eq. 14). Para a determinação do coeficiente de massa foi necessário conhecer a densidade dos comprimidos (F9  $0,8554\text{g}/\text{cm}^3$  e F10  $0,7800\text{g}/\text{cm}^3$ ), que foi determinada através das equações 11 e 12. Os resultados do coeficiente de atenuação linear e linear

verdadeiro foram utilizados na equação 15 para a determinação da porosidade dos comprimidos.

A densidade e a resistência mecânica de um corpo sólido são significativamente influenciadas pela porosidade. As porosidades dos comprimidos das formulações F9 e F10 foram respectivamente de  $43,02\% \pm 1,51$  e  $34,74\% \pm 4,46$ . A diferença entre as porosidades não influenciou de forma significativa o “lag time”, ambos inferiores a 2,5 minutos e o tempo de flutuação, superior a 24 horas. A resistência mecânica ao esmagamento (dureza) não foi influenciada pela porosidade até a aplicação de uma força equivalente a 15Kg. Embora a porosidade da formulação F10 fosse menor que da formulação F9 o grau de intumescimento da formulação F10 foi ligeiramente maior que da formulação F9 (Tabela 10). Este resultado pode ser explicado pela maior quantidade de polímero presente na formulação F10.

### **5.7.1.3 Avaliação da uniformidade de conteúdo dos comprimidos**

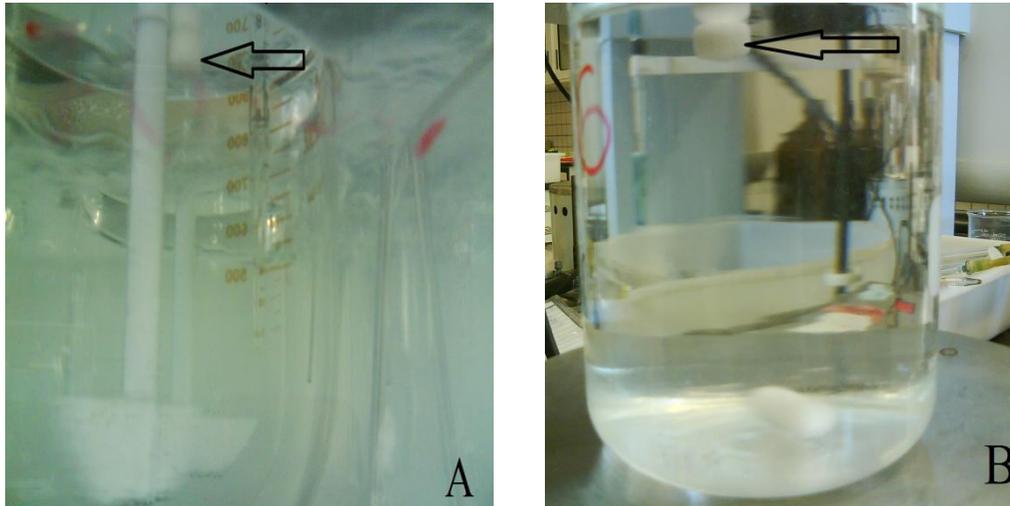
Os resultados obtidos na avaliação da uniformidade de conteúdo, mostram que o teor de VLF foi na formulação F9 (135,5mg)  $98\% \pm 2,45$  e na formulação F10 (114,0mg)  $98\% \pm 2,95$  da quantidade esperada. Este resultado atende as especificações da Farmacopéia Brasileira IV ed., 1988, a qual estabelece que o produto é aprovado se a quantidade do fármaco em cada uma, de dez unidades testadas, estiver situada entre 85,0% e 115,0% do valor declarado e o DPR for menor ou igual a 6,0%.

O resultado obtido neste estudo era esperado uma vez que os grânulos foram pesados antes da compactação, individual, do comprimido. Por outro lado, os resultados indicam homogeneidade da mistura dos componentes da formulação. A recuperação de quase 100% do VLF obtido neste estudo reforça a hipótese de que as alterações nos espectros de DSC (Figura 21) e IV (Figura 22) do VLF eram devido às interações físicas ou de processo analítico (DSC).

## **5.8 Comportamento de flutuação e determinação do grau de intumescimento dos comprimidos flutuantes**

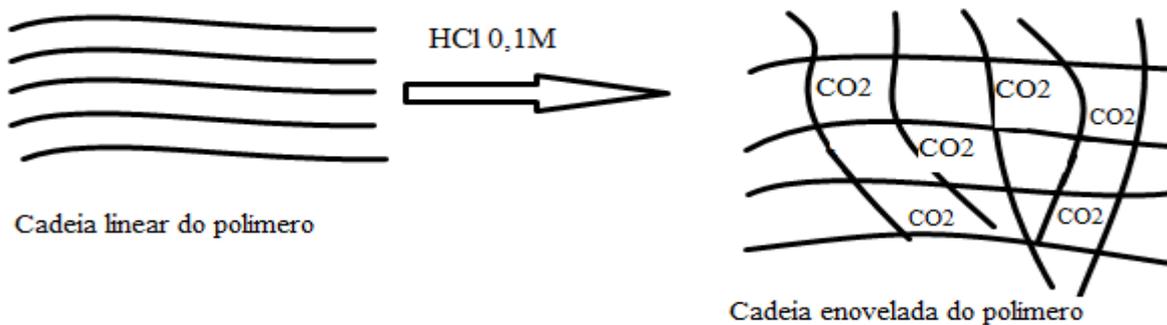
O comportamento de flutuação dos comprimidos foi considerado excelente, com “lag time” máximo de 2 minutos e 30 segundos. Este comportamento mostra que a porosidade e a geração de CO<sub>2</sub>, a partir da reação do BS com o meio ácido (HCl 0,1M), foram suficientes e

rápidas para alterar a densidade dos comprimidos. Este tempo é melhor que o apresentado em outros estudos com o mesmo propósito (PATEL et al., 2005; PATEL et al., 2007; GAMBHIRE et al., 2007; SANCHEZ et al., 2008; KAKUMANU et al., 2008). A Figura 25 mostra os comprimidos flutuando no meio de dissolução, durante a avaliação do perfil de liberação do VLF.



**Figura 25:** Flutuação dos comprimidos das formulações F9 (A) e F10 (B) no meio de dissolução

O tempo de flutuação dos comprimidos foi superior a 24 horas. Este resultado mostra que o  $\text{CO}_2$  liberado permaneceu retido no interior do comprimido, muito provavelmente, entre o enovelado do polímero reticulado, pelo meio aquoso da solução de  $\text{HCl}$  0,1M. A Figura 26 representa esquematicamente esta hipótese.



**Figura 26:** Representação esquemática da possível retenção de  $\text{CO}_2$  no interior dos comprimidos

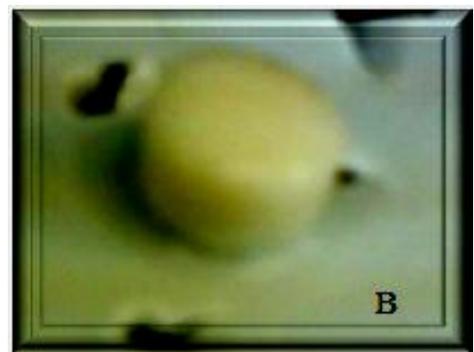
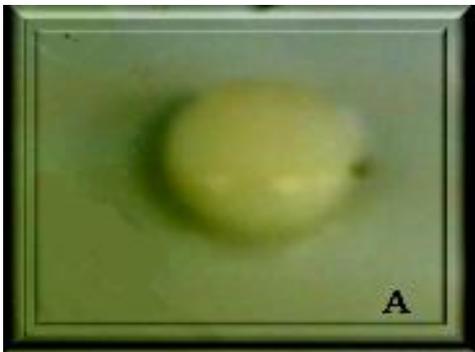
O transporte do  $\text{HCl}$  0,1 M para a matriz polimérica se dá através dos poros do sistema matricial. Após a hidratação do sistema, ocorre o intumescimento/relaxamento das cadeias poliméricas, e forma-se uma camada gelatinosa de polímero à volta do núcleo seco do comprimido. A água continua a penetrar na matriz através da camada gelificada que vai

hidratando lentamente o núcleo seco. Quando a penetração da água na matriz gelificada alcança uma concentração na qual as interações entre a água e o polímero aumentam, reduzindo as interações polímero-polímero, as cadeias poliméricas dispersam-se na camada mais externa, resultando em aumento da taxa de erosão (LOPES et al., 2005; MANADAS et al., 2002; RANGARAO; DEVI, 1988; ZULEGER; LIPPOLD, 2001). A erosão neste caso é controlada pelas características e ou pela concentração dos polímeros.

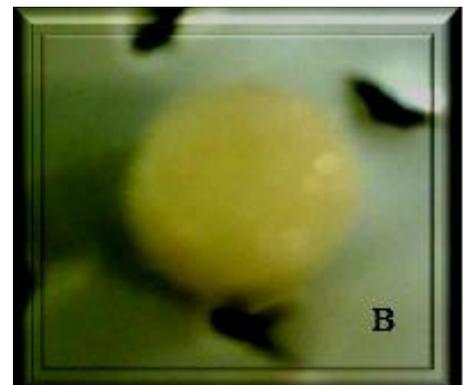
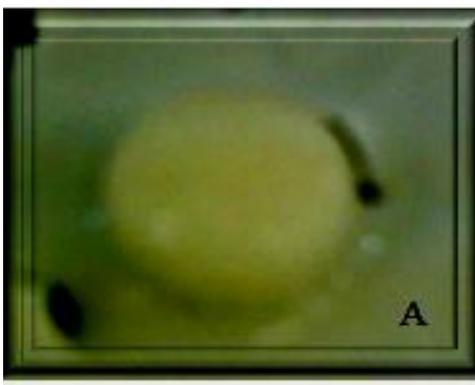
O grau de intumescimento foi constatado visualmente (Figuras 27 - 29) através do aumento do volume do comprimido e medido por gravimetria através da diferença de massa do comprimido durante as 24 horas de acompanhamento (Tabela 10).



**Figura 27:** Comprimidos das formulações F9 e F10, respectivamente, antes do intumescimento



**Figura 28:** Grau de intumescimento dos comprimidos das formulações F9 (A) e F10 (B) após 5 horas de contato com o meio de dissolução



**Figura 29:** Grau de intumescimento dos comprimidos das formulações F9 (A) e F10 (B) após 24 horas de contato com o meio de dissolução

**Tabela 10:** Resultados da determinação do grau de intumescimento dos comprimidos das formulações F9 e F10

Tempo (horas)	F9 (%)	F10 (%)
00	100,0	100,0
1	399,6 ± 3,2	388,6 ± 2,9
2	399,6 ± 6,5	397,3 ± 5,8
3	454,4 ± 4,8	449,7 ± 3,9
4	468,8 ± 7,2	452,3 ± 6,3
5	473,2 ± 5,4	461,0 ± 7,2
6	478,0 ± 8,3	470,0 ± 7,5
7	486,4 ± 5,3	471,3 ± 4,3
8	488,0 ± 6,7	471,8 ± 5,2
9	526,8 ± 7,3	475,5 ± 6,4
24	537,2 ± 4,2	598,9 ± 3,9

O grau de intumescimento é mais significativo na primeira hora. No entanto o aumento de aproximadamente 34% da primeira hora para 24 horas na formulação F9 e de aproximadamente 54% na formulação F10 é fator positivo no prolongamento da liberação do fármaco.

O aumento constante da massa e do volume do comprimido é proporcional ao aumento da massa de água adsorvida ao sistema. Como este aumento é constante é possível deduzir que a taxa de adsorção de água é superior à taxa de erosão do comprimido, no tempo de estudo. Os resultados são a média de duas determinações.

A diferença no percentual de intumescimento pode ser explicada pela maior quantidade de polímero presente na formulação F10. A diferença de porosidade das formulações, aparentemente, parecem não interferir na taxa de intumescimento dos comprimidos.

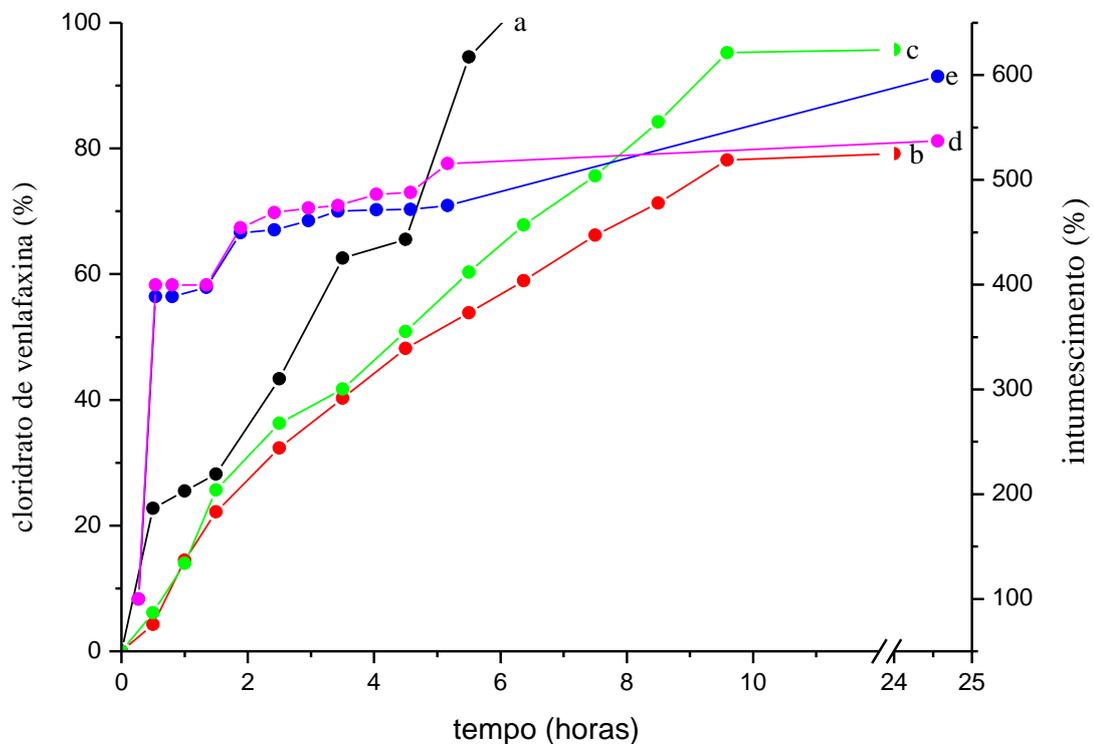
### **5.9 Avaliação, “in vitro”, do perfil de dissolução do cloridrato de venlafaxina dos comprimidos flutuantes**

A velocidade de liberação do fármaco de comprimidos matriciais constituídos à base de polímeros hidrofílicos é condicionada pelo transporte do meio de dissolução para a matriz polimérica, pelo intumescimento do sistema matricial com formação de camada hidrogelificada, pela difusão do fármaco através da camada de polímero intumescido e pela

erosão do polímero. (LOPES et al., 2005; MANADAS et al., 2002; ZULEGER; LIPPOLD, 2001)

Após a hidratação do sistema ocorre a liberação imediata do fármaco que está presente na superfície do comprimido. O intumescimento do sistema matricial e a camada hidrogelatinosa controlam a hidratação do núcleo seco, e aumenta a espessura da camada de difusão.

A Figura 30 mostra o resultado, “in vitro”, do perfil de liberação do VLF do produto industrializado (a), dos comprimidos das formulações F10 (b) e F9 (c) e o índice de intumescimento dos comprimidos das formulações F9 (d) e F10 (e).



**Figura 30:** Perfil de liberação do cloridrato de venlafaxina do produto industrializado (a), dos comprimidos das formulações F9 (b) e F10 (c) e índice de intumescimento dos comprimidos das formulações F9 (d) e F10 (e).

O estudo mostrou que a compressão dos grânulos na forma de comprimidos proporcionou uma liberação prolongada do VLF.

Na formulação F10 (b) a quantidade de fármaco liberada foi de 96% do total incorporado à formulação. A liberação ocorreu de forma gradual durante um período de 10 horas. A liberação praticamente completa do VLF da formulação F10 (b), diferentemente da

liberação de 80% do VLF da formulação F9 (c), pode ser explicada pela ausência de interações físicas entre os componentes da formulação.

Na formulação F9 (c) foi liberado apenas 80% da quantidade de fármaco incorporado na formulação. Esta liberação ocorreu gradualmente durante um período de 10 horas. A liberação satisfatória, porém incompleta, do VLF da formulação F9 (c) pode ser explicada por uma interação física com os componentes da formulação. Esta hipótese é esperada pelo resultado do espectro de IV (Figura 22).

Os comprimidos das formulações F10 e F9 não apresentaram sinais, significativos, de erosão durante as 24 horas de estudo. Esta observação sugere que a liberação do fármaco se deu por difusão para ambas as formulações. (COSTA; LOBO, 1999; MANADAS et al., 2002; ZULEGER; LIPPOLD, 2001)

Quando comparado com o perfil de liberação do produto industrializado (a) as formulações F10 (b) e F9 (c) liberam o fármaco de forma mais gradual e por mais tempo. Comparado ao produto industrializado (a), a formulação F10 (b) liberou, igualmente, 100% do VLF presente na formulação, mas num tempo de 10 horas, o que equivale ao dobro do tempo da liberação do produto industrializado (a). Outra vantagem das formulações F9 e F10 é que o VLF é liberado no principal sítio de absorção deste fármaco, potencializando a biodisponibilidade.

A Figura 30 relaciona o perfil de liberação do VLF com o ganho de massa dos comprimidos em função do grau de intumescimento (%) da forma farmacêutica. O resultado mostra que o controle da liberação é devido ao rápido intumescimento durante a primeira hora do estudo. Este resultado indica que a liberação é controlada principalmente pela difusão do fármaco. O ganho contínuo de massa dos comprimidos permanece até a 24<sup>a</sup> hora (Tabela 10). Ao final do experimento os comprimidos permaneciam visualmente inalterados, exceto pelo aumento das suas dimensões (Figura 20).

Este estudo revelou que o maior desafio não era, simplesmente, a obtenção do SGRF. Ao contrário do que pensávamos no início do trabalho, a maior relevância deste estudo foi obter o SGRF de liberação modificada com fármaco hidrossolúvel. A grande maioria dos artigos citados na revisão bibliográfica com esta propriedade usava como modelo fármacos pouco solúveis em água. (BAGGESEN; BECHGAARD, 1980; BOZA et al., 1999; EYJOLFSSON, 1999; JAIN et al., 2005; JAIN et al., 2006<sup>a</sup>; OBEIDAT; PRICE, 2005; OJOE et al., 2005; PATEL; PATEL, 2005; PATEL et al., 2007b; SANCHES et al., 2008; SHISHU et al., 2007; VARSHOSAZ, et al., 2007; ZHENG; MCGINITY, 2003)

Neste contexto este trabalho é um avanço na terapêutica de fármacos que agem ou devem ser absorvidos no estômago ou no duodeno proximal. O procedimento técnico utilizado para preparação dos grânulos pode ser realizado para pequena escala ou facilmente escalonado para produção industrial. Acreditamos que a possibilidade de obter comprimidos a partir destes processos é de grande interesse da indústria farmacêutica. Novos estudos estão sendo realizados pela equipe de pesquisa para diminuir a taxa de liberação do VLF dos grânulos. O êxito destes estudos possibilitará a encapsulação dos grânulos simplificando o processo de obtenção da forma farmacêutica.

Avaliação, “in vivo”, através da bioassuceptometria é uma etapa que deve ser cumprida, pela equipe de pesquisa, para avaliação da flutuabilidade e da farmacocinética do VLF, em voluntários nas posições ereta, deitada e sentada.

## 6 CONCLUSÃO

- ✓ Este estudo mostrou que é possível obter sistemas gastrorretensivos flutuantes de liberação modificada, mesmo para fármacos facilmente solúveis;
- ✓ O sistema gastrorretensivo flutuante foi obtido para as formulações de grânulos e para os comprimidos das formulações F10 e F9. Nestas formulações tanto o “lag time” como o tempo de flutuação foram adequados a proposta deste estudo. No entanto para forma particulada a liberação do VLF foi imediata em todas as formulações;
- ✓ As Formulações F10 e F9, na forma farmacêutica de comprimidos, proporcionaram um sistema de liberação prolongado do VLF;
- ✓ Embora os resultados sugeriram uma interação física do VLF na formulação F9. Não há qualquer indicativo de degradação química do VLF nas formulações F10 ou F9;
- ✓ Com base nestes resultados não é precipitado afirmar que os SGRF de liberação modificada apresentam potencial para otimizar a terapia da depressão seja na fase de tratamento agudo, prevenção da recaída pela continuação da terapia ou prevenção da recorrência pela manutenção da terapia.

## REFERÊNCIAS

ANDREWS, J. M.; NINAN, P. T.; NEMEROFF, C. B. Venlafaxine: a novel antidepressant that has a dual mechanism of action. **Depression**, Atlanta, v. 4, p. 42-56, 1996.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Farmacotécnica**: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000.

APPOLONI, C. R.; FERNANDES, C. P.; INNOCENTINI, M. D. M.; MACEDO, A. Ceramic foams porous microstructure characterization by X-ray microtomography. **Mat. Research**, São Carlos, v. 7, n. 4, p. 557-564, 2004.

ARORA, S.; ALI, J.; AHUJA, A.; KHAR, R. K.; BABOOTA, S. Floating drug systems: A review. **AAPS PharmSciTech.**, India, n. 2, n. 47, p. E372-E390, 2005.

BAGGESEN, H.; BECHGAARD, S. Propoxyphene and norpropoxyphene: influence of type of controlled release formulation on intra-and inter-subject variations. **J. Pharm. Sci.**, United States, v.69, n.11, 1327-1330, 1980.

BARROCAS, C. M. P.; SANTOS, G. F. D.; FERREIRA, C. D.; COELHO, S. B. M. P.; OLIVEIRA, S. C. R.; VEIGA, B. J. F. Sistemas farmacêuticos gastrorretentivos flutuantes. **Brazilian J. Pharm. Sc.**, São Paulo, v.43, p. 325-334, 2007.

BAUER, K. H. et al. Coated pharmaceutical dosage forms. **Medp. Sci. Publishers**, Stuttgart, p. 280, 1998.

BAUMGARTNER, S.; KRISTL, J.; VRECER, F.; VODOPIVEC, P.; ZORKO, B. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. **Int. J. Pharm.**, Slovenia, v. 195, p. 125-135, 2000.

BÉÏQUE, J. C.; LAVOIE N.; DE MONTIGNY, C.; DEBONNEL, G. Affinities of venlafaxine and various reuptake inhibitors for the serotonin and norepinephrine transporters. **Eur J Pharmacol.**, Canada, v.349, p. 129 –132. 1998.

BERNARDI, L. S.; OLIVEIRA, P. R.; MURAKAMI, F. S.; SILVA, M. A. S.; BORGMANN S. H. M.; CARDOSO, S. G. Characterization of venlafaxine hydrochloride and compatibility studies with pharmaceutical excipients. **J. Therm. Anal Calorim.**, Budapest, v. 47, p. 770-776, 2009.

BOLDEN-WATSON, C.; RICHELSON, E. Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. **Life Science.**, England, v.52, p.1023–1029. 1993.

BOZA, A.; CARABALLO, I.; ALVAREZ-FUENTES, J.; RABASCO, A. M. Evaluation of Eudragit® RS-PO and Ethocel® 100 matrices for the controlled release of lornoxicam disodium. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, United States, v. 25, n. 2, p. 229-233, 1999.

BRITISH PHARMACOPOEA. London: Her Majesty's Stationary Office, 2009. 2 v.

BURI, P.; ROUGE, N.; DOELKER, E. Drug absorption sites in gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery. **Int. J. Pharm.**, United States, v. 136, p. 117-139, 1996.

BYMASTER, F. P.; DRESHFIELD-AHMAD, L. J.; THRELKELD, P. G.; SHAW, J. L.; THOMPSON, L.; NELSON, D. L. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. **Neuropsychopharmacology.**, United States, v. 25, p. 871– 880. 2001.

CANEVAROLO JR, S. V. **Ciência dos polímeros.** São Carlos: Artliber, 2002.

CARLI, F.; COLOMBO, I.; SIMIONI, L.; BIANCHINE, L.; BIANCHINE, R. The effect of compression on the capillary microstructure of tablets. **J. Pharm. Pharmacol.**, England, v. 33, p. 129-135, 1981.

CHANDRA, R., RUSTGI, R. Biodegradable polymers. **Prog. Polym. Sci.**, New York, v. 23, p. 1273-1335, 1998.

CHANG, H. S.; PARK, P.; KELLY, ROBINSON, T. R. Bioadhesive polymers as platforms of oral controlled drug delivery II. Synthesis and evaluation of some swelling, water insoluble polymers. **J. Pharm. Sci.**, Malaysia, v. 74, n. 4, p. 399-405, 1985.

CHAUD, M. V.; TAMASCIA, P.; LIMA, A. C.; PAGANELLI, M. O.; GREMIÃO, M. P.; FREITAS, P. Dispersões sólidas aumentam a solubilidade, a taxa de dissolução e a absorção intestinal de praziquantel. **Brazilian J. Pharm. Sc.**, no prelo.

COLLET, L; FELL, J.T.; WHITEHEAD, J.R. Prolonged gastric retention using floating dosage forms. **Pharm. Technol.**, Duluth, v. 24, n. 3, p. 82-90, 2000.

COLOMBO, P; BETTINI, R; SANTI, P. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behavior, mechanisms and optimal performance. **PSTT.**, Italy, v. 3, n. 6, p. 198-204, 2000.

COLOMBO, P; BETTINI, R; SANTI, P; DE ASCENTIS, A; PEPPAS, NA. Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. **J. Control. Release.**, United States, v. 39, n. 2-3, p. 231-237, 1996.

CONTI, S.; MAGGI, L.; SEGATE, L.; MACHISTE, E. O.; CONTE, U.; GRENIER, P.; VERGNAULT, G. Matrices containing NACMC and HPMC 2. Swelling and release mechanism study. **Int. J. Pharm.**, Italy, v. 333, p. 143-151, 2007.

COSTA, P; SOUSA LOBO, J. M. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Port. Farm.**, Brasil, v. 59, n. 4, p. 181-190, 1999.

DESAI, S.; BOLTON, S. A. Floating controlled release drug delivery system: in vitro- in vivo evaluation. **Pharm. Res.**, United States, v. 10, p. 1321-1325, 1993.

DITTMER, M.; DURRANI, M.; LEHMANN, K. Acrylic polymers: a review of pharmaceutical applications. **S. T. P. Pharma Sci.**, France, v. 6, p. 403-437, 1997.

EBENEZER, B.; ADJAYE, A.; FAUSTINO, P. J.; TAWAKKUL, M. A.; ANDERSON, L. W.; YU, L. X.; KWON, H.; VOLPE, D. A. Validation and application of a stability-indicating HPLC method for the *in vitro* determination of gastric and intestinal stability of venlafaxine. **J. Pharm. Biom. Analysis.**, United States, v. 43, p. 1854-1859, 2007.

EL-GIBALY, I. Development and in vitro evaluation of novel floating chitosan microcapsules for oral use: comparison with non-floating chitosan microspheres. **Int. J. Pharm.**, Netherlands, v. 249, p. 7-21, 2002.

ELLINGROD, V. L.; PERRY, P. J. Venlafaxine: a heterocyclic antidepressant. **Am. J. Hosp. Pharm.**, United States, v. 51, p. 3033-3046, 1994.

EYJOLFSSON, R. Hydroxypropylmethylcellulose mixtures: effects and kinetics of release of an insoluble drug. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, New York, v. 25, n. 5, p. 667-669, 1999.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1996. Parte II.

- FEELY, L. S.; DAVIS, S. S. The influence of surfactants on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 41, n. 1-2, p. 83-90, 1988.
- FELL, J. T. Delivery systems for targeting to specific sites in gastrointestinal tract. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.51, (suppl.), p. 41, 1999.
- FELTON, L. A.; HAASE, M. M.; Shah, N. H.; Zhang, G.; INFELD, M. H.; MALICK, A. W.; MCGINITY, J. W. Physical and enteric properties of soft gelatin capsules coated with Eudragit-L30D-55. **Int. J. Pharm.**, United States, v. 113, p. 17-24, 1995.
- FRANK, E.; PRIEN, R. F.; JARRETT, R. B. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. **Arch. Gen. Psychiatry.**, United States, v. 48, p. 851-855, 1991.
- FRIEND, D. R.; RUBINSTEIN, A. **Polymeric site-pharmacotherapy**. Chichester: Wiley, 1994.
- FUJIWARA, H.; TODA, J.; KATO, M. Studies on pore structure of granules by mercury porosimetry. **Chem. Pharm. Bulletin.**, Japan, v. 14, p. 601-607, 1966.
- 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 Pharm SciTech.**, United States, v. 8, n. 73, p. E1-E9, 2007.
- GAO, P.; SKOUG, J. W.; NIXON, P. R.; JU, T. R.; STEMM, N. L.; SUNG, K. C. Swelling of hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. 2. Mechanistic study of the influence of formulation variables on matrix performance and drug release. **J. Pharm. Science.**, United States, v. 85, n. 7, p. 732-740, 1996.
- GEDDES, J. R.; CARNEY, S. M.; DAVIES C. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. **Lancet.**, England, v. 361, p. 353-361, 2003.
- GOULD, G. G.; ALTAMIRANO, A. V.; JAVORS, M. A.; FRAZER, A. A comparison of the chronic treatment effects of venlafaxine and other antidepressants on serotonin and norepinephrine transporters. **Biol. Psychiatry.**, United States, v. 59, p. 408-414, 2006.
- GREENBERG, P. F.; KESSLER, R. C.; BIRNHAUM, H. G. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? **J. Clin. Psychiatry.**, United States, v. 64, p. 1465-1475, 2003.
- GUPTA, V. K. A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. II. Optimization of multiple response variables. **Int. J. Pharm.**, Netherlands, v. 213, p. 93-102, 2001
- GUSTAFSSON, C., BONFERONI, M. C., CARAMELLA, C., LENNHOLM, H., NYSTROM, C. Characterisation of particle properties and compaction behaviour of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. **Eur. J. Pharm. Sciences.**, Netherlands, v. 9, p. 171-184, 1999.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

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

HASKINS, J. T.; MUTH, E. A.; MOYER, J. A.; SIGG, E. B. DMI, Wy-45, 030, Wy-45, 881 and ciramadol inhibit locus coeruleus neuronal activity. **Eur. J. Pharmacol.**, Netherlands, v. 115, p. 139-146, 1985.

JAIN, S. K.; AGRAWAL G. P.; JAIN, N. K. Evaluation of porous carrier-based floating orlistat microspheres for gastric delivery. **AAPS PharmSciTech.**, United States, v. 7, n. 90, p. E1-E9, 2006a.

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

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.**, United Arab Emirates, v. 3, p. 367-372, 2006b.

JUANG, R. H.; STOREY, D. Correlation of characteristics of gel extrusion module (GEM) tablet formulation and drug dissolution rate. **J. Control. Release.**, Netherlands, v.89, n.3, p.375-385, 2003.

KAKUMANU, V. K.; ARORA, V. K.; BANSAL, A. K. Gastro-retentive dosage form for improving bioavailability of cefpodoxime proxetil in rats. **Yakugaku Zasshi.**, Japan, v. 128, n. 3, p. 439-445, 2008.

KAMLET, M. S.; PAUL, N.; GRENHOUSE, J. Cost Utility analysis of maintenance treatment for recurrent depression. **Control. Clin. Trials.**, United States, v. 16, p. 17-40, 1995.

KHAN, M. A.; REDDY, I. K. Controlled drug delivery: development of solid oral dosage forms with acrylate polymers. **S.T.P. Pharma Sci.**, United States, v. 7, n. 6, p. 483-490, 1997.

KHAN, M. Z. I.; STEDUL, H. P., KURJAKOVIC, N. A pH-dependent colon-targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. II. Manipulation of drug release using Eudragit® L100 and Eudragit® S100 combinations. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, United States, v. 26, n. 5, p. 549-554, 2000.

KIM, B. K.; HWANG, S. J.; PARK, J. B. Preparation and characterization of drug-loaded polymethacrylate microspheres by an emulsion solvent evaporation method. **J. Microencapsulation.**, England, v. 19, n. 6, p. 811-822, 2002.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L. T. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa, Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 2v.

LEE, J. H.; PARK, T. G.; CHOI, H. K. Development of oral drug delivery system using floating microspheres. **J. Microencapsulation**, England, v. 16, n. 6, 715-729, 1999.

LECRUBIER, Y.; BOURIN, M.; CAL, M.; SCHIFANO, F.; BLANCHARD, C.; DANJOU, P. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. **Acta Psychiatr Scand.**, Denmark, v. 95, p. 485-493, 1997.

LEOPOLD, C. S. Coated dosage forms for colon-specific drug delivery. **Pharm. Sci. Technol. Today.**, Amsterdam, v. 2, p.197-204, 1999.

LI, S.; LIN, S.; DAGGY, B. P.; MIRCHANDANI, H. L.; CHIEN, Y. W. Effect of formulation variables on the floating properties of gastric floating drug delivery system. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, United States, v. 28, n. 7, p. 783-793, 2002.

LOPES, C. M.; LOB, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Brazilian J. Pharm. Sc.**, Brasil, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução "in vitro" ma previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Brazilian J. Pharm. Sc.**, Brasil, vol. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MARTIN, A. N. **Physycal Pharmacy**. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.

MARTINDALE: The Complete Drug Reference. Thirty-second edition. London: Pharmaceutical Press. Edited by Kathleen Partfitt BSC, FRPharm S., 2002.

MATHARU, R. S.; SANGHAVI, N. M. Novel drug delivery system for captopril. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, India, v.18, p.1567-1574, 1992.

MATTSSON, S.; NYSTRÖM, C. The use of Mercury porosimetry in assessing the effect of different binds on the pore structure and bonding properties of pellets. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, Netherlands, v. 52, p. 237-247, 2001.

MONTEIRO, L. M.; SOUZA, A. E.; GIANOTTO, E. A. S.; NERY, M. M. F.; DUARTE, J. C.; FREITAS, O.; CASAGRANDE, R.; BARACAT, M. M. Comprimidos matriciais preparados com hidroxipropilmetilcelulose e pectina contendo quercetina para liberação cólon-específico. **Latin American Jour. of Pharmacy.**, Argentina, v. 26, n. 2, p. 179-184, 2007.

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). **J. Control. Release.**, Netherlands, v. 90, p. 109-117, 2003.

MUELLER, T. I. ; LEON, A. C. ; KELLER, M. B. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. **Am. J. Psychiatry.**, United States, v. 156, p. 1000-1006, 1999.

MUTH, E. A.; HASKINS, J. T.; MOYER, J. A.; HUSBANDS, G. E.; NEILSEN, S. T.; SIGG, E. B. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45, 030, an ethyl cyclohexanol derivative. **Biochem. Pharmacol.**, England, v. 35, p. 4493-4497, 1986.

- NICRENBURG, A. A.; PETERSEN, T. J.; ALPERT, J. E. Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy. **J. Clin. Psychiatry.**, United States, v. 15, p. 13-17, 2003.
- OBEIDAT, W. M.; PRICE, J. C. Preparation and *in vitro* evaluation of propylthiouracil microspheres made of Eudragit® RL 100 and cellulose acetate butyrate polymers using the emulsion-solvent evaporation method. **J. Microencapsulation.**, England, v. 22, n. 3, p. 281-289, 2005.
- OJOE, E.; MIYAUCHI, E. M.; VIVIANI, T. C.; CONSIGLIERI, V. O. Formulation and *in vitro* evaluation of theophylline-Eudragit® sustained-release tablets. **Brazilian J. Pharm. Sc.**, Brazil, v. 41, n. 3, p. 377-384, 2005.
- OLIVEIRA, J. C. M.; APPOLONI, C. R.; COIMBRA, M. M.; REICHARDT, K.; BACCHI, O. O. S.; FERRAZ, E.; SILVA, S. C.; GALVÃO FILHO, W. Soil structure evaluated by gamma-ray attenuation. **Soil & Tillage Research.**, v. 48, p. 127-133, 1998.
- OLVER, J. S.; BURROWS, G. D.; NORWOOD, T. R. Third-generation antidepressants: do they offer advantages over the SSRIs? **CNS Drugs.**, New Zealand, v. 15, p. 941-954, 2001.
- OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C. **Física para ciências biológicas e biomédicas.** São Paulo: Harbra, 1986.
- OWENS, M. J.; MORGAN, W. N.; PLOTT, S. J.; NEMEROFF, C. B. Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, United States, v. 283, p. 1305-1322, 1997.
- PALMER, H. K.; ROWE, R. C. The application of mercury porosimetry to porous polymer powder. **Powder Technol.**, v. 9, p. 1981-1986, 1974.
- PAPAKOSTAS, G. I.; THASE, M. E.; FAVA, M.; NELSON, J. C.; SHELTON, R. C. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. **Biol. Psychiatry.**, United States, v. 62, p. 1217-1227, 2007.
- 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.**, United States, v. 8, n. 30, p. E1-E7, 2007a.
- PATEL, V. F.; PATEL, N. M. Intra-gastric floating drug delivery system of cefuroxime axetil: *in vitro* evaluation. **AAPS PharmSciTech.**, United States, v. 7, n. 17, p. E1-E7, 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.**, United States, v. 8, n. 11, p. E1-E5, 2007b.
- PATEL, Y. L.; SHER, P.; PAWAR, A. P. The effect of drug concentration and curing time on processing and properties of calcium alginate beads containing metronidazole by response surface methodology. **AAPS PharmSciTech.**, United States, v. 7, n. 86, p. E1-E7, 2006.

PAYKEL, E. S. Continuation and maintenance therapy in depression. **Br Med Bull.**, England, v. 57, p. 145-150, 2001.

PEKEL, N.; YOSHII, F.; KUME, T.; GÜVEN, O. Radiation crosslinking of biodegradable hydroxypropylmethylcellulose. **Carbohydrate Polymers.**, Japan, v. 55, p.139-147, 2004.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Brazilian J. Pharm. Sc.**, Brasil, v. 43, n. 4, p. 1-12, 2007.

PHAM, A. T.; LEE, P. I. Probing the mechanism of drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. **Pharmaceutical Res.**, New York, v. 11, n. 10, p. 1379-1384, 1994.

PINDER, R. M. Design in a new generation of antidepressant drugs. **Acta Psychiatr Scand.** Denmark, v. 96 (suppl 391), p. 7-13, 1997.

POTTKER, W. E. **Medida da porosidade de materiais amorfos por transmissão de raios gama.** Dissertação Mestrado. Universidade Estadual de Londrina – UEL, Londrina, 2000.

PRISTA, L. V. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. **Técnica farmacêutica e farmácia galênica.** 3. ed. Lisboa, Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian, 1983. v.1.

QUAGLIA, M. G.; DONATI, E.; FANALI, S.; CATARCINI, P. Ibuprofen quality control by electrochromatography. **Fármaco**, Italy, v. 58, n. 9, p. 699-705, 2003.

RANGARAO, K. V.; DEVI, K. P. Swelling controlled release systems: recent development and application. **Int. J. Pharm.**, United States, v. 48, n. 1-3, p. 1-13, 1988.

RODRIGUEZ, C. F.; BRUNEAU, N.; BARRA, J.; ALFONSO, D.; DOELKER, E. **Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology.** Hydrophilic cellulose derivatives as drug delivery carriers: influence of substitution type on the properties of compressed matrix tablets. New York: Marcel Dekker, Inc, 2000.

RÖHM PHARMA. **Eudragit-enteric coatings pH control.** Basic info 1/E. Darmstadt, 2003a. Catálogo.

RÖHM PHARMA. **Eudragit-sustained-release formulations for oral dosage forms.** Basic info 2/E. Darmstadt, 2003b. Catálogo.

RÖHM PHARMA. **Eudragit-protective and insulating coatings.** Basic info 3/E. Darmstadt, 2003c. Catálogo.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. P., WELLER, P. J. **Handbook of pharmaceutical excipients.** 4. ed. London: Pharmaceutical Press, 2003. 280, 800 p.

SANCHES, P. E. G.; LEON, A. H.; ROBLES, L. V. Effect of sodium bicarbonate on the properties of metronidazole floating matrix tablets. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, United States, v. 34, p. 171-180, 2008.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, E. M. T.; SOUZA, J. J. M. S. Obtenção de “pellets” por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte II. Avaliação das características físicas de “pellets”. **Brazilian J. Pharm. Sc.**, Brasil, v. 42, n. 3, 2006.

SATTURWAR, P. M.; MANDAOGADE, P. M.; DORLE, A. K. A novel method for preparation of Eudragit® RL microcapsules. **J. Microencapsulation.**, England, v. 19, n. 4, p. 407-413, 2002.

SCHWEITZER, E.; WEISE, C.; CLARY, C.; FOX, I.; RICKELS, K. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. **J. Clin. Psychopharmacol.**, United States, v. 11, p. 233-236, 1991.

SHETH, P. R.; TOSSOUNIAN J. L. The hydrodynamically balanced system (HBSTM): a novel drug delivery system for oral use. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, New Jersey, v. 10, p. 313-339, 1984.

SHISHU; GUPTA, N.; AGGARWAL N. Stomach-specific drug delivery of 5-fluorouracil using floating alginate beads. **AAPS PharmSciTech.**, United States, v. 8, n. 48, p. E1-E7, 2007.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 6 ed. Rio de Janeiro: LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S. A., 2000.

SINGH, B. N.; KIM, K. H. Floating drug delivery system: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. **J. Control. Release.**, Netherlands, v. 63, p. 235-259, 2000.

SKOUG, J. W.; MIKELSONS, M. V.; VIGNERON, C. N.; STEMM, N. L. Qualitative evaluation of the mechanism of release of matrix sustained release dosage forms by measurement of polymer release. **J. Control. Release.**, Netherlands, v. 27, n.3, p. 227-245, 1993.

SNELL, Richard S. **Anatomia clínica para estudantes de medicina**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

SOBOCKI, P.; EKMAN, M.; OVANFORS, A.; KHANDKER, R.; JÖNSSON, B. The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder. **Int. J. Clin. Practice.**, England, v. 62, n. 4, p. 623-632, 2008.

SOLOMONS, T. W. G., FRYHLE, C B. **Organic Chemistry**. USA: John Wiley & Sons Inc, 7ª Edição, 2000.

STEINGOETTER, A.; KUNZ, P.; WEISHAUPT, D.; MÄDER, K.; LENGSELD, H.; THUMSHIRN, M.; BOESIGER, P.; FRIED, M.; SCHWIZER, W. Analysis of the meal-dependent intragastric performance of a gastric-retentive tablet assessed by magnetic resonance imaging. **Aliment Pharmacol Ther.**, England, v. 18, p. 713-720, 2003.

TAE-SUK, K.; CHI-UN, P.; SU-JUNG, Y. Comparison of venlafaxine extended release versus paroxetine for treatment of patients with generalized anxiety disorder. **Psyc. and Clin. Neurosc.**, Australia, v. 60, p. 347-351, 2006.

TAHARA, K.; YAMAMOTO, K.; NISHIHATA, T. Application of model-independent and model analysis for the investigation of effect of drug solubility on its release rate from hydroxypropylmethylcellulose sustained release tablets. **Int. J. Pharm.**, Netherlands, v. 133, n. 1, p. 17-27, 1996.

THOMA, K.; BECHTOLD, K. Cápsulas duras de gelatina com recobrimento entérico. [s.l. s.n.]; (Boletim Técnico da Capsugel), p. 21, 1992.

TIMMERMANS, J.; GANSBEKE, V. B.; MOES, A. J. Assessing by gammascintigraphy the in vivo buoyancy of dosage forms having known size and floating force profiles as a function of time. Vol I. Proceedings of the 5<sup>th</sup> International conference on Pharmacy Technology. Paris, France APGI. 42-51, 1989.

TIPLER, P. A.; LLEWELLYN, R. A. **Física moderna**. 3. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2001.

TROY, S. M.; PARKER, V. P.; HICKS, D. R.; POLLACK, G. M.; CHIANG, S. T. Pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of orally administered venlafaxine. **J. Clin. Pharmacol.**, United States, v. 37, p. 954-961, 1997.

TZANAVARAS, P. D.; VERDOUKAS, A.; THEMELIS, D. G. Development and validation of a flow-injection assay for dissolution studies of the anti-depressant drug venlafaxine. **Analytical Sciences.**, Japan, v. 21, p. 1515-1518, 2005.

USP 30 – NF 25: The United States pharmacopeia and the national formulary. Rockville: United States Pharmacopeia Convention Inc., 2007.

USPTO Patent application 20090081286

VANTRAPPEN, G. R.; PEETERS, T. L.; JANSSENS J. The secretory component of interdigestivo migratory motor complex in man. **Scand J. Gastroenterol.**, Norway, v. 14, p. 663-667, 1979.

VARSHOSAZ, J.; TABBAKHIAN, M.; ZAHROONI, M. Development and characterization of floating microballoons for oral delivery of cinnarizine by a factorial design. **J. Microencapsulation.**, England, v. 24, n. 3, p. 253-262, 2007.

VILLANOVA, J. C. **Desenvolvimento de comprimidos de liberação modificada contendo cloridrato de propranolol: avaliação do perfil de dissolução**. 2001. 194 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

VOS, T.; HABY, M. M.; BARENDREGT, J. J. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. **Arch gen Psychiatry.**, United States, v. 61, p. 1097-1103, 2004.

VUEBA, M. L., CARVALHO, L. A. E. B., VEIGA, F., SOUSA, J. J., PINA, M. E. Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets. **European J. Pharm. Biopharmaceutics.**, Netherlands, v. 58, p. 51-59, 2004.

WAN, L. S.; HENG, P. W. S.; WONG, L.F. The effect of hydroxypropylmethylcellulose on water penetration into a matrix system. **Int. J. Pharm.**, United States, v.73, n. 2, p. 111-116, 1991.

WEBB, P.; ORR, C. **Analytical methods in fine particle technology**. USA: Micromertics Instrument Corporations, 1997.

WIKBERG, M.; ALDERBORN, G. Compression characteristics of granulated materials. II Evaluation of granule fragmentation during compression by tablet permeability and porosity measurements. **Int. J. Pharm.**, United States, v. 62, p. 229-241, 1990.

WILSON, C. G.; WASHINGTON, N. **The stomach: its role in oral drug delivery**. Rubinstein MH, ed. Physiological Pharmaceutical. Chichester: Biological Barriers to Drug Absorption., 1989.

WU, C.; MCGINITY, J. W. Influence of an enteric polymer on drug release rates of theophylline from pellets coated with Eudragit® RS 30 D. **Pharm. Dev. Technology.**, United States, v. 8, n. 1, p. 103-110, 2003.

ZACCARON, C. M., **Blendas de hidroxipropilmetilcelulose/poli (1-vinilpirrolidona-co-acetato de vinila) ou alginato de sódio: miscibilidade, propriedades mecânicas e estabilidade térmica**. Dissertação (Mestrado em Química)- Dissertação submetida à Universidade Federal de Santa Catarina, 2005.

ZHENG, W.; MCGINITY, J. Influence of Eudragit® NE 30 D blend with Eudragit® L 30 D-55 on the release of phenylpropanolamine hydrochloride from coated pellets. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, United States, v. 29, n. 3, p. 357-366, 2003.

ZULEGER, S.; LIPPOLD, B. C. Polymer particle erosion controlling drug release. I. Factors influencing drug release and characterization of the release mechanism. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v. 217, n. 1-2, p. 139-152, 2001.