



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

Lidiane Ruiz Tonon Queiroz

**AVALIAÇÃO DE SISTEMAS SÓLIDOS PARTICULADOS,
GASTRORRETENSIVOS FLUTUANTES, OBTIDOS POR
GELEIFICAÇÃO IONOTRÓPICA.**

Sorocaba/SP

2011

Lidiane Ruiz Tonon Queiroz

**AVALIAÇÃO DE SISTEMAS SÓLIDOS PARTICULADOS,
GASTRORRETENSIVOS FLUTUANTES, OBTIDOS POR
GELEIFICAÇÃO IONOTRÓPICA**

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

Orientador: Prof. Dr. Marco Vinícius Chaud
Co-Orientador: Prof. Dr. Newton Andreo Filho

Sorocaba/SP

2011

Lidiane Ruiz Tonon Queiroz

**AVALIAÇÃO DE SISTEMAS SÓLIDOS PARTICULADOS,
GASTRORRETENSIVOS FLUTUANTES, OBTIDOS POR
GELEIFICAÇÃO IONOTRÓPICA**

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

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA:

Ass.: _____

Pres. Prof^o Dr^o Marco Vinícius Chaud
Universidade de Sorocaba

Ass.: _____

1^o Exam.: Prof^a Dr^a Daniele Michelin
Centro Universitário Hermínio Ometto - UNIARARAS

Ass.: _____

2^o Exam.: Prof^a Dr Newton Andreo Filho
Universidade Federal de São Paulo

*Dedico este trabalho aos
meus pais, Fátima e Adão, a minha
irmã Norma, a minha filha Lorena e
a minha avó Norma.*

AGRADECIMENTOS

À Deus muito obrigada por transformar as minhas dificuldades em conquistas e vitórias, por presentear todos os meus dias com a vida.

À minha filha Lorena Tonon Queiroz, motivo pelo qual cheguei até o fim, onde encontrei forças, ânimo, sabedoria, paciência. Perdão, pela minha ausência enquanto dedicava-me a esse trabalho.

Ao meu esposo Marcelo Batista Queiroz, pela compreensão, paciência e incentivo para essa conquista.

Muito obrigada aos meus pais Adão Tonon e Maria de Fátima Ruiz, pelo amor incondicional oferecido a mim, pelo cuidado, pelo apoio e pela oportunidade a vida. Obrigada por nunca medirem esforços, em oferecer a mim e a minha irmã segurança, apoio e carinho, e a todo empenho em nos garantir a melhor educação, tanto acadêmica como moral. Não há como expressar toda minha felicidade e orgulho em dedicar este trabalho a vocês, como forma de agradecimento a todo o amor nos dado.

À minha família, principalmente a minha avó Norma Gandolfi Soler e a minha querida irmã Norma Luciane Tonon Henrique, por serem minhas grandes amigas, com quem posso contar com toda confiança e apoio, onde sempre acreditaram e torceram pelos meus sonhos, dando-me incentivo e coragem.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marco Vinícius Chaud, por ser meu grande mestre, amigo e um exemplo pessoal e profissional a seguir. Obrigada por toda sabedoria transmitida, confiança, paciência, dedicação, e por ter tornado meu sonho realidade.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Newton Andreo Filho, pelo apoio, carinho e amizade.

À Professora Dra. Marta Duarte Carvalho Vila e aos técnicos do laboratório da UNICAMP, pela contribuição dos resultados deste trabalho.

Aos professores Dr. Newton Andreo Filho e Dra. Daniele Michelin por terem participado de minha defesa e pela grande contribuição neste trabalho.

À aluna de iniciação científica da UNISO, Cristiane, pelo esforço na obtenção dos resultados.

À Beatriz Angélica Erreiras Ruiz pela torcida, incentivo e pela ajuda com os textos em Inglês.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (UNISO).

“Tudo é loucura ou sonho no começo. Nada do que o homem fez no mundo teve início de outra maneira. Mas já tantos sonhos se realizaram que não temos o direito de duvidar de nenhum”

Monteiro Lobato

RESUMO

O objetivo desse estudo foi desenvolver e avaliar sistemas sólidos particulados, gastrorretensivos, flutuantes, obtidos a partir de dispersões emulsivas com alginato de sódio, tendo importância na obtenção de grânulos carregados com os fármacos onde flutuam e são mantidos por um período de tempo maior no seu local de ação e/ou absorção, com isso, há uma melhora significativa no efeito terapêutico e na dose terapêutica. Azitromicina (AZM), Claritromicina (CLT), Prednisona (PDS), Fluconazol (FLC) e Ranitidina (RNT) foram usados como fármacos modelos. A técnica utilizada para obtenção dos sistemas particulados foi fundamentada na gelificação ionotrópica do alginato de sódio com íons cálcio. A caracterização dos sistemas particulados foi feita através da taxa de carregamento, flutuação, lag time e esferonicidade dos grânulos. A caracterização físico-química dos fármacos nos grânulos foi realizada através de espectroscopia de difração de raios x e calorimetria exploratória diferencial. Para avaliar o perfil de liberação dos fármacos foi realizado um ensaio de dissolução. Os resultados mostraram que a flutuação é imediata exceto para o FLC e o tempo de flutuação é superior à 24h. A taxa de carregamento é influenciada pela lipofilicidade do fármaco. A taxa de carregamento baixa da RNT pode estar relacionada à hidrofiliabilidade ou à degradação oxidativa. O FLC, muito provavelmente, induz o aparecimento de formas metastáveis dos lipídios. Os resultados de DSC e DRX indicam mudança no estado sólido da AZM e CLT e alteração química da PDS. O perfil de liberação mostrou liberação controlada para AZM e CLT e redução da taxa de liberação para FLC e PDS. Concluímos que a geleificação ionotrópica de emulsões contendo alginato de sódio é uma estratégia útil para veiculação de AZM e CLT, em sistemas gastrorretensivos flutuantes.

ABSTRACT

The purpose of this study was to develop and evaluate solid particulate, gastroretentive and floating systems, obtained from dispersions emulsified with sodium alginate. Azithromycin (AZM), Clarithromycin (CLT), Prednisone (PDS), Fluconazole (FLC) and Ranitidine (RNT) were used as drug models. The technique used to obtain the particulate systems was based on ionotropic gelation of sodium alginate with calcium ions. The characterization of particulate systems was done by the loading rate, fluctuations, lag time and sphericity beads. The physicochemical characterization of a drug in the granules was performed by spectroscopy x-ray diffraction and differential scanning calorimetry. To evaluate the release profile of the drugs a dissolution test, was carried out. The results showed that the fluctuation is immediate and the fluctuation time is greater than 24 hours. The loading rate is influenced by the lipophilicity of the drug. The low loading rate of RNT may be related to the hydrophilicity or to oxidative degradation. FLC, probably induces the appearance of metastable forms of lipids. The results of DSC and DRX indicate change of AZM and CLT and quimical change of PDS. The released profile showed a controlled release for AZM and CLT and the released rate reduction for FLC and PDS. We conclude that the ionotropic gelation of emulsions containing sodium alginate, is a useful strategy for AZM and CLT placement in floating gastroretentive systems.

Figura 1: Efeito da glicoproteína P (P-gp) na absorção de drogas através da parede Intestinal.....	25
Figura 2: Posição intragástrica das unidades flutuantes e não flutuantes.....	27
Figura 3: Esquema ilustrativo das frentes de movimento (intumescimento, difusão e erosão) durante a liberação de fármacos a partir de sistemas matriciais intumescíveis.....	31
Figura 4: Localização sistemática do sistema intragástrico flutuante e do sistema de alta densidade.....	33
Figura 5: Localização sistemática do Sistema flutuante.....	33
Figura 6: Etapas de liberação dos fármacos em sistemas matriciais inertes.....	40
Figura 7: Carreadores lipídicos nanoestruturados.....	43
Figura 8: Perfis plasmáticos em diferentes condições de administração.....	54
Figura 9: Resultado da taxa de carregamento e porcentagem de flutuação (após 24h) dos fármacos azitromicina (AZM), claritromicina (CLA), fluconazol (FLC), prednisona (PDS) e ranitidina (RNT).....	69
Figura 10: Perfil de dissolução dos fármacos claritromicina (■), prednisona (●), azitromicina (◆) e fluconazol (▲).....	71
Figura 11a: Formato dos grânulos de acordo com a velocidade de gotejamento e a distância entre a ponta da agulha e a superfície da solução de cloreto de cálcio 1,0M.....	72
Figura 11b: Formato dos grânulos de acordo com a velocidade de gotejamento e a distância entre a ponta da agulha e a superfície da solução de cloreto de cálcio 1,0M.....	72
Figura 11c: Formato dos grânulos de acordo com a velocidade de gotejamento e a distância entre a ponta da agulha e a superfície da solução de cloreto de cálcio 1,0M.....	72
Figura 12a: Características morfológicas dos grânulos preparados com óleo de amêndoas/fluconazol, óleo de milho/claritromicina e óleo de oliva/claritromicina.....	72
Figura 12b: Características morfológicas dos grânulos preparados com óleo amêndoas/fluconazol, óleo de milho/claritromicina e óleo de oliva/claritromicina.....	72
Figura 12c: Características morfológicas dos grânulos preparados com óleo de amêndoas/fluconazol, óleo de milho/claritromicina e óleo de oliva/claritromicina.....	72
Figura 13a: Microfotografias dos grânulos de AZM, CLT, PDS obtidos com emulsões preparadas com óleo de amêndoas.....	73

Figura 13b: Microfotografias dos grânulos de AZM, CLT, PDS obtidos com emulsões preparadas com óleo de amêndoas.....	73
Figura 13c: Microfotografias dos grânulos de AZM, CLT, PDS obtidos com emulsões preparadas com óleo de amêndoas.....	73
Figura 14: Espectrometria de DRX da AZM.....	74
Figura 15: Espectrometria de DRX da CLT.....	74
Figura 16: Espectrometria de DRX da PDS.....	75
Figura 17: Espectrometria de DRX de grânulos carregados com AZM.....	75
Figura 18: Espectrometria de DRX de grânulos carregados com CLT.....	75
Figura 19: Espectrometria de DRX de grânulos carregados com PDS.....	76
Figura 20: Termograma (DSC) dos grânulos sem fármaco.....	77
Figura 21: Termograma (DSC) dos grânulos da AZM.....	77
Figura 22: Termograma (DSC) dos grânulos da CLT.....	78
Figura 23: Termograma (DSC) dos grânulos da PDS.....	78
Figura 24: Termograma (DSC) dos grânulos com AZM.....	78
Figura 25: Termograma (DSC) dos grânulos com CLT.....	79
Figura 26: Termograma (DSC) dos grânulos com PDS.....	79

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1: Variação do pH e tempo de trânsito no trato gastrintestinal.....	22
Tabela 2: Algumas vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas dos sistemas multiparticulados.....	44
Tabela 3: Aspectos tecnológicos relacionados ao tipo de subunidade de sistemas multiparticulados.....	47
Tabela 4: Características de fármacos que tornam inadequados para serem incluídos em formas de liberação controlada.....	55

Tabela 5: Composição das formulações dos grânulos contendo 14% de lipídios, 6% de monoestearato de glicerila, 1% emulsificantes e água purificada qsp 100% (m/m).....	62
Tabela 6: Comprimento de onda e faixa de concentração utilizados na avaliação do método espectrométrico.....	63
Tabela 7: Parâmetros utilizados nos testes de dissolução.....	64
Tabela 8: Resultados obtidos na avaliação da linearidade pelo método espectrofotométrico por UV dos fármacos AZT, FLC, PDS, RNT e Visível CLT.....	68
Tabela 9: Resultados da taxa de carregamento, flutuação, solubilidade, Log P e pKa dos fármacos AZM, CLT, FLC, PDS, RNT.....	69

LISTA DE EQUAÇÕES

Página

Equação 1: Equação de Henderson – Hasselbach.....	23
Equação 2: Porcentagem de Flutuação.....	64

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

5-FU.....	5 - fluouracil
A/O.....	Água/Óleo
AS.....	Alginato de sódio
AZM.....	Azitromicina
BHE.....	Barreira hematoencefálica
CLT.....	Claritromicina
cMOAT.....	Canalicular multispecific organic anion transporter
CPG.....	Gel de pectinato de cálcio
CYP.....	Citocromo P450
DRX.....	Difração de raios X

DSC.....	Calorimetria exploratória diferencial
EHL.....	Equilíbrio hidrofílico - lipofílico
FF.....	Forma farmacêutica
FFSO.....	Forma farmacêutica sólida
FLC.....	Fluconazol
GRT.....	Tempo de retenção gástrica
HBS.....	Sistema hidrodinamicamente balanceado
HPC.....	Hidroxipropilcelulose
HPMC K4M.....	Hidroxipropilmetilcelulose
m/m.....	massa por massa
MEs.....	Microemulsões
MEV.....	Microscopia eletrônica de varredura
MM.....	Massa molar
MMC.....	migrating myoelectric cycle
MRP.....	Multidrug resistance – associated protein
O/A/O.....	Óleo/Água/Óleo
OATP.....	Organic anion transporting polypeptide
PDS.....	Prednisona
P-gp.....	Glicoproteína
PLGA.....	Copolímero com ácido glicólico
QSAR.....	Quantitative structure – activity relationship
RNT.....	Ranitidina
DPR.....	Desvio padrão relativo
SC.....	Silicato de cálcio
SRG.....	Sistema de retenção gástrica
TGI.....	Trato gastrointestinal
TPP.....	Tripolifosfato
TRG.....	Trato gastrorretensivo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
R^2	coeficiente de determinação
r	constante de correlação linear
®	marca registrada
Θ	theta

LISTA DE UNIDADES DE MEDIDA

μ	micro
μm	micrômetro
$^{\circ}\text{C}$	grau Celsius
g	grama
kV	quilo volts
L	litros
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililitro
nm	nanômetro
rpm	rotações por minuto
mA	miliamper

SUMÁRIO

	Página
1	INTRODUÇÃO.....17
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....18
2.1	Barreiras fisiológicas relacionadas à absorção de fármacos.....18
2.1.1	Esvaziamento gástrico.....18
2.1.2	Piloro.....21
2.1.3	pH.....21
2.1.4	Bomba de efluxo – Citocromo P450.....24
2.2	Sistemas farmacêuticos gastrorretensivos.....26
2.2.1	Sistemas mucoadesivos.....28
2.2.2	Sistemas intumescíveis.....30
2.2.3	Sistemas de alta densidade.....32
2.2.4	Sistemas de baixa densidade (flutuantes).....33
2.2.4.1	Sistemas flutuantes efervescentes.....35
2.2.4.2	Sistemas flutuantes não – efervescentes.....37
2.2.4.2.1	Microesferas ocas.....38
2.2.4.2.2	Grânulos lipídicos.....39
2.3	Sistemas multiparticulados.....44
2.3.1	Geleificação Ionotrópica.....48
2.3.2	Aspectos biofarmacotécnicos dos sistemas multiparticulados.....52
2.4	Liberção controlada.....53
2.4.1	Fármacos adequados para o sistema de liberaçõ controlada.....55
2.5	Sistemas de fármaco incorporado em gel e em emulsão de alginato.....57
3	OBJETIVOS.....59
4	MATERIAL E MÉTODOS.....60
4.1	Solventes, Reagentes e Matérias – primas.....60

4.2	Equipamentos.....	61
4.3	Métodos.....	61
4.3.1	Preparação das partículas lipídicas gastrorretensivas flutuantes.....	61
4.3.2	Método espectrofotométrico para avaliação da concentração de fármacos.....	62
4.3.3	Determinação da taxa de carregamento.....	63
4.3.4	Avaliação da flutuabilidade.....	64
4.3.5	Estudos de dissolução de fármacos.....	64
4.3.6	Avaliação morfológica dos grânulos lipídicos por microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	65
4.3.7	Análise por espectroscopia de difração de raios X (DRX).....	65
4.3.8	Análise por calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	66
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	66
5.1	Método espectrofotométrico para dosagem dos ativos.....	67
5.2	Taxa de carregamento e flutuação.....	68
5.3	Avaliação da liberação dos fármacos.....	70
5.4	MEV.....	71
5.5	DRX.....	73
5.6	DSC.....	76
6	CONCLUSÕES.....	81
	REFERÊNCIAS.....	82

1 INTRODUÇÃO

De uma forma geral, os fármacos são substâncias estranhas aos organismos vivos. Nesta condição, os fármacos, como xenobióticos, estão sujeitos a todos os tipos de barreiras que visam proteger os organismos vivos, de uma agressão química.

A farmacotécnica e a tecnologia farmacêutica contemporânea têm como alvos principais vencer as barreiras anatômicas e fisiológicas que impedem ou limitam a melhor absorção de fármacos. Os novos sistemas de liberação de fármacos têm como objetivos melhorar a biodisponibilidade, a segurança e garantir maior adesão ao tratamento medicamentoso. Neste conceito, fármacos cujo comportamento farmacotécnico, biofarmacêutico, farmacocinético e farmacodinâmico são conhecidos, ganham sobrevida terapêutica.

Fármacos preferencialmente absorvidos no estômago encontram muitas barreiras para a absorção e, muitas vezes, têm sua biodisponibilidade limitada pela solubilidade, pH, espessura da mucosa e, principalmente, pelo esvaziamento gástrico.

Para minimizar os problemas do esvaziamento gástrico, sistemas gastrorretensivos tem sido propostos. Entre estes sistemas a flutuação de sistemas monolíticos ou multiparticulados apresentam vantagens significativas sobre os demais.

Entre as formas de obtenção de sistemas gastrorretensivos flutuantes, os sistemas lipídicos reservam possibilidades de grande interesse biofarmacotécnico. Neste trabalho buscamos avaliar a versatilidade de sistemas gastrorretensivos flutuantes, lipídicos, multiparticulados, para veiculação de fármacos por via oral.

Os fármacos escolhidos para esta avaliação (AZM, CLT, PDS, FLC e RNT) têm em comum a ação local (CLT e AZM) ou a absorção preferencial no estômago. No entanto, apresentam diferenças quanto à solubilidade aquosa, log de P, pKa e estrutura molecular.

Neste estudo, o sistema gastrorretensivo flutuante está fundamentado na geleificação ionotrópica do alginato de sódio na presença de íons bivalentes.

A expectativa é que este estudo possa contribuir com as ciências farmacêuticas na busca da recuperação da saúde e da melhor qualidade de vida para as pessoas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 BARREIRAS FISIOLÓGICAS RELACIONADAS À ABSORÇÃO DE FÁRMACOS

A compreensão da fisiologia e da anatomia do sistema digestório é fundamental para o desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos para administração oral (SNELL, 1999).

O estômago tem três funções principais: (a) armazenamento (no adulto o estômago tem capacidade para cerca de 1.500/mL); (b) mistura dos alimentos com as secreções gástricas, para formar uma massa semi-sólida, denominada de quimo; (c) liberação do quimo para o intestino delgado, em velocidade adequada, para a digestão e absorção eficiente dos nutrientes (ARORA et al., 2005).

Anatomicamente o estômago é dividido em: 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 agem, também, como uma bomba para o esvaziamento gástrico (GUYTON; HALL, 2002).

Além dos padrões de motilidade gástrica, outros fatores a serem considerados são o pH e o tempo de esvaziamento do estômago, que varia ao longo da sua extensão, e sofre influência, principalmente, das características do conteúdo gástrico, tais como: volume, quantidade, pH e consistência (SNELL, 1999).

2.1.1 Esvaziamento Estomacal

O tempo de permanência de formas farmacêuticas e alimentos no estômago é altamente variável inter e intraindividualmente e dependente de vários fatores. Estes fatores podem ser de natureza fisiológica, patológica ou farmacológica. Entre os primeiros, encontra-se o volume da refeição, a sua natureza (proteica ou lipídica), o conteúdo energético, acidez, viscosidade e temperatura. Destes, fatores diretamente relacionados à idade, estado emocional e atividade física podem ter efeito direto no tempo de esvaziamento gástrico (FREIRE et al., 2006).

Determinadas patologias como a diabetes, úlceras gástricas e refluxo gastroesofágico aceleram o tempo de esvaziamento gástrico, ao passo que outras como o hipertireoidismo ou úlcera duodenal tendem a diminuí-lo (**RILEY, 1993**).

Alguns fármacos, também, têm impacto sobre o esvaziamento gástrico. A domperidona e os opiáceos, são exemplos de substâncias que, respectivamente, aceleram e diminuem o tempo de esvaziamento gástrico. No entanto, o tamanho, a densidade e a ingestão concomitante de alimentos, têm impacto mais determinante sobre o esvaziamento gástrico (**ATYABI et al., 1994**).

Na ausência de alimentos, o estômago está sob o controle do complexo motor migratório, que consiste em ciclos, consecutivos, divididos em fases (**ASHFORD, 1994**). 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 (Fase basal) tem um tempo de duração de 40 a 60 minutos com raras contrações; (b) Fase II (Fase de Pré-ruptura) tempo de duração de 40 a 60 minutos com contrações e potencial de ação intermitente. Conforme a fase avança, a intensidade e a frequência também aumentam gradualmente; (c) Fase III (Fase de ruptura) tempo de duração de 4 a 6 minutos. Esta fase inclui pequenos períodos de contrações intensas e regulares, que empurram todo o material não digerido para fora do estômago, em direção ao intestino delgado; (d) Fase IV pode durar até 5 minutos, é uma fase muito parecida com a fase II, com contrações e potencial de ação intermitente.

Após a ingestão de um alimento, o padrão de contrações muda de jejum para o estado alimentado. Esta mudança é conhecida como padrão de motilidade digestiva e contínua, e inclui contrações como na fase II do estado de jejum. 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 (**WILSON; WASHINGTON, 1989**).

Alguns pesquisadores são da opinião que partículas de menores dimensões como grânulos, à semelhança dos compostos líquidos, podem ser continuamente evacuadas através do esfíncter pilórico na fase pós-prandial, e como tal são pouco afetadas pela

ingestão de alimentos (**DEVEROUX; NEWTON, 1990**). Contudo, este aspecto, não é consensual. Alguns estudos apontam para um ligeiro retardamento no esvaziamento gástrico após administração concomitante de alimentos com sistemas multiparticulados, evidenciando que os tempos de esvaziamento gástrico são variáveis e depende do estado de nutrição e da forma farmacêutica administrada (**KYROUDIS et al., 1988**).

Com base nisto, a recorrência a formas farmacêuticas como os grânulos ou microesferas são assumidas, cada vez mais, como uma alternativa viável para eliminar a variabilidade que ocorre, intra e interindivíduos, nos tempos de esvaziamento gástrico. Estudos conduzidos em modelos animais e em humanos para encontrar a forma e o tamanho crítico, abaixo do qual as formas farmacêuticas exibem um comportamento mais previsível nos tempos de esvaziamento gástrico, têm sido publicados. Os resultados destes estudos confirmam a variabilidade, intra e interindivíduos, dos tempos de esvaziamento gástrico, bem como as limitações da extrapolação dos resultados dos modelos animais para o homem (**CLARKE et al., 1993**).

O efeito da densidade oferece, ainda, mais controvérsia sobre a influência das formas farmacêuticas no tempo de esvaziamento gástrico. Alguns pesquisadores são da opinião que quanto maior a densidade de uma dada partícula maior o seu tempo de retenção gástrica, presumivelmente devido à capacidade que estas partículas apresentam para se posicionar na parte inferior do estômago (antro). A modificação da densidade de formas farmacêuticas é uma estratégia que tem sido adotada no sentido de prolongar a permanência no estômago de fármacos, predominantemente absorvidos nas regiões superiores do trato gastrintestinal ou daqueles praticamente insolúveis nos fluídos intestinais (**ROUGE, 1996; TULEO et al., 1999**).

Em oposição ao tempo de esvaziamento gástrico, o tempo de trânsito no intestino delgado é relativamente constante, sendo de aproximadamente 3 horas, podendo, eventualmente, chegar a 6 horas. Contudo, o tempo de trânsito não é afetado pelo estado de nutrição ou pela natureza da refeição. Além disso, o intestino delgado parece não distinguir entre líquidos e sólidos, nem discriminar sólidos de diferentes dimensões ou densidades, pelo que o tempo de trânsito nesta região é independente da forma farmacêutica (**RILEY, 1993**).

À semelhança do estômago, o intestino delgado exhibe diferentes padrões de motilidade em função da presença ou ausência de alimentos. Durante a fase pós-prandial, o intestino delgado é dominado por movimentos peristálticos que asseguram a mistura e propulsão do seu conteúdo, e que uma vez terminada dá lugar ao complexo processo migratório (DAVIS et al., 1986).

2.1.2 Píloro

A abertura distal do estômago é o píloro. Nessa região, a espessura do músculo circular é de 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 do esfíncter pilórico, o píloro, geralmente, permanece suficientemente aberto para permitir a passagem de água e outros líquidos do estômago com facilidade. Por outro lado, a constrição impede a passagem da maioria das partículas alimentares, até que sejam misturadas com o quimo, adquirindo consistência quase líquida (GUYTON; HALL, 2002).

As contrações peristálticas intensas criam, com frequência, pressão de 50 a 70 centímetros 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” (DESAI; BOLTON, 1993).

2.1.3 pH

Além dos padrões de motilidade gástrica e tempo de esvaziamento do trato gastrintestinal, outro fator a ser considerado é o pH fisiológico.

A Tabela 1 relaciona a variação do pH fisiológico e o tempo de trânsito nas diferentes regiões do trato gastrintestinal.

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

REGIÃO DO TRATO GASTRINTESTINAL	pH MÉDIO	TEMPO MÉDIO DE PERMANÊNCIA
Boca e esôfago	6,7 a 7,0	2 a 10 segundos conforme a consistência
Estômago	1,0 a 2,0 em jejum; 3,5 após as refeições.	Pequenos volumes de líquido em jejum: 10 minutos a 60 minutos. Refeições: de 1 a 8 horas.
Duodeno	4,0 a 6,0	5 a 15 minutos
Jejuno	6,0 a 7,0	2 a 3 horas e 30 minutos Primeiras passagens acontece em poucos minutos.
Íleo	7,0 a 8,0	3 a 6 horas
Cólon	7,0 a 8,0	Ceco e cólon ascendente: 1 hora Cólon transversal: 3 a 4 horas Cólon descendente: 3 horas O cólon pélvico é atingido em aproximadamente 18 horas.

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

A velocidade de transporte de substâncias através de uma membrana é influenciada pela espessura e área permeável da membrana, bem como por características do fármaco, como tamanho, forma molecular e coeficiente de partição lipídio/água. Contudo, a constante de dissociação (pKa) da substância ativa e a concentração hidrogeniônica (pH) do meio onde esta se encontra (compartimentos corporais) também influenciam, potencialmente, a velocidade de transporte por membranas biológicas. Para eletrólitos fracos, sais de ácidos ou bases fracas, o pH do meio determina o grau de dissociação em solução. Para estes fármacos, o transporte passivo

através da membrana dependerá da lipossolubilidade e da quantidade da forma não ionizada (**ARORA et al., 2005**).

O grau de ionização, portanto, é dependente de dois fatores relacionados à equação de Henderson – Hasselbach, abaixo representada: O pKa e o pH do meio onde se encontra a molécula, o qual pode ser diferente entre os lados da membrana absorptiva (**DAVIS, 2005**).

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[A^-]}{[AH]} \right) \quad \text{(Equação 1)}$$

O valor do pKa de uma substância representa o valor de pH do meio no qual a concentração da forma ionizada é igual a concentração da forma não ionizada. Qualquer pH diferente desse, origina proporções diversas das formas ionizada e não ionizada. Assim, ácidos fracos em meio ácido se dissociam pouco permanecendo predominantemente na forma molecular, mais lipossolúvel e com melhor capacidade de permeação (**FERNANDES et al., 2006**).

No mesmo meio ácido, bases fracas (ceptoras de prótons) estão, predominantemente, na forma ionizada, polar, mais hidrossolúvel e, portanto, com maior dificuldade para transpor membranas (**GUPTA, 2007**).

Em meio alcalino, os processos são inversos. O equilíbrio entre os dois lados da membrana na difusão passiva se dá entre as formas não ionizadas. Assim, uma membrana que separa fluidos com diferentes pH, terá maior concentração de um fármaco ácido no lado alcalino e vice-versa (**SHISHU et al., 2007**).

Estes conceitos tem extrema importância em toda a farmacocinética. Seja no processo de absorção de fármacos através do trato gastrointestinal (TGI), onde as variações de pH são amplas (Tabela 1), ou ainda no tratamento de certas intoxicações medicamentosas, onde a modificação do pH do meio permite a liberação do fármaco dos locais de fixação tissular a sua consequente eliminação (**BARROCAS et al., 2007**).

2.1.4 Bomba de Efluxo – Citocromo P450

Na busca do entendimento das interações entre fármacos, a via do sistema enzimático denominado citocromo P450 (CYP) tem sido o centro das atenções. São conhecidos vários fármacos que agem como substratos, inibidores e indutores deste conjunto de enzimas localizado, predominantemente, no retículo endoplasmático liso do hepatócito. Deste grupo de enzimas, algumas são responsáveis pela metabolização de grande parte dos fármacos que utilizam este sistema. Notadamente as enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 (**GOSHMAN L, 1999; MICHALETS EL, 1998**).

Recentemente, foram identificados transportadores ativos de fármacos nas membranas, entre os quais a glicoproteína P (P-gp) e o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP, organic anion transporting polypeptide), responsáveis pela biodisponibilidade de muitos fármacos. De um modo geral, a ativação do funcionamento, indução da bomba P-gp reduz a absorção e aumenta a excreção de fármacos. O OATP é um transportador bidirecional que facilita a absorção e a excreção biliar de muitos fármacos (**KULLAK-UBLICK GA, et al., 2001**). Estes dois transportadores estão presentes na mucosa intestinal, barreira hematoencefálica, células epiteliais renais e outros tecidos. Coincidentemente e curiosamente, as atividades e os teores destes transportadores são alterados por muitos dos agentes que afetam as isoenzimas do CYP (**WANDEL C. et al., 1999**).

A P-gp é uma bomba de efluxo dependente de ATP que transporta fármacos e metabólitos endógenos para fora da célula, afetando desta maneira a distribuição dentro do corpo.

No exemplo A (Figura 1), o transportador P-gp localizado na membrana apical de células polarizadas da mucosa intestinal reduz a absorção de substratos da P-gp pelo bombeamento de substratos para fora da célula através da membrana apical e para a luz intestinal. Os substratos da P-gp que entram pelo lado plasmático (basolateral) destas células também são eliminados através do lado apical. No exemplo B, a inibição da P-gp permite maior absorção de substratos da P-gp, uma vez que há redução do efluxo (**OGA et al., 2011**). A P-gp esta localizada especificamente na membrana apical de células secretoras, na qual desempenham um importante papel defensivo, mediante a secreção de xenobióticos e metabólitos para a luz intestinal,

urina e bile, e inclusive na proteção cerebral contra um acúmulo excessivo de fármacos e metabólitos tóxicos (TANIGAWARA Y., 2000).

Devido a estas propriedades funcionais, a P-gp humana está presente em elevados níveis na mucosa intestinal, membranas luminais dos túbulos proximais nos rins, membrana canalicular biliar dos hepatócitos, glândula adrenal, endométrio e podócitos de astrócitos associados à barreira hematoencefálica (BHE) (SILVERMAN JA, 2000). A P-gp também é responsável por conferir resistência a fármacos em determinados tipos celulares, o que tem dificultado a terapia anti-HIV e antineoplásica por inibir o acúmulo terapêutico de fármacos nos tecidos-alvo, reduzindo o aporte do fármaco nas células-alvo e explicando, em parte, a perda abrupta de eficácia observada durante o tratamento com alguns quimioterápicos (TANIGAWARA Y., 2000).

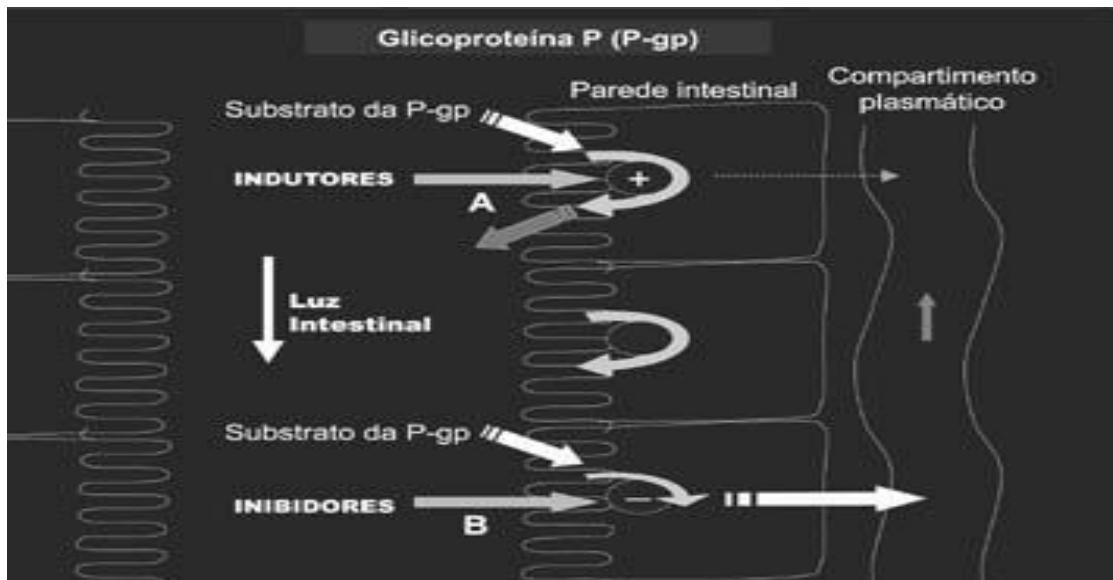


Figura 1: Efeito da glicoproteína P (P-gp) na absorção de drogas através de parede intestinal.

São bastante limitados os conhecimentos em relação a outros componentes estruturalmente relacionados à família dos transportadores ABC, como aqueles codificados pelo gene do MDR3, gene da proteína associada à resistência a múltiplos fármacos (MRP, multidrug resistance-associated protein) e gene do transportador canalicular multiespecífico de ânions orgânicos (cMOAT, canalicular multispecific organic anion transporter). O produto do gene MDR3 é um transportador fosfolipídico (também chamado flipase) que age principalmente como um transportador intracelular de lipídios, tendo sido demonstrado in vitro que ele transporta fármacos através de

células. Ao contrário do gene MDR1 e dos genes murinos relacionados *mdr1a* e *mdr1b*, o gene MDR3 (e o gene murino correspondente *mdr2*) não possui papel relevante na resistência múltipla a fármacos (**BORST, 2000**).

Apesar das grandes dificuldades encontradas na absorção de fármacos através do TGI, a via oral ainda continua sendo preferencial. Isto ocorre devido à sua conveniência, baixo custo e maior adesão ao tratamento medicamentoso (**SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007**).

Para minimizar as influências negativas das barreiras fisiológicas, anatômicas e histológicas sobre a absorção de fármacos, muitos sistemas de liberação de fármacos com tempo de retenção gástrica prolongada estão sendo investigados (**BARROCAS et al., 2007**).

2.2 SISTEMAS FARMACÊUTICOS GASTRORRETENSIVOS

O desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos tem como objetivo o aumento da biodisponibilidade dos fármacos, com o conseqüente aumento da eficiência 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 absorção do fármaco (**BAUMGARTNER et al., 2000**).

O prolongamento do tratogastrorretensivo (TRG) em determinadas circunstâncias pode ser útil para aumentar o tempo da ação do fármaco. No caso de fármacos absorvidos, sobretudo 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 (**COLLET et al., 2000**). Outras vantagens são o aumento da eficácia terapêutica e da redução da dose terapêutica (**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 todos com diferentes formas de atuação, entre eles, os mucoadesivos, os intumescíveis, alta densidade, baixa densidade ou flutuantes (**BARROCAS et al., 2007; KAGAN, 2006; GARG et al., 2008**).

Timmermans et al. (1989) utilizando cintilografia estudaram “in vivo” os efeitos da fluabilidade, posição do corpo, e tipo de refeição sobre o esvaziamento gástrico. Para realizar estes estudos, foram formuladas unidades farmacêuticas 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 submergiram e se mantiveram na parte inferior do estômago. A Figura 2 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.

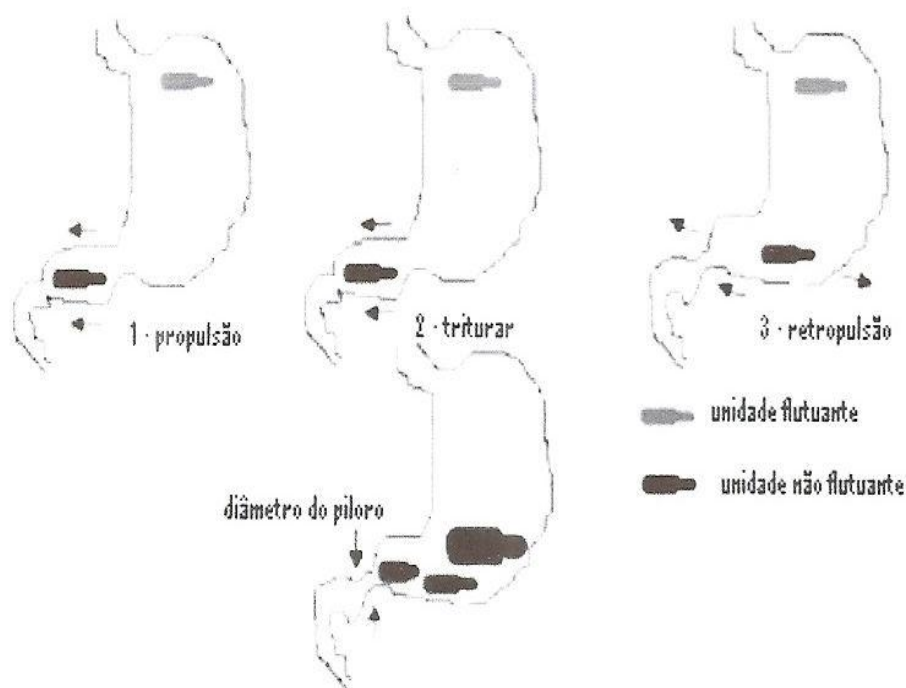


Figura 2: Posição intragástrica das unidades flutuantes e não flutuantes (Adaptado de: ARORA et al., 2005).

2.2.1 Sistemas Mucoadesivos

A incorporação de moléculas mucoadesivas em sistemas de liberação tem sido amplamente explorada com o intuito de aumentar o tempo de permanência da preparação sobre as mucosas, evitando sua rápida eliminação pelos mecanismos de depuração mucociliar. Diferentes sistemas de liberação já conhecidos podem ser formulados utilizando moléculas mucoadesivas, e dentre eles estão os sistemas estabilizados com tensoativos. A mistura de tensoativos com água, em determinadas proporções, pode formar diferentes tipos de estruturas, como os agregados micelares, e as mesofases líquido-cristalinas, as quais possuem diferentes características estruturais e reológicas, que permitem sua ampla aplicação como sistemas de liberação de fármacos.

Com a utilização de moléculas mucoadesivas é possível reter a formulação no local de ação e direcionar o fármaco para um determinado local ou tecido (**WOODLEY, 2001**). Dentre essas moléculas, a quitosana, um polímero semi-sintético obtido da desacetilação da quitina, tem sido muito aplicado no desenvolvimento de sistemas mucoadesivos. Sua mucoadesão pode ser estabelecida pelas interações eletrostáticas deste polímero com os grupos siálicos da mucina na camada de muco (**BRAVO-OSUNA *et al.*, 2007**).

É possível delinear um sistema mucoadesivo nas mais variadas formas farmacêuticas, uma vez que a propriedade da adesão depende das características do material utilizado para sua preparação. Essa estratégia, de mucoadesão, foi empregada no desenvolvimento de sistemas estabilizados com tensoativos, incorporando na formulação polímeros mucoadesivos. A mistura de tensoativos com água, em determinadas proporções, pode formar diferentes tipos de estruturas, como microemulsões (MEs) e mesofases líquido-cristalinas (**EVANGELISTA, 2006**).

As grandes vantagens da utilização deste conceito, sistemas mucoadesivos, no desenvolvimento de formas farmacêuticas de administração oral residem na capacidade de prolongar o tempo de residência no local de absorção do fármaco, permitindo a sua completa dissolução e posterior absorção. Além disso, permite criar um contato mais próximo entre a forma farmacêutica e a membrana absorvente, reduzindo a barreira de difusão e protegendo o fármaco da degradação no lúmen do trato gastrointestinal (**GRABOVAC *et al.*, 2005**). A vantagem final seria permitir um

regime de administração única diária, aumentando a adesão à terapêutica e reduzindo os efeitos adversos (LEE *et al.*, 2000).

Fatores que afetam a mucoadesão e que relacionam as propriedades dos polímeros e as características fisiológicas do trato gastrointestinal tem sido avaliada (VASIR *et al.*, 2003). A influência do peso molecular e do grau de *crosslinking* depende do tipo de polímero mucoadesivo. O peso molecular ótimo é diferente para diferentes polímeros e depende da flexibilidade e da conformação das cadeias do polímero (SMART, 2005). No caso do ácido poliacrílico, a adesão foi superior para peso molecular de 1.000.000, enquanto que a adesão aumentava com o aumento do peso molecular no caso da carboximetilcelulose (TOBYN *et al.*, 1996).

A coesão do polímero pode ser mantida mediante um grau de *crosslinking* elevado. Contudo, a difusão de água do muco para o polímero ocorre em menor extensão e a velocidade mais baixa, o que pode condicionar o intumescimento do polímero e a flexibilidade das cadeias, limitando a interdifusão destas com as cadeias glicoprotéicas da camada de muco e a exposição de locais ativos para o posterior estabelecimento de ligações (HÄGERSTRÖM, 2005). O efeito da concentração é distinto para as formulações sólidas e para as líquidas ou hidratadas. No primeiro caso, o aumento da concentração conduz a um aumento da força de mucoadesão. Para as formulações líquidas ou hidratadas existe um valor ótimo de concentração acima do qual as moléculas mudam de conformação, reduzindo a flexibilidade das cadeias (UGWOKE *et al.*, 2005).

A estrutura química do polímero influencia algumas propriedades importantes na mucoadesão. A hidrofília do polímero é importante para a sua hidratação através da transferência de água do muco e conseqüente intumescimento e exposição de grupos que possam estabelecer interação com as cadeias glicoprotéicas. A presença de grupos hidroxila, carboxila ou amina podem contribuir para o estabelecimento de ligações de hidrogênio ou pontes dissulfureto no caso de presença de grupos sulfídrico (BERNKOP SCHNURCH *et al.*, 1999). Polímeros com grupos ionizáveis podem interagir de forma eletrostática com o muco carregado negativamente, dependendo do pH do meio (HÄGERSTRÖM, 2005).

O valor do pH no trato gastrointestinal influencia a carga à superfície do muco e do polímero (se este possuir grupos ionizáveis), logo pode afetar a interação entre o

polímero e o muco. O pH pode afetar ainda o grau de hidratação de alguns polímeros como o ácido poliacrílico (UGWOKE *et al.*, 2005).

A hidratação e intumescimento do polímero dependem da sua concentração, da força iônica e da presença de água. A mucoadesão é máxima para um volume de água ideal. Uma hidratação incompleta resulta numa baixa exposição dos grupos responsáveis pelas interações. Por outro lado, uma sobrehidratação resulta na perda de coesão do polímero, diminuindo a mucoadesão. Logo, a velocidade e extensão de hidratação devem ser controladas por processos como *crosslinking* ou introdução de grupos hidrofóbicos (SMART, 2005).

A extensão da interação entre o polímero e o muco depende também da viscosidade, espessura e taxa de renovação do muco. O tempo de residência de um polímero mucoadesivo no trato gastrointestinal poderá ser limitado pela taxa de renovação do muco, uma vez que a interação polímero-muco pode ser mais forte que a interação entre as camadas de muco. Logo, um sistema mucoadesivo teria mais sucesso na zona do trato gastrointestinal onde a taxa de renovação do muco é mais lenta (LEE *et al.*, 2000). Além disso, as diferenças nos açúcares e nas suas quantidades na camada de muco fazem variar o comportamento dos mucoadesivos ao longo do trato gastrointestinal (ACCILLI *et al.*, 2004).

O tempo inicial de contato também é crítico na extensão de hidratação do polímero e na interpenetração das cadeias do polímero nas cadeias glicoprotéicas do muco (KRAULAND *et al.*, 2006).

Embora a mucoadesão seja bastante explorada com o sistema de retenção gástrica (SRG) a potencialidade desta estratégia no aumento da biodisponibilidade de fármacos tem sido pouco aproveitada.

2.2.2 Sistemas Intumescíveis

Existem polímeros que intumescem quando em contato com o fluido gástrico aumentando de tamanho, e nesta forma não conseguem passar através do piloro. Assim, o sistema fica retido no estômago por um período longo de tempo. O equilíbrio entre o intumescimento e a velocidade de degradação do polímero é essencial para obter boa resposta farmacológica e evitar efeitos secundários (VEIGA, 1988).

As estruturas originadas pela reticulação de polímeros intumescíveis são classificadas como hidrogéis e caracterizam-se pela capacidade de intumescimento em água ou em fluidos biológicos (GUPTA et al., 2002). Esta permeabilidade dos hidrogéis à água, fármacos e outros solutos pode ser ajustada, alterando as condições de síntese ou do processo de modificação dos polímeros, o que o torna ferramenta importante para modular as propriedades de liberação do fármaco (HOFFMAN, 2002).

Como a camada gelificada desempenha papel importante neste tipo de mecanismos de controle da liberação, é conveniente delimitar que a espessura da camada gelificada (definida pela frente que separa a matriz do meio de dissolução) é responsável pela dinâmica de liberação do fármaco. Em consequência deste fato, podemos considerar a erosão e o intumescimento do polímero como os fatores responsáveis pelo controle da espessura da camada gelificada. (COLOMBO et al., 1996; SINGH e KIM, 2000).

Assim podemos definir, para os sistemas matriciais intumescíveis, três frentes (Figura 3):

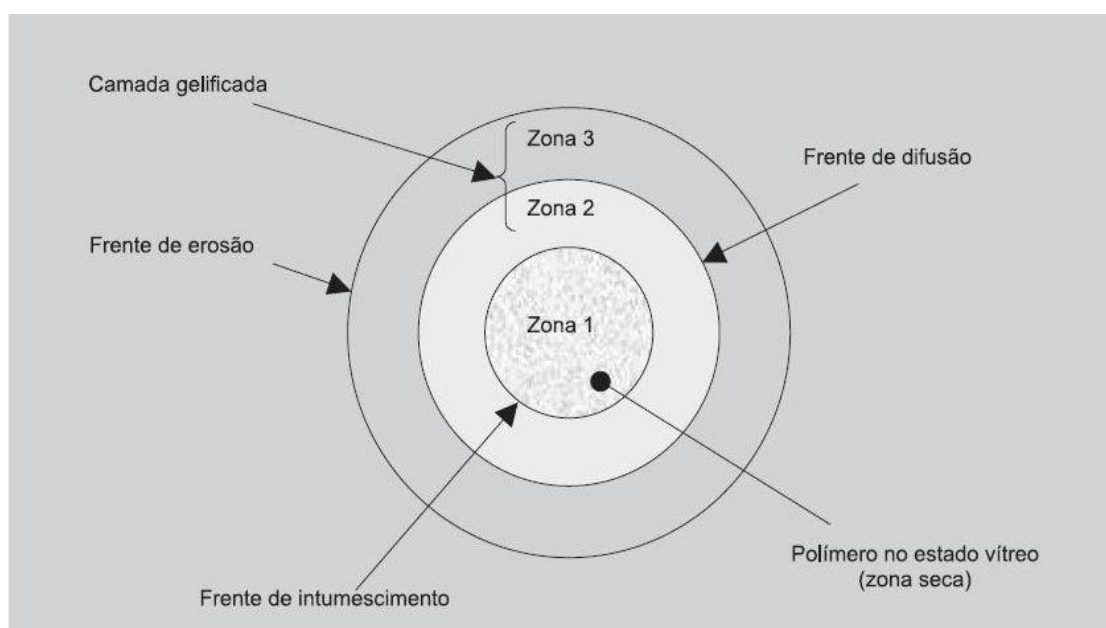


Figura 3: Esquema ilustrativo das frentes de movimento (intumescimento, difusão e erosão) durante a liberação de fármacos a partir de sistemas matriciais intumescíveis: zona 1 – polímero no estado seco, zona 2 e 3: polímero no estado de maleável (ou de gel) (BETTINI et al., 2002).

1 – Frente de intumescimento – entre o polímero no estado maleável e no estado vítreo.

2 – Frente de difusão – entre o fármaco não dissolvido e o fármaco dissolvido na camada gelificada.

3 – Frente de erosão – entre a matriz e o meio de dissolução.

O deslocamento das frentes de intumescimento, difusão e erosão estão associadas respectivamente a taxa de penetração da água no sistema matricial, à velocidade de dissolução do fármaco e a taxa de erosão da matriz (**BETTINI et al., 2002**).

A velocidade e a cinética de liberação de um fármaco são controladas pela variação de espessura da camada gelificada, que é determinada pelas movimentações das diferentes frentes (**HOFFMAN, 2002**).

Usando polímeros suficientemente solúveis é possível conseguir manter constante a espessura da camada gelificada, uma vez que as frentes da matriz se movem de um modo sincronizado, o que permite atingir cinéticas de liberação de ordem zero (**BETTINI et al, 1994**).

Durante seu intumescimento, o polímero pode ser dissolvido e, caso isso ocorra, o efeito prolongado de liberação não é atingido. Porém, isso pode ser evitado, reticulando o polímero ou usando polímeros semicristalinos. As ligações cruzadas e os cristalinos funcionam como ligações permanentes que mantêm a matriz unida. No entanto, as reações químicas e enzimáticas que ocorrem no meio de eluição podem levar à degradação destas ligações. Neste caso, o dispositivo pode ser considerado como sendo erodível controlado por intumescimento (**EVANGELISTA, 2006**).

2.2.3 Sistemas de Alta Densidade

Os sistemas de alta densidade têm como objetivo alojar-se no antro estomacal e resistir aos movimentos peristálticos (**BAGGESEN e BECHGAARD, 1980**). Estes dispositivos de alta densidade usam o peso específico como mecanismo de retenção (Figura 4).

Na maioria destas formulações o fármaco pode ser recoberto por uma camada pesada ou estar misturado com material inerte pesado, tais como o dióxido de titânio, sulfato de bário, óxido de zinco, pó de ferro entre outros. Como a densidade do sistema tem que ser maior que a do conteúdo gástrico ($1,004 \text{ g/cm}^3$), varia possivelmente de $1,3$ a $2,5 \text{ g/cm}^3$. Por enquanto, a densidade de $2,5 \text{ g/cm}^3$ destes

dispositivos parece ser necessária para prolongar significativamente o tempo de retenção gástrica. Embora resultados animadores tenham sido relatados em animais ruminantes, a eficácia em seres humanos não foi observada e nenhum sistema com este propósito havia sido comercializado até 2006 (**BARDONNET *et al.*, 2006**).

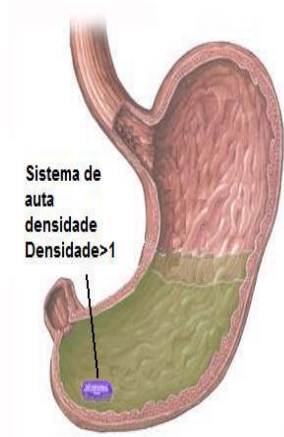


Figura 4: Localização sistemática do sistema de alta densidade (**BARDONNET *et al.*, 2006**).

2.2.4 Sistemas de Baixa Densidade (Flutuantes)

Estes sistemas farmacêuticos flutuam no suco gástrico, são altamente promissores, uma vez que nesta situação a forma farmacêutica fica fisicamente afastado do píloro dificultando a eliminação através do esvaziamento gástrico (Figura 5) (**BARDONNETT *et al.*, 2006**).

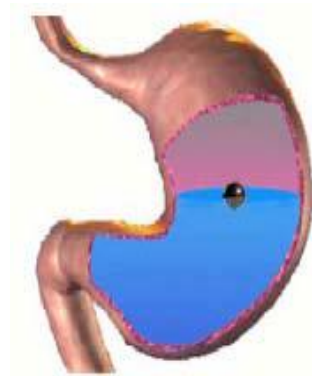


Figura 5: Localização sistemática do sistema flutuante (**Bardonnett *et al.* 2006**)

Várias estratégias podem ser adaptadas para conseguir a flutuação gástrica, desde a construção de sistemas hidrodinamicamente balanceados a sistemas de baixa densidade (inferior a 1 g/cm³), passando por sistemas geradores de gás (**BARDONETT et al., 2006**).

Os sistemas de equilíbrio hidrodinâmico são geralmente constituídos por polímeros hidrofílicos que intumescem quando em contato com soluções aquosas. A combinação de processos de intumescimento e de erosão da camada gelificada que se forma permite não só o controle da liberação do fármaco como a flutuação do sistema farmacêutico. O estudo desenvolvido por Chavanpatil et al., (2005) tem sido referenciado em inúmeros artigos. Outras variantes de sistemas deste tipo, como os sistemas bifásicos nos quais uma camada se destina à liberação do fármaco e a outra à flutuação do sistema (**SINGH et al., 2000**) têm sido propostos. A principal crítica apontada a este tipo de sistema é a passividade. De fato, há um período de latência entre a chegada do sistema farmacêutico ao estômago e o início da flutuação (lag time), durante o qual o polímero se hidrata, situação que pode comprometer a retenção gástrica (**BECHGAARD, 1980**).

Outra estratégia de formulação de sistemas flutuantes passa pela produção de sistemas geradores, *in situ*, de gás, geralmente dióxido de carbono. Nestes sistemas o CO₂ é gerado pela reação dos carbonatos ou bicarbonatos incorporados na formulação, quer com ácidos igualmente incorporados, como por exemplo, o ácido cítrico, quer com o suco gástrico (**WATANABE, 1976**). Uma alternativa proposta por Michaels (1975) consiste em incorporar no sistema farmacêutico um líquido que à temperatura fisiológica se transforma num gás.

A combinação de sistemas geradores de gás com sistemas hidrodinamicamente equilibrados gera resultados interessantes. Uma vez que, o período de latência dos sistemas geradores de gás é muito mais curto que o dos sistemas hidrodinâmicos, consegue-se resolver o risco de perda de eficácia gastrorretensiva. Por outro lado, jogando com a hidratação do polímero pode-se otimizar a quantidade de substâncias geradoras de gás incorporadas, de forma que numa primeira fase a flutuação seja conseguida à custa delas, mas que quando estas se esgotem o sistema esteja flutuando numa fase de equilíbrio hidrodinâmico. Estes sistemas, inicialmente propostos por Oth et al. (1992) e melhorados por Krogel e Bodmeier (1999), resolvem também um

eventual problema resultante do esgotamento do gás que teria como consequência a submersão do sistema farmacêutico.

Ainda com o objetivo de eliminar estes períodos de latência outros sistemas de baixa densidade contendo óleos ou ar, têm sido desenvolvidos. Os sistemas contendo ar são os que melhores resultados oferecem, sendo também frequentemente chamados de microbalões (SATO et al., 2004; YOSHIDA, 2009).

As microesferas ocas são consideradas os sistemas mais promissores. No entanto e à semelhança de todos os sistemas flutuantes, estão limitadas pela necessidade de suficiente quantidade de líquido no estômago para afastar a forma farmacêutica do piloro (HWANG e PARK, 1998).

Outro sistema inovador proposto por Losi et al. (2006) foi o sistema Dome Matrix®, que basicamente consiste em dois comprimidos com uma face côncava e uma face convexa ligados entre si, de forma que, no seu interior, fique uma câmara de ar responsável pela flutuação da forma farmacêutica.

Os sistemas oleosos são compostos de polímeros graxos. A tensão superficial entre a partícula oleosa e o meio aquoso é responsável pela flutuação.

2.2.4.1 Sistemas Flutuantes Efervescentes

São constituídos por matriz composta por polímeros expansíveis como o Methocel® ou polissacarídeos, misturados com compostos geradores de gás, como o bicarbonato de sódio e ácido cítrico ou tartárico (RUBINSTEIN; TIROSH, 1994; CORRÊA, 2010), ou por matriz que contém uma camada de líquido que gasifica à temperatura corpórea (RITSEHEL, 1991). Existem, ainda, comprimidos de dupla camada que contém a substância geradora de gás numa camada, hidrocolóide, e o fármaco em outra camada, formulado de modo a ocorrer um efeito de liberação modificada. As matrizes são preparadas de modo a que, quando chegam ao estômago, o anidrido carbônico é liberado devido à acidez do conteúdo gástrico e incorporado no hidrocolóide gelificado. Isto causa a queda da densidade específica, o que permite um movimento em direção ao topo do líquido e causa a flutuação (FRIED; RUBINSTEIN, 1994).

Os dispositivos dotados de um mecanismo de geração de gás interno deveriam ter melhor flutuação e melhores características de liberação de fármaco. Todavia, a

otimização das características de liberação pode influenciar a flutuação e, portanto, pode ser necessário separar o controle da flutuação daquele da cinética de liberação do fármaco durante o tempo de otimização da formulação (**ROUGE et al.,1996**).

Todd e Fryers (1979) descreveram uma formulação contendo colestiramina anidra (uma resina trocadora aniônica), ácido algínico/alginato de sódio de baixo grau de viscosidade, ácido cítrico e quantidade suficiente de carbonato de sódio ou bicarbonato de modo a neutralizar os grupos ácidos do ácido algínico e cítrico. A resina era carregada com o bicarbonato ou carbonato e com ácidos e revestida com os componentes restantes. Após administração por via oral o contato com a saliva e, mais tarde, com o suco gástrico, provoca a reação do bicarbonato com os ácidos levando à formação de dióxido de carbono, que fica aprisionado na camada de ácido algínico/alginato de sódio hidratada.

Stockwell, Davis e Walkker (1986), desenvolveram cápsulas flutuantes contendo mistura de alginato e de bicarbonato de sódio. O sistema flutuava durante os testes *in vitro* como consequência da geração de dióxido de carbono incorporado na estrutura do gel hidratante, após a exposição a um ambiente ácido.

Inouye et al., 1989, utilizaram dois tipos de quitosana com diversos graus de diacetilação (quitosanas H e L) e prednisolona como fármaco de referência. Embora ambos os tipos de quitosana garantissem a liberação controlada do fármaco em meio de dissolução ácido e permitissem obter uma rápida flutuação do dispositivo, a liberação a partir da formulação que continha quitosana L era mais lenta da que com a formulação à base de quitosana H. Num estudo *follow-up* conduzido pelo mesmo grupo, as propriedades de liberação eram controladas regulando o conteúdo de quitosana dos comprimidos ou a espessura da membrana de quitosana L dos preparados laminados.

Neste modelo, foram, testados comprimidos de liberação controlada de indometacina por **MIYAZAKI et al., 1988**.

Yang, Esharagi e Fassihi (1999), desenvolveram um novo tipo de comprimidos de liberação modificada, contendo três camadas assimétricas, para o tratamento da infecção de *Helicobacter pylori* contendo três fármacos (tetraciclina, metronidazol e um sal de bismuto). Uma das camadas tem característica efervescente conferindo capacidade de flutuar aos comprimidos, conseguindo, assim, prolongar o seu tempo de retenção gástrica (GRT). Esta camada é constituída por mistura de óxido de

polietileno, bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio, tendo a capacidade de quando em contato com o meio ácido gerar gás que fica aprisionado. A camada interna é constituída por hidroxipropilcelulose e o óxido de polietileno, que são os polímeros responsáveis por regular a liberação de fármaco, nos quais a tetraciclina e o metronidazol foram incorporados de modo a que a sua liberação seja controlada, enquanto que os sais de bismuto foram incorporados na camada externa de modo a serem imediatamente liberados. Os resultados demonstraram que a tetraciclina e o metronidazol foram liberados de forma controlada por um período de 6 a 8 horas, mantendo os comprimidos flutuando. A capacidade de flutuação aumentou o tempo de permanência gástrica e ajudou a manter a concentração da tetraciclina e do metronidazol no local de ação. O sistema desenvolvido tem potencial para aumentar a eficácia da terapia e aumentar a aceitabilidade do tratamento pelos pacientes.

Dave, Amin e Patel (2004), descreveram um sistema de liberação sustentada de ranitidina em que a flutuação é conseguida pelo efeito combinado do bicarbonato de sódio (agente gerador de gás), ácido cítrico e ácido esteárico com polímeros hidrofílicos como o HPMC K4M e a goma xantana. O gás formado é aprisionado na camada gelificada permitindo que o comprimido flutue por mais de oito horas, após um período de latência de cerca de 2 minutos, necessário para a formação de gás e hidratação do polímero.

2.2.4.2 Sistemas Flutuantes Não-Efervescentes

Os excipientes mais utilizados são hidrocolóides gelificantes, a celulose fortemente expansível, os polissacarídeos e polímeros formadores de matrizes como o poliacrilato, o polimetacrilato, o policarbonato e o poliestireno. Sheth e Tossounian (1984) lançaram a hipótese de que quando este tipo de dispositivos 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 extrato hidrocolóide dá origem a um extrato gelificado. Em consequência da hidratação, o fármaco dissolve-se internamente e difunde-se para o exterior, sendo a sua difusão controlada pela camada de hidrocolóide gelificado. O extrato gelificado expande-se em contato com o fluido gástrico após a sua administração por via oral e a sua forma mantém uma integridade relativa e uma densidade aparente inferior à

unidade. O ar incorporado no polímero expandido confere capacidade de flutuação a este dispositivo. Um dos métodos de formular estes dispositivos baseia-se na mistura do fármaco com o hidrocolóide gelificante.

Sheth e Tossounian (1978) desenvolveram uma cápsula com sistemas hidrodinamicamente balanceados (HBS) contendo mistura de fármaco e hidrocolóide. Em contato com o fluido gástrico, a parte externa da cápsula dissolvia-se e a mistura de fármaco e hidrocolóide formavam uma barreira gelificada, que lhe permitia a manutenção ao nível gástrico por tempo prolongado. Os mesmos autores desenvolveram comprimidos flutuantes de liberação prolongada, que se mantinham hidrodinamicamente balanceados no interior do estômago por tempo prolongado, até liberação completa da dose contida. Os comprimidos continham um princípio ativo, 0-80% de material inerte, e 20-75% de peso era composto por um hidrocolóide como a metilcelulose, hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxietilcelulose e carboximetilcelulose sódica, que, em contato com o fluido gástrico, formavam uma barreira de gel coloidal permeável à água na superfície dos comprimidos.

2.2.4.2.1 Microesferas Ocas

Fazendo uso do método de difusão e evaporação do solvente da quase-emulsão, (KAWASHIMA *et al.*, 1992; YOSHIDA, 2009), demonstraram que podem ser produzidas microesferas flutuantes de liberação controlada com polímeros coprecipitados com fármaco. Fabricaram microesferas vazias com o fármaco carregado na camada externa, mediante um sistema de emulsificação-evaporação do solvente. A fase gasosa gerada no interior do polímero depois da evaporação do solvente formava uma cavidade no interior da microesfera. Durante o ensaio *in vitro*, as microesferas vazias continuavam a flutuar na superfície do meio de dissolução aquoso ou ácido por um período de mais de 12 horas. Além disso, a velocidade de liberação do fármaco era controlada pela razão polímero/fármaco no interior do sistema.

O método de difusão e evaporação do solvente da quase-emulsão pode evitar o aquecimento do sistema, o uso de solvente nocivo e surfactante iônico no processo de preparação das microesferas. Estes sistemas podem ser usados para fármacos

hidrofílicos, mas os fármacos hidrofóbicos são preferíveis (**KAWASHIMA, 1992; YOSHIDA, 2009**).

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

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

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

2.2.4.2.2 Grânulos Lipídicos

A base destes sistemas matriciais gastrorretensivos flutuantes é constituída por compostos lipídicos que, quando postos em contato com os fluídos gastrointestinais, flutuam e promovem liberação do fármaco por um processo de difusão/erosão (**LOPES et al., 2005**).

Os sistemas lipídicos gastrorretensivos são constituídos por polímeros graxos insolúveis, que originam estruturas porosas, mantendo a mesma superfície ao longo da dissolução. Os comprimidos preparados com esta matriz não se alteram ao longo do trânsito no trato gastrintestinal, sendo eliminados, praticamente intactos. Segundo Doelker Salomon (1980 apud LOPES, COSTA, LOBO, 2005, p. 34), a dissolução do fármaco verifica-se após a entrada do líquido nos poros, seguindo a etapa de dissolução do fármaco dissolvido nos mini canais (canalículos) (PEZZINI et al., 2007).

A Figura 6 ilustra as etapas de liberação dos fármacos em sistemas matriciais passivos, do qual fazem parte os grânulos lipídicos flutuantes.

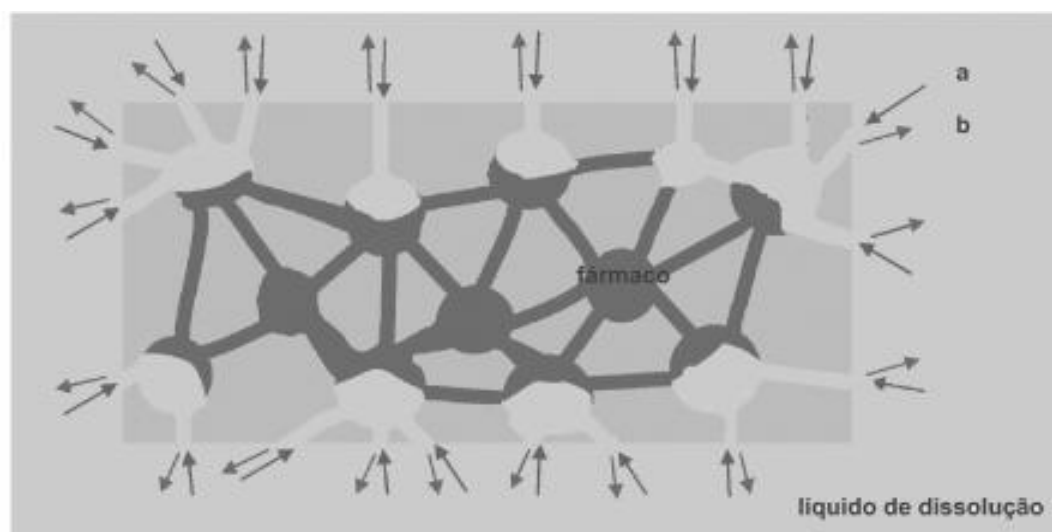


Figura 6: Etapas de liberação dos fármacos em sistemas matriciais inertes a) penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial b) difusão lentas pelos canalículos do fármaco dissolvido até o exterior (SALOMON e DOELKER, 1980).

Apesar de constituírem uma alternativa interessante às matrizes hidrofílicas, as matrizes lipídicas apresentam muitos problemas de estabilidade nas condições normais de acondicionamento, uma vez que as gorduras e os compostos lipídicos têm tendência à com o tempo, sofrerem transições polimórficas que levam ao seu enrijecimento, o que tem como consequência a diminuição da velocidade de cedência do fármaco (WISE, 2000).

Nos grânulos lipídicos flutuantes, os fármacos são dispersos na matriz lipídica usando fundamentalmente duas técnicas. Na primeira, adiciona-se uma solução ou dispersão do fármaco e dos aditivos à matéria graxa fundida, sendo o solvente posteriormente eliminado por evaporação (PEZZINI et al., 2007). A segunda consiste

na incorporação direta do fármaco e dos aditivos à matéria graxa previamente fundida (**PEZZINI et al., 2007**).

As variações de pH, bem como do conteúdo enzimático do trato gastrointestinal, criam problemas de controle dos perfis de liberação a partir destes tipos de matrizes (**LACHMAN et al, 2001; CHIEN, 1997**).

Para tentar resolver este problema, incluem-se frequentemente na formulação agentes tensoativos ou polímeros hidrofílicos, que facilitam a penetração da água e a erosão da matriz, tornando a liberação do fármaco completa e a velocidade do processo mais adequada (**LUCKS, 2002**).

O estado sólido de matrizes lipídicas reduz a mobilidade molecular e permite a prolongação da liberação de uma substância ativa no meio externo (**MÜLLER et al., 2000**). No entanto, a natureza lipídica da matriz é também fonte de problemas de instabilidade devido à etapa de cristalização e, também, problemas associados de polimorfismo. O polimorfismo cristalino é certamente um dos principais parâmetros que afetam a estabilidade coloidal destes sistemas e sua capacidade de encapsulação.

O polimorfismo cristalino é definido como a capacidade de uma substância orgânica ou mineral de existir sob diferentes estruturas cristalinas. Estas estruturas provêm de uma variedade de conformações e arranjos moleculares possíveis (**SATO e GARTI, 1988a, 1988b**). O polimorfismo é uma das mais importantes vias de degradação física que afeta a estabilidade de um material cristalino porque, mesmo se eles são quimicamente idênticos, diferentes polimorfos apresentam geralmente propriedades termodinâmicas diferentes como a temperatura de fusão ou a solubilidade.

Partículas lipídicas são constituídas de lipídios que são geralmente sólidos à temperatura ambiente. A maior parte destas partículas é formada a partir de glicerídeos. As principais formas polimorfas de glicerídeos são as formas α , β e β' (**SATO e GARTI, 1998a, 1988b**). Após resfriamento rápido, uma dispersão fundida de glicerídeos pode se recrystalizar sob a forma instável α . Esta estrutura pouco organizada evolui ao longo do tempo (durante um período de estocagem, por exemplo) para uma forma cristalina estável apresentando uma melhor organização, a forma β , passando para a forma β' . Este rearranjo cristalino pode, por exemplo, levar a uma perda da esfericidade inicial de uma partícula lipídica e a aparição de cristais sob a

forma de plaquetas na sua superfície (**SIEKMAM e WESTESEM, 1992; SIEKMAM e WESTESEM, 1994**).

O polimorfismo dos glicérides tem por consequência direta um aumento do ponto de fusão da substância, onde os constituintes passam mais ou menos rapidamente da forma cristalina instável α à forma cristalina estável β . A velocidade de transição esta diretamente relacionada a temperatura de fusão ou estocagem e esta velocidade será maior se a estocagem do material for realizada a uma temperatura inferior, mas próxima do ponto de fusão (**BUNJES et al., 1996**).

A cristalização de triglicérides sob forma dispersa (micro e nanopartículas) se efetua a uma temperatura menor que para os triglicérides em forma não dispersa (massa sólida contínua). No caso da trimiristina, a recristalização em massa sólida não dispersa se dá a 28°C enquanto que, sob forma de partículas, ela ocorre a 9°C (**FREITAS e MULLER, 1999**). Esta defasagem em temperatura pode ser atribuída à presença de tensoativos na forma dispersa, mas também ao fato que, sob forma dispersa a cristalização ocorre em pequenos volumes, limitados e independentes. Enquanto que, em volume (massa contínua de material), a partir da formação de pequenos núcleos, a cristalização se desenvolve rapidamente em toda a massa contínua de material. Nos sistemas dispersos, a cristalização deve então começar em cada gota dispersa, independentemente do estado cristalino das outras gotas. Como consequência, partículas preparadas a partir de triglicérides, sólidos à temperatura ambiente, podem não necessariamente se recristalizar após resfriamento a temperaturas de estocagem desejadas, inferiores à temperatura esperada de cristalização.

Westesen e Bunjes (1995) observaram que suas partículas coloidais dispersas à base de trimiristina e de trilaurina permaneciam em estado líquido após vários meses de estocagem à temperatura ambiente, um estado chamado de subfundido que é termodinamicamente instável. Ao longo do tempo de estocagem, uma cristalização parcial iria ocorrer e as propriedades físico-químicas das partículas sofreriam modificações.

O polimorfismo observado nas partículas lipídicas sólidas também influencia a capacidade de encapsulação destes sistemas. Ao longo de um processo de produção, as moléculas ativas são dissolvidas ou dispersas na fase lipídica fundida. Após o resfriamento e, portanto, devido à recristalização sob forma pouco estável e ordenada

dos lipídios (forma alfa), as moléculas ativas vão preferencialmente se localizar nas zonas amorfas, ou seja, nas regiões menos organizadas da matriz cristalina (JENNING et al., 2000).

Em ocorrendo o rearranjo cristalino conduzindo à forma mais estável β , o aumento da organização da estrutura lipídica resulta em uma redução das regiões desorganizadas e em uma consequente expulsão das moléculas ativas até então encapsuladas na partícula (PIETKIEWICZ et al., 2006).

Do mesmo modo, se a matriz lipídica é composta de um só tipo de lipídio (por exemplo, glicerídeo de alta pureza como a tristearina), a cristalização conduz à formação de um cristal perfeitamente ordenado apresentando poucos defeitos (WESTESEN; BUNJES, 1995). Isto significa que esta matriz dificilmente poderá incorporar de maneira eficaz uma quantidade significativa de moléculas ativas.

Em suma, o polimorfismo, é em particular, o rearranjo na forma estável β de cristais lipídicos e representa, em um primeiro momento, uma limitação no desenvolvimento dos sistemas lipídicos sólidos, já que podem levar a expulsão das moléculas ativas encapsuladas. No entanto, o importante é poder controlar esta transformação polimórfica, utilizando, por exemplo, os carreadores lipídicos nanoestruturados (Figura 7) que começaram a ser desenvolvidos explorando-se o conceito da “imperfeição” para o desenvolvimento destas estruturas (MÜLLER et al., 2002).

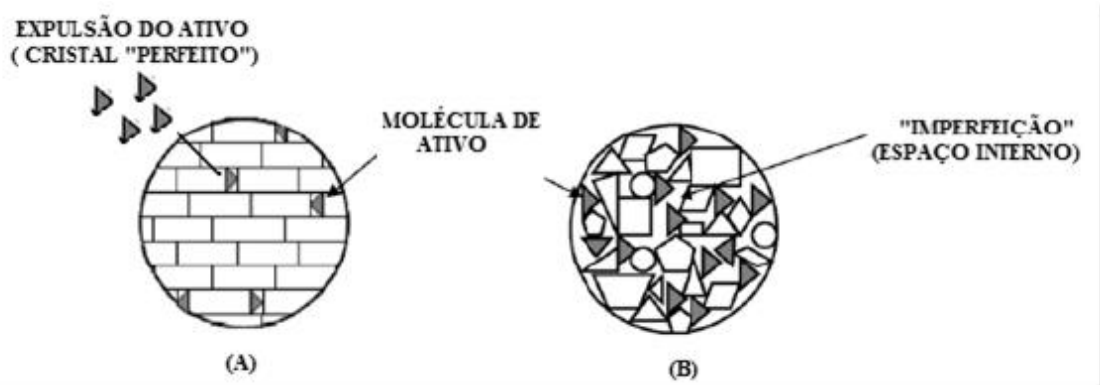


Figura 7: A- NLS: Matriz lipídica cristalina perfeita com uma capacidade de encapsulação limitada. B- CLN: Matriz lipídica cristalina com algumas imperfeições, podendo induzir um aumento da capacidade de encapsulação (Adaptado de Müller et al., 2007).

2.3 SISTEMAS MULTIPARTICULADOS

Existe hoje um grande interesse nas formas farmacêuticas sólidas (FFSO) multiparticuladas, que podem ser explicado em função das vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas que apresentam sobre as monolíticas (**CHARMAN e CHARMAN, 2002**), algumas delas sumarizadas na Tabela 2. Entretanto, a sua produção é mais cara e complicada e, sendo assim, o desenvolvimento de um produto com essas características deve apresentar uma justificativa razoável. A seguir, são apresentados e discutidos os aspectos tecnológicos e biofarmacotécnicos a serem considerados no momento da opção por um sistema multiparticulado ou monolítico.

Tabela 2: Algumas vantagens tecnológicas e biofarmacotécnicas dos sistemas multiparticulados.

Vantagens tecnológicas

Características bastante favoráveis ao processo de revestimento.
Possibilidade de veicular substâncias incompatíveis.
Facilidade na obtenção de dosagens diferentes para o mesmo produto.

Vantagens biofarmacotécnicas

Menor risco de irritação da mucosa do TGI.
Menor variabilidade “intra” e “inter” individual na absorção do fármaco.
Menor risco de “dose dumping”.

Adaptado de **Charman e Charman, 2002**.

Aspectos tecnológicos

Vantagens tecnológicas dos sistemas multiparticulados

- Possibilidade de revestimento de sistemas multiparticulados, embora não represente um diferencial em relação aos monolíticos, é um recurso tecnológico bastante interessante, uma vez que permite não somente a modulação da liberação, mas também a proteção de fármacos instáveis. Além disso, a coloração das subunidades da forma farmacêutica a torna mais elegante e facilita a sua identificação (**SANTOS et al., 2004**).

- Possibilidade de veicular substâncias incompatíveis. Os sistemas multiparticulados permitem a incorporação de substâncias incompatíveis em uma mesma forma farmacêutica. Para tanto, são produzidas subunidades de cada um dos

fármacos, que são associadas na forma farmacêutica final, sem o contato entre os mesmos (EFENTAKIS et al., 2000).

- Facilidade na obtenção de dosagens diferentes para o mesmo produto. Neste caso, a forma farmacêutica é composta por subunidades contendo o fármaco e subunidades inertes. As várias dosagens do produto são obtidas apenas pela modificação da proporção existente entre as subunidades com e sem ativo, não havendo necessidade de se proceder a alterações na formulação (EFENTAKIS et al., 2000).

Obtenção de sistemas multiparticulados

As subunidades de forma farmacêuticas multiparticuladas apresentam diferentes tamanhos e formas e podem ser produzidas por uma variedade de processos, dentre os quais podem ser destacados a granulação e o revestimento em leito fluidizado, a extrusão/esferonização, a compressão e a gelificação ionotrópica.

- **Granulação em leito fluidizado.** No processo de granulação em leito fluidizado, o fármaco e os excipientes são suspensos em uma corrente de ar quente na câmara do equipamento, enquanto uma solução aglutinante é aspergida sobre eles, promovendo a sua agregação. O ar quente remove o solvente dos grânulos formados, secando-os (GANDHI et al., 1999; DAVIES, 2001; WANG et al., 2001; SUMMERS, AULTON, 2005).

A utilização deste processo permite a obtenção de FFSO de liberação prolongada multiparticuladas mediante a preparação de grânulos matriciais (realizando-se a granulação do fármaco associado a um polímero capaz de modular a sua liberação) ou grânulos convencionais, que são posteriormente revestidos com um filme funcional, como descrito no item que segue.

- **Revestimento em leito fluidizado.** No caso do revestimento em leito fluidizado, grânulos, pellets ou minicomprimidos convencionais (núcleos) são alimentados na câmara do equipamento e, posteriormente, suspensos em uma corrente de ar quente. Uma solução ou dispersão polimérica é aspergida sobre os núcleos, formando uma película, que modulará a liberação do fármaco (sistema de reservatório). O solvente da película de revestimento é eliminado pela corrente de ar quente, na qual o produto se encontra suspenso (JONES, 1989).

Outra possibilidade é a obtenção de pelletes por meio do revestimento de núcleos inertes (pelletes de açúcar) com uma solução ou suspensão do fármaco associado a um agente aglutinante, ou com camadas alternadas de uma solução aglutinante e do fármaco na forma de pó. Sobre a camada contendo o fármaco é, posteriormente, aplicado um filme polimérico capaz de modular a sua liberação (GHEBRE-SELLASSIE, KNOCH, 2002).

- **Extrusão/esferonização.** A primeira etapa do processo de extrusão/esferonização é a preparação de massa úmida contendo o fármaco, excipientes e um líquido aglutinante. Depois, essa massa é submetida à extrusão, que é a sua compactação até que escoe através de orifícios presentes no equipamento (extrusor), formando estruturas cilíndricas (extrusado). O extrusado é convertido em pelletes em um esferonizador, que é uma câmara cilíndrica com fundo rotatório. Por intermédio da ação da placa de esferonização (fundo rotatório do equipamento), o extrusado é quebrado em cilindros com comprimentos uniformes, que são moldados em esferas, devido à rotação e à fricção ocorridas no processo. Os pelletes são, então, submetidos à secagem em leito estático (estufa) ou leito fluidizado (SUMMERS e AULTON, 2005). Esse processo pode ser empregado para a obtenção de pelletes de liberação prolongada matriciais ou então pelletes convencionais, que são posteriormente revestidos, como descrito em revestimento em leito fluidizado (WAGNER et al., 1999).

- **Compressão.** Os minicomprimidos podem ser obtidos em máquinas rotativas convencionais, por meio da utilização de matrizes e punções múltiplos, sendo a compressão direta o método de preparação mais adequado, desde que a formulação apresente propriedades de fluxo suficientes (LENNARTZ, MIELCK, 1998). No que diz respeito à liberação prolongada de fármacos, os minicomprimidos podem constituir sistemas matriciais (compressão de uma formulação contendo o fármaco e um polímero capaz de modular a sua liberação) ou reservatório (aplicação de um revestimento funcional sobre os minicomprimidos) (DEBRABANDER et al., 2000).

Na Tabela 3, é estabelecida uma comparação entre alguns tipos de subunidades de FFSO multiparticuladas, em função das vantagens e desvantagens tecnológicas inerentes a cada uma delas (DEBRABANDER et al., 2000).

- **Obtenção do produto final.** A obtenção de sistemas multiparticulados envolve, além da preparação das subunidades do produto, o seu processamento em uma forma

farmacêutica final, que pode ser uma cápsula ou um comprimido. Atenção deve ser dada a essa etapa do processo, uma vez que pode ser bastante crítica. A produção de cápsulas gelatinosas pode trazer problemas especialmente quando envolver o enchimento dos invólucros com subunidades diferentes (COLLETT, MORETON, 2005). A preparação de comprimidos pode tornar-se um desafio se o processo de compressão danificar o revestimento das subunidades, alterando o perfil de liberação do fármaco (EFENTAKIS et al., 2000). O processo de compressão também não deve promover a fusão das subunidades em matriz que não sofra desintegração (BODMEIR, 1997).

Tabela 3: Aspectos tecnológicos relacionados ao tipo de subunidade de sistemas multiparticulados.

Subunidades	Vantagens	Desvantagens
Grânulos obtidos em leito Fluidizado	<ul style="list-style-type: none"> - Poucas etapas de produção - Boa capacidade de incorporação de ativos - Não há necessidade de equipamentos específicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Subunidades com superfície irregular e porosidade comparativamente elevada
Pelletes obtidos por revestimento de núcleos inertes em leito fluidizado	<ul style="list-style-type: none"> - Poucas etapas de produção - Não há necessidade de equipamentos específicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa capacidade de incorporação de ativo
Pelletes obtidos por extrusão/esferonização	<ul style="list-style-type: none"> - Boa capacidade de incorporação de ativos - Subunidades com elevada homogeneidade de tamanho e baixa friabilidade - Subunidades com formato esférico e ótimas propriedades de fluxo 	<ul style="list-style-type: none"> - Várias etapas de produção - Necessidade de equipamentos específicos
Grânulos obtidos por gelificação ionotrópica	<ul style="list-style-type: none"> - Não utiliza agentes de reticulação que podem induzir a efeitos tóxicos e outros efeitos indesejáveis 	<ul style="list-style-type: none"> - Subunidades com superfície irregular e porosidade comparativamente elevada
Minicomprimidos	<ul style="list-style-type: none"> - Poucas etapas de produção, com possibilidade de compressão direta - Boa capacidade de incorporação de ativos - Subunidades com elevada homogeneidade de tamanho, superfície lisa e baixa porosidade 	<ul style="list-style-type: none"> - Necessidade de grande precisão do ferramental e ajuste fino da máquina de comprimir

(DEBRABANDER et al., 2000).

2.3.1 Geleificação Ionotrópica

Essa técnica consiste na reticulação iônica de grupos do polímero com contra-íons multivalentes. As partículas são formadas após a adição de uma solução à outra sob agitação magnética ou mecânica (SHU & ZHU, 2000).

O método de extrusão/solidificação tem sido aplicado na obtenção de micropartículas de alginato de cálcio, inicialmente desenvolvidas para a encapsulação de células vivas, uma vez que o processo utilizado não envolve condições agressivas que possam ser nocivas para as células (LIM e SUN, 1980). O método baseia-se na gelificação ionotrópica do alginato e consiste em incorporar o material a encapsular numa solução de alginato de sódio, para depois a mistura sofrer extrusão gota a gota, através de uma pipeta de calibre reduzido ou de uma seringa, para uma solução de cloreto de cálcio (BURGESS e HICKEY, 1994). O alginato gelifica após ligação dos íons bivalentes de cálcio aos blocos de ácido gulurônico das cadeias de alginato constituindo o modelo da “caixa de ovos” (GOMBOTZ e WEE, 1998). Sendo as partículas obtidas relativamente grandes, foram desenvolvidas variantes do método. Algumas destas consistem na utilização de um sistema de pressão para forçar a saída do alginato através da pipeta, um sistema de vibração para dispersar as gotas da extremidade da pipeta com o qual se obtiveram partículas com menos de 300 µm e um método de nebulização que originou partículas com menos de 1µm (BURGESS, HICKEY, 1994). As gotas de gel podem ser reticuladas pela adição de poli(L-lisina) ou quitosana para diminuir a erosão da matriz de alginato e retardar a liberação do composto encapsulado (LEMOINE *et al.*, 1998).

Microgrânulos de gel de pectinato de cálcio (CPG) foram preparados pela técnica de geleificação ionotrópica juntamente com o pH da solução para o uso potencial do sistema de entrega de medicamentos por via oral de proteínas e peptídeos. A insulina, um dos fármacos mais importantes para o diabetes, foi escolhido como uma proteína modelo anfotérica devido a sua estabilidade comparativa e cristalizar em diferentes condições. Além disso, um compressor de ar foi utilizado para reduzir o tamanho das partículas. Este trabalho também se concentrou no estudo da influência de alguns fatores, tais como a concentração do tampão fosfato, pH da solução de CaCl₂, a concentração de cálcio e pectina, no microgrânulos de CPG, propriedades e

comportamentos de liberação da proteína modelo (**KHAFAGYA, TAKAYAMA, 2007**).

Ko et al. (2002) prepararam microesferas de quitosana pela técnica de gelificação ionotrópica utilizando o tripolifosfato como agente físico de reticulação, encapsulando a felodipina. A liberação do fármaco a partir das microesferas de quitosana reticuladas com tripolifosfato (TPP) diminuiu quando o tempo de reticulação foi aumentado.

Como uma vantagem apresentada por este método, está a não utilização de agentes de reticulação que podem induzir a efeitos tóxicos e outros efeitos indesejáveis (**DUMITRIU e CHORNET, 1998**).

Alginato de sódio (AS) são polissacarídeos lineares solúveis em água, extraído de algas marrons (**GEORGE, ABRAHAM, 2006**) e presentes também em algumas espécies de bactérias como isolados da forma *Azotobacter vinelandii* e de várias espécies de *Pseudomonas* (**CHAN et al., 2002**).

Os alginatos comerciais são extraídos inicialmente de três espécies de algas marrons, que incluem: *Laminaria hyperborea*, *Ascophyllum nodosum* e *Macrocystis pyrifera*.

O alginato de sódio é um copolímero constituído de dois tipos de resíduos de uronatos, β -D manuronato (M) e a α -L guluronato (G), unidos por ligações glicosídicas (1,4) (**BRESOLIN et al., 2003**).

As formas dos monômeros e seu modo de ligação no polímero são diferentes, assim como, a geometria das regiões (G) e (M) e sua alternância, sendo que a composição e a extensão destas sequências e a massa molecular são fatores que determinam as propriedades físico-químicas dos AS (**GEORGE, ABRAHAM, 2006**). De acordo com Amici e colaboradores (2008), as propriedades físicas do AS dependem da composição do ácido gulurônico e da quantidade relativa das três sequências, M, G e MG. A biocompatibilidade e/ou imunogeneticidade dos ASs variam com a proporção dos resíduos M/G, sendo que geralmente AS rico em G possui uma mais alta biocompatibilidade do que polímeros ricos em M (**TONNESEN, KARLSEN, 2002**).

Devido suas várias propriedades, tais como imunogeneticidade, bioadesão, biodegradabilidade e biocompatibilidade, as indústrias farmacêuticas, de alimentos e

de cosméticos têm investido no AS como excipiente **(BAJPAI, TANKHIWALE, 2006)**.

Existem comercialmente mais de 200 diferentes graus de viscosidade do AS. Suas aplicações geralmente dependem da espessura do gel formado e das propriedades estabilizantes do mesmo, como por exemplo, o AS pode ser utilizado como aglutinante e agente desintegrante em comprimidos, como agente suspensor e espessante em géis miscíveis em água, loções e cremes e como um agente estabilizante para emulsões. Entretanto o maior potencial do AS refere-se ao desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos **(TONNESEN, KARLSEN, 2002)**, sendo amplamente empregado para liberar materiais bioativos como insulina, imunoglobulina G, enzimas (lactases), fator necrose tumoral, entre outros **(BRESOLIN et al., 2003)**. Uma das propriedades mais importantes dos AS é a sua capacidade de formar gel ou precipitado **(AMICI et al., 2008)** pela reação com cátions divalentes, tais como Ca, Sr, Ba **(BAJPAI, SHARMA, 2004)** ou Zn **(CHAN et al., 2002)**, exceto Mg, e cátions trivalentes como Al que induzem a gelificação **(GEORGE, ABRAHAM, 2006)**.

Segundo Bajpai e Sharma (2004) estudos realizados com AS reticulado com íons divalentes de cálcio e bário e com íon trivalente de alumínio a ordem de captação de água foi $Ca > Al > Ba$ e a estabilidade das partículas foi $Ba > Al > Ca$, porém o alumínio demonstrou ser muito tóxico, sendo então inviável seu uso como reticulante para sistemas de liberação modificada.

Partículas de alginato de cálcio são produzidas pelo método de gelificação ionotrópica e, segundo Peniche e colaboradores (2004), a reticulação do AS com íons cálcio é estabelecida pelas unidades gulurônicas, sendo que a força e a porosidade das partículas formadas dependem da origem do AS, da massa molar (MM) do mesmo, da concentração do cloreto de cálcio e da dispersão de AS. Dependendo da quantidade de cálcio presente no sistema, a associação intercadeias pode ser temporária ou permanente, por exemplo, níveis reduzidos de cálcio induzem ao aumento da viscosidade e, por conseguinte, associação temporária e níveis altos de cálcio resultam em precipitação, favorecendo a associação permanente **(GEORGE, ABRAHAM, 2006)**.

Quando íons polivalentes, como o cálcio, entram em contato com a dispersão de AS uma membrana inicial é formada na superfície da mesma, separando a solução

do eletrólito. Os íons sódio produzidos pela dissociação das macromoléculas da solução de AS migram para a solução de eletrólito através da membrana, por outro lado, os íons cálcio ocupam o espaço dos íons sódio dentro das macromoléculas de alginato (**KHAIROU et al., 2002**), formando então, uma estrutura tridimensional descrita como modelo “egg box” (**BAJPAI, TANKHIWALE, 2006**).

A transformação de solução de alginato em gel é acompanhada pela formação de capilares na direção da difusão entre a troca dos íons. Esses capilares apresentam finos poros, cujos diâmetros dependem de vários fatores, tais como, raio iônico da interdifusão do íon metálico, da concentração da dispersão do AS, do pH do eletrólito, da orientação das moléculas de água e das cadeias das macromoléculas de AS, em relação aos íons metais quelados (**BAJPAI, SHARMA, 2004**).

Segundo Lucinda-Silva e Evangelista (2005) e Chan, Jin e Heng (2002) a afinidade dos íons cálcio pelo AS é devido sua capacidade de se ligar a dois monômeros adjacentes de ácido gulurônico na parte interna da cadeia polimérica. Essa ligação se faz necessária para o alginato de cálcio funcionar como uma estrutura para as cápsulas.

Segundo Hatefi e Amsden, (2002), quando o AS é reticulado, através do método de gelificação ionotrópica, com íons bivalentes como cálcio ou bário, este forma partículas mais resistentes e estáveis em condições ácidas, que podem transportar diretamente estes fármacos até o local desejado ou transportar outros sistemas de liberação de fármacos, tal como, os sistemas denominados lipossomas.

Segundo George e Abraham (2006) estudos demonstram que o tamanho molecular, a estrutura química, a cinética de formação de gel e a presença do íon cátion, como citado anteriormente, promovem um impacto nas várias propriedades funcionais do gel, que incluem comportamento de intumescimento, porosidade, biodegradabilidade, estabilidade, força do gel, características imunológicas do mesmo e biocompatibilidade.

Os diferentes graus de viscosidades dos AS também parecem influenciar o processo de intumescimento, erosão e o perfil de dissolução do fármaco, demonstrando que alginato de baixa viscosidade provoca uma maior erosão e liberação do fármaco da matriz, ao contrário de formulações contendo alginato de alta viscosidade que exibem uma menor erosão e subsequente menor liberação do fármaco da matriz (**BRESOLIN et al., 2003**).

Portanto, assim como a proporção de fármaco/alginato, a concentração do cloreto de cálcio, o pH, a solubilidade do fármaco, seu caráter iônico, a composição do meio e a MM do AS são fatores que afetam a taxa de liberação das partículas de AS **(BRESOLIN et al., 2003)**.

2.3.2 Aspectos Biofarmacotécnicos dos Sistemas Multiparticulados

Embora as vantagens tecnológicas sejam atrativas, maior destaque é dado aos sistemas multiparticulados devido aos benefícios biofarmacotécnicos que apresentam, entre eles destacam:

- Menor risco de irritação da mucosa do TGI. As FFSO multiparticuladas dispersam-se ao longo do TGI após a administração, evitando a liberação concentrada do fármaco em uma área reduzida, como ocorre para os sistemas monolíticos. Esse comportamento reduz o risco de lesão da mucosa por fármacos irritantes **(GANDHI, CHAMAN, PANCHAGNULA, 1999; SANTOS et al., 2004)**.

- Esvaziamento gástrico mais previsível e menor variabilidade na absorção. O perfil de biodisponibilidade de fármacos a partir de FFSO de liberação prolongada é influenciado pelo tempo de trânsito da forma farmacêutica no TGI, que pode sofrer modificações de acordo com o tempo de esvaziamento gástrico **(KRAMER, BLUME, 1994)**.

O trânsito de FFSO multiparticuladas do estômago para o intestino delgado é mais previsível e menos dependente do tempo de esvaziamento gástrico, que varia em função da presença de alimentos no TGI. Isso ocorre uma vez que as subunidades possuem tamanho reduzido e assim conseguem passar pelo piloro, sem retenção no estômago em decorrência do processo digestivo, como acontece com as forma farmacêutica monolíticas. Como consequência, ocorre menor variabilidade “intra” e “inter” individual na absorção do fármaco **(COLLETT, MORETON, 2005)**.

- Menor risco de “dose dumping”. Outra vantagem inerente aos sistemas multiparticulados é o menor risco de “dose dumping”, ou seja, a probabilidade de ocorrência de liberação rápida do fármaco a partir de uma FFSO de liberação prolongada, em função de um defeito no produto, é reduzida. Esse problema pode acontecer, por exemplo, em decorrência do rompimento de um revestimento funcional. Nos sistemas multiparticulados, a possibilidade de haver esse tipo de falha é muito

baixa, uma vez que a dose se encontra dividida em muitas subunidades e é bastante improvável que o defeito ocorra em todas elas, causando uma liberação significativamente maior que a desejada (**GANDHI, CHAMAN, PANCHAGNULA, 1999; COLLETT, MORETON, 2005**).

2.4 LIBERAÇÃO CONTROLADA

Segundo a farmacopéia dos Estados Unidos XXV (The United States Pharmacopéia, 2007), os sistemas de liberação controlada são aqueles que possuem características de liberação do fármaco em relação ao tempo e/ou localização, para atingir um objetivo terapêutico que não é possível obter com formas convencionais e reconhece apenas dois tipos, a liberação estendida e a liberação retardada. Outras literaturas (**VEIGA, 1988**) apresentam classificações adicionais como: liberação sustentada, liberação prolongada e liberação repetida (Figura 8).

Destina-se a liberar o fármaco, de modo que seja absorvido completamente e rapidamente pelo organismo, caracterizado pela formação de um pico plasmático. São representados pelos comprimidos mais comuns, como os desintegráveis, mastigáveis, efervescentes, sublinguais e bucais (**COLLETT; MORETON, 2005**).

A extensão e velocidade com as quais um fármaco é absorvido podem ser alteradas por diversos fatores fisiológicos ou físico-químicos relacionados ao próprio fármaco. A biodisponibilidade também pode ser influenciada devido a fatores ligados a formulação e a forma farmacêutica. Portanto, cada vez mais estão sendo projetadas formas farmacêuticas para modular a liberação e absorção de fármaco (**BAEZA, 1995**).

No início da década de 50 as preparações farmacêuticas com propriedades de liberação controlada foram introduzidas com o propósito de manter níveis constantes da concentração do fármaco no plasma em função do tempo após a sua administração. Um dos primeiros produtos disponível no mercado com o sistema de liberação controlada foi o Dexemedrine Spansule®, fabricado pela Smith Kline & French (**COLLETT, MORETON, 2005**).

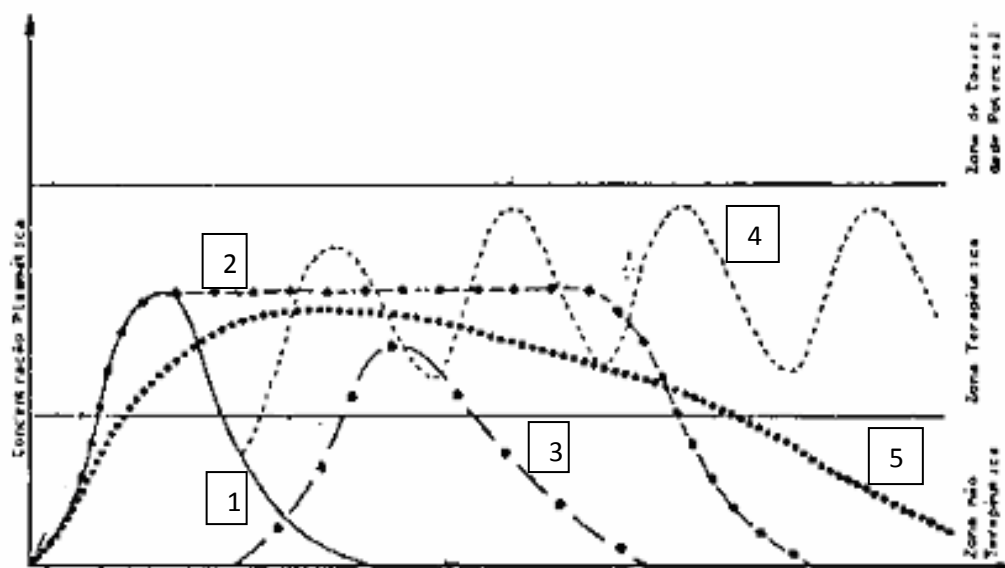


Figura 8: Perfis plasmáticos em diferentes condições de administração (VEIGA, 1988). 1 - Liberação convencional; 2 - Liberação sustentada; 3 – Liberação retardada; 4 – Liberação repetida; 5 – Liberação prolongada.

Os sistemas de liberação controlada requerem uma administração menos frequente do medicamento que as formas convencionais, portanto pacientes que precisam ingerir uma ou duas unidades de dose por dia tem menos chances de esquecer uma dose do que quando tomam a medicação três ou quatro vezes ao dia. Além disso, proporcionam uma cobertura durante todo o dia (terapia continuada) e diminuem a necessidade do paciente interromper o sono durante a madrugada, quando as concentrações do fármaco no plasma começam a reduzir, para tomar uma dose do medicamento e ainda, pode diminuir o custo diário para o usuário devido à menor frequência de administração (ANSEL et al., 2007).

Outra vantagem da forma farmacêutica de liberação controlada é de se administrar uma quantidade menor de fármaco para produzir o mesmo efeito terapêutico que numa forma farmacêutica convencional de maior dose. Também evita oscilações do fármaco na corrente sanguínea, chamados de “picos e vales” onde se elimina as concentrações tóxicas e subterapêuticas, controlando a velocidade de liberação do fármaco (LORDI, 2001).

Estas formas farmacêuticas também possuem boa margem de segurança com que o efeito é alcançado no paciente em relação às formas farmacêuticas comuns. Ainda, reduzem a gravidade e aparecimento dos efeitos adversos gastrintestinais

produzidos pelos fármacos irritantes administrados nas formas tradicionais, como por exemplo, cloreto de potássio (BAUER et al., 1998; COLLET; MORETON, 2005).

2.4.1 Fármacos Adequados para o Sistema de Liberação Controlada

Existem restrições para a fabricação de alguns tipos de fármacos em formulações de liberação controlada, por exemplo, fármacos com meia-vida de uma hora ou menos, pois a alta velocidade de eliminação faz com que a dose para se garantir 8 a 12 horas seja extremamente grande e com uma dose grande o tamanho físico da forma farmacêutica seria de difícil deglutição. Outra restrição são fármacos que possuem regiões específicas de absorção no sistema gastrointestinal (COLLETT; MORETON, 2005).

O sistema gastrorretensivo flutuante é um modelo de liberação, particularmente, interessante para fármacos que têm ação local no estômago, são primariamente absorvidos no estômago, são mais solúveis em pH ácido, têm sítio restrito de melhor absorção ou são passíveis de degradação no intestino ou no cólon (JAIN et al., 2006). Portanto, são bons candidatos para possuírem o sistema de liberação controlada, fármacos que possui meia-vida de 4 a 6 horas e que são bem absorvidos em todas as regiões do trato gastrointestinal (OJOE, 2003).

Na Tabela 4 encontram-se algumas características de fármacos inadequados para forma de liberação controlada.

Tabela 4: Características de fármacos que tornam inadequados para serem incluídos em formas de liberação controlada

Características	Fármacos
Não ser absorvido eficazmente no intestino	Riboflavina, sais ferrosos
Absorvido e excretado rapidamente. Meia-vida biológica reduzida (< 1 hora)	Penicilina G, furosemida
Meia-vida biológica prolongada (> 12 horas)	Diazepam, fenitoína
Doses necessárias elevadas (> 1 grama)	Sulfonamidas
Ação acumulada e efeitos colaterais indesejados; fármacos com baixo índice terapêutico	Fenobarbital, digitoxina
Dosagem precisa para cada paciente	Anticoagulantes, cardiológicos

Fonte: LORDI, 2001

Os sistemas de liberação controlada possuem uma quantidade maior do fármaco em comparação à forma farmacêutica administrada na forma convencional. Assim, se o medicamento não for produzido de maneira segura e correta, existe a possibilidade que o fármaco contido nele seja liberado de uma só vez (dose dumping) ou em um intervalo curto de tempo, levando assim a superdosagem. Devido a esse risco, fármacos muito potentes não são indicados para esse tipo de forma farmacêutica (**LORDI, 2001**).

Os fármacos que são absorvidos em locais específicos do trato intestinal não devem ser implantados e administrados em uma forma farmacêutica de liberação controlada, pois grande parte destes são liberados em regiões onde não há absorção, resultando num processo não confiável. O correto é que o fármaco seja absorvido ao longo do trato gastrointestinal, de uma maneira uniforme, para que a duração da resposta farmacológica seja estendida (**LOPES, COSTA, LOBO, 2000**).

No caso de fármacos com meia-vida inferior a duas horas há necessidade de aumentar a sua concentração na formulação para garantir os níveis plasmáticos desejados, porém qualquer falha no sistema de liberação poderá liberar quantidades excessivas do fármaco no organismo de forma tóxica e fatal. Por outro lado para fármacos de meia-vida longa, maior do que dez horas, não há necessidade da implantação de um sistema de liberação controlada, pois a meia-vida do fármaco já se encontra elevada, a não ser que se faça um planejamento para que seja administrada uma única dose e os níveis plasmáticos sejam mantidos (**NOEL, 2004**).

Essas formulações custam mais por dose unitária em relação às formas convencionais contendo o mesmo fármaco devido ao tipo de matéria-prima utilizada para o seu desenvolvimento, por outro lado a redução das doses diárias poderá reduzir os gastos em tratamentos longos (**COLLETT; MORETON, 2005; OJOE, 2003**).

Fármacos adequados para veiculação em SRG são aqueles melhores absorvidos ou que agem no estômago ou no duodeno proximal e são mais estáveis no meio estomacal que no meio intestinal.

2.5 Fármacos Incorporados em Gel ou em Emulsão com Alginato

Os alginatos são uma família de polissacarídeos lineares e estão estabelecidos entre os mais versáteis biopolímeros, sendo que seu uso convencional como excipiente em formas farmacêuticas geralmente depende das propriedades de espessamento, formação de gel e estabilização. A necessidade de liberação prolongada e controlada que aumentou a procura de polímeros formadores de cadeia, e mostrou no alginato um hidrocolóide de grande interesse, pois em pH baixo de hidratação do ácido algínico há formação de "gel ácido" de alta viscosidade e o alginato também é facilmente gelificado na presença de um cátion bivalente como o íon cálcio. As esferas secas de alginato de cálcio criam uma barreira que diminui a migração por difusão de pequenas moléculas. A capacidade de alginato de formar dois tipos de gel pH-dependente (gel ácido e gel inotrópico) dá ao polímero propriedades únicas comparado as macromoléculas neutras.

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

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

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

Também é possível obter micropartículas de alginato de cálcio por emulsificação/gelificação interna. O cálcio é disperso sob a forma de um sal insolúvel (por exemplo, carbonato de cálcio) na solução de alginato de sódio. Esta mistura é emulsificada numa fase oleosa para obtenção de uma emulsão A/O e o cálcio presente na fase interna é liberado por acidificação da fase oleosa externa causando a gelificação do alginato (**PONCELET et al., 1992**). Ribeiro et al. (2005) e Kim et al. (2005) usaram este método na encapsulação de fármacos lipofílicos em emulsão múltipla (O/A/O).

Sistemas lipídicos emulsionados obtidos por gelificação ionotrópica do alginato de sódio tem sido utilizado como uma estratégia útil para veiculação de fármacos absorvidos no trato gastrointestinal superior. A biodisponibilidade destes fármacos pode ser melhorada se o sistema lipídico for gastrorretensivo. Contudo, o uso desta estratégia pode ser limitada pelas características do fármaco, entre elas a lipofilicidade, o pKa, existência de polimorfos e a influência do fármaco no aparecimento de formas metastáveis dos glicérides.

3 OBJETIVOS

Objetivo Geral:

- Desenvolver e avaliar sistemas sólidos particulados, gastrorretensivos flutuantes, obtidos por gelificação ionotrópica do alginato de sódio em sistemas emulsionados, veiculando fármacos.

Objetivos Específicos:

- Avaliar diferentes composições lipídicas dos sistemas sólidos particulados, gastrorretensivos flutuantes.

- Avaliar a taxa de carregamento, o lag time e o tempo de flutuação dos fármacos.

- Determinar o perfil de liberação dos fármacos.

- Avaliar características física e físico-químicas dos sistemas geleificados.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Solventes, Reagentes e Matérias - primas

- Ácido clorídrico 0,1N. Brasil; Lote: 17.561; Ecibra.
- Água purificada por Osmose Reversa.
- Álcool etílico 95% P.A. Brasil; Lote: 18.613; Ecibra.
- Álcool metílico. Brasil; Lote: 22655; Chemco.
- Alginato de sódio. Brasil; Lote: 0805920; Vetec.
- Azitromicina. China; Lote: 08-10-FP0376; Henrifarma.
- Carbonato de sódio. Brasil; Lote: 95354; Synth.
- Claritromicina. China; Lote: 071206-1; Henrifarma.
- Cloreto de cálcio. Brasil; Lote: 07060854; CAQ-Casa da Química.
- Fluconazol. Galena
- Monoestearato de glicerila (MEG). Brasil; Lote: 261103; Audaz.
- Monoestearato de sorbitano (Span® 60). Synth.
- Monolaurato de polioxietileno sorbitano (Tween® 80). Brasil; Lote: 40171; Synth.
- Óleo de amêndoas. Brasil; Mase.
- Óleo de azeite de oliva (acidez 0,5%). Brasil; Lote: 110379; Borges.
- Óleo de milho. Mase.
- Prednisona base micronizada. China; Lote: PD100202; Pharma Nostra.
- Ranitidina HCl. China; Lote: 0711014; Henrifarma.

4.2 Equipamentos

- Agitador mecânico de bancada Tecnal® modelo TE-039.
- Aparelho Dissolutor American LAB® modelo AL 1000.
- Aparelho DSC TA Instruments® modelo DSC 2910.
- Balança analítica OHAUS® modelo DV215CD.
- Bomba peristáltica UNNIROYAL® modelo CDA BOIL.
- Difrator de Raios-X SHIMADZU® modelo XRD 7000.
- Espectrofotômetro UV-Visível FEMTO® modelo 800XI
- Incubadora Refrigerada American LAB® modelo AL 140.
- Liofilizador THERMO ELECTRON CORPORATION® modelo MODULYOD.
- Microscópio eletrônico de varredura JEOL® modelo JSM 6360 de alto vácuo.

4.3 Métodos

4.3.1 Preparação das partículas lipídicas gastrorretensivas flutuantes

As partículas lipídicas (grânulos) foram preparadas pelo método de gelificação ionotrópica da emulsão. As formulações das emulsões usando lipídios, alginato de sódio, agentes emulsivos não iônicos, e água são apresentadas na Tabela 5. Para preparação das emulsões a solução aquosa com a mistura de tensoativos e alginato de sódio foi aquecida a uma temperatura levemente superior (5-10°C) ao do ponto de fusão da fase oleosa da emulsão. Os componentes oleosos foram aquecidos até o ponto de fusão da mistura (55-60°C) e dispersos, sob agitação, na fase aquosa previamente aquecida. Os grânulos foram obtidos com e sem fármacos. Os fármacos, azitromicina, claritromicina, fluconazol, ranitidina e prednisona, foram incorporados à fase oleosa da emulsão. A emulsão resultante foi gotejada através de uma agulha hipodérmica (21-G) para dentro de uma solução aquosa de cloreto de cálcio a 1M. O fluxo da emulsão

foi controlada para 1mL/min com auxílio de bomba peristáltica. A solução de cloreto de cálcio foi mantida à temperatura ambiente, sob agitação constante. Os grânulos obtidos foram mantidos na solução de cloreto de cálcio por mais duas horas e separados por filtração. Em seguida foram lavados com água purificada, secos por liofilização e armazenados em dessecador ao abrigo da luz.

Tabela 5: Composição das formulações dos grânulos contendo 14% de lipídios, 6% de monoestearato de glicerila, 1% emulsificantes, 1% de alginato de sódio, e água purificada qsp 100% (m/m).

Formulações	Lipídios	Emulsificantes*	Fármacos (%)
1	Óleo de amêndoas	Tween 80/span 80	Azitromicina (1,0)
2	Óleo de amêndoas	Tween 80/span 80	Claritromicina (1,0)
3	Óleo de amêndoas	Tween 80/span 80	Fluconazol (1,0)
4	Óleo de amêndoas	Tween 80/span 80	Ranitidina (2,0)
5	Óleo de amêndoas	Tween 80/span 80	Prednisona (0,5)
6	Óleo de milho	Tween 80/span 80	Azitromicina (1,0)
7	Óleo de milho	Tween 80/span 80	Claritromicina (1,0)
8	Óleo de milho	Tween 80/span 80	Fluconazol (1,0)
9	Óleo de milho	Tween 80/span 80	Ranitidina (2,0)
10	Óleo de milho	Tween 80/span 80	Prednisona (0,5)
11	Óleo de oliva	Tween 80/span 80	Azitromicina (1,0)
12	Óleo de oliva	Tween 80/span 80	Claritromicina (1,0)
13	Óleo de oliva	Tween 80/span 80	Fluconazol (1,0)
14	Óleo de oliva	Tween 80/span 80	Ranitidina (2,0)
15	Óleo de oliva	Tween 80/span 80	Prednisona (0,5)

*a proporção relativa dos agentes emulsificantes (5% da fase oleosa) foi ajustada com base no valor do equilíbrio hidrofílico-lipofílico (EHL) da fase oleosa da emulsão.

4.3.2 Método espectrofotométrico para avaliação da concentração do fármaco

A linearidade do método de dosagem foi estudada através da medida da concentração de azitromicina, claritromicina, fluconazol, ranitidina e prednisona numa faixa de concentração pré-determinada. As soluções foram diluídas em HCl 0,1N. Cada concentração foi preparada em triplicata e determinada por espectroscopia UV ou VIS. As curvas de calibração foram construídas por meio de análise, pelo método

dos mínimos quadrados de regressão, das relações da absorvância e apresentados em gráfico contra as concentrações de cada fármaco. O desvio padrão relativo (DPR) para a inclinação e o intercepto da curva (Y) de calibração foi calculado. Os parâmetros utilizados para cada fármaco estão descritos na Tabela 6. Para determinação da claritromicina 1 mL do filtrado foi transferido para um balão volumétrico com capacidade para 10 mL e diluído com 2 mL do reagente de Folin-Ciocalteu (diluído 1:2 com água destilada) e com 2 mL de uma solução de carbonato de sódio. O volume de cada balão volumétrico foi ajustado para 10 mL com água purificada. Após agitação a solução foi mantida em repouso por 10 min. A azitromicina e o fluconazol foram dissolvidos em etanol, a ranitidina foi dissolvida em água e a prednisona em metanol.

Tabela 6: Comprimento de onda e faixa de concentração utilizados na avaliação do método espectrométrico.

Fármaco	Comprimento de onda (nm)	Faixa de concentração (µg/mL)
Azitromicina	215	25-300
Claritromicina	760	25-300
Fluconazol	261	20-260
Ranitidina	313	20-260
Prednisona	244	5-100

USP, 2007.

4.3.3 Determinação da taxa de carregamento

Para determinação da taxa de carregamento os grânulos contendo os fármacos foram incubados em etanol (azitromicina e fluconazol), HCl 0,1N (claritromicina), água (ranitidina) e metanol (prednisona) durante 24 horas, sob agitação constante e temperatura de $30 \pm 1^\circ\text{C}$. Durante o tempo de estudo os frascos contendo as soluções foram mantidos hermeticamente fechados. Após este tempo as amostras foram filtradas através de membranas ($0,22\mu\text{m}$) e, quando necessário, diluídas. O teor de

cada fármaco foi determinado por espectroscopia UV ou VIS (claritromicina). Os testes foram feitos em triplicata.

4.3.4 Avaliação da flutuabilidade

A avaliação da flutuabilidade dos grânulos com e sem fármacos foi realizada em duplicata. Neste estudo foi avaliado o tempo necessário entre a introdução dos grânulos e sua flutuação no terço superior do béquer (*lag time* de flutuação). Os grânulos (100 unidades) foram colocados em 25 mL de fluido gástrico, sem pepsina e acompanhados por 24 horas. Ao final deste período as partículas que permaneceram flutuando foram coletadas, colocadas sobre um papel de filtro e contadas. O lag time e as porcentagens de grânulos flutuando no tempo de 24 horas foram registrados. A porcentagem de partículas flutuantes foi determinada usando a Equação 2. Onde, Ni é o número inicial de partículas e Nf é o número final das partículas flutuantes (YOSHIDA, 2009).

$$\text{Flutuação \%} = \frac{n_f}{n_i} \times 100 \quad (\text{Equação 2})$$

4.3.5 Estudos de dissolução de fármacos

Os estudos de liberação dos fármacos foram desenvolvidos usando equipamentos e conduzidos conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 4^o edição. Os parâmetros utilizados nos testes estão descritos na Tabela 7. Os grânulos foram cuidadosamente pesados para conter 100µg/mL de azitromicina, 100µg/mL de claritromicina, 100µg/mL de fluconazol, 20µg/mL de prednisona. As amostras foram coletadas do meio de dissolução, em intervalos de tempo pré-determinados, durante 10 horas. Para determinação da concentração de fármaco liberado em cada tempo, 5 mL do meio de dissolução foram coletados e filtrados através de membrana com porosidade de 0,45µm. A concentração dos fármacos foi determinada por espectrofotometria. Os comprimentos de onda utilizados para cada fármaco estão

descritos na Tabela 6. O estudo de liberação da ranitidina não foi realizado porque os grânulos apresentaram sinais visíveis de degradação.

Tabela 7: Parâmetros utilizados nos testes de dissolução.

Fármacos	Meio de dissolução/volume	Temperatura (°C)	Aparato	Agitação (rpm)
Azitromicina	HCl 0,1N/900mL	37	I	50
Claritromicina	HCl 0,1N/900mL	37	I	50
Fluconazol	HCl 0,1N/900mL	37	I	50
Prednisona	H ₂ O/500mL	37	I	50

4.3.6 Avaliação morfológica dos grânulos lipídicos por Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia dos grânulos foi investigada por MEV em microscópio eletrônico de varredura (JEOL JSM 6360) em modo de alto vácuo. As amostras secas foram colocadas sobre uma base de alumínio e fixada com cola de carbono e cobertas com ouro a fim de torná-las condutoras. As fotos foram tiradas com tensão de excitação de 20kV e ampliação de até 1000 vezes.

4.3.7 Análise das amostras contendo AZM, CLT, FLC e PDS por espectroscopia de difração de raios X (DRX)

Os dados foram obtidos em modo de transmissão em um difratômetro automatizado (Shimadzu XRD7000), voltagem/corrente de 40kV/30mA, varredura de 2θ , ângulo de leitura mínimo de 5° e máximo 150°.

4.3.8 Análise das amostras contendo óleo de amêndoas inertes, AZM, CLT, PDS, FLC e RNT por calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Foi utilizado um módulo DSC TA Instruments MDSC 2910 capaz de operar de 0 a 300°C, acoplado a um modo de resfriamento por nitrogênio. Conforme as recomendações fornecidas pelo fabricante, a calibração do sistema foi realizada com padrões de índio e zinco. As curvas DSC foram obtidas em atmosfera de nitrogênio (50mL.min⁻¹). Como suporte das amostras foi utilizado um cadinho de alumínio sem tampa. As massas das amostras utilizadas foram da ordem de 10mg. As razões de aquecimento e resfriamento utilizadas foram de 10°C min.⁻¹.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os grânulos obtidos por gelificação ionotrópica agem como sistemas transportadores de fármacos e apresentam vantagens que justificam sua aplicação, dentre elas, a estabilidade física, química e biológica, facilidade de obtenção, boa reprodutividade e facilidade na transposição de escala. Os sistemas emulsionados com fases aquosas e oleosas podem ser aplicados a uma variedade de substâncias bioativas, visando, sobretudo melhorar sua atividade terapêutica, condicionar o local e a velocidade de liberação (SINHA et al., 2004). Os sistemas emulsionados geram partículas de densidade absoluta menor que 1g/cm³, o que possibilita a flutuação das mesmas em meio aquoso. Outra vantagem da simplicidade dos sistemas obtidos por gelificação ionotrópica é a não produção de resíduos danosos ao meio ambiente ou de metabólitos tóxicos.

Os alginatos são polímeros polianiônicos de origem natural que ao entrarem em contato com cátions divalentes (por exemplo, Ca⁺²) ou outros polímeros catiônicos causam gelificação ionotrópica, formando junções intercadeias gerando partículas, que possibilitam a incorporação de fármacos, ou outras moléculas bioativas, em sua matriz

polimérica através, principalmente, de interações eletrostáticas e van der Waals (CHAVANPATIL et al., 2007).

Os fármacos AZM, CLT, PDS, FLC e RNT, foram escolhidos levando em consideração: (1) melhor absorção no trato gastrointestinal superior (estômago e duodeno proximal); (2) agirem sobre microrganismos (AZM e CLT) que colonizam o estômago e causam inflamação da mucosa estomacal; e por (3) apresentarem características físico-químicas diferentes, tais como: lipofilicidade (Log P), isomeria (prednisona), oxidação (ranitidina).

5.1 Método espectrofotométrico para dosagem dos ativos

A Tabela 8 mostra os resultados obtidos na avaliação da linearidade da AZM, CLT, FLC, PDS e RNT. Os valores apresentados são a média \pm desvio padrão de três determinações. Os coeficientes de determinação (r^2) e o coeficiente de correlação (r) demonstram que nos intervalos de concentração estudados os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração dos fármacos na amostra e com uma excelente correlação devido ao r ser maior que 0,99.

Tabela 8: Resultados obtidos na avaliação da linearidade pelo método espectrofotométrico por UV dos fármacos AZM, FLC, PDS, RNT e VIS (CLT).

Fármacos	r^2	r	A	b	Equação da reta ($y=ax+b$)
AZM	0,9984	0,9992	0,0015	0,0123	$y=0,0015x + 0,0123$
CLT	0,9988	0,9994	0,0025	0,0082	$y=0,0025x + 0,0088$
FLC	0,9998	0,9999	0,0024	0,0553	$y=0,0024x + 0,0553$
RNT	0,9956	0,9978	0,0037	0,0145	$y=0,0037x + 0,0145$
PDS	0,9951	0,9975	0,0433	0,0945	$y=0,0433x + 0,0945$

(a) coeficiente angular; (b) ponto de intersecção com o eixo y; (r^2) coeficiente de determinação; (r) coeficiente de correlação linear; (y) absorvância e (x) concentração.

5.2 Taxa de carregamento e flutuação

A Tabela 9 mostra a taxa de carregamento, a porcentagem de grânulos flutuantes após 24h, a solubilidade experimental dos fármacos e os respectivos valores de Log P e pKa dos fármacos AZM, CLT, FLC, PDS e RNT. As especificações de solubilidade, Log P e pKa foram obtidos da base de dados DrugBank. DrugBank é um banco de dados detalhados sobre fármacos que, além de informações pormenorizados sobre nomenclatura, ontologia, química, estrutura, função, ação, farmacologia, farmacocinética, metabolismo e propriedades farmacêuticas das moléculas, também contém informações completas sobre doenças, proteínas, genes e organismos sobre as quais estes fármacos atuam (KNOX et al., 2011).

Tabela 9: Resultados da taxa de carregamento, flutuação, solubilidade, Log P e pKa dos fármacos AZM, CLT, FLC, PDS, RNT

Fármacos	Taxa de carregamento (%)	de Flutuação (%) após 24 h.	Solubilidade (g/L)	Log P	pKa
AZM	81,18	100	5,14	3,03	8,74
CLT	82,16	100	2,17	3,18	8,99
FLC	45,13	X	1,39	0,58	8,74
PDS	69,54	100	1,11	2,07	-
RNT	x	100	7,95	0,79	-

(X) não houve carregamento ou flutuação. (-) dados não disponíveis

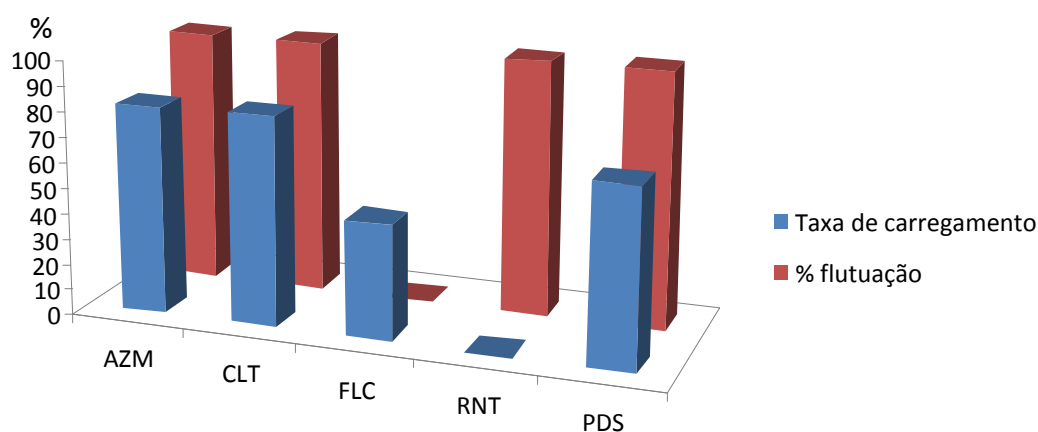


Figura 9: Resultado da taxa de carregamento e porcentagem de flutuação (após 24h) dos fármacos azitromicina (AZM), claritromicina (CLA), fluconazol (FLC) e prednisona (PDS).

A Figura 9 mostra a taxa de carregamento e a porcentagem de flutuação dos grânulos lipídicos explicitados na Tabela 9, exceto a RNT cuja taxa de carregamento estava abaixo da sensibilidade do método espectrofotométrico. Os resultados são a média de 3 determinações. Quando a lipofilicidade dos compostos é predominante

(Log P > 1,0), a taxa de carregamento dos grânulos acompanha os valores de Log de P. Quando predomina a hidrofiliçidade (Log P < 1) a taxa de carregamento parece ser influenciada pela solubilidade dos compostos em água. O valor do coeficiente de partição (Log P) é um parâmetro frequentemente usado em estudos de QSAR (Quantitative structure-activity relationship) (AMARAL, et al., 1997) como medida quantitativa da lipofiliçidade de compostos bioativos. O valor do log P de um composto, pode ser interpretado como sendo a somatória de dois termos: um relacionado com volume (estéricos) e o outro com interações intermoleculares (interações dipolo-dipolo e ligações por hidrogênio). A investigação da natureza e grandeza destes termos pode contribuir para uma compreensão do comportamento dos fármacos em sistema binários do tipo óleo/água.

5.3 Avaliação da liberação dos fármacos

A Figura 10 mostra o perfil de liberação/dissolução dos grânulos que continham AZM, CLT, FCL e PDS. CLT e AZM apresentam perfis de liberação semelhantes, correspondentes a um sistema de liberação sustentada, com o máximo de liberação sendo atingido após 8h (480min.). A PDS e o FCL atingiram o máximo de liberação em cerca de 3h (180min.). No entanto, a liberação do fluconazol foi mais rápida que a liberação da prednisona. O total liberado de 94,81%, 96,16%, 92,91% e 92,71%, respectivamente para AZM, CLT, FLC e PDS, foi corrigido proporcionalmente a taxa de carregamento. Contando que as matrizes lipídicas constituem sistemas tipicamente passivos, a liberação praticamente constante em função do tempo, sugere que a liberação se deu por difusão do fármaco dissolvido. E, portanto, condicionada à solubilidade aquosa de cada fármaco.

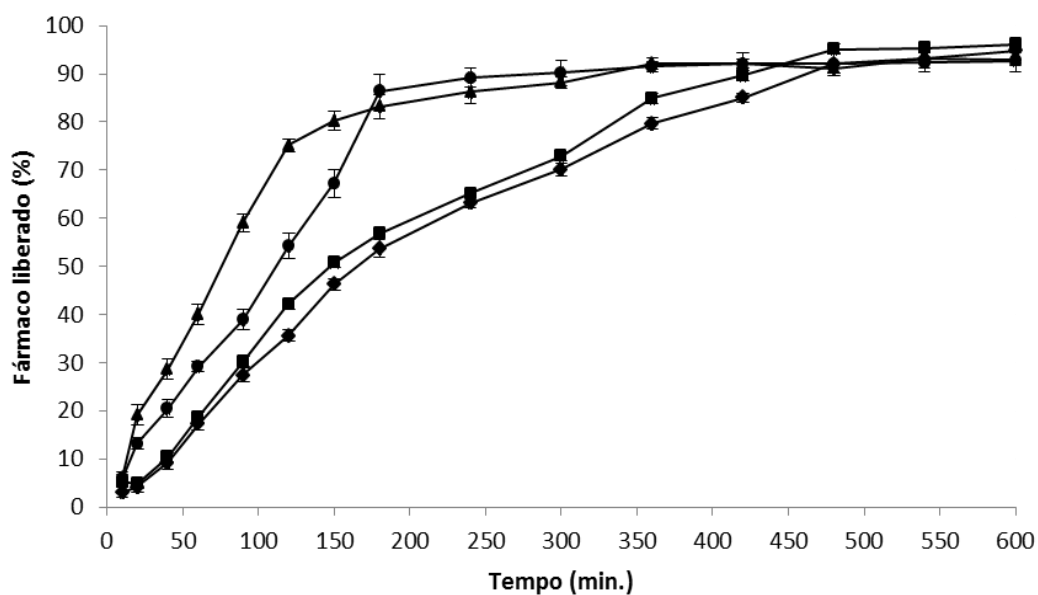


Figura 10: Perfil de dissolução dos fármacos claritromicina (■), azitromicina (◆), prednisona (●) e fluconazol (▲).

Os sistemas obtidos por geleificação ionotrópica a partir de dispersões emulsivas de óleo em água contendo alginato de sódio, foram capazes de controlar a liberação de fármacos mais lipofílicos como AZM e CLT.

Contando que o esvaziamento gástrico ocorre em média a cada 60-90 min, os grânulos gastrorretensivos flutuantes contendo AZM, CLT e PDS podem favorecer a eficácia ou a biodisponibilidade destes fármacos, seja pela ação no estômago ou pela absorção no trato gastrointestinal superior.

5.4 Microscopia Eletrônica de Varredura

O formato dos grânulos é influenciado pela velocidade de gotejamento e distância entre a ponta da agulha e a superfície da solução de cloreto de cálcio (Figuras 11a, 11b, 11c). Quando a velocidade de gotejamento é maior que 1mL/min e a distância entre a ponta da agulha e a superfície da solução de cloreto de cálcio é maior que 3,0 cm o grânulo apresenta o formato alongado mostrado na figura 11a. Quando a velocidade de gotejamento é ótima (1mL/min) e a distância entre a ponta da agulha e a superfície da solução de cloreto de cálcio é maior que 3,0 cm a gota apresenta o

formato mostrado na figura 11b. Quando a velocidade de gotejamento é ótima (1mL/min) e a distância entre a ponta da agulha e a superfície da solução de cloreto de cálcio é igual ou menor que 3,0 cm a gota apresenta o formato arredondado mostrado na figura 11c e 13 a – 13c.

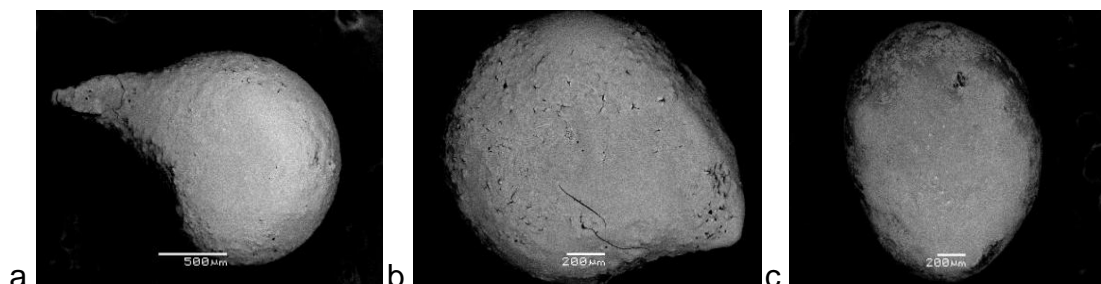
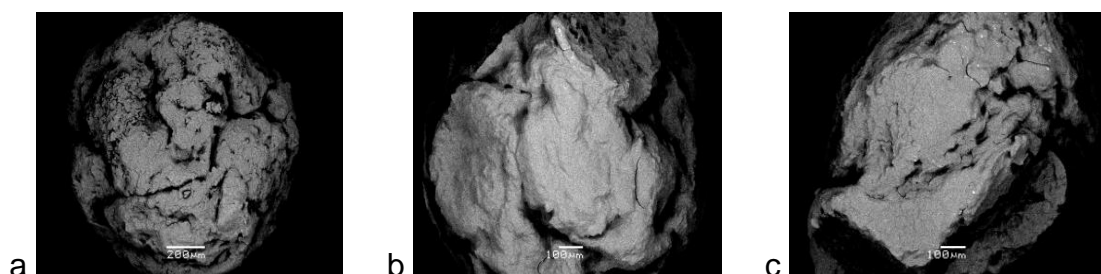


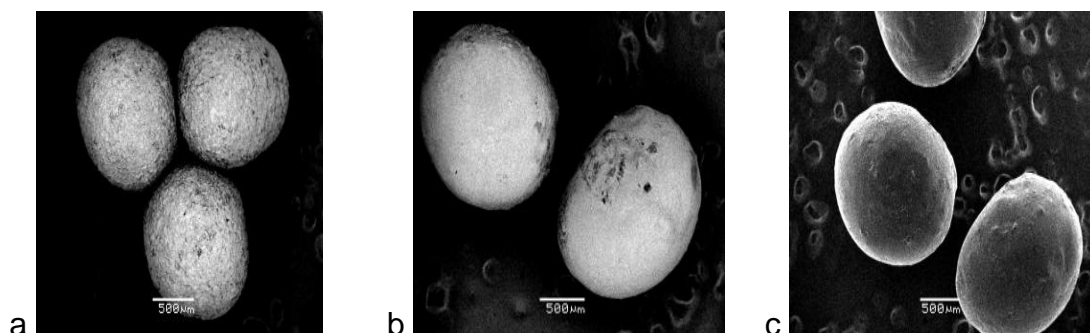
Figura 11a, 11b, 11c: Formato dos grânulos de acordo com a velocidade de gotejamento e a distância entre a ponta da agulha e a superfície da solução de cloreto de cálcio 1,0M.

As figuras 12a, 12b, 12c mostram grânulos que sofreram deformação após o processo de secagem, estes grânulos foram obtidos com fluconazol (formulação 3), óleo de milho (formulação 7) ou óleo de oliva (formulação 12). Estes resultados sugerem que o fármaco (fluconazol) e a escolha dos componentes da fase oleosa influenciam na formação e na estabilidade física dos grânulos. Nos casos em que os óleos de oliva ou milho foram usados, a temperatura (60-70°C), utilizada no processo, pode ser a causa inicial de degradação destes óleos. Esta hipótese está sendo aventada porque estas emulsões apresentavam leve odor de gordura rancificada, durante o processo de fabricação. No entanto é preciso considerar a possibilidade de uma alteração na forma de cristalização das substâncias graxas (glicerídeos) e perda da esfericidade (SATO; GARTI, 1988a, 1988b).



Figuras 12a, 12b, 12c: Características morfológicas dos grânulos preparados com óleo de amêndoas/fluconazol, óleo de milho/claritromicina e óleo de oliva/claritromicina. Respectivamente formulações 3, 7 e 12.

As Figuras 13a, 13b, 13c são, respectivamente, microfotografias dos grânulos de AZM, CLT, PDS obtidos com emulsões preparadas com óleo de amêndoas (formulações 1, 2 e 5).



Figuras 13a, 13b, 13c: Microfotografias dos grânulos de AZM, CLT, PDS, respectivamente.

5.5 Difração de Raios – X (DRX)

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 (Θ) 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

crystalinos, 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).

As Figuras 14, 16, 18 apresentam, respectivamente o perfil cristalino dos fármacos AZM, CLT e PDS. As figuras 15, 17 e 19 mostram respectivamente o perfil cristalino dos fármacos AZM, CLT e PDS nos grânulos lipídicos obtidos por gelificação ionotrópica. Os resultados das Figuras 15, 17 e 19 indicam uma modificação do estado sólido dos fármacos, de cristalino para amorfo. Desde que não seja resultante de um processo de degradação a modificação do estado sólido pode ter implicações biofarmacotécnicas. Contudo, não há evidências que esta mudança cause alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas.

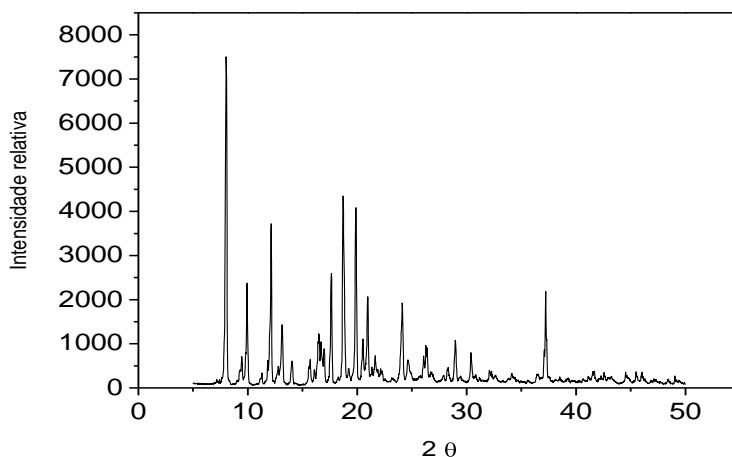


Figura 14: Espectrometria de DRX da AZM

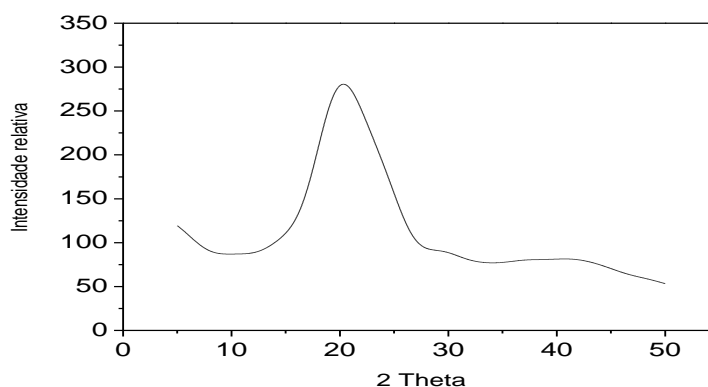


Figura 15: Espectrometria de DRX de grânulos carregados com AZM

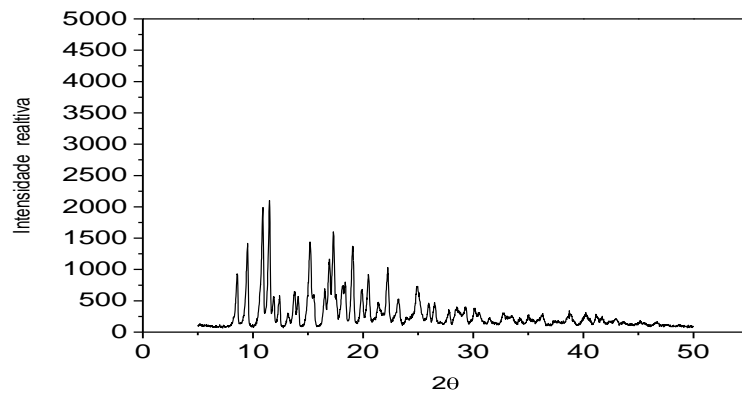


Figura 16: Espectrometria de DRX da CLT

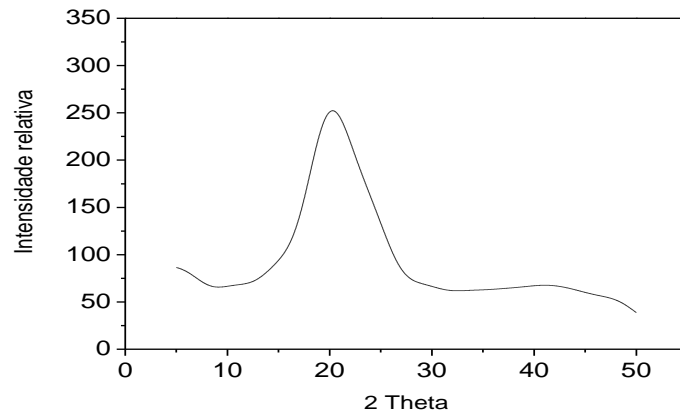


Figura 17: Espectrometria de DRX de grânulos carregados com CLT

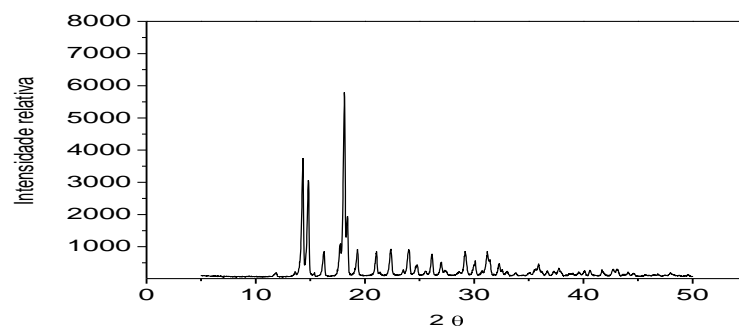


Figura 18: Espectrometria de DRX da PDS

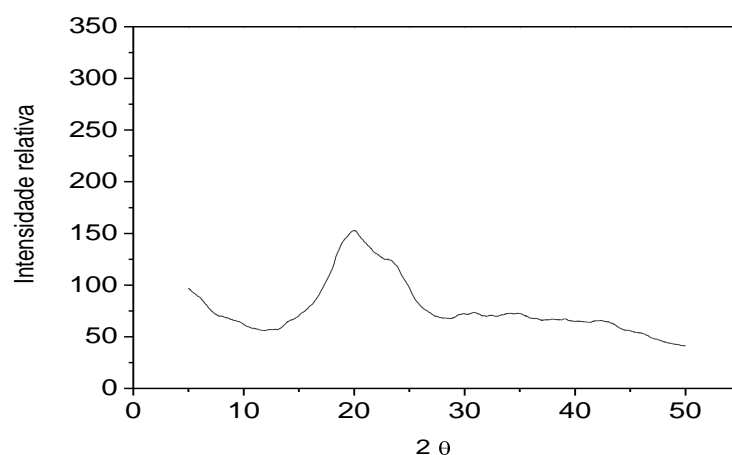


Figura 19: Espectrometria de DRX de grânulos carregados com PDS

5.6 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

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 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 20 mostra o resultado de DSC dos grânulos com óleo de amêndoas inertes. As Figuras 21, 23 e 25 mostram o resultado de DSC dos fármacos AZM, CLT e PDS. O pico endotérmico em 68°C corresponde ao ponto de fusão da mistura

lipídica dos grânulos. Nas Figuras de 21, 23 e 25 o aparecimento de picos endotérmicos em 143,5°C, 229°C e 245,17°C corresponde, respectivamente, aos pontos de fusão da AZM, CLT e PDS.

Na Figura 22, corresponde aos grânulos de AZM, apenas o pico endotérmico referente ao ponto de fusão dos glicerídeos (62,18°C) estão presentes.

Na Figura 24, correspondente aos grânulos de CLT, o pico endotérmico em 63,5°C corresponde ao ponto de fusão dos glicerídeos e o pico endotérmico em 209°C ao ponto de fusão da CLT. A redução da energia de 106,6J/g (Figura 23) para 48,3J/g (Figura 24) na fusão da CLT é indicativo de redução da cristalinidade.

Na Figura 26, correspondente aos grânulos de PDS, o pico endotérmico em 62,0°C corresponde ao ponto de fusão dos glicerídeos. Os pontos de fusão 93,54°C, 159,0°C e 185,29°C são indicativos de alterações na estrutura química da PDS. Este resultado mostra uma incompatibilidade química do sistema.

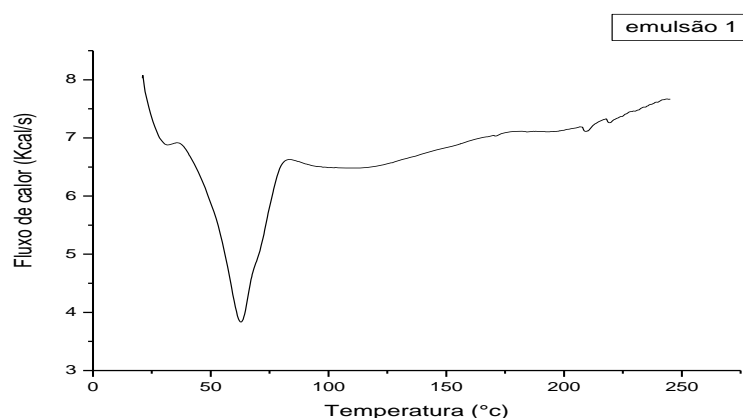


Figura 20: Termograma (DSC) dos grânulos de óleo de amêndoas sem fármaco

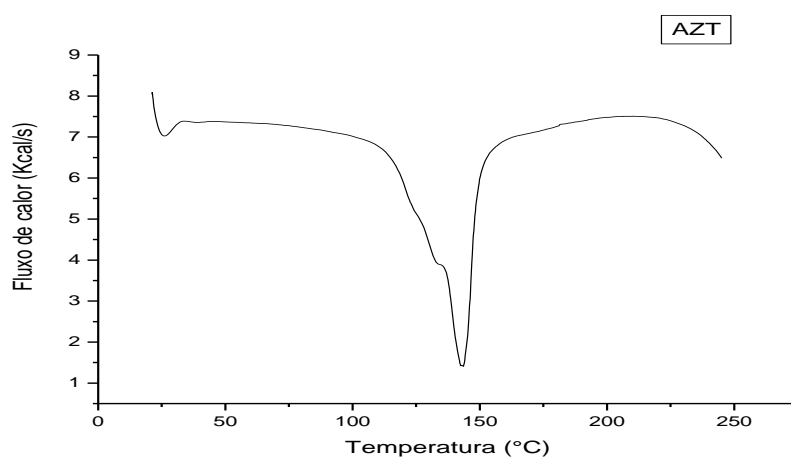


Figura 21: Termograma (DSC) da AZM

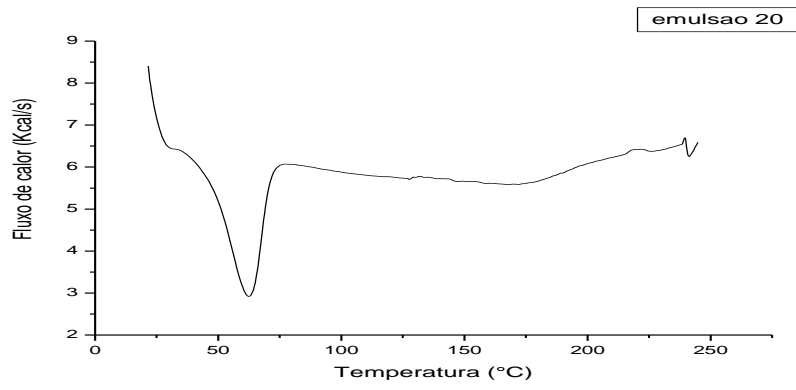


Figura 22: Termograma (DSC) dos grânulos com AZM

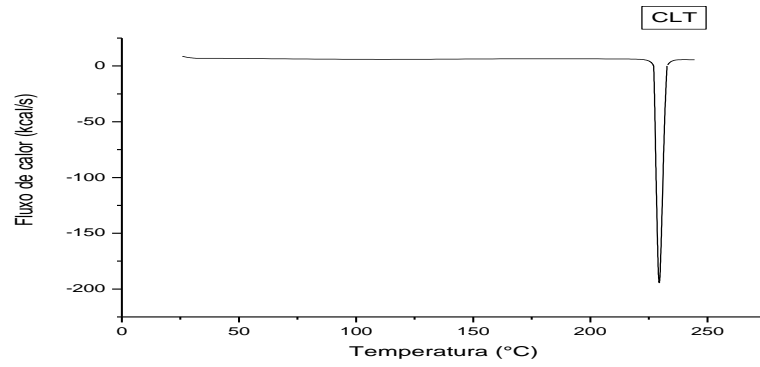


Figura 23: Termograma (DSC) da CLT

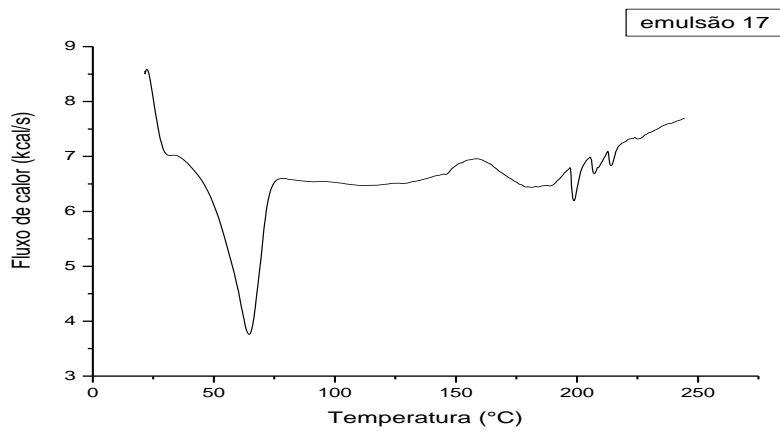


Figura 24: Termograma (DSC) dos grânulos com CLT

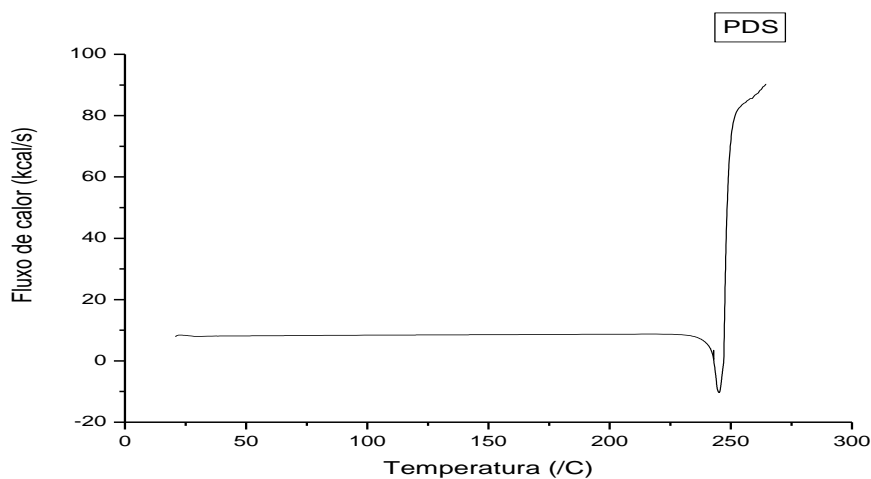


Figura 25: Termograma (DSC) da PDS

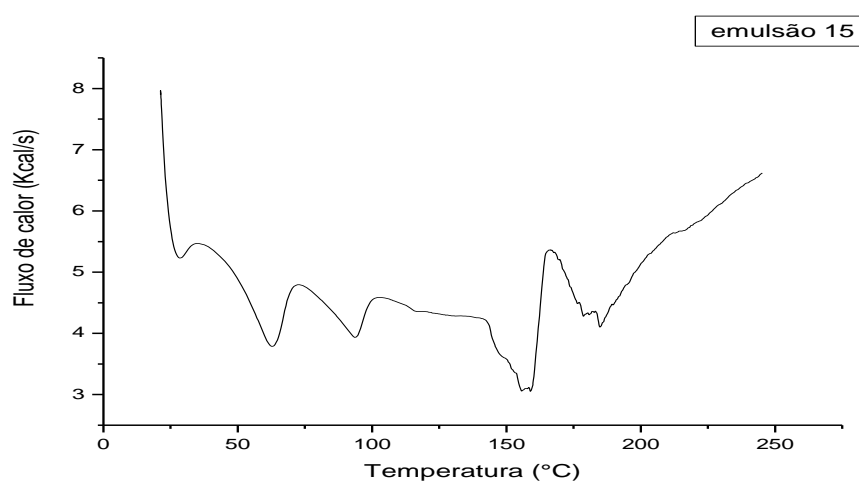


Figura 26: Termograma (DSC) dos grânulos com PDS

A escolha de um método de encapsulação adequado para melhorar a biodisponibilidade oral de fármacos depende das características físico-químicas do fármaco a encapsular, das condições operacionais e dos polímeros utilizados para o sistema escolhido. As técnicas de encapsulação que utilizam polímeros naturais são consideradas privilegiadas uma vez que utilizam materiais menos poluentes (**SILVA et al., 2003**).

Neste estudo o método escolhido para encapsulação de AZM, CLT, FLC, PDS e RNT mostrou ser seletivo, simples, reprodutível, rápido e passível de ser transportado para a escala industrial. Partículas com propriedades gastrorretensivas flutuantes foram obtidas por formação prévia de uma emulsão cuja fase interna foi solidificada por gelificação ionotrópica para originar grânulos esféricos. A solidificação das partículas foi alcançada pela reação, *in situ*, do alginato de sódio

presente na emulsão com o cloreto de cálcio em solução aquosa a 1,0M. A característica lipofílica do sistema, composto principalmente por lipídios e por alginato de cálcio, foi responsável tanto pela maior encapsulação dos fármacos lipofílicos, AZM e CLT. Como pela flutuação dos grânulos, que ocorreu devido à menor densidade dos mesmos em relação ao meio aquoso. Contudo, o método escolhido não foi plenamente satisfatório para a veiculação da RNT, PDS e FLC.

A ranitidina apresentou alteração da coloração dos grânulos, indicativo de degradação por oxidação, e o método utilizado para quantificação de teor não foi suficiente para quantificar a ranitidina, não oxidada, incorporada ao sistema. A PDS sofreu isomeria, causada, provavelmente pela temperatura de aquecimento da fase oleosa da emulsão, ou pela incompatibilidade química entre os componentes da formulação.

A MEV utilizada para avaliar características morfológicas dos grânulos mostrou a influência de características químicas do FLC na estrutura física dos grânulos, levando, provavelmente, ao aparecimento das formas metastáveis dos lipídios.

6 CONCLUSÕES

- ✓ Utilizando a técnica de gelificação ionotrópica de sistemas emulsionados com alginato de sódio/cloreto de cálcio foi possível obter sistemas gastrorretentivos, flutuantes com liberação controlada.
- ✓ A taxa de carregamento assim como o perfil de liberação foram influenciados pela lipofilicidade dos fármacos utilizados como modelo.
- ✓ As características morfológicas dos grânulos foram influenciadas pela velocidade de gotejamento da emulsão, pela distância entre a gota formada e a superfície da solução de cloreto de cálcio.
- ✓ A prednisona foi influenciada pelo processo de preparação e resultou no aparecimento de polimorfos.
- ✓ A alteração na cor dos grânulos contendo ranitidina sugere degradação oxidativa.
- ✓ No processo utilizado de emulsificação, gelificação e secagem os grânulos obtidos com óleos de milho e oliva apresentaram alteração das características físicas.
- ✓ O fluconazol alterou a estrutura química dos grânulos lipídicos.

REFERÊNCIAS

- ACCILLI, D.; MENGHI, G.; BONACUCINA, G.; DI MARTINO, P.; PALMIERI, G. F. Mucoadhesion dependence of pharmaceutical polymers on mucosa characteristics. *European Journal Pharmaceutical Sciences*. v. 22, p. 225 – 234, 2004.
- AÏACHE, J. M.; DEVISSAGUET, J.; GUYOTHERMANN, A. M. *Biofarmacia*. 2. ed. México: El Manual Moderno México. p. 276-319, 1982.
- AMARAL, A. T.; OLIVEIRA, A. C.; NEIDLEIN, R.; GALLACCI, M.; CAPRARA, L.; MIYAZAKI, Y. *European Journal Medicinal Chemistry*. v. 32, p. 433, 1997.
- AMICI, E.; TETRADIS-MERIS, G.; TORRES, P. C.; JOUSSE, F. Alginate gelation in microfluidic channels. *Food Hydrocolloids*, v. 22, p. 97-104, 2008.
- ANSEL, H. C., POPOVICH, N. G., ALLEN, L. V. Formas farmacêuticas com velocidade controlada e sistemas de liberação de fármacos. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 8 ed., São Paulo: Premier, 2007. cap 9, p. 283 – 300.
- ARORA, S.; ALI, J.; AHUJA, A.; KHAR, R. K.; BABOOTA, S. Floating drug systems: A review. *AAPS PharmSciTech.*, India, v. 2, p. E372 – E 390, 2005.
- ASHFORD, M. Targeting drugs to the colon: Delivery systems for oral administration. *Journal of Drug targeting*, v. 2, p. 241 – 258, 1994.
- ATYABI F., SHARMA H. L., MOHAMMAD H. A. H, FELL J.T. A novel floating system using ion exchange resins. *Proc. Int. Symp. Control. Release Bioact. Mater.*, v.21, p.806-807, 1994.
- BAEZA, M. F. L. Sistema de liberação controlada: estudo de revestimento aquoso em formas sólidas, comprimidos e microgrânulos, com vistas a veiculação de fármacos de ação tuberculostática. *Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1995.*
- BAGGESEN, H.; BECHGAARD, S. Propoxyphene and norprooxyphene: influence of type of controlled release formulation on intra – and inter – subject variations. *J. Pharm. Sci.*, v. 69, n. 11, p. 1327 – 1330, 1980.

- BAJPAI, S. K.; SHARMA, S. Investigation of swelling/degradation behaviour of alginate beads crosslinked with Ca^{2+} and Ba^{2+} ions. *Reactive & Functional Polymer*, v. 59, p. 129-140, 2004.
- BAJPAI, S. K.; TANKHIWALE, R. Investigation of water uptake behavior and stability of calcium alginate/chitosan bi-polymeric beads: Part-1. *Reactive & Functional Polymer*, v. 66, n. 6, p. 645-658, 2006.
- BARDONNET, P. L.; FAIVRE, V.; PUGH, W. J.; PIFORMA FARMACÊUTICAARETTI, J. C.; FALSON, F. Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of *Helicobacter pylori*. *Journal of Controlled Release*, v. 111, p. 1 – 18, 2006.
- BARROCAS, P. M. C.; SANTOS, D. F. G.; FERREIRA, D. C.; COELHO, P. M. B. S.; OLIVEIRA, R. C. S.; VEIGA, F. J. B. Sistemas farmacêuticos gastrorretensivos flutuantes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 43, p. 325 – 334, 2007.
- BAUER, K. H et al. Film coatings. Coated pharmaceutical dosage forms: fundamentals, manufacturing techniques, biopharmaceutical aspects, test methods and raw materials. Florida: Medpharm Scientific Publishers. cap. 4, p. 66 – 98, 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.
- BERNKOP SCHNRCH, A.; SCHWARZ, V.; STEININGER, S. Polymers with thiol groups: a new generation of mucoadhesive polymers? *Pharm. Res.*, v. 16, p. 876 – 881, 1999.
- BETTINI R, ACERBI D, CAPONETTI G, MUSA R, MAGI N, COLOMBO P, COCCONI D, SANTI P, CATELLANI PL, VENTURA P – *European Journal Pharmaceutical Biopharm* 53: 227 – 232, 2002.
- BETTINI R, COLOMBO P, PEPPAS NA – *Journal Pharmaceutical Sciences*, 84, 991 – 997, 1994.
- BODMEIR, R. Tableting of coated pellets. *European Journal Pharmaceutical Biopharm.*, Stuttgart, v.43, p.1-8, 1997.
- BORST P, ZELCER N, VAN HELVOORT A. ABC transporters in lipid transport. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1486:128-44.

BRAVO – OSUNA, I.; VAUTHIER, C.; FARABOLLINI, A.; PALMIERI, G. F.; PONCHEL, G. Mucoadhesion mechanism of chitosan and thiolated chitosan – poly (isobutyl cyanoacrylate) core – shell nanoparticles. *Biomaterials*, v. 28, p. 2233 – 2243, 2007.

BRESOLIN, T. M. B.; RODRIGUES, C. A.; ANDREAZZA, I. F. I.; LUCINDA, R. M.; ANDREAZZA, R. C. S.; FREITAS, R. A.; MOURÃO, S. C. Sistemas de liberação de fármacos. In: BRESOLIN, B. M. T.; CECHINEL FILHO, V. *Ciências farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos*. Itajaí: Univali, p. 192-214, 2003.

BUNJES, H., WESTESEN, K., and KOCH, M. H. J. Crystallization tendency and polymorphic transition in triglyceride nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 129, p. 159-173, 1996.

BURGESS, D. J.; HICKEY, A. J. Microsphere technology and applications. In: SWARBRICK, J.; BOYLAN, J. C., eds. *Encyclopedia of Pharmaceutical technology*. New York: Marcel Dekker, v. 10, p. 1-29, 1994.

CHAN, L. W.; JIN, Y.; HENG, P. W. S. Cross-linking mechanisms of calcium and zinc in production of alginate microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 242, p. 255-258, 2002.

CHARMAN, S. A.; CHARMAN, W. N. Oral modified-release delivery systems. In: RATHBONE, M. J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M. S., eds. *Modified-release drug delivery technology*. Nova York: Marcel Dekker. cap.1, p.1-10, 2002.

CHAVANPATIL M.; JAIN P.; CHAUDHARI S.; SHEAR R.; VAVIA P. Development of sustained release gastroretentive drug delivery system of ofloxacin: In vitro and in vivo evaluation. *International of Journal Pharmaceutics*, vol. 304, 178 – 184, 2005.

CHAVANPATIL, M. D.; KHDAIR, A.; PATIL, Y.; HANDA, H.; MAO, G.; PANYAM, J. J. *Pharm. Sci.* v. 96, p. 3379, 2007.

CHIEN Y. – *Novel Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker Ed, 2nd Ed – 1997

CLARKE, G. M.; NEWTON, J. M.; SHORT, M. B. Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density. *International Journal of Pharmaceutical.*, v. 100, p. 81 – 95, 1993.

COLLET, L.; FELL, J. T.; WHITEHEAD, J. R. Prolonged gastric retention using floating dosage forms. *Pharmaceutical. Technology*, Duluth, v. 24, p. 82 – 90, 2000.

COLLETT, J.; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, Michael E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 298-313.

COLOMBO P.; BETTINI R.; PERACCHIA MT.; SANTI P. Controlled release dosage forms: from ground to space. *European Journal of Drug Metabolism Pharmacokinetics* v. 21, p. 87 – 91, 1996.

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

CORREA, E. M. Preparação e avaliação de sistemas gastrorretensivos flutuantes, para veiculação de Venlafaxina. Dissertação de Mestrado. Universidade de Sorocaba – UNISO, Sorocaba, 2010. p. 102.

DAVE, S.B.; AMIN, A.F.; PATEL, M. Gastroretentive drug delivery system of ranitidine hydrochloride: formulation and in vitro evaluation. *AAPS Pharmscitech*, v.5, p.34, 2004.

DAVIES, P. Oral solid dosage forms. In: GIBSON, M., ed. *Pharmaceutical preformulation and formulation*. Boca Raton: Interpharm/CRC, 2001. cap.11, p.379-458.

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

DAVIS, S. S.; HARDY, J. G.; FARA, J. W. Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *GUT*, v. 27, p. 886 - 892, 1986.

DE BRABANDER, C.; VERVAET, C.; FIERMANS, L.; REMON, J. P. Matrix mini-tablets based on starch: microcrystalline wax mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, Amsterdam, v.199, p.195-203, 2000.

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

DEVEROUX, J. E.; NEWTON, J. M. The influence of density on the gastrointestinal transit of pellets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 42, p. 500-501, 1990.

DUMITRIU, S., CHORNET, E.; Inclusion and release of proteins from polysaccharide based polyon complex, *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 31, p. 223-246, 1998.

EFENTAKIS, M.; KOUTLIS, A.; VLACHOU, M. Development and evaluation of oral multiple-unit and single-unit hydrophilic controlled-release systems. *AAPS Pharmaceutical Sci-Tech*, Arlington, v.1, 2000. Disponível em: <http://www.aapspharmsciotech.org>. Acesso em: 24 jul. 2007.

EVANGELISTA, R. C. Sistemas de liberação controlada de fármacos. Araraquara: Tese (Livre Docência), 2006, 345 f. (Texto sistemático apresentado à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos do concurso para obtenção do Título de Livre – Docente em Farmacotécnica).

FELL, J. T. Delivery systems for targeting to specific sites in gastrointestinal tract. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 51, p. 41, 1999.

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

FREIRE, A. C.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, p. 322, 2006.

FREITAS, C., MÜLLER R. H., Correlation between long term stability of solid nanoparticles (SLN) and crystallinity of lipid phase. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 47, p. 125-32, 1999.

FRIEND, D. R; RUBINSTEIN, A. *Polymeric sitepharmacotherapy*. chichester: Wiley, 1994.

GANDHI, R.; CHAMAN, L. K.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. *PSTT*, Amsterdam, v.2, p. 160-170, 1999.

GARG, R.; GUPTA, G. D. Progress in controlled gastroretentive drug delivery systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v. 7, p. 1055-1066, 2008.

GEORGE, M.; ABRAHAM, E. T. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan-a review. *Journal of Controlled Release*, v. 114, p. 1-14, 2006.

GHEBRE-SELLASSIE, I.; KNOCH, A. Pelletization techniques. In: SWARBRICK, J.; BOYLAN, J. C., (Eds.). *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 2.ed. Marcel Dekker: New York, 2002. v.3, p.2067-2080.

GOMBOTZ, W. R.; WEE, S. F. Protein release from alginate matrices. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Amsterdam, v. 31, p. 267-285, 1998.

GOSHMAN L, FISH J, ROLLER K. Clinically Significant Cytochrome P-450 Drug Interactions. *Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin* 1999; May/June: 23-38.

GRABOVAC, V.; GUGGI, D.; BERNKOP – SCHNURCH, A. Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 57, p. 1713 – 1723, 2005.

GUPTA, P; VERMANI, K.; GARG, S. Y. Hydrogels: from controlled release to pH – responsive drug delivery. *Drug Discovery. Today*, v. 7, p. 569 – 579, 2002.

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

HAGERSTROM, H. Polymer gels as Pharmaceutical Dosage Forms: Rheological performance and physicochemical interactions at the gel-mucus interface for formulations intended for mucosal drug delivery. *Upsala: Acta Universitatis Upsaliensis*, p. 76, 2003.

HATEFI, A. A. A.; AMSDEN, B. B. Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, v. 80, p. 9-28, 2002.

HOFFMAN, A. S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Review*. v. 43, p. 3 – 12, 2002.

HWANG S. J., PARK H – Critical Review Therapeutic Drug Carrier Systems, 15, 3, 243 – 284, 1998.

INOUE, K.; MACHIDA, Y.; SANNAN, T.; NAGAI, T. Buoyant sustained release granules based on chitosan. *Drug Der. Del.*, v.4, p. 55 – 67, 1989.

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

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

JENNING, V., GOHLA, S. H. KORTING, S. A. Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for tropical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin. *European Journal of Pharmaceutics Biopharmaceutics*, vol. 49, p. 211-218, 2000.

JONES, D. M. Solution and suspension layering. In: GHEBRE-SELLASSIE, I., ed. *Pharmaceutical pelletization technology*. 2 ed. New York: Marcel Dekker, 1989. cap.7, p.145-164.

KAGAN, L. Gastroretentive accordion pill: Enhancement of riboflavin bioavailability in humans. *Journal Control Release*, v. 20, p. 208 - 215, 2006.

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

KHAFAGYA E. S., TAKAYAMA K. Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: a comparative review. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 59, p. 1521 – 1546, 2007.

KHAIROU, S. K.; AL-GETHAMI, M. W.; HASSAN, M. R. Kinetics and mechanism of sol-gel transformation between sodium alginate polyelectrolyte and some heavy divalent metal ions with formation of capillary structure polymembranes ionotropic gels. *Journal of Membrane Science*, v. 209, p. 445-456, 2002.

KIM RB, FROMM MF, WANDEL C, et al. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-I protease inhibitors. *Journal of Clinical Investigation*, 1998; 101:289-94.

KIM, H.; BURGESS, D. J. Effect of drug stability on the analysis of release data from controlled release microspheres. *Journal of Microencapsulation*, [s. I.], v. 19, p. 631-640, 2002.

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

KNOX, C.; LAW, V.; JEWISON, T.; LIU P.; LY S.; FROLKIS, A.; PON, A.; BANCO, K.; MAK, C.; NEVEU, V.; DJOUMBOU, Y.; EISNER, R.; GUO, C. A.; WISHART, S. D.

DrugBank 3.0: a comprehensive resource for ‘Omics’ research on drugs. *Nucleic Acids Research*, v. 39, p D1036-1041, 2011.

KO, J.A., PARK, H.J., HWANG, S.J., PARK, J.B., LEE, J.S.; Preparation and characterization of chitosan microparticles intended for controlled drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, v. 249, p. 165-174, 2002.

KRÄMER, J.; BLUME, H. Biopharmaceutical aspects of multiparticulates. In: GHEBRE-SELLASSIE, I. ed. *Multiparticle oral drug delivery*. New York: Marcel Dekker, 1994. cap.12, p.332.

KRAULAND, A. H.; LEITNER, V. M.; GRABOVAC, V.; BERNKOP SCHNURCH, A. In vivo evaluation of a nasal insulin delivery system based on thiolated chitosan. *Journal of Pharmaceutical Science*, v. 95, p. 2463 – 2472, 2006.

KRÖGEL I.; BODMEIER R. Floating or pulsatile drug delivery systems based on coated effervescent cores. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 187, p. 175 – 184, 1999.

KULLAK-UBLICK GA, ISMAIR MG, STIEGER B, et al. Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. *Gastroenterol* 2001; 120: 525-33.

KYROUDIS, A.; MARKANTONIS, S. L.; BECKETT, A. H. The effect of food on the movement of pellets in the gastrointestinal tract. *Pharm. Weekbl. Scien. Ed.*, Amsterdam, v. 11, p. 44 – 49, 1988.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste, 2001. p. 1517.

LEE, J. W.; PARK, J. H.; ROBINSON, J. R. Bioadhesive – based dosage forms: The next generation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 89, p. 850 – 866, 2000.

LEMOINE, D.; WAUTERS, F.; BOUCHEND’ HOMME, S.; PREAT, V. Preparation and characterization of alginate microspheres containing a model antigen. *International Journal of Pharmaceutics*, Amsterdam, v. 176, p. 9-19, 1998.

LENNARTZ, P.; MIELCK, J. B. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, Amsterdam, v.173, p.75-85, 1998.

LIM, F.; SUN, A. M. Microencapsulation islets as bioartificial endocrine pancreas. *Science*, Washington, v. 210, p. 908-910, 1980.

LOPES, C., COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Avaliação das características de liberação de fármacos a partir de formas sólidas. *Revista Portuguesa de Farmácia*, Lisboa, v. XLX, p. 41 – 51, 2000.

LOPES, C., COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Brasil, v. 41, p. 143 – 154, 2005.

LORDI, N. G. Formas farmacêuticas de liberação prolongada. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIE, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Ed. Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 11, p. 737 – 781

LOSI E, BETTINI R, SANTI P, SONVICO F, COLOMBO G, LOFTHUS K, COLOMBO P, PEPPAS NA – *Journal of Controlled Release* 111 (1 – 2): 212 – 218, 2006.

LUCINDA-SILVA, R. M.; EVANGELISTA, C. R. Studies on the Formation of Complex Coacervates between and Alginate During Microparticles Preparation. *Acta Farmaceutica Bonoerense*, v. 24, p. 366-370, 2005.

MAINARDES, R.N.; GREMIÃO, M.P.D.; EVANGELISTA ,R.C. Thermoanalytical study of praziquantel-loaded PLGA nanoparticles. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.42, p.523-530, 2006.

MICHAELS A. S. – Integrated device for administering beneficial drug at programmed rate - United States Patent 3901232, 1975.

MICHALETS E. L. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18:84-112.

MIYAZAKI. S.; YAMAGUCHI, H.; YOKOUCHI, C.; TAKADA, M.; HOU, W. M. Sustained – release and intragastric – floating granules of indomethacin using chitosan in rabbits. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. v. 36, p. 4033 – 4038; 1988.

MÜLLER, R. H., MÄDER AND GOHLA, S.. Solid lipid nanoparticles for controlled delivery – a review of the state of art, *European Journal of Pharmaceutics Biopharmaceutics*, vol. 50, p. 161-177, 2000.

MÜLLER, R. H., MEHNERT, W. LUCKS, J. S. SCHWARZ, Solid lipid nanoparticles (SLN) – na alternative colloidal carrier system for controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics Biopharmaceutics*. vol. 41, p. 423-427, 2002.

MÜLLER, R. H., PERTERSEN, R. D.; HOMMOSS, A.; PARDEIKE, J. Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Advanced Drug Delivery Reviews*. vol. 59, p. 522-530, 2007.

NÖEL, F. et. al. Estudos de bioequivalência para formas de liberação modificada. *Infarma*, Rio de Janeiro, v. 16, n 7 – 8, p. 65 – 66, 2004. Disponível em: <http://www.cforma.farmacêutica.org.br/revistas/43/estudos.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2007.

OGA, S.; YASAKA, J. W.; JEN, H. L. A importância da glicoproteína P(P-gp) e dos polipeptídios transportadores de ânions orgânicos (OATP) nas interações medicamentosas. *Revista brasileira de medicina*, p. 121 - 130, 2011.

OJOE, E. Desenvolvimento e avaliação "in vitro" de comprimidos de liberação controlada de teofilina. Dissertação (Mestrado em farmácia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

OTH M.; FRANZ M.; TIMMERMANS J.; MÖES A. The bilayer floating capsule: A stomach-directed drug delivery system for misoprostol. *Pharmaceutical Research*, v. 9, p. 298 – 302, 1992.

PENICHE, C.; HOWLAND, I.; CARRILLO, O.; ZALDIVAR, C.; ARGÜELLES-MONAL, W. Formation and stability of shark liver oil loaded chitosan/calcium alginate capsules. *Food Hydrocolloids*, v. 18, p. 865-871, 2004.

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

PEZINNI B.R.; SILVA M.A.S.; FERRAZ H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira Ciências Farmacêutica*. p.491-502, 2007.

PIETKIEWICZ, J., SZNITOWSKAM., PLACZEK M. The expulsion of lipophilic drugs from the cores of solid lipid microspheres in diluted suspensions and in concentrates. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 310, p. 64-71, 2006.

PONCELET, D.; LENCKI, R.; BEAULIEU, C.; HALLE, J. P.; NEUFELD, R. J.; FOURNIER, A. Production of alginate beads by emulsification internal gelation. I. Methodology. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, v. 38, p. 39 – 45, 1992.

RIBEIRO, L.; FERREIRA, D. C.; VEIGA, F. J. B. In vitro controlled release of vinpocetine-cyclodextrin-tartaric acid multicomponente complexes from HPMC swellable tablets. *Journal Controlled Release*, Amsterdam, v. 103, p. 325-339, 2005.

RILEY, S.A. Influence of Disease on Colonic Drug Absorption. In: BIECK, P. R., (Ed.). *Colonic drug absorption and metabolism, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, New York: Marcel-Dekker, v.60, p. 177-195, 1993.

RITSEHEL, W. A. Targeting in the gastrointestinal tract: new approaches; *Methods Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, v.13, p. 313 – 336, 1991.

ROUGE, N.; BURI, P.; 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.

RUBINSTEIN, A.; TIROSH, B. Mucus gel thickness and turnover in the gastrointestinal tract of the rat: response to cholinergic stimulus and implication for mucoadhesion. *Pharmaceutical Research*, v. 11, p. 794 – 799, 1994.

SALOMON, J. L.; DOELKER, E. Formulation of prolonged release tablets. Part 1. Inert matrices. *Pharm. Acta Helv.*, v. 55, p. 174-182, 1980.

SANTOS, H. M. M., VEIGA, F. J. B., PINA, M. E. T., SOUSA, J. J. M. S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. *Revista Brasileira Ciências Farmacêutica*, São Paulo, v.40, p.455-470, 2004.

SATO Y.; KAWASHIMA Y.; TAKEUCHI H.; YAMAMOTO H. In vitro evaluation of floating and drug releasing behaviors of hollow microspheres (microballoons) prepared by the emulsion solvent diffusion method. *European Journal of Pharmaceutical Biopharmaceutics*, v. 57, p. 235 – 243, 2004.

SATO, K., GARTI, N., Crystallisation of fats and fatty acids. Garti N., Sato K. (Eds), *Crystallisation and Polimorphism of Fats and Fatty Acids*, Marcel Dekker Inc., New york, Basel, p. 227-266, 1988a.

SATO, K., GARTI, N., Crystallisation of fats and fatty acids. Garti N., Sato K. (Eds), *Crystallisation and Polimorphism of Fats and Fatty Acids*, Marcel Dekker Inc., New york, Basel, 3-87, 1988b.

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

SHETH, P. R.; TOSSOUNIAN, J. L. Sustained release pharmaceutical capsules. US Patent 4, 126, 672, 1978.

SHETH, P. R.; TOSSOUNIAN J. L. The hydrodynamically balanced system (HBSTM): a novel drug delivery system for oral use. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 10, p. 313 – 339, 1984.

SHISHU; GUPTA, N.; AGGARWAL, N.; Stomac – specific drug delivery of 5 – fluoracil using floating alginate beads. *AAPS Pharmaceutical Sci-Tec*, v. 8, p. E 1 – 7, 2007.

SIEKMENN, B., WESTENSEN, K. Thermoanalysis of the recrystallisation of melthomogenised glyceride nanoparticles, *Colloids and surfaces B: Biomaterias*, vol. 3, p. 159-175, 1994.

SIEKMENN, B., WESTENSEN, K., Submicron-sized parenteral carrier system based on solid lipids. *Pharmacy and Pharmacology*. vol. 1, p. 123-126, 1992.

SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 39, p. 1-20, 2003.

SILVERMAN, J. A. P-glycoprotein. *Metabolic drug interactions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 135-44.

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

SINHA, V. R.; BANSAL, K.; KAUSHIK, R.; KUMRIA, R.; TREHAN, A.; Poly-epsilon-caprolactone microspheres and nanospheres: an overview. *International Journal Pharmaceutics*, v. 278, p. 1-23, 2004.

SMART, J. D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Review*. v. 57, p. 1556 – 1568, 2005.

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

STOCKWELL, A.F.; DAVIS, S.S.; WALKER, S.E. *In vitro* evaluation of alginate gel systems as sustained release drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, v.3, p.167-175, 1986.

SUMMERS, M.; AULTON, M. Granulação. In: AULTON, M. E., ed. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap.25, p.370-383.

TANIGAWARA Y. Role of P-glycoprotein in drug disposition. *Therapeutic Drug Monitoring*, v. 22, p. 137-140.

TIMMERMANS, J.; GANSBEKE, V. B.; MOES, A. J. Assessing by gamma scintigraphy the *in vivo* buoyancy of dosage forms having know size and floating force profiles as a function of time. vol I. Proceedings of the 5 th International conference on Pharmacy Technology. Paris, France APGI, p. 42 – 51, 1989.

TOBYN, M. J.; JOHNSON, J. R.; DETTMAR, P. W. Factors affecting *in vitro* gastric mucoadhesion. II. Physical properties of polymers. *European Journal Pharmaceutical Biopharmaceutics*. v. 42, p. 56 – 61, 1996.

TODD, R. S.; FRYERS, G.R. Cholestyramine compositions and method for treating biliary gastritis. *US Patent 4*, 172, 120, 1979.

TONNESEN, H. H.; KARLSEN, J. Alginate in drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 28, p. 621-630, 2002.

TULEU, C.; ANDRIEUX, C.; BOY, P.; CHOWMEIL, J. C. Gastrointestinal transit of pellets in rats: effect of size and density. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 180, p. 123-131, 1999.

UGWOKE, M. I.; AGU, R. U.; VERBEKE, N.; KINGET, R. Nasal mucoadhesive drug delivery: Background, applications, trends and future perspectives. *Advance Drug Delivery Review*. v. 57, p. 1640 – 1665, 2005.

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

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

- VASIR, J. K.; TAMBWEKAR, K.; GARG, S. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system: *International Journal of Pharmaceutics*. v. 255, p. 13 – 32, 2003.
- VEIGA, F. J. B. Medicamentos orais de liberação controlada: comprimidos matriciais hidrófilos. *Boletim Faculdade de Farmácia de Coimbra, Coimbra*, v. 12, p. 17 – 87, 1988.
- WAGNER, K. G.; KRUMME, M.; SCHMIDT, P. C. Investigation of the pellet-distribution in single tablets via image analysis. *European Journal of Pharmaceutical Biopharmaceutics*, v.47, p.79-85, 1999.
- WANG, T.; TSUTSUMI, A.; HASEGAWA, H.; MINEO, T. Mechanism of particle coating granulation with RESS process in a fluidized bed. *Powder Technol., Amsterdam*, v.118, p.229-235, 2001.
- WATANABE T. - Solid therapeutic preparation remaining in stomach – United States Patent 3976764, 1976.
- WESTESEN, K., BUNJES, H., Do nanoparticles prepared from lipids solid at room temperature possess a solid matrix lipidic?, *International Journal of Pharmaceutics*, v. 115, p. 129-131, 1995.
- WESTESEN, K., BUNJES, H., KOCH, M. H. J. Physicochemical characterization of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity and sustained release potential. *Journal of Controlled Release*, v. 48, p. 223-236, 1997.
- 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.
- WISE D. (Ed) – *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Marcel Dekker Ed – 2000
- WOODLEY, J. Bioadhesion, new possibilities for drug administration? *Clinical Pharmacokinetics*, v. 40, p. 77 – 84, 2001.
- YANG, L.; ESHRAGHI, J.; FASSIHI, R. A new intragastric delivery system for the treatment of 1 *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: in vitro evaluation. *Journal of Controlled Release*, v.57, p.215-222, 1999.

YOSHIDA, V. M. H. Desenvolvimento e avaliação de sistemas gastrorretensivos flutuantes para liberação controlada de zidovudina. Dissertação de Mestrado. Universidade de Sorocaba – UNISO, Sorocaba, 2009. p. 98.