



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

Nilsa Maria Galvão Almeida

**FILMES HIDROGELATINOSOS COM BUPROPIONA PARA USO
BUCAL: DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO *IN VITRO*.**

Sorocaba/SP

2014

Nilsa Maria Galvão Almeida

**FILMES HIDROGELATINOSOS COM BUPROPIONA PARA USO
BUCAL: DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO *IN VITRO*.**

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

Orientador: Prof.^o Dr.^o Marco Vinícius Chaud

Sorocaba/SP

2014

Nilsa Maria Galvão Almeida

**FILMES HIDROGELATINOSOS COM BUPROPIONA PARA USO
BUCAL: DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO *IN VITRO*.**

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

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

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

Prof.ª Dr.ª Denise Grotto
Universidade de Sorocaba

Prof.º Dr.º Robson Vicente M. de Oliveira
Universidade de Sorocaba

Dedico este trabalho aos meus pais, que se doaram para me transformar na pessoa que sou hoje, tornando-me capaz de percorrer meu caminho. Pelo carinho, apoio, amor incondicional, confiança e sacrifício dedicados à minha educação e a toda a minha vida. Por sempre incentivarem pela busca do conhecimento sem nunca deixar-se abater pelas dificuldades da vida.

Às amigas Thaís e Márcia por tudo o que passamos juntas, momentos de dificuldades, de aflição, de inveja alheia, por todos os obstáculos vencidos e por todas as risadas e lanchinhos que nos deram força para continuar em frente.

À minha cunhada e médica pela ajuda fundamental para o andamento desta pesquisa e também aos meus sogros por abrirem a porta da casa deles para mim.

Ao meu namorado (e futuro marido), José Carcagnolo Neto, que sempre me apoiou em tudo o que eu precisei, nos momentos bons e ruins, nas horas de lazer e nas horas que precisei ficar trancada com os livros. Obrigada pela compreensão meu amor.

AGRADECIMENTOS

Ao iniciar uma caminhada, o ser humano nunca pode determinar se conseguirá atingir seus objetivos, nesse caminho existem possibilidades de ocorrerem tropeços, porém a grande virtude é a coragem para se levantar e começar novamente, nunca desistir.

Todavia, ao terminar uma jornada, não há prazer no mundo que possa ser comparado àquele momento.

Todas as dificuldades são esquecidas, mesmo que momentaneamente, e após a euforia, novas metas, novos objetivos são traçados e o ser humano começa sua caminhada novamente.

Agradecemos primeiramente a Deus por mais esta caminhada, esta oportunidade de aprendizado.

Aos nossos pais, que sempre nos deram o apoio necessário.

Às pessoas que, direta ou indiretamente, ajudaram na elaboração deste trabalho.

À Thaís Francine, Márcia Rebelo, Laura Cristina, Juliana, Emely, Laura Favaro, Mariana Donato e todas as meninas do laboratório.

Aos nossos colegas de sala, pelo companheirismo durante todo o curso.

Ao corpo docente do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, pelos ensinamentos recebidos.

E em especial ao orientador Prof.^o Dr.^o Chaud, pela amizade, atenção e apoio que foram fundamentais para a viabilização deste trabalho.

À CAPES-PROSUP pela bolsa de estudos e à FAPESP pelo auxílio financeiro Projeto 2011/212195.

*Substâncias nas mãos dos farmacêuticos
transformam-se em medicamentos, em cura, em
saúde, assim como a pedra nas mãos do ourives se
transforma em joia, em brilho e em luz.*

(autor desconhecido)

RESUMO

A bupropiona é um antidepressivo utilizado no tratamento do tabagismo. O hábito de fumar é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas. Filmes hidrogelatinosos é uma forma farmacêutica eficaz para administração de fármacos via bucal. A via bucal constitui uma importante forma de administração de fármacos especialmente para aqueles que degradam no ambiente gastrointestinal ou que sofrem extenso metabolismo hepático. Os filmes hidrogelatinosos são uma forma farmacêutica eficaz para administração de fármacos por via bucal e apresentam vantagens em relação às outras formas farmacêuticas. O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma forma farmacêutica para veiculação da bupropiona e administração por via bucal. Os filmes foram preparados utilizando carboximetilcelulose sódica ultrapurificada, hidroxipropilmetilcelulose K4M e quitosana de média viscosidade. As características físico-químicas dos filmes foram avaliadas pela microscopia eletrônica de varredura, teor de bupropiona, resistência mecânica (perfuração, relaxação, resiliência e tração) e citotoxicidade. Os resultados mostram que os filmes em bicamada apresentam teor de bupropiona de 121 mg/filme (9cm²) e que a bupropiona modifica a resistência mecânica dos filmes sem, no entanto, inviabilizar o uso desta forma farmacêutica. Os estudos de citotoxicidade mostraram que as formulações dos filmes contendo bupropiona não causaram danos celulares. Este estudo mostrou que a bupropiona veiculada na forma de filme hidrogelatinosos pode ser uma alternativa útil no tratamento do tabagismo.

Palavras-chaves: Bupropiona, Filmes Bicamadas, Liberação de Fármacos, Administração Bucal

ABSTRACT

Bupropion is an antidepressant used in the treatment of smoking. Smoking is an important risk factor for the development of chronic diseases. Hydro-gelatinous films is effective dosage form for administration of drugs via oral. The oral route is an important form of drug delivery especially for those that degrade in the gastrointestinal environment or undergo extensive hepatic metabolism. The hidrogelatinosos films are an effective way for pharmaceutical drug delivery via oral and feature advantages over other dosage forms. The aim of this study was to develop a pharmaceutical form for placement of bupropion and buccal administration. The films were prepared using ultrapure sodium carboxymethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose K4M and medium viscosity chitosan. The physico-chemical characteristics of the films were evaluated by scanning, content bupropion, mechanical strength (punching , relaxation , resilience and traction) and cytotoxicity electron microscopy. The results show that the films exhibit bilayer bupropion content of 121 mg/film (9cm²) and bupropion modifies the mechanical strength of the films without, however , make the use of this pharmaceutical form. The cytotoxicity studies showed that films containing the formulations of bupropion have not caused cell damage. This study showed that bupropion conveyed in the form of hidrogelatinosos film can be a useful alternative in the treatment of smoking.

Keywords: Bupropion, Bilayer Films, Drug Delivery, Buccal Administration

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVO	10
2.1. Geral	10
2.2. Específicos	10
3. ARTIGOS	11
3.1. Filmes hidrogelatinosos, mucoadesivos, para liberação bucal de fármacos: revisão.	11
3.2. Novel dosage forms to bupropion administration by oral route.....	45
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	78
5. ANEXOS	79
5.1 Instruções aos autores da Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada (Journal of Basic and Applied Pharmaceutica Sciences).....	79
5.2. Instruções aos autores da Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences)	84

1. INTRODUÇÃO

Durante boa parte do século passado a pressão industrial por registros e patentes levou à criação de verdadeiras “quimiotecas” de compostos químicos candidatos a fármaco, os quais apresentam, na maioria das vezes, resultados frustrantes. O insucesso, da grande maioria destes projetos, é decorrente de incompatibilidades biofarmacotécnicas. Com isto, o foco da investigação farmacêutica vem sendo, progressivamente, transferido da busca desenfreada de novos compostos químicos para o desenvolvimento de alternativas para veiculação de fármacos, cujo perfil físico, químico e biológico é mais bem conhecido. Apesar da vantagem de conhecer o perfil completo do fármaco, poucos produtos decorrentes de novas tecnologias chegam ao mercado. Muitas vezes o projeto de desenvolvimento falha por não compatibilizar o fármaco com a forma de dosagem, estes com a anatomia, fisiologia e bioquímica das vias de administração e/ou do local de absorção.

Decorrente destes desdobramentos, os pesquisadores têm direcionado muitos esforços, na compreensão da interação biofarmacêutica. Com intuito de aproveitar melhor estes esforços, o projeto de desenvolvimento deve iniciar aprofundando os conhecimentos sobre as vias de administração e locais de liberação/absorção de fármacos. As vias de administração como pulmonar, ocular, nasal, retal, vaginal, transdermal e bucal estão incluídas nestes estudos. No entanto, apesar dos inúmeros artigos publicados a este respeito à exploração destas vias alternativas, especialmente a bucal, tem sido limitada pela falta de opções de formas farmacêuticas, especificamente, projetadas.

A cavidade bucal é um importante local para liberação de fármacos. No entanto tem sido pouco explorada, geralmente é usada com medicamentos na forma de comprimidos ou soluções contidas em cápsulas gelatinosas ou liberadas na forma de spray, cuja desintegração e liberação de fármaco para efeito sistêmico é imediata, ou forma de pastilhas para liberação lenta, com ação apenas local. Novas formas de dosagem como gomas de mascar e géis, têm sido introduzidas no mercado, ou são alvos de pesquisa recente como os filmes hidrogelatinosos.

Esta dissertação está apresentada na forma de artigo científico, sendo um deles uma revisão bibliográfica, e o outro envolvendo o desenvolvimento e avaliação dos filmes hidrogelatinosos.

2. OBJETIVO

2.1. Geral: Desenvolvimento e avaliação *in vitro* de filmes hidrogelatinosos (FH) para administração bucal contendo bupropiona.

2.2. Específicos:

- a) Desenvolvimento da formulação;
- b) Determinação do pH e viscosidade dos hidrogéis;
- c) Aprimoramento da técnica de extensão/secagem para obtenção dos FH;
- d) Avaliação das propriedades mecânica dos FH (tração, perfuração, relaxação e resiliência);
- e) Avaliação morfológica dos FH;
- f) Avaliação do teor de bupropiona nos FH;
- g) Avaliação citotóxica dos FH.

3. ARTIGOS

3.1. Filmes hidrogelatinosos, mucoadesivos, para liberação bucal de fármacos: revisão.

Este artigo é uma revisão bibliográfica e será submetido à Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada (Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences). As instruções aos autores para publicação nesta revista estão em anexo (Anexo A).

FILMES HIDROGELATINOSOS, MUCOADESIVOS, PARA LIBERAÇÃO BUCAL DE FÁRMACOS: REVISÃO.

HYDRO-GELATINOUS FILMS, MUCOADHESIVE, FOR ORAL DRUG RELEASE: OVERVIEW

Título resumido: FILMES HIDROGELATINOSOS MUCOADESIVOS.

Nilsa Maria Galvão Almeida¹, Daiane Tenor Lopes², Marco Vinícius Chaud^{1,3*}

1 Laboratório de Biomateriais de Nanotecnologia da Universidade de Sorocaba - Parque Tecnológico de Sorocaba

2 Setor de Odontologia Especializada - Conjunto Hospitalar de Sorocaba

3 Programa de Pós-Graduação em Processos Tecnológicos e Ambientais da Universidade de Sorocaba

Autor Correspondente:

Marco Vinicius Chaud (Universidade de Sorocaba)

Rodovia Raposo Tavares, Km 92,5.

CEP: 18023-000

Tel: (15) 21017124

Email: marco.chaud@prof.uniso.br

RESUMO

Neste trabalho de revisão foi abordada a via mucosal para administração de fármacos, retenção no local de administração ou bioadesão, substratos orgânicos para mucoadesão, mecanismos de mucoadesão, cavidade oral para liberação de fármacos, principais aspectos biofarmacotécnicos da cavidade bucal, principais barreiras para absorção bucal de fármacos, desenvolvimento de dispositivos bucais bioadesivos, objetivos e requisitos terapêuticos e físico-químicos, modelo e geometria dos dispositivos intraorais e formulação e caracterização de dispositivos mucoadesivos. Os descritores utilizados nesta revisão para identificar os estudos mais relevantes nas bases de dados eletrônicas (Medline, Lilacs, Cochrane Controlled Trials Database, SciSearch) no período de 1974 a 2014 foram: filmes hidrogelatinosos, mucoadesão e via bucal. Os filmes hidrogelatinosos são uma opção de forma farmacêutica para administração de fármacos por via bucal. A adesão de formas farmacêuticas no tecido mucosal oferece a possibilidade de alcançar um contato íntimo e prolongado com o local de administração. O tempo de residência prolongado pode resultar no aumento da biodisponibilidade e, em combinação com uma liberação controlada do fármaco, aumentar a adesão do paciente ao tratamento medicamentoso. A administração de fármacos por via bucal apresenta como principal vantagem absorção rápida e redução do metabolismo hepático. O desempenho *in vivo* dessas formas farmacêuticas depende das propriedades do filme hidrogelatinosos, da mucoadesividade, mas, sobretudo, do complexo mecanismo que ocorre na interface do filme com o substrato biológico.

Palavras-chaves: Filmes hidrogelatinosos, Mucoadesão, Via Bucal

ABSTRACT

This overview has discussed the mucosal route for drug administration, onsite retention of directors or bioadhesion, organic substrates for mucoadhesion mechanisms of mucoadhesion, oral cavity for drug delivery, major biopharmaceutical aspects of the oral cavity, major barriers to oral absorption of drugs, development of bioadhesive oral devices, and therapeutic goals and physicochemical requirements, model and geometry of the intraoral devices and formulation and characterization of mucoadhesive devices. The descriptors used in this review to identify the most relevant studies in Electronic databases (Medline, Lilacs, Cochrane Controlled Trials Database, SciSearch) between 1974 to 2014 were hydro-gelatinous films, mucoadhesion and buccal route. The films are an option hydro-gelatinous pharmaceutical dosage form for administering drugs by the oral route. The accession of dosage forms in the mucosal tissue offers the possibility of achieving an intimate and prolonged contact with the local administration. The extended residence time can result in increased bioavailability and, in combination with a controlled drug release, increase patient adherence to drug treatment. The administration of drugs by the oral route presents as main advantage rapid absorption and reduced hepatic metabolism. The in vivo performance of these dosage forms depends on the properties of hidrogelatinosos film, mucoadesividade, but especially the complex mechanism that occurs in the film interface with the biological substrate.

Keywords: Hydro-gelatinous Films, Mucoadhesion, Buccal Route

INTRODUÇÃO

Durante boa parte do século passado a pressão industrial por registros e patentes levou à criação de verdadeiras “quimiotecas” de compostos químicos candidatos a fármaco, os quais apresentam, na maioria das vezes, resultados frustrantes. O insucesso, da grande maioria destes projetos, é decorrente de incompatibilidades biofarmacotécnicas. Com isto, o foco da investigação farmacêutica vem sendo, progressivamente, transferido da busca desenfreada de novos compostos químicos para o desenvolvimento de alternativas para veiculação de fármacos, cujo perfil físico, químico e biológico é mais bem conhecido. Apesar da vantagem de conhecer o perfil completo do fármaco, poucos produtos decorrentes de novas tecnologias chegam ao mercado. Muitas vezes o projeto de desenvolvimento falha por não compatibilizar o fármaco com a forma de dosagem, estes com a anatomia, fisiologia e bioquímica das vias de administração e/ou do local de absorção.

Decorrente destes desdobramentos, os pesquisadores têm direcionado muitos esforços, na compreensão da interação biofarmacêutica. Com intuito de aproveitar melhor estes esforços, o projeto de desenvolvimento deve iniciar aprofundando os conhecimentos sobre as vias de administração e locais de liberação/absorção de fármacos. As vias de administração como pulmonar, ocular, nasal, retal, vaginal, transdermal e bucal estão incluídas nestes estudos. No entanto, apesar dos inúmeros artigos publicados a este respeito à exploração destas vias alternativas, especialmente a bucal, tem sido limitada pela falta de opções de formas farmacêuticas, especificamente, projetadas.

A cavidade bucal é um importante local para liberação de fármacos. No entanto tem sido pouco explorada, geralmente é usada com medicamentos na forma de comprimidos ou soluções contidas em cápsulas gelatinosas ou liberadas na forma de spray, cuja desintegração e liberação de fármaco para efeito sistêmico é imediata, ou forma de pastilhas para liberação lenta, com ação apenas local. Novas formas de dosagem como gomas de mascar e géis, têm sido introduzidas no mercado, ou são alvos de pesquisa recente como os filmes hidrogelatinosos.

Neste trabalho de revisão foi abordada a via mucosal para administração de fármacos, retenção no local de administração ou bioadesão, substratos orgânicos para mucoadesão, mecanismos de mucoadesão, cavidade oral para liberação de fármacos, principais aspectos biofarmacotécnicos da cavidade bucal, principais

barreiras para absorção bucal de fármacos, desenvolvimento de dispositivos bucais bioadesivos, objetivos e requisitos terapêuticos e físico-químicos, modelo e geometria dos dispositivos intraorais e formulação e caracterização de dispositivos mucoadesivos.

Os descritores utilizados nesta revisão para identificar os estudos mais relevantes nas bases de dados eletrônicas (Medline, Lilacs, Cochrane Controlled Trials Database, SciSearch) no período de 1974 a 2014 foram: filmes hidrogelatinosos, mucoadesão e via bucal.

Via mucosal para administração de fármacos

A maioria dos excipientes utilizados na produção de formas farmacêuticas, para administração de fármacos, é vista como carreador passivo de compostos, farmacologicamente ativo, contidos em medicamentos. Com esta perspectiva, a função principal dos excipientes é manter a estabilidade da formulação, na sua embalagem original, durante um período determinado de tempo, e permitir que a dose terapêutica do fármaco, liberada no sítio de absorção, esteja disponível no local de ação.

Sob a ótica do excipiente não funcional, estão enquadradas as formas farmacêuticas mais consumidas, como soluções, suspensões, comprimidos ou cápsulas ingeridas oralmente e cremes, pomadas e géis aplicados topicamente. Todos estes carreadores passivos contidos na forma farmacêutica podem ser designados, simplesmente, de formas de dosagem [1].

Uma visão mais moderna e inovadora do uso dos excipientes e da relação dos mesmos com a via de administração e com o local de absorção está centrada em possibilitar que o sistema de tratamento medicamentoso contribua de forma decisiva, na liberação espacial e temporal do fármaco, otimizando o desempenho terapêutico do medicamento. As formas farmacêuticas compostas por excipientes multifuncionais, que além de garantir a estabilidade do produto farmacêutico, participam ativamente do processo de liberação e absorção, contemplam a designação de sistemas de liberação de fármacos [2].

Embora, possa parecer razoavelmente fácil elencar uma ampla faixa de características físico-químicas e biológicas que devem estar presente nos sistemas de liberação de fármacos, a tarefa é complexa, pois envolve aspectos multifatoriais.

Para simplificar a argumentação sobre a questão relacionada a carreadores passivos ou ativos o foco desta revisão priorizará a permeação através da mucosa para absorção de fármacos. Estas vias incluem o olho, o nariz, a boca, a vagina e o trato gastrointestinal. Para cada uma destas vias algumas características fundamentais são comuns e devem ser consideradas em todos os sistemas de liberação de fármacos. Entre estes os mais relevantes são: i) retenção no local de administração; ii) modulação da liberação do fármaco; iii) proteção do fármaco contra degradação química ou enzimática; iv) promoção da absorção; v)

biocompatibilidade. Embora esta relação sugira o uso de multicomponentes, uma provável alternativa seria o uso de componentes multifuncionais.

Para explorar a via mucosal como alternativa para administração de fármacos através de sistemas de liberação planejados, os polímeros são exemplos de compostos multifuncionais que melhor atendem os requisitos citados acima.

Retenção no local de administração ou Bioadesão

As várias vias usadas para administração de medicamentos são especialmente constituídas para exercer um complexo sistema de proteção do organismo e ao mesmo tempo inutilizar e/ou eliminar substâncias estranhas ao organismo. Cada compartimento do corpo humano apresenta um mecanismo de autodepuração, para remover material exógeno ou endógeno não desejado [3].

Um exemplo representativo do problema são as mucosas do olho e da boca. No olho o tempo médio de residência na mucosa é de 90 segundos com um desvio de mais ou menos 30 segundo [4]. Na cavidade oral o tempo de residência é 2 – 30 minutos [5]. Em ambos os casos o tempo de residência é curto o que justifica a importância do tempo de retenção seja para efeito local ou sistêmico.

Substratos orgânicos para mucoadesão

Bioadesivos são materiais de natureza sintética ou natural que podem aderir a uma superfície biológica e permanecer retido por um período longo de tempo. O termo mucoadesão é usado quando o substrato é a mucina [6].

Embora a bioadesão seja um fenômeno comum, a compreensão do mecanismo desta ação não está completamente estabelecido. A percepção sobre a interação dos polímeros com a superfície biológica esta sendo mais bem detalhada conforme os conhecimentos sobre a engenharia de polímeros vão atingindo novos patamares de conhecimento. No entanto, para melhor compreensão do fenômeno de bioadesão, é necessário examinar as principais características físico-químicas do substrato no qual um polímero vai aderir, especificamente, o muco e a superfície do tecido epitelial.

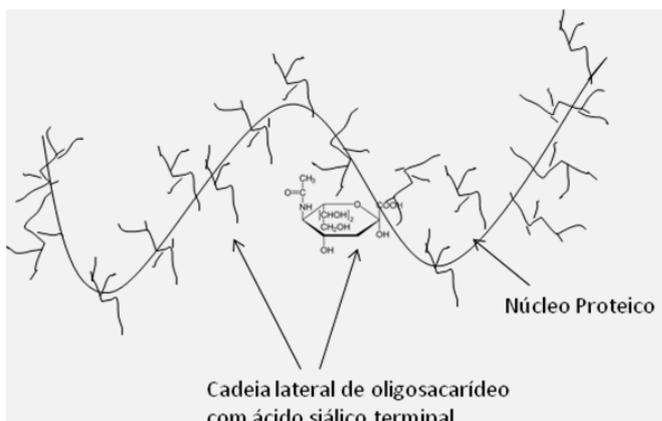
O muco é um gel viscoelástico inteiramente hidratado que recobre a superfície das mucosas. A principal e mais importante função do muco é proteger as células epiteliais de danos físicos ou químicos, provocados por ação mecânica,

xenobióticos e microrganismos patogênicos. Além desta função o muco promove lubrificação e atua como agente molhante e controlador do teor de água na superfície adjacente ao epitélio [7,8]. O muco é composto de mucina, anticorpo IgA, enzimas, tensoativos e lipídios livres. Os anticorpos são mucofílicos e combatem a entrada de microrganismos na superfície epitelial [9].

A mucina é definida como o componente marcador do muco. O principal componente da mucina é uma glicoproteína de elevada massa molar (2×10^6 kDa), responsável pela propriedade viscoelástica do muco [10]. A representação esquemática do muco é mostrada na (Figura 1). A presença de ácido siálico e de ésteres de sulfato confere ao muco uma carga elétrica negativa nas extremidades da cadeia de oligossacarídeos. O pKa aproximado destes ácidos varia de 1, 0 a 2,5, desta forma no pH fisiológico estes compostos estão totalmente na forma ionizada. A massa do núcleo de proteína representa de 12 a 17% da massa total da molécula e aproximadamente 70% dos aminoácidos são serina, treonina e prolina. A massa molar remanescente corresponde aos oligossacarídeos que são compostos de N-acetilgalactosamina, N-acetilglucosamina, galactose, fucose e ácido neuramínico. O grupo N-acetilgalactosamina na cadeia lateral é atacado por grupamentos hidroxila da serina/treonina no interior no núcleo protéico [11].

A estrutura da glicoproteína tem sido descrita por dois modelos. Um deles é o "*bottle brush border*", no qual a cadeia terminal do núcleo proteico é não-glicosilada e o restante da proteína é glicosilada. O outro modelo é o "*rolling pin model*", no qual a parte central do núcleo da proteína é glicosilada e as extremidades finais são não-glicosilada. Em ambos os casos, cerca de 60% do núcleo da proteína é recoberto por cadeias de oligossacarídeo ramificada. O modelo "*rolling pin*" é mais bem aceito, desde que ambas as terminações possam ser unidas por ligações dissulfeto, para formar segmentos lineares, os quais são visualizados por microscopia [12].

Figura 1 - Estrutura esquemática da mucina



Fonte: [11].

O muco pode captar cerca de 40 vezes o seu peso em água para formar a dispersão gelatinosa, suficientemente viscosa para permitir boa fluidez e resistir à pressão osmótica e à dissolução. Tais características são devido à união das moléculas de glicoproteínas, as quais são unidas por ligações não-covalentes. A força de retenção primária da união das glicoproteínas não está suficientemente explicada. No entanto, como o gel não se dissolve em soluções salinas as ligações iônicas podem ser descartadas. Neste caso, as ligações de hidrogênio seriam a causa da força de retenção primária [10].

A espessura e o tempo de renovação da camada de muco são variáveis, e estão condicionadas à localização da mucosa no corpo humano, idade, sexo e hábitos de vida. A espessura pode variar de 1 a 400 μm e o tempo de renovação de 1 a 5 horas [13,14]. Tanto a espessura como o tempo de renovação são aspectos biofarmacêuticos que podem interferir da taxa de absorção e na mucoadesão [15,16]. Ambas as características devem ser consideradas durante o desenvolvimento de formulações farmacêuticas.

As células goblet são as fontes primárias de produção e secreção de muco. No entanto, glândulas gástrica, cardíacas e submucosal são importantes fontes de secreção de muco. Células goblet têm, geralmente, formato de cálice nas vias aéreas, mas não tem formato fixo em outras mucosas. O ciclo de vida destas células é em torno de 2 a 3 dias [17]. A secreção é acompanhada por exocitose ou esfoliação (expulsão basal). As células goblet podem manter uma taxa de secreção lenta e permanente através da liberação de um único grânulo secretório, ou de um

pico de secreção que libera, em um período curto de tempo, todos os grânulos intracelulares [18].

O cálcio é conhecido pela sua capacidade de precipitar a mucina. Agentes quelantes tais como EDTA são capazes de reverter o processo e dissolver o muco precipitado. Por outro lado, uma alta concentração de cálcio pode aumentar a força de adesão e a taxa de hidratação. Algumas evidências suportam a hipótese da presença do cálcio nos grânulos de mucina no interior das células. A carga elétrica positiva do íon cálcio protege a força repulsiva entre os grupos de mucina carregados negativamente. Após a exocitose, o cálcio é diluído e a repulsão entre os grupos de mucina força-a a expandir o volume em centenas de vezes no curto prazo de 5 a 10 segundos [16,19,20].

A membrana celular é composta de uma bicamada lipídica associada a proteínas e polissacarídeos com uma espessura de aproximadamente 5 nm. Os principais componentes da superfície epitelial são lipídeos (colesterol, fosfolipídios e esfingolipídios), proteínas e carboidratos ligados às proteínas ou lipídeos com glicoproteínas e glicolipídios. A maioria dos carboidratos nas glicoproteínas e glicolipídios são glicose, galactose, manose, fucose e açúcares N-acetilados (N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina e ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico). Na superfície epitelial as estruturas contendo polissacarídeos são chamadas de glicocálice [21].

Mecanismos de Mucoadesão

O estudo de adesão de materiais a determinadas superfícies não é uma nova ciência. A mesma teoria sobre adesão utilizada para explicar e prever o desempenho de colas, adesivos e tintas é aplicado para sistemas bioadesivos.

Em geral cinco teorias têm sido adaptadas para estudar bioadesão: a eletrônica, absorção, intumescimento, difusão e fratura [22]. Algumas são baseadas na formação de ligações mecânicas, enquanto outras estão focadas nas interações químicas [23]. De qualquer forma a mucoadesão é um mecanismo para aumentar o tempo de retenção do fármaco no local de aplicação. O interesse no efeito mucoadesivo é acompanhado de interesse também no efeito de liberação controlada.

Teoria Eletrônica

A hipótese da teoria eletrônica é baseada no pressuposto que o material bioadesivo e o material biológico possuem diferentes estruturas eletrônicas. Neste caso, quando os dois materiais entram em contato, ocorre transferência de elétrons numa tentativa de equilíbrio do sistema, causando a formação de bicamadas de cargas elétricas na interface do material bioadesivo e a superfície biológica. A teoria eletrônica tem produzido algumas controvérsias a respeito das forças eletrostáticas. Alguns autores apontam como um importante causa da bioadesão, outros apontam como efeito do contato entre as superfícies dos componentes bioadesivos e do meio biológico [24].

Teoria da Adsorção

A teoria da adsorção estabelece que a ligação bioadesiva, formada entre um substrato adesivo e o tecido ou a mucosa é devido às interações de Van der Waals, ligações de hidrogênio e forças relacionadas. Embora estas forças sejam individualmente fracas, o número de interações pode produzir intensa força adesiva. Para efeitos mucoadesivos, a teoria da adsorção é a mais amplamente aceita e tem sido profundamente estudada [25].

Teoria do Intumescimento

A capacidade do bioadesivo ou muco para espalhar e desenvolver um contato íntimo com o substrato correspondente é um fator importante na formação de ligações. A teoria do intumescimento usa a tensão interfacial para prever o relaxamento das cadeias e o espalhamento e conseqüentemente a adesão. Na maioria das pesquisas relacionadas ao fenômeno da bioadesão, o estudo da energia de superfície dos polímeros e do tecido, para prever o desempenho mucoadesivo, tem sido considerado com muita atenção [26].

Além do coeficiente de espalhamento, outros parâmetros importantes que podem indicar a força de uma ligação adesiva é o trabalho específico de adesão (Wbt). De acordo com a equação de Dupré [27], isto equivale à soma das tensões superficiais (g) do tecido (t) e do bioadesivo (b), menos a tensão interfacial (gbt):

$$W_{bt} = gb + gt - gbt$$

Desta forma, usando a teoria do intumescimento, é possível calcular o coeficiente de espalhamento de vários bioadesivos sobre o tecido biológico e prever a intensidade da ligação bioadesiva. Através das medidas das tensões interfaciais e de superfície é possível calcular o trabalho feito na formação da ligação adesiva. Tanto o coeficiente de espalhamento como o trabalho de adesão influencia diretamente a natureza da ligação bioadesiva e, portanto, fornece informações essenciais para o desenvolvimento de sistemas de liberação mucoadesivo.

Teoria da Difusão

O conceito pelo qual a interpenetração e o entrelaçamento das cadeias de polímeros bioadesivos e substrato mucoso produz ligações adesivas semipermanentes é suportado pela teoria da difusão. Acredita-se que a força das ligações aumenta com o grau de penetração do polímero na camada de muco [28].

A penetração das cadeias do polímero para o interior da camada de muco, e vice-versa, é dependente do gradiente de concentração e coeficiente de difusão. Não está determinado, exatamente, quantas ligações de interpenetração é necessária para produzir uma ligação bioadesiva efetiva [29]. No entanto uma faixa de 0,2 a 0,5 μm é citada pela maioria dos pesquisadores [22]. A profundidade da penetração (L) pode ser estimada através da seguinte equação:

$$L = \sqrt{tD_b},$$

onde t é o tempo de contato e D_b é o coeficiente de difusão do material bioadesivo no muco.

A força de ligação de um dado polímero está relacionada à profundidade de penetração, que por sua vez é equivalente à distância entre as terminações finais da cadeia do polímero.

Para ocorrer a difusão, é importante a solubilidade de um polímero no outro. Portanto, o bioadesivo e o muco devem ter estrutura química similar, especialmente com as glicoproteínas [29].

Teoria da fratura

A teoria da fratura é a mais aplicada para estudar a bioadesão através de medidas mecânicas. Esta teoria analisa as forças requeridas para separar duas superfícies após adesão [30]. A força máxima de tensão (S_m) produzida durante a separação pode ser determinada dividindo a força máxima de tensão (F_m), pela área de superfície total (A_o) envolvida na interação adesiva :

$$S_m = \frac{F_m}{A_o}$$

Em um sistema uniforme de componente único, a força de fratura (S_f), a qual é igual á força máxima de tensão (S_m), é proporcional à energia de fratura (g_c), módulo Young de elasticidade (E) e o comprimento crítico (c) no local da fratura, como descrito na seguinte relação [31]:

$$S_f \sim \sqrt{g_c E/c}$$

A energia de fratura (g_c) pode ser obtida da soma do trabalho reversível de adesão e o trabalho irreversível de adesão (deformação plástica). Ambos os valores são expressos por unidade de área da superfície de fratura [26,30].

A bioadesão envolve aspectos biológicos e físico-químicos. Nesta pequena revisão dos mecanismos de adesão à tecidos biológicos foram discutidas as teorias e os conceitos desenvolvidos para descrever interações adesivas e explicar as forças relevantes associadas com ligações bioadesivas [32].

A taxa de interpenetração é dependente da flexibilidade da cadeia e coeficiente de difusão de ambos. A força adesiva é diretamente proporcional à profundidade da penetração da cadeia de polímeros [33,34]. Outros fatores não menos importantes são o tempo de contato, a presença de água e o comprimento da cadeia do polímero. Os tópicos envolvidos incluíram ligações químicas e mecânicas, interações polímero-muco, o efeito da energia de superfície na bioadesão, o papel da hidratação e intumescimento do polímero e reologia do muco [35]. Em adição, a anatomia e fisiologia do tecido alvo bem como o mecanismo molecular e intracelular podem contribuir para a bioadesão.

Cavidade oral para liberação de fármacos

Sistemas de liberação de fármacos baseados em bioadesivos para uso na cavidade oral têm, obviamente, um potencial considerável para tratamento de patologias locais como, mucosites, infecções bacterianas, distúrbios das glândulas salivares e na anestesia tópica. No entanto, a via bucal apresenta vantagens terapêuticas para ação sistêmica, quando comparada com outras vias de administração de medicamentos [32,36].

A cavidade oral apresenta um número considerável de características que a tornam um local desejável para liberação e absorção de fármacos, incluindo fluxo sanguíneo intenso e drenagem diretamente para o interior da veia jugular, evitando a passagem pelo fígado e poupando o fármaco do metabolismo hepático [36]. Desta forma, os fármacos ficam livres das condições fisiologicamente drásticas da cavidade estomacal e intestinal, responsáveis por degradação de muitos compostos ativos [37].

Por outro lado a via bucal possibilita a administração de medicamentos para pessoas com dificuldade de deglutição, seja pela idade ou por obstrução mecânica do trato digestório.

Principais aspectos biofarmacotécnicos da cavidade bucal

Para avaliar aspectos relativos ao planejamento e desenvolvimento de sistemas de liberação fármacos com propriedades bioadesivas, é fundamental examinar aspectos anatômicos e fisiológicos da cavidade oral [38,39].

A área de superfície da mucosa na cavidade oral é cerca de 100 cm². O espaço é continuamente irrigado com saliva produzida pelas glândulas salivares. A saliva é um fluido ligeiramente ácido (pH 5,8-7,2) sem atividade de protease e níveis moderados de esterasas, fosfatases e carbohidrases. A mucosa bucal está permanentemente recoberta por uma camada de saliva de aproximadamente 70 µm de espessura. A produção diária da saliva em humanos é de 750 – 1000 mL. Devido a este volume de fluxo salivar, fármacos em solução, suspensão ou pós são removidos da boca, por deglutição, em poucos minutos [40].

Os tecidos da cavidade bucal podem ser divididos em 4 partes: i) Bucal (bochechas e parte interna dos lábios); ii) Sublingual (assoalho da cavidade bucal e

parte ventral da língua); iii) Palato (teto da cavidade bucal); iv) Gengival (tecido ao redor dos dentes). O palato e a região gengival têm epitélio queratinizado, os demais não são queratinizados.

Algumas características destes tecidos são apresentados na (Tabela 1)., para comparação a pele humana tem aproximadamente 70 μm de espessura, mas a camada limitante de queratina tem somente 16 μm . Em contraste a espessura do tecido bucal é aproximadamente 600 μm e a camada limitante é 1/3 da parte superior deste tecido. Um fármaco aplicado topicamente apresenta um “lag time” para o aparecimento na corrente circulatória, proporcional á espessura do tecido. Desta forma um intervalo de tempo considerável é esperado na administração por via bucal, a menos que um facilitador de permeação seja utilizado [41].

Tabela 1 - Propriedades dos epitélios da cavidade oral

Região	Espessura (μm)	Queratinização	Lipídeos intercelulares
Bucal (bochecha e lábios)	500-600	Não	Polar
Palato	250	Sim	Não polar
Sublingual	100-200	Não	Polar
Gengival	200	sim	Não polar

Fonte: adaptado de 112

A via paracelular é a rota preferida para permeação de fármacos, polares e hidrossolúveis, através dos tecidos da cavidade oral, incluindo peptídeos e proteínas. Por esta razão a natureza dos lipídeos intercelulares é um aspecto relevante na absorção de fármacos. Uma relação entre os tecidos não queratinizados e a natureza polar dos lipídeos é evidente. Este fato é importante na escolha dos facilitadores de permeação.

Principais barreiras para absorção bucal de fármacos

As principais barreiras na liberação bucal de fármacos são a área de superfície, relativamente pequena quando comparada a outras regiões do trato digestório e a permeabilidade relativamente baixa dos tecidos.

A atividade enzimática e o tempo de residência, também, são aspectos a serem considerados. Compostos muito pouco solúveis ou pouco permeáveis, geralmente relacionados a compostos de elevada massa molar e, portanto, baixa biodisponibilidade dificilmente terá melhor desempenho através de dispositivos bucais.

Se o trato gastrointestinal com algumas centenas de metros quadrados de mucosa, especialmente adaptadas para absorção não é capaz de absorver uma dose específica do fármaco, a cavidade oral com alguns centímetros quadrados de mucosa terá menor possibilidade de cumprir esta tarefa [42]. A área de superfície da mucosa oral é de aproximadamente 100 cm^2 , com uma área efetiva de 2 a 5 cm^2 , dependendo da forma farmacêutica a ser utilizada. A área de superfície relativamente baixa limita a característica dos fármacos que podem ser administrados por esta via. Os requisitos básicos são i) potencialmente ativos; ii) requerem doses baixas; iii) facilidade de permeação.

O tecido bucal tem uma permeabilidade para pequenas moléculas maior que a pele e menor que a mucosa intestinal. Entretanto em humanos os tecidos bucais são surpreendentemente permeáveis para um grande número de fármacos. A impressão de baixa permeabilidade está, muitas vezes, relacionada ao modelo animal utilizado no estudo. Tecidos bucais de camundongo, ratos, camundongos e coelhos são, consideravelmente, menos permeáveis que em cães, que por sua vez é menos permeável que em humanos. Estas diferenças entre as espécies animal podem ter de uma a duas ordens de grandeza no coeficiente de permeabilidade. A saliva contem quantidades limitadas de carbohidrase, esterase e fosfatase, além disso, poucas enzimas hidrolíticas são encontradas na superfície epitelial da boca [43].

A influência do fluxo salivar na remoção do fármaco da cavidade oral é significativa, experimento com uso de partículas de carvão mostram eliminação total no prazo de 5 a 10 minutos [44]. Algumas áreas da boca são menos influenciadas pelo fluxo salivar que outras. A área palatal é a menos sensível enquanto a área sublingual é a mais sensível [43].

Desenvolvimento de dispositivos bucais bioadesivos

A mucosa bucal vem sendo investigada como local de interesse para sistemas de liberação e absorção de fármacos. Desde a década de 80 o interesse por esta via de administração vem aumentando de forma significativa [45]. A análise da energia de superfície na mucoadesão foi estudada por Lehr e colaboradores e tanto o ângulo de contato como a superfície de espalhamento tem sido usado para prever o desempenho mucoadesivo dos polímeros [43].

O sucesso no desenvolvimento de dispositivos poliméricos para liberação bucal de fármacos requer a atenção de pelo menos três aspectos: i) sistema bioadesivo para manter o fármaco na cavidade oral e maximizar o contato com a mucosa; ii) veículo que sob as específicas condições da cavidade oral libere o fármaco à uma taxa apropriada; iii) estratégias que superem a permeabilidade, relativamente baixa, da mucosa oral [47].

Objetivos e requisitos terapêuticos e físico-químicos

Dispositivos bioadesivos para administração na mucosa da cavidade oral apresentam modelos diferentes dependendo do objetivo terapêutico e das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas do fármaco.

Para alcançar, com sucesso, objetivos terapêuticos para ação sistêmica ou local as vantagens sobre outras formas farmacêuticas ou outras vias de administração precisam estar claramente definidas [34,48,49]. Nos casos de dispositivos para ação local, as alternativas, mais frequentemente utilizadas, são pastilhas, géis ou líquidos orais (colutórios). Para ação sistêmica as alternativas vão desde comprimidos até formulações injetáveis para liberação controlada [50].

As vantagens dos dispositivos orais para terapia local da mucosa oral são justificadas pelo tempo de residência das outras formas farmacêuticas na cavidade bucal. Para citar apenas uma, entre muitos exemplos, infecção oral por *Cândida albicans* é, geralmente, tratada com pastilhas ou enxaguatórios orais (400.000 IU) com nistatina 5 ou mais vezes por dia [36]. Esta terapia com formas farmacêuticas convencionais mostra que o tecido afetado é exposto a uma fração mínima da dose terapêutica do fármaco, por um curto período de tempo. Nestas condições, o nível efetivo de fármaco não é alcançado no local de ação. Por outro lado, dispositivos bucais que são aplicados diretamente na região da mucosa afetada têm potencial

para disponibilizar níveis efetivos de fármaco, no sítio de ação, por um longo período de tempo [50]. Esta superioridade farmacocinética sobre as formas farmacêuticas convencionais pode estar acompanhada de outras vantagens, como: recobrimento e proteção da mucosa afetada, reepitelização, maior adesão ao tratamento.

Dispositivos bucais para administração sistêmica de fármacos devem ser planejados com maior ênfase sobre a taxa e o mecanismo de liberação do fármaco e em alcançar níveis plasmáticos efetivos, durante um período de tempo pré-estabelecido. Fármacos para ação sistêmica podem ser liberados na cavidade oral de forma unidirecional em direção à mucosa, evitando a liberação para a saliva [39] este tipo de dispositivo requer um tempo de adesão mais longo, para alcançar o efeito sistêmico esperado [31].

Na maioria dos casos, a função terapêutica pretendida para um produto de liberação modificada resultaria em alguns requisitos, relativos ao início da ação, e o mais importante, a duração do efeito terapêutico; ou se há uma relação direta entre níveis plasmáticos e efeito farmacológico e duração dos níveis plasmáticos sobre uma concentração mínima especificada. O tempo para o início da ação é de pouca relevância se o dispositivo usado se destina a administrações múltiplas ou tratamento crônico. Nos casos em que uma ação terapêutica particularmente longa é necessária (12 ou 24 horas), uma taxa de liberação uniforme para evitar grandes variações de níveis plasmáticos, o que pode ser especialmente importante neste caso, pode ser conseguida por diferentes métodos [30,51].

Nos casos em que o início da ação terapêutica deve ser rápido o modelo do dispositivo deve privilegiar um contato direto entre o reservatório do fármaco e a mucosa. Ao mesmo tempo, sem desconsiderar o conforto no uso do dispositivo a área de contato pode ser a mais extensa possível [22].

As razões farmacocinéticas são as principais motivações para início do desenvolvimento de dispositivos intrabucais, seja para ação local ou, principalmente, sistêmica. No entanto, outras razões devem ser consideradas como, por exemplo, dificuldade de deglutição ou obstrução do trato digestório superior, eliminação pré-sistêmica, degradação do fármaco em ambiente estomacal ou intestinal e, nos casos, onde a única alternativa seja a administração parenteral, ou menos frequentemente nos casos de meia vida de eliminação muito curta [52,53].

A dificuldade de deglutição, de crianças e adultos para administração de formas farmacêuticas sólidas, é um obstáculo á adesão ao tratamento que pode ser

superado pelos dispositivos intrabucais. Muitos compostos biologicamente ativos não têm chances de ultrapassar as células da mucosa e serem absorvidos, devido ao alto grau de degradação no estômago e no intestino. A degradação pode ser química, enzimática, ou catalisada pelo pH [53]. Eliminação pré-sistêmica é a eliminação metabólica de um composto que foi absorvido em determinadas regiões do organismo. O efeito de primeira passagem se refere a moléculas que uma vez absorvida são metabolizadas durante sua passagem através da mucosa, ou mais frequentemente durante sua passagem pelo fígado. Desta forma a quantidade que aparece na circulação sistêmica é significativamente menor que a dose absorvida e muitas vezes menor que a dose administrada [6,54]. Os dispositivos bucais são uma alternativa viável, com grande potencial para contornar os efeitos de eliminação pré-sistêmica, uma vez que os vasos sanguíneos da cavidade oral não drenam o sangue para o sistema porta-hepático [54].

Além de uma maior biodisponibilidade geral para fármacos com metabolismo ou degradação extensa é a possibilidade real de melhor controle dos níveis plasmáticos. Nestes casos, a dose administrada pode ser menor e o custo benefício, para o usuário de medicamento, proporcionalmente, maior.

Se a duração da ação de um fármaco com uma meia vida de eliminação é menor que a desejada, o projeto para obter um produto de melhor desempenho passa pelo desenvolvimento de um sistema de dosagem de liberação controlada. Embora a meia vida de eliminação, não seja motivo suficiente para justificar o desenvolvimento de dispositivos mucoadesivos, a combinação com outros parâmetros farmacocinéticos indesejáveis, como metabolismo, degradação química ou enzimática, faz dos sistemas intrabucais uma alternativa bastante desejável [55].

Devido à pequena área de superfície para absorção, a permeabilidade do fármaco através das mucosas da cavidade oral pode ser considerada um requisito importante para o sucesso da administração de fármacos por via oral. No entanto, se o fármaco é pouco permeável às dimensões dos dispositivos intraorais devem ser consideravelmente maior. Contudo, se a taxa de fluxo é suficientemente alta, as dimensões do dispositivo oral podem ser mantidas pequenas [56].

Dispositivos bucais para veicular fármaco passível de degradação no trato gastrintestinais pode, também apresentar problemas de estabilidade durante o período de fabricação e ou administração. Compostos altamente hidrolisáveis podem ser degradados na fabricação de filmes hidrogelatinosos ou pela saliva.

Portanto no caso de fármacos passíveis de degradação química devem ser protegidos por adjuvantes farmacotécnicos, ou incorporar o fármaco na forma não dissolvida.

Modelo e geometria dos dispositivos intraorais

Dimensões, geometria, e o modelo dos dispositivos intraorais dependem de aspectos relacionados ao fármaco tais como dose, permeabilidade mucosal, propriedades físico-químicas. No entanto, depende também da aceitação do produto pelo usuário do medicamento e a aceitação deve ser analisada caso a caso. Nos casos em que há impedimento para deglutição ou se a forma farmacêutica disponível é apenas injetável o conforto do paciente deve ser sacrificado, em benefício do melhor resultado terapêutico [57].

Outras características que influenciam a adesão ao tratamento devem ser cuidadosamente consideradas durante a fase de desenvolvimento. Entre as características mais relevantes destacam o sabor, irritação da mucosa, dificuldade para movimentar os lábios ou as bochechas enquanto fala, come ou bebe e a sensação, desconfortável, de corpo estranho na boca [58,59].

Durante o processo de desenvolvimento o sabor dos fármacos é, frequentemente, subestimado e pode ser a causa de baixa adesão ao tratamento. Entre as estratégias para mascarar o sabor está o uso de adjuvantes apropriados ou a prevenção do contato com os receptores de sabor.

Dispositivos com duas ou mais camadas torna o produto mais confortável que dispositivos de camada única. Se a camada basal for não adesiva a chance de aderência aos dentes, bochechas e lábios são menores. Desta forma a camada apical pode possuir forças mucoadesivas mais fortes [58].

A irritação mucosal está relacionada ao tempo de contato com a mucosa. Nos casos em que o tempo de contato é longo a irritação da mucosa é inevitável. Nestes casos a perspectiva para aceitação do produto é relativamente baixa. Os problemas de irritação estão intrinsecamente relacionados com a formulação, no caso dos dispositivos intraorais a principal causa é a presença dos facilitadores de permeação [60].

A eliminação do fármaco da cavidade oral juntamente com a saliva deglutida, deve ser prevenida, durante a fase de desenvolvimento. Para ação sistêmica uma

das maneiras de resolver o problema é através de dispositivos para liberação unidirecional, onde a camada basal é impermeável à saliva. A forma mais simples, e menos desejável, é através do aumento da fração do fármaco dissolvida na saliva [43,55,56].

Formulação e caracterização de dispositivos mucoadesivos

A primeira etapa na formulação dos dispositivos bucais é a seleção e a caracterização do componente com propriedades bioadesivas apropriada, aos objetivos do produto a ser desenvolvido. O polímeros que são comumente usado como bioadesivos são pululana, acácia, quitosana, carboxipolimetileno, goma guar, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, alginato de sódio, carboximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose e carbopol [6].

O desenvolvimento de dispositivos com propriedades físicas requeridas para mucoadesão e controle da liberação tem sido investigada, e trabalhos de revisões sobre este assunto têm sido amplamente publicados [6,58,61]. Nas misturas poliméricas, os efeitos das diferentes proporções de polímeros tem sido investigada sobre as propriedades de superfície, adesão, intumescimento e perfil de liberação de fármacos [6,62].

A avaliação de dispositivos mucoadesivos laminados, na forma de filmes hidrogelatinosos, preparados com hidrocolóides tem se mostrado como uma alternativa promissora para sistemas de liberação intraoral. Os hidrocolóides mais utilizados são exemplificados na (Tabela 2).

Na preparação dos filmes hidrogelatinosos (FH) com propriedades mucoadesivas (FHM) o teor de água é, após a seleção dos polímeros, o ponto crítico da formulação. A massa de água deve ser suficiente para dispersar o polímero, na viscosidade mais adequada, e para possibilitar a solução aquosa do fármaco.

Na preparação dos FHM o suporte onde o gel será depositado influência o processo de reticulação do polímero durante a secagem. Da mesma forma a taxa de eliminação da água influência nas características de superfície do filme polimérico [26].

Tabela 2 - Massa molecular, viscosidade específica de polímeros hidrodispersíveis

Polímeros	Massa molecular	Nome Comercial	Viscosidade (mPa.s ⁻¹)
	23.300	Mowiol 4-88	4 (4%)
Álcool polivinílico	114.400	Mowiol 40-88	40 (4%)
	202.400	Mowiol 56-98	56 (4%)
	80.000	Natrosol 250L	14 (2%)
Hidroxietilcelulose	300.000	Natrosol 250G	300 (2%)
	650.000	Natrosol 250M	600 (2%)
	900.000	Natrosol 250H	30.000 (2%)
Hidroxipropilcelulose	60.000	Klucel EF	500 (10%)
	1.000.000	Klucel HF	2.000 (1%)
	9.500	Kollidon 17	2 (10%)
Polivinilpirrolidona	27.000	Kollidon 25	4 (10%)
	49.000	Kollidon 30	7 (10%)
	1.100.000	Kollidon 90	500 (10%)

Fonte: Elaboração própria

Estudo com Natrosol 250, Klucel EF, Kollidon 90, Mowiol 44-88 e usando placa de aço inoxidável como suporte para extensão do FHM [63] mostrou que o Natrosol 250 apresenta propriedades mucoadesivas superiores a dos outros polímeros (Tabela 3). Anders e Merkle, 1989, mostraram a influência do grau de viscosidade do polímero no perfil de liberação de filmes mucoadesivos. Neste estudo os autores mostraram que a taxa de liberação pode ser significativamente controlada pela escolha do polímero, grau de viscosidade e a massa do polímero na formulação [64].

Tabela 3 - Comparação das propriedades adesivas de diferentes polímeros

Polímero/nome comercial	Massa de polímero (mg/cm ²)	Duração da mucoadesão		
		Média	DP	N
HEC/natrosol 250	2,9	32.7	5.7	3
HPC/Klucel EF	5,82	32.3	7.6	3
PVP/Kollidon 90	8,81	36.3	8.1	3
PVA/Mowiol 44-88	8,75	30.3	6.7	3

Fonte: Elaboração própria

A medida da mucoadesão é caracterizada *in vitro* através de equipamentos próprios para este tipo de estudo. Ha vários modelos de equipamentos, o TAXT-Plus apresenta melhor desempenho. Como a dissolução/erosão dos FHM ocorrem naturalmente durante o tempo de contato com a mucosa é importante estabelecer a duração e a intensidade da força adesiva. Independente do mecanismo de mucoadesão empregado, o teste para medir a força utilizada para o desprendimento do filme, da superfície da mucosa, é a fratura. A força necessária é expressa como uma média da resistência à fratura, as unidades empregadas nesta medida são Kg/mm (peeling strength) ou Kg (load) [32].

Testes *in vitro* mostram que a força necessária para a separação das duas superfícies aumenta com o aumento da espessura do FHM. Esta relação entre espessura e mucoadesão é limitada pela distância entre a superfície basal e apical [32,65]. Isto é, a partir de uma determinada distância entre estas duas superfícies a espessura do FHM não altera a força bioadesivas [65]. O fenômeno pode ser explicado por uma alteração da dissipação de energia do polímero com o aumento da espessura do FHM sob condições de deformação plástica ou viscoelástica. Entretanto a energia de separação das duas superfícies é independente da espessura do adesivo, uma vez que o processo de dissipação não envolve toda a camada de adesivo ($k \sim 0$).

Para sistemas viscosos, não reticulado, a energia de separação das superfícies pode ser expressa como [21].

$$\theta = \Phi + \frac{kh}{2}$$

Onde θ é a energia gasta para separar as duas superfícies, Φ é a energia de superfície, k é a energia dissipada por unidade de volume do adesivo, e h é a espessura da camada do adesivo.

A relação de sobreposição tempo-temperatura entre a energia e a velocidade de separação entre as superfícies do filme e da mucosa, podem ser expressas pela seguinte equação:

$$\theta = \theta_0 \phi(\gamma, T, \varepsilon_0),$$

Onde θ é a energia da ligação interfacial, e Φ é a perda da função dependente sobre a velocidade γ , temperatura T e tensão ϵ_0 .

Entre as possíveis aplicações dos dispositivos intraorais está o seu uso para tratamento de ânsia e vômito com metoclopramida [66].

CONCLUSÃO

Os filmes hidrogelatinosos mucoadesivos são formas farmacêuticas promissoras para administração bucal de fármacos. Para estas formas farmacêuticas as dimensões, geometria, e o modelo dos dispositivos intraorais dependem de aspectos relacionados ao fármaco tais como dose, permeabilidade mucosal e propriedades físico-químicas. A mucoadesão é um fator importante a ser considerado na escolha da formulação do filme. O mecanismo de mucoadesão é um assunto complexo que envolve a teoria eletrônica, a teoria da adsorção, a teoria do intumescimento, a teoria da difusão e teoria da fratura, e que na prática dificilmente pode ser separado um do outro. A via bucal para absorção de fármacos apresenta vantagens quando comparada com a via gastrointestinal. Fármacos administrados pela via bucal são rapidamente absorvidos, sofrem menor efeito do metabolismo hepático, não estão sujeitos ao trânsito gastrointestinal, ao ambiente agressivo do pH estomacal, às enzimas e microflora do meio intestinal.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a CAPES-PROSUP pela bolsa de estudos e à FAPESP pelo auxílio financeiro Projeto 2011/212195.

REFERÊNCIAS

1 AUNGST BJ. Absorption enhancers: applications and advances. *AAPS J.* 2012; 14:10-8.

2 CHOI WI, LEE JH, *et al.* Efficient skin permeation of soluble proteins via flexible and functional nano-carrier. *Journal Control Release.* 2012; 157:272-8.

3 MC INNES F, CLEAR N, *et al.* Evaluation of the clearance of a sublingual buprenorphine spray in the beagle dog using gamma scintigraphy. *Pharmaceutical Research.* 2008; 25:869-874.

4 MAINARDES RM, Urban MC, *et al.* Colloidal carriers for ophthalmic drug delivery. *Current Drug Targets.* 2005; 6:363-371.

5 SHINKAR DM, DHAKE AS, *et al.* Drug delivery from the oral cavity: a focus on mucoadhesive buccal drug delivery systems. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology.* 2012; 66:466-500.

6 SALAMAT-MILLER N, CHITTCHANG M, *et al.* The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2005; 57:1666-1691.

7 FIGUEIRAS A, PAIS AA, *et al.* A comprehensive development strategy in buccal drug delivery. *AAPS PharmSciTech.* 1988; 11:1703-1712.

8 WU AM, CSAKO G, *et al.* Structure, biosynthesis, and function of salivary mucins. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 1994; 137:39-55.

9 TEUBL BJ, ABSENGER M, *et al.* The oral cavity as a biological barrier system: Design of an advanced buccal in vitro permeability model. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2013.

10 SLOMIANY BL, MURTY VL, *et al.* Role of associated and covalently bound lipids in salivary mucin hydrophobicity: effect of proteolysis and disulfide bridge reduction. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1988; 151:1046-53.

11 ELIASSON L, CARLEN EA. An update on minor salivary gland secretions. *European Journal of Oral Sciences*. 2010; 118:435-442.

12 KERSS S, ALLEN A, *et al*. A simple method for measuring thickness of the mucus gel layer adherent to rat, frog and human gastric mucosa: influence of feeding, prostaglandin, N-acetylcysteine and other agents. *Clinical Science*. 1982; 63:187-95.

13 ALLENA A, LEONARD AJ, *et al*. The mucus barrier. Its role in gastroduodenal mucosal protection. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1988; 10:S93-8.

14 SAROSIEK J, BILSKI J, *et al*. Role of salivary epidermal growth factor in the maintenance of physicochemical characteristics of oral and gastric mucosal mucus coat. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1988; 152:1421-7.

15 VERDUGO P. Mucin exocytosis. *The American Review of Respiratory Disease*. 1991; 144:S33-7.

16 LIPKIN M. Proliferation and differentiation of gastrointestinal cells in normal and disease state, in *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press. 1981.

17 JOHANSSON MEV. Fast Renewal of the Distal Colonic Mucus Layers by the Surface Goblet Cells as Measured by In Vivo Labeling of Mucin Glycoproteins. *PLoS One: Denning*. 2012; 7:1-9.

18 VERDUGO P, AITKEN M, *et al*. Molecular mechanism of product storage and release in mucin secretion. II. The role of extracellular Ca⁺⁺. *Biorheology*. 1987; 24:625-633.

19 VERDUGO P, DEYRUP-OLSEN I, *et al*. Molecular mechanism of mucin secretion: I. The role of intragranular charge shielding. *Journal of Dental Research*. 1987; 66:506-508.

- 20 YANG X, ROBINSON JR. Bioadhesion in Mucosal Drug Delivery. London: Academic Press Limited. 1998; 1:257.
- 21 SUDHAKAR Y, KUOTSU K, *et al.* Buccal bioadhesive drug delivery--a promising option for orally less efficient drugs. *J Control Release*. 2006; 114:15-40.
- 22 THU HE, ZULFAKAR MH, *et al.* Alginate based bilayer hydrocolloid films as potential slow-release modern wound dressing. *Int J Pharm*. 2012; 434:375-383.
- 23 BIRUDARAJ R, MAHALINGAM R, *et al.* Advances in buccal drug delivery. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2005; 22:295-330.
- 24 VAN OSS C. Hydrophobicity of biosurfaces-origin, quantitative determination and interaction energies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 1995; 5:91-110.
- 25 ALHALAWEH A, VILINSKA A, *et al.* Surface thermodynamics of mucoadhesive dry powder formulation of zolmitriptan. *AAPS PharmSciTech*. 2011; 12:1186-1192.
- 26 VAN OSS C, GOOD R, *et al.* The role of van derWaals forces and hydrogen bonds in *Journal of Colloid and Interface Science*. 1986; 111:378-390.
- 27 STRÖM G, FREDRIKSSON M, *et al.* Contact angles, work of adhesion, and interfacial tensions at a dissolving hydrocarbon surface. *Journal of Colloid and Interface Science*. 1987; 119:352-261.
- 28 LEE JW, PARK JH, *et al.* Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. *Journal of Pharmaceutical Science*. 2000; 89:850-866.
- 29 AHUJA A, KHAR RK, *et al.* Mucoadhesive drug delivery system. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1997; 23:489-517.
- 30 PLISZCZAK D, BORDES C, *et al.* Mucoadhesion evaluation of polysaccharide gels for vaginal application by using rheological and indentation measurements. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2012; 92:168-174.

- 31 HAGERSTROM H, PAULSSON M, *et al.* Evaluation of mucoadhesion for two polyelectrolyte gels in simulated physiological conditions using a rheological method. *European Journal Pharmaceutical Science*. 2000; 9:301-309.
- 32 BERNKOP-SCHNURCH A. Mucoadhesive polymers: strategies, achievements and future challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005; 57:1553– 1555.
- 33 BRUSCHI ML, DE FREITAS O. Oral bioadhesive drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2005; 31:293-310.
- 34 FEFELOVA NA, NURKEEVA ZS, *et al.* Mucoadhesive interactions of amphiphilic cationic copolymers based on [2-(methacryloyloxy)ethyl]trimethylammonium chloride. *International Journal of Pharmaceutics*. 2007; 339:25-32.
- 35 HEEMSTRA LB, FINNIN BC, *et al.* The buccal mucosa as an alternative route for the systemic delivery of risperidone. *Journal of Pharmaceutical Science*. 2010; 99:4589-4592.
- 36 LLABOT JM, PALMA SD, *et al.* Design of novel antifungal mucoadhesive films Part I. Pre-formulation studies. *Int J Pharm*. 2007; 330:54-60.
- 37 PEH KK, WONG CF. Polymeric Films as Vehicle for Buccal Delivery: Swelling, Mechanical, and Bioadhesive Properties. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 1999; 2:53-61.
- 38 NAPPINNAI M, CHANDANBALA R, *et al.* Formulation and Evaluation of Nitrendipine Buccal Films *Indian J Pharm Sci*. 2008; 70:631-635.
- 39 PATHER SI, RATHBONE MJ, *et al.* Current status and the future of buccal drug delivery systems. *Expert Opinion Drug Delivery*. 2008; 5:531-542.
- 40 SAHNI J, RAJ S, *et al.* Design and In Vitro Characterization of Buccoadhesive Drug Delivery System of Insulin *Indian J Pharm Sci*. 2008; 70:61-65.

41 SAKATA O, ONISHI H. In vivo absorption study of ritodrine hydrochloride in the buccal administration to rats. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2010.

42 DE ALMEIDA PDEL V, GREGIO AM, *et al.* Saliva composition and functions: a comprehensive review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2008; 9:72-80.

43 EDGAR WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *British Dental Journal*. 1992; 172:305-12.

44 SHOJAEI AH. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 1998; 1:15-30.

45 LEHR CM, BODDE HE, *et al.* A Surface-Energy Analysis of Mucoadhesion .2. Prediction of Mucoadhesive Performance by Spreading Coefficients. *European Journal of Pharmaceutical Science*. 1993; 1:19-30.

46 DIKICIER E, SEN M. Effects of Conformation and Molecular Weight on The Surface Energy and Mucoadhesion Properties of Calcium Alginate Gels. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*. 2011; 34:371-378.

47 DANGI AA, ZALODIYA PB. Formulation and evaluation of carvedilol melt-in-mouth tablet using mucoadhesive polymer and PEG-6-stearate as hydrophilic waxy binder. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2012; 2:183-188.

48 DAVAA E, PARK JS. Formulation parameters influencing the physicochemical characteristics of rosiglitazone-loaded cationic lipid emulsion. *Archives of Pharmacal Research*. 2012; 35:1205-1213.

49 GIBALDI M, PERRIER D. Route of administration and drug disposition. *Drug Metabolism Reviews*. 1974; 3:185-99.

50 ANDREW LF, CHARLIE HWD, *et al.* Absorption and tolerability of fentanyl buccal soluble film (FBSF) in patients with cancer in the presence of oral mucositis. *Journal of Pain Research*. 2011; 4:245-251.

- 51 SHIN SC, BUM JP, *et al.* Enhanced bioavailability by buccal administration of triamcinolone acetonide from the bioadhesive gels in rabbits. *International Journal of Pharmaceutics*. 2000; 209:37-43.
- 52 NICOLAZZO JA, REED BL, *et al.* Enhancing the buccal mucosal uptake and retention of triamcinolone acetonide. *Journal of Controlled Release*. 2005; 105:240-8.
- 53 GREENBLATT DJ. Presystemic extraction: mechanisms and consequences. *Journal of Clinical Pharmacology*. 33:650-6.
- 54 CAMPISI G, PADERNI C, *et al.* Human buccal mucosa as an innovative site of drug delivery. *Current Pharmaceutical Design*. 2010; 16:641-52.
- 55 KANTO J, KLOTZ U. Pharmacokinetic implications for the clinical use of atropine, scopolamine and glycopyrrolate. *Acta Anaesthesiology Scandinavia*. 1988; 32:69-78.
- 56 ALUR HH, JOHNSTON TP, *et al.* Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, in: J. Superbrick, J.C. Boylan (Eds.), *Peptides and Proteins: Buccal Absorption*. 2001; 20.
- 57 GUO JH, COOKLOCK KM. The effects of backing materials and multilayered systems on the characteristics of bioadhesive buccal patches. *Journal of Pharmacy Pharmacology*. 1996; 48:255-7.
- 58 ANDREWS GP, LAVERTY TP, *et al.* Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *European Journal Pharmacy and Biopharmacy*. 2009; 71:505-18.
- 59 HARRIS D, ROBINSON JR. Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity. *Journal of Pharmaceutical Science*. 1992; 81:1-10.
- 60 GUO JH. Investigating the surface properties and bioadhesion of buccal patches. *Journal of Pharmacy Pharmacology*. 1994; 46:647-50.

61 CHATURVEDI M, KUMAR M, *et al.* A review on mucoadhesive polymer used in nasal drug delivery system. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research.* 2011; 2:215-22.

62 LU MYF, REILAND TL. Compositions and method for the sublingual or buccal administration therapeutic agents. U. Patent. 5,487,898 1996.

63 ANDERS R, MERKLE HP. Evaluation of laminated muco-adhesive patches for buccal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics.* 1989; 49:231-240.

64 TACHAPRUTINUN A, PAN-IN P, *et al.* Mucosa-plate for direct evaluation of mucoadhesion of drug carriers. *International Journal of Pharmaceutics.* 2013; 441:801-808.

65 ALMEIDA, N.M.G; LOPES, T.J; CHAUD, M.V. Desenvolvimento de uma formulação de cloridrato de metoclopramida sob a forma de filme hidrogelatinosos. *Brazilian Journal of Pharmacy.* 2012; 93.

3.2. Novel dosage forms to bupropion administration by oral route.

Este artigo é resultado da pesquisa experimental e foi submetido à revista Brazilian Journal of Pharmaceutical Science. As instruções aos autores para publicação nesta revista estão em anexo (Anexo B).

NOVEL DOSAGE FORMS TO BUPROPION ADMINISTRATION BY ORAL ROUTE.

Nilsa Maria Galvão Almeida¹, Renata Lima^{2,3}, Thaís Francine Ribeiro Alves¹, Márcia de Araújo Rebelo¹, Daiane Tenor Lopes⁴, Marco Vinícius Chaud^{1,2*}

1 Laboratório de Biomateriais de Nanotecnologia da Universidade de Sorocaba - Parque Tecnológico de Sorocaba

2 Programa de Pós-Graduação em Processos Tecnológicos e Ambientais da Universidade de Sorocaba

3 Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental da Universidade Federal de São Carlos

4 Setor de Odontologia Especializada - Conjunto Hospitalar de Sorocaba

Autor Correspondente:

Marco Vinicius Chaud (Universidade de Sorocaba)

Rodovia Raposo Tavares, Km 92,5.

CEP: 18023-000

Tel: (15) 21017124

Email: marco.chaud@prof.uniso.br

ABSTRACT

Bupropion is an antidepressant used in the treatment of smoking. Smoking is an important risk factor for the development of chronic diseases. Hydro-gelatinous films are an effective way for pharmaceutical drug delivery via oral. The oral route is an important form of drug delivery especially for those that degrade in the gastrointestinal environment or undergo extensive hepatic metabolism. The objective of this work was the preparation of hydrogelatinous controlled release films for oral administration of bupropion. The films were prepared using ultrapure sodium carboxymethyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose K4M and medium viscosity chitosan. The physico-chemical characteristics of the films were evaluated by scanning, content bupropion, mechanical strength (burst strength, relaxation, resilience and traction) and cytotoxicity electron microscopy. The results show that the films exhibit bilayer bupropion content of 121 mg/film (9cm²) and bupropion modifies the mechanical strength of the films without, however, make the use of this pharmaceutical form. The cytotoxicity studies showed that films' containing the formulations of bupropion did not cause cellular damage. This study showed that bupropion conveyed in the form of hydrogelatinous film can be a useful alternative in the treatment of smoking.

Keywords: Bupropion, Bilayer Films, Drug Delivery, Buccal Administration

RESUMO

A bupropiona é um antidepressivo utilizado no tratamento do tabagismo. O hábito de fumar é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas. Filmes hidrogelatinosos são uma forma farmacêutica eficaz para administração de fármacos via bucal. A via bucal constitui uma importante forma de administração de fármacos especialmente para aqueles que degradam no ambiente gastrointestinal ou que sofrem extenso metabolismo hepático. O objetivo deste trabalho foi a preparação de filmes hidrogelatinosos de liberação controlada para administração bucal de bupropiona. Os filmes foram preparados utilizando carboximetilcelulose sódica ultrapurificada, hidroxipropilmetilcelulose K4M e quitosana de média viscosidade. As características físico-químicas dos filmes foram avaliadas pela microscopia eletrônica de varredura, teor de bupropiona, resistência mecânica (perfuração, relaxação, resiliência e tração) e citotoxicidade. Os resultados mostram que os filmes em bicamada apresentam teor de bupropiona de 121 mg/filme (9cm²) e que a bupropiona modifica a resistência mecânica dos filmes sem, no entanto, inviabilizar o uso desta forma farmacêutica. Os estudos de citotoxicidade mostraram que as formulações dos filmes contendo bupropiona não causaram danos celulares. Este estudo mostrou que a bupropiona veiculada na forma de filme hidrogelatinosos pode ser uma alternativa útil no tratamento do tabagismo.

Palavras-chaves: Bupropiona, Filmes Bicamadas, Liberação de Fármacos, Administração Bucal

INTRODUÇÃO

O hábito de fumar é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (JONAS *et al*, 1992). Aproximadamente 92% dos fumantes são bem informados sobre o efeito prejudicial do hábito de fumar na saúde e que a interrupção deste hábito reduz o risco do aparecimento de doenças crônicas (JONAS *et al*, 1992; JAIN, 2003). Cerca de 70% dos fumantes desejam interromper o hábito de fumar, mas somente 5 a 10% são bem sucedidos. Estudos sobre o uso simultâneo de nicotina e bupropiona tem reportado uma interrupção no hábito de fumar dentro de um período de 6 meses (GOLD *et al*, 2002; JORENBY *et al*, 1999).

A bupropiona (RS-2-(tert-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ona) tem sido prescrita como um antidepressivo (CICARDO *et al*, 1986) e é o primeiro fármaco não-nicotínico usado terapêuticamente contra o tabagismo (PAGANELLI *et al*, 2006). Enquanto a maioria dos antidepressivos inibem seletivamente a reabsorção de serotonina ou a atividade da monoamino oxidase, a bupropiona inibe a reabsorção de dopamina e noradrenalina (ASCHER *et al*, 1995). Dopamina e catecolaminas são as substâncias envolvidas nos sintomas da síndrome de abstinência (ASCHER *et al*, 1995; GOBBI *et al*, 2003). A bupropiona tem efeito menos potente sobre a função cardíaca que os antidepressivos tricíclicos e, comparado a estes, não tem efeito anticolinérgico ou simpatomimético (SOROKO and MAXWELL, 1983).

Bupropiona é indicada para pacientes com idade acima de 18 anos. Este fármaco está disponível no mercado na forma farmacêutica de comprimidos com 150 mg. A dose normalmente recomendada para adultos no início do tratamento é de 150 mg uma vez ao dia e as doses de manutenção são 300 mg duas vezes ao dia. O tempo de tratamento segue critérios médicos (WILKES, 2008).

Embora a efetividade e a segurança da bupropiona tenham sido demonstradas (ROOSE *et al*, 1991; HOLT *et al*, 2005), seu perfil farmacológico, dosagem e administração, efetividade clínica, segurança e tolerabilidade têm sido discutidos, particularmente, quando este fármaco é administrado para fumantes cardiopatas (THOMPSON and RIGOTTI, 2003) ou indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (TONSTAD and JOHNSTON, 2004). PAGANELLI *et al* (2006) demonstraram que em doses comumente usadas em humanos (3 ou 6 mg/Kg), a bupropiona causou hipertensão pulmonar em cães saudáveis.

A absorção de bupropiona no trato gastrointestinal ocorre de forma rápida atingindo pico plasmático em 3 horas. A bupropiona sofre extensa biotransformação hepática por meio de hidroxilação do grupo tert-butila e/ou redução do grupo carbonila. Esta metabolização hepática é mediada pela isoenzima CYP2B6, do citocromo P450. A vida média é de 21 horas e aumenta na insuficiência hepática. Aproximadamente 84% da bupropiona absorvida liga-se às proteínas plasmáticas e a liberação é lenta (REICHERT *et al*, 2008).

A via bucal para administração de fármacos tem sido utilizada para compostos que sofrem extensa metabolização hepática ou que são pouco estáveis no meio gastrointestinal. Embora o metabólito hidroxibupropiona possua potência semelhante à da bupropiona, o composto original é mais eficaz que seu metabólito (HARDMAN, LIMBIRD, 2003; RANG, DALE, 2007).

Os filmes hidrogelatinosos são uma forma farmacêutica eficaz para administração de fármacos por via bucal e apresentam vantagens em relação às outras formas farmacêuticas (SEMALTY *et al*, 2010; NAPPINNAI *et al*, 2008). A administração bucal pode promover tanto uma resposta rápida quanto uma resposta prolongada, através de um processo de erosão lenta e controlada dos hidrogéis com propriedades mucoadesivas e possibilita a administração de fármacos para pacientes com dificuldade de deglutição (NERKAR, GATTANI, 2012; PARK *et al*, 2011; CID *et al*, 2012; GIOVINO *et al*, 2012; WU *et al*, 2012; YUAN *et al*, 2011).

Os filmes mucoadesivos têm sido amplamente estudados para absorção bucal de fármacos e possuem potencial para serem empregados em diversos tratamentos, glipizida (SEMALTY *et al*, 2008) e insulina (SAHNI *et al*, 2008) para diabetes, maleato de enalapril (SEMALTY *et al*, 2010) e nitrendipina (NAPPINNAI *et al*, 2008) para hipertensão e angina pectoris, clotrimazol (SINGH *et al*, 2008) e fluconazol (YEHIA *et al*, 2009) para candidíase oral, salbutamol para asma (SINGH *et al*, 2010).

A obtenção de filmes hidrogelatinosos em bicamadas é uma estratégia que pode promover um pico de concentração máximo sendo atingido em poucos minutos e um efeito prolongado.

O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma forma farmacêutica para veiculação da bupropiona e administração por via bucal. As propriedades mecânicas, o teor de bupropiona e a citotoxicidade das formas farmacêuticas foram avaliadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Todos os insumos utilizados foram de grau farmacêutico de pureza. Carboximetilcelulose sódica altamente purificada (CMC-Na) (CPKelco® - Limeira, Brasil), hidroxipropilmetilcelulose K4M (HPMC K4M) (Methocel K4M – Colorcon® – Cotia, Brasil), quitosana de média viscosidade (QMV) (Sigma-Aldrich® - São Paulo, Brasil), cloridrato de bupropiona (Dipharma Francis S.R.L. – Itália).

Preparação dos hidrogéis

Os hidrogéis foram preparados com 6 diferentes formulações (F), apresentadas na Tabela I. As formulações F1, F3 (A e B) e F4 (A e B) foram preparadas pela dispersão do polímero e dos demais componentes em água purificada. A mistura foi homogeneizada e mantida sob agitação mecânica a 7000 rpm (Ultra Turrax IKA®, modelo T-25D) durante 5 minutos ou até a eliminação dos grumos de polímero. As formulações foram mantidas em repouso a 10 °C durante 24 horas para eliminação espontânea das bolhas de ar. A formulação F2, contendo QMV, foi preparada por dispersão deste polímero em ácido acético 0,1M. A dispersão foi mantida sob agitação orbital durante 48 h a 150 rpm. Nas formulações contendo bupropiona, o fármaco foi previamente dissolvido em água purificada e incorporado ao hidrogel de HPMC K4M (F3A e F4A).

Tabela I – Composição (%) dos componentes utilizados para preparação dos hidrogéis.

Componentes	F1	F2	F3A	F3B	F4A	F4B
Carboximetilcelulose sódica (CMC-Na)	2 %	-	-	-	-	-
Hidroxipropilmetilcelulose K4M (HPMC K4M)	-	-	3,75 %	3,75 %	3,75 %	3,75 %
Quitosana de média viscosidade (QMV)	-	2%	-	-	-	-
Ácido acético 0,1 M	-	50 mL	-	-	-	-
Sorbitol	0,5 %	-	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Propilenoglicol	0,5 %	-	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Óleo de castor hidrogenado	0,5 %	-	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Ciclamato de sódio	0,5 %	-	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Cloreto de sódio	0,5 %	-	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Ácido cítrico	0,5 %	-	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Corante	10 gotas	-	10 gotas	10 gotas	10 gotas	10 gotas
Aromatizante	30 gotas	-	30 gotas	30 gotas	30 gotas	30 gotas
Cloridrato de bupropiona	-	-	9g	-	27g	-
Água purificada	100 mL	-	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL

F= formulação

Os demais componentes das formulações como sorbitol, óleo de castor hidrogenado, ácido cítrico, cloreto de sódio e ciclamato de sódio foram utilizados como edulcorantes. O propilenoglicol foi utilizado como plastificante. As formulações F4A e F4B foram coradas de verde (INS 143) e as formulações F1, F3A e F3B foram coradas de amarelo (INS 110).

Para alcançar as características físico-químicas pretendidas para os filmes hidrogelatinosos as formulações F1, F2 e F3A foram misturadas (Mistura A), respectivamente, nas seguintes proporções 1,5:4,5:15,0 (m/m) para obtenção do hidrogel com fármaco. As formulações F1, F2 e F3B foram misturadas (Mistura B), respectivamente, nas seguintes proporções 1,5:4,5:15,0 (m/m) para obtenção do hidrogel placebo. Após a mistura, os hidrogéis foram mantidos em repouso durante 24 horas (10°C) para a eliminação espontânea das bolhas de ar.

Caracterização dos hidrogéis com e sem bupropiona

Os hidrogéis com e sem bupropiona foram caracterizados pelas medidas de concentração hidrogeniônica (pH) e viscosidade. Para a quantificação do pH (Peagômetro Analyser[®], modelo pH 300, São Paulo - Brasil), foi realizada uma dispersão dos hidrogéis a 10% em água previamente neutralizada. O teste foi realizado em triplicata e as medidas do log do pH foram registradas. Para a determinação da viscosidade, foi utilizado viscosímetro digital (Viscosímetro de Brookfield[®] RDV I Prime - São Paulo, Brasil) com adaptador para pequenas amostras. O “spindle” utilizado nas análises de viscosidade tinha formato coaxial modelo SC4-28 (Brookfield[®] - São Paulo, Brasil). Durante a medida da viscosidade a temperatura foi mantida constante por um sistema de circulação de água aquecida a 25°C (Banho termostático Brookfield TC-550, São Paulo, Brasil).

Preparação dos filmes hidrogelatinosos

A mistura das formulações (Mistura A e Mistura B) foi utilizada para a preparação dos filmes com e sem bupropiona. Os filmes foram obtidos por extensão dos hidrogéis utilizando um extensor de acrílico com 12 cm de comprimento e 3 cm de altura (Figura I), com um volume útil de 30 cm³. Na face inferior do extensor (Figura I) um espaço de 3 mm dá vazão ao hidrogel. A mistura dos hidrogéis foi colocada dentro do extensor e este foi deslocado, a velocidade constante, sobre uma placa de vidro previamente higienizada e desengordurada (Figura II).

Figura I – Fotografia do extensor de acrílico com a face inferior voltada para cima.

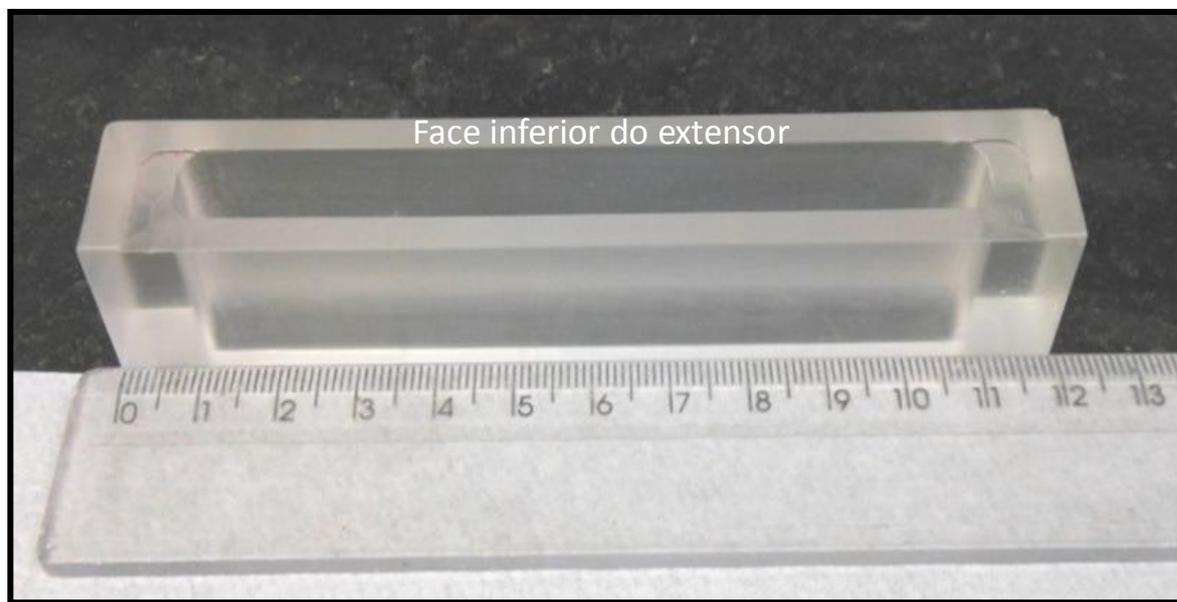
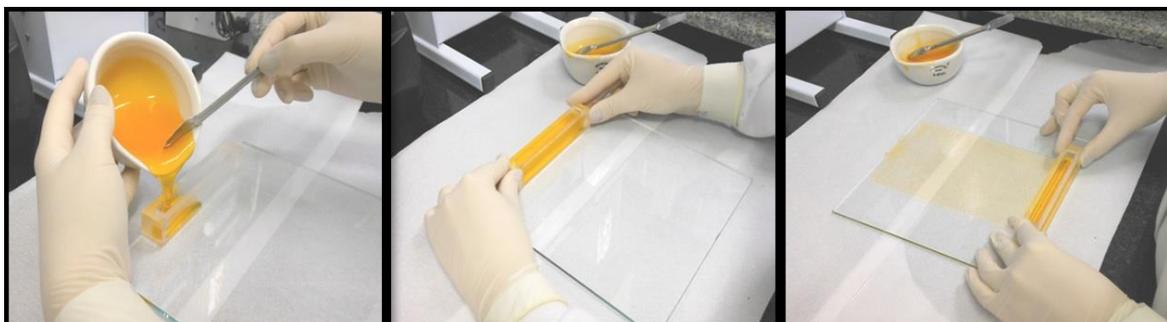


Figura II – Fotografia representando o modo de extensão dos hidrogéis sobre placa de vidro com auxílio do extensor de acrílico.



Após a extensão do hidrogel, a placa foi pesada e mantida à temperatura de 23-25°C, em local seco (60-70 %UR), ao abrigo da luz e protegido contra impurezas do ambiente. Ao alcançar o peso constante, após 3 medidas sucessivas com intervalo de 60 min., os filmes (Filme A – monocamada bupropiona e Filme B – monocamada placebo) foram removidos da placa de vidro e recortados para uma área final de 9 cm². Os filmes foram armazenados em embalagens plastificadas e hermeticamente vedadas (Figura III).

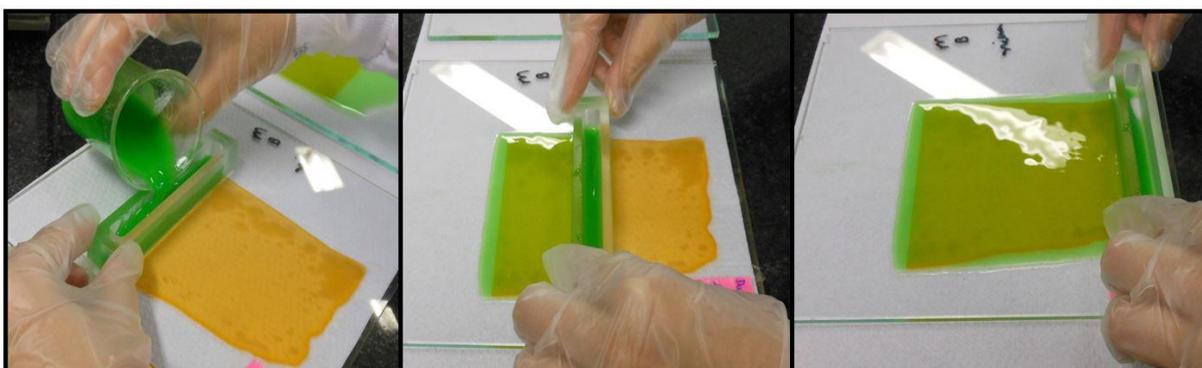
Figura III – Fotografia dos filmes monocamada embalados individualmente.



Preparação do filme em bicamada

Para a preparação do filme em bicamada, a mistura dos hidrogéis (Mistura A e Mistura B) foi estendida sobre a placa de vidro previamente higienizada e desengordurada utilizando extensor com volume de 30 cm³ e espaço para vazão do hidrogel de 3 mm. Esta placa foi mantida à temperatura ambiente 23-25°C, em local seco (60-70 %UR), ao abrigo da luz e protegido contra impurezas do ambiente, até peso constante. Após o filme estar completamente seco, a Formulação 4A (Tabela I) foi estendida sobre o filme A (Figura IV) e a Formulação 4B (Tabela I) foi estendida sobre o filme B (Figura IV), utilizando extensor com volume de 18 cm³ e vazão de 1 mm.

Figura IV – Fotografia representando o modo de extensão da segunda camada sobre o filme com auxílio de extensor de acrílico.



A placa com o filme em bicamada foi mantida à temperatura ambiente 23-25°C, em local seco (60-70 %UR), ao abrigo da luz e protegido contra impurezas do ambiente, até peso constante. O filme em bicamada foi removido da placa de vidro e recortado (9 cm²) para a avaliação das propriedades mecânicas, determinação de pH, teor e citotoxicidade.

Caracterização dos filmes com e sem bupropiona

Para avaliação das propriedades físico-químicas e citotóxicas, os filmes foram previamente selecionados com base no seu aspecto macroscópico, considerando-se a formação de uma película contínua resistente à manipulação manual. Amostras com bolha de ar, variações de espessura superior a 5% ou pequenas incisões na superfície foram descartadas.

Medida do peso e espessura dos filmes bicamada com bupropiona

A pesagem dos filmes foi realizada em balança analítica (OHAUS® modelo DV215CD, São Paulo - Brasil). Os filmes em bicamada com bupropiona foram recortados (9 cm²) e pesados. As medidas de espessura, (Paquímetro aço inox 150 mm, Lee Tools® - São Paulo, Brasil) foram realizadas utilizando paquímetro em 5 pontos, sendo uma em cada extremidade do filme e uma no centro. Os testes de pesagem e espessura foram realizados em triplicata.

Análise do pH dos filmes bicamada com bupropiona

Para a quantificação do pH, o filme foi dissolvido em 10 mL de água purificada previamente neutralizada. O teste foi realizado em triplicata e as medidas do log do pH foram registradas.

Propriedades mecânicas de resistência dos filmes

As propriedades mecânicas dos filmes placebo (monocamada e bicamada) e filmes com bupropiona (monocamada e bicamada) foram avaliadas utilizando texturômetro (TA-TX Plus, Stable Micro Systems Reino Unido – Extralab, Brasil). Para avaliação das propriedades mecânicas (tração, perfuração, relaxação e resiliência) foi utilizado filme livre de bolhas de ar ou imperfeições físicas com área de 9 cm² (3x3 cm). A medida de cada teste foi feita em triplicata. Os parâmetros para

avaliação de cada propriedade mecânica foi ajustado e os parâmetros utilizados em cada teste são apresentados na Tabela II:

Tabela II – Parâmetros utilizados para avaliação das propriedades mecânicas dos filmes.

Propriedades mecânicas de resistência				
Parâmetros	Tração	Perfuração	Resiliência	Relaxação
Aparate	<i>Mini Tensile Grips</i>	<i>Film Support Rigg</i>	<i>Film Support Rigg</i>	<i>Film Support Rigg</i>
	<i>Part Code.</i>	<i>Part Code.</i>	<i>Part Code.</i>	<i>Part Code.</i>
	<i>A/MTG</i>	<i>HDP/FSR</i>	<i>HDP/FSR</i>	<i>HDP/FSR</i>
	<i>Batch n 13101</i>	<i>Batch n 13085</i>	<i>Batch n 13085</i>	<i>Batch n 13085</i>
Test Mode	<i>Tension</i>	<i>Compression</i>	<i>Compression</i>	<i>Compression</i>
Pre-Test Speed	<i>1 mm/s</i>	<i>2 mm/s</i>	<i>1 mm/s</i>	<i>1 mm/s</i>
Test Speed	<i>2 mm/s</i>	<i>1 mm/s</i>	<i>0.5 mm/s</i>	<i>0.5 mm/s</i>
Post-Test Speed	<i>10 mm/s</i>	<i>10 mm/s</i>	<i>0.5 mm/s</i>	<i>10 mm/s</i>
Target Mode: Distance	<i>Distance</i>	<i>Distance</i>	<i>Distance</i>	<i>Distance</i>
	<i>10 mm</i>	<i>5 mm</i>	<i>2 mm</i>	<i>2 mm</i>
Trigger Type	<i>Auto</i>	<i>Auto</i>	<i>Auto</i>	<i>Auto</i>
Trigger Force	<i>5g</i>	<i>5g</i>	<i>5g</i>	<i>5g</i>

Para avaliar a resistência à tração, as extremidades dos filmes foram fixadas por presilhas (*Mini Tensile Grips*), cujas braçadeiras foram posicionadas a uma distância de 3 cm uma da outra. As faces internas das presilhas foram recobertas com fita de papel plastificado para minimizar o efeito dos sulcos das presilhas sobre a resistência dos filmes.

Para avaliar a resistência à perfuração, resiliência e relaxação do filme foi utilizado um dispositivo composto de um corpo de prova esférico com 0,25 mm de diâmetro. O filme foi colocado entre duas placas perfuradas, as quais foram firmemente fixadas à plataforma do equipamento. No teste de perfuração, a força de resistência à compressão foi registrada quando o filme se rompeu. No teste de resiliência a porcentagem de resiliência foi calculada pelo software do equipamento.

No teste de relaxação a porcentagem de força retida foi calculada pelo software do equipamento.

Morfologia dos filmes hidrogelatinosos

A avaliação morfológica dos filmes foi realizada pela observação macroscópica e por microscopia eletrônica de varredura (MEV).

Os filmes placebo (monocamada e bicamada) e com bupropiona (monocamada e bicamada) foram previamente avaliados macroscopicamente. A formulação sem bupropiona foi avaliada macroscopicamente e por MEV.

Na análise macroscópica foram avaliados os seguintes parâmetros: aspecto físico, coloração, formação de cristais, facilidade de remoção da placa de vidro, textura, facilidade e adequação para manipulação manual. Os resultados foram registrados por sinais gráficos usando os símbolos (+) para positivo e (-) para negativo.

A MEV foi realizada para observação das superfícies superior, inferior e lateral dos filmes placebo bicamada. A superfície lateral foi visualizada após corte transversal do filme. As imagens foram capturadas em MEV (modelo 6390LV – Jeol USA, Inc.). As amostras do filme foram fixadas sobre uma das faces de uma fita adesiva do tipo dupla face, a qual foi fixada pela face oposta a um suporte de alumínio. O suporte, contendo o filme, foi recoberto com íons de ouro. A fixação da cobertura de íons de ouro foi realizada no vácuo, por condutividade elétrica (3 mA) durante 3 min. O recobrimento do filme ficou com espessura final de ~150 Angstrom.

Curva analítica da bupropiona

A curva analítica foi obtida a partir de soluções aquosas de bupropiona nas concentrações de 20, 60, 100, 140, 180 µg/mL. A concentração de bupropiona nas soluções foi determinada por espectroscopia UV (espectrofotômetro UV/Vis FEMTO 800XI, São Paulo, Brasil) no comprimento de onda (λ) de 252 nm (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). A média das absorbâncias (n=3) para cada concentração foi calculada e utilizada para avaliação da linearidade e obtenção da equação da reta.

Avaliação do teor de bupropiona no filme em bicamada

O teor de cloridrato de bupropiona nos filmes foi obtido matematicamente usando a equação da reta, após determinação da concentração de bupropiona por

espectrofotometria UV ($\lambda = 252 \text{ nm}$). Resumidamente, uma amostra do filme (9cm^2) foi dissolvida em água purificada para uma concentração teórica de $83 \mu\text{g/mL}$ de bupropiona. Os filmes foram escolhidos aleatoriamente e os testes foram realizados em triplicata (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Análise Tali – viabilidade celular

Para análise da viabilidade celular (Tali), foram utilizadas células de linfoblastos humanos/medula óssea (linhagem celular K-562). As células foram descongeladas e colocadas em garrafas de cultura contendo meio sintético complexo (RPMI 1640), suplementado com 10% de soro fetal bovino, necessário para replicação. Após 24 horas as células foram transferidas para placas de cultura celular com 6 poços com 1.10^5 células/mL. Os filmes (monocamada placebo, bicamada placebo, monocamada com bupropiona, bicamada com bupropiona) foram recortados e colocados em contato com as células, um dos poços ficou sem o filme (controle negativo). Os testes de viabilidade celular foram realizados 6 e 24 horas após o início da exposição. Para análise utilizando o Tali® *image-based cytometry*, uma amostra de $150 \mu\text{L}$ foi centrifugada durante 5 min a 1500 rpm, o material sobrenadante foi descartado e o resíduo da precipitação foi tratado com o Tali® *apoptosis kit*. Para efetuar-se a leitura no equipamento de citometria de imagem, $25 \mu\text{L}$ do resíduo tratado foram dispensados em lâminas específicas e a viabilidade celular foi avaliada através de fluorescência verde/vermelho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Preparação dos hidrogéis

Na preparação dos hidrogéis, o tempo de repouso de 24 h (10°C) foi crítico para a eliminação das bolhas de ar formadas durante a hidratação dos polímeros e mistura das formulações, obtendo-se assim um hidrogel totalmente livre de bolhas.

Caracterização dos hidrogéis com e sem bupropiona

Os resultados de pH e viscosidade dos hidrogéis são apresentados como média \pm desvio padrão (n=3) na Tabela III.

Tabela III - Média (\pm Desvio Padrão) dos valores de pH e viscosidade dos hidrogéis.

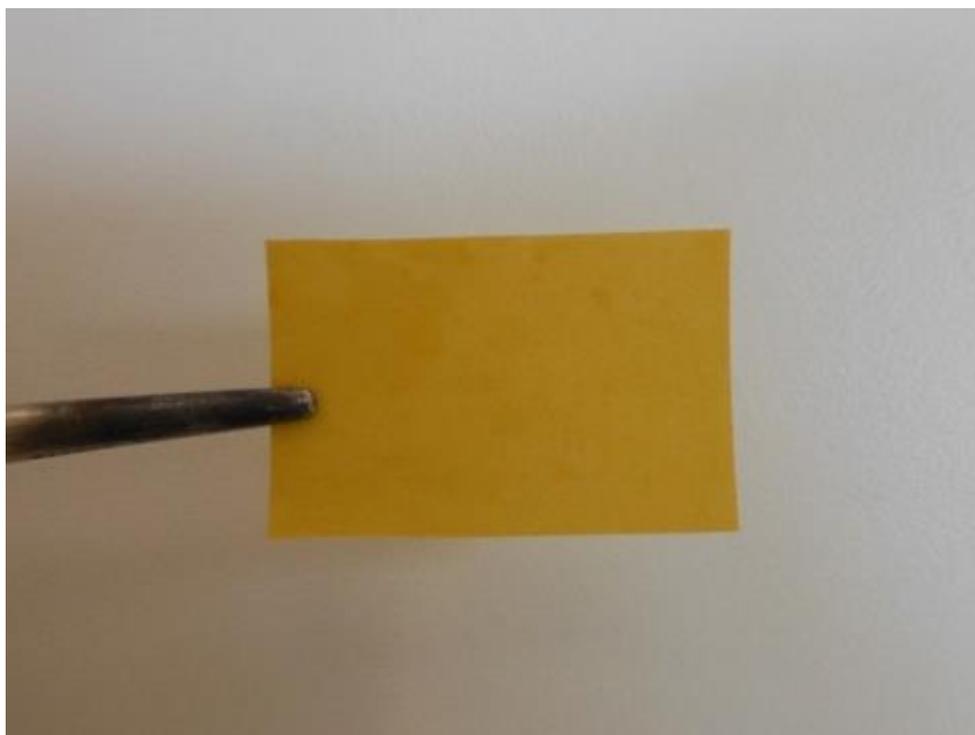
	pH	Viscosidade (cP)
Formulação 1	4,24 \pm 0,02	6833 \pm 0042
Formulação 2	4,18 \pm 0,19	2210 \pm 0084
Formulação 3A	2,92 \pm 0,10	6225 \pm 0169
Formulação 3B	2,78 \pm 0,05	7175 \pm 0074
Formulação 4A	2,55 \pm 0,12	6850 \pm 0183
Formulação 4B	2,78 \pm 0,07	7175 \pm 0046
Mistura A (F1, F2 e F3A)	3,75 \pm 0,09	6600 \pm 0130
Mistura B (F1, F2 e F3B)	3,56 \pm 0,15	7725 \pm 0042

O pH ácido dos hidrogéis é correspondente ao número de grupos carboxílicos presentes nos polímeros. Embora a bupropiona seja um sal de ácido fraco, pode ocorrer uma interação química durante a preparação do hidrogel neutralizando parte da concentração hidrogeniônica proveniente dos polímeros (F3A e F3B). Quando a concentração de bupropiona foi de 27% (F4A), prevaleceu a somatória da concentração hidrogeniônica proveniente do fármaco. As formulações contendo bupropiona (F3A, F4A e Mistura A) reduzem a viscosidade das formulações, provavelmente devido à sua interação nos pontos de reticulação do polímero, reduzindo o número de ligações de hidrogênio.

Preparação e caracterização dos filmes hidrogelatinosos

A técnica utilizada para a obtenção dos filmes hidrogelatinosos utilizando extensores de acrílico sobre placa de vidro foi adequada para a obtenção de filmes bicamada com características físicas e aspecto homogêneo (Figura V). O peso médio e a espessura dos filmes bicamadas com área de 9 cm² foi, respectivamente, 236,25 mg ± 0,08 mg e 0,5 mm ± 0,05 mm.

Figura V – Foto da face apical do filme em bicamada corado.



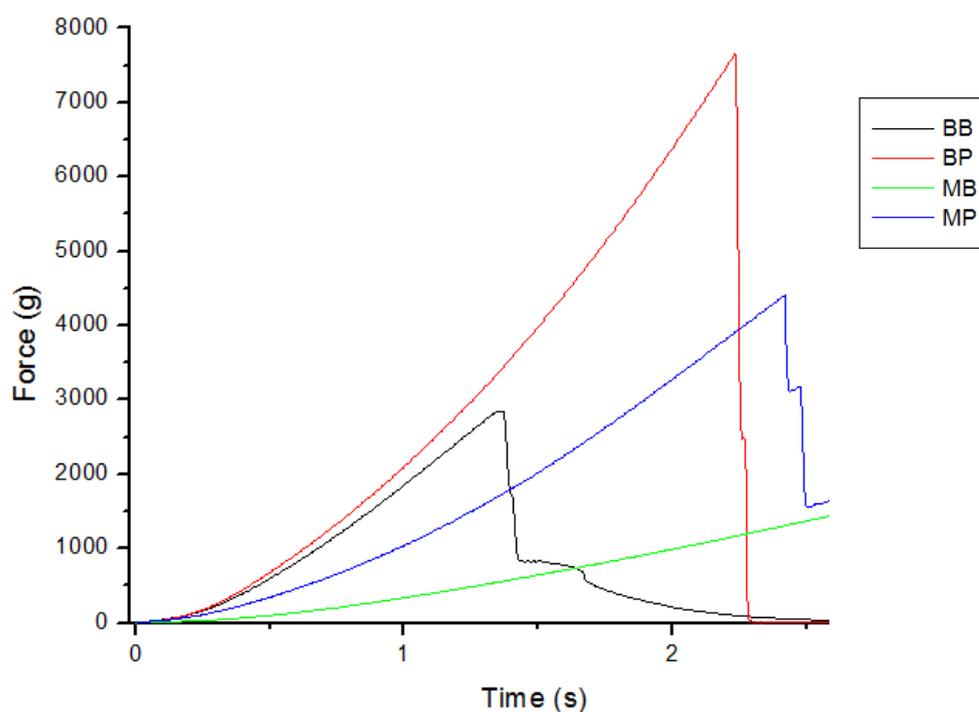
Propriedades mecânicas de resistência dos filmes em bicamada

Os resultados do teste de resistência mecânica dos filmes monocamada (Mistura A ou Mistura B) e bicamadas (Mistura A + F4A e Mistura B + F4B) são apresentados na Tabela IV e representados nas Figuras VI, VII, VIII e IX. Os testes de perfuração, relaxação e resiliência medem a capacidade de resistência dos filmes à compressão, enquanto que o teste de tração mede a capacidade de resistência dos filmes à elongação.

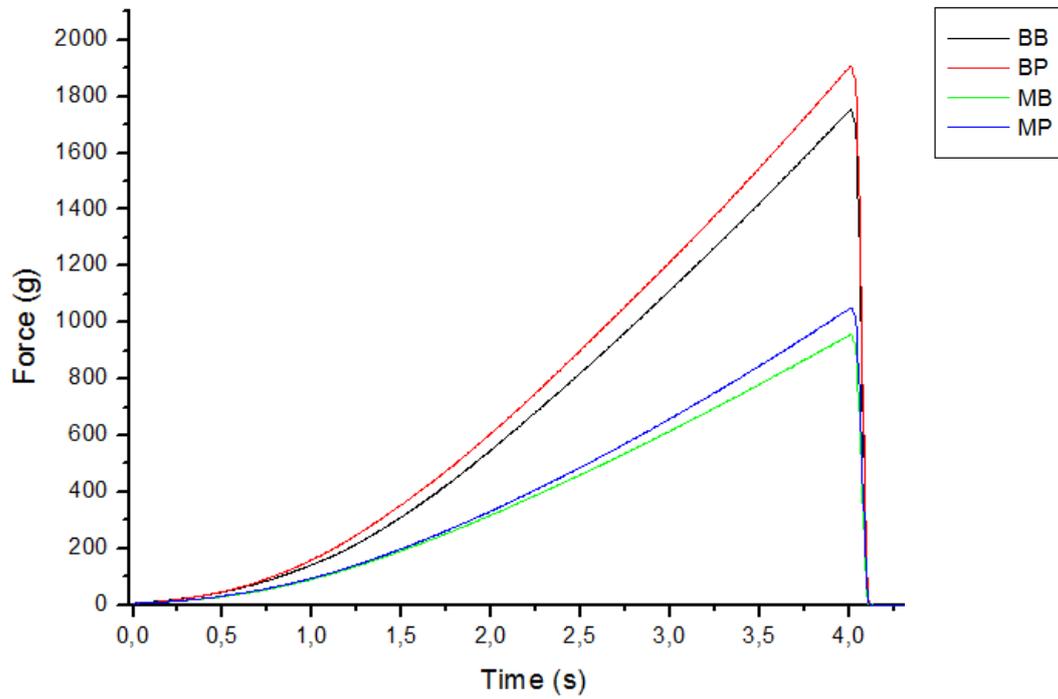
Tabela IV – Média (\pm Desvio Padrão) dos resultados dos testes de resistência mecânica realizados no texturômetro utilizando filmes bicamadas (com e sem bupropiona) e monocamada (com e sem bupropiona).

Filmes	Perfuração (Kg s ⁻¹)	Relaxação (Kg s ⁻¹)	Resiliência (Kg s ⁻¹)	Tração (Kg s ⁻¹)
Mistura A + F4A	2,878 \pm 0,215	1,757 \pm 0,023	1,740 \pm 0,106	4,992 \pm 0,072
Mistura B + F4B	7,720 \pm 0,422	1,910 \pm 0,015	1,456 \pm 0,076	4,142 \pm 0,212
Mistura A	1,698 \pm 0,179	0,958 \pm 0,108	0,878 \pm 0,049	2,348 \pm 0,319
Mistura B	4,722 \pm 0,624	1,053 \pm 0,097	0,894 \pm 0,022	2,360 \pm 1,639

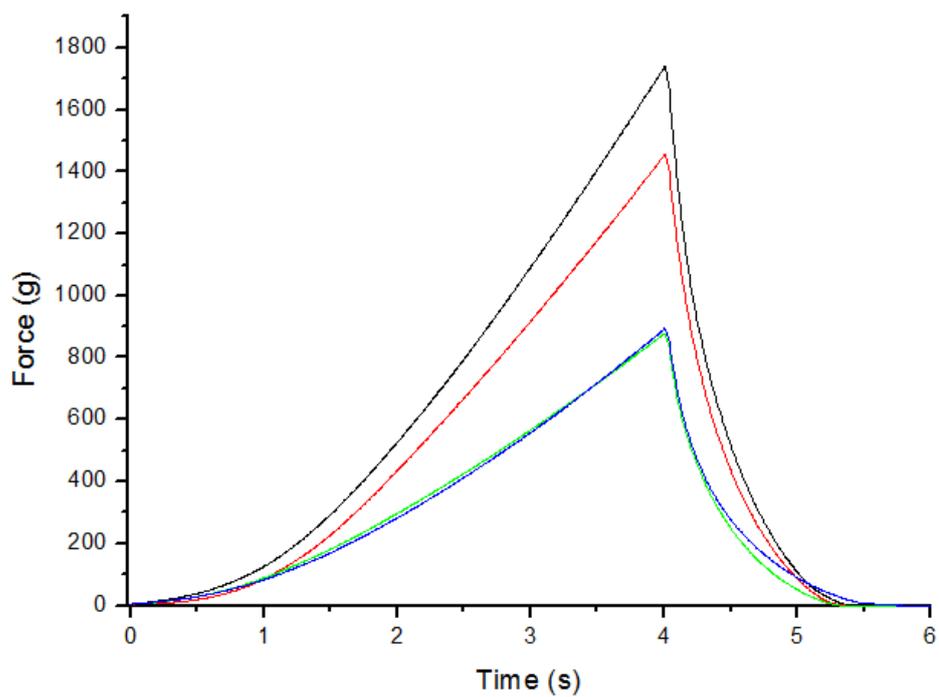
Figura VI – Perfuração



BB = bicamada com bupropiona; BP = bicamada placebo; MB = monocamada com bupropiona; MP = monocamada placebo

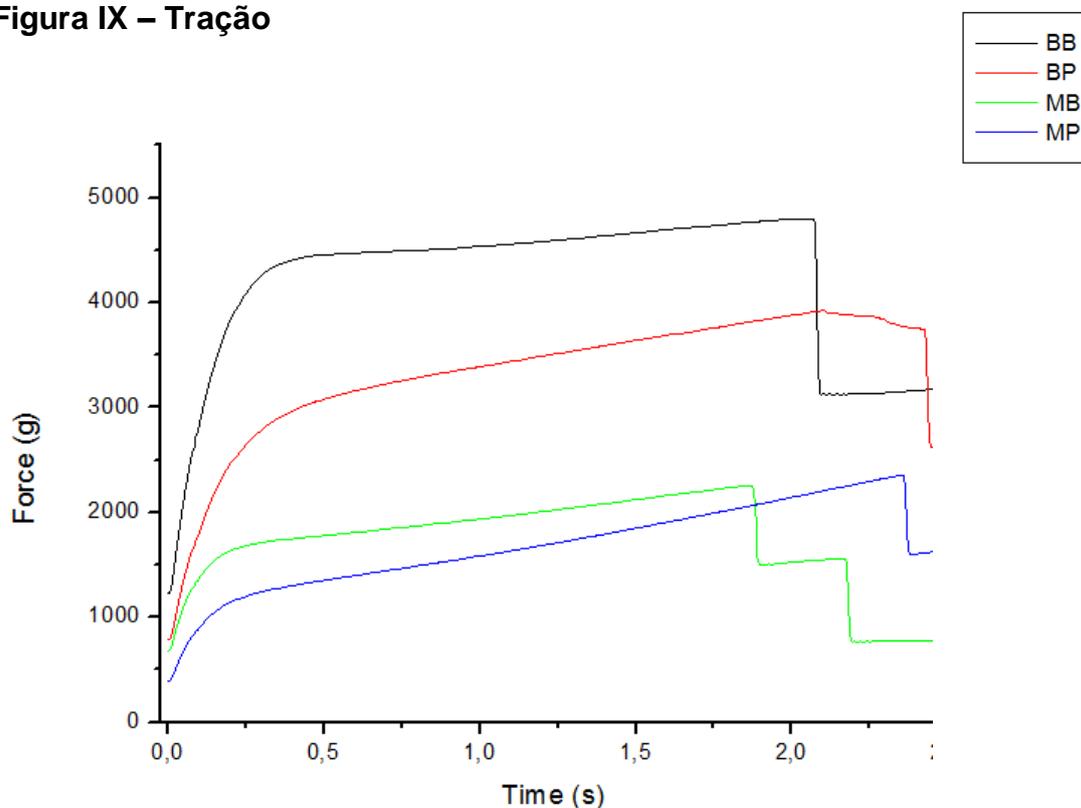
Figura VII – Relaxação

BB = bicamada com bupropiona; BP = bicamada placebo; MB = monacamada com bupropiona; MP = monacamada placebo

Figura VIII – Resiliência

BB = bicamada com bupropiona; BP = bicamada placebo; MB = monacamada com bupropiona; MP = monacamada placebo

Figura IX – Tração



BB = bicamada com bupropiona; BP = bicamada placebo; MB = monocamada com bupropiona; MP = monocamada placebo

O teste de perfuração (Figura VI) mede a resistência à compressão em função do tempo. Os resultados mostram como era esperado, que os filmes em bicamada são mecanicamente mais resistentes que os filmes em monocamada. No entanto, na presença de bupropiona, a resistência mecânica dos filmes bicamada ou monocamada foram reduzidas. A presença da bupropiona na forma cristalina ou amorfa dispersa na matriz dos filmes poliméricos diminuiu a reticulação dos polímeros influenciando negativamente na resistência mecânica. Nos filmes contendo bupropiona a resistência à perfuração para os filmes em bicamada ou monocamada reduziu, respectivamente, em 62,72% e 64,04%, a resistência dos filmes bicamada é 69,49% maior que os filmes em monocamada. Na ausência de bupropiona, os filmes em bicamada foram 63,04% mais resistentes que os filmes em monocamada.

Entre as propriedades mecânicas dos filmes poliméricos, a relaxação mecânica é a menos estudada. As curvas de relaxação (Figura VII) representam as propriedades viscoelásticas dos filmes, para fornecer informações diretamente

relacionadas entre a com a conformação das macromoléculas e o fenômeno de relaxação molecular (FERRY, 1980, CHANDRA e SOBRAL, 2000)

Os resultados apresentados na Figura VII mostram uma diferença na presença entre os filmes bicamada e monocamada. A força necessária para alterar a conformação das macromoléculas nos filme em bicamada é aproximadamente 55% maior que nos filmes em monocamada. Contudo a diferença entre os filmes monocamada e bicamada contendo bupropiona ou não bupropiona é de apenas 10%. Na figura VII, a curva ascendente é obtida como resultado da deformação constante. A partir do tempo 4s pode se observar que a força aplicada não foi suficiente para manutenção da deformação. Este comportamento é característico de material viscoelástico.

A resiliência é a propriedade de alguns materiais de acumular energia quando submetido a um estresse sem ocorrer ruptura. De forma geral é a capacidade que o material tem em absorver energia quando é deformado elasticamente, podendo ou não haver uma deformação residual causada pela histerese do material (COWIE, 2007). A Figura VIII mostra que os filmes em bicamada suportam uma deformação elástica maior que os filmes em monocamada. Na ausência de bupropiona a deformação elástica dos filmes em bicamada é 61,4% maior que nos filmes monocamada. Na presença de bupropiona a deformação elástica dos filmes em bicamada é 50,46% maior que nos filmes monocamada. Nos filmes bicamada contendo bupropiona a deformação elástica dos filmes é 26,32% maior que nos filmes bicamada sem bupropiona. Para os filmes monocamada contendo ou não bupropiona a deformação elástica é praticamente igual ($0,894 \text{ Kg S}^{-1} \text{ MP}$ e $0,878 \text{ Kg s}^{-1}$).

Acima de certa tensão, os materiais começam a se deformar elasticamente, ou seja, ocorrem deformações permanentes. O ponto no qual estas deformações permanentes começam a se tornar significativas é chamado de limite de escoamento ou limite de cedência. A magnitude dos limites de escoamento é a medida da resistência do material à deformação plástica. Durante a deformação plástica, a tensão necessária para continuar a deformar um material aumenta até um ponto máximo, chamado de limite de resistência à tração. Isto corresponde à maior tensão que o material pode resistir, se esta tensão for aplicada e mantida o resultado será ruptura ou fratura (limite de ruptura). A Figura IX mostra, comparativamente, a resistência mecânica à ruptura dos filmes bicamada e monocamada com e sem

bupropiona. Os filmes em bicamada apresentam como é esperado, maior resistência à tensão de ruptura que os filmes em monocamada. A presença da bupropiona nos filmes em bicamada diminui a resistência à ruptura em 17,03%. Nos filmes monocamada, a tensão de escoamento dos filmes com bupropiona é maior do que nos filmes sem bupropiona. No entanto, a tensão de ruptura nos filmes com bupropiona é menor que 1% (0,51%) quando comparado com os filmes monocamada sem bupropiona. Os resultados obtidos para tração apresentam limite de escoamento bem definido o que é característico de materiais dúcteis. A maleabilidade e a flexibilidade é uma característica desejável para os filmes, uma vez que os mesmos são destinados à aplicação na cavidade oral, especialmente no palato duro.

Morfologia dos filmes hidrogelatinosos bicamada placebo

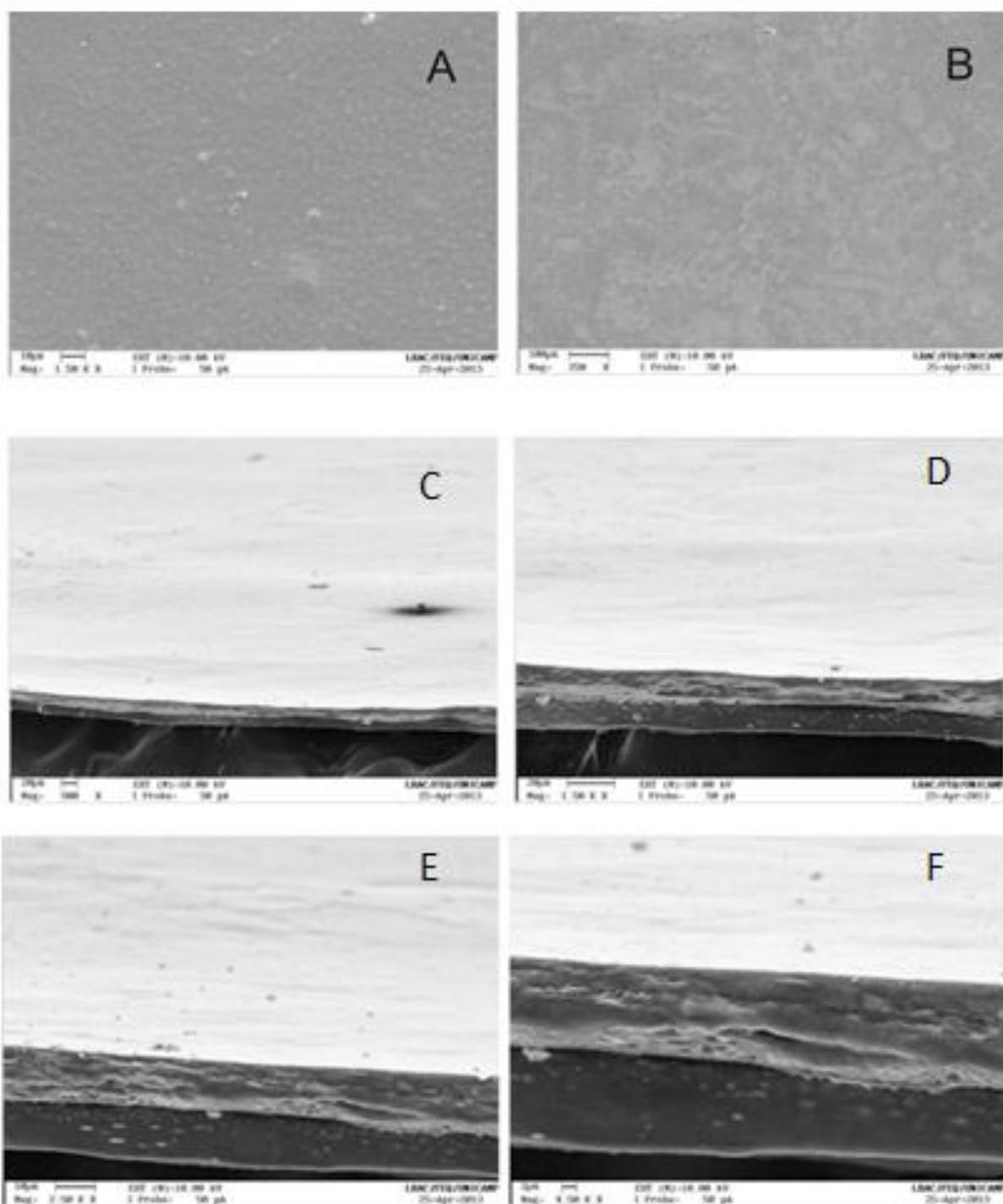
A Figura X representa o resultado do estudo de microscopia eletrônica de varredura. As imagens foram selecionadas para mostrar a morfologia do filme em bicamada placebo. Face apical (MA), painel A; Face Basal (F4A) painel B. Os painéis de C a F mostram a face lateral do filme em diferentes ampliações, respectivamente: 500, 1500, 2500 e 4500 vezes.

A superfície apical do filme (MA), painel A, é depositada sobre a superfície da placa de vidro. A porosidade do vidro deixa a superfície do filme mais áspera ao toque manual. A superfície basal do filme (F4A), painel B, apresenta superfície lisa e manchada, as manchas não são visíveis macroscopicamente, talvez devido à mistura dos polímeros (CMC:HPMCK4M:QT).

Nas imagens dos cortes transversais (C-F) a divisão entre as camadas é perfeitamente visível. A posição da imagem é a forma como o filme será colocado na cavidade oral. A parte superior, mais clara, contendo a mistura de polímeros (MA) ficará aderida ao epitélio do palato e a parte inferior (F4A) deverá sofrer um rápido processo de erosão e lixiviação, permitindo uma liberação mais rápida do fármaco contido nesta fase.

As imagens obtidas através de MEV confirmam as características observadas macroscopicamente, confirmando o objetivo de obter filmes em bicamada. Desta forma, os dispositivos orais na forma de filmes bicamada poderão ser testados para veiculação de fármacos.

Figura 10 - Imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura da face superior do filme (painel A), face inferior do filme (painel B) e cortes transversais em diferentes ampliações (C=500, D=1500, E=2500e F=4500).



Avaliação do teor de bupropiona no filme em bicamada

A determinação do teor de bupropiona no filme bicamada foi calculada a partir da equação da reta (Tabela V). A Figura XI apresenta a curva de calibração obtida por espectroscopia UV (λ 252 nm). Os resultados apresentados mostram que há uma correlação linear ($R^2=0,9999$) entre a absorvância em 252 nm e a concentração de bupropiona na faixa entre 20 e 180 $\mu\text{g/mL}$. O teor de bupropiona encontrado em cada filme (9cm^2) foi de $121\text{ mg} \pm 3\text{ mg}$ que corresponde à 80,67% do teor esperado (150mg/filme).

Figura XI – Curva analítica construída a partir de valores de absorvância das amostras analisadas. (n=3)

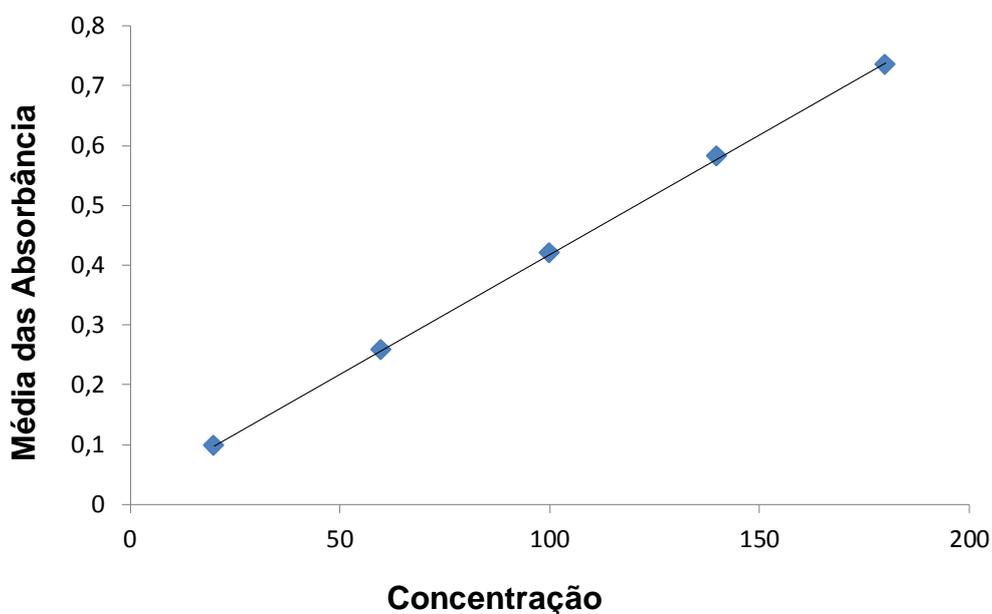


Tabela 5 – Parâmetros analíticos da curva de calibração.

Parâmetros	Valores
Ângulo de inclinação em relação ao eixo X	0,004
Ponto de intersecção com o eixo Y	0,0181
Coefficiente de linearidade (R^2)	0,9999
Equação da reta	$y = 0,004x + 0,0181$

Análise Tali – viabilidade celular

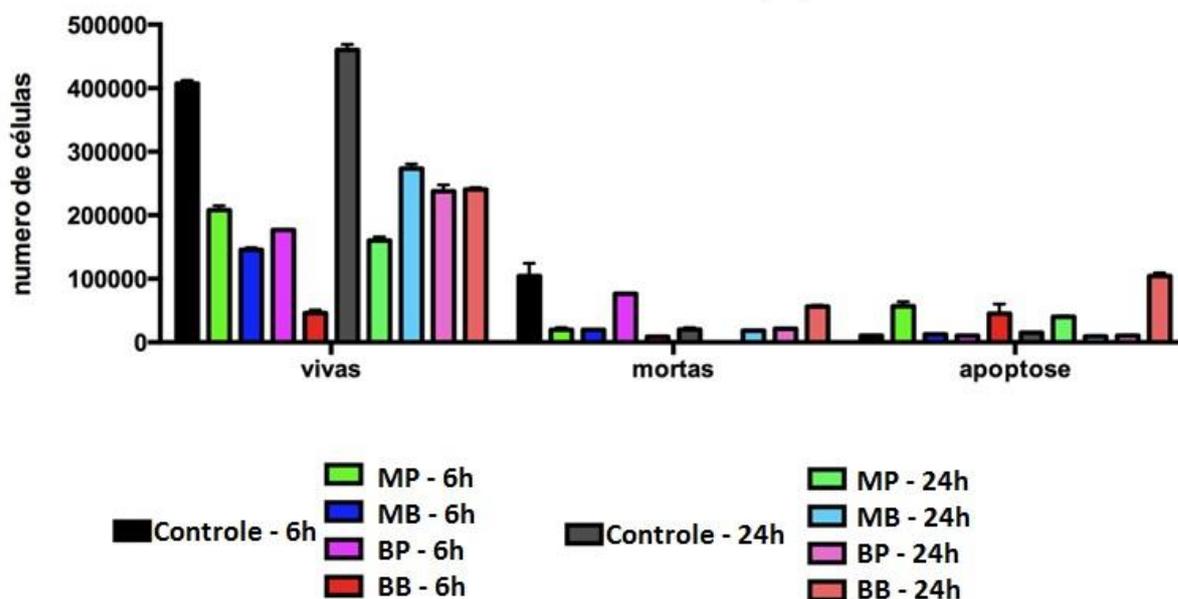
Os resultados das porcentagens de células vivas, mortas e em apoptose (Figura XII) mostraram 6h após o início da exposição houve uma ligeira queda na viabilidade das células K-562. Considerando que o número total de células incubadas é a soma das células vivas mais as células mortas mais àquelas que sofreram apoptose, a viabilidade celular alcançou índices de 79% para o controle e 76%, 81%, 67% e 47%, respectivamente para as culturas celulares contendo filmes monocamada placebo (MP), monocamada com bupropiona (MB), bicamada placebo (BP) e bicamada com bupropiona (BB). Paralelamente, no tempo de 6h (Figura XII) o índice de morte celular para o controle foi de 20% e 7%, 11%, 30% e 10% respectivamente para as culturas celulares contendo filmes monocamada placebo (MP), monocamada com bupropiona (MB), bicamada placebo (BP) e bicamada com bupropiona (BB).

Um menor índice de morte celular, no início do tratamento experimental, é esperado devido à adaptação das células as novas condições do teste. Neste estudo, o índice de morte celular para MP, MB e BB foi inferior ao controle. Para os filmes em bicamada com bupropiona (BB), o índice de morte celular no tempo de 6h foi inferior ao encontrado para o controle e para as demais formulações. Os resultados obtidos mostram que até 150 mg de bupropiona nos filmes (BB) induzem a morte celular menor que nas demais formulações.

Na avaliação após 24h do início do tratamento houve um aumento do índice de viabilidade celular e uma queda no percentual de morte e de apoptose celular (Figura XII). Os resultados mostram uma recuperação da vitalidade celular quando comparados com as 6h iniciais. Diante deste resultado podemos afirmar que a concentração de polímeros no filme em monocamada e bicamada não influenciam no comportamento das células. No estudo de 24h, o índice de viabilidade celular da amostra MP não pode ser explicado, uma vez que a ocorrência de morte celular foi bastante reduzida (Figura XII).

Na Figura XII, o índice de morte celular mostra que houve apenas uma diferença entre o controle e as amostras. No entanto o índice de morte celular da amostra BCB, após 24h foi aproximadamente 2 vezes maior que o controle e as amostras BP e MB. Neste período de 24h não foi detectado morte celular para a amostra MP.

Figura XII – Resultados obtidos por citometria de imagem após tratamentos de 6, 24 horas.

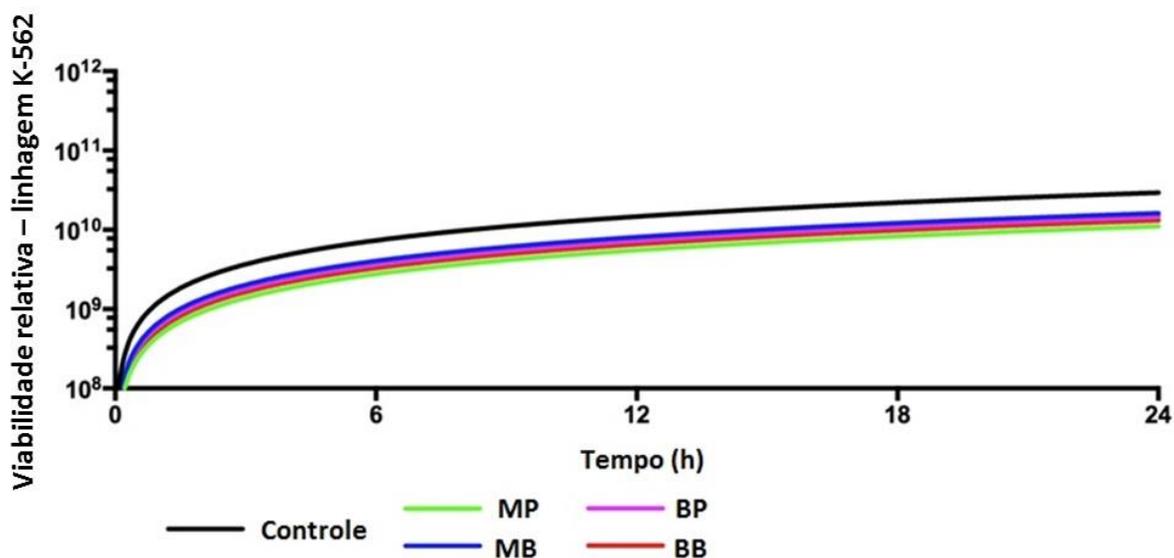


Analisando o índice de apoptose celular, os resultados encontrados para as amostras MB e BP foram semelhantes ao controle. No entanto a apoptose para as amostras MP e BB foram de 3 a 4 vezes maior que as demais amostras, durante as 6 primeiras horas. Após 24h, o índice de apoptose celular para a amostra BB, aumentou em relação às demais. O índice de apoptose celular permaneceu constante para todas as amostras, exceto BB. Destes resultados, deduz-se que a presença de bupropiona, na concentração de 27%, aumenta o índice de apoptose celular.

Os resultados encontrados para os filmes sem adição de bupropiona (MP e BP) não podem ser explicados pela concentração residual dos polímeros no meio de cultura de células, uma vez que a massa de polímeros no filme monocamada placebo (MP) é 10% menor que na bicamada placebo (BP). Deste resultado é possível concluir que o aumento da concentração de polímeros aumenta a vitalidade celular e reduz a apoptose.

A Figura XIII representa o resultado da análise de viabilidade celular em função do tempo. Neste caso, considerando o número de células, podemos afirmar que elas apresentam um crescimento constante com perfil equivalente ao controle.

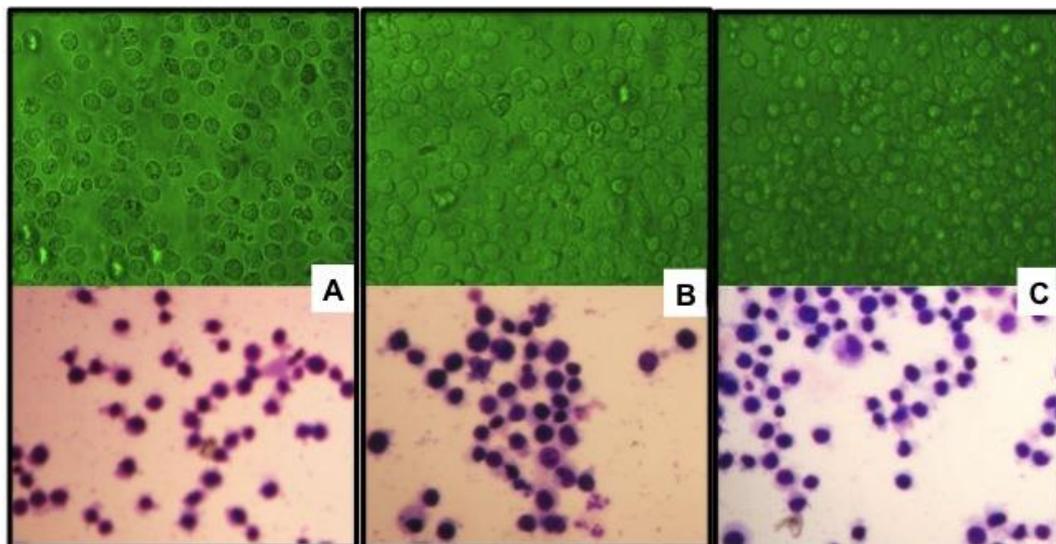
Figura XIII – Viabilidade celular em relação ao tempo nos diferentes tratamentos.



Uma vez observado que o índice de morte celular foi superior nos experimentos contendo fármaco, ao comparar o índice de morte com o índice de viabilidade celular em relação ao tempo de exposição, é possível sugerir que existe um estímulo à divisão celular. Embora, exista um maior índice de morte celular na presença do fármaco, estes ainda permanecem com maior número de células/mL em relação aos respectivos controles (MP x MB e BP x BB).

Ao final do tratamento de 24h foi realizada a análise da morfologia celular. Os resultados observados na Figura XIV mostram que não houve diferenças morfológicas entre o controle e BP e BB. Neste estudo, as células mostraram-se morfológicamente semelhantes, inclusive com presença de divisões celulares que indicam que as mesmas estavam dentro do processo normal de divisão.

Figura XIV – Imagens dos tratamentos realizados em células k-562. Acima células vivas em 24h de tratamentos e abaixo células fixadas e coradas com Giemsa após a finalização do teste. Em A o controle, em B filme bicamada placebo e em C filme bicamada com bupropiona.



Os resultados encontrados neste estudo de citotoxicidade mostram que as formulações dos filmes contendo bupropiona tanto em monocamada como em bicamada são seguros para administração bucal, uma vez que não causam prejuízos celulares.

CONCLUSÃO

A forma farmacêutica de filmes hidrogelatinosos para administração bucal é de baixo custo de produção e controle, pode ser facilmente transportada pelo usuário, a administração é cômoda e pode ser uma alternativa útil para melhorar a adesão ao tratamento do tabagismo. O pH da formulação é adequado para administração bucal, a viscosidade é compatível com a técnica de preparação utilizada. A técnica de extensão dos hidrogéis para obtenção dos filmes por secagem mostrou-se prática, reprodutível e escalonável. As características macroscópicas dos filmes são satisfatórias tanto no aspecto físico como sensorial (tato e visual). As propriedades mecânicas mostram que o filme pode ser facilmente manipulado para corte e envasamento. Os testes de citotoxicidade *in vitro* mostram que o produto é biologicamente seguro. Assim, a forma farmacêutica de filme hidrogelatinoso para administração bucal é uma alternativa, potencialmente viável, para estudos *in vivo* e futuras avaliações no tratamento do tabagismo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a CAPES-PROSUP pela bolsa de estudos e à FAPESP pelo auxílio financeiro Projeto 2011/212195.

REFERÊNCIAS

- ASCHER, J.A., COLE, J.O., COLIN, J.N., FEIGNER, J.P., FERRIS, R.M., FIBIGER, H.C., et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. **J. Clin. Psychiatry**, v.56, p.395–401, 1995.
- CICARDO, V.H., MASTRONARDI, I.O., RONDINA, D.C., AND CARBONE, S.E. Bupropion. Effects on cerebral mono-amines in rat and on blood pressure in dog. **Gen. Pharmacol.**, v. 17, p.711–714, 1986.
- CID, Y. P.; PEDRAZZI, V.; DE SOUSA, V. P.; PIERRE, M. B. In vitro characterization of chitosan gels for buccal delivery of celecoxib: influence of a penetration enhancer. **AAPS PharmSciTech.**, United States, v.13, n.1, p.101-111, 2012.
- CHANDRA, P.; SOBRAL, P.J. DO A. Calculation of viscoelastic properties of edible films: application of three models. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.20, p.250-256, 2000.
- COWIE, J. M. G. **Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials**. 3.ed. London: Black Academic, 2007
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5 ed. São Paulo: Atheneu, v.2, 2010.
- FERRY JOHN D. **Viscoelastic Properties of Polymers**. Cacham: Lavoisier. 3rd Ed, 642p, 1980.
- GIOVINO, C.; AYENSU, I.; TETTEH, J.; BOATENG, J. S. Development and characterisation of chitosan films impregnated with insulin loaded PEG-b-PLA nanoparticles (NPs): A potential approach for buccal delivery of macromolecules. **Int J Pharm.**, Netherlands, v.428, n.1-2, p.143-151, 2012. 2012.
- GOBBI, G., SLATER, S., BOUCHER, N., DEBONNEL, G., BLIER, P. Neurochemical and psychotropic effects of bupropion in healthy male subjects. **J. Clin.Psychopharmacol.** v.23, p. 233–239, 2003.
- GOLD, P.B., RUBEY, R.N., AND HARVEY, R.T. Naturalistic, self-assignment comparative trial of bupropion SR, a nicotine patch, or both for smoking cessation treatment in primary care. **Am. J. Addict.** V.11, p.315–331, 2002.
- HARDMAN, J, G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman & Gilman**, As bases farmacológicas da terapêutica. 10. Ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.
- HOLT, S., TIMU-PARATA, C., RYDER-LEWIS, S., WEATHERALL, M., BEASLEY, R. Efficacy of bupropion in the indigenous Maori population in New Zealand. **Thorax**. V.60, p.120-3, 2005.

JAIN A. Treating nicotine addiction. **British Medical Association**. v.13 p.327, 2003

JONAS, M.A., OATES, J.A., OCKENE, J.K., AND HENNEKENS, C.H. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. **Circulation** v.86, p.1664–1669, 1992.

JOENBY, D.E., LEISCHOW, S.J., NIDES, M.A., et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. **N. Engl. J. Med.** v. 340, p.685–691, 1999.

NAPPINNAI, M.; CHANDANBALA, R.; BALAIJIRAJAN, R. Formulation and Evaluation of Nitrendipine Buccal Films. **Indian J Pharm Sci.**, Indian, v.70, n.5, p.631-635, 2008.

NERKAR, P. P.; GATTANI, S. G. Cress seed mucilage based buccal mucoadhesive gel of venlafaxine: in vivo, in vitro evaluation. **J Mater Sci Mater Med.**, United States, v.23, n.3, p.771-779, 2012.

PAGANELLI, M.O. *et al.* Hemodynamic effects of bupropion in anesthetized dogs. **Eur. J. Pharmacol.** v. 530, p.124–127, 2006.

PARK, D. M.; SONG, Y. K.; JEE, J. P.; KIM, H. T.; KIM, C. K. Development of chitosan-based ondansetron buccal delivery system for the treatment of emesis. **Drug Dev Ind Pharm.**, England, 2011.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

REICHERT J, ARAÚJO AJ, GONÇALVES CMC, GODOY I, CHATKIN JM, SALES MPU et al. Diretrizes para cessação do tabagismo. **J Bras Pneumol.** v.34, p.845-880, 2008.

ROOSE, S.P., DALACK, G.W., GLASSMAN, A.H., WOODRING, S., WALSH, B.T., GIARDINA, E.G. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. **Am. J. Psychiatry** v.148, p. 512–516, 1991.

SAHNI, J.; RAJ, S.; AHMAD, F. J.; KHAR, R. K. Design and In Vitro Characterization of Buccoadhesive Drug Delivery System of Insulin. **Indian J Pharm Sci.**, Indian, v.70, n.1, p. 61–65, 2008.

SEMALTY, A.; SEMALTY, M.; NAUTIYAL, U. Formulation and Evaluation of Mucoadhesive Buccal Films of Enalapril Maleate. **Indian J Pharm Sci.**, Indian, v.72, n.5, p.571-575, 2010.

SEMALTY, M.; SEMALTY, A.; KUMAR, G. Formulation and Characterization of Mucoadhesive Buccal Films of Glipizide. **Indian J Pharm Sci.**, Indian, v.70, n.1, p. 43-48, 2008.

SINGH, S.; JAIN, S.; MUTHU, M. S.; TIWARI, S.; TILAK, R. Preparation and Evaluation of Buccal Bioadhesive Films Containing Clotrimazole. **AAPS Pharm Sci Tech.**, v.9, n.2, p.660–667, 2008.

SINGH, S.; SONI, R.; RAWAT, M. K.; JAIN, A.; DESHPANDE, S. B.; SINGH, S. K.; MUTHU, M. S. In vitro and in vivo evaluation of buccal bioadhesive films containing salbutamol sulphate. **Chem Pharm Bull.**, Tóquio, v.58, n.3, p.307-11, 2010.

SOROKO, F.E., MAXWELL, R.A. The pharmacologic basis for therapeutic interest in bupropion. **J. Clin. Psychiatry**, v.44, p.67–73, 1983.

THOMSON, C.C., RIGOTTI, N.A. Hospital and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. **Prog. Cardiovasc. Dis.** v. 45, p. 459–479, 2003.

TONSTAD, S., JOHNSTON, J.A. Does bupropion have advantages over other medical therapies in the cessation of smoking? **Expert Opin. Pharmacother.** v.5, p.727–734, 2004.

WILKES S. The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.** v.3, p. 45–53, 2008.

WU, X.; DESAI, K. G.; MALLERY, S. R.; HOLPUCH, A. S.; PHELPS, M. P.; SCHWENDEMAN, S. P. Mucoadhesive fenretinide patches for site-specific chemoprevention of oral cancer: enhancement of oral mucosal permeation of fenretinide by coinorporation of propylene glycol and menthol. **Mol Pharm.**, United States, v.9, n.4, p.937-945, 2012.

YEHIA, S. A.; EL-GAZAYERLY, O. N.; BASALIOUS, E. B. Fluconazole mucoadhesive buccal films: in vitro/in vivo performance. **Curr Drug Deliv.**, United Arab Emirates, v.6, n.1, p.17-27, 2009.

YUAN, Q.; FU, Y.; KAO, W. J.; JANIGRO, D.; YANG, H. Transbuccal Delivery of CNS Therapeutic Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and In Vitro Permeation Studies. **ACS Chem Neurosci.**, United States, v.2, n.11, p.676-683, 2011.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A forma farmacêutica desenvolvida nesse estudo tem potencial para alcançar os objetivos que motivaram esta investigação científica, ou seja, o cuidado com a saúde das pessoas dependentes do tabagismo. No entanto novos estudos complementares precisarão ser realizados, entre eles, mucoadesão, perfil de liberação da bupropiona, avaliação *in vivo* do efeito antitabagismo.

5. ANEXOS

5.1 Instruções aos autores da Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada (Journal of Basic and Applied Pharmaceutica Sciences)

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

1. ESCOPO E POLÍTICA

A Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada / Journal of Basic and Applied Pharmaceutica Sciences é um periódico especializado de conteúdo multidisciplinar, aberto à comunidade científica nacional e internacional, arbitrada e distribuída aos leitores do Brasil e de vários outros países. Esta Revista é editada pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP. Publica pesquisas originais nos diferentes campos das Ciências Farmacêuticas, sobre temas relevantes envolvendo pesquisas básicas e aplicadas, na forma de artigos originais, comunicações breves e trabalhos de revisão. Os manuscritos poderão ser encaminhados em português, inglês ou espanhol. Publica um volume por ano, constituído por quatro fascículos ou números. É vedada a submissão integral ou parcial do manuscrito a qualquer outro periódico. A responsabilidade do conteúdo dos artigos é exclusiva dos autores.

2. SUBMISSÃO DE TRABALHO

Os manuscritos deverão ser submetidos em formato eletrônico no site da revista em SUBMISSÃO ou clicando neste link. Cada manuscrito deve vir acompanhado do TERMO DE SUBMISSÃO E AUTORIZAÇÃO DE PUBLICAÇÃO em formato PDF, assinado por todos os autores, e do FORMULÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO preenchido em formato doc, disponíveis nos links acima. Estes documentos devem ser preenchidos e enviados pelo sistema de submissão como documentos suplementares.

3. PREPARAÇÃO DE ARTIGO ORIGINAL

Os manuscritos devem ser digitados no editor de texto MS Word versão 97 ou superior, fonte Times New Roman, tamanho 12, formato A4 (210x297mm), margens laterais de 3 cm, superior e inferior de 2,5 cm, com espaço duplo em todo o texto. A numeração das páginas deverá ser inserida do lado direito no canto inferior. O manuscrito deve ser organizado de acordo com a seguinte ordem: identificação,

resumo, palavras-chave, introdução, material e métodos, resultados, discussão, agradecimentos, referências, figuras, legendas de figuras, tabelas e legendas de tabelas.

3.1 Página de Identificação

Os autores devem preencher o FORMULÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO, citado no item 2 deste documento, de acordo com as diretrizes a seguir e enviá-lo como documento suplementar no instante da submissão pelo site da revista:

- a) Título do artigo: deve ser conciso, informativo e completo, evitando palavras supérfluas. Os autores devem apresentar versão para o inglês, quando o idioma do texto for português ou espanhol e para o português, quando redigido em inglês ou espanhol.
- b) Autores: nome completo de cada autor, sem abreviações.
- c) Afiliação: indicar a afiliação institucional de cada um dos autores.
- d) Autor correspondente: indicar o autor para o qual a correspondência deve ser enviada, com endereço completo, incluindo e-mail, telefone e fax.
- e) Título resumido: o título resumido será usado como cabeçalho em todas as páginas impressas e não deve exceder 40 caracteres.

3.2 Resumo e Abstract

Os artigos, obrigatoriamente, deverão vir acompanhados de um resumo na língua em que o texto for redigido do abstract em inglês. Os trabalhos redigidos em inglês deverão apresentar um resumo em português. Os resumos devem ser indicativos e formulados de acordo com a NBR (ABNT) 6028: Informação e Documentação. Devem ser redigidos em um único parágrafo e sem subdivisões contendo no máximo 250 palavras. Neles devem ser apresentados os objetivos do estudo, as abordagens metodológicas, os resultados e as conclusões.

3.2.1 Palavras-chave e Keywords

Deve ser apresentada, obrigatoriamente, uma lista de 3 a 6 termos, separados por ponto final, que represente de modo preciso o tema abordado no manuscrito em português e inglês. Tais termos devem, preferencialmente, estar indexados no Tesouro MeSH da Medline ou serem descritores da área da Saúde do DeCS Bireme.

3.3 Introdução

Deve determinar o propósito do estudo e oferecer uma breve revisão da literatura, justificando a realização do estudo e destacando os avanços alcançados através da pesquisa.

3.4 Material e Métodos

Devem oferecer, de forma breve e clara, informações suficientes para permitir que o estudo possa ser repetido por outros pesquisadores. Técnicas padronizadas podem ser apenas referenciadas.

3.5 Resultados

Devem oferecer uma descrição clara e concisa dos resultados encontrados, evitando-se comentários e comparações. Não repetir no texto todos os dados contidos nas figuras e tabelas.

3.6 Discussão

Deve explorar o máximo possível os resultados obtidos, relacionado-os com os dados já registrados na literatura. Somente as citações indispensáveis devem ser incluídas.

3.7 Agradecimentos

Devem se restringir ao necessário. O suporte financeiro deve ser incluído nesse item.

3.8 Referências

Todas as obras citadas no desenvolvimento do trabalho devem aparecer mencionadas nas referências bibliográficas. As referências devem ser ordenadas alfabeticamente e elaboradas de acordo com o Estilo de Vancouver conforme o manual: Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2 nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007. Os títulos das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no INDEX MEDICUS. Pode-se também ser usado para esta finalidade o CATÁLOGO COLETIVO NACIONAL. Ou ainda o documento

APPENDIX B: ADDITIONAL SOURCES FOR JOURNAL TITLE ABBREVIATIONS.

As abreviações dos títulos de periódicos não devem aparecer em itálico e em seguidas por ponto final. Exemplo: Physical Review Letters (Phys Rev Lett), International Journal of Clinical Pharmacy (Int J Clin Pharm), Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada (Rev Cienc Farm Basica Apl). Nas referências de artigos de periódicos devem aparecer, sempre que houver, o volume, o número e a paginação do trabalho.

4. PREPARAÇÃO DE ARTIGO DE REVISÃO

Deve conter uma revisão crítica de assunto atual e relevante baseando-se em artigos publicados e em resultados dos autores. O Artigo de Revisão não deve ultrapassar 24 páginas no manuscrito. Deve apresentar resumo na língua em que estiver redigido e um Abstract quando redigido em português ou espanhol.

5. PREPARAÇÃO DE COMUNICAÇÃO BREVE

Deve ser breve e direta, sendo seu objetivo comunicar resultados ou técnicas particulares. No entanto recebe a mesma revisão e não é publicada mais rapidamente que um artigo original. Deve ser redigida de acordo com as instruções dadas ao Artigo Original, mas sem subdivisão em capítulos. As referências devem ser citadas no final do texto, usando o mesmo formato utilizado para o Artigo Original. Um resumo breve e três palavras-chave devem ser apresentadas. O autor deve informar, no momento da submissão, que o manuscrito é uma Comunicação Breve de modo a ser avaliado adequadamente durante o processo de revisão.

6. DIREITOS AUTORAIS

Os autores devem encaminhar, como documento suplementar pelo sistema de submissão, o documento que ateste a cessão de direitos autorais do trabalho à RCFBA. Para tanto, deverão preencher o TERMO DE SUBMISSÃO E AUTORIZAÇÃO DE PUBLICAÇÃO também disponível no item 2 deste documento. Este documento deve vir assinado por todos os autores do manuscrito.

7. ILUSTRAÇÕES

7.1 Figuras

Fotografias, gráficos, mapas ou ilustrações devem ser apresentadas ao final do

trabalho, numeradas consecutivamente em algarismos arábicos segundo a ordem que aparecem no texto. As legendas correspondentes deverão ser claras e concisas e devem aparecer logo após cada figura. Os locais aproximados das figuras deverão ser indicados no texto. A elaboração das figuras deverá ser feita em colorido, no entanto, na publicação impressa elas aparecerão em preto e branco ou tons de cinza. As fotografias deverão ser encaminhadas, também em arquivos separados, fora do Word, no formato .tif ou .jpg com no mínimo 300 dpi de resolução.

7.2 Tabelas

Devem complementar e não duplicar o texto. Elas devem ser numeradas em algarismos arábicos na ordem que aparecerão no texto. Um título breve e descritivo deve constar no alto de cada tabela. Se necessário, utilizar notas de rodapé identificadas. Elas deverão aparecer ao final do trabalho e no desenvolvimento do texto deve-se indicar somente o local no qual as mesmas serão inseridas.

7.3 Ética

Os pesquisadores que utilizam em seus trabalhos experimentos com seres humanos, ou material biológico humano, devem observar as normas vigentes editadas pelos órgãos oficiais. Os trabalhos que envolvem experimentos que necessitam de avaliação do Comitê de Ética deverão ser acompanhados de cópia do parecer favorável.

OS MANUSCRITOS QUE NÃO ESTIVEREM DE ACORDO COM AS INSTRUÇÕES AOS AUTORES NÃO SERÃO ANALISADOS.

Endereço:

Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada

Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

Rodovia Araraquara-Jaú, km 01 - Caixa Postal 502

14801-902 Araraquara, SP- Brasil.

Fone/ Phone: 55-16-33016887

E-mail: rcfba@fcfar.unesp.br

Website : http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm

5.2. Instruções aos autores da Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas (Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences)

Scope and politics

The Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences accepts for publication Original Papers applicable to the fields of Pharmaceutical Sciences; Reviews and Current Comment Articles, which are published under the Scientific Editor and Associate Editors invitation to recognized experts or when they are spontaneously submitted by the authors in the form of abstracts to have their importance evaluated. A critical view of the subject with insertions of results of previous works in the field in relation to the state of art must be included; Short Communications reporting new methods and previews of works on researches of outstanding importance in which originality justify a quick publication. A maximum of 2000 words excluding tables, figures and references is an acceptable limit. One table, one figure and ten references may be added, and Book Reviews of the latest editions of books, prepared by specialists invited by the Scientific Editor and Associate Editors. Thematic Supplements as well as those related to scientific meetings can be published under the Scientific Editor and/or Associate Editors agreement. It is mandatory to include the approval of Ethics Committees for those works related to human and /or animal research. Manuscripts that are not in agreement of the Instructions will be refused prior to peer review. They can be submitted by either Brazilian or foreign specialists and written in English. A manuscript is accepted with the understanding that the material has not been previously published, except in abstract form, and that it is not simultaneously under consideration by any other journal. All manuscripts submitted to Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences that follow the Instructions to authors are subject to peer review by two or more independent, anonymous referees chosen by the Scientific Editor. Additional opinions are sought by the Scientific Editor when there are substantial differences between reviewers. After being reviewed all manuscripts are forwarded to the Associate Editors and Scientific Editor for a final decision. Rejected manuscripts may be resubmitted for consideration without any reference to the previous submission as a new manuscript after being properly and significantly restructured. If revision is necessary, the authors are asked to resubmit the dated, revised manuscript incorporating the suggestions and recommendations of the referees within two

months. Revisions not received within two months from the date of notice will have its process canceled. All revisions must be accompanied with a letter detailing the changes made to the original document; changes should also be indicated directly on the manuscript. Papers must have their copyright assigned to the BJPS before being submitting to the Journal.

Manuscript's form and presentation

- STRUCTURE

Title Page: This must include the manuscript full title (it must be brief providing exact information of the contents), authors' full names, institutional affiliations (University, College, Department) through numbers. The corresponding author must be identified with an asterisk, giving the complete address, including the electronic mail. Those information must be left in the text and after the filiation.

Abstract: On a separate page, provide a summary of not more than 200 words. It must concisely and specifically describe the objectives of the study, techniques used, the essential results and what the authors concluded from the results.

Uniterms: These should be strictly related to the contents and limited to 6 (six).

Abstract in Portuguese: It should be presented after the conclusions. This should follow the same content of the abstract presented in English.

Uniterms in Portuguese: must follow uniterms in English and be presented after the abstract in Portuguese.

Introduction: This should state briefly and clearly the objectives of the investigation with reference to previous works. Extensive review of the literature should be avoided and substituted for references of recent publications where such reviews may be found.

Material and Methods: These should be described in sufficient detail that the work can be reproduced. Procedures and techniques readily available in the literature require only a citation of the original source, except when they are substantially modified. Reports of experimental studies on humans and animals must certify that the research received prior approval by the appropriate institutional review body (Committee of Bioethics).

Results and Discussion: Results must be presented concisely and in logical order. Where possible, use figures or tables to present data rather than text. When appropriate give the range, standard deviation and indicate the significances of

differences between numerical values obtained. Discussion should interpret the results and assess their significance in relation to previous work in the field. Speculation not warranted by actual data should be avoided. Presenting those items separately is optional.

Conclusions: These must be drawn from the text and restricted to the limits of data obtained

Acknowledgments: These should be typed in a special paragraph under separate heading preceding the section of References. They should be kept to a minimum consistent with the requirements of courtesy and disclosure.

References: They should be prepared and listed according to The Brazilian Association of Technical Standards (ABNT.NBR 6023). Entries should be arranged in alphabetical order by author at the end of the paper. All authors' names should be given. "Accuracy of reference data is the responsibility of the author". For examples see the site www.bcq.usp.br

PRESENTATION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts should be sent in 30-36 lines, 1,5 spaced, in the Word for Windows. All manuscripts must be accompanied with a letter signed by the authors, and submitted, only, by electronic way.

Additional Information

Text citations: References should be cited in the text by the authors' names, with only the first letter in capital letter followed by the year of publication. For more than three authors, the first has to be cited followed by the expression *et al.* (in italics). For more than one citation with the same authors and year of publication they must be differentiated by small letters close to the year.

Illustrations: Graphs , tables, chemical structures, equations, maps, figures, photos must be included in the text immediately after being cited. Maps, figures and photos must be presented also in separate files with the extensions TIF or JPG, and 300 dpi resolution. Each BJPS issue will present a chosen illustration in its cover. Tables should be numbered consecutively in Roman numerals and Figures in Arabic, followed by their titles. The word TABLE and FIGURE should appear in capital letters in the title or in the legend, but not in the text. Legends should accompany them as well as be present in the text.

Nomenclature: Unities of weight and measurements, names of plants, animals and chemicals should be mentioned according to International Rules available. For national manuscripts names of drugs must follow the current Denominações Comuns Brasileiras (DCB). Trademarks may be mentioned only once in the text (between parenthesis and initial in capital letter).

Submitting manuscripts

The manuscripts must be submitted, only, by electronic way. Use the electronic mail through the e-mail: bjps@usp.br and send enclosed to the message the files: the manuscript's Word for Windows file, a electronic copy of the submission letter signed for all authors and the figures files em JPEG.

Additional informations:

Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences

Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas/USP

Serviço de Publicações e Circulação

Av. Prof. Lineu Prestes, 950

P. O. Box 66083

05314-970 - São Paulo - SP - Brasil

Phone call:

Tel: +55 11 3091.3804 Fax: +55 11 3812.8194

E-mail: bjps@usp.br