

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

Elis Martin Granato

**PREPARAÇÃO E AVALIAÇÃO DE SISTEMA GASTRORRETENSIVO
FLUTUANTE PREPARADO POR DISPERSÃO SÓLIDA BINÁRIA**

Sorocaba/SP

2014

Elis Martin Granato

**PREPARAÇÃO E AVALIAÇÃO DE SISTEMA GASTRORRETENSIVO FLUTUANTE PREPARADO
POR DISPERSÃO SÓLIDA BINÁRIA**

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

Orientador: Prof.Dr. Marco Vinícius Chaud

Sorocaba/SP

2014

RESUMO

A proposta deste estudo foi desenvolver e avaliar um sistema gastrorretensivo, flutuante (SGF) para liberação controlada de fármacos. O cloridrato de ciprofloxacino (CPX), usado neste estudo como fármaco modelo é do grupo das fluorquinolonas, apresenta amplo espectro de ação e é eficaz in vitro contra patógenos gram-negativos gram-positivos. O CPX é melhor absorvido na cavidade estomacal e duodeno proximal. No pH alcalino há indicações que sua biodisponibilidade é reduzida. O método empregado para obtenção do SGF foi por difusão e evaporação do solvente da emulsão. As variáveis do processo como temperatura, velocidade de extrusão e velocidade de agitação foram monitoradas. Os SGF foram avaliados, in vitro, quanto ao lag time e tempo de flutuação, taxa de carregamento e perfil de liberação do fármaco. A estabilidade do fármaco nas formulações foi avaliada por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Espectroscopia de Infravermelho (IVTF). A morfologia das partículas foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura (SEM). A polidispersidade e o potencial zeta foram medidos por espalhamento dinâmico de luz (LS). O sistema foi caracterizado por suas propriedades físico-químicas, tais como: ângulo de repouso (Φ), densidade aparente (D_a), densidade forçada (D_f) e Índice de Compactação de Carr (ICC). A análise dos resultados mostra que a técnica utilizada foi adequada para obtenção de partículas, esféricas, flutuantes, com tamanho médio de 151nm \pm 18,0, polidispersidade de 0,4 e potencial zeta de -18. A taxa de carregamento foi de 94,8% \pm 1,8, a flutuação foi imediata e o tempo de flutuação superior a 12 horas. A espectroscopia de IVTF sugere que a estrutura molecular do CPX não foi afetada, o DSC mostra mudança no estado cristalino do fármaco. A liberação do fármaco foi controlada e obedeceu a uma cinética de liberação de ordem zero até a 3^a hora e primeira ordem até 24^a hora. A dispersão sólida de CPX com Eudragit S100® e álcool polivinílico favoreceu a preparação de nanocarreadores para liberação controlada de fármaco facilmente solúvel em água.

Palavras-chaves: Liberação prolongada. Sistemas Gastrorretensivos. Dispersão sólida. Ciprofloxacino.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Representação esquemática, resumida, dos transportadores nas células do epitélio intestinal. O retângulo representa o transporte ativo e a figura oval representa a forma facilitada de transporte. 13
- Figura 2 - Fórmula estrutural do CPX 21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Métodos físico-químicos usados para caracterização de dispersões sólidas.....	25
--	----

SUMÁRIO

1-INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1-Biodisponibilidade de Fármacos	10
2.2- Princípios da absorção de fármacos por via oral	11
2.2.1- Fatores fisiológicos que influenciam a absorção de fármacos	12
2.2.2- Componentes e propriedades dos fluídos gastrointestinais que influenciam na absorção	15
2.3- Esvaziamento Gástrico e Trânsito Intestinal	16
2.4- Otimização das Propriedades Biofarmacêuticas	16
2.4.1 Sistemas gastrorretensivos para liberação modificada de fármacos.....	17
2.5 Ciprofloxacino	20
2.6 Dispersões sólidas	21
2.6.1- Dispersões sólidas não moleculares.....	22
2.6.2- Método de evaporação do solvente para preparação de dispersões sólidas	23
2.6.3 Aspectos práticos da formulação de dispersões sólidas	23
2.7 Avaliação da citotoxicidade e caracterização físico-química de sistemas particulados gastrorretensivos flutuantes	24
2.8 Mecanismos de liberação do fármaco nas dispersões sólidas	27
OBJETIVOS	29
REFERÊNCIAS	30
ANEXO A - Artigo preparado para submissão	36

1 INTRODUÇÃO

A administração oral é a mais utilizada via de administração de medicamentos, devido à facilidade de administração, comodidade e melhor adesão do paciente. Contudo, a administração oral envolve uma grande complexidade na interpretação de elementos importantes, tais como o fármaco, a forma farmacêutica e o sistema gastrointestinal. Alguns fármacos apresentam melhores efeitos quando ficam um maior tempo no local de melhor absorção. Assim, estes fármacos devem ser formulados em formas farmacêuticas de liberação modificada ou liberação prolongada. Os estudos com formas de liberação modificada progrediram nos últimos anos. As formas farmacêuticas de liberação prolongada permitem manter uma concentração sistêmica de fármaco dentro da janela terapêutica por um longo período de tempo, permitindo assim reduzir o número de administrações. Porém, o funcionamento desses sistemas está condicionado ao trânsito do trato gastrointestinal, qual é variável, particularmente através do estômago e cólon.

Várias estratégias têm sido feitas para prolongar o tempo de retenção da forma de dosagem no estômago. As estratégias que utilizam sistemas baseados na densidade, expansão de volume e mucoadesão ganham maior destaque. Sistema gastrorretensivo flutuante é um modelo de liberação, particularmente, interessante para fármacos que têm ação local no estômago ou são primariamente absorvidos no estômago e no duodeno proximal, ou que degradam no pH mais alcalino do intestino.

O fármaco modelo escolhido para o estudo foi o cloridrato de ciprofloxacino (CPX), uma fluorquinolonas de segunda geração, melhor absorvido em meio ácido (pKa 6,09) após a administração oral, a biodisponibilidade é de aproximadamente 70% e a meia vida é de 4 horas. Estas características fazem do CPX um fármaco candidato para sistemas de liberação controlada. No entanto a solubilidade do CPX em água é um fator limitante para controlar o perfil de liberação.

A tecnologia das dispersões sólidas tem sido tradicionalmente utilizada para melhorar a taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis em água. No entanto quando a solubilidade do fármaco em água é alta um dispersante menos solúvel em água é requerido para promover a liberação controlada de fármacos

O objetivo do deste trabalho foi desenvolver e avaliar o uso da técnica de dispersão sólida na preparação de nanocarreadores gastrorretensivo flutuante, para liberação modificada de fármaco.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Biodisponibilidade de Fármacos

A biodisponibilidade de fármacos é a medida da taxa e da extensão de fármaco absorvido a partir de uma determinada forma farmacêutica. A finalidade dos sistemas de liberação para absorção controlada do fármaco garante melhor atividade terapêutica e maior segurança ao usuário de medicamentos (TIHANYI; VASTAG, 2011).

Cada via de administração de fármacos apresenta considerações biofarmacêuticas especiais. Um projeto de formulação de comprimidos para administração por via oral deve considerar as condições do trato digestório, os diferentes valores de pH, complexo enzimático, a microbiota estomacal e intestinal, a taxa de esvaziamento gástrico e taxa de trânsito, o volume de fluido em cada compartimento e os sistemas celulares de efluxo (YOSHIDA; OLIVEIRA JUNIOR et al., 2011).

A absorção sistêmica de fármacos de um compartimento extravascular é influenciada pela anatomia e propriedades fisiológicas do órgão e propriedades físico-químicas do fármaco, da forma farmacêutica e do sistema de liberação. Essas características influenciam a biodisponibilidade do fármaco e conseqüentemente a reprodutibilidade da ação terapêutica. A absorção pode variar de rápida e completa para uma taxa lenta e sustentada ou mesmo para nenhuma absorção, dependendo do objetivo fim do produto terapêutico. Ao escolher a via de administração do fármaco, a forma farmacêutica ou o dispositivo de administração devem ser cuidadosamente projetados para que a biodisponibilidade possa ser adequada para o efeito pretendido. A taxa de liberação do fármaco, a partir da forma farmacêutica, e a taxa e extensão da absorção são importantes na determinação da distribuição, início, intensidade e duração da ação do fármaco.

A partir de medicamento na forma farmacêutica sólida, para uso oral, a absorção sistêmica do fármaco consiste de uma sucessão de eventos de partição. Para uma forma sólida liberação imediata os eventos incluem desintegração completa da forma farmacêutica e conseqüente liberação e dissolução do fármaco e passagem das moléculas através das membranas plasmáticas para alcançar a circulação sistêmica. No processo de desintegração, dissolução e absorção, a taxa

do fármaco que atinge o sistema circulatório é determinada pela etapa mais lenta desta sequência de eventos. A etapa mais lenta de uma série de processos cinéticos é chamada de taxa limitante.

Para fármacos que têm boa solubilidade aquosa, a taxa de dissolução é frequentemente a etapa mais rápida do processo e, portanto um fator limitante na liberação controlada de fármacos (BALASUBRAMANIAM; RAJESH et al., 2010). Várias estratégias têm sido utilizadas para melhorar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água. Entre estas se destaca as dispersões sólidas com compostos pouco solúveis em água.

Em adição aos efeitos sobre a cinética de dissolução, as propriedades físicas e químicas do fármaco, bem como dos excipientes são importantes no projeto e no desempenho da forma farmacêutica. Estratégias que modificam a solubilidade dos fármacos possibilitam alternativas para formulação de medicamentos (SETHIA; SQUILLANTE, 2003; RAMANA; JYOTHIRMAI et al., 2011). Além da solubilidade intrínseca, propriedades físico-químicas como pH, pKa, coeficiente de partição, tamanho da partícula, polimorfismo, higroscopicidade, interação com excipientes afetam tanto a taxa de dissolução, como a permeação e a estabilidade do fármaco em meio biológico. Outras estratégias para melhorar ação terapêutica e a segurança de fármacos envolvem ações de encapsulamento (CINTO; SOUZA et al., 2009; DA SILVA; SEVERINO et al., 2009; FERRARI; SOUZA et al., 2012).

2.2 Princípios da absorção de fármacos por via oral

A via oral para administração de medicamentos é conhecida como aquela que apresenta resultados mais erráticos e menos eficiente entre as terapias medicamentosas. No entanto, a ampla maioria das formas farmacêuticas é projetada para administração por via oral, primariamente pela facilidade de administração e maior índice de adesão ao tratamento (SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007). Para a maior parte dos medicamentos administrados por via extravascular, os fatores primários que influenciam de forma mais decisiva a absorção dos fármacos e, portanto, governam a eficácia da terapia medicamentosa são de origem físico-química, fisiológica e/ou anatômica ou inerente à forma farmacêutica usada. Em geral, quanto mais rápida e completa a absorção, mais uniforme e reprodutível é a resposta farmacológica. Por outro lado, quanto maior o tempo de retenção do

fármaco no local ótimo de absorção, maiores são as chances de alcançar e manter por longo tempo a concentração efetiva mínima, para o efeito terapêutico desejado.

O trato gastrintestinal é uma região altamente especializada do corpo cuja função primária envolve processos de secreção, digestão e absorção e exerce uma importante função de proteção contra a penetração de xenobióticos. Embora clássica, a definição mais apropriada de absorção por via oral é aquela que reflete a permeação do fármaco através da membrana e o aparecimento do mesmo, na forma inalterada, na corrente circulatória. Esta definição além de fazer uma distinção clara entre biodisponibilidade e absorção, destaca dois aspectos importantes (VAN ITALLIE; ANDERSON, 2006).

Embora a permeação através da membrana seja a primeira etapa da absorção, projeções sobre as propriedades do fármaco ou sobre os sistemas de liberação que o veiculam devem ser previamente estabelecidos. Portanto, durante a fase de desenvolvimento novas formulações para fármacos conhecidos ou modificações nos sistemas de liberação, é importante usar modelos de estudos, *in vitro*, que durante esta fase confirme ou não as projeções feitas com relação à permeação através das membranas do trato gastrintestinal (CHAUD, et. al.,2012)

2.2.1- Fatores fisiológicos que influenciam a absorção de fármacos

O fármaco, do ponto de vista biológico, é considerado um xenobiótico. Portanto, durante a rota percorrida antes da absorção o destino do fármaco no corpo humano é modulado, por fatores fisiológicos, anatômicos e/ou patológicos. Em condições normais, os fatores fisiológicos são, em última instância, os responsáveis pela absorção, degradação, transformação e eliminação do fármaco.

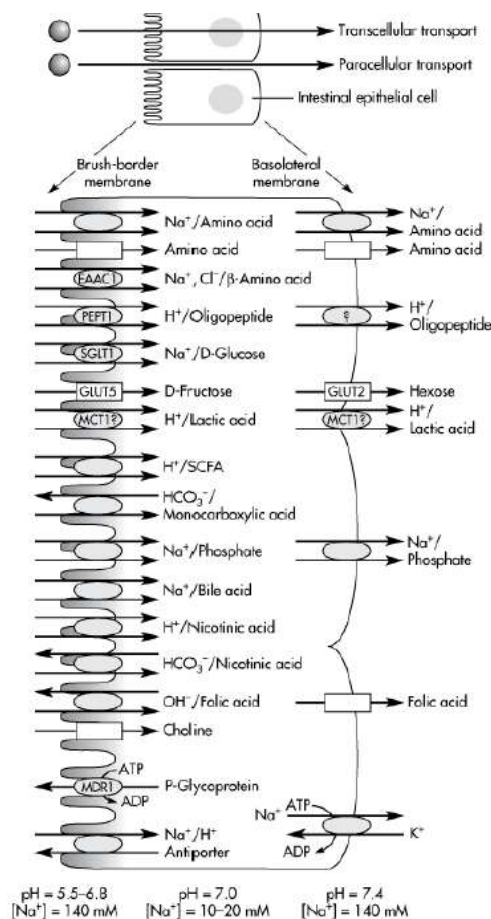
Junto com as propriedades físico-químicas do fármaco, a natureza do produto farmacêutico incluindo forma e fórmula farmacêutica, bem como as particularidades das vias administração precisam ser cuidadosamente investigadas. Todos estes aspectos são importantes no desenvolvimento, fabricação, controle e avaliação biofarmacêutica de medicamentos.

Embora a fisiologia das vias de administração difira entre si, o princípio geral e a cinética de absorção são semelhantes. Antes de induzir atividade biológica e terapêutica, a maioria dos fármacos administrados por via extravascular é destinada

a ser absorvida do local de administração para a circulação sistêmica, para em seguida difundir ou ser transportado para o local de ação (TSUJI; TAMAI, 1996).

A Figura 1 mostra, de forma ilustrativa, um esboço dos transportadores do epitélio intestinal. O retângulo representa o transporte ativo, e a figura oval a forma facilitada de transporte. No caso dos transportadores ativos, as setas na direção da face basolateral da membrana, representam o transporte de substâncias e a força propulsora. Setas indicando sentido inverso significam entrada e saída da célula, sem alcançar a circulação sistêmica. Setas no sentido da face com vilosidades (*brush-border membrane*) representam efluxo do fármaco do interior da célula.

Figura 1 - Representação esquemática, resumida, dos transportadores nas células do epitélio intestinal. O retângulo representa o transporte ativo e a figura oval representa a forma facilitada de transporte.



Fonte: SHARGEL, WU-PONG et al., 2012

As formas de transporte representadas na Figura 1, não são as únicas a serem consideradas, outras formas como transporte vesicular (pinocitose e fagocitose), conectiva, formação íon par (ligação molécula ionizada) também

transportam moléculas de fármacos através da membrana epitelial (NIENBERT, 1989).

Os transportadores transmembrana também são elementos de proteção contra compostos não endógenos ou desnecessários à manutenção do equilíbrio vital. Em contraste direto com estes transportadores de absorção especializados, que transportam compostos para dentro das células epiteliais encontram-se os transportadores de efluxo, os quais eliminam as substâncias nocivas ou desconhecidas do interior para fora das células (ASPEREN; TELLINGEN et al., 1998).

Os transportadores de efluxo influenciam negativamente a absorção de fármacos. Este fenômeno explica a resistências de células cancerosas a alguns agentes quimioterápicos e a absorção limitada de fármacos cujas características físico-químicas dão a medida de boa absorção.

Quarenta e oito diferentes tipos de transportadores deste tipo estão codificados no genoma humano, formando sete subfamílias. Estes transportadores estão presentes nas células epiteliais de praticamente todos os sistemas orgânicos, incluindo o trato gastrointestinal, fígado, pulmão, rim e cérebro (MIZUNO; NIWA et al., 2003). O transportador de efluxo mais importante é a P-glicoproteína (P-gp), uma proteína multirresistente a fármacos, a qual é responsável pelo mecanismo de eliminação de fármacos do interior das células epiteliais (DRESCHER; GLAESER et al., 2003; GOTTESMAN; AMBUDKAR et al., 2009).

Utilizando estratégias biofarmacotécnicas a eliminação de fármacos por esta via tem sido minimizada através da saturação do sistema de efluxo, interação fármaco-fármaco mediada pelo citocromo P450 (CYP450), nutriente-fármaco ou coadministração de fármacos com excipientes que seja substrato inibidor para as P-gp (ASPEREN; TELLINGEN et al., 1998; CRIVORI; POGGESI, 2006; GHOBAD; BARZEGAR-JALALIA et al., 2010). As células intestinais, também são ricas em enzimas metabolizantes, especialmente aquelas responsáveis pelo metabolismo oxidativo de fase I, dentre as quais a isoenzima CYP3A4. Tanto as isoenzimas como a P-gp concorrem pelo mesmo substrato e estão presente nos mesmos locais, estrategicamente podem ser inibidas pelos mesmos mecanismos (WACHER; SALPHATI et al., 1996).

Alguns esforços com objetivos de estabelecer uma relação entre a estrutura molecular e os principais sítios metabólicos, com maior probabilidade de alterações sobre a absorção, têm sido publicados (KORZEKWA; JONES et al., 1990; CRIVORI; POGGESI, 2006; GOTTESMAN; AMBUDKAR et al., 2009). Esta abordagem é de grande interesse biofarmacotécnico, uma vez que pode sugerir, durante a fase de projeto de desenvolvimento do medicamento, por exclusão, a via mais adequada de administração (AFZELIUS; ARNBY et al., 2007).

2.2.2 Componentes e propriedades dos fluídos gastrointestinais que influenciam na absorção

Fármacos administrados oralmente passam através de vários compartimentos do trato digestório, incluindo a cavidade oral, esôfago e várias partes do trato gastrintestinal. O tempo total de trânsito, incluindo esvaziamento gástrico, intestino delgado e trânsito no cólon, variam de 6,0 horas a 5,0 dias (KIRWAN; SMITH, 1974). O lúmen do trato gastrintestinal contém fluído digestivo, cujo volume varia, significativamente, em cada compartimento. A perda de volume e/ou do efeito solubilizante do quimo e dos fluídos digestivos contribuem para uma redução da taxa de absorção.

As características aquosas do fluído do trato gastrointestinal ao qual o medicamento é exposto exercerá uma influencia significativa sobre os eventos que se sucederão sobre a forma farmacêutica e sobre o padrão de absorção. Para compreender como os fatores fisiológicos influenciam a absorção de fármacos, é preciso considerar a influência destas variáveis sobre a forma farmacêutica e como estas influenciam a taxa de dissolução do fármaco no fluído aquoso. A influência que estas variáveis exercem sobre a absorção pode ser abordada por um lado a partir das propriedades do fármaco e por outro, a partir das propriedades fisiológicas.

Uma propriedade importante do fluído gastrintestinal é o gradiente de pH, o qual varia consideravelmente ao longo do trato digestório. O pH do fluído gástrico, varia de 1,0 – 3,0, sendo mais ácido a noite do que no decorrer do dia. Durante a ingestão de alimento, o pH pode, mais comumente, chegar a 5,0. Este perfil de pH pode sofrer variações interindividuais, depender do estado de saúde, tipo de alimento e terapia medicamentosa. O pH do fluído intestinal aumenta, gradualmente, em direção à porção distal de 4,5-7,0, podendo chegar a 7,4 no íleo distal.

2.3 Esvaziamento Gástrico e Trânsito Intestinal

O esvaziamento gástrico é um evento fisiológico, que na ausência de alimentos é controlado por um complexo sistema mioelétrico. Este complexo resulta na geração de contrações que iniciam no estômago e termina no íleo, e pode ser diferenciado em 4 fases (MINAMI; MCCALLUM, 1984; YOSHIDA; OLIVEIRA JUNIOR et al., 2011). O interesse biofarmacotécnico no esvaziamento gástrico é baseado no fato que, fármacos melhor absorvidos no estômago ou no duodeno proximal ou, ainda, aqueles que precisam ser dissolvidos no pH ácido do estômago antes de serem absorvidos no trato intestinal, podem ter sua biodisponibilidade comprometida em função do tempo decorrido entre a ingestão do medicamento e o esvaziamento gástrico, sobretudo as formas farmacêuticas sólidas.

Formas farmacêuticas, líquidas e sólidas, são influenciadas de maneira diferente. As soluções podem deixar o meio gástrico em qualquer fase do complexo mioelétrico migratório. Cápsulas e especialmente comprimidos ingeridos em jejum permaneceriam no estômago por um período de tempo, necessário, para completar o ciclo mioelétrico. Assim se ingerido ao final do ciclo o tempo de residência seria de aproximadamente 15 minutos; se ingerido após a 1ª. fase do ciclo o tempo de residência seria de no mínimo duas horas. Esta variabilidade no tempo de residência gástrica pode explicar algumas variações na absorção interindivíduos e também para um mesmo indivíduo nas doses ingeridas em tempos diferentes, ou dias subsequentes (WILLMANN; EDGINTON et al., 2009). Nestas condições, o medicamento ingerido, duas ou três vezes ao dia estará submetido a condições de pH e tempo de residência variado em cada compartimento do trato gastrintestinal. Para um número maior de doses diárias, é possível que uma dose seja ingerida sem que a anterior tenha deixado o estômago (THELEN; COBOEKEN et al., 2012).

2.4 Otimização das Propriedades Biofarmacêuticas

As propriedades biofarmacêuticas das moléculas podem ser melhoradas por modificações químicas ou manipulação farmacêutica tanto do estado sólido do fármaco como através de procedimentos farmacotécnica e/ou tecnológico.

A modificação química inclui a incorporação de grupos polares e ionizáveis, criação de pró-fármacos ou formação de sais, com intenção de alterar as

propriedades físico-químicas do composto sem alterar o efeito farmacológico (CHAUD; IZUMI et al., 2002). A manipulação farmacêutica do estado sólido tem como finalidade tanto a modificação do estado cristalino, redução granulométrica e aumento da molhabilidade, que na maioria das vezes envolve o uso de um agente carreador mais hidrossolúvel (SUN; YANG et al., 2008; CHAUD; TAMASCIA et al., 2010; TRAN et al., 2010; CORREA; VILA; JUNIOR; ZAPAROLLI et al., 2011; MEKA; POLA et al., 2012). A manipulação da forma e fórmula farmacêutica usa diferentes excipientes e/ou procedimentos tecnológicos para melhorar a biodisponibilidade dos fármacos. A finalidade desta manipulação mais específica é modificar a via de administração, modular a liberação, a taxa de dissolução e a absorção do fármaco (CINTO; SOUZA et al., 2009; YOSHIDA; OLIVEIRA JUNIOR et al., 2011; FERRARI; SOUZA et al., 2012).

2.4.1 Sistemas gastrorretensivos para liberação modificada de fármacos

O tempo de permanência do fármaco no estômago e duodeno pode limitar a biodisponibilidade de compostos administrados por via oral e pode ser um grande obstáculo ao desenvolvimento de formulações de liberação controlada para um grupo importante fármacos. Métodos para aumentar a residência de formulações de fármaco na ou acima do tempo de absorção estão sendo discutidos (GATTANI, 2010).

Sistemas gastrorretensivos têm sido utilizados para melhorar a biodisponibilidade de fármacos que são melhores absorvidos em meio ácido. Sistemas gastrorretensivos ideal podem ser definidos como “sistema de liberação modificada que retém a forma farmacêutica no estômago durante um intervalo de tempo suficiente para evitar algumas barreiras fisiológicas desfavoráveis, e garantir liberação do fármaco de uma forma controlada (RATHEE et al., 2012).

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

farmacêuticos para a formulação de cosméticos e medicamentos de liberação convencional e liberação modificada. Nos dias atuais, polímeros são desenvolvidos para atuarem como moduladores e direcionadores da liberação de fármacos em sítios específicos no organismo (VILLANOVA; OREFICE; CUNHA, 2010).

A escolha adequada dos agentes controladores da liberação do fármaco deve fornecer uma combinação apropriada dos mecanismos de intumescimento, desintegração ou erosão os quais determinarão a cinética de liberação a partir de formas farmacêuticas sólidas (BARROCAS, et al. , 2007).

Diferentes estratégias estão sendo estudadas para obtenção de um sistema gastrorretensivo para liberação prolongada de fármacos. Entre essas estratégias destacam-se a densidade maior ou menor que o fluido gástrico, expansão do volume e mucoadesão (CHEN, et al., 2012 ; CHAWLA, et al., 2003; HOFFMAN, et al.,2004; KLAUSNER et al., 2003; SINGH and KIM, 2000; TADROS, 2009; YOSHIDA, et al., 2011)

O sistema gastrorretensivo flutuante (SGRF) é um modelo de liberação, particularmente, interessante para fármacos que têm ação local no estômago ou são primariamente absorvidos no estômago e duodeno proximal ou são passíveis de no duodeno distal, jejuno, íleo ou cólon (JAIN et al., 2006).

Os SGRF têm densidades inferiores a do fluido gástrico e por isto flutuam no meio estomacal por período longo de tempo, sem ser afetado pela taxa de esvaziamento gástrico. Enquanto o sistema está flutuando no conteúdo gástrico, o fármaco é liberado de forma controlada diminuindo a variação da concentração plasmática do fármaco. (SHAH; PATEL; PATEL, 2009).

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

A bioadesão tem sido referida como a adesão entre um material sintético ou natural e a superfície de um tecido, nomeadamente o epitélio da mucosa. O termo mucoadesão é utilizado quando a adesão ocorre entre o material e a camada de muco que reveste a mucosa (PARK; ROBINSON, 1984; LEE et al., 2000; EDSMAN; HAGERSTROM, 2005; SMART, 2005).

As grandes vantagens da utilização deste conceito no desenvolvimento de formas farmacêuticas de administração oral residem na capacidade de prolongar o tempo de residência no local de absorção do fármaco, permitindo a sua completa dissolução e posterior absorção. Além disso, permite criar um contacto mais próximo entre a forma farmacêutica e a membrana absorvente, reduzindo a barreira de difusão e protegendo o fármaco da degradação no lúmen do trato gastrointestinal (PARK; ROBINSON, 1984; HARRIS et al., 1990; GRABOVAC et al., 2005). A vantagem final seria permitir um regime de administração única diária, aumentando a adesão à terapêutica e reduzindo os efeitos adversos (LEE et al., 2000).

Os sistemas intumescíveis possuem polímeros que intumescem quando em contato com o fluido gástrico e consequente expansão do volume, de modo que não consigam passar livremente pelo piloro. Assim, o sistema fica retido no estômago por um longo período de tempo. O equilíbrio entre o intumescimento e a velocidade de degradação do polímero é essencial para obter boa resposta farmacológica e evitar efeitos secundários.

Microesferas ou nanoesferas flutuantes, têm sido utilizados para obtenção de liberação prolongada e uniforme, de fármacos no estomago (PANDYA; M. PANDYA; BHASKAL, 2011; DEO; ANDREAZZA; POSSAMAI, 2011). E são utilizadas beneficemente para alterar a absorção de fármacos, melhorando a sua biodisponibilidade.

Segundo Kawashima et al. (2000), os sistemas multiparticulados flutuantes (nanoesferas) podem dispersar como unidades individuais no estômago, por esta razão, eles apresentam um longo tempo de permanência no meio estomacal em comparação com um sistema monolítico. Entre os sistemas multiparticulados, a microencapsulação em sistemas denominados de microbalões (microballoons) pode ser usada como um dos métodos para liberar o fármaco de forma controlada (RAO; SENAPATI; DAS, 2005).

O método de difusão e evaporação do solvente tem sido muito utilizado para obtenção de microesferas e nanoesferas, para obtenção de sistemas de liberação prolongada de fármacos. (GARUD; GARUD, 2012; KUMAR; RAI, 2012; SHAHZAD; UBAID; MURTAZA, 2012).

Kawashima et al. (1989, 1992) demonstraram que fazendo uso do método de difusão e evaporação do solvente da quase-emulsão, podem ser produzidas

microesferas flutuantes de liberação controlada com polímeros coprecipitados com fármaco. Este método permite controlar o diâmetro das microesferas, independentemente das características do fármaco a ser encapsulado. A microesfera é produzida via gota coacervada, apresentando como fatores mais determinantes para o tamanho as concentrações de fármaco e de polímero na formulação e a velocidade de agitação do sistema. No processo de preparação das microesferas o método de difusão e evaporação do solvente da quase-emulsão pode evitar tanto o aquecimento do sistema como o uso de solvente nocivo ao meio ambiente e surfactante iônico (KAWASHIMA, 1989 e 1992; YOSHIDA, et al.,2011).

2.5 Ciprofloxacino

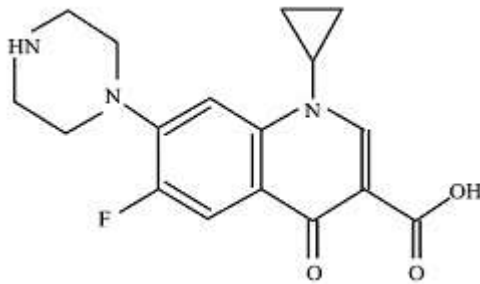
O CPX faz parte do grupo das fluorquinolonas (Figura 2), que são um grupo de compostos quimioterápicos de origem sintética, cujo nome químico é ácido 1-ciclopropil-6-flúor-1,4-diidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolona carboxílico, também conhecido pela sigla BAY-O-9867. Seu sal, cloridrato, tem registro no *Chemical Abstracts Service* (CAS) com o número 86393-32-0, NCM 2933.5919, DCI 5446 e DCB 1463-02-0 (O'NEIL, 2006). É caracterizado pela eficácia terapêutica e farmacológica promissora e foram aprovadas, inicialmente, para o tratamento de infecções oculares (STROMAN, 2005).

O ciprofloxacino apresenta amplo espectro de ação e é eficaz in vitro contra patógenos Gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, e contra Gram-positivos, como estafilococos e estreptococos. Os anaeróbios são, em geral, menos sensíveis a este fármaco (SILVA, 2002).

O ciprofloxacino é uma fluorquinolona de segunda geração, disponível nas formas farmacêuticas solução oftálmica, pomada oftálmica, comprimido e comprimido revestido, solução para infusão e solução injetável (VADE-MÉCUM, 2014).

A importância de desenvolver metodologias analíticas para este fármaco é justificada por seu potencial terapêutico, grande emprego em terapias microbianas e baixo custo, assim como pelo conhecimento de que a baixa qualidade dos produtos anti-infecciosos está relacionada ao desenvolvimento de cepas resistentes, como consequência da administração de doses subterapêuticas.

Figura 2 - Fórmula estrutural do CPX



Fonte:

2.6 Dispersões sólidas

A tecnologia das dispersões sólidas consiste em dispersar dois ou mais compostos químicos no estado sólido. Dependendo da finalidade, a formulação de uma dispersão sólida pode ocorrer entre fármaco e excipiente (também chamado de dispersante ou carreador), ou entre excipientes. Neste último caso, a dispersão é realizada com objetivos de melhorar a funcionalidade dos excipientes dispersos entre si. Quando a dispersão é entre fármacos e excipientes o objetivo é aumentar a taxa de dissolução, melhorar a estabilidade e/ou promover liberação modificada de fármacos (BIKIARIS, 2011a).

Atualmente, esta tecnologia engloba não apenas o tradicional processo de coprecipitação, mas também a obtenção de nanopartículas, microcápsulas e outras dispersões de fármacos em polímeros (HU, JOHNSTON *et al.*, 2004; MAHESHWARI; JAGWANI, 2011; SRINARONG, DE WAARD *et al.*, 2011). Entre estas técnicas as formulações em nanosuspensão e dispersão sólida são aquelas que têm apresentado maior grau de interesse (BIKIARIS, 2011b).

A primeira publicação sobre o conceito e as vantagens das dispersões sólidas foi publicada a mais de 50 anos (SEKIGUCHI; OBI, 1961), subsequentemente muitos estudos de pesquisa e trabalhos de revisão têm sido publicados sobre o assunto. Contudo, apesar das vantagens destas formulações, muitos problemas nesta área ainda precisam ser resolvidos (SERAJUDIN, 1999), principalmente o uso de solventes tóxicos e formação de complexos. Por esta razão, o uso de novos procedimentos técnicos e novas matérias primas aumentará nos próximos anos (BIKIARIS, 2011b).

O termo coprecipitado ou coevaporado tem sido frequentemente utilizado para descrever a preparação de dispersões sólidas pelo método do solvente.

Entretanto, a definição deve ser ampliada para incluir certas nanopartículas, microcápsulas, microesferas e dispersões preparadas por fusão, fusão-solvente, extrusão, *electrospinning*, irradiação de micro-ondas, condições supercríticas e uso de nanopartículas inorgânicas (SETHIA; SQUILLANTE, 2003; WANG; CUI *et al.*, 2005; CHAUD; TAMASCIA *et al.*, 2010; KAROLEWICZ; GORNIK *et al.*, 2012)

O termo dispersão sólida descreve uma família de formas farmacêuticas onde um ou mais fármaco estão dispersos em um carreador ou matriz biologicamente inerte no estado sólido (SERAJUDIN, 1999). Desta forma, com base nas características físico-químicas do fármaco após interação com o carreador, as dispersões sólidas foram classificadas em seis grupos: mistura eutética, solução sólidas, solução vítrea, precipitado amorfo, complexo e a combinação destes grupos (CHIOU; RIEGELMAN, 1971b). No entanto, os conceitos que tentam explicar o comportamento destes grupos não são muito claros, exceto para a diferença ente mistura eutética e solução sólida.

2.6.1- Dispersões sólidas não moleculares

As dispersões sólidas não moleculares são denominadas somente por dispersões sólidas (DS).

As DS diferem das soluções sólidas quando o fármaco está presente como uma fase separada dentro do carreador. Chokshi, et al., em estudo comparativo de soluções sólidas e dispersões sólidas concluiu que a taxa de dissolução do fármaco nas soluções sólidas é maior que nas dispersões sólidas. No entanto, a biodisponibilidade *in vivo* usando cães da raça beagle foi maior nas dispersões sólidas, bem como a estabilidade química destas formulações após teste de envelhecimento forçado. Embora estes autores tenham utilizado carreadores diferentes para as formulações de solução sólida (polivinilpirrolidona K30) e dispersão sólida (poloxamer 188), concluíram que “as dispersões sólidas seriam mais adequadas para melhorar a taxa de dissolução e, conseqüentemente, a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água” (CHOKSHI, ZIA *et al.*, 2007).

Estudo com carbamazepina, utilizando como carreador a hidroxipropilmetilcelulose 6 Cp, polivinilpirrolidona K30 e poloxamer 407, mostrou que para uma formulação 1:1 (carbamazepina:carreador), o retículo cristalino da

carbamazepina na dispersão sólida com poloxamer se manteve inalterado. Com os outros dois carreadores a formulação apresentou, segundo os autores, uma tendência para interação molecular e converteu o fármaco para um estado amorfo estável (RONI; DIPU *et al.*, 2011).

2.6.2- Método de evaporação do solvente para preparação de dispersões sólidas

No método de evaporação do solvente, o fármaco e o carreador são dissolvidos em um solvente comum seguido da evaporação do solvente para obter um precipitado (resíduo sólido). O coprecipitado é seco para eliminar resíduo de solvente aderido na superfície das partículas. Entretanto, há a possibilidade de formação de solvato com qualquer um dos constituintes retendo solvente no interior das partículas.

A natureza do solvente e a taxa e temperatura de evaporação do solvente são particularmente críticas neste método. A evaporação do solvente a taxas maiores ou menores depende da técnica utilizada para secagem. Geralmente a remoção do solvente é realizada por aquecimento a baixa pressão, por liofilização, *spray drying* ou extração supercrítica

A principal vantagem do método de evaporação é que a degradação térmica pode ser prevenida uma vez que a temperatura requerida para a evaporação do solvente é relativamente baixa. Por outro lado é difícil selecionar um solvente comum ao fármaco hidrofóbico e ao carreador hidrofílico.

2.6.3 Aspectos práticos da formulação de dispersões sólidas

Na formulação das dispersões sólidas, por qualquer técnica, é preciso considerar a escolha do carreador, a proporção entre fármaco e carreador, as propriedades físico-químicas para caracterização do produto e permeação transmembrana. O critério básico de escolha do carreador está direcionado para compostos que possam aumentar a taxa de dissolução do fármaco, seja atóxico, farmacologicamente inativo, física e quimicamente estável ou que possam controlar a liberação do fármaco. Os carreadores poliméricos como polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, polietilenoglicol, óleo de castor hidrogenado, derivados da celulose, Poloxamer, glicolato sódico amido, Kollidon R^R, gelucire, crospovidona, glicolato

sódico de amido, têm sido preferidos em relação a outros com moléculas menores de ácidos orgânicos ou açúcares (BIKIARIS, 2011).

A formulação ótima de fármaco-carreador(es) requer conhecimentos sobre solubilidade do fármaco no carreador e o mecanismo de inibição de crescimento do cristal, os quais em última análise deve controlar a estabilidade do produto. Parâmetros de solubilidade e análise térmica fornecem informações úteis para prever a miscibilidade do fármaco com o excipiente dissolvido ou fundido (FORSTER; HEMPENSTALL *et al.*, 2001; LANGER; HOLTJE *et al.*, 2003).

Não existe uma proporção definida entre o fármaco e o carreador para alcançar um resultado ótimo, as combinações binárias ou terciárias devem ser estudadas caso a caso (KARAVAS; GEORGARAKIS *et al.*, 2007).

Em geral uma taxa alta fármaco:carreador forma pequenos cristais de fármaco dentro da matriz com pouco resultado prático em relação à solubilidade. No entanto quando a taxa fármaco:carreador é baixa tende a formar compostos onde o fármaco está molecularmente disperso e no estado amorfo (JANSSENS; NAGELS *et al.*, 2008).

Em geral se a solubilidade do fármaco é muito baixa uma fração alta do carreador é requerida para liberar o fármaco no estado solubilizado. Quando a solubilidade do fármaco em água é alta um carreador menos solúvel em água é requerido, em maior concentração para promover uma liberação controlada do fármaco (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

2.7 Avaliação da citotoxicidade e caracterização físico-química de sistemas particulados gastrorrentensivo flutuante

A biocompatibilidade de um material pode ser definida como a capacidade do mesmo em desenvolver funções específicas sem causar danos ao organismo. O teste de citotoxicidade consiste na primeira fase de avaliação da biocompatibilidade de um material a ser utilizado no corpo humano (CHAI *et al.*, 2010). Os testes *in vitro* podem não representar a situação clínica real de um material, mas introduzem resultados quanto à interação deste com o organismo, (SAROT *et al.*, 2010) evitando despendimento de pesquisas mais elaboradas e também de estudos que envolvam animais (CHAI *et al.*, 2010).

Estes testes são realizados utilizando linhagens celulares permanentes ou culturas primárias (como fibroblastos), sendo que se acredita que as culturas primárias reflitam de forma mais precisa as situações in vivo. As linhagens de células utilizadas para cultura são adquiridas a partir de bancos celulares ou de tecidos, como a AmericanType Tissue Culture Collection (ATCC) (CHAI et al.,2010).

A citotoxicidade de um biomaterial pode ser investigada utilizando o ensaio de MTT, no qual é determinada a atividade mitocondrial de células vivas, sendo um teste laboratorial colorimétrico padrão para mensurar a proliferação celular, também utilizado para avaliar citotoxicidade. O sal MTT de coloração amarela (brometo 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólico) é reduzido na mitocôndria das células vivas, através da clivagem da enzima succinato desidrogenase, em cristais de formazan, de coloração púrpura. A resultante da quantidade destes cristais é diretamente proporcional ao número de células viáveis (ISO, 2007).

As características físico-químicas de SGF podem ser analisadas usando fluutuabilidade, *lag time* para flutuação, perfil de dissolução do fármaco, difração de raios-X, microscopia, espectroscopia e análise térmica. A avaliação da citotoxicidade e biocompatibilidade pode ser investigada usando o ensaio de MTT (brometo 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólico).

Métodos como calorimetria exploratória diferencial, e difração de raios X dão um indicativo do estado físico do fármaco (amorfo ou cristalino) na matriz. (QIAN; HUANG *et al.*, 2010). Um método cada vez mais utilizado para determinar a solubilidade de um fármaco em uma matriz polimérica é a espectroscopia Raman (ZHU; HARRIS *et al.*, 2012). A Tabela 1 compila as principais técnicas utilizadas na caracterização físico-química das dispersões sólidas (AGGARWAL; JAIN, 2011; AGGARWAL; SINGH, 2011; BAIRD; TAYLOR, 2012).

Tabela 1 - Métodos físico-químicos usados para caracterização de dispersões sólidas

Métodos	Comentários
Dissolução	Fármacos com taxa de dissolução intrínseca menor que 0,1mg/cm ² /min., biodisponibilidade é limitada pela taxa de dissolução. Comparação do perfil de dissolução do fármaco, da mistura física fármaco-carreador e da dispersão sólida pode ajudar a indicar o

Métodos	Comentários
	provável mecanismo de liberação do fármaco (solubilização, redução granulométrica, molhabilidade)
Microscopia Eletrônica de varredura	Útil para estudar a morfologia e algumas vezes o polimorfismo do fármaco. Pode ser visualizado, se houver, uma dispersão micrométrica das partículas do fármaco no carreador.
Calorimetria exploratória diferencial	Mudanças no estado físico do fármaco podem ocorrer durante o aquecimento, e a presença do polímero pode influenciar o comportamento de fusão do fármaco. Os resultados precisam ser confirmados por outras técnicas. Cristalinidade abaixo de 2% não podem ser detectadas por esta técnica
Difração de raios X	Auxilia na determinação do estado sólido do fármaco (dispersão molecular, amorfa ou cristalina ou mistura) no carreador, independente do estado do carreador. Cristalinidade abaixo de 5% dificilmente é detectada.
Espectroscopia de infravermelho	Contribui na determinação de possíveis mudanças nas ligações entre grupos funcionais do fármaco. Indicativo de interações químicas entre fármaco e carreador
Espectroscopia Raman	Fármacos contendo radicais aromáticas são frequentemente muito melhores dispersores que os polímeros, facilitando sua detecção em sistemas mistos. É um método não destrutivo, não é necessário preparação da amostra.
Espectroscopia Raman com focal	Útil para avaliar o conteúdo e homogeneidade através de um processo de imagem do fármaco na matriz. Nova abordagem para a avaliação analítica de dispersões sólidas, através da resolução espacial que cobre o estado físico, bem como a distribuição do fármaco. É uma ferramenta promissora para a

Métodos	Comentários
	observação de alterações na formulação causadas por processos físicos, por exemplo, recristalização e, ao mesmo tempo para a localização da área onde ocorrem alterações.

2.8 Mecanismos de liberação do fármaco nas dispersões sólidas

Dois mecanismos, aparentemente conflitantes, têm sido estudados para liberação controlada do fármaco nas dispersões sólidas: (i) liberação controlada pelo carreador; (ii) liberação controlada pelo fármaco. O primeiro decorre dos trabalhos pioneiros de Corrigan, Dubois e Ford, Craig e Newton e pode ser modelado em termos de dissolução de sistemas multicomponentes, delineado por Higuchi (HIGUCHI, 1967; CORRIGAN, 1985; DUBOIS; FORD, 1985; CRAIG, 2002). Nesse mecanismo, alguns sistemas parecem mostrar liberação controlada pelo carreador, pelo menos para taxas mais baixas de carregamento de fármaco. Nesse caso a taxa de liberação é controlada pela solubilidade do carreador e é independente das propriedades do fármaco (MALLICK; SAHU *et al.*, 2004; KAROLEWICZ; GORNIK *et al.*, 2012).

O segundo mecanismo mostra comportamento de liberação mais dependente das propriedades do fármaco que do polímero, independente da taxa de carregamento (MARTINEZ-OHARRIZ; RODRIG-ESPINOSA *et al.*, 2002; MEKA; POLA *et al.*, 2012).

Meka, *et al.*, sugeriram que os dois mecanismos não são excludentes, o mecanismo predominante é determinado pela solubilidade do fármaco na solução concentrada do carreador. A mesma observação havia sido feita por Craig em 2002 (CRAIG, 2002; MEKA; POLA *et al.*, 2012).

Estudo mais recentes, utilizando análise matemática para avaliar a cinética de liberação, demonstrou que a liberação do fármaco de diferentes formulações em dispersões sólidas, usando cloranfenicol e sulfametoxazol, como fármaco modelo, e polietilenoglicol 8000, como carreador, seguiram diferentes mecanismos (KHAN, BATCHELOR *et al.*, 2012). Da mesma forma, dispersões sólidas com carreadores diferentes (PVP-VA e HPMC-AS) para um mesmo fármaco e mesma técnica de

fabricação também seguiram mecanismos diferentes (KHAN; BATCHELOR *et al.*, 2012; QIAN; WANG *et al.*, 2012)

OBJETIVOS

- Objetivo Geral: Avaliar o uso da técnica de Dispersão sólida na preparação de nanocarreadores gastrorretensivo flutuante, para liberação modificada de fármacos.
- Objetivos específicos:
 - Caracterizar as dispersões sólidas
 - Caracterizar o sistema particulado
 - Avaliar a flutuabilidade das partículas
 - Avaliar a estabilidade do fármaco
 - Avaliar o perfil de liberação do fármaco

REFERÊNCIAS

AFZELIUS, L. C. H. ARNBY et al. **State-of-the-art tools for computational site of metabolism predictions: Comparative analysis, mechanistical insights, and future applications.** Drug Metabolism Reviews, v.39, n.1, p.61-86. 2007.

AGGARWAL, A. K. e S. JAIN. **Physicochemical characterization and dissolution study of solid dispersions of ketoconazole with nicotinamide.** Chem Pharm Bull (Tokyo), v.59, n.5, p.629-638. 2011.

AGGARWAL, A. K. e S. SINGH. **Physicochemical characterization and dissolution study of solid dispersions of diacerein with polyethylene glycol 6000.** Drug Development and Industrial Pharmacy, v.37, n.10, p.1181-1191. 2011.

ASPEREN, J. V., O. V. TELLINGEN, et al. **The pharmacological role of p-glycoprotein in the intestinal epithelium.** Pharmacological Research, v.37, p.429-435. 1998.

BAGGESEN, H. BECHGAARD, S. **Propoxyphene and norpropoxyphene: influence of type of controlled release formulation on intra-and inter-subject variations.** J. Pharm. Sci., v.69, n.1, p.1327-1330, 1980.

BAIRD, J. A. e L. S. TAYLOR. **Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques.** Advanced Drug Delivery Reviews, v.64, n.5, p.396-421. 2012.

BALASUBRAMANIAM, J., Y. RAJESH, et al. **Enhanced dissolution and bioavailability of raloxifene hydrochloride by co-grinding with different superdisintegrants.** Chemical and Pharmaceutical Bulletin, v.58, p.293-300. 2010.

BIKIARIS, D. N. **Solid dispersions, part I: recent evolutions and future opportunities in manufacturing methods for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs.** Expert Opinion Drug Delivery, v.8, n.11, p.1501-1519. 2011.

CHAI WL , MOHARAMZADEH K , VAN NOORT R , EMANUELSSON L , A PALMQUIST , Brook IM . **Development of a Novel Model for the Investigation of Implant–Soft Tissue Interface.** Periodontol August 2010 81(8)

CHAUD, M. V., A. C. LIMA, et al. **Development and evaluation of praziquantel solid dispersion in sodium starch glycolate.** Tropical Journal of Pharmaceutical Research, v.11, n.5, p.aceito para publicação. 2012.

CHAUD, M. V., C. IZUMI, et al. **Iron Derivatives from Casein Hydrolysates as a Potential Source in the Treatment of Iron Deficiency.** Journal of Agricultural Food Chemistry., v.50, p.871-877. 2002.

- CHAUD, M. V., P. TAMASCIA, et al. **Solid dispersions with hydrogenated castor oil increase solubility, dissolution rate and intestinal absorption of praziquantel.** *Brazilian Journal Pharmaceutical Science*, v.46, p.473-481. 2010.
- CHOKSHI, R. J., H. ZIA, et al. **Improving the dissolution rate of poorly water soluble drug by solid dispersion and solid solution: pros and cons.** *Drug Delivery*, v.14, n.1, p.33-45. 2007.
- CINTO, P. O., A. L. R. SOUZA, et al. **LC Evaluation of intestinal transport of praziquantel.** *Chromatographia*, v.69, p.S213-S217. 2009.
- CORREA, E. M., M. M. D. C. VILA, et al. **Assessment of solubility and intestinal absorption in vitro of praziquantel in solid dispersions of polyethylene glycol 6000.** *Journal of Latin American Pharmaceutical Science*, v.30, p.1910-1915. 2011.
- CORRIGAN, O. I. **Mechanisms of dissolution of fast release solid dispersion.** *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.11, p.697-724. 1985.
- CRAIG, D. Q. **The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers.** *International Journal of Pharmaceutics*, v.231, n.2, p.131-144. 2002.
- CRIVORI, P. e I. POGGESI. **Computational approaches for predicting CYP-related metabolism properties in the screening of new drugs.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.41, p.795-808. 2006.
- DA SILVA, C. F., P. SEVERINO, et al. **The intestinal permeation of didanosine from granules containing microspheres using the everted gut sac model.** *Journal of Microencapsulation*, 2009; 26(6): 523–528, v.26, n.6, p.523-528. 2009.
- DRESCHER, S., H. GLAESER, et al. **P-glycoprotein-mediated intestinal and biliary digoxin transport in humans.** *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v.73, p.223-231. 2003.
- DUBOIS, J. L. e J. L. FORD. **Similarities in the release rates of different drugs from polyethylene glycol 6000 solid dispersions.** *Journal of Pharmacy Pharmacology* v.37, n.7, p.494-495. 1985.
- EDSMAN, K.; HÄGERSTRÖM, H. **Pharmaceutical applications of mucoadhesion for the non-oral routes.** *J. Pharm. Pharmacol.*, v.57, p.3-22, 2005.
- FERRARI, P. C., F. M. SOUZA, et al. **In vitro drug permeation from chitosan pellets.** *Carbohydrate Polymers* 87 (2012) 2526– 2531, v.87, p.2526-2531. 2012.
- FORSTER, A., J. HEMPENSTALL, et al. **Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis.** *International Journal of Pharmaceutics*, v.226, n.1-2, p.147-161. 2001.

GATTANI, Y. S. **Floating multiparticulate drug delivery systems: an overview.** International Journal of Pharma and Bio Sciences, v. 1, n. 2, 2010.

GOTTESMAN, M. M., S. V. AMBUDKAR, et al. **Structure of a multidrug transporter.** Nature biotechnology, v.27, p.546-547. 2009.

GRABOVAC, V. GUGGI, D. BERNKOP-SCHNURCH, A. **Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers.** Adv. Drug Deliv. Rev., v.57, p.1713-1723, 2005.

HARRIS, D.; FELL, J.T.; SHARMA, H.L.; TAYLOR, D.C. **GI transit of potential bioadhesive formulations in man: A scintigraphic study.** J. Control. Release, v.12, p.45-53, 1990.

HIGUCHI, W. I. **Diffusional models useful in biopharmaceutics.** Journal of Pharmaceutical Science, v.56, p.315-324. 1967.

HU, J., K. P. JOHNSTON, et al. **Nanoparticle engineering processes for enhancing the dissolution rates of poorly water soluble drugs.** Drug Development and Industrial Pharmacy, v.30, n.3, p.233-245. 2004.

ISO document 10993-1:2003, **Biological evaluation of medical devices**, Part 1, Guidance on selection of tests.33

ISO document 10993-12:2007, **Biological evaluation of medical devices**, Part 12, Sample preparation and reference materials.

ISO document 10993-5:1999, **Biological evaluation of medical devices**, Part 5, Test for cytotoxicity: in vitro methods.

JANSSENS, S., S. NAGELS, et al. **Formulation and characterization of ternary solid dispersions made up of Itraconazole and two excipients, TPGS 1000 and PVPVA 64, that were selected based on a supersaturation screening study.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.69, p.158-166. 2008.

KARAVAS, E., E. GEORGARAKIS, et al. **Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug-polymer interactions.** European Journal Pharmacy and Biopharmacy, v.66, n.3, p.334-347. 2007.

KAROLEWICZ, B., A. GORNIK, et al. **Solid dispersions in pharmaceutical technology. Part I. Classification and methods to obtain solid dispersions.** Polimeric w Medicine, v.42, n.1, p.17-27. 2012.

KHAN, S., H. BATCHELOR, et al. **Dissolution rate enhancement, in vitro evaluation and investigation of drug release kinetics of chloramphenicol and**

sulphamethoxazole solid dispersions. Drug Development and Industrial Pharmacy, v.epub ahead of print. 2012.

KIRWAN, W. O. e A. N. SMITH. **Gastrointestinal transit estimated by an isotope capsule.** Scandinavian journal of gastroenterology, v.9, p.763-766. 1974.

KORZEKWA, K. R., J. P. JONES, et al. **Theoretical studies on cytochrome P-450-mediated hydroxylation:** a predictive model for hydrogen atom abstractions. Journal of the American Chemical Society, v.112, p.7042-7046. 1990.

LANGER, M., M. HOLTJE, et al. **Investigations on the predictability of the formation of glassy solid solutions of drugs in sugar alcohols.** International Journal of Pharmaceutics, v.252, n.1-2, p.167-179. 2003.

LEE, J.W.; PARK, J.H.; ROBINSON, J.R. **Bioadhesive-based dosage forms:** The next generation. J. Pharm. Sci., v.89, p.850-866, 2000.

LEUNER, C. e J. DRESSMAN. **Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions.** European Journal Pharmacy and Biopharmacy, v.50, n.1, p.47-60. 2000.

MAHESHWARI, R. K. e Y. JAGWANI. **Mixed Hydrotropy:** Novel Science of Solubility Enhancement. Indian Journal Pharmaceutical Science, v.73, n.2, p.179-183. 2011.

MARTINEZ-OHARRIZ, M. C., C. RODRIGO-ESPINOSA, et al. **Solid dispersions of diflunisal-PVP:** Polymorphic and amorphous states of the drug. Drug Development and Industrial Pharmacy, v.28, n.6, p.717-725. 2002.

MEKA, A. K., S. POLA, et al. **Development, evaluation and characterization of surface solid dispersion for solubility and dissolution enhancement of Irbesartan.** International Journal of Drug Development & Research, v.4, n.1, p.263-273. 2012.

MINAMI, H. e R. W. MCCALLUM. **The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans.** Gastroenterology, v.86, p.1592-1610. 1984.

MIZUNO, N., T. NIWA, et al. **Impact of drug transporter studies on drug discovery and development.** Pharmacological Review, v.55, p.425 - 461. 2003.

NIENBERT, R. **Ion pair transport across membranes.** Pharmaceutical Research, v.6, p.743-747. 1989.

PARK, K.; ROBINSON, J.R. **Bioadhesive polymers as platforms for oral-controlled drug delivery:** method to study bioadhesion. Int. J. Pharm., v.19, p.107-127, 1984.

QIAN, F., J. HUANG, et al. **Is a distinctive single Tg a reliable indicator for the homogeneity of amorphous solid dispersion?** International Journal of Pharmaceutics, v.395, n.1-2, p.232-235. 2010.

QIAN, F., J. WANG, et al. **Solution Behavior of PVP-VA and HPMC-AS-Based Amorphous Solid Dispersions and Their Bioavailability Implications.** Pharmaceutical Research, v.epub ahead of print. 2012.

RAMANA, G., D. JYOTHIRMAI, et al. **Sustained release of nifedipine from matrix tablets of its solid dispersion employing superdisintegrants.** International Research Journal of Pharmacy, v.2, n.9, p.166-169. 2011.

RATHEE, P. et al. **Gastroretentive Drug Delivery Systems: A Review of Formulation Approaches.** THE PHARMA INNOVATION, Rohtak, v. 1, n. 8, 2012. ISSN 22777695.

RONI, M. A., M. H. DIPU, et al. **Dissolution enhancement of poorly soluble carbamazepine by using polymeric solid dispersion.** International Journal of Pharmaceutical Science and Research, v.2, n.1, p.49-57. 2011.

SAROT JR, CONTAR CM, CRUZ AC, de SOUZA MAGINI R. **Evaluation of the stress distribution in CFR-PEEK dental implants by the three-dimensional finite element method.** J Mater Sci Mater Med. 2010 Jul;21(7):2079-85.

SEKIGUCHI, K. e N. OBI. **Studies on absorption of eutectic mixture:** comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, v.9, p.866-872. 1961.

SERAJUDIN, A. T. M. **Solid Dispersion of poorly water-soluble drugs:** Early promises subsequent problems, and recent breakthroughs. Journal of Pharmaceutical Science, v.88, p.1058-1066. 1999.

SETHIA, S. e E. SQUILLANTE. **Solid dispersions:** revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, v.20, p.215-247. 2003.

SHARGEL, S., S. WU-PONG, et al. **Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics.** New York: McGraw-Hill's Companies, Inc. 2012. 902 p.

SMART, J.D. **The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion.** Adv. Drug Deliv. Rev., v.57, p.1556-1568, 2005.

SOUZA, J., Z. M. F. FREITAS, et al. **Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção.** Revista brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.43, n.4, p.515-527. 2007.

SUN, Y., R. YANG, et al. **Nimodipine semi-solid capsules containing solid dispersion for improving dissolution.** International Journal of Pharmaceutics, v.359, p.144-149. 2008.

THELEN, K., K. COBOEKEN, et al. **Evolution of a detailed physiological model to simulate the gastrointestinal transit and absorption process in humans, part II: extension to describe performance of solid dosage forms.** Journal of Pharmaceutical Science, v.101, n.3, p.1267-1280. 2012.

TIHANYI, K. e M. VASTAG. **Solubility, Delivery and ADME Problems of Drugs and Drug Candidates.** Budapest: Bentham e-Books. 2011. 239 p.

TRAN, T.-D., P. H.-L. TRAN, et al. **The roles of acidifiers in solid dispersion and physical mixtures.** International Journal of Pharmaceutics, v. 384, n.1, p.60-66. 2010.

TSUJI, A. e I. TAMAI. **Carrier-mediated intestinal transport of drugs.** Pharmaceutical Research, v.13, n.7, p.963-967. 1996.

VAN ITALLIE, C. M. e J. M. ANDERSON. **Claudins and epithelial paracellular transport.** Annu Rev Physiol, v.68, p.403-429. 2006.

VILLANOVA, J. C. O. ORÉFICE R. L. CUNHA A. S. **Aplicações Farmacêuticas de Polímeros.** Polímeros: Ciência e Tecnologia, vol. 20, nº 1, p. 51-64, 2010.

WACHER, J., L. SALPHATI, et al. **Active secretion and enterocyte drug metabolism barrier to drug administration** Advanced Drug Delivery Reviews, v.20, p.99-112. 1996.

WANG, L., F. D. CUI, et al. **Preparation and Evaluation of Solid Dispersion for Nitrendipine–Carbopol and Nitrendipine–HPMCP Systems using a twin screw extruder.** Chemical and Pharmaceutical Bulletin, v.53, n.10, p.1240-1245. 2005.

YOSHIDA, V. M. H., J. M. OLIVEIRA JUNIOR, et al. **Development and Evaluation of a Floating Multiparticulate Gastroretentive System for Modified Release of AZT.** AAPS PharmSciTech, , v.12, n.2, p.658-664. 2011.

ZHU, Q., M. T. HARRIS, et al. **Modification of crystallization behavior in drug/polyethylene glycol solid dispersions.** Molecular Pharmaceutics, v.9, n.3, p.546-553. 2012.

ANEXO A - ARTIGO PREPARADO PARA SUBMISSÃO

TÍTULO: Preparação e Avaliação de Sistema Gastrorretensivo Flutuante, Nanoestruturado ,obtido por Dispersão Sólida Binária

AUTORES: GRANATO, E.M.; LIMA, R.; VILA, M. M. D. C.; SEVERINO, P.; BALCÃO, V.; ALVES, T. F. R.; REBELO, M. A.; LOPES, F. C. C.; YOSHIDA, V. M. H. Y e CHAUD, M. V.

REVISTA: Journal of Nanoscience and Nanotechnology