



18º Congresso de Iniciação Científica

**FORMULAÇÃO E AVALIAÇÃO DE SISTEMAS LIPÍDICOS MICRO E NANO ESTRUTURADOS  
OBTIDOS POR EVAPORAÇÃO DO SOLVENTE**

**Autor(es)**

---

CRISTIANE PATRÍCIA PISSINATO PERE

**Orientador(es)**

---

MARCO VINICIUS CHAUD

**Apoio Financeiro**

---

PIBIC/CNPQ

**1. Introdução**

---

O esvaziamento gástrico é uma das principais barreiras na absorção e na biodisponibilidade de fármacos, administrados, por via oral, na forma sólida. O esvaziamento gástrico ocorre durante os estados alimentados e jejum. Durante o estado de jejum, ou interdigestivo, uma série de eventos mioelétricos ocorrem e proporcionam o esvaziamento gástrico a cada duas ou três horas. No estado alimentado o valor calórico dos alimentos condiciona o tempo de esvaziamento gástrico (VANTRAPPEN et al., 1979). Esta variabilidade funcional do sistema digestório tem consequência direta sobre a concentração efetiva de fármaco na corrente circulatória. O prolongamento do tempo de retenção gástrica (TRG) em determinadas circunstâncias pode ser útil para aumentar o efeito terapêutico de um fármaco. No caso de fármacos absorvidos no estômago ou na parte proximal do intestino delgado, ou ainda no caso de fármacos que sejam degradados em pH alcalino as vantagens deste tipo de dispositivo tornam-se evidentes (COLLET, 2000). Outras vantagens são o aumento da biodisponibilidade, da eficácia terapêutica e da redução da dose terapêutica (BAUMGARTNER et al., 2000). Os sistemas gastrorretentivos apresentam várias formas de alcançar o mesmo objetivo. Aproveitando as características anatômicas e fisiológicas do trato digestório, diferentes tipos de dispositivos têm sido utilizados entre eles os flutuantes, os mucoadesivos, os intumescíveis e os de alta densidade (BARROCAS et al., 2007). O princípio das formas farmacêuticas que flutuam no estômago é fundamentado na relação de densidade entre o sistema de dosagem e o suco gástrico. Sistemas mucoadesivos utilizam a diferença de cargas elétricas entre os biomateriais e a mucina, para promover a adesão das formas farmacêuticas na mucosa do estômago ou do intestino. A retenção física da forma farmacêutica no estômago é baseada nas dimensões da válvula pilórica e na propriedade de reticulação de biopolímeros hidrodispersíveis, os quais aumentam de volume em contato com o suco gástrico. Os sistemas de alta densidade têm como objetivo alojar-se no ambiente do estômago e resistir aos movimentos peristálticos. Estes sistemas possuem uma densidade superior ou igual a 1,3 g/mL, que é superior à densidade do fluido gástrico (BAGGESEN, BECHGAARD, 1980). As unidades flutuantes permanecem distantes do piloro e são protegidas das ondas peristálticas durante a fase digestiva, enquanto que as unidades não flutuantes permanecem próximo ao piloro e são submetidas à propulsão e retropropulsão pelas ondas peristálticas da fase digestiva. A flutuação das formas farmacêuticas pode ser alcançada através de sistemas geradores de gás (efervescentes) ou não efervescentes (esferas ocas) e gelificação ionotrópica de sistemas gelatinosos ou emulsionados. O sucesso farmacotécnico e terapêutico dos sistemas gastrorretentivos depende da taxa de carregamento e do perfil de dissolução do fármaco.

## 2. Objetivos

---

Preparar e avaliar sistemas sólidos particulados, gastrorretensivos flutuantes, obtidos por gelificação ionotrópica e evaporação do solvente

## 3. Desenvolvimento

---

Zidovudina (AZT), predinisona (PDS), claritromicina (CLT), azitromicina (AZM) e fluconazol (FLC) foram adquiridos de distribuidores, com grau de pureza maior que 98,9%. As demais matérias primas eram de grau farmacêutico ou PA.

### **Preparação dos SGRF por gelificação ionotrópica da emulsão**

As emulsões foram preparadas através da dispersão da fase aquosa (alginato de sódio, tween 80, span 80 e água destilada– 0,5:0,09:0,21:40,0 m/m) na fase oleosa ( óleo de amendoas e monoestearato de glicerila – 7,0:3,0m/m). No momento da dispersão as temperaturas da fase aquosa e oleosa eram respectivamente 60 e 55°C. Os fármacos PDS, CLT e AZM foram dispersas previamente na fase oleosa da emulsão. O AZT foi incorporado à emulsão por mistura em gral. O FLC foi previamente dissolvido em etanol ante de incorporar na emulsão. Todos os fármacos foram incorporados para uma concentração final de 1%, exceto a predinisona cuja concentração final era de 0,5%. Cada emulsão foi transferida para uma seringa com agulha (8x0,3mm), mantida a uma distância de 3,0 cm da superfície da solução de cloreto de cálcio 1,0, sobre a qual foi gotejada. O sistema foi mantido à temperatura ambiente e sob agitação constante de 500rpm. As partículas obtidas foram separadas por filtração e mantidas em dessecador até peso constante.

### **Preparação dos SGRF por difusão e evaporação do solvente da emulsão**

As partículas foram preparadas utilizando 1 g de eudragit S100 solubilizado em 8 mL de etanol. Foram adicionados a esta solução, 2 mL de isopropanol e 5 mL de diclorometano. Utilizando um tubo de vidro com 6 mm de diâmetro interno, a solução polimérica foi adicionada, vagarosamente (2 mL/min) a uma solução aquosa, alcalina, de PVA a 0.4 % (m/v). Para a adição da solução polimérica, o tubo de vidro foi mantido submerso na solução de PVA e posicionado na altura da hélice do agitador a uma distância de 3 cm. A velocidade de agitação foi regulada para 250 rpm. O sistema foi mantido a uma temperatura de 25-28 °C. As partículas resultantes foram separadas do meio de dispersão por filtração e mantidas em estufa a 50 °C até peso constante.

### **Metodologia Analítica.**

Para a quantificação do fármaco tanto na avaliação da taxa de carregamento como no perfil de dissolução a especificidade e a linearidade do método analítico foram determinadas de acordo com a RE 899 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2003). A avaliação da linearidade e da especificidade foi conduzida em Espectrofotômetro UV-Visível c/ varredura (Shimadzu UV 1601PC).

### **Avaliação, in vitro, da flutuabilidade**

Para avaliação da flutuabilidade as partículas foram imersa em 900 mL de fluido gástrico simulado, sem pepsina, com pH ajustado para 1,2. O sistema foi mantido á temperatura ambiente com agitação intermitente. Neste estudo foi avaliado o tempo gasto para que as partículas flutuassem (lag time de flutuação) e o tempo que as mesmas permaneceram flutuando. Ao final de 24 horas as partículas que permaneceram flutuando foram coletadas, colocadas sobre um papel de filtro e mantidas na estufa (50 °C) até peso constante.

### **Avaliação da taxa de carregamento das partículas**

Para avaliação da taxa de carregamento foram utilizados, como amostra, 500 mg de partículas. Essas amostras foram devidamente acondicionadas e adicionadas em 10 mL tampão fosfato, metanol, etanol, metanol ou água (respectivamente para AZM, CLA, FCZ, PDS ou AZT). Em seguida as amostras foram colocadas em um agitador orbital durante 24h. Após este tempo as amostra foram filtradas e a quantidade de fármaco dissolvida determinada por espectroscopia UV.

### **Avaliação do perfil de dissolução dos fármacos**

As condições utilizadas para o ensaio de dissolução foram mantidas conforme descrição da USP 31. A avaliação da taxa de dissolução dos fármacos foi acompanhada por um período de 4 horas. Os meios de dissolução foram mantidos em condições “sink”, na temperatura de 37°C. Em intervalos pré-determinados, 5mL de amostra foi coletada e filtrada. O volume do meio foi mantido constante pela reposição simultânea de 5,0 mL do meio de dissolução. A quantificação do fármaco dissolvido foi determinada por espectroscopia de UV.

## 4. Resultado e Discussão

---

Os fármacos foram escolhidos levando em consideração, o coeficiente de distribuição experimental (log P) e o tamanho da molécula. Zidovudina (AZT), prednisona (PDS), claritromicina (CLA), azitromicina (AZM) e fluconazol (FLC) apresentam, respectivamente, os seguintes valores de logP: 0,05; 2,07; 3,18, 3,14 e 0,58 (Drugbank.ca, 2010). CLA e AZM apresentam estruturas moleculares grandes, enquanto AZT, PDS e FLC têm estruturas moleculares, relativamente, pequenas. A espectroscopia UV mostrou que os componentes das formulações não interferem na absorvidade dos fármacos e na faixa de estudos a absorção apresentou linearidade. As partículas obtidas por gelificação ionotrópica (pellets) apresentaram dimensões macroscópicas, esféricas e cor branca. O tamanho dos pellets variou de acordo com o tamanho da gota e a viscosidade de cada emulsão. A figura 1 mostra a porcentagem de flutuação e a taxa de carregamentos dos pellets com AZM, CLA, FLC e PDS. A taxa de carregamento dos pellets com AZT foi indetectável. A justificativa mais provável para o não encapsulamento do AZT é o baixo coeficiente de logP (0,05). Este fato pode explicar também a menor taxa de carregamento do FLC, logP (0,58). A ausência de flutuação dos pellets com FLC não pode ser explicada através dos testes realizados neste estudo. A gelificação ionotrópica ocorre pela reação do alginato de sódio, na fase aquosa da emulsão, com o CaCl<sub>2</sub>. A formação de alginato de cálcio inverte as fases da emulsão e solidifica a gota dispersa, formando os pellets. O fármaco disperso na emulsão fica retido na estrutura sólida do sistema. Após a evaporação da água a estrutura porosa e a característica oleosa das partículas contribuem para a flutuação das mesmas.

Figura 2: Taxa de carregamento e porcentagem de flutuação para os pellets com AZM, CLA, FLC e PDS.

A preparação dos SGRF por difusão e evaporação do solvente da emulsão permitiu a obtenção de microesferas ocas (microballons) com dimensões microscópicas. A taxa de carregamento de 34,0±9,0% pode ser considerada satisfatória, uma vez que o AZT é livremente solúvel em água (logP 0,05). Estudos semelhantes com fármacos lipossolúveis têm apresentado taxa de carregamento entre 52 e 98% (KAWASHIMA, 1992, LEE, 1999). No nosso estudo os pontos críticos para obtenção dos microballons foram a temperatura e a velocidade de agitação do sistema. A flutuação dos microballons foi de 100% nas primeiras 12 horas e de 80% ao final de 24 horas. A Figura 2 mostra os microballons (2a), a porosidade da parede dos microballons (2b) ambas obtidas através de microscopia eletrônica de varredura (MEV). Os pellets obtidos por gelificação ionotrópica, bem como uma avaliação comparativa do tamanho dos mesmos com grânulos utilizados como veículo de medicamento homeopático são apresentados nas Figuras 2c e 2d.

A Figura 3 mostra o perfil de liberação dos fármacos a partir dos Pellets (AZM, CLA, FLC e PDS) e dos microballons (AZT). Os perfis obtidos para estes fármacos indicam um sistema de liberação controlada. No tempo de estudo (240 min.) a liberação da PDS atingiu o seu pico máximo em 180 min, o mesmo ocorreu com o FLC. Os perfis de liberação para AZM e CLA apresentam tendência de continuidade do processo de dissolução. O perfil de liberação da AZT a partir dos microballons ocorre de forma mais gradual. Embora a solubilidade da AZT seja muito maior que da AZM e CLA, a tendência de liberação também tende a aumentar com o tempo. Tanto os pellets como os microballons permaneceram intactos após o período de estudos, este resultado indica um sistema de liberação por difusão molecular.

Figura 3. Perfil de dissolução da AZM (•), CLA ( ), PDS (+), FLC (?) e AZT(?). Os resultados são a média de n=3.

## 5. Considerações Finais

---

Os SGRF foram obtidos por gelificação ionotrópica (pellets) e evaporação do solvente (microballons). Com exceção dos pellets de FLC, os demais pellets e os microballons mostram grande potencial para retenção gástrica de formas farmacêuticas sólidas. Os perfis de dissolução indicam um sistema de liberação prolongado do fármaco, controlado por difusão. Estes resultados obtidos permitem concluir que ambos os sistemas podem melhorar a biodisponibilidade de fármacos absorvidos no estômago ou na primeira porção do duodeno e impedir a degradação de fármacos menos estáveis no meio intestinal. Nestas condições a dose terapêutica e a posologia diária podem reduzidas com reflexo direto no custo e na adesão ao tratamento.

## Referências Bibliográficas

---

- BAGGESEN, H.; BECHGAARD, S. Propoxyphene and norpropoxyphene: influence of type of controlled release formulation on intra-and inter-subject variations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.69, n.11, p.1327-1330, 1980.
- BARROCAS, CMP; SANTOS, GFD; FERREIRA, CD; COELHO, SBMP; OLIVEIRA, SCR; VEIGA, B. J. Sistemas farmacêuticos gastrorretentivos flutuantes. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v.43, p. 325-334, 2007
- BAUMGARTNER, S., KRISTL, J., VRECER, F., VODOPIVEC, P., ZORKO, B. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 195, p. 125-135, 2000
- BRASIL, 2004. Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. Anvisa, RE 899. 2003.

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

DRUG Bank Disponível em: . Acesso em: 30 ago. 2010

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

VANTRAPPEN, GR; PEETERS, TL; JANSSENS J. The secretary component of interdigestivo migratory mototr complex in man. Scandinav Journal Gastroenterology. v. 14, p. 663-667, 1079.

## Anexos



