

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS**

PAULA FLORIANO LANZILLOTTI

**SISTEMAS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE
FÁRMACOS**

**Rio de Janeiro
2012**

PAULA FLORIANO LANZILLOTTI

**SISTEMAS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE
FÁRMACOS**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Orientadora: Prof.^a Valéria Sant'Anna Dantas Esteves, MSc.

**Rio de Janeiro
2012**

FICHA CATALOGRÁFICA

Lanzillotti, Paula Floriano.

Sistemas para liberação modificada de fármacos / por Paula Floriano Lanzillotti. Rio de Janeiro: 2012.

xv.: 117f. :il.; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso. Fiocruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos. Coordenação de Ensino e Capacitação.

Orientadora: Valéria Sant'Anna Dantas Esteves

1. Liberação de fármacos. 2. Administração oral. 3. Polímeros.
4. Nanocompósitos.

PAULA FLORIANO LANZILLOTTI

Monografia apresentada ao Curso de Pós-graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Orientadora: Prof.^a Valéria Sant'Anna Dantas Esteves, MSc.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Valéria Sant'Anna Dantas Esteves, MSc.

Fundação Oswaldo Cruz / Vice-presidência de Produção e Inovação em Saúde

Orientador

Prof.^a Flávia Almada do Carmo, DSc.

Universidade Federal do Rio de Janeiro / FF-UFRJ

Prof. Helvécio Vinícius Antunes Rocha, DSc.

Fundação Oswaldo Cruz / Farmanguinhos

Prof.^a Renata Oliveira Fagundes, MSc. (Suplente)

Fundação Oswaldo Cruz / Farmanguinhos

Dedico este trabalho aos meus Pais que tanto me ensinaram o amor, minhas irmãs e sobrinhos lindos. Ao meu marido que tanto me apoia.

Minha vida só faz sentido por vocês!

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, professora Valéria Esteves, que aceitou tão delicadamente o meu convite para minha orientação.

À prof^a. Carmem Lúcia, Coordenadora de Pós-Graduação *Lato Sensu* do curso de Tecnologias Industriais Farmacêuticas pelo incentivo e por me receber com muito carinho sempre que a procurei, a minha eterna gratidão!

À Beth, secretária do curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Tecnologias Industriais Farmacêuticas, por tanta gentileza, todas as vezes que a procurei, para esclarecer diversas dúvidas.

Aos meus colegas da pós, sinto saudades dos momentos de descontração e alegria que passei junto a vocês, em especial a Gabriela, eternas saudades.

Aos funcionários de Farmanguinhos/FIOCRUZ que tratam os alunos da pós sempre com muita gentileza e respeito.

RESUMO

O objetivo desta monografia é apresentar os principais sistemas de liberação modificada de fármacos, e discutir a utilização de nanocompósitos como matriz polimérica para administração oral de fármacos. Várias pesquisas demonstram as vantagens dessas formulações comparadas às formas farmacêuticas de liberação imediata, tais como, menores variações dos níveis plasmáticos do fármaco, redução da frequência de administração, redução dos efeitos colaterais, menor custo total do tratamento, maior conveniência e adesão dos pacientes ao tratamento. Esses fatores impulsionaram as indústrias farmacêuticas ao desenvolvimento dessas formulações, que estão em constante aperfeiçoamento, por exemplo, por meio das pesquisas para a produção de nanotransportadores. Os sistemas nanométricos modulam de forma eficiente a cinética, o tempo e o local de liberação, possibilitando a obtenção de uma resposta farmacológica mais específica. Podem ser classificados em nanopartículas poliméricas, lipossomas, micelas, nanoemulsões, nanocompósitos, entre outros. Os sistemas matriciais poliméricos na forma de nanocompósitos tornam-se mais uma alternativa para a produção de comprimidos de liberação modificada, principalmente devido à facilidade para sua produção.

ABSTRACT

The objective of this monograph is to present drug modified release main systems, and to discuss the use of nanocomposite as polymeric matrix for oral administration drug. Several studies show advantages of modified release formulations compared to immediate release dosage forms, such as minor variations in plasma levels of drugs, reduction of administration frequency, reduction of side effects, lower total cost of treatment, greater convenience and patients adherence to treatment. These factors stimulate development of these formulations by the pharmaceutical industries. The scientific and technological approaches of modified release dosage forms are under constant improvement, such as research to produce nanocarriers. The nanometers systems modulate efficiently the kinetics, the time and release of drugs, and so they enable to obtain a more specific pharmacological response. They may be classified into polymeric nanoparticles, liposomes, micelles, nanoemulsion, nanocomposites, and others. The research in polymeric matrix systems in the form of nanocomposites become an alternative for production of modified release tablets, because their manufacturing is relatively easy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Faixa terapêutica demonstrando a liberação pulsátil e liberação controlada relativa para concentração efetiva mediana e concentração tóxica mínima	5
Figura 2 – Fabricação de adesivo transdérmico	6
Figura 3 – Adesivo contraceptivo Estraderm	6
Figura 4 – Sistemas de liberação modificada de medicamentos contraceptivos	7
Figura 5 – Medicamento usado no tratamento de glaucoma	8
Figura 6 – Disco gliadel [®] removido de sua embalagem estéril durante o preparo para a implantação. b) Disco gliadel [®] implantado no cérebro	9
Figura 7 – Sistema reservatório	12
Figura 8 – Bomba osmótica.....	13
Figura 9 – Esquema de formação de complexos e a liberação do fármaco a partir destes complexos	15
Figura 10 – Processos de intumescimento, difusão e erosão	17
Figura 11 – Fotografia da base superior de um comprimido de HPMC após 300 min de inchamento-liberação contendo diferentes concentrações de blufomedil piridoxal fosfato. a) 10% b) 20% c) 40% e d) 80%	17
Figura 12 – Matriz insolúvel.....	18
Figura 13 – Três estruturas idealizadas de compósito e nanocompósito polímero/argila	19
Figura 14 – Estrutura idealizada da montmorilonita	21
Figura 15 – Intercalação de íons alquilamônio e formação de uma argila modificada	22
Figura 16 – Polimerização <i>in situ</i> - as moléculas de monômero difundem entre as camadas da argila	23
Figura 17 – A intercalação do polímero por solução	24
Figura 18 – Processo de intercalação por fusão.....	25
Figura 19 – Esquema demonstrando a produção de nanocompósito.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Vantagens das formas farmacêuticas de liberação prolongada sobre as formas farmacêuticas convencionais	4
--	---

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS E SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	3
3	APLICAÇÕES DAS FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA	5
4	TECNOLOGIAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL	9
4.1	SISTEMAS RESERVATÓRIOS.....	11
4.2	BOMBAS OSMÓTICAS.....	12
4.3	FORMAÇÕES DE COMPLEXOS.....	13
4.4	RESINAS DE TROCA IÔNICA.....	14
4.5	SISTEMAS MATRICIAIS.....	15
4.5.1	Matrizes hidrofílicas.....	16
4.5.2	Matrizes insolúveis	18
5	NANOCOMPÓSITOS NA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE FÁRMACOS	18
5.1	PREPARO DE NANOCOMPÓSITOS (POLÍMERO/ARGILA).....	22
5.1.1	<i>Spray drying</i> ou secagem por aspersão	25
5.2	PROPRIEDADES DOS MATERIAIS POLIMÉRICOS NANOESTRUTURADOS	27
5.3	CARACTERIZAÇÃO DE NANOCOMPÓSITOS POLÍMERO/ARGILA	28
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1. INTRODUÇÃO

A primeira iniciativa para o desenvolvimento de um sistema transportador de fármacos surgiu no início do século XX, quando Paul Ehrlich propôs o seu modelo, que ficou conhecido como “bala mágica de Ehrlich”. (DURAN, 2006; HOFFMAN, 2008). Nesse modelo, o fármaco ligava-se a um suporte transportador, exercendo a sua atividade farmacológica no tecido alvo. Conceitos como redução dos efeitos indesejáveis, aumento da eficácia do fármaco e redução da dose administrada começaram a ser discutidos nessa época.

Vários pesquisadores nas décadas de 1950 e 1960 já apresentavam estudos sobre matrizes simples para liberação controlada de fármacos (DAS; DAS, 2003; HOFFMAN, 2008). Em 1952, Smith Kline & French lançou no mercado o *Spansule* (dextroanfetamina), que consistia em cápsulas cheias de grânulos revestidos que dissolviam em diferentes velocidades, estimulando diversas pesquisas para outros tipos de formas farmacêuticas (ANSEL *et al.*, 2007; DAS; DAS, 2003; SANTOS *et al.*, 2004).

Estudos demonstram diversas vantagens das formas farmacêuticas de liberação modificada sobre as formas de liberação convencional (liberação imediata), dentre as quais podem ser destacadas: redução da frequência de administração, maior adesão do paciente ao tratamento, redução dos efeitos colaterais e menor custo total do tratamento (ANSEL *et al.*, 2007; AULTON, 2005; DAS; DAS, 2003; GOODMAN, L. S., 2007; PRISTA *et al.*, 1996).

O sucesso dessas formulações ao longo dos anos pode ser evidenciado por um mercado que apresenta uma previsão de crescimento de bilhões de dólares. Somente o mercado para medicamentos de liberação modificada por via oral apresentava uma expectativa de crescimento de 9% ou mais até 2007 (DAS; DAS, 2003).

Os fatores que impulsionam o desenvolvimento destas formulações podem ser relacionados ao gerenciamento de ciclo de vida de fármacos e medicamentos. A busca de novas indicações terapêuticas, limitações econômicas e maiores exigências na regulamentação levaram a um declínio na introdução de novas entidades moleculares na última década (ANSEL *et al.*, 2007; DAS; DAS, 2003, VALLE *et al.*, 2009). O desenvolvimento de formulações de liberação modificada

derivadas de produtos de liberação convencional existentes tornou-se uma opção financeira atrativa para a indústria farmacêutica.

É necessário, entretanto, considerar as desvantagens quanto à viabilidade do desenvolvimento das formulações de liberação modificada. Por exemplo, a redução da flexibilidade nos ajustes da dose e/ou do regime terapêutico e o fracasso da tecnologia empregada com o risco de liberação súbita e total do fármaco, são alguns dos fatores que merecem atenção durante o desenvolvimento dessas formulações (ANSEL *et al.*, 2007; PRISTA *et al.*, 1996, RESENDE, 2006).

Nas últimas décadas foi reconhecida uma nova classe de materiais com dimensões e propriedades em escala nanométrica. Estes materiais apresentam diferentes características e aplicações, e são classificados, de modo geral, em nanopartículas, nanocristais, nanofios, nanotubos e nanocompósitos, dentre outros (DORNELAS *et al.*, 2008; YUAN; MULLER, 2010).

O sucesso das pesquisas na área de nanotecnologia estimulou o desenvolvimento de nano-transportadores para liberação modificada de fármacos a partir de 1980 (HOFFMAN, 2008). Os nanomedicamentos descrevem diversos sistemas em nano-escala. Por exemplo, nanopartículas poliméricas, lipossomas, nanoemulsões, micelas, dendrímeros e nanocompósitos (AMIJI *et al.*, 2007).

Esta monografia tem como objetivo apresentar os principais sistemas de liberação modificada de fármacos e discutir, com maior ênfase, a utilização de nanocompósitos (polímero/ argila) como matriz polimérica para administração oral de fármacos.

2. FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS E SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

As formas farmacêuticas sólidas de uso oral de liberação convencional são desenvolvidas para liberar o fármaco rapidamente após a administração. Nesses sistemas são empregados recursos que favorecem os processos de liberação e dissolução do fármaco como, por exemplo: diluentes solúveis e desintegrantes (ANSEL *et al.*, 2007; AULTON, 2005; PEZZINI *et al.*, 2007). Por outro lado, as formas farmacêuticas de liberação modificada são desenvolvidas para modularem a liberação do fármaco, retardando ou prolongando sua velocidade de dissolução.

Os objetivos de modificar a liberação podem ser: tornar a forma farmacêutica gastrorresistente, prolongar o efeito farmacológico, liberar o fármaco em sítio específico, liberar o fármaco após um período definido de tempo, e redução dos efeitos colaterais entre outros (ANSEL *et al.*, 2007; AULTON, 2005; PEZZINI *et al.*, 2007; PRISTA *et al.*, 1996).

O conceito liberação modificada tornou-se um termo geral para descrever formulações com características de liberação não oferecidas pelas formulações de liberação imediata ou convencional. Os termos específicos mais utilizados são liberação prolongada, retardada, vetorizada e ação repetida (ANSEL *et al.*, 2007; AULTON, 2005; PEZZINI *et al.*, 2007; PRISTA *et al.*, 1996).

De acordo com a Farmacopéia Brasileira, as formulações de liberação prolongada podem ser definidas como preparações que permitem uma redução na frequência das administrações do medicamento quando comparadas com as formulações convencionais. Já as formas farmacêuticas de liberação retardada, como o próprio termo explicita, não liberam o fármaco imediatamente após a administração, ou seja, há uma liberação retardada (ANSEL *et al.*, 2007; AULTON, 2005; BRASIL, 2010; PEZZINI *et al.*, 2007; PRISTA *et al.*, 1996).

Formulações de ação repetida possuem, no mínimo, duas doses do fármaco: a primeira dose para liberação imediata e a segunda para a liberação retardada. Na liberação vetorizada o fármaco é liberado de forma concentrada a uma região do corpo, tecido ou sítio de absorção (ANSEL *et al.*, 2007; AULTON, 2005; PEZZINI *et al.*, 2007; PRISTA *et al.*, 1996).

As pesquisas demonstram diversas vantagens para os sistemas de liberação de prolongada de fármacos, conforme descrito na Tabela 1.

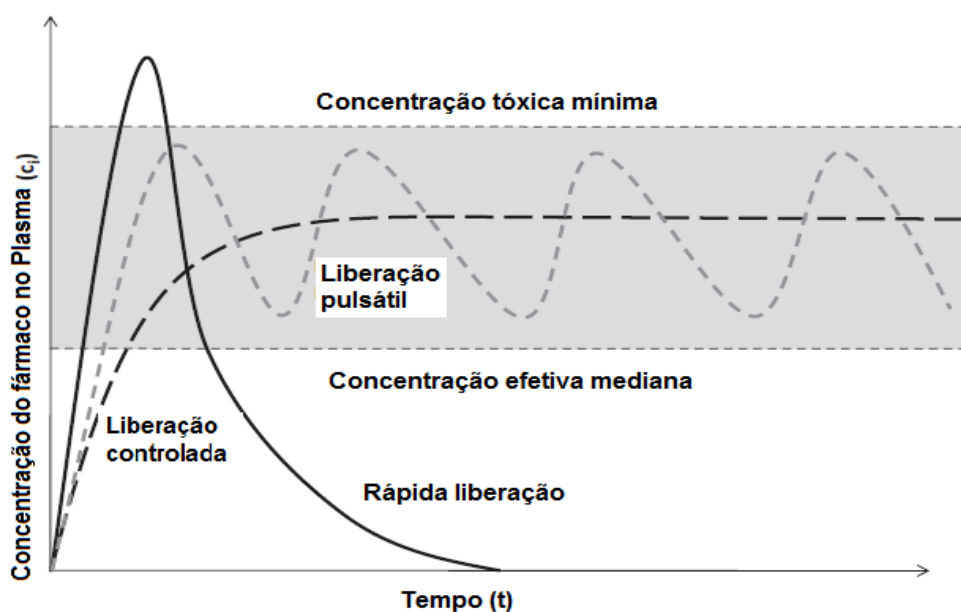
Tabela 1: Vantagens das formas farmacêuticas de liberação prolongada sobre as formas farmacêuticas convencionais.

Vantagem	Explicação
Menores flutuações dos níveis plasmáticos do fármaco	A velocidade de liberação controlada elimina os picos e vales dos níveis sanguíneos.
Redução da frequência de administração	Produtos de liberação prolongada frequentemente liberam mais do que uma única dose e, portanto, podem ser tomados menos vezes do que as formas convencionais.
Redução nos efeitos colaterais	Devido à redução do aparecimento de picos de concentração sanguínea acima dos níveis terapêuticos e em níveis tóxicos, os efeitos colaterais são menos frequentes.
Redução nos custos globais com a saúde	Embora o custo inicial das formulações de liberação prolongada possa ser maior do que as formulações

	convencionais, o custo global do tratamento pode ser menor devido à melhoria da eficácia terapêutica, redução dos efeitos colaterais e redução do tempo requerido pelos profissionais de saúde para dispensar e monitorar o paciente.
Maior conveniência e adesão	Com menor frequência de administração, o paciente está menos suscetível ao esquecimento de uma dose, principalmente noturna

(Fonte: ANSEL *et al.*, 2007)

O fato dos medicamentos de liberação modificada apresentarem menores variações dos níveis plasmáticos do fármaco (Figura 1, curva de liberação controlada) é uma das principais vantagens dessas formulações, pois reduz os picos de concentração sanguínea do fármaco (Figura 1, curva de liberação pulsátil), evitando possíveis níveis subterapêuticos ou tóxicos, contribuindo para uma maior eficácia do medicamento.



(Fonte: LIECHT; KRYSCIO; SLAUGHTER; PEPPAS, 2010)

Figura 1: Faixa terapêutica demonstrando a liberação pulsátil e liberação controlada relativa para concentração efetiva mediana e concentração tóxica mínima.

3. APLICAÇÕES DAS FORMAS FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA

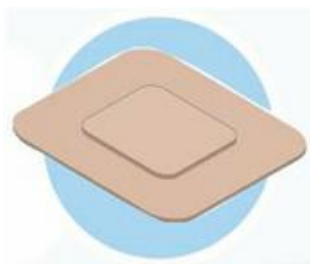
Existem diferentes sistemas de liberação modificada, os quais são associados às diferentes classes de fármacos e vias de administração. Para a administração tópica pode-se destacar os sistemas de liberação transdérmicos (adesivos) (Figura 2) e a técnica de iontoforese (PRISTA *et al.*, 1996; POTTS; GUY, 1997; PRAUSNITZ; LANGER, 2008).

O adesivo Estraderm® (Figura 3) é um contraceptivo que possui quatro camadas: a primeira é formada por um filme de poliéster transparente; a segunda contém estradiol, ou seja, o fármaco; a terceira consiste em uma membrana de copolímero de etileno-co-acetato de vinila, responsável por controlar a velocidade de liberação do fármaco, e a última camada é a adesiva.



(Fonte: HOFFMAN, 2008)

Figura 2: Fabricação de adesivo transdérmico.



(Fonte: Novartis)

Figura 3: Adesivo contraceptivo Estraderm®

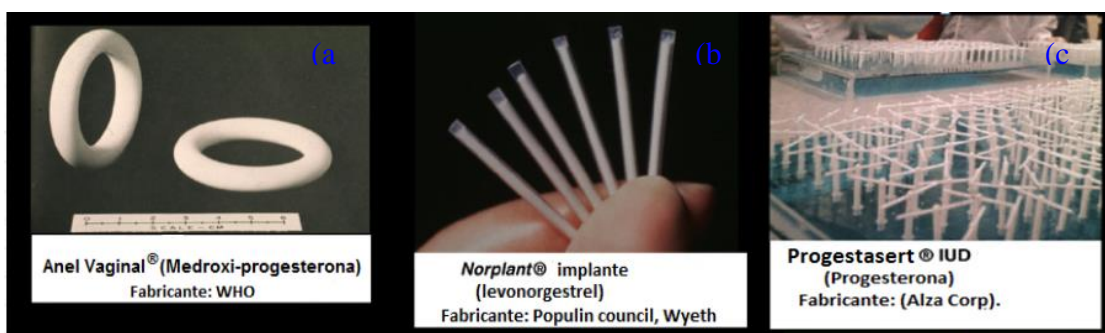
A iontoforese é um método eletroquímico que contribui para o transporte de moléculas solúveis. A criação de gradiente de potencial na pele, através da aplicação de uma corrente elétrica ou voltagem, induz um aumento da migração de fármacos iônicos dentro da pele (PRISTA *et al.*, 1996; POTTS; GUY, 1997; PRAUSNITZ; LANGER, 2008).

Outra aplicação de formulações de liberação modificada muito importante são os diversos sistemas para administração de medicamentos contraceptivos (Figura 4).

O anel intravaginal (Figura 4, a) consiste em um sistema de liberação polimérico sob a forma de um anel elástico constituído da mistura de hormônio e o polímero poli(dimetilsiloxano) reticulado, revestido por uma membrana de silicone que controla a liberação do fármaco.

Outros exemplos são o sistema de liberação intrauterina de progesterona, que libera de forma lenta o fármaco dentro da cavidade uterina, fornecendo uma ação local, e géis vaginais de ação prolongada (HOFFMAN, 2008; LAHTEENMAKI; JUKARAINEN; 2000; MALCOLM *et al.*, 2005).

O Norplant[®] (Figura 4, b) é um implante subcutâneo formado por um conjunto de seis cápsulas pequenas, finas e flexíveis do polímero poli(dimetilsiloxano) preenchido com estrogênio. Esse sistema contraceptivo previne a gravidez por um período de aproximadamente cinco anos. No Progestasert[®] (Figura 4, c), que libera progesterona de forma lenta por até um ano, há uma membrana de polietileno e acetato de vinila que circunda o reservatório do fármaco e controla a sua liberação.



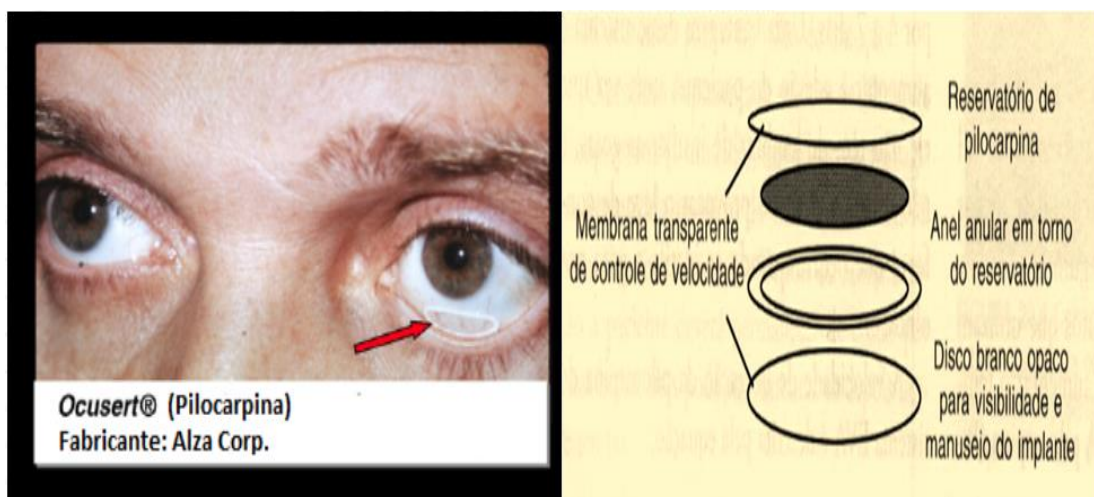
(Fonte: HOFFMAN, 2008)

Figura 4: Sistemas de liberação modificada de medicamentos contraceptivos.

Em soluções oftálmicas, o decréscimo do fármaco administrado, devido ao piscar dos olhos e ao efeito de fluxo dos fluidos lacrimais, é um problema que compromete a eficácia do medicamento. Uma grande porcentagem da dose administrada pode ser perdida após minutos da instilação, por meio das lágrimas e da ação da drenagem nasolacrimal (VANDAMME; BROBECK, 2005).

Para contornar esses problemas, como alternativa, podem ser utilizados medicamentos de ação prolongada que contribuem para uma resposta terapêutica muito mais eficaz, como, por exemplo, gel de pilocarpina que emprega o polímero carbopol 940, e de maleato de timolol que utiliza goma gelana. Esses géis promovem o incremento da viscosidade para aumentar o tempo de contato com a córnea (ALI; LEHMUSSAARI, 2006).

A Figura 5 mostra o medicamento Ocuser®[®], para tratamento de glaucoma, que consiste de discos finos e flexíveis formando um sistema reservatório de pilocarpina controlado por duas membranas de poli(etileno-co-acetato de vinila).



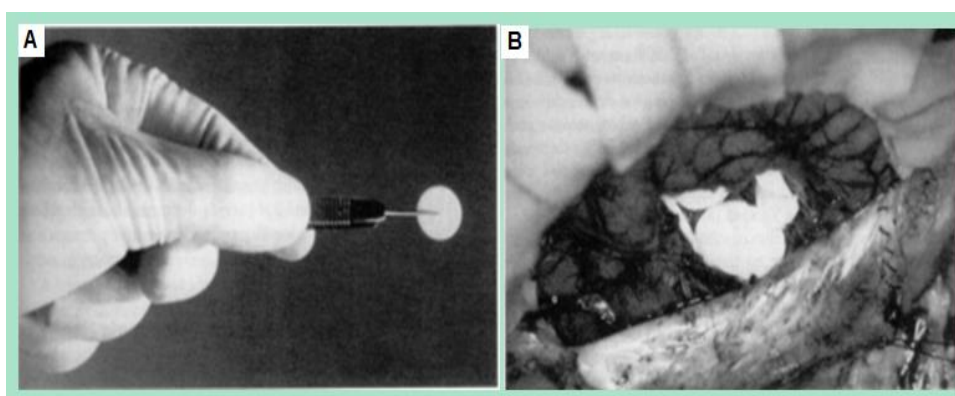
(Fonte: HOFFMAN, 2008)

Figura 5: Medicamento usado no tratamento de glaucoma.

Para administração por via intramuscular podem ser utilizadas soluções ou suspensões de fármacos em carreadores ou veículos de absorção lenta (p. ex. veículos oleaginosos), grandes partículas de fármaco em suspensão ou injeção de microesferas erodíveis com liberação lenta (ANSEL *et al.*, 2007; BARI, 2010).

Um grande destaque para aplicação de sistemas de liberação de fármacos são os implantes, sob a forma de discos estéreis, destinados ao tratamento do câncer cerebral.

O disco Gliadel[®] (Figura 6) foi desenvolvido para liberar o fármaco carmustina diretamente dentro da cavidade cirúrgica criada durante a retirada de um tumor cerebral. Quando exposto ao ambiente aquoso na cavidade cirúrgica, o pró-fármaco é ativado e liberado do disco e difunde-se ao redor do tecido cerebral.



(Fonte: ANSEL *et al.*, 2007)

Figura 6: a) Disco Gliadel[®] removido de sua embalagem estéril durante o preparo para a implantação. b) Disco Gliadel[®] implantado no cérebro.

Podem ser mencionados ainda outros exemplos de implantes, como os oftálmicos, os vaginais, e os subcutâneos para tratamento de carcinoma de próstata, endometriose e câncer de mama avançado entre outros (ANSEL *et al.*, 2007).

4. TECNOLOGIAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL

O desenvolvimento de formulações de liberação prolongada administradas oralmente inicia-se com a seleção dos tipos de forma farmacêutica (monolíticos ou multiparticulados) e sistemas de liberação empregados. Essas formulações promovem a modulação da velocidade de liberação e/ou tempo de trânsito do

fármaco ao longo do trato gastrointestinal (EFENTAKIS; KOUTLIS; VLACHOU, 2007; PEZZINI *et al.*, 2007; PRISTA *et al.*, 1996).

Nos sistemas monolíticos, a unidade funcional de liberação é única (comprimido ou cápsula) e a dose não está dividida. Em sistemas multiparticulados o fármaco está dividido em várias subunidades funcionais de liberação, que podem ser grânulos, *pellets* ou minicomprimidos. Essas subunidades, por sua vez, são veiculadas em cápsulas gelatinosas duras ou em comprimidos (EFENTAKIS; KOUTLIS; VLACHOU, 2007).

Os sistemas multiparticulados apresentam vantagens quando comparados aos sistemas monolíticos, tais como: na formulação podem ser adicionadas substâncias incompatíveis, menor irritação da mucosa do trato gastrointestinal, maior grau de dispersão no trato digestivo e menor risco de liberação rápida do fármaco, pois a dose encontra-se dividida em muitas subunidades. Porém, os sistemas multiparticulados apresentam desvantagens devido ao maior custo na fabricação e complexidade no preparo das formulações (DE BRABANDER *et al.*, 2000; EFENTAKIS; KOUTLIS; VLACHOU, 2007; TAMILVANAN, 2006).

Os sistemas de liberação para formas farmacêuticas sólidas de uso oral podem ser classificados através dos mecanismos de liberação de fármacos, podendo ser destacados: reservatório, bombeamento osmótico, formação de complexos, troca iônica e matrizes. A seleção do método mais adequado para a formulação depende de diversos fatores como, por exemplo, custo, perfil de liberação desejado e propriedades do fármaco (ANSEL *et al.*, 2007; AULTON, 2005; PEZZINI *et al.*, 2007; PRISTA *et al.*, 1996; VALLE *et al.*, 2009). Estes mecanismos de liberação de fármacos serão discutidos com mais detalhes nos próximos tópicos.

Os polímeros naturais, naturais modificados e sintéticos desempenham papéis fundamentais para o sucesso das tecnologias envolvidas na produção destas formulações farmacêuticas, pois são amplamente empregados como excipientes na fabricação de cosméticos, medicamentos de liberação convencional e de liberação modificada (VILLANOVA *et al.*, 2010).

Em formulações de liberação convencional (imediate) os polímeros exercem várias funções como, por exemplo, aglutinantes, desintegrantes, diluentes, mascarador de odores e sabores desagradáveis. Amido, lactose, sorbitol, manitol e celulose microcristalina são alguns dos principais diluentes.

Polivinilpirrolidona, derivados do ácido acrílico, polissacarídeos e derivados de celulose são utilizados como aglutinantes ou como desintegrantes (AMERICAN PHARM. ASS., 2000; VILLANOVA *et al.*, 2010).

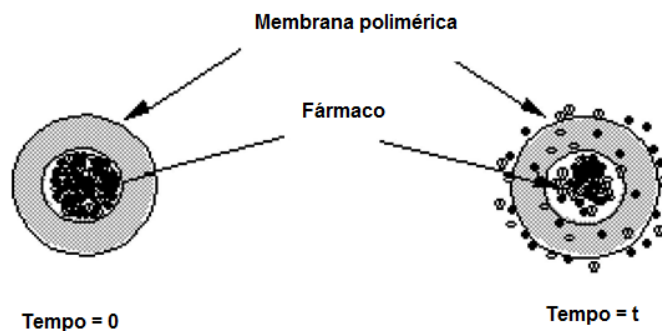
Em formas sólidas orais de liberação modificada os polímeros são essenciais, já que exercem ação direta na liberação dos fármacos, além de poderem atuar como bioadesivos, hidrogéis responsivos, biomiméticos e polímeros terapêuticos, dentre outros (BARBANTI *et al.*, 2010; LIN; METTERS, 2006; VILLANOVA *et al.*, 2010).

A ampla utilização de polímeros na indústria farmacêutica e cosmética é descrita na literatura científica há muitos anos. Além disso, esses foram apenas poucos exemplos para ilustrar a importância que os polímeros possuem nas pesquisas para produção dessas formulações.

4.1 SISTEMAS RESERVATÓRIOS

Nestes sistemas, um reservatório (núcleo) contendo o fármaco é revestido por uma membrana polimérica (presente somente na superfície do sistema), a qual controla a velocidade de difusão do fármaco, conforme ilustrado na Figura 7. O núcleo pode ser na forma de comprimido, minicomprimidos, grânulos e *pellets* (AULTON, 2005; CUNHA *et al.*, 2010; PEZZINI *et al.*, 2007; VALLE *et al.*, 2009).

Quando é utilizada uma membrana não porosa, a liberação ocorre por difusão do fármaco através de um polímero que sofre erosão/degradação. No caso de membranas microporosas, a difusão do fármaco é controlada pelos poros. O fármaco difunde para fora do sistema quando a membrana torna-se permeável, através de hidratação pela água presente no trato gastrointestinal, ou pela dissolução do fármaco em um componente da membrana como, por exemplo, plastificantes (AULTON, 2005; CUNHA *et al.*, 2010; PEZZINI *et al.*, 2007; VALLE *et al.*, 2009).



(Fonte: VALLE et al., 2009)

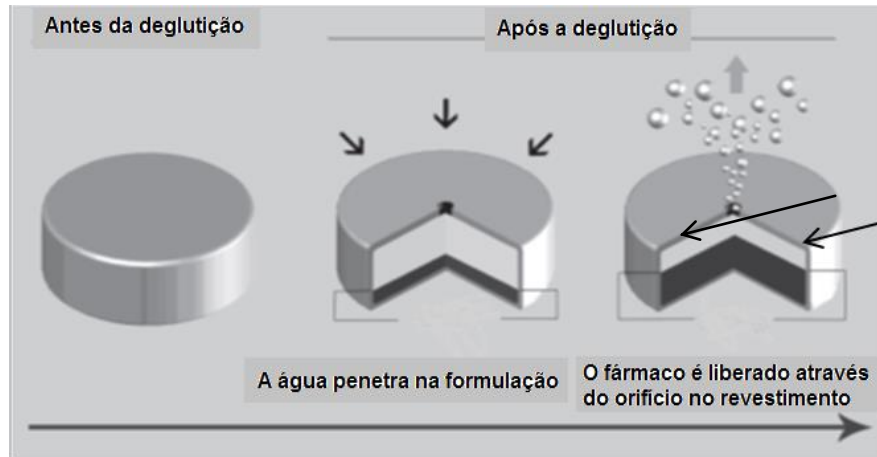
Figura 7: Sistema reservatório.

A formação dos filmes poliméricos sobre os núcleos ocorre através da evaporação do solvente, promovendo a coalescência das partículas e formando o revestimento contínuo microporoso ou não poroso (CUNHA *et al.*, 2010).

Outra forma de obtenção do sistema reservatório é através de camadas alternadas de fármaco e um polímero hidrossolúvel, do qual o fármaco é liberado lentamente enquanto as camadas de polímero dissolvem (PEZZINI *et al.*, 2007).

4.2 BOMBAS OSMÓTICAS

O sistema pioneiro de bomba osmótica para a liberação de fármacos foi desenvolvida pela *Alza Corporation*[®] conhecido como sistema OROS[®] (*Oral Osmotic Pump*), que consiste de um núcleo circundado por uma membrana semipermeável contendo um orifício de pequeno diâmetro, (por exemplo, 0,4mm). O comprimido possui duas camadas, uma contendo o fármaco e a outra contendo um agente polimérico osmótico (camada propulsora), representado na Figura 8 (ANSEL *et al.*, 2007).



(Fonte: PEZZINI *et al.*, 2007)

Figura 8: Bomba osmótica.

O sistema funciona pelo princípio da pressão osmótica como força motriz para a liberação controlada do fármaco, pois a liberação independe dos fatores fisiológicos do trato gastrointestinal. A forma farmacêutica é constituída por um núcleo (comprimido, cápsula gelatinosa dura ou mole) revestido por uma membrana semipermeável, que possui um orifício feito a *laser* (VERMA; KRISHNA; GARG, 2002).

O comprimido é ingerido e então a membrana semipermeável permite que água penetre no núcleo, dissolvendo ou suspendendo o fármaco. A pressão osmótica aumenta na camada interna e a solução do fármaco é impulsionada para fora, através do orifício (AULTON, 2005; MALATERRE *et al.*, 2009; VERMA; KRISHNA; GARG, 2002).

A velocidade de liberação do fármaco depende de diversos fatores, como área de superfície, espessura da membrana, composição da membrana e o diâmetro do orifício para a liberação do fármaco (ANSEL *et al.*, 2007; AULTON, 2005).

4.3 FORMAÇÕES DE COMPLEXOS

Algumas substâncias ativas, quando quimicamente combinadas com determinados compostos químicos, formam complexos que podem ser pouco solúveis nos fluidos biológicos, dependendo do pH do meio. A velocidade de

liberação lenta proporciona a liberação prolongada do fármaco. Um exemplo são os sais de ácido tânico, os tanatos, que apresentam essa capacidade (AELENEI *et al.*, 2009).

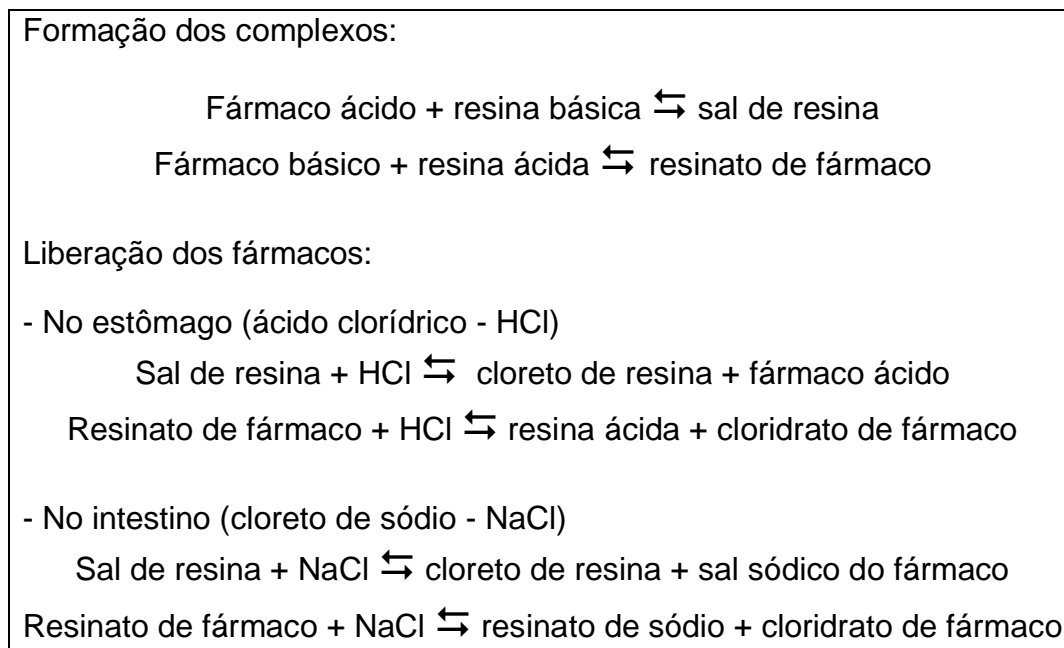
4.4 RESINAS DE TROCA IÔNICA

Os complexos fármacos-resinas são geralmente formados de um polímero de troca iônica e o fármaco. As matrizes podem ser baseadas em compostos inorgânicos, polissacarídeos ou resinas orgânicas sintéticas. Em geral, os sistemas de troca mais utilizados são as matrizes poliméricas catiônicas de poliestirenos reticulados com grupos ácidos sulfônicos (GUO, X.; CHANG; HUSSAIN, 2009). As resinas de troca iônica são consideradas materiais seguros devido à insolubilidade e à natureza não absorvível. Porém, as características de liberação do fármaco dependem fortemente das propriedades das resinas de troca iônica. A capacidade de troca, ionização, grau de reticulação, pureza, toxicidade, e, principalmente, o tamanho das partículas e a porosidade das resinas são fatores críticos muito difíceis de serem controlados durante a preparação das resinas (PRISTA; ALVES; MORGADO; 1996; GUO; CHANG; HUSSAIN, 2009).

A liberação do fármaco depende do pH e da concentração eletrolítica no trato gastrointestinal, por isso as refeições e regimes alimentares especiais influenciam na liberação e dissolução do fármaco.

Os fármacos básicos são fixados sobre as resinas ácidas (carboxílicas ou sulfônicas) e os fármacos ácidos fixam-se sobre as resinas básicas. O mecanismo de liberação ocorre através da troca da base fixada pelos íons hidrogênio (ácido clorídrico no estômago) ou íons sódio (cloreto de sódio presente no trato gastrointestinal) (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1996; GUO; CHANG; HUSSAIN, 2009).

Um esquema para facilitar o entendimento da formação de complexos e liberação de fármacos é apresentado na Figura 9.



(Fonte: Adaptado de PRISTA; ALVES; MORGADO, 1996)

Figura 9: Esquema de formação dos complexos e a liberação do fármaco a partir destes complexos.

4.5 SISTEMAS MATRICIAIS

Nos sistemas matriciais são empregados diversos tipos de polímeros e são considerados uma das estratégias mais interessantes para formulações de administração oral. Apresentam eficácia, baixo custo, equipamentos e técnicas de produção similares à produção de medicamentos de liberação convencional, e permitem a incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármaco (LOPES *et al.*, 2005).

Do ponto de vista tecnológico, as matrizes são dispersões ou soluções de um fármaco em uma ou mais substâncias capazes de modular a sua liberação, geralmente polímeros ou agente formador de matriz. Essas matrizes podem ser elaboradas sob as formas de comprimidos, cápsulas gelatinosas, grânulos, *pellets* ou minicomprimidos. Em geral, são formados por fusão, dissolução ou compressão, (LOPES *et al.*, 2005; PRISTA *et al.*, 1996; VALLE *et al.*, 2009).

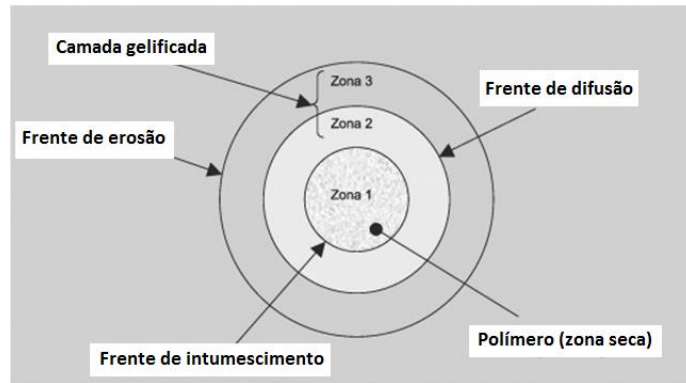
Nos sistemas matriciais, a liberação do fármaco pode envolver processos de intumescimento do polímero, difusão do fármaco e erosão da matriz. Em alguns casos, o fármaco pode se ligar quimicamente ao polímero e ser liberado através de hidrólise ou clivagem enzimática dessa ligação. Um ou mais desses processos podem modular o mecanismo de liberação do fármaco dependendo do tipo de polímero empregado e das propriedades físico-químicas do fármaco. Os sistemas matriciais podem ser classificados em insolúveis e hidrofílicos (AULTON, 2005; VALLE *et al.*, 2009).

Os principais fatores que podem controlar a velocidade de liberação de sistemas matriciais são a concentração do fármaco na matriz, a porosidade da unidade de liberação e a solubilidade do fármaco. Entretanto, outros componentes da formulação, como diluentes, aglutinantes e desintegrantes, devem ser considerados (ARORA; TANDON, 2009).

4.5.1 Matrizes hidrofílicas

Nas matrizes hidrofílicas, a liberação do fármaco é regulada pelos processos de intumescimento, difusão e erosão (Figura 10). Após a ingestão, o comprimido entra em contato com os fluidos gastrointestinais, a superfície do polímero hidrata e intumescer formando uma camada gelificada, e uma quantidade inicial de fármaco são expostas e liberadas. À medida que a água permeia, a espessura da camada de gel aumenta e o fármaco solúvel difunde-se através do gel. Quando a camada externa torna-se completamente hidratada sofre erosão. Se o fármaco for insolúvel, será liberado com a camada de gel que sofre erosão (LOPES *et al.*, 2005; COLOMBO *et al.*, 2000).

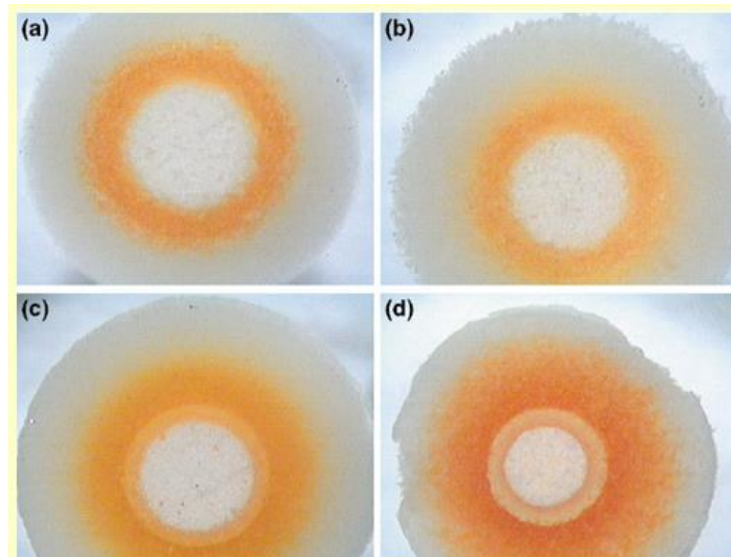
A velocidade de liberação do fármaco pode ser regulada através da proporção do polímero adicionado na formulação: o aumento de sua quantidade promove incremento da viscosidade do gel, resultando na redução da velocidade de difusão e liberação do fármaco (LOPES *et al.*, 2005; COLOMBO *et al.*, 2000).



(Fonte: LOPES et al., 2005).

Figura 10: Processos de intumescimento, difusão e erosão.

Na Figura 11 é possível observar a formação de camada gelificada de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) em diferentes concentrações do fármaco, após 300 minutos de inchamento e liberação do fármaco. Observa-se o início da erosão do polímero.



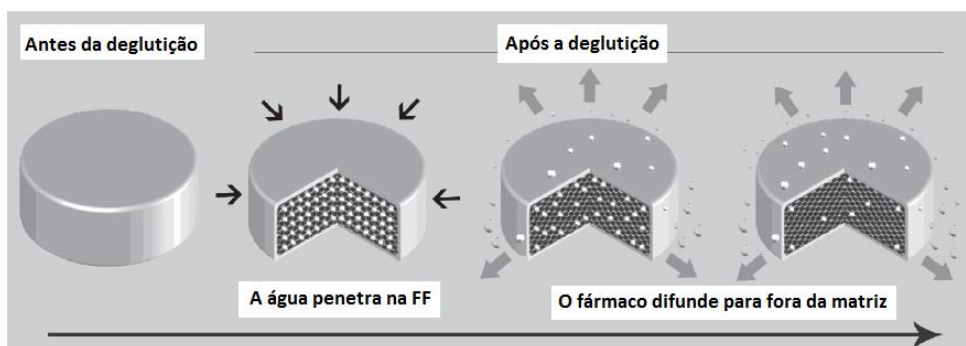
(Fonte: COLOMBO et al., 2000).

Figura 11: Fotografia da base superior de um comprimido de HPMC após 300 min de inchamento-liberação contendo diferentes concentrações de buflomedil piridoxal fosfato. a) 10%; b) 20%; c) 40%, e d) 80%.

4.5.2 Matrizes insolúveis

Nas matrizes insolúveis, constituídas por ceras (matrizes hidrofóbicas) ou polímeros insolúveis em água (matrizes inertes), o fármaco é liberado

essencialmente por difusão (Figura 12). Para matrizes hidrofóbicas, pode haver um mecanismo de erosão associado. Em decorrência de sua insolubilidade, a matriz ou parte dela pode ser eliminada nas fezes, mas isso não significa que não houve liberação do fármaco no trato gastrointestinal (ARORA & TANDON, 2009; LOPES *et al.*, 2005; PRISTA *et al.*, 1996).



(Fonte: PEZZINI *et al.*, 2007).

Figura 12: Matriz insolúvel.

5. NANOCOMPÓSITOS NA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE FÁRMACOS

A nanotecnologia compreende a síntese, o processamento, caracterização e utilização de materiais com dimensões, em geral, da ordem de 0,1 a 100 nm, podendo-se obter melhorias nas propriedades físicas, químicas e biológicas (THONSTENSON *et al.*, 2005).

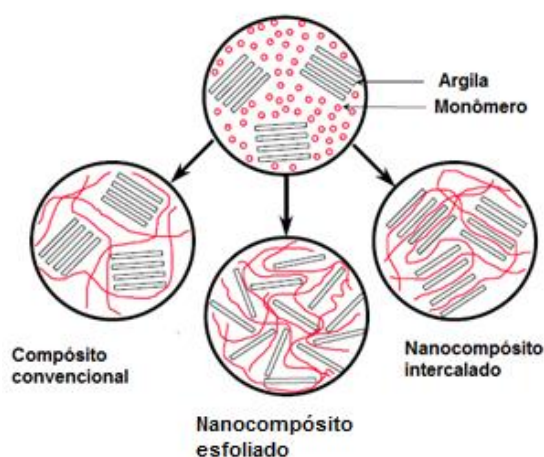
Os compósitos são materiais obtidos pela combinação entre duas ou mais substâncias, com características funcionais e estruturais diferentes daquelas dos materiais de origem. Os nanocompósitos são compósitos obtidos em escala nanométrica (10^{-9} m) (KORNMANN, 2000; MANO & MENDES, 1999).

Em geral, os nanocompósitos apresentam melhores propriedades mecânicas e/ou de barreiras, térmicas, óticas e físico-químicas quando comparadas com o polímero puro ou compósitos convencionais (ALEXANDRE; DUBOIS, 2000).

Os nanocompósitos podem ser constituídos por materiais de diferentes naturezas inorgânico/inorgânico, inorgânico/orgânico e orgânico/orgânico (ESTEVEZ, BARROS-TIMMONS & TRINDADE, 2004). Estes são comumente

baseados em matrizes de polímeros reforçados por cargas nanométricas, tais como sílica precipitada, óxidos de sílica e titânio sintetizados pelo processo sol-gel, grânulos de sílica, celulose, zeólitos, dispersão coloidal de polímeros rígidos, dentre outros (KORNMANN, 2000).

Os compósitos de polímero/argila podem ser classificados em convencionais, intercalados e esfoliados (Figura 13).



(Fonte: KORNMANN, 2000).

Figura 13: Três estruturas idealizadas de compósito e nanocompósito polímero/argila.

Nos compósitos convencionais o silicato age como um enchimento convencional. Os nanocompósitos intercalados caracterizam-se por uma morfologia multilamelar formada por lamelas inorgânicas intercaladas com polímeros. Os nanocompósitos esfoliados apresentam as lamelas dispersas na matriz, mostrando maior homogeneidade de fase que os intercalados.

Esta classificação é importante, pois a eficiência das argilas na modificação das propriedades do polímero é primariamente determinada pelo grau de dispersão na matriz polimérica (ALEXANDRE; DUBOIS, 2000; KORNMANN, 2000).

As argilas minerais são amplamente utilizadas na obtenção de nanocompósitos, devido à facilidade com que são modificadas. Por exemplo, inchamento, propriedades de adsorção, fenômenos reológicos e coloidais podem

ser ajustados com o uso das argilas (BERGAYA & LAGALY, 2001; LEE & KIM, 2004).

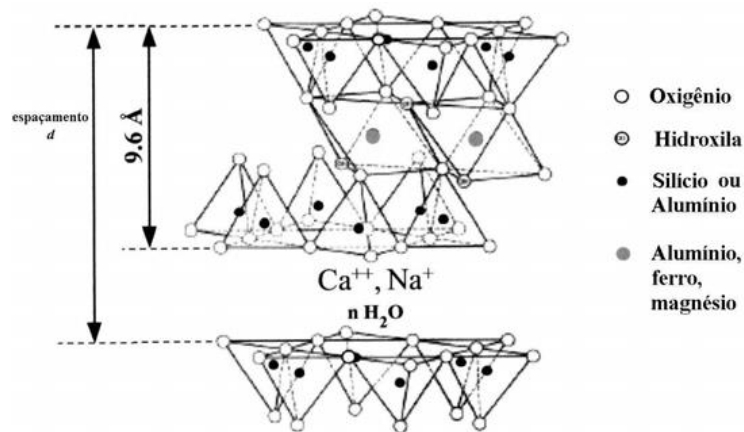
Em formulações farmacêuticas as argilas minerais podem ser usadas como excipientes ou apresentam atividade terapêutica. As principais propriedades de interesse são: elevada área específica, capacidade de adsorção, propriedades reológicas, inércia química e baixa ou nula toxicidade para os pacientes.

Nas formas sólidas de uso oral podem ser utilizadas como protetores gastrointestinais, laxantes, antidiarreicos. Além disso, têm aplicação como protetores dermatológicos de uso tópico e são amplamente utilizadas em formulações cosméticas. Como excipientes melhoram tanto as propriedades organolépticas, como sabor, odor e cor, quanto propriedades físico-químicas, como viscosidade, podendo atuar como promotores de dissolução em formas farmacêuticas orais e lubrificantes (CARRETERO, 2002).

Existem diferentes grupos de argilas minerais (subdividem-se em espécies) que apresentam estruturas do tipo lamelar, como, por exemplo, talco, esmectita, vermiculita, mica e caulinita. Porém, a argila bentonita destaca-se na obtenção de nanocompósitos devido à sua alta capacidade de troca catiônica (80-200 mEq/100g) (AGUIAR & NOVAES, 2002).

A bentonita é constituída de aproximadamente 60% de montmorilonita, uma argila esmectita natural, contendo também quartzo, cristobalita, feldspato, illita, caolinita, mica, clorita e diferentes cátions, sendo suas características funcionais derivadas de seu maior constituinte, a montmorilonita (KAUFHOLD *et al.*, 2002).

Em relação à microestrutura da montmorilonita, a lamela possui um diâmetro aproximado entre 100 a 200 nm, e 1 nm de espessura. De 5 a 10 lamelas estão associadas pela presença de íons, as quais formam grandes agregados irregulares (diâmetro de 0,1 a 10 µm), levando a uma estrutura estratificada na argila (KORNMANN, 2000). A estrutura básica desta argila (Figura 14) consiste de um octaedro de alumínio e magnésio em combinação com um tetraedro de sílica, que são arrançados de diferentes formas produzindo a superfície de carga, morfologia e superfície de área característica desta classe de argilas (ALEXANDRE & DUBOIS, 2000).

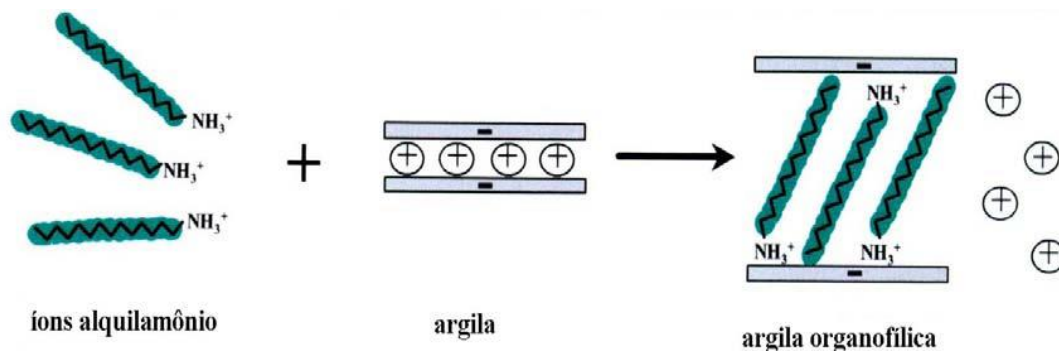


(Fonte: KORNMANN, 2000).

Figura 14: Estrutura idealizada da montmorilonita.

Existem diferentes modos para modificar as argilas minerais: adsorção, troca iônica com cátions inorgânicos e complexos catiônicos, troca iônica com cátions orgânicos, enxerto de compostos orgânicos, reação com ácidos, polimerização interlamelar ou intraparticular e interparticular, calcinação, delaminação e reagregação da argila mineral esmectita, tratamentos físicos como liofilização e ultrassom (BERGAYA & LAGALY, 2001).

Em polímeros, a dispersão da argila é facilitada pela presença de agentes compatibilizantes como, por exemplo, aminoácidos, silanos e íons alquilamônio, pois, como são materiais de natureza contrária hidrofóbica (polímero) e hidrofílica (argila), não possuem afinidade. Os alquilamônios são mais populares porque podem ser trocados facilmente. O tratamento das argilas com moléculas orgânicas catiônicas (mais comumente trocáveis são Ca^{+2} , Na^{+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , H^{+} , K^{+} e NH_4^{+}), resulta em uma superfície hidrofóbica, que leva à modificação de inúmeras de suas propriedades iniciais (KATZ & MILEWSKI, 1987; KORNMANN, 2000). Estes silicatos são usualmente conhecidos como argilas organofílicas (Figura 15).



(Fonte: KORNMANN, 2000)

Figura 15: Intercalação de íons alquilamônio e formação de uma argila modificada.

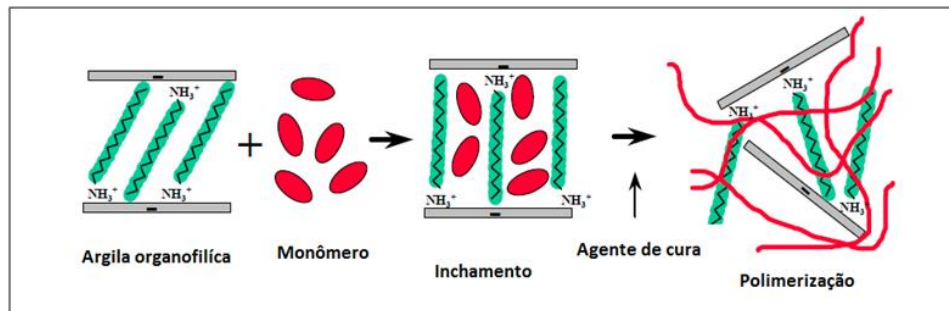
A Viscogel B8[®] é um exemplo de argila organicamente modificada pela intercalação de íons alquilamônio em sua estrutura. O material obtido combina capacidade de intumescimento, característica da bentonita, com a ação tensoativa do sal de alquilamônio. Outros dois tipos de argila organicamente modificada pela intercalação de íons alquilamônio em sua estrutura são a Viscogel S4[®] e a Viscogel S7[®] (COUTINHO, 2004).

5.1 PREPARO DE NANOCOMPÓSITOS (POLÍMERO/ARGILA)

A obtenção de nanocompósitos pode ser descrita, principalmente, através de três diferentes métodos: polimerização *in situ* (por exemplo, epoxis, poliésteres insaturados, poliuretanos, e poli(tereftalato de etileno), intercalação por solução (pode-se citar a obtenção de polietileno de alta densidade e poliimida) e intercalação por fusão (obtenção de poliamidas e poliolefinas) (KORNMANN, 2000; PAVLIDOU & PAPASPYRIDES, 2008).

A polimerização *in situ* (Figura 16) foi o primeiro método utilizado para síntese de nanocompósitos polímero/argila baseado na poliamida 6. Primeiro, a organoargila é inchada no monômero, esta etapa exige certa quantidade de tempo, o qual depende, por exemplo, da polaridade do monômero, da superfície de tratamento da organoargila e da temperatura de inchamento e depois a reação é iniciada. A reação de polimerização pode ser iniciada através do aumento da

temperatura, irradiação, adição de peróxidos ou agentes de cura (KORNMANN, 2000; PAVLIDOU & PAPASPYRIDES, 2008).



(Fonte: KORNMANN, 2000)

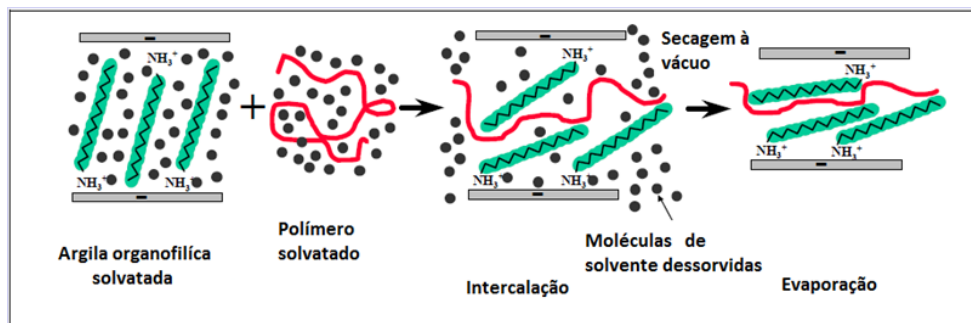
Figura 16: Polimerização *in situ* – as moléculas de monômero difundem entre as camadas da argila.

A chave do processo é o controle da polimerização entre as camadas de argila (polimerização intragaleria) para favorecer sua esfoliação. As moléculas de monômeros polares difundem entre as camadas das argilas. Os íons alquilamônio adotam uma orientação perpendicular, favorecendo a interação com os monômeros. A reação de polimerização proporciona a esfoliação da argila (KORNMANN, 2000).

Acredita-se que a força motriz para o método de polimerização *in situ* seja relacionada com a polaridade das moléculas dos monômeros. Durante o inchamento da argila, a elevada área superficial da argila atrai as moléculas polares dos monômeros e então eles difundem entre as camadas. Quando o equilíbrio é alcançado, a difusão termina e a argila incha no monômero e corresponde a uma orientação perpendicular dos íons alquilamônio. A reação de polimerização diminui a polaridade geral das moléculas intercaladas e desloca o equilíbrio termodinâmico, de modo que as moléculas mais polares são direcionadas entre as camadas de argila (KORNMANN, 2000).

Na intercalação por solução (Figura 17), a organoargila é dispersa em um solvente polar, por exemplo, tolueno ou N,N-dimetilformamida. A argila incha consideravelmente em solventes polares orgânicos, formando estrutura em gel, e após esta etapa o polímero dissolvido no solvente, ou pré-polímero (no caso de polímeros insolúveis, por exemplo, poliimida), é adicionado na solução e intercalam-se entre as camadas da argila. A última etapa consiste na remoção do

solvente, em geral a vácuo (ou a mistura será precipitada). A entropia obtida pela dessorção de moléculas de solvente compensa a diminuição da entropia conformacional das cadeias intercaladas de polímero. Desta forma, um número relativamente grande de moléculas de solvente precisa ser dessorvida da argila para acomodar a entrada das cadeias poliméricas (ALEXANDRE; DUBOIS, 2000; KOO, 2006; KORNMANN, 2000).

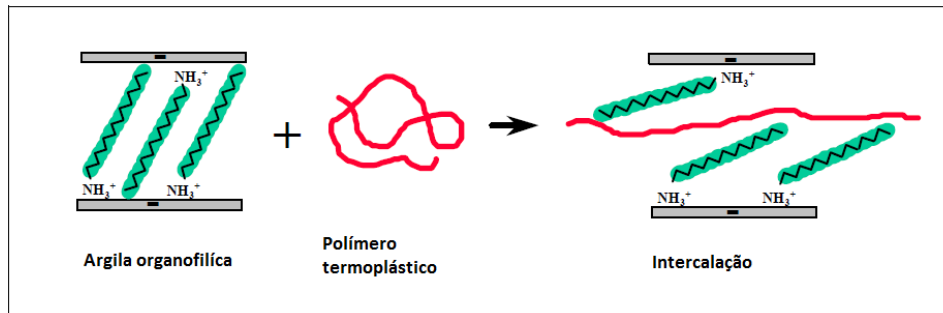


(Fonte: KORNMANN, 2000)

Figura 17: A intercalação do polímero por solução.

A maior vantagem deste método é a possibilidade de obtenção de nanocompósitos com polímeros de baixa polaridade. Porém, o uso de solventes em grandes quantidades torna-se uma desvantagem para sua aplicação industrial (KORNMANN, 2000; PAVLIDOU & PAPASPYRIDES, 2008).

Em intercalação por fusão (Figura 18) a argila é misturada à matriz polimérica no estado fundido com a finalidade de favorecer a interação polímero-argila. Nestas condições, se as superfícies das camadas da argila forem suficientemente compatíveis com o polímero escolhido, este pode passar entre os espaços interlamelares formando estruturas intercaladas e esfoliadas. A intercalação por fusão tornou-se popular devido ao seu grande potencial em aplicações industriais, destacando-se a produção por extrusão (PAVLIDOU & PAPASPYRIDES, 2008; SOLOMON *et al.*, 2001).



(Fonte: KORNMANN, 2000)

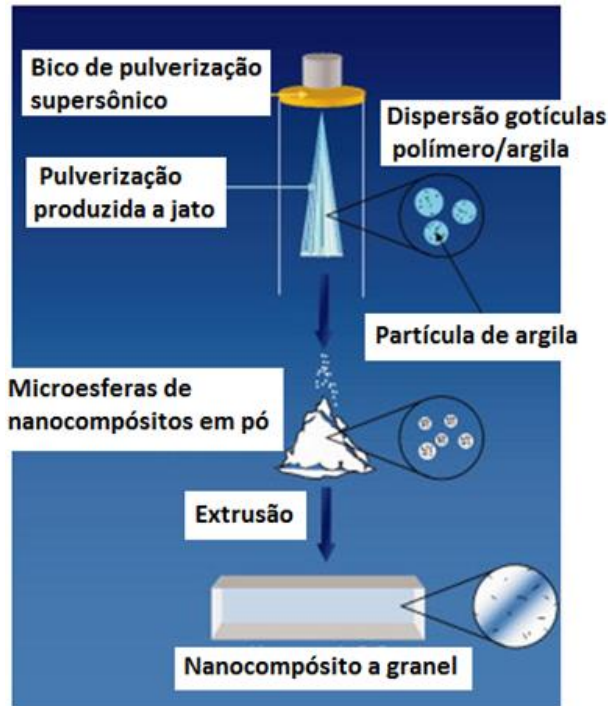
Figura 18: Processo de intercalação por fusão.

5.1.1 *Spray-drying* ou secagem por aspersão

O método favorito para a fabricação de nanocompósitos tem sido a intercalação por fusão, pois se trata de uma técnica econômica e compatível com as técnicas de processamento, tais como extrusão e moldagem por injeção. Porém, durante o processo de produção do nanocompósito polímero/argila as nanopartículas facilmente agregam-se e as vantagens das dimensões nanométricas podem ser perdidas.

O método de intercalação por solução, mesmo apresentando melhores resultados quanto à dispersão da argila comparado com o método por fusão, possui a desvantagem industrial de empregar grandes quantidades de solvente e requerer um tempo demasiado longo para evaporação (YUN *et al.*, 2008).

Uma alternativa para a produção de nanocompósitos polímero/argila é a técnica de *spray-drying* ou secagem por aspersão (Figura 19). Trata-se de uma tecnologia que tem sido amplamente aplicada desde 1940 em processamento de alimentos, materiais bioquímicos e farmacêuticos devido à sua facilidade e simplicidade em escala industrial. Também tem sido utilizado com sucesso na produção de microesferas de biopolímeros para sistemas de liberação de fármacos.



(Fonte: YUN *et al.*, 2008)

Figura 19: Esquema demonstrando a produção de nanocompósito.

O princípio do *spray-drying* é a secagem de partículas através de um fluxo de gás quente. Através da pulverização das soluções polímero/argila sob ar quente são formadas as partículas esféricas, de tamanho micrométrico, a grande relação superfície-volume e seu pequeno tamanho facilita o aquecimento em curto espaço de tempo, em temperatura na qual a evaporação do solvente é rápida (BECK *et al.*, 2008; YUN *et al.*, 2008; CHOW *et al.*, 2007).

Este processo envolve duas metodologias utilizadas na produção de nanocompósitos: tratamento em solução e a obtenção da mistura, que pode ser fundida mantendo boas propriedades de dispersão da argila.

5.2 PROPRIEDADES DOS MATERIAIS POLIMÉRICOS NANOESTRUTURADOS

O crescente interesse em pesquisas de nanocompósitos polímero/argila origina-se do fato de que a esfoliação de uma quantidade relativamente pequena de argila possibilita grandes modificações em propriedade físicas, químicas e biológicas (THONSTENSON *et al.*, 2005).

Diversos estudos demonstram aumento significativo em diversas propriedades mecânicas relacionadas ao grau de esfoliação das argilas na matriz polimérica com base nas interações na interface, restrição da mobilidade das cadeias de polímeros e razão de aspecto como, por exemplo, resistência à tração, módulo de elasticidade, compressão e fratura (KORNMANN, 2000).

Acredita-se que as propriedades de barreira, como permeabilidade, seja associada ao aumento de labirintos ou “caminhos tortuosos” que atrasam a saída das moléculas de gases através da matriz polimérica, dependendo de fatores como a orientação e dispersão de argilas (intercalado e esfoliado). Outros fatores também podem contribuir para o aumento nas propriedades de barreira, como concentração e estado de agregação das argilas. Estudos também revelam melhorias nas propriedades térmicas, como aumento da temperatura de deformação térmica, redução da flamabilidade e melhores propriedades ópticas, tais como aumento da transparência (KORNMANN, 2000; RAY & OKAMOTO, 2003).

A difusão controlada de moléculas de fármaco através de uma matriz polimérica é a base de vários sistemas poliméricos de liberação controlada, e pode ser relacionado às modificações mecânicas do polímero. Um estudo foi realizado com a dexametasona – corticosteróide amplamente utilizado no tratamento de diversas patologias, indo desde a redução do edema cerebral associado a tumores ao controle da resposta antiinflamatória a materiais implantados. Foi demonstrado que as propriedades mecânicas do nanocompósito biocompatível de polietileno-co-acetato de vinila influenciaram a taxa de liberação do fármaco resultando em um novo conjunto de materiais considerados baratos, versáteis e previsíveis em relação à cinética de liberação (CYPES *et al.*, 2003).

5.3 CARACTERIZAÇÃO DE NANOCOMPÓSITOS POLÍMERO/ARGILA

A análise de difração de raios X pode ser utilizada para obter informações da variação do tamanho das lamelas da argila após as reações de intercalação de nanocompósitos. A interpretação dos resultados deve ser feita com cautela, pois a sensibilidade e os limites do equipamento podem levar a conclusões erradas. Desta forma, a microscopia eletrônica de transmissão (MET) é uma técnica

necessária para complementar as análises por difração de raios X, fornecendo uma medida direta da distribuição espacial das lamelas (KORNMANN, 2000).

A MET é uma técnica importante para o estudo de estruturas na escala nanométrica, podendo ser utilizada para confirmar os resultados obtidos pela difração de raios X sobre a organização lamelar das argilas. Outras técnicas também muito importantes são utilizadas nos estudos de caracterização dos nanocompósitos, dentre as quais podem ser citadas a análise por infravermelho, estudos de estabilidade e calorimetria diferencial de varredura (DSC) (NIKKHAH *et al.*, 2009). Esta técnica possui grande relevância, pois, a formação de cristais pode influenciar diretamente a liberação do fármaco da matriz polimérica.

Os nanocompósitos polímero/argila sob a forma de comprimidos de liberação modificada ou mesmo os comprimidos de liberação convencional devem ser submetidos a várias outras análises farmacêuticas, por exemplo, microbiológicas e físico-químicas. Podem ser destacados os ensaios de dureza, peso médio, ensaios de dissolução (podem ser realizados em suco gástrico e suco entérico simulados e são utilizadas cubas e aparatos para a dissolução dos sólidos orais) segundo especificações farmacopéicas (F. Bras. 5ª Ed., 1988; USP 35, 2012)

A determinação da distribuição de tamanho de partícula é outro ensaio que determina a distribuição granulométrica de um fármaco, a qual exerce uma influência definitiva no fluxo e na sua mistura. Quanto mais estreita esta distribuição, mais reprodutíveis e uniformes serão os processos decorrentes desta propriedade, tais como o enchimento de matrizes durante a compressão e o escoamento do pó em um alimentador, o que determina uniformidade de peso do comprimido ou cápsula com ele preparado (MOSHARRAF & NYSTROM, 1995; RADEBAUGH & ANDO, 2000).

É de suma importância ressaltar que estes foram apenas alguns exemplos de ensaios realizados em sólidos orais de liberação imediata ou modificada. Vários outros testes antes, durante e após a produção das formas farmacêuticas orais são realizados para garantir a qualidade e eficácia dessas formulações.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As diversas vantagens que os sistemas de liberação modificada possuem refletem o sucesso das pesquisas e a grande quantidade de formulações presentes no mercado e em fase de desenvolvimento. Entretanto, devem-se considerar as desvantagens quanto ao desenvolvimento dessas formas farmacêuticas, pois também apresentam riscos para a saúde dos pacientes, assim como os sistemas de liberação convencional.

Podem ser encontrados em diversas formas de apresentação, estão associados às diferentes classes terapêuticas e vias de administração (oral, tópica, parenteral e transdérmica). Porém, os sólidos orais possuem grande destaque na pesquisa e desenvolvimento galênico quando comparados às outras formas farmacêuticas devido, principalmente, à grande adesão dos pacientes para estas formas farmacêuticas.

Estudos revelam que os polímeros são essenciais para a liberação modulada desses sistemas. Por isso, a parceria entre áreas multidisciplinares como, por exemplo, engenharia de materiais, física, química e biologia, estão se tornando comum devido à tecnologia envolvida nas formulações farmacêuticas em voga.

Nos dias atuais, a nanotecnologia destaca-se em diversas áreas, e para a indústria farmacêutica representa um novo campo de pesquisas muito promissor. Atualmente, diversos sistemas nanoestruturados são intensivamente pesquisados para uso como sistemas de liberação de fármacos.

As pesquisas em sistemas matriciais poliméricos apontam os nanocompósitos como mais uma alternativa para produção de sólidos orais de liberação modificada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AELENEI, N.; POPA, M. I.; NOVAC, O.; LISA, G.; BALAITA, L. Tannic acid incorporation in chitosan-based microparticles and in vitro controlled release. **J. Mater Sci: Mater Med**, Vol. 20, p. 1095–1102, 2009.

AGUIAR, M.R.M.P.; NOVAES, A.C. Remoção de metais pesados de efluentes industriais por aluminossilicatos. **Quim. Nova**, v. 25, n. 6B, p.1145-1154, 2002.

ALEXANDRE, M.; DUBOIS, P. Polymer-layered silicate nanocomposites: preparation, properties and uses of a new class of materials. **Materials Science and Engineering**, v. 28, p. 1-63, 2000.

ALI, Y.; LEHMUSSAARI. Industrial perspective in ocular drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Vol. 58, p. 1258-1268, 2006.

AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. Handbook Pharmaceutical Excipient, Washington, 2000.

AMIJI, M. M.; DEVALAPALLY, H.; CHAKILAM, A. Role of nanotechnology in pharmaceutical product development. **Journal of Pharmaceutical Science**, Vol. 96, n°10, p. 2547-2565, 2007.

ANSEL, H.C.; ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. Porto Alegre: Editora Artmed, 8^a. Ed. 2007.

AULTON, M. E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. Porto Alegre: Editora Artmed, 2^a. Ed. 2005.

ARORA, P.; TANDON, P. N. Mathematical models for drug delivery to chronic patients. **Appl. Math. Model**, Vol. 33, p.692-705, 2009.

BARBANTI, S. H.; ZAVAGLIA, C. A. C.; DUEK, E. A. R. Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia.**, Vol. 15, p.13, 2005.

BARI, H. A prolonged release parenteral drug delivery system – An overview. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, Vol. 3, p. 1-11, 2010.

BECK, R. C. R.; LIONZO, M. I. Z.; COSTA, T. M. H.; BENVENUTTI, E. V.; RÉ, M. I.; GALLAS, M. R.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Surface morphology of spray-dried nanoparticle-coated microparticles designed as an oral drug delivery system. **Braz. J. of Ch. Eng.**, vol. 25, n° 2, p.389-398, 2008.

BERGAYA, F.; LAGALY, G. Surface modification of clay minerals. **Applied Clay Science**, v.19, p.1-3, 2001.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. Brasília: ANVISA, 5^a. Ed. 2010.

CARRETERO, M. I. Clay minerals and their beneficial effects upon human health: A review. **Applied Clay Science**, v. 21, p. 155-163, 2002.

CHOW, A. H. L.; TONG, H. H. Y.; CHATTOPADHYAY, P.; SHEKUNOV, B. Y. Particle engineering for pulmonary drug delivery. *Pharmaceutical Research*, vol. 24, n° 3, p. 411-434, 2007.

CYPES, S. H.; SALTZMAN, W. M.; GIANNELIS, E. P. Organosilicate-polymer drug delivery systems: controlled release and enhanced mechanical properties. **Journal of Controlled Release**, vol. 90, 163-169, 2003.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P.; PEPPAS, N. A. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behavior, mechanisms and optimal performance. **PSTT**, Vol. 3, n° 6, 2000.

COUTINHO, S.S. Estudo do desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada de blendas polissacarídicas de montmorilonita. Avaliação do uso de Monoestearato de glicerila, quitosano e HPMC. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2004.

DAS, N. G.; DAS, S. K. Controlled-release of oral dosage forms. **Formulation Fill & Finish (Supplement to Pharmaceutical Technology)**, p.10-16, 2003.

DE BRABANDER, C.; VERVAET, C.; FIERMANS, L.; REMON, J. P. Matrix mini-tablets based on starch: microcrystalline wax mixtures. **Int. J. Pharm.**, Vol. 199, n° 2, p.195-203, 2000.

DORNELAS, C. B. *et al.* Preparação e avaliação reacional de nanocompósitos de PVP k-30 – Montmorilonita (natural e organicamente modificada) por difração de raios X. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, Vol. 18, n. 2, p. 187-192, 2008.

DURÁN, N.; MATTOSO, L. H. C.; MORAIS, P. C. de.; Nanotecnologia. São Paulo: Editora Artliber, 2006.

EFENTAKIS, M.; KOUTLIS, A.; VLACHOU, M. Development and evaluation oral multiple-unit and single-unit hydrophilic controlled-release systems. **AAPS PharmSitech**, Vol.1, n°4, 2000. Disponível: <http://www.aapspharmscietech.org>. Acesso em: 10 jun. 2011.

ESTEVES, A.C.; BARROS-TIMMONS, A.; TRINDADE, T. Nanocompósitos de matriz polimérica: estratégias de síntese de materiais híbridos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 798-806, 2004.

GUO, X.; CHANG, R-K; HUSSAIN, M. A. Ion-exchange resins as drug delivery carries. **Journal of pharmaceutical sciences**, Vol. 98, n°11, p. 3886-3902, 2009.

HOFFMAN, A. S. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, Vol.132, p.153-163, 2008.

KATZ, H.S.; MILEWSKI, J.W. Handbook of fillers for plastics. New York: Van Nostrand Reinhold, 1987.

KAUFHOLD, S. *et al.* Comparison of methods for the quantification of montmorillonite in bentonites. **Applied Clay Science**, v. 22, p. 145-151, 2002.

KORNMANN, X. Synthesis and characterisation of thermoset-clay nanocomposites. 2000. Acesso 14 maio 2011. Disponível em: <http://www.mb.luth.se/ampp/mppstaff/Xavierkornmann/introduction.pdf>.

LAHTEENMAKI, P.; JUKARAINEN, H. Novel delivery system in contraception. **Br Med Bull**, Vol. 56, n° 3, p. 739-748, 2000.

LEE, S.S; KIM, J. Surface modification of clay and its effect on the intercalation behavior of the polymer/clay nanocomposites. **J Polym Sci Pol Phys**, v. 42, n. 12, p. 2367-2372, 2004.

LIECHT, W. B.; KRYSCIO, D. R.; SLAUGHTER, B. V.; PEPPAS, N. A., 2010. Polymers for drug delivery systems. **Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering**, Vol. 1, p. 49-73, 2010.

LIN, C.; METTERS, A. T. Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. **Adv. Drug Delivery Rev**, Vol. 58, p.1379-1408, 2006.

MALATERRE, V.; OGORKA, J.; LOGGIA, N.; GURNY, R. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Vol.73, p.311–323, 2009.

MANO, E.B.; MENDES, L.C. Introdução a Polímeros. 2 ed. São Paulo: Edgard Blücher, 1999.

MOSHARRAF, M., NYSTRÖM, C. The effect of particle size shape on the surface specific dissolution rate of microsized practically insoluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 122, p. 35 – 47, 1995.

NIKKHAH, S.J.; RAMAZANI, A.S.A.; BANIASADI, H.; TAVAKOLZADEH, F. Investigation of properties of polyethylene/clay nanocomposites prepared by new in situ Ziegler–Natta catalyst. **Materials and Design**, v. 30, p. 2309–2315, 2009.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G.; Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **RBCF**, v. 43, n.4, 2007.

PAVLIDOU, S.; PAPASPYRIDES, C.D. A review on polymer–layered silicate nanocomposites. **Progress in Polymer Science**, v. 33, p. 1119–1198, 2008.

POTTS, R. O.; GUY, R. H. Mechanisms of transdermal drug delivery. Editora: Marcel Dekker, INC, 1997.

PRAUSNITZ, M. R.; LANGER, R. Transdermal drug delivery. Nature Biotechnology, Vol. 26, n° 11, 2008.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. Tecnologia Farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 4° Ed. Vol II, 1996.

RAY, S. S.; OKAMOTO, M. Polymer/layered silicate nanocomposites: a review from preparation to processing. **Progress in Polymer Science**, vol. 28, p.1539-1641, 2003.

RESENDE, D. K. Preparação e avaliação do uso de nanocómposito de montmorilonita organofílica como matrizes de liberação prolongada. 2006. 99 p. (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Polímeros) – Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

RADEBAUGH, G.W., ANDO, H.Y. Preformulation. *In*: Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20 ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 700 – 720.

SANTOS, H. M. M.; VEIGA, F. J. B.; PINA, M. E. T. de; SOUZA, J. J. M. S. de. Obtenção de *pellets* por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. **Rev. Bras. Cienc. Farm. Braz. J. Pharm. Sci.** vol. 40, n. 4, 2004.

SOLOMON, MJ; ALMUSALLAM, AS; SEEFELDT, KF; SOMWANGTHANAROJ, A; VARADAN, P. Rheology of polypropylene/clay hybrid materials. **Macromolecules.** vol. 34, p.1864-72, 2001

TAMILVANAN, S.; SA, B. In Vitro and In Vivo Evaluation of Single-Unit Commercial Conventional Tablet and Sustained-Release Capsules Compared with Multiple-Unit Polystyrene Microparticle Dosage Forms of Ibuprofen. AAPS PharmSitech, Vol. 7, n° 3, 2006. Acesso em 11 jun. 2011. Disponível em: <http://www.aapspharmsitech.org>.

THOSTENSON, E. T.; LI, C.; CHOU, T-W. Nanocomposites in context. **Composites Science and Technology**, v. 65, p. 491-516, 2005.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). 35th Ed. Rockivalle: U.S.P. Convention, 2012.

VALLE, E. M. M. *et al.*; Drug delivery technologies: The way forward in the new decade. **Ind. Eng. Chem. Res**, Vol. 48, p. 2475–2486, 2009.

VANDAMME, TH. F; BROBECK. L. Poly(amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide. **Journal of Controlled**, Vol. 102, p. 23-38, 2005).

VERMA, R. K.; KRISHNA, D. M.; GARG, S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, Vol.79, p.7-27, 2002.

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.

YUAN, J.; MULLER, A. H. E. One-dimensional organic-inorganic hybrids materials. **Polymer**, Vol. 51, p. 4015-4035, 2010.

YUN, S. I. *et al.*, Spray-Dried microspheres as a route to clay/polymer nanocomposites. **J. of Appl. Polym. Sci**, vol. 108, p.1550-1556, 2008.