



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS**

TAIRINE MARIA MEDRADO SANTOS

**Preparação e caracterização de partículas de Eudragit® L100
contendo nifedipino e comparação de parâmetros cinéticos
com cápsulas comerciais de nifedipino**

Juazeiro-BA
2013



CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

TAIRINE MARIA MEDRADO SANTOS

Preparação e caracterização de partículas de Eudragit® L100 contendo nifedipino e comparação de parâmetros cinéticos com cápsulas comerciais de nifedipino

Dissertação apresentada a Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF, Campus Juazeiro, como requisito da obtenção do título de mestre em Ciência dos Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Augusto Ribeiro de Araújo

Co-orientador: Prof. Dr. Helinando Pequeno de Oliveira

Juazeiro-BA
2013

Santos, Tairine M. M.

S237a Preparação e caracterização de partículas de Eudragit® L100 contendo nifedipino e comparação de parâmetros cinéticos com cápsulas comerciais de nifedipino / Tairine Maria Medrado Santos. – Juazeiro - BA, 2014.

xv; 83 f.: il. 29 cm.

Dissertação (Pós-Graduação em Ciência dos Materiais) - Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Juazeiro - BA, Juazeiro - BA, 2013.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Augusto Ribeiro de Araújo.

Co-Orientador: Prof. Dr. Helinando Pequeno de Oliveira.

1. Nanotecnologia. 2. Polímero. I. Título. II. Araújo, Luciano Augusto Ribeiro. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 620.5

Aos meus pais, Osemar e Tatiana, a meu irmão Saulo, e a Dannel. Pelo carinho, ensinamentos, incentivo constante e cumplicidade a mim sempre dedicados.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à Deus pela vida. Sinto-me feliz e honrada de ter conseguido terminar mais uma etapa.

Aos meus pais pelos puxões de orelha, ensinamentos, confiança e por sempre acreditarem no meu potencial.

A meu irmão Saulo por me ajudar quando preciso e acreditar no meu potencial sempre me incentivando.

A Danniell pela ajuda, paciência, amor, carinho e por sempre me apoiar.

Às minhas amigas e companheiras do mestrado (Queli, Luana, Aline, Simone e Rita) pelas conversas, desabafos, conselhos, ajuda e amizade ao longo desses anos.

Ao meu querido orientador professor Dr. Helinando Pequeno de Oliveira, pela orientação, paciência, dedicação, companheirismo e principalmente pelos ensinamentos transmitidos, sem ele, este trabalho não seria possível.

Ao meu orientador professor Dr. Luciano Augusto Ribeiro de Araújo, pela orientação, paciência, dedicação, companheirismo e por ter dado a oportunidade de aprendermos juntos transmitindo seus conhecimentos.

Ao grupo LEIMO (Fernando, Paulo Henrique, Marcelo e Erlon) pelas conversas, risadas, companheirismo e pelas angustias divididas e vividas por nós.

À Pedrita pelas conversas, risadas e principalmente pela ajuda no desenvolvimento de uma parte desse trabalho.

A todos os professores que fazem parte do instituto de pesquisa em ciência dos materiais em especial o Prof. Dr. Nikifor pelo seu humor e conversas nos corredores.

Aos colegas de mestrado (Jorge e Francisco) pelas conversas, resenhas e momentos vividos.

Às secretárias (Denise e Renata) por estarem presentes dividindo nossas aflições.

A Sandro Vagner pela ajuda no desenvolvimento do sistema de encapsulamento.

A Ginetton pela ajuda e paciência durante o início dos experimentos.

A TODOS O MEU MUITO OBRIGADO!!

O Senhor é meu pastor e nada me faltará. Deitar-me faz em verdes pastos, guia-me mansamente a águas tranquilas. Refrigerera a minha alma; guia-me pelas veredas da justiça, por amor do seu nome. Ainda que eu andasse pelo vale da sombra da morte, não temeria mal algum, porque tu estás comigo; a tua vara e o teu cajado me consolam. Preparas uma mesa perante mim na presença dos meus inimigos, unges a minha cabeça com óleo, o meu cálice transborda. Certamente que a bondade e a misericórdia me seguirão todos os dias da minha vida; e habitarei na casa do Senhor por longos dias. Amém. **Salmo 23**

RESUMO:

Neste trabalho foi desenvolvido uma nova formulação para o nifedipino/eudragit® L100 aplicados em sistemas de liberação controlada, já que recentemente, grande interesse tem sido demonstrado no desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas, visando a melhoria do perfil farmacocinético de vários fármacos. A utilização dessa tecnologia na área farmacêutica oferece uma perspectiva de grandes avanços no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas de liberação controlada de fármacos. Foram realizadas emulsões espontâneas formadas por gotículas de (Nifedipino + Eudragit® L100 + metanol) dispersas em água (solução acidificada pH=2), formando assim uma interface. Essas emulsões possuem uma ótima capacidade de solubilização de substâncias e têm sido usadas para aumentar a estabilidade, a solubilidade e a biodisponibilidade de fármacos, pois permitem a incorporação de vários tipos de compostos na fase interna orgânica, na região interfacial ou na fase externa aquosa. O polímero escolhido por apresentar um boa estabilidade de encapsulamento e ser sensível ao pH= 2, possuindo assim um caráter de liberação controlada, foi o Eudragit® L100. O nifedipino é um fármaco que possui uma baixa biodisponibilidade e solubilidade em água, utilizada principalmente para o tratamento de hipertensão e angina. Estes sistemas foram a seguir caracterizados por seu perfil de liberação controlada em meio aquoso e fluidos biológicos (intestinal e estomacal) confirmando a liberação do fármaco em pH neutro e a inibição da liberação em pH ácido. Pela técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi possível observar a morfologia esférica das partículas e pelas técnicas de espectroscopia por UV-Vis e espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (FTIR) a presença dos picos característicos e dos grupos funcionais do polímero (Eudragit® L100) e fármaco (nifedipino), comprovando a presença destes nas partículas obtidas.

Palavras-chave: Partículas, Fármaco, Liberação controlada, Nifedipino, Eudragit® L100

ABSTRACT

In this paper was developed a new formulation for the nifedipine/eudragit® L100 applied in controlled release systems, since recently, a big interest has been demonstrated in the development of news pharmaceutical formulations, intending the improvement of pharmaceutical profile of many drugs. The use of this technology offers a perspective of huge advances in the development of news pharmaceutical ways of controlled release of drugs. It was realized spontaneous emulsions formed by droplets of (Nifedipine + Eudragit® L100 + methanol) dispersed in water (acidified solution pH=2), thus forming an interface. These emulsions own a great capacity of solubilization of substances and has been used to increase the stability, the solubility and the bioavailability of drugs, because they allow the incorporation of many types of compounds in the organic internal phase, in the interfacial region or in the aqueous external phase. The polymer chosen for presenting a good stability of encapsulation and be sensible to the pH=2, thus having a character of controlled release, was the o Eudragit® L100. The nifedipine it's a drug that owns a low bioavailability and solubility in water, used mostly to the treatment of hypertension and angina. These systems were further characterized by their profile of controlled release in aqueous areas and biologicals fluids (intestinal and stomach) confirming the release of the drug in neutral pH and the inhibition of the release of the acid pH. By the technic of scanning electron microscopy (SEM) was possible observe the spherical morphology of the particles and by the technics of spectroscopy by UV-Vis and by the spectroscopy of infrared by Fourier transformed (FTIR) and the presence of characteristic peaks and the polymer functional groups (Euragit® L100) and drug (nifedipine), proving the presence of these in the particles that was obtained.

Keywords: Particles, Drug, Controlled release, Nifedipine, Eudragit® L100

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	14
1.1. OBJETIVO	16
1.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
2. REVISÃO BIBLIOGRAFICA.....	17
2.1 POLÍMEROS	17
2.2 PARTÍCULAS POLIMÉRICAS.....	19
2.3 MEIOS DE ENCAPSULAMENTO E LIBERAÇÃO.....	20
2.4 LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.....	22
2.5 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO	25
2.6 NIFEDIPINO.....	26
2.7 POLÍMEROS SENSÍVEIS AO pH.....	30
2.8 EUDRAGIT®: POLÍMEROS ACRÍLICOS PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS..	31
2.9 EUDRAGIT® L100 E RLPO	33
2.10 MECANISMO DE ENCAPSULAMENTO USANDO O EUDRAGIT® L100	35
3. MATERIAIS E MÉTODOS	37
3.1 OBTENÇÃO DE PARTÍCULAS DE EUDRAGIT® L100 CONTENDO NIFEDIPINO.....	37
3.2 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO EM SOLUÇÃO UTILIZANDO MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS	39
3.3 MICROSCÓPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	43
3.4 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)	45
3.5 VARREDURA DE ABSORÇÃO NO UV-VIS DO NIFEDIPINO E DO EUDRAGIT® L100.....	48
3.6 VARREDURA DE ABSORÇÃO NO UV-VIS DA CÁPSULA DE ADALAT®	49
3.7 CURVA DE ABSORBÂNCIA-CONCENTRAÇÃO DO NIFEDIPINO	49
3.7.1 Preparação da solução MeOH: H ₂ O	49
3.7.2 Preparação da solução de Nifedipino (0,05%)	49
3.7.3 Preparação das amostras	50
3.8 TESTE DE LIBERAÇÃO EM ÁGUA DAS PARTÍCULAS CONTENDO NIFEDIPINO.....	50
3.9 TESTE DE LIBERAÇÃO EM FLUIDOS BIOLÓGICOS DAS PARTÍCULAS CONTENDO NIFEDIPINO.....	50

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
4.1 OBTENÇÃO DE PARTÍCULAS DE EUDRAGIT® L100 CONTENDO NIFEDIPINO.....	52
4.2 MICROSCÓPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	54
4.3 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)	56
4.4 VARREDURA DE ABSORÇÃO NO UV-VIS DO NIFEDIPINO E DO EUDRAGIT® L100.....	60
4.5 VARREDURA DE ABSORÇÃO NO UV-VIS DA CÁPSULA DE ADALAT®	62
4.6 CURVA DE ABSORBÂNCIA-CONCENTRAÇÃO DO NIFEDIPINO.....	62
4.7 TESTE DE LIBERAÇÃO EM ÁGUA DAS PARTÍCULAS CONTENDO NIFEDIPINO.....	63
4.8 TESTE DE LIBERAÇÃO EM FLUIDOS BIOLÓGICOS DAS PARTÍCULAS CONTENDO NIFEDIPINO E DAS CAPSULAS DE ADALAT®	67
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	71
6. APÊNDICE	73
Artigos Publicados.....	73
Congressos	73
7. REFERÊNCIAS.....	74

LISTA DE FIGURAS

Fig. 2.1: Estrutura do polietileno.....	16
Fig. 2.2: Estrutura da borracha sintética (neopreno).....	17
Figura 2.3: Representação esquemática de partículas e nanoesferas poliméricas.....	18
Figura 2.4: Métodos usuais empregados na preparação de partículas poliméricas.....	20
Figura 2.5: Perfis plasmáticos em diferentes condições de administração.....	22
Figura 2.6: Estrutura do Nifedipino.....	26
Figura 2.7: Perfis de liberação específica do fármaco.....	32
Figura 2.8: Estrutura do Eudragit® L100 e Eudragit® RLPO.....	34
Figura 3.1: Síntese de partículas poliméricas de Eudragit® L100 contendo Nifedipino.....	36
Figura 3.2: Procedimento experimental de preparo das partículas de Eudragit® L100 contendo nifedipino.....	37
Figura 3.3: Componentes principais de um espectrofotômetro de feixe simples.....	38
Figura 3.4: Espectro eletromagnético.....	39
Figura 3.5: Espectrofotômetro (UV-Vis).....	41
Figura 3.6: Desenho esquemático dos componentes básicos do MEV.....	43
Figura 3.7: Microscópio eletrônico de varredura (MEV).....	44
Figura 3.8: Espectro de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR).....	47
Figura 4.1: Imagens do sistema Eudragit® L100 solubilizados em metanol e adicionado na solução acidificada HCl (0,5 M pH=2).....	52
Figura 4.2: Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) do Eudragit® L100 sem ser encapsulado (a, b); Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) das Partículas de Eudragit® L100 (c, d); Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) do Nifedipino livre (e, f); Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) das Partículas de Eudragit® L100 contendo Nifedipino (g, h).....	54
Figura 4.3: Infravermelho (FTIR) do Eudragit® L100.....	56
Figura 4.4: Infravermelho (FTIR) do Nifedipino.....	57
Figura 4.5: Infravermelho (FTIR) do Eudragit® L100 carregado com Nifedipino.....	58

Figura 4.6: Infravermelho (FTIR) interação Eudragit® L100/Nifedipino.....	58
Figura 4.7: Pico de absorção do Eudragit® L100.....	59
Figura 4.8: Pico de absorção do Nifedipino.....	60
Figura 4.9: Curva de Calibração do Nifedipino em metanol.....	60
Figura 4.10: Curva do espectro de varredura da cápsula de Adalat®.....	61
Figura 4.11: Curva de absorbância do Nifedipino em 338 nm (n=4).....	62
Figura 4.12: Teste de liberação com varrições da concentração do Nifedipino (n=3)..	63
Figura 4.13: Perfil de liberação a diferentes concentrações de Nifedipino (n=3).....	64
Figura 4.14: Teste de liberação em água da amostra de 80 mg de Nifedifino com 200 mg de Eudragit® L100 no comprimento de onda 338 nm (n=3).....	64
Figura 4.15: Perfil de liberação do Nifedipino ajustado ao modelo cinético de Higuchi.....	65
Figura 4.16: Perfil de liberação do Nifedipino ajustado ao transporte Fickiano.....	66
Figura 4.17: Liberação das partículas de Eudragit® L100 carregada com Nifedipino em fluidos biológico simulado intestinal (SIF) e gástrico estomacal (SGF).....	67
Figura 4.18: Perfil de liberação das partículas de Eudragit® L100 carregada com Nifedipino em fluidos biológico simulado intestinal (SIF) e gástrico estomacal (SGF) ajustado ao modelo cinético de Higuchi.....	67
Figura 4.19: Liberação da capsula de Nifedipino Adalat® (modelo comercial) em fluidos biológico simulado intestinal (SIF) e gástrico estomacal (SGF).....	69
Figura 4.20: Liberação da capsula de Nifedipino Adalat® (modelo comercial) em fluidos biológico simulado intestinal (SIF) e gástrico estomacal (SGF) ajustado ao modelo cinético de Higuchi.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1: Tipo de mecanismo de transporte em função do expoente n usado no modelo de liberação de Ritger-Peppas.....25

Tabela 3.1: Frequência de absorção de alguns grupos funcionais.....46

Tabela 4.1: Faixas características do copolímero Eudragit® L100.....61

Tabela 4.2: Faixas características do nifedipino.....63

Tabela 4.3: Curva de calibração do Nifedipino em 338 nm.....68



1. INTRODUÇÃO

A nanotecnologia caracteriza todo o processo de criação, manipulação e exploração de materiais com dimensões extremamente pequenas, da ordem de um a cem nanômetros. Partículas deste tamanho, ou “partículas”, apresentam uma grande área superficial e, frequentemente, exibem propriedades mecânicas, ópticas, magnéticas ou químicas distintas de partículas e superfícies macroscópicas. O aproveitamento dessas propriedades em aplicações tecnológicas forma a base da nanotecnologia de materiais. Esta vem oferecendo a perspectiva de grandes avanços que permitam melhorar a qualidade de vida e ajudar a preservar o meio ambiente (AGNIHOTRI, SOPPIMATH et al., 2010).

Nanocarreadores são recipientes artificiais, que podem proteger e carregar uma substância química ou um material (como, por exemplo, um fármaco) por diferentes sistemas, tais como a água, e depositá-la exatamente no local alvo, com liberação controlada. A entrega efetiva do fármaco é descrito pelas leis físico-químicas de algumas substâncias químicas, quando expostas à água, que podem apresentar comportamento hidrofóbico ou hidrofílico.

Uma grande variedade de partículas fazendo uso de diferentes materiais, incluindo lipídeos, polímeros ou materiais inorgânicos, tem sido desenvolvida, resultando em sistemas de liberação que variam quanto às suas propriedades físico-químicas e, portanto, em suas aplicações. Existem várias matrizes que podem ser usadas para a obtenção de partículas contendo fármacos, incluindo, mas não se limitando, às lipossomas, micelas, nanoesferas, partículas, partículas lipídicas sólidas, e nanotubos de carbono (LETCHFORD e BURT, 2007).

Neste contexto, o uso de polímeros acrílicos para formas farmacêuticas sólidas orais e para a obtenção de micropartículas ou partículas, contendo o fármaco de interesse, oferece vantagens potenciais na obtenção de uma forma de liberação controlada que possa melhorar a dissolução, absorção e biodisponibilidade deste fármaco (HUANG, WIGENT et al., 2007; GARBACZ, GOLKE et al., 2009; CHOI, JIN et al., 2011).

A entrega terapêutica de princípios ativos tem como objetivo melhorar as capacidades farmacocinéticas dos fármacos, diminuindo os seus efeitos secundários e permitindo uma terapêutica mais adequada (DESGOUILLES et al., 2003 e PINTO et al., 2006). Entre as diversas situações de entrega terapêutica, destacam-se os antibióticos (BAJPAI e CHOUBEY, 2006) e os anti-cancerígenos (MEYER, 2006) e ainda os implantes ortopédicos (AMBROSE e CLANTON, 2004 e MIDDLETON e TIPTON, 2000).

Especificamente, existem poucos trabalhos científicos publicados sobre a utilização do Eudragit® L100 visando à obtenção de partículas para administração oral e liberação controlada do nifedipino pela técnica de sistemas particulados por precipitação e vaporização do solvente.

Essa dissertação de o aborda como tema central o sistema de liberação controlada de nifedipino com uso do copolímero polímero entérico Eudragit® L100 obtido por meio do método de emulsificação espontânea, comparando os parâmetros das partículas obtidas com uma formulação comercial existente no mercado do Nifedipino (o Adalat®).

Na dissertação foi abordado o estudo sobre os polímeros, em especial os sensíveis á pH, fármacos e medicamentos, partículas poliméricas, meios de encapsulamento, técnicas de encapsulamento, cinética de liberação. Foi descrito também sobre as técnicas de caracterização por espectrofotometria (UV-Vis), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) realizadas para caracterizar e obter os resultados da eficácia da utilização desta técnica para a obtenção das partículas de Eudragit® L100 contendo nifedipino.

1.1. OBJETIVO

Desenvolver partículas poliméricas usando o copolímero entérico Eudragit® L100 e realizar comparação de perfil de liberação do nifedipino encapsulado usando o Eudragit® L100, com sua forma de apresentação comercial em cápsulas, em modelos laboratoriais.

1.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver e otimizar o método de obtenção de partículas contendo nifedipino usando como copolímero entérico o Eudragit® L100;
- Comparar o perfil de liberação das partículas de Eudragit® L100 contendo o fármaco em água para determinar a sua liberação utilizando espectrofotometria na região do UV;
- Comparar o perfil de dissolução do fármaco em cápsulas e partículas de Eudragit® L100 em função da variação de pH e do tempo de exposição aos fluídos simulados, através da determinação da concentração do fármaco em solução utilizando espectrofotometria na região do UV.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 POLÍMEROS

Polímeros são macromoléculas formadas por moléculas menores (*monômeros*) que se ligam por meio de uma reação denominada *polimerização*, que depende de seu tamanho, estrutura química e interações intra e intermoleculares. Possuem unidades químicas ligadas por covalências, repetidas regularmente ao longo da cadeia, denominadas meros. O número de meros da cadeia polimérica é denominado grau de polimerização, sendo geralmente simbolizados por n ou DP (“degree of polymerization”) (MANO; MENDES, 2004).

Todos os polímeros são macromoléculas, porém nem todas as macromoléculas são polímeros. Na grande maioria dos polímeros industrializados, o peso molecular se encontra entre 10^4 e 10^6 , sendo muitos deles considerados materiais para engenharia.

Os polímeros de baixo peso molecular são denominados oligômeros (“poucas partes”), são geralmente viscosos, de peso molecular da ordem de 10^3 .

Os polímeros podem ser divididos em dois grandes grupos: polímeros sintéticos e biopolímeros (polímeros naturais). Polímeros sintéticos são sintetizados em laboratório, enquanto os biopolímeros são sintetizados pelo organismo. (BRUICE, 2006)

Os polímeros podem ser classificados ainda quanto às suas propriedades químicas, físicas e estruturais e também podem ser agrupados em função do tipo de reação utilizada em sua obtenção e quanto à técnica de polimerização empregada. Estes fatores afetam significativamente as características dos polímeros produzidos. Os polímeros são classificados como lineares quando a macromolécula é um encadeamento linear de átomos (Fig. 2.1).

... (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)...

Fig. 2.1: Estrutura do polietileno.

Mesmo que a cadeia apresente ramificações (desde que a ramificação não ligue

uma cadeia à outra vizinha), o polímero continua sendo considerado linear (Fig. 2.2).



Fig. 2.2: Estrutura da borracha sintética (neopreno)

Os polímeros lineares dão origem a materiais **termoplásticos**, isto é, plásticos que podem ser amolecidos pelo calor quantas vezes estes forem submetidos ao calor e, ao resfriarem, voltam a apresentar as mesmas propriedades iniciais (LEITE, 2008).

Os polímeros termoplásticos possuem regiões cristalinas ordenadas e regiões não cristalinas amorfas. São duros á temperatura ambiente e macios o suficiente para serem moldados quando aquecidos, pois as cadeias individuais podem deslizar umas sobre as outras em elevadas temperaturas (BRUICE, 2006).

Os polímeros tridimensionais são assim classificados quando a macromolécula são distribuídas em três direções, isto é, há ligações entre cadeias adjacentes, através de átomos localizados ao longo da cadeia. Esses polímeros dão origem a materiais termofixos ou materiais termoendurecentes. Termofixos são os polímeros que não se fundem com o reaquecimento, devido à formação de ligações cruzadas durante o aquecimento tornando-se infusíveis e insolúveis. São exemplos de termofixos, o epóxi, os poliuretanos e as resinas fenol-formaldeído, melamina-formol, uréia-formol, etc (LEITE, 2008).

Os plásticos são polímeros que podem ser moldados em formas apropriadas. Os polímeros são construídos com o auxílio de dois tipos principais de reações: adição e condensação. O tipo de interação utilizado depende dos grupos funcionais existentes nos materiais de partida (ATKINS; JONES, 2006).

Polímeros de adição, podem ser formados pela inclusão de moléculas de um só monômero com uma ligação dupla entre 2 átomos de carbono (como por exemplo, a uréia e o formaldeído) ou polímeros de condensação, resultado de uma reação que envolve a eliminação de pequenas moléculas. É possível romper a estrutura de um polímero por meio de agentes físicos ou químicos, reduzindo o seu grau de polimerização (LEITE, 2008).

2.2 PARTÍCULAS POLIMÉRICAS

As nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores de fármacos que apresentam diâmetro entre 10 nm a 1000 nm, sendo geralmente menores que 200 nm. O termo nanopartícula inclui as nanopartículas e as nanoesferas, as quais diferem entre si segundo a composição e organização estrutural (Fig. 2.3).

As nanopartículas são constituídas por um invólucro polimérico (sistema reservatório) disposto ao redor de um núcleo oleoso, onde é possível identificar um núcleo distinto, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica, nesse caso, a substância fica envolvido, por uma membrana que isola o núcleo do meio externo (parede polimérica). Por outro lado, as nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido, não havendo uma separação do fármaco e o polímero. (PUISIEUX, 1994; VAUTHLER-HOLTZSCHERER, 1991; ALLÉMANN, 1993).

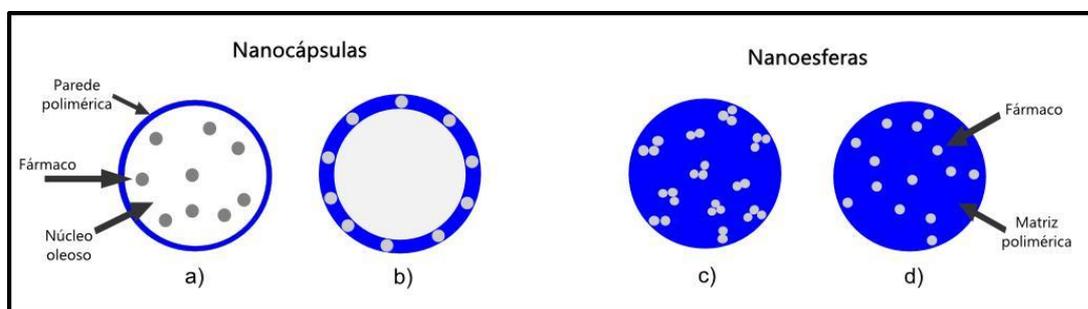


Figura 2.3: Representação esquemática de partículas e nanoesferas poliméricas: a) fármaco dissolvido no núcleo oleoso das partículas; b) fármaco adsorvido à parede polimérica das partículas; c) fármaco retido na matriz polimérica das nanoesferas; d) fármaco adsorvido ou disperso molecularmente na matriz polimérica das nanoesferas).

Fonte: adaptado de SCHAFFAZICK et al., 2003.

Estes sistemas podem ser projetados, de um modo geral, para se alcançar algumas características desejáveis, como: a) liberação controlada e sustentada de fármacos localmente; (b) penetração em tecidos profundos (devido ao tamanho das partículas); (c) absorção celular e tráfico subcelular e; (d) proteção do fármaco tanto em nível intracelular e extracelular. Nesse contexto, têm sido desenvolvidos sistemas

visando inúmeras aplicações terapêuticas, sendo planejados, principalmente, para administração parenteral, oral ou oftálmica (MOUSTAFINE; KABANOVA et al., 2005).

2.3 MEIOS DE ENCAPSULAMENTO E LIBERAÇÃO

Existem vários métodos relatados na literatura para a preparação de partículas poliméricas, como: moagem úmida, homogeneização sob alta pressão, emulsificação ou nanoprecipitação, expansão rápida sob interface líquido-gás, congelamento por atomização em líquido e precipitação por evaporação em solução aquosa (KHARB et al., 2006). Estas podem ser, de forma geral, classificados em métodos baseados na polimerização *in situ* de monômeros dispersos ou na precipitação de polímeros pré-formados. A preparação de partículas pela técnica de evaporação do solvente é um exemplo de uma técnica amplamente utilizado em indústrias farmacêuticas, pois esta facilita a liberação controlada de fármacos. Polímeros insolúveis em água são usados como matriz de encapsulamento usando esta técnica, (LI; ROUAUD et al., 2008). Outros métodos de preparação de partículas podem ser vistos na Fig. 2.4, assim como as suas principais etapas de preparação. Independentemente do método de preparação, os produtos são obtidos como suspensões coloidais aquosas. Entretanto, durante o tempo de armazenamento, pode ocorrer a agregação das partículas no meio, resultando na formação de precipitados (SCHAFFAZICK, 2002; MOLPECERES, 1997). Além disso, problemas de estabilidade química do polímero ou das demais matérias-primas, incluindo o fármaco, podem ocorrer, como agitação, solubilidade do fármaco no solvente escolhido (GUTERRES, 1995; SAEZ, 2000).

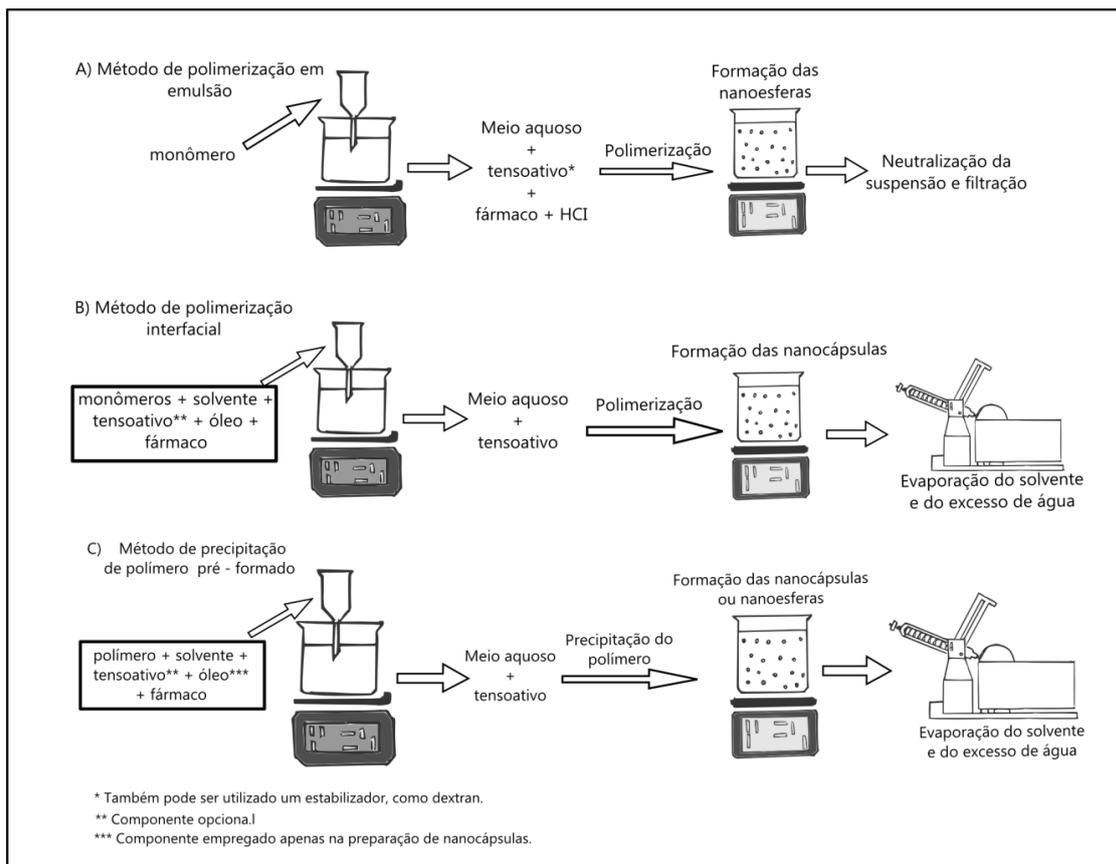


Figura 2.4: Métodos usuais empregados na preparação de partículas poliméricas, baseados na utilização de monômeros dispersos ou na precipitação de polímeros pré-formados.

Fonte: adaptado de SCHAFFAZICK et al. 2002.

A consequência de uma estabilidade físico-química limitada, em função do tempo, constitui um obstáculo para a aplicabilidade industrial das suspensões aquosas de partículas. Neste sentido, o interesse pelo desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas de partículas é um ponto de convergência das pesquisas.

As formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada caracterizam-se pela liberação gradual do fármaco e manutenção da sua concentração plasmática em níveis terapêuticos, durante um período de tempo prolongado (PEZZINI, 2007). As análises físico-químicas das partículas de Eudragit® L100 e RLPO (uma matriz polimérica catiônica com um caráter eletrofílico) são de vital importância para explorar a interação fármaco-polímero e seus possíveis efeitos sobre os perfis de encapsulamento e sua liberação (de OLIVEIRA; TAVARES et al., 2009).

Testes são necessários para demonstrar se o fármaco nanoencapsulado atende às mesmas exigências constantes nos fármacos em forma de cápsulas. Esses testes podem

ser úteis na comparação do perfil de dissolução de um medicamento inovador em comparação a um medicamento de referência, determinando assim o percentual de liberação do fármaco em solução. Além disso, pode ocorrer a diminuição dos efeitos colaterais devido à absorção sistêmica de certos fármacos, e a proteção de fármacos degradáveis no trato gastrointestinal, aumentando a biodisponibilidade dos mesmos e visando o controle da liberação.

2.4 LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Nas últimas décadas, estudos envolvendo a produção de novos sistemas de transporte de fármacos, conhecidos como sistemas de liberação ou “drug delivery systems”, que têm contribuído para o avanço no tratamento de várias doenças. A utilização da maioria dos compostos terapêuticos convencionais é limitada, na maioria das vezes, pela impossibilidade de aumento de dosagem e por alguns fármacos apresentarem baixa solubilidade em pH alcalino. Os fatores que mais influenciam a biodisponibilidade de fármacos, em formulações para administração oral, são a solubilidade e a permeabilidade (LIPKA e AMIDON, 1999).

Problemas inerentes à utilização do fármaco em concentrações elevadas levaram a um grande esforço dos pesquisadores, no sentido de desenvolver sistemas capazes de transportar o fármaco até um alvo específico, mantendo constante a sua concentração sanguínea, aumentando sua biodisponibilidade e diminuindo, assim, os efeitos colaterais resultantes de sua ação em outros órgãos, evidenciando assim, a aprovação do paciente ao tratamento com um menor número de dosagens requeridas (DUMITRIU, 1994). Esses sistemas de liberação de fármacos que controlam a concentração terapêutica, mantendo o fármaco por um período prolongado na corrente sanguínea, aumentando a sua eficácia terapêutica e diminuindo a possibilidade de efeitos colaterais, o que não ocorre nos sistemas convencionais, onde a concentração do fármaco na corrente sanguínea atinge um pico máximo e, então, declina rapidamente, o que implica na utilização de maiores dosagens (GHANDEHARI e FARREL).

Segundo a farmacopéia dos Estados Unidos XXV (The United States Pharmacopeia), os sistemas de liberação controlada são aqueles que possuem características de liberação da fármaco em relação ao tempo e/ou localização, para atingir um objetivo terapêutico que não é possível obter com formas convencionais,

reconhecendo apenas dois tipos: a liberação estendida e a liberação retardada. Outras referências apresentam classificações adicionais como: liberação sustentada, retardada, prolongada, repetida, controlada e modificada (ANSEL et al., 2007; COLLET e MORETON, 2005) como podem ser vistas na Fig. 2.5.

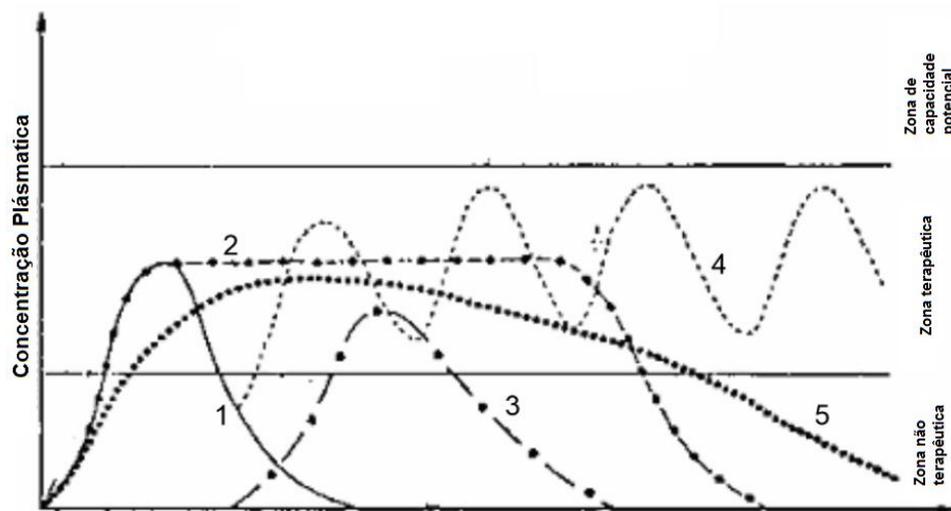


Figura 2.5: Perfis plasmáticos em diferentes condições de administração; (1) Liberação convencional; (2) Liberação sustentada; (3) Liberação retardada; (4) Liberação repetida; (5) Liberação prolongada.

Fonte: (VEIGA, 1988) ADAPTADO.

Liberação Sustentada: liberação inicial de fármacos, suficiente para disponibilizar a dose terapêutica logo após a administração, a qual é seguida de uma liberação gradual do fármaco por um período de tempo estendido (AULTON, 2005);

Liberação Retardada: desenvolvida para liberar o fármaco em tempo diferente daquele imediatamente após a administração (ANSEL et al., 2007);

Liberação Repetida: em geral contem duas doses do medicamento, a primeira para liberação imediata e a segunda para liberação retardada (ANSEL et al., 2007);

Liberação Prolongada: fármaco disponibilizado para absorção por um período de tempo mais prolongado do que a partir de uma forma farmacêutica convencional (AULTON, 2005);

Liberação Modificada: formas farmacêuticas apresentando características de liberação com base no tempo, duração e/ou localização, desenvolvidas para alcançar os objetivos terapêuticos e convencionais não oferecidos pelas formas de liberação

imediatas (ANSEL et al., 2007). Para ANSEL e colaboradores (2007), nem todos os fármacos possuem características adequadas para que se tornem produtos de liberação controlada, assim como nem todas as condições médicas exigem o tratamento com fármacos desse sistema.

Na literatura ainda é possível encontrar outros meios de liberação como:

Liberação Controlada: libera o fármaco em uma velocidade constante e fornecem concentrações plasmáticas que permanecem invariáveis com o tempo (AULTON, 2005);

Liberação Estendida: fármaco liberado lentamente de modo a manter as concentrações plasmáticas no nível terapêutico, por um período prolongado de tempo (8 e 12h) (AULTON, 2005);

Liberação Vetorizada: liberação do fármaco dirigida ou concentrada a uma região do corpo, tecido, ou sitio de absorção ou ação (ANSEL et al., 2007);

Segundo SOPPIMATH (2001), a liberação dos fármacos a partir de sistemas nanoparticulados poliméricos depende de diferentes fatores: a) da dessorção do fármaco da superfície das partículas; b) da difusão do fármaco através da matriz das nanoesferas; c) da difusão através da parede polimérica das partículas; d) da erosão da matriz polimérica ou e) da combinação dos processos de difusão e erosão.

Na literatura é possível encontrar trabalhos que demonstram que a taxa e extensão da fármaco de lançamento de versão controlada mais sistemas são influenciados pelo pH do meio de dissolução para medicamentos com solubilidade em pH-dependente. Essa dependência da fármaco sobre pH pode conduzir a variabilidade na absorção de fármacos (RAO, 2003).

Nestes sistemas, o fármaco está ligado a um transportador (carreador), que é o responsável por contornar as propriedades físico-químicas limitantes dos fármacos encapsulados, melhorando, desta forma, a farmacodinâmica (potencialização do efeito terapêutico), farmacocinética (controle da absorção e distribuição tecidual) e os efeitos toxicológicos (redução da toxicidade local e sistêmica) dos mesmos (CABRAL, 2005). A natureza e a composição dos carreadores são muito variadas e não há predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco, sendo sua administração segura (sem causar reações inflamatórias locais) e conveniente ao paciente (menor número de doses). Além disso, tanto substâncias hidrofílicas, quanto lipofílicas podem ser incorporadas aos mesmos.

Copolímeros do ácido metacrílico e metacrilato de metila (Eudragit®) constituem uma das classes de polímeros que vem sendo empregados no preparo de nanocarreadores. O interesse na utilização destes polímeros está nas propriedades que possuem de serem insolúveis em fluidos gástricos e altamente solúveis no meio alcalino do fluido intestinal, podendo, deste modo, servir como moduladores da liberação de fármacos (DITTMER et al., 1997).

LOPES e colaboradores (2000) atribuíram a diminuição do pH de suspensões de partículas produzidas com Eudragit® S90, após armazenagem, a relaxação das cadeias poliméricas e estabelecimento do equilíbrio de dissociação dos grupos carboxílicos pendentes destas cadeias. Isso conduziria a um aumento da concentração dos íons hidrônio na interface partícula/água e conseqüente redução do pH.

2.5 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

A cinética de liberação *in vitro* tem o objetivo de elucidar como se dá a liberação do fármaco pelo sistema, e a mesma vem sendo aplicada em diversas vias de administração (BRAVO et al., 2002; HE et al., 2006; WANG e TANG, 2008). A análise da cinética de liberação do fármaco pela matriz polimérica pode ser resultante de uma difusão, erosão, relaxamento das cadeias poliméricas e dissolução. Alguns modelos matemáticos estudam como acontecem esses fenômenos (PEPPAS et al., 2000; LYNCH e DAWSON, 2004; LOPES et al., 2005; LIECHTY et al., 2010). Segundo Korsmeyer - Peppas o mecanismo de liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas obedece a Eq. 2.1.

$$M_t/M_\infty = kt^n + b$$

Eq 2.1

Sendo M_t a quantidade de fármaco liberado em um tempo t , M_∞ a quantidade do fármaco liberado em um tempo infinito, k é uma constante cinética e n é o expoente de liberação.

Trabalhos publicados por KORSMEYER e colaboradores (1983) levaram RITGER e PEPPAS (1987) a propor um modelo de liberação associando o mecanismo de difusão (Transporte Fickiano) e o transporte caso II (não Fickiano, controlado pelo

relaxamento da matriz polimérica). Esse modelo é representado pela Eq. 2.2, onde k é uma constante cinética, que incorpora características estruturais e geométricas do mecanismo e n é o expoente de liberação, que dependendo do valor determina a cinética de liberação. A Tabela 2.1 relaciona o valor do expoente (n) com o mecanismo de transporte do fármaco e a taxa em função do tempo (TAVARES, 2011).

$$M_t/M_\infty = kt^n$$

Eq. 2.2

Expoente de liberação (n)	Mecanismo de transporte do fármaco	Taxa em função do tempo
0,5	Difusão Fickiana	$t^{-0,5}$
$0,5 < n < 1,0$	Transporte anômalo	t^{n-1}
1,0	Transporte caso II	Liberação ordem zero
Superior a 1,0	Transporte super-caso II	t^{n-1}

Tabela 2.1: Tipo de mecanismo de transporte em função do expoente n usado no modelo de liberação de Ritger-Peppas (1987); (TAVARES, 2011).

Quando o $n = 0,5$, então mecanismo de difusão é baseado na lei de Fick e na Eq. 2.1 conhecida como a equação de Higuchi. Se o expoente assume valor igual a 1, então a Equação de ordem zero domina. Valores intermediários descrevem o transporte anômalo durante a difusão de fármacos (LOPES, 2005).

2.6 NIFEDIPINO

O nifedipino (éster 3,5-dimetílico do ácido 1,4-diidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridinadicarboxílico) (Fig. 2.6), pertencente à classe das diidropiridinas, pertencendo a classe dois na classificação biofarmacêutica, onde possui baixa solubilidade e alta permeabilidade. É um fármaco utilizado principalmente para o tratamento de hipertensão e angina *pectoris*, disponível no mundo inteiro desde o início da década de 1980 (TOAL, MEREDITH et al., 2012). Seu mecanismo de ação

farmacológico consiste em bloquear os canais para Ca^{2+} abertos por tensão do tipo L, mais propriamente os $\text{Ca}_v1.2$ (subunidade do tipo L dependente da voltagem do canal de cálcio) (SHENG, NAKADA et al., 2012), que estão distribuídos amplamente no organismo em cardiomiócitos, células musculares lisas, células endócrinas, corpos neuronais diversos e dendritos proximais (CATTERALL, PEREZ-REYES et al., 2005). Possui uma elevada permeabilidade nas biomembranas, sendo praticamente insolúvel em água (solubilidade aquosa de 5,6 $\mu\text{g/mL}$). É um exemplo de fármaco que em sua forma cristalina e amorfa quando solubilizado em solventes orgânicos, exibe uma baixa taxa de dissolução, o que é apontado como sendo uma das principais causas de sua baixa biodisponibilidade (HUANG, WIGENT et al., 2007). É caracterizado por cristais amarelos, inodoros e insípidos. Sendo praticamente insolúvel em água, o nifedipino é solúvel em acetato de etila, ligeiramente solúvel em etanol, muito pouco solúvel em clorofórmio e acetona FB 5ed (2010).

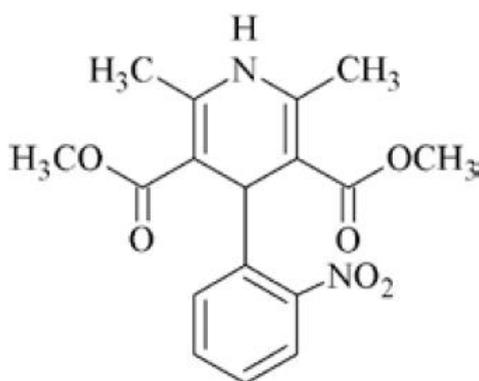


Figura 2.6: estrutura do nifedipino

Fonte: Farmacopeia 5^a edição

Apesar de existirem diferentes formas no mercado de liberação controlada para o nifedipino com dose unitária diária (KULBERTUS, 2004), que oferecem uma maior segurança na sua utilização terapêutica e que garantem uma maior adesão ao tratamento por parte do paciente (SAITO E SARUTA, 2006; Saito, FUJIKAWA et al., 2008; OIKAWA, MATSUNO et al., 2010), ainda há vários desafios a serem suplantados pela indústria farmacêutica, principalmente na melhoria do perfil de dissolução, liberação,

absorção e principalmente no que se refere á baixa biodisponibilidade do mesmo (SAKURAI, NARUTO et al., 2008; GARBACZ, GOLKE et al., 2009; LI, KIM et al., 2009; CHOI, JIN et al., 2011; HUANG, LI et al., 2011).

O nifedipino foi lançado no mercado, sob a forma de cápsulas, com o nome de registro de Adalat® pela Bayer, sendo sujeito a um número considerável de modificações, para melhorar o perfil farmacocinético e regime de administração, que inicialmente era de três vezes por dia, para uma formulação que fosse administrada a uma vez por dia (TOAL, MEREDITH et al., 2012).

Atualmente o sistema denominado Sistema Gastrointestinal Terapêutico para o nifedipino é o mais amplamente estudado para as formulações que são administradas uma vez por dia, tanto em perspectiva farmacocinética quanto clínica. O GITS (Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System) foi registrado na maioria dos países em todo o mundo com base na farmacologia clínica e dados de ensaios clínicos em estudos multicêntricos, um deles denominado “International Nifedipine GITS Study of Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)” ou estudo internacional de intervenção sobre o sistema gastrointestinal terapêutico para nifedipino com objetivos no tratamento da hipertensão (MANCIA e GRASSI, 1998).

Normalmente, após a administração de uma FFSO, o fármaco deve ser liberado e dissolver nos fluidos gastrintestinais para que seja absorvido e exerça a ação farmacológica esperada. As FFSO podem ser classificadas, de acordo com o tipo de liberação do fármaco, em produtos com liberação convencional ou modificada (PEZZINI, SILVA et al., 2007).

Para melhorar o perfil farmacocinético e o regime de administração de fármacos, várias Formas Farmacêuticas Sólidas Orais (FFSO) de liberação controlada foram desenvolvidas, caracterizando-se pela liberação gradual do fármaco e manutenção da sua concentração plasmática em níveis terapêuticos durante um período de tempo prolongado (PEZZINI, SILVA et al., 2007).

As FSO com liberação convencional (ou pronta liberação ou liberação imediata) são desenvolvidas para liberar o fármaco rapidamente após a administração, sendo empregados nesses sistemas diluentes solúveis, desintegrantes e/ou outros recursos que favorecem os processos de liberação e dissolução do fármaco. Em contrapartida, as FSO de liberação modificada são concebidas para modularem a liberação do fármaco, retardando a sua dissolução ou prolongando o tempo de liberação do fármaco no meio

(FICHTNER, RASMUSON et al., 2005).

Especificamente para o nifedipino, foi demonstrado que um aumento rápido na sua concentração plasmática está associado ao aumento da frequência cardíaca, bem como os efeitos colaterais específicos secundários deste fármaco. Por conseguinte, é geralmente aceito que as formulações de liberação modificada de nifedipino são as de primeira escolha na terapêutica (GARBACZ, GOLKE et al., 2009).

Diversas tecnologias podem ser empregadas para promover a liberação gradual de um fármaco veiculado em uma FSO e a possibilidade de utilização das mesmas em sistemas monolíticos ou multiparticulados aumenta a sua versatilidade (PEZZINI, SILVA et al., 2007).

Nos sistemas monolíticos, a unidade funcional de liberação é única (comprimido ou cápsula) e a dose não está dividida. Já as formulações multiparticuladas contêm o fármaco dividido em várias subunidades funcionais de liberação, que podem ser grânulos, “pellets” (aglomerados de partículas sólidas com formato esférico) ou minicomprimidos (comprimidos com diâmetro inferior a 3 mm). Essas subunidades, por sua vez, são veiculadas em cápsulas gelatinosas duras ou em comprimidos (nesse caso, as subunidades são misturadas a excipientes e submetidas à compressão), que desintegram rapidamente após a administração, liberando as mesmas no trato gastro intestinal (PEZZINI, SILVA et al., 2007).

As bombas osmóticas são sistemas de liberação monolíticos que utilizam pressão osmótica para modular a liberação do fármaco. A formulação é constituída por um núcleo (comprimido, cápsula gelatinosa dura ou mole) revestido com uma membrana semipermeável, que possui um orifício feito a laser. O núcleo contém um agente osmótico, que pode ser a substância ativa ou outro material. Após a administração da formulação, o solvente penetra no núcleo, aumentando a pressão interna, o que resulta na liberação do fármaco dissolvido ou disperso, através do orifício na membrana (KUMAR, MUZZARELLI et al., 2004).

Atualmente estão disponíveis no mercado várias apresentações para o nifedipino, incluindo sistemas monolíticos osmóticos de liberação controlada, como por exemplo, o Adalat® Oros, e sistemas multiparticulados, como por exemplo, o Adalat® Retard, ambos do laboratório Bayer. Entretanto, mesmo com o advento de novas tecnologias para fabricação de medicamentos, ainda existem grandes desafios para a indústria farmacêutica no que concerne a sistemas de liberação controlada para

fármacos que são pouco solúveis em água, como é o caso do nifedipino, não apenas no que diz respeito ao nível de dissolução a ser desejado, mas também quanto a melhoria na biodisponibilidade deste fármaco (HUANG, WIGENT et al., 2007), que normalmente está entre 45 e 56% da dose administrada, independente da formulação utilizada.

Apesar disso, vários trabalhos recentes demonstram um grande interesse da comunidade científica no desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas visando à melhoria no perfil farmacocinético de vários fármacos, incluindo o próprio nifedipino (HUANG, WIGENT, BENTZLEY et al., 2006; HUANG, WIGENT e SCHWARTZ, 2006; HUANG, WIGENT et al., 2007; LI, KIM et al., 2009; CHOI, JIN et al., 2011; HUANG, LI et al., 2011), sendo que nas últimas décadas tem havido interesse crescente na utilização de partículas para aplicações de liberação controlada de fármacos.

Conseqüentemente, as formas de liberação controlada para o nifedipino tornaram-se a principal abordagem prática para atingir a sua eficácia terapêutica, por meio da redução dos efeitos colaterais decorrentes de varias doses diárias, bem como uma melhorar aderência do paciente ao tratamento em dose única (MANCIA e GRASSI, 1998; HUANG, LI et al., 2011).

Neste contexto, o uso de copolímeros entéricos para a obtenção de micropartículas ou partículas, contendo o fármaco de interesse, oferece vantagens potenciais na obtenção de uma forma de liberação controlada que possa melhorar a dissolução, absorção e biodisponibilidade deste fármaco (HUANG, WIGENT et al., 2007; GARBACZ, GOLKE et al., 2009; CHOI, JIN et al., 2011).

2.7 POLÍMEROS SENSÍVEIS AO pH

Dependendo do mecanismo de liberação, o pH do polímero também pode ser uma importante propriedade. Quando o fármaco deve ser liberado em um pH específico (ou seja, no trato gastrointestinal ou no colon), polímeros não iônicos não podem ser usados porque eles são pH-independentes. Para alguns comprimidos revestidos o pH é neutro para evitar a interação entre o polímero e o fármaco. Em outras aplicações, a liberação mais uniforme do fármaco por todo trato gastrointestinal, que apresenta valores de pH diferentes dependendo da localização, é favorecida (RIOS, 2005).

Misturas de polímeros insolúveis em água e sensíveis ao pH (insolúvel em água

a baixo pH, solúveis em água com pH elevado) são de particular interesse, porque a sua taxa de liberação da fármaco pode ser acionada pelo pH do ambiente. No estômago (a baixo pH), ambos os polímeros são insolúveis, Considerando que no intestino (com pH elevado), o componente de detecção de pH pode dissolver fora do filme polimérico, resultando em mudanças dinâmicas nas propriedades físico-químicas dos revestimentos (por exemplo, aumento da permeabilidade da fármaco). Essas alterações, por exemplo, podem ser usadas para fornecer sobre as taxas de liberação constante de fármacos básicas com solubilidade fortemente dependente do pH (é livremente solúvel na água em baixo e pouco solúveis em água com pH elevado). A idéia é ser capaz de compensar a diminuição da solubilidade de fármaco ao longo do trato gastrointestinal por um aumento simultâneo na permeabilidade de fármaco do revestimento de película. No entanto, o desenvolvimento e a otimização deste tipo de sistemas de liberação de medicamentos avançados é difícil, pois muitos fatores podem estar envolvidos no controle da liberação de fármacos precisam ser considerados (LECOMTE, SIEPMANN et al. 2005).

LECOMTE e colaboradores (2005) exemplificam a importância do pH onde as misturas de polímeros sensíveis ao pH são altamente adequadas para efetivamente varia a cinética de liberação de fármaco. O liberação da fármaco em baixo pH é controlada principalmente por difusão através de revestimentos de filme intacto em misturas de Eudragit® NE:Eudragit® L. Em pH elevado, a absorção (parcial) do polímero entérico dos revestimentos desempenha um papel importante. Em todos os casos, os perfis de liberação de fármaco observados poderiam explicar com base nos processos de transporte de massa que ocorre. Os novos conhecimentos obtidos podem ser usados para ajustar efetivamente mecanismos de liberação de fármaco desejada e, assim, padrões de lançamento. Materiais poliméricos são frequentemente usados para controlar a liberação taxa do fármaco de forma farmacêutica dosagem. Geralmente, a fármaco ou é incorporada diretamente dentro de uma rede macromolecular (matriz) ou um depósito de fármacos está rodeado por uma membrana polimérica.

2.8 EUDRAGIT®: POLÍMEROS ACRÍLICOS PARA FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS

Uma variedade de polímeros não biodegradáveis é usada na liberação de

fármacos, dos quais os polímeros derivados de celulose e acrílicos encontram vasta aplicação na fabricação de medicamentos de única dosagem, filmes transdérmicos e outros dispositivos (KUMAR; KUMAR, 2001). As misturas de polímeros com propriedades diferentes permitem um ajuste das formulações para o maior controle na liberação do fármaco.

Os polímeros usados atualmente para esse propósito são sintetizados ou modificados a partir de polímeros com grupos carboxílicos ionizáveis (TARCHA, 2000). Em um pH baixo como o do estômago pH= 2 aproximadamente, o grupo carboxílico permanece não-ionizável e insolúvel. No intestino, o pH aumenta para 5, permitindo que o grupo carboxílico do polímero se ionize e dissolva, liberando o medicamento de interesse no local. A natureza de ionização desses materiais é dependente do número de grupos carboxílicos e do caráter dos ácidos na molécula (FERREIRA, 2006). Dessa forma é possível escolher um polímero com um pH de dissolução para uma liberação específica (LIMA, 2010).

Os principais representantes desses tipos de polímeros são os acrílicos e metacrilatos, como a exemplo os Eudragit®, dada a quantidade de copolímero que pode ser obtido dos seus monômeros e sua natureza multifuncional e biocompatibilidade (DITTMER, 1997). Existe uma distinção entre os materiais comercializados do Eudragit® sendo:

1. Poli(met)acrilatos; solúveis em líquidos digestivos pela formação de sal, os polímeros Eudragit® L, S, FS e E com grupos acídicos ou alcalinos permitem liberação do princípio ativo dependente do pH. Possuindo aplicações de simples mascaramento de sabor até resistência gástrica a liberação todas as seções do intestino.

2. Poli(met)acrilatos; insolúveis, mas permeáveis em líquidos digestivos, os polímeros Eudragit® RL e RS com grupos alcalinos e os polímeros Eudragit® NE com grupos neutros permitem a liberação em tempo controlado do princípio ativo por intumescimento (expansão) independente do pH. Possuindo aplicações de liberação retardada e sustentada de fármaco.

A liberação do fármaco pode ser controlada em todo o trato gastrointestinal para aumentar o efeito terapêutico e a adesão do paciente. Diferentes combinações de polímeros de Eudragit® de graus RL e RS permitem perfis de liberação personalizados para se obter o desempenho desejado de liberação do fármaco. Na Fig. 2.7 é possível ver o qual grau de Eudragit® é mais adequado para a liberação desejada no local

específico através do seu pH de dissolução para a liberação específica.

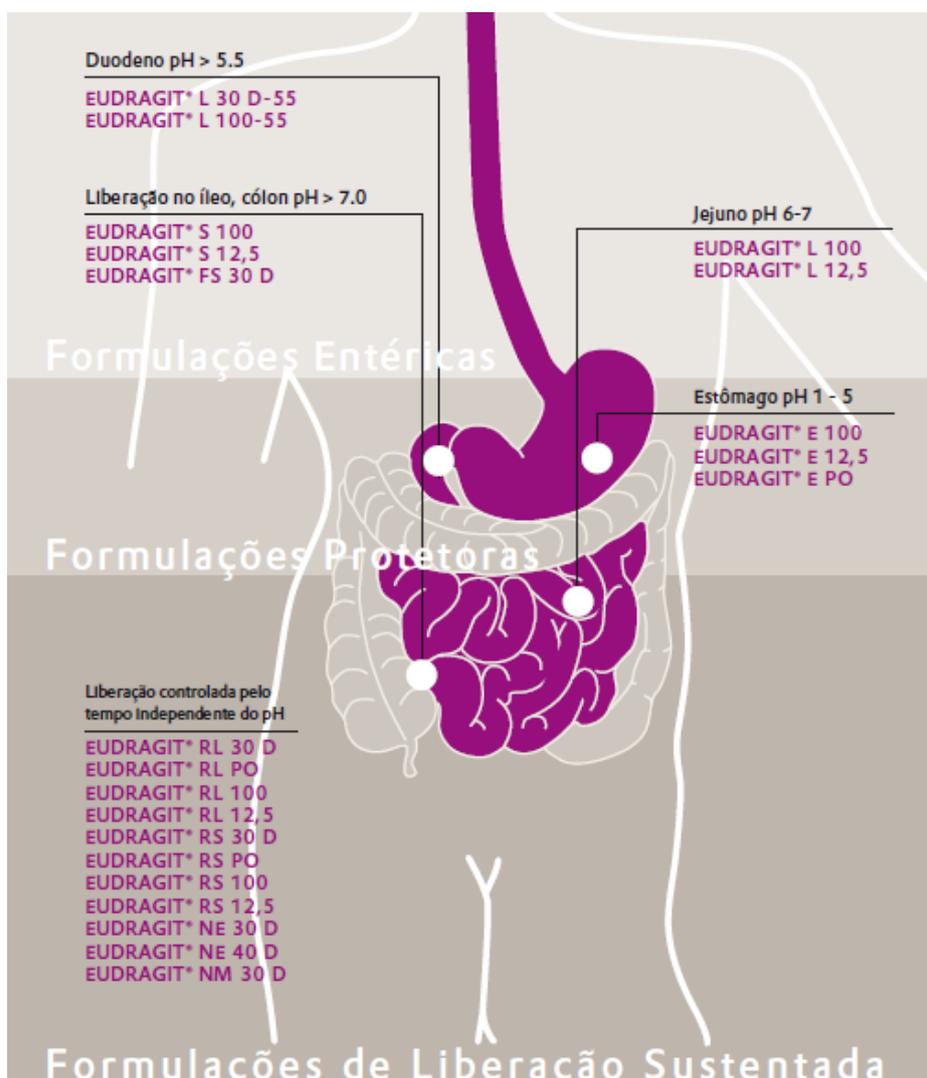


Figura 2.7: Perfis de liberação específica do fármaco

Fonte: Regional Evonik (www.eudragit.com)

2.9 EUDRAGIT® L100 E RLPO

Uma grande atenção tem sido dedicada ao uso de sistemas de liberação controlada, por via oral, baseados no uso de matrizes poliméricas acrílicas, os chamados polímeros entéricos, uma vez que estes polímeros são essencialmente insolúveis no suco gástrico, cujo pH é bastante baixo, e podem ser utilizados para conferir liberação entérica para a fármacos encapsulados (DE OLIVEIRA, ALBUQUERQUE et al., 2009; LOPES, 2000).

Dependendo do pH, estes polímeros atuam como polieletrólitos que torná-los adequados para diferentes fins, de formulações de fármacos solúveis gástrico ou intestinal para insolúvel mas formas de entrega, regulada pela porcentagem de carga e não - ionizado (éter) grupos na estrutura desses copolímeros (MOUSTAFINE, KABANOVA et al., 2005)

Em particular, os copolímeros de ácidos, tais como os polímeros Eudragit®, são amplamente utilizados para fins de encapsulação de fármacos. Tais copolímeros são derivados de ésteres do ácido acrílico e metacrílico, cujas propriedades físico-químicas são determinados pela modificação grupos funcional (R) na molécula. Estes polímeros permitem que o fármaco, na sua dose usual, seja liberado da matriz do copolímero em um determinado ponto do trato gastrointestinal, se dissolva e seja absorvido de forma apropriada (ZHANG, FENG et al., 2011).

O Eudragit® RLPO (Fig 2.8) é um copolímero que fornece uma taxa de liberação do fármaco independente do pH. As partículas baseadas neste copolímero apresentam permeabilidade à água devido ao seu componente de sal quaternário. O Eudragit® RLPO tem sido usado em formulações de liberação controlada, sobretudo associado com polímeros hidrofóbicos, uma vez que a utilização apenas da matriz hidrofílica para a encapsulação de fármacos que são altamente solúveis em água é restrita, devido à rápida difusão do fármaco dissolvido através da matriz de Eudragit® RLPO, não havendo assim um controle na liberação do fármaco (DE OLIVEIRA, TAVARES et al., 2009).

Já o Eudragit® L100 (Fig. 2.9) é um copolímero entérico, cuja solubilidade dependente do pH, que possui grupos de ácido metacrílico (metacrilatos) na sua estrutura, sendo utilizado para administração oral e liberação controlada, uma vez que é insolúvel em soluções ácidas ($\text{pH} < 3$) e solúvel em soluções neutras ou alcalinas ($6 < \text{pH} < 8$). Este copolímero pode controlar a liberação do fármaco contido nele à medida que passa através do trato gastrointestinal, de acordo com a variação do pH, liberando lentamente o componente bioativo em pH de 6 a 7 e impedindo a sua liberação em pH próximo a 2 (de OLIVEIRA, TAVARES et al., 2009).

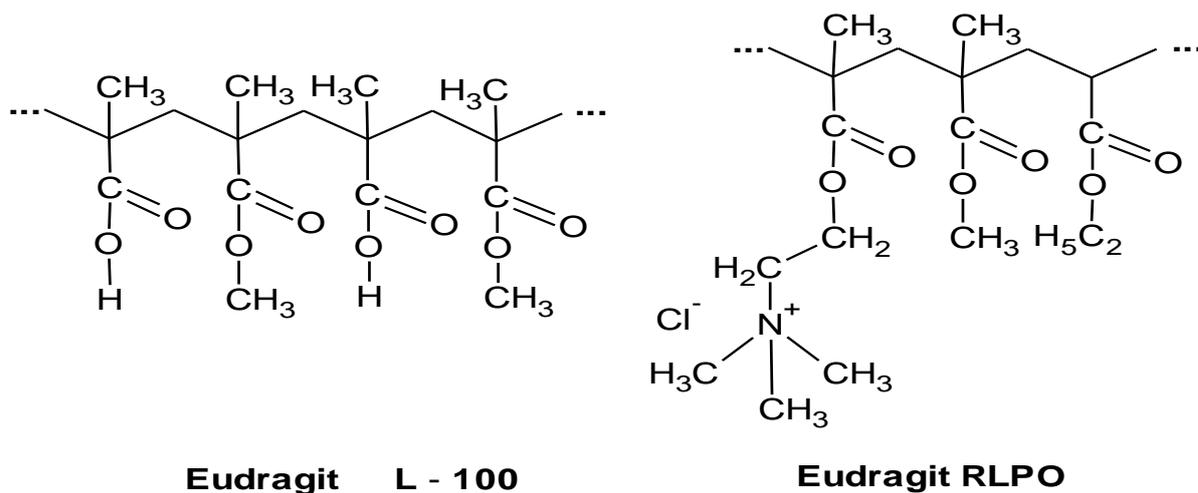


Figura 2.9: Estrutura do Eudragit® L100 e Eudragit® RLPO

2.10 MECANISMO DE ENCAPSULAMENTO USANDO O EUDRAGIT® L100

Apesar de já estar, disponível no mercado, formas de liberação controlada para o nifedipino com dose unitária diária (KULBERTUS, 2004), que oferece em uma maior segurança na sua utilização terapêutica e que garantem uma maior adesão ao tratamento por parte do paciente (SAITO e SARUTA, 2006; SAITO, FUJIKAWA et al., 2008; OIKAWA, MATSUNO et al., 2010), ainda há vários desafios a serem suplantados pela indústria farmacêutica, principalmente na melhoria do perfil de dissolução, liberação, absorção e principalmente no que se refere a sua baixa biodisponibilidade (SAKURAI, NARUTO et al., 2008; GARBACZ, GOLKE et al., 2009; LI, KIM et al., 2009; CHOI, JIN et al., 2011; HUANG, LI et al., 2011).

Neste contexto, o uso de copolímeros entéricos para a obtenção de micropartículas ou partículas, contendo o fármaco de interesse, oferece vantagens potenciais na forma de liberação controlada que possa melhorar a dissolução, absorção e biodisponibilidade deste fármaco (HUANG, WIGENT et al., 2007; GARBACZ, GOLKE et al., 2009; CHOI, JIN et al., 2011).

O mecanismo de dissolução do polímero e liberação do fármaco foi descrito em detalhe por EL KAMEL et al. (2001) e resulta de um mecanismo combinado de dissolução com um processo de intumescimento. Recentemente, foram produzidas partículas de Eudragit® L100 encapsulando cefotaxima sódica e griseofulvina por

método de nanoprecipitação induzido por variação do pH.

RIZI e colaboradores (2011) buscaram explorar o uso de polímeros sensíveis ao para entrega corticosteróide em local específico para tratar a dermatite atópica. O Eudragit® L100, um polímero com um limite de dissolução de pH 6, foi utilizado para produzir micropartículas contendo com hidrocortisona, através do método de secagem e pulverização e técnicas de evaporação de solvente por emulsão óleo-em-óleo. A liberação do fármaco a partir de ambos os lotes de micropartículas foi avaliada em primeiro lugar para determinar o grau de liberação do pH e os mecanismos de liberação do fármaco.

É possível encontrar na literatura vários estudos com o mecanismo de encapsulamento usando o Eudragit® L100, pelo método de evaporação do solvente, em emulsão óleo/água, já que este é um polímero de bastante interesse por apresentar resistência a pH ácido, podendo assim retardar o perfil de liberação do fármaco, aumento assim a sua biodisponibilidade.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 OBTENÇÃO DE PARTÍCULAS DE EUDRAGIT® L100 CONTENDO NIFEDIPINO

Eudragit® L100, nifedipino, ácido clorídrico, água milli-Q, foram usados como recebidos. Inicialmente foram pesados 80 mg de nifedipino e dissolvidos em 10 mL de metanol (solução 1). Em paralelo, 200 mg de Eudragit® L100 são dissolvidos em 10 mL de metanol (solução 2). As soluções 1 e 2 são então transferidas para um mesmo recipiente e agitadas, para a formação da fase orgânica interna, onde encontra-se o polímero e fármaco dissolvidos em um mesmo solvente orgânico. A fase aquosa externa consiste em uma solução acidificada pH=2, preparada com ácido clorídrico 0,5 M gotejada em água até o pH atingir o valor de 2.

Após a formação das fases interna e externa, procede-se com o encapsulamento do nifedipino em partículas de Eudragit® L100 por precipitação e evaporação do solvente. Para isso, a fase interna é transferida gota a gota para um recipiente contendo aproximadamente 40 mL de solução acidificada pH= 2. A mistura é então agitada a 200 rpm, em temperatura ambiente, durante 1 hora, para que ocorra a formação do precipitado. Com o tempo de 24 horas as partículas são decantadas e em seguida secadas à 50 °C até sua completa secagem para a evaporação do solvente, como pode ser visto na Fig. 3.1.

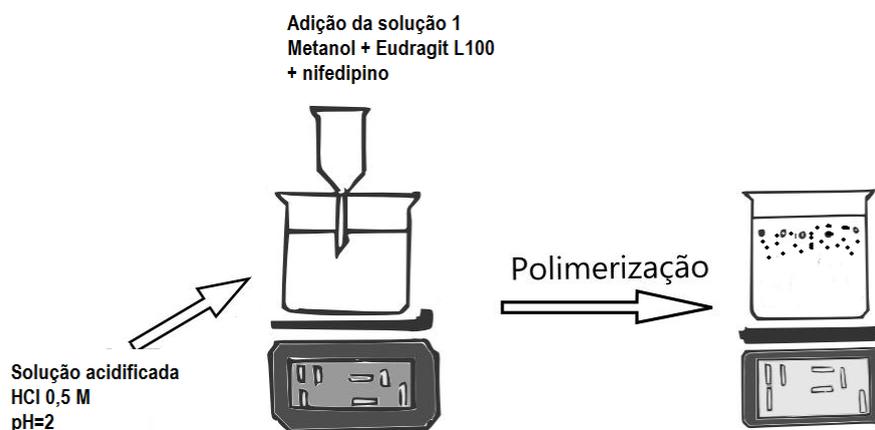


Figura 3.1: Síntese de partículas poliméricas de Eudragit® L100 contendo nifedipino

Foram sintetizados partículas de Eudragit® L100 contendo o nifedipino variando a concentração do fármaco em: 1 mg, 10 mg, 20 mg, 50 mg, 80 mg e 100 mg. A fim de verificar o grau de encapsulamento e a melhor proporção para a liberação do fármaco.

Outros métodos foram realizados com o objetivo de complementar os dados obtidos com a técnica de nanoencapsulamento do nifedipino e de caracterizar estas partículas. Entre elas, a Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), que caracteriza as partículas quanto a sua forma e tamanho. Esta técnica foi utilizada para caracterizar o nifedipino e o co-polímero, assim como, a partícula contendo o fármaco. Outro método, realizado foi a curva de calibração do nifedipino e do Eudragit® L100, com o objetivo de verificar o comprimento de onda que cada um tem maior absorbância e se o co-polímero iria interferir na absorbância do fármaco Assim como a análise por FTIR para identificação dos compostos e suas interações.

O procedimento experimental foi realizado conforme a Fig. 3.2, onde é possível visualizar os materiais utilizados.

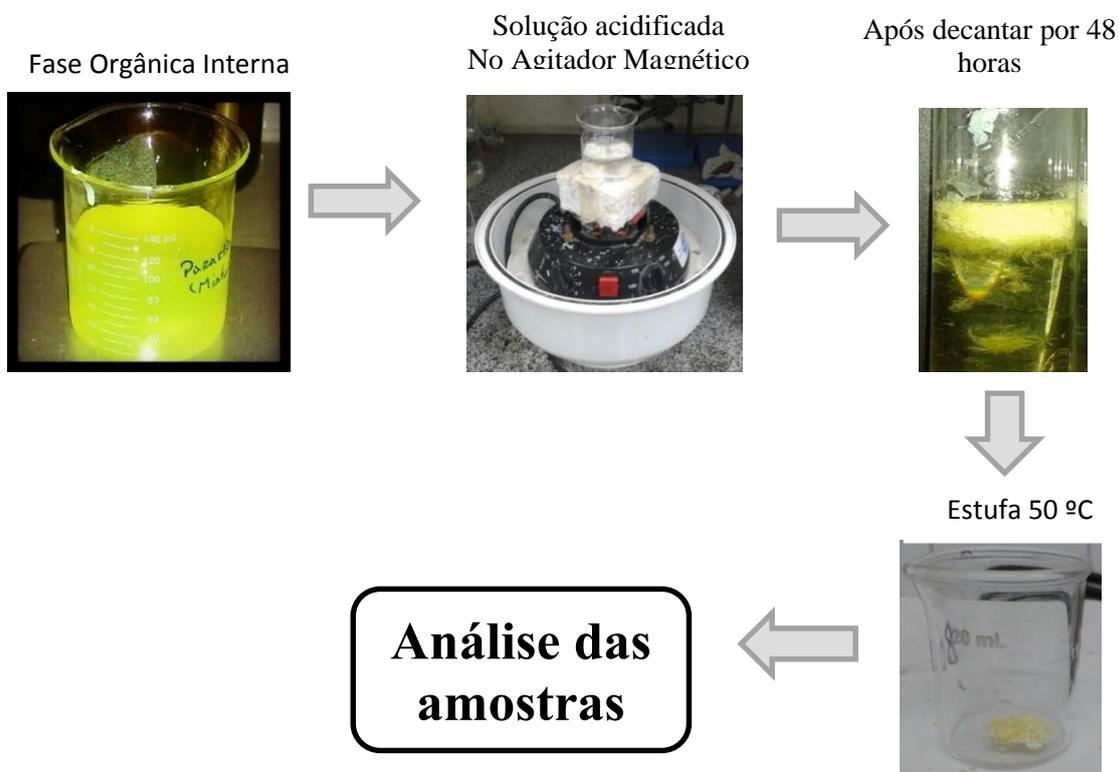


Figura 3.2: Procedimento experimental de preparo das partículas de Eudragit® L100 contendo nifedipino

3.2 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DO FÁRMACO EM SOLUÇÃO UTILIZANDO MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS

A espectroscopia de absorção molecular está baseada na medida da transmitância T ou absorbância A de soluções contidas em células transparentes tendo um caminho óptico de b cm, afirma SKOOG (2002), em Princípios de Análise Instrumental. De forma comum, a concentração C de um analito absorvente está relacionada linearmente à absorbância, conforme representado pela equação 1:

$$A = -\log T = \log \frac{P_0}{P} = ebc$$

Eq. 3.1

VOGEL (1981) (Análise Química Quantitativa), afirma que na análise espectrofotométrica a fonte de radiação emite até a região ultravioleta do espectro. Desta radiação selecionam-se comprimentos de onda definidos que constituem bandas, com largura menor que 1nm. Este procedimento necessita de um instrumento mais complicado, e por isso mais caro.

Um espectrofotômetro óptico é um instrumento que dispõe de um sistema óptico que pode provocar a dispersão da radiação eletromagnética incidente, e com o qual se podem fazer medidas da radiação transmitida num certo comprimento de onda da faixa espectral. Um fotômetro destina-se a medir a intensidade da radiação transmitida ou uma fração desta intensidade. Os espectrofotômetros, em geral, contêm cinco componentes principais: fontes de radiação, monocromador, recipientes para conter as soluções, detectores e indicadores de sinal como pode ser visto na Fig. 3.3.

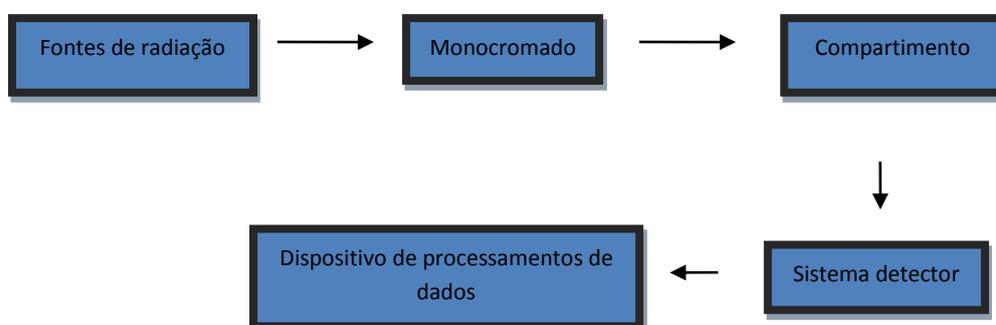


Figura 3.3: Componentes principais de um espectrofotômetro de feixe simples

Como as substâncias têm diferentes padrões de absorção, a espectrofotometria permite identificar substâncias com base no espectro da substância. Permite também quantificá-las, uma vez que a quantidade de luz absorvida está relacionada com a concentração da substância.

A medida da luz absorvida permite inferir sobre a concentração do soluto em determinada solução. Compostos desconhecidos podem ser identificados por seus espectros característicos ao ultravioleta, visível ou infravermelho.

Quando uma radiação eletromagnética, por exemplo, a luz visível, incide em uma solução, se os fótons da radiação têm energia adequada, a energia associada a essa radiação pode sofrer três diferentes tipos de variações:

- ✓ Ser refletida nas interfaces entre o ar e a parede do frasco contendo a solução (cubeta);
- ✓ Ser dispersa por partículas presentes na solução;

A Fig. 3.4 associa as regiões do espectro eletromagnético aos respectivos comprimentos de onda.

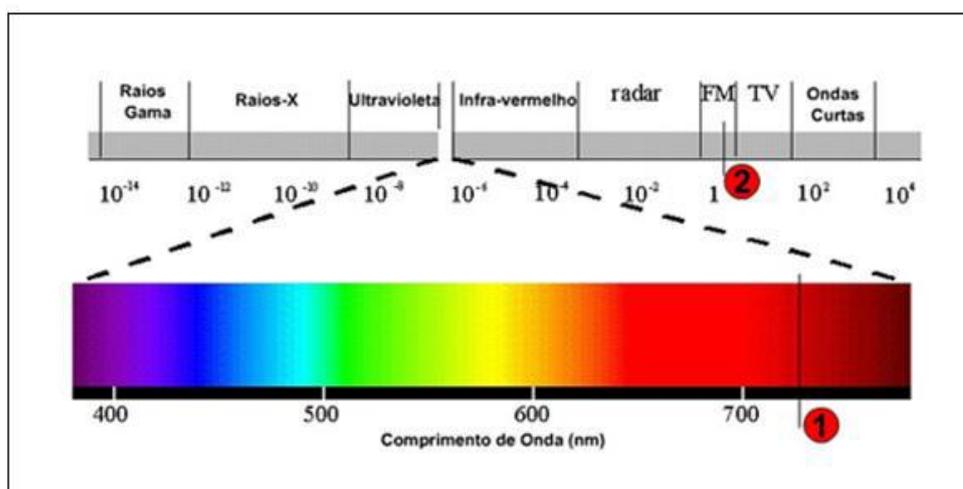


Figura 3.4: Espectro eletromagnético

Nas aplicações espectrofotométricas, quando se usa energia monocromática em um simples comprimento de onda (λ), a fração de radiação absorvida pela solução, ignorando perdas por reflexão, será função da concentração da solução e da espessura da solução. Portanto, a quantidade de energia transmitida diminui exponencialmente com o aumento da espessura atravessada – Lei de Lambert – e o aumento da concentração ou da intensidade de cor da solução – Lei de Beer. A relação entre energia

emergente (I) e energia incidente (I₀) indica a transmitância (T) da solução. Em espectrofotometria, utiliza-se a absorvância (A) como a intensidade de radiação absorvida pela solução, seguindo as leis de Lambert-Beer.

A determinação de concentração de um soluto em uma solução-problema por espectrofotometria envolve a comparação da absorvância da solução-problema com uma solução de referência, na qual já se conhece a concentração do soluto. Em geral, é utilizada uma solução-padrão com diferentes concentrações (pontos), que tem sua absorvância determinada. Esses pontos são preparados diluindo-se a solução-padrão na proporção necessária para a obtenção das concentrações desejadas.

Com os valores de absorvância e de concentração conhecidos, pode-se traçar um gráfico cujo perfil é conhecido como “curva-padrão”. Nesse gráfico, a reta, indica a proporcionalidade entre o aumento da concentração e da absorvância e a porção linear correspondente ao limite de sensibilidade do método espectrofotométrico para o soluto em questão.

Para a determinação da concentração do fármaco dissolvido nas soluções foi empregada a técnica de espectrofotometria de absorção no ultravioleta.

A análise espectrofotométrica quantitativa por absorção tem como princípio a relação direta existente entre a quantidade de luz absorvida e a concentração da substância, também conhecida como lei de Beer. Quando a concentração (c) é expressa em mol.L⁻¹ e o caminho óptico (b) em centímetro, a equação torna-se:

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c$$

em que:

A = absorvância, logaritmo do inverso da transmitância ($A = -\log T$)

ϵ = absorvância molar.

T = transmitância

Sabendo-se que a transmitância é o quociente entre a intensidade da radiação transmitida pela solução (I₀) e a intensidade da radiação incidente (I), tem-se:

$$\log_{10} (I_0/I) = A = \epsilon \cdot b \cdot c$$

A intensidade da absorção da luz ultravioleta por substâncias cromóforas é, em geral, expressa como absorvância molar, nas condições de máxima absorção. Para evitar possíveis desvios na lei de Beer deve-se procurar trabalhar com soluções diluídas (da ordem de 0,01 M), evitando associações entre as moléculas, e com radiações monocromáticas.

Espectrofotômetros utilizados na região do ultravioleta e visível são dotados, fundamentalmente, de fonte de radiação; seletor de comprimento de onda; celas de absorção (cubetas), para inserção de soluções de amostras no feixe de luz monocromática; detector de radiação e uma unidade de leitura e de processamento de sinal.

A técnica de UV-Vis foi usada para determinar a absorbância nos testes de liberação em água e nos fluidos biológicos: intestinal e estomacal. Assim como o comprimento de onda específico do Eudragit® L100, do nifedipino e das capsulas comerciais do nifedipino – Adalat®.

O branco utilizado para a sua determinação foram a soluções bases (intestinal, estomacal, água, metanol) depositadas na cubeta de quartzo, a análise foi realizada em temperatura ambiente com leitura de varredura nos intervalos de 190 nm a 1100 nm, tendo como pico máximo para o Eudragit® L100 a faixa de 237 nm e para o nifedipino a faixa de 338 nm. O aparelho utilizado foi da marca HACH, modelo DR 500 como pode ser visto na Fig. 3.5.



Figura 3.5: Espectrofotômetro (UV-Vis) marca HACH, modelo DR 500

3.3 MICROSCÓPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

O microscópio Eletrônico de Varredura (MEV) é um instrumento muito versátil e usado rotineiramente para a análise microestrutural de materiais sólidos. O material a ser analisado é irradiado por um fino feixe de elétrons ao invés da radiação da luz. Como resultado da interação do feixe de elétrons com a superfície da amostra, uma série de radiações são emitidas tais como: elétrons secundários, elétrons retroespalhados, raios-X característicos, fótons, etc. Estas radiações quando captadas corretamente irão fornecer informações características sobre a amostra (topografia da superfície, composição, cristalografia, etc.). Nesse trabalho as imagens das superfícies das amostras foram obtidas através de elétrons secundários (MURR, 2009).

O princípio de um microscópio eletrônico de varredura (MEV) consiste em utilizar um feixe de elétrons de pequeno diâmetro para explorar ponto a ponto à superfície da amostra, por linhas sucessivas e transmitir o sinal do detector a uma tela catódica cuja varredura está perfeitamente sincronizada com aquela do feixe incidente. Por um sistema de bobinas de deflexão, o feixe pode ser guiado de modo a varrer a superfície da amostra segundo uma malha retangular. O sinal de imagem resulta da interação do feixe incidente com a superfície da amostra, o sinal recolhido pelo detector é utilizado para modular o brilho do monitor, permitindo a observação. A maioria dos instrumentos usa como fonte de elétrons um filamento de tungstênio aquecido, operando numa faixa de tensões de aceleração de 1 a 50 kV. O feixe é acelerado pela alta tensão criada entre o filamento e o ânodo. Ele é, em seguida, focalizado sobre a amostra por uma série de três lentes eletromagnéticas com um spot menor que 4 nm. O feixe interagindo com a amostra produz elétrons e fótons que podem ser coletadas por detectores adequados e convertidas em um sinal de vídeo.

Quando o feixe primário incide na amostra, parte dos elétrons difunde-se e constitui um volume de interação cuja forma depende principalmente da tensão de aceleração e do número atômico da amostra. Neste volume, os elétrons e as ondas eletromagnéticas produzidos são utilizados para formar as imagens ou para efetuar análises físico-químicas.

Para serem detectadas, as partículas e/ou os raios eletromagnéticos resultantes da interação do feixe eletrônico com a amostra devem retornar à superfície da amostra e

daí atingirem o detector. A profundidade máxima de detecção, portanto, a resolução espacial, depende da energia com que estas partículas ou raios atingem o detector, ou são capturadas pelo mesmo. Por exemplo: elétrons retroespalhados possuem maior energia do que os elétrons secundários, assim, o detector de elétrons retroespalhados irá operar na faixa de energia maior e o de elétrons secundários na faixa menor.

A imagem formada a partir do sinal captado na varredura eletrônica de uma superfície pode apresentar diferentes características, uma vez que a imagem resulta da amplificação de um sinal obtido de uma interação entre o feixe eletrônico e o material da amostra. Diferentes sinais podem ser emitidos pela amostra. Dentre os sinais emitidos, os mais utilizados para obtenção da imagem são originários dos elétrons secundários e/ou dos elétrons retroespalhados. O MEV convencional apresenta uma coluna óptico-eletrônica adaptada a uma câmara com porta-amostra aterrado, sistema eletrônico, detectores e sistema de vácuo, como pode ser visto na Fig. 3.6 (DEDAVID, 2007).

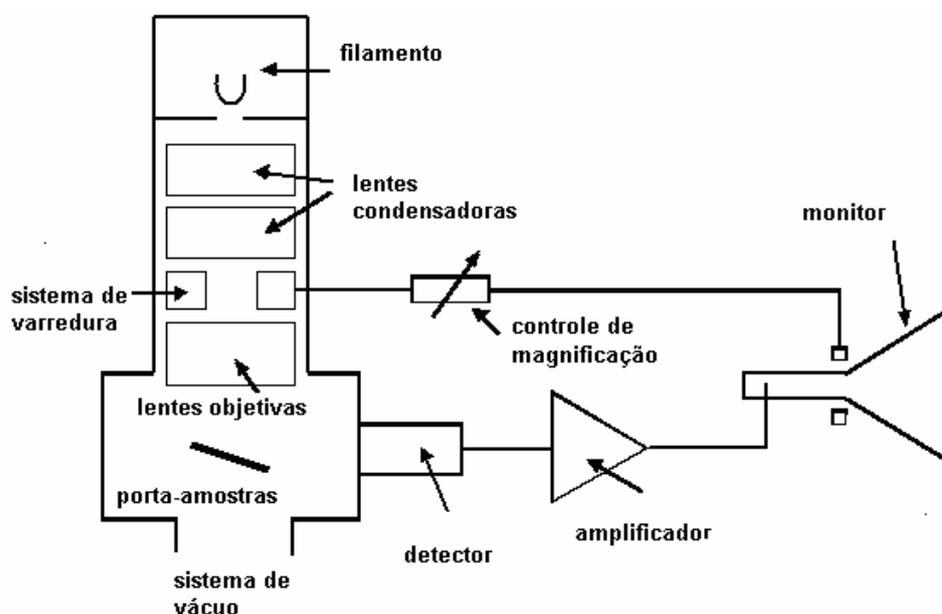


Figura 3.6: Desenho esquemático dos componentes básicos do MEV.

Para o preparo das amostras foi utilizado Tween® 80, a fim de aumentar a estabilidade do sistema, sendo que nos testes este não é utilizado podendo interferir na cinética de liberação por apresentar outro pico base para a leitura no espectrofotômetro. As amostras foram colocadas na porta amostra com fita de carbono para análise.

Nesta dissertação, a técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV) foi usada para visualizar as características estruturais do nifedipino e do Eudragit® L100 e para determinar a formação de partículas polimérica de Eudragit® L100 e Eudragit® L100 contendo com nifedipino verificando a sua morfologia. O aparelho utilizado foi da marca HITACHI, modelo TM 1000, fonte de elétrons de filamento de tungstênio (W) aquecido, operando numa faixa de aumento até dez mil vezes, como pode ser visto na Fig. 3.7.



Figura 3.7: Microscópio eletrônico de varredura (MEV) da marca HITACHI, modelo TM 1000

3.4 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

FTIR é uma técnica ideal para análises quantitativas, em tempo real, de processos químicos. Pelo uso de uma sonda e espectrômetro remotos, permite análises de rendimento de produto, impurezas, cinética, mecanismo de reação, ponto final de reação, etc. É um tipo de espectroscopia de absorção a qual usa a região do infravermelho do espectro eletromagnético. A espectroscopia no infravermelho se baseia no fato de que as ligações químicas das substâncias possuem frequências de vibração específicas, as quais correspondem a níveis de energia da molécula (chamados nesse caso de níveis vibracionais). Tais frequências dependem da forma da superfície de energia potencial da molécula, da geometria molecular, das massas dos átomos e eventualmente do acoplamento vibrônico (SOLOMONS, 2005).

A radiação no infravermelho atravessa a amostra a ser analisada, a radiação

transmitida é comparada com aquela transmitida na ausência de amostra. O espectrômetro registra o resultado na forma de uma banda de absorção. Um espectrômetro de grande sensibilidade é o espectrômetro com transformada de Fourier (FTIR), que empregam um interferômetro de Michelson, que tem a finalidade de dividir o feixe da radiação da fonte de infravermelho de tal forma que ele reflita simultaneamente a partir de um espelho em movimento e de um espelho fixo. Os feixes refletidos voltam a se combinar e passam através da amostra para o detector e são reproduzidos na forma de um gráfico de tempo contra a intensidade do sinal denominado de interferograma.

As ligações covalentes que constituem as moléculas orgânicas estão em constantes movimentos axiais e angulares. A radiação no infravermelho faz com que átomos e grupos de átomos de compostos orgânicos vibrem com amplitude aumentada ao redor das ligações covalentes que os ligam. O processo é quantizado, porém o espectro vibracional costuma aparecer como uma série de bandas, porque a cada mudança de nível de energia vibracional corresponde uma série de mudanças de níveis de energia rotacional, desta forma, as linhas se sobrepõem dando origem às bandas observadas no espectro. As posições das bandas no espectro podem ser apresentadas em número de ondas, utilizando a unidade centímetro inverso (400 cm^{-1}) ou em micrômetros ($2,5\text{ }\mu\text{m}$ - $16\text{ }\mu\text{m}$).

Existem dois tipos de vibrações moleculares: as deformações axiais e as deformações angulares. Uma vibração de deformação axial é um movimento rítmico ao longo do eixo da ligação, de forma a que a distância interatômica aumente e diminua alternadamente. As vibrações de deformação angular correspondem a variações de ângulos de ligação, seja internamente em um conjunto de átomos, seja deste grupo de átomos em relação à molécula como um todo. Assim, por exemplo, a deformação angular assimétrica no plano, a deformação angular assimétrica fora do plano e as vibrações torcionais pertencem a esta última categoria e envolvem uma mudança nos ângulos de ligação com referência a um conjunto de coordenadas colocadas de modo arbitrário na molécula.

Pode-se estimar a frequência aproximada das deformações axiais pela aplicação da lei de Hooke. Neste caso, os dois átomos e a ligação entre eles são tratados como um oscilador harmônico composto por duas massas ligadas por uma mola. A equação abaixo, derivada da lei de Hooke, estabelece a relação entre a frequência de oscilação,

as massas atômicas e a constante de força da ligação (SILVERSTEIN, 1979).

$$\bar{\nu} = \frac{1}{2 \pi c} \left(\frac{f}{\frac{M_x \cdot M_y}{M_x + M_y}} \right)^{1/2}$$

Eq. 3.2

Onde, ν = frequência vibracional (cm^{-1})

c = velocidade da luz (cm/s)

f = constante de força da ligação (dinas/cm)

M_x e M_y = massa (g) do átomo x e do átomo y, respectivamente.

Observe a frequência de estiramento de alguns grupos envolvendo o hidrogênio (átomo leve), ocorrem a frequências relativamente altas. As ligações formadas por carbonos com hibridação sp ocorrem na faixa de $2100 \text{ cm}^{-1} - 2260 \text{ cm}^{-1}$, como podem ser vistos na Tabela 3.1, abaixo.

Ligação	Função	Faixa de absorção (cm^{-1})
–O–H	Álcool, fenol, enol, ácido carboxílico	3650 – 3200, aguda aberta
R_2NH	Aminas secundárias, 1 banda	3400 – 3140, media
NH_2	NH_2 Amina primárias. 2 bandas	3400 – 3350, media
–C–H	Em alcanos	2962 – 2853, forte
–C–H	Em alcenos	3095 – 3010
–CO–C–H–	Em aldeídos	2900 – 2800, 2700 – 2775
$C \equiv C-$, $C \equiv N$	Alcinos e nitrilas	2500 – 2000
$R_2C=O$	Em carbonilas	1630 – 1850
$H_2C=CH_2$	Em alcenos	1680 – 1650
–C=C–	Em aromáticos	1600 – 1650, 1450 – 1500

Tabela 3.1: Frequência de absorção de alguns grupos funcionais (SILVERSTEIN, 1979).

A a técnica de Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) foi usada para analisar as ligações existentes no Eudragit® L100 e no nifedipino e as interações existentes nas partículas polimérica de Eudragit® L100 e das partículas

de Eudragit® L100 contendo nifedipino por meio da análise do deslocamento de seus picos. As amostra foram trituradas e misturadas a temperatura ambiente utilizando o almofariz e pistilo, com 100 mg de KBr tendo seu espectro como referencial para análises. O aparelho utilizado foi da marca SHIMADZU, modelo IR PRESTIGE-21, como pode ser visto na Fig. 3.8.



Figura 3.8: Espectro de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) da marca SHIMADZU, modelo IR PRESTIGE - 21

3.5 VARREDURA DE ABSORÇÃO NO UV-VIS DO NIFEDIPINO E DO EUDRAGIT® L100

Inicialmente foram pesados 1,05 mg de Nifedipino e solubilizados com água milli-Q em um balão de 500 mL (0,0021 mg/mL), e foram deixados na ultra sônica por 15 min para a obtenção da solução mãe.

Em seguida foram tiradas quatro alíquotas de 3 mL (0,0006 mg/mL), 4 mL (0,0008 mg/mL), 5 mL (0,0010 mg/mL) e 6 mL (0,0012 mg/mL) respectivamente da solução mãe e transferidas para balões de 10 mL e completados com água até o menisco.

Foi realizada a leitura no espectrofotômetro de varredura com a faixa de 190 nm a 1100 nm, tendo como interesse as faixas 237 nm para o Eudragit® L100 e 338 nm

para o nifedipino, os dados foram salvos no Excel, em seguida foi feito o tratamento de dados e exportados para o programa Origin para a obtenção do espectro de varredura. O mesmo procedimento foi feito para o Eudragit® L100.

3.6 VARREDURA DE ABSORÇÃO NO UV-VIS DA CÁPSULA DE ADALAT®

O objetivo deste teste é avaliar se o corante que cobre a cápsula do Adalat® absorve no mesmo comprimento de onda que o nifedipino (338 nm). Desse modo, pegou-se uma cápsula e colocou-se em um béquer contendo uma solução hidroalcoólica metanol: água (1:1), deixando-se por um tempo médio de 15 min, até que o máximo de corante passasse para solução sem que a cápsula se rompa. Após esse período, foi retirado uma alíquota de 3000 µl e realizou-se a leitura no espectrofotômetro variando-se o comprimento de onda 200 a 600 nm, fazendo-se a leitura da absorbância de 10 em 10 nm.

3.7 CURVA DE ABSORBÂNCIA-CONCENTRAÇÃO DO NIFEDIPINO

3.7.1 Preparação da solução MeOH: H₂O

Mediu-se em uma proveta 25 mL de álcool metílico e em seguida adicionou -se 25 mL de água deionizada, esta solução é utilizada para solubilizar o nifedipino. Outra solução hidroalcoólica foi preparada na proporção (1:3), esta solução é utilizada para completar o volume dos balões volumétricos de 10 mL.

3.7.2 Preparação da solução de Nifedipino (0,05%) – Solução Estoque

Primeiramente, pesou-se 25,3 mg g de nifedipino em uma balança analítica, considerando que a pureza deste fármaco segundo fabricante é de 98 %. Essa massa de nifedipino é solubilizada em 50 mL de solução hidroalcoólica metanol: água (1:1). Após este procedimento ainda resta no fundo do erlenmeyer uma pequena alíquota de nifedipino que não foi solubilizado, por isso, o béquer é colocado por 3 minutos no agitador ultrassônico, terminado esta tapa a solução de nifedipino é acondicionada em um recipiente de vidro âmbar.

3.7.3 Preparação das amostras

Separou-se 8 balões volumétricos de 10mL cada, numerados de 1 a 8. Do balão 1 a 7, adicionou-se os seguintes volumes da solução de nifedipino (0,0506 mg/mL) : 1 (50µL), 2 (100 µL), 3 (150 µL), 4 (250 µL), 5 (300 µL), 6 (400 µL), 7 (500 µL). Apresentando as respectivas concentrações de nifedipino: 1 (25,3 mg/mL), 2 (50,6 mg/mL), 3 (75,9 mg/mL), 4 (126,5 mg/mL), 5 (151,8 mg/mL), 6 (202,4 mg/mL), 7 (253 mg/mL). O volume do balão foi completado com a solução hidroalcolica metanol: água (1:3), esta solução foi adicionada ao balão volumétrico e foi utilizada como o branco. Posteriormente, o volume de cada balão foi transferido para béquers de 10 mL do qual foram retirados alíquotas de 3000 µl com a pipeta automática e transferidos para cubeta de quartzo para que fosse feita a leitura no espectrofotômetro UV no comprimento de onda de 338 nm, próxima a determinação da Farmacopeia Brasileira.

3.8 TESTE DE LIBERAÇÃO EM ÁGUA DAS PARTÍCULAS CONTENDO NIFEDIPINO

As partículas poliméricas de Eudragit® L100 contendo o nifedipino (20 mg) são colocadas na água (150 mL) sob agitação de 100 rpm a temperatura ambiente, e retiradas alíquotas de cada amostra de 5 em 5 min até 60 min, cada alíquota retirada foi colocada em uma cubeta de quartzo e feita a leitura no espectrofotômetro de varredura.

3.9 TESTE DE LIBERAÇÃO EM FLUIDOS BIOLÓGICOS DAS PARTÍCULAS CONTENDO NIFEDIPINO

Como não há literatura um procedimento para o teste de liberação de partículas, os testes foram adequados aos mesmos parâmetros estabelecidos na Farmacopeia Brasileira para o teste de dissolução de cápsulas. Utilizou-se o fluido simulado intestinal com um pH= 7,5 e o fluido gástrico estomacal com pH= 1,22, a temperatura de 37 °C e a velocidade de 100 rpm. Para isso, durante o teste foram retiradas alíquotas de aproximadamente 1 mL de cada amostra a cada 5 min, sendo cada alíquota retirada posteriormente e colocada em uma cubeta de quartzo e feita a leitura no espectrofotômetro de varredura obtendo-se valores de absorbância em todos os

comprimentos de onda, sendo a de 338 nm o comprimento de onda, de nosso interesse.

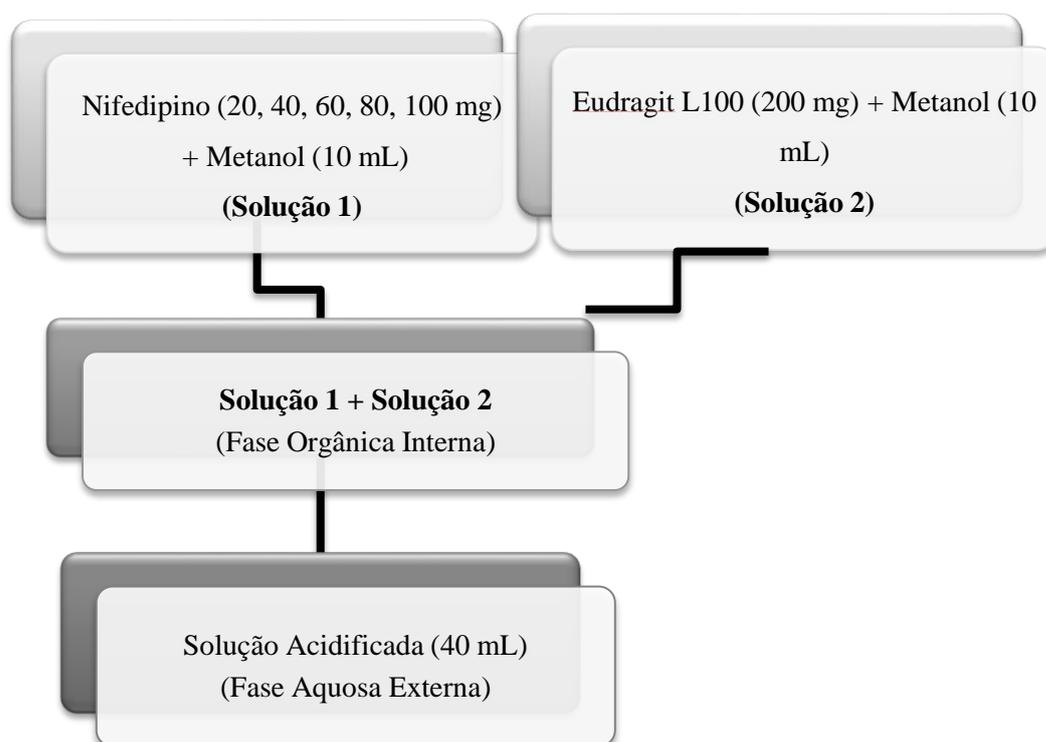
O preparo do fluido gástrico estomacal simulado consiste em dissolver 2 g de cloreto de sódio em 100 mL de água, adicionar 7 mL ácido clorídrico e diluir para 1000 mL com água. Ajustar o pH em $1,2 \pm 0,1$ com ácido clorídrico puro ou hidróxido de sódio 10 M.

O fluido intestinal simulado consiste em dissolver 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, adicionar 77 mL de hidróxido de sódio 0,2 M e ajustar o pH em $7,5 \pm 0,1$ com hidróxido de sódio 0,2 M. O volume foi ajustado para 1000 mL e homogeneizado.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 OBTENÇÃO DE PARTÍCULAS DE EUDRAGIT® L100 CONTENDO NIFEDIPINO

A síntese das partículas contendo nifedipino foi realizada como mostra o fluxograma 4.1. A técnica utilizada é conhecida como um sistema particulado que são geralmente caracterizadas como agregados esféricos e com diâmetros menores que 140 nm tipicamente da ordem de 100 nm e diâmetros de 14 - 15. Apesar da denominação “micro”, o sistema envolve gotículas com tamanhos suficientemente pequenos para ser opticamente transparente. (BENITA, 1998).



Fluxograma 4.1: Esquema da síntese de partículas contendo nifedipino.

Nesse trabalho foram realizadas emulsões espontâneas que foram formadas por gotículas de (Nifedipino + Eudragit® L100 + metanol) dispersas em água (solução acidificada pH=2), formando assim uma interface. Essas emulsões possuem uma ótima

capacidade de solubilização de substâncias e têm sido usadas para aumentar a estabilidade, a solubilidade e a biodisponibilidade de fármacos, pois permitem a incorporação de vários tipos de compostos na fase interna orgânica (baixa constante dielétrica), na região interfacial (constante dielétrica intermediária entre o óleo e a água) ou na fase externa aquosa (alta constante dielétrica) (OLIVEIRA et al., 2004).

O Eudragit® L100 é um copolímero entérico dependente do pH que possui em sua estrutura grupos de ácidos metacrílicos, insolúvel em pH ácido e solúvel em pH neutro ou soluções alcalinas (DE OLIVEIRA et al; 2009), e que tem sido usado para administração oral controlada. Nesta condição o Eudragit® L100 tem em meio ácido uma conformação fechada (Fig. 4.1) devido à alta atração intermolecular entre os grupos hidroxila e carboxila do polímero, que causam a diminuição da porosidade e consequentemente a permeabilidade do solvente. Em meios alcalinos e neutros, o Eudragit® L100 começa dissolver devido à ionização do grupo carboxílico permitindo a penetração do solvente. Esse mecanismo garante proteção do fármaco em pH baixo, possuindo assim, uma grande capacidade de encapsulação de fármaco devido à formação de agregados no meio ácido. A partir desses mecanismos, o Eudragit® L100 pode ser usado como um carregador de fármaco, principalmente nos casos nos quais a liberação do fármaco no estômago (pH ácido) representa um grande problema devido aos efeitos colaterais resultantes da absorção. Com o uso de Eudragit® L100 como carregador se tem a liberação em meios alcalinos. Uma forma de contornar isso é fazer com que o sistema libere quantidades controladas de fármaco por unidade de tempo (de LIMA, 2010).



Figura 4.1: Imagens do sistema Eudragit® L100 solubilizados em metanol e adicionado na solução acidificada HCl (0,5 M pH=2)

Dessa forma, considerando que o Eudragit® L100 é um co-polímero pH dependente, e que com isso só deva ocorrer liberação do Nifedipino em um pH entre 7 e

7,5, e não ocorra a liberação no pH entre 1,22 e 2. Esperando assim que o Nifedipino tenha uma liberação controlada em fluido intestinal e uma liberação retardada em fluido estomacal ao longo do tempo que foi realizado o teste.

Após a preparação das amostras, estas foram submetidas á caracterização por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e Espectroscopia UV-Vis.

4.2 MICROSCÓPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

Após todo o procedimento experimental, foram realizadas microscopias eletrônicas de varredura, a fim de identificar o meio e características estruturais dos materiais examinados. Foram realizadas o MEV de cada composto separadamente, a fim de conhecer a sua morfologia e em seguida analisadas depois do procedimento experimental de encapsulamento. No procedimento realizado, com adaptação, como descrito por (DE OLIVEIRA 2009) e comprovada à formação das partículas, por meio de microscópio óptico (LFA) e eletrônico de varredura sendo comprovada a existência das partículas esféricas de Eudragit® L100, Fig. 4.2 (a, b).

As partículas de Eudragit® L100 foram preparadas em meio ácido (HCl 0,5 M pH=2), onde nessas condições possui uma conformação fechada esférica (Fig. 4.2; c, d) devido à alta atração intermolecular entre os grupos hidróxido e carboxila do polímero, que causam à diminuição da porosidade e conseqüentemente a permeabilidade do solvente.

A morfologia do fármaco estudado, nifedipino, também foi analisada, sabendo-se que este fármaco é pouco solúvel em água, possuindo uma forma cristalina, onde ao entrar em contato com o solvente orgânico é verificado que existe uma dispersão amorfa do nifedipino. Sendo de interesse, pois quando o nifedipino atinge a forma amorfa existe uma maior dispersão na matriz polimérica exibindo uma taxa de dissolução mais rápida do que as formulações preparadas com o fármaco em sua forma cristalina, ver Fig. 4.3 (e, f) (FORSTER et al; 2011).

Através da realização da Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) do copolímero Eudragit® L100 carregado com nifedipino, foi possível verificar o arranjo tridimensional destes compostos, obtendo as seguintes imagens (Fig. 4.2; g, h).

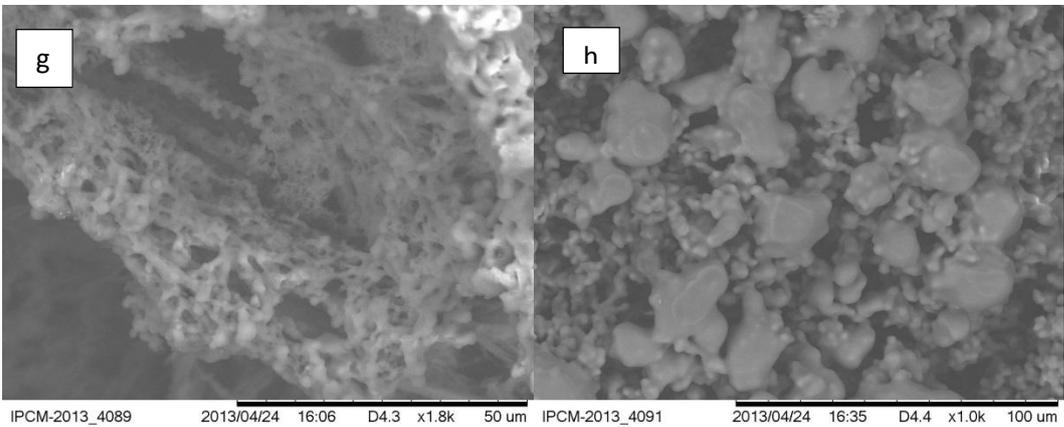
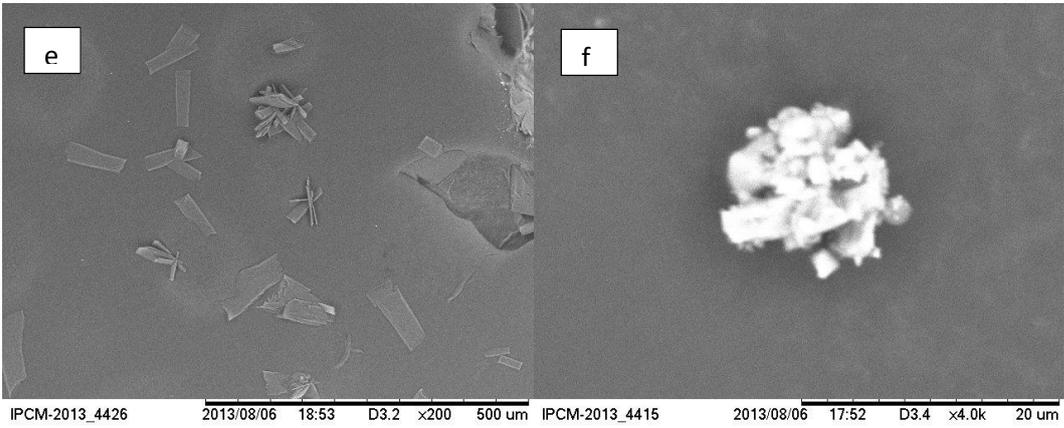
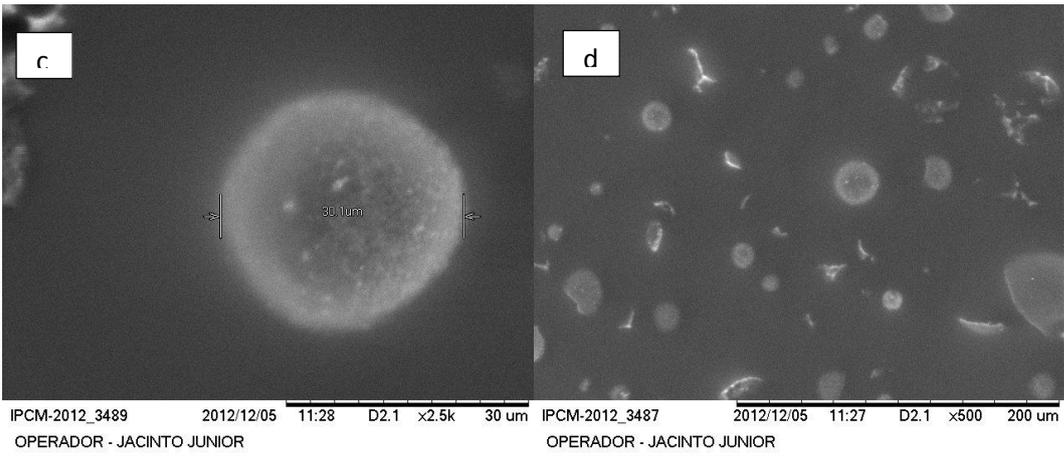
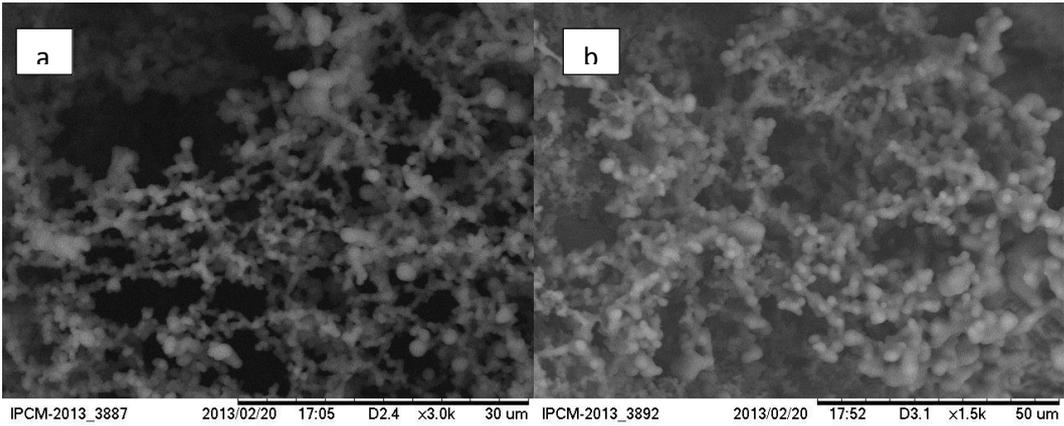


Figura 4.2: Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) do Eudragit® L100 sem ser encapsulado (a, b); Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) das Partículas de Eudragit® L100 (c, d); Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) do Nifedipino livre (e, f); Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) das Partículas de Eudragit® L100 contendo Nifedipino (g, h).

4.3 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR)

O copolímero Eudragit® L100 é um polímero entérico formado por grupos de ácido metil metacrilato. É um copolímero insolúvel em meio ácido $\text{pH} > 2$ e solúvel em meio neutro e básico $\text{pH} < 7$. Sendo muito utilizado para proteger a fármaco em regiões de pH ácido como o estômago e liberar o fármaco de interesse na região o intestino.

A análise do Eudragit® L100 por FTIR (Fig. 4.7) foi feita a fim de detectar as faixas característica do copolímero como pode ser visto na Tabela 4.1.

Bandas	Bandas correspondentes
1740-1760 cm^{-1}	C=O
1740 cm^{-1}	Ésteres
1760 cm^{-1}	Ácido carboxílico
1420 cm^{-1}	C-O -H
2500-3900 cm^{-1}	O-H
2850-3000 cm^{-1}	CH ₂ e CH ₃
1100-1250 cm^{-1}	Deformação axial C-O de ésteres

Tabela 4.1: Faixas características do copolímero Eudragit® L100

A presença simultânea de grupos carboxílicos e ésteres no copolímero torna o sinal um pouco mais complexo do que quando comparado com moléculas que apresentam apenas um destes devido à possibilidade de interações desses grupos dentro e fora da cadeia. A solubilidade do Eudragit® L100 em função do pH está associada aos grupos de ácido metacrilato presentes na cadeia. Esses grupos sofrem protonação em pH básico ou alcalino, acima de 7, o que ocasiona uma mudança na conformação da cadeia, uma espécie de estiramento, já que existe uma repulsão entre o grupo protonado e o grupo éster, também presente nesse tipo de molécula. Em baixos pH ácido, abaixo de 2, os grupos de ácido metacrilato não sofrem ionização, e a conformação nessa faixa de

pH apresenta-se de maneira fechada, favorecendo a precipitação do polímero. O FTIR de Eudragit® L100 (Fig. 4.3) é caracterizado por bandas a 3500, 3000, 1736, 1195 e 1165 cm^{-1} atribuído a forma livre de ácido carboxílico, CHx, de éster carboxílico e ligações CO de éster carboxílico e ácido, respectivamente.

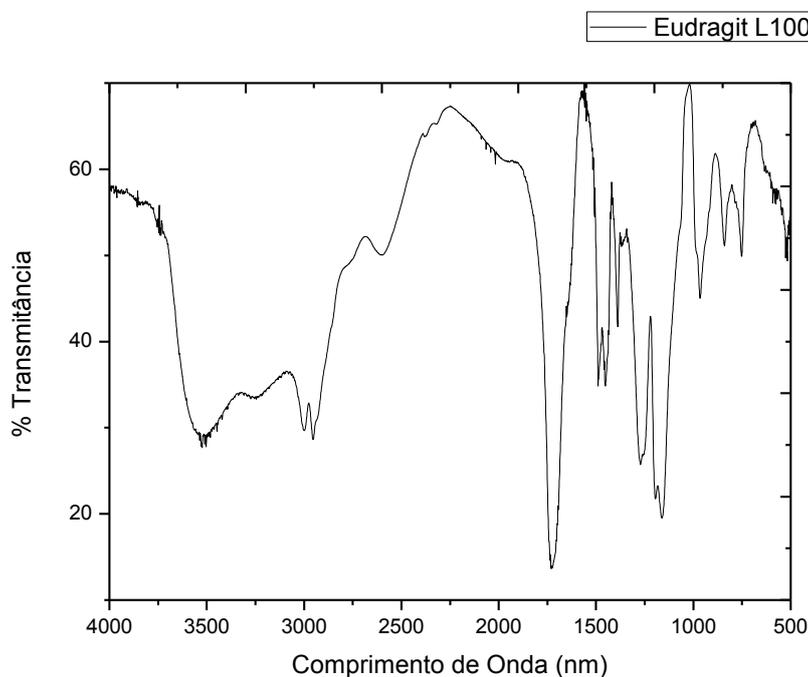


Figura 4.3: Infravermelho (FTIR) do Eudragit® L100

O nifedipino é um fármaco de forma molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ com peso molecular de 346,34. Contém, no mínimo, 98,0% e, no máximo, 102,0% de $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ em relação à substância dessecada. Tendo em sua característica cristais amarelos, inodoros e insípidos. Praticamente insolúvel em água, solúvel em acetato de etila, ligeiramente solúvel em etanol e muito pouco solúvel em clorofórmio e acetona (FARMACOPÉIA 5ª EDIÇÃO). A partir da análise do espectro de FTIR do nifedipino (Fig. 4.4) foi possível identificar algumas bandas características como pode ser vista na Tabela 4.2. A partir do espectro de FTIR, (Fig. 4.4) picos característicos de nifedipino são identificados em 3096 cm^{-1} (grupo aromático) - bandas ν Ar-H (CH), 1680 cm^{-1} (grupo arilo carboxílico) - ν (C = O) vibração de alongamento, 1622 cm^{-1} (grupo piridina) - banda respiração anel e 1226 cm^{-1} (grupo carbonila) - ν CO / δ OH.

Bandas

Bandas correspondentes

3330 cm^{-1}	N-H
3100 cm^{-1}	C-H aromático
2950 cm^{-1}	C-H alifático
1670-1690 cm^{-1}	C=O
1625 cm^{-1}	C=C
1430-1530 cm^{-1}	N-O estiramento do grupo NO_2
1225 cm^{-1}	Estiramento de C- CH_3
1120 cm^{-1}	C-O grupo éster

Tabela 4.2: Faixas características do nifedipino (IŞIKLAN, İNAL et al., 2011)

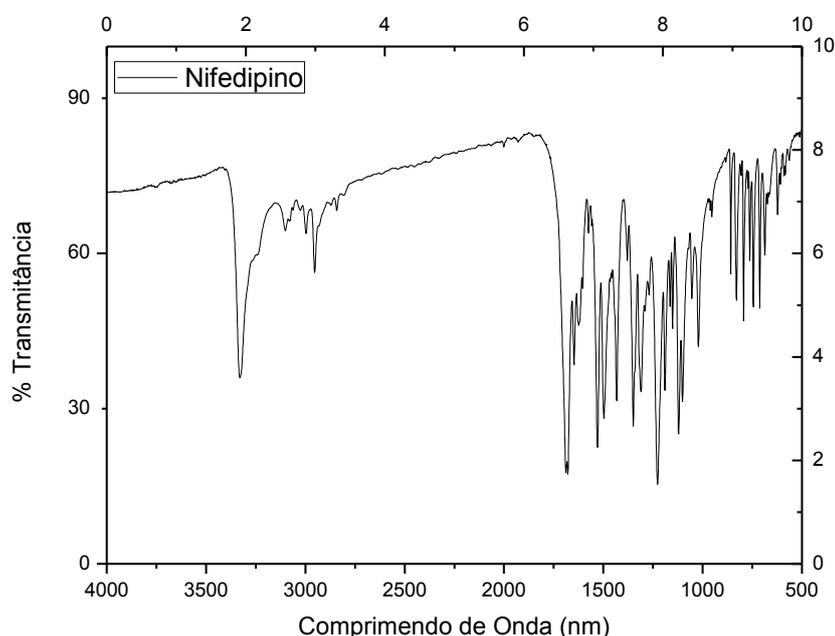


Figura 4.4: Infravermelho (FTIR) do nifedipino

Para verificarmos a interação química entre o fármaco e o polímero analisamos o FTIR de partículas de 200 mg de Edudrgit® L100 com 80 mg de nifedipino de proporção igual a 1:3 (Fig. 4.5). De acordo com esses espectros (Fig. 4.5 e Fig. 4.6) o Eudragit® L100 apresenta pico em 1730 cm^{-1} presença da ligação C=O, que foi descolado confundindo com os picos do grupamento éster do nifedipino, não havendo uma possível existência de interações químicas entre o fármaco e o polímero, mantendo as suas características farmacológicas.

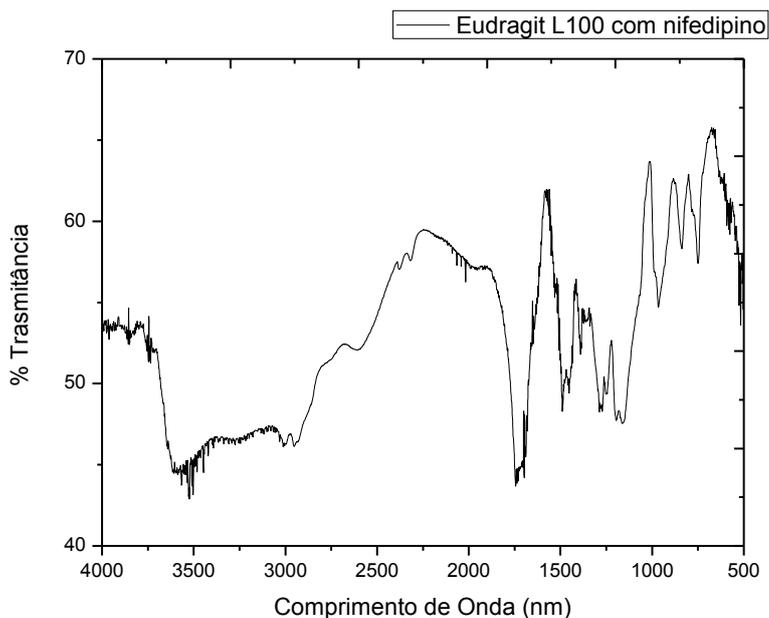


Figura 4.5: Infravermelho (FTIR) do Eudragit® L100 contendo o nifedipino

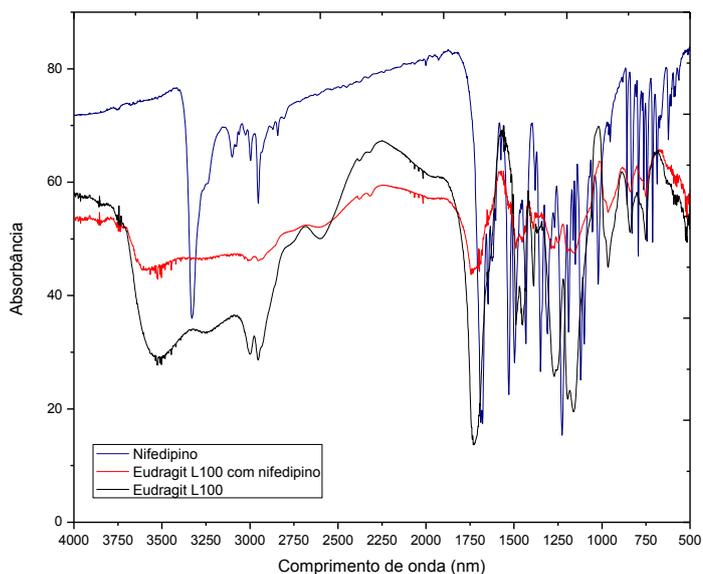


Figura 4.6: Infravermelho (FTIR) interação Eudragit® L100/nifedipino

A característica bandas de o nifedipino manter suas posições, mesmo após ser encapsulado na matriz polimérica de Eudragit® L100 indica que o fármaco está inserido/encapsulado não sendo detectada pelo FTIR provando assim, uma estabilidade química do fármaco na matriz Eudragit® L100/Nifedipino.

4.4 VARREDURA DE ABSORÇÃO NO UV-VIS DO NIFEDIPINO E DO EUDRAGIT® L100

A descoberta do pico característico dos compostos estudados o Eudragit® L100 e do nifedipino, foi feita para determinar onde cada composto absorve e se existe interferência destes no teste de liberação. Foi obtida ainda a curva de calibração, através do espectro de varredura, do Eudragit® L100, com objetivo de verificar se o mesmo não absorvia no mesmo comprimento de onda que o nifedipino. Desse modo obteve-se como resultado que o Eudragit® L100 tem absorção máxima em 237 nm (Fig. 4.7) Apresentando pico de absorção do Eudragit® L100 intenso em 213 - 215 nm, ABS 0,508, leitura pelo espectrofotômetro. Analisou-se o mesmo parâmetro para o Nifedipino, diluindo-se em metanol, obtendo-se que este absorve em 338 nm (Fig. 4.8), fato que condiz aproximadamente com a literatura referente a este fármaco, onde seu pico característico é na faixa de 338 nm. Os gráficos da curva de calibração são apresentados na Fig. 4.9.

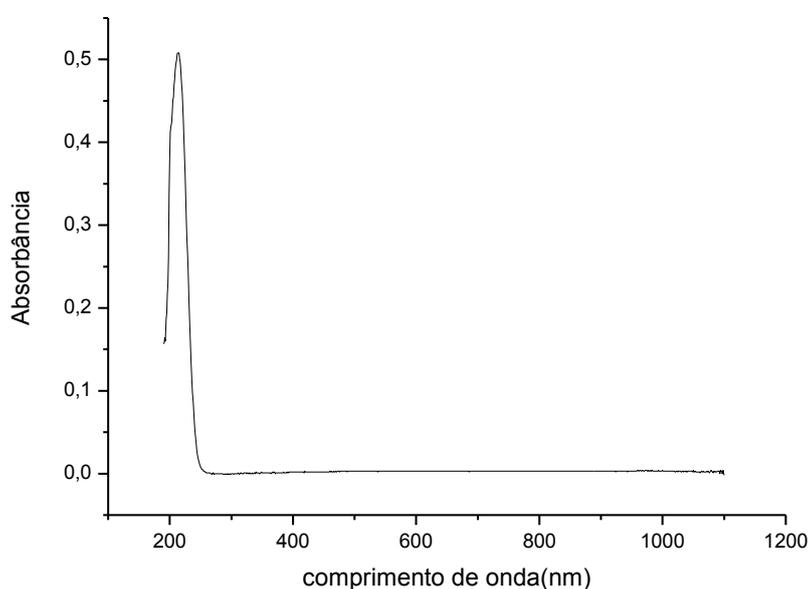


Figura 4.7: Pico de absorção do Eudragit® L100

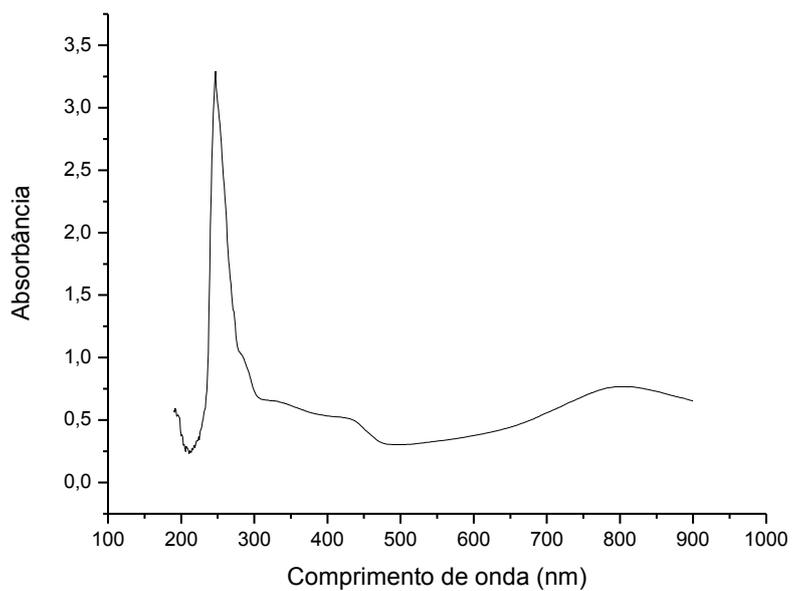


Figura 4.8: Pico de absorção do nifedipino intenso em 247 nm.

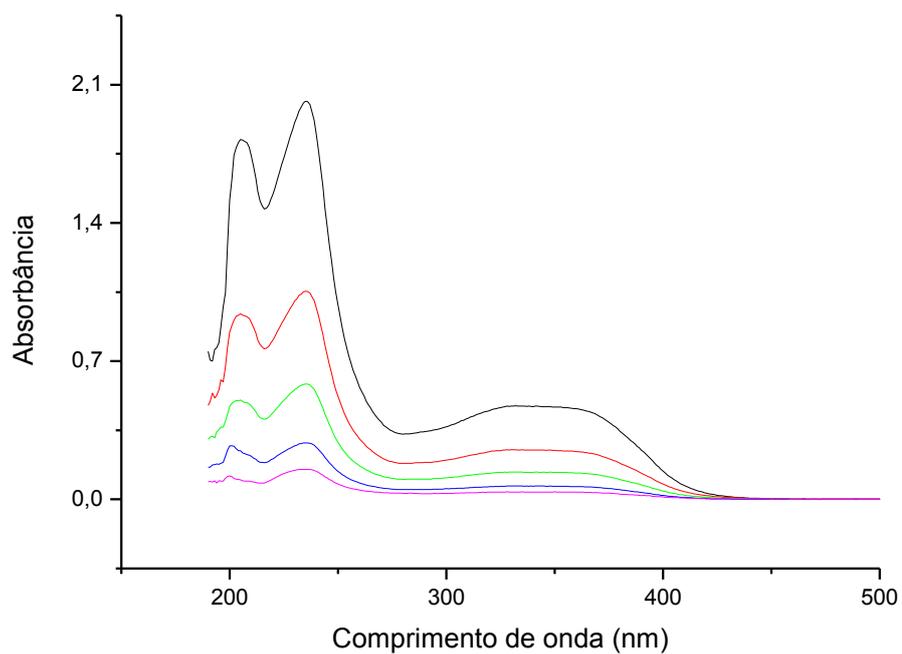


Figura 4.9: Curva de calibração do nifedipino em metanol

4.5 VARREDURA DE ABSORÇÃO NO UV-VIS DA CÁPSULA DE ADALAT®

O espectro de varredura da cápsula intacta do medicamento foi analisado com o objetivo de verificar se o corante que envolve a cápsula absorve no mesmo comprimento de onda que o nifedipino. Com isso, a partir da análise dos dados constatou-se que o corante tem absorção máxima no comprimento de 200 nm, confirmando que o mesmo não absorve no mesmo comprimento de onda que o nifedipino, como pode ser visto na Fig. 4.10 que apresenta um pico intenso em 209 nm, leitura pelo espectrofotômetro.

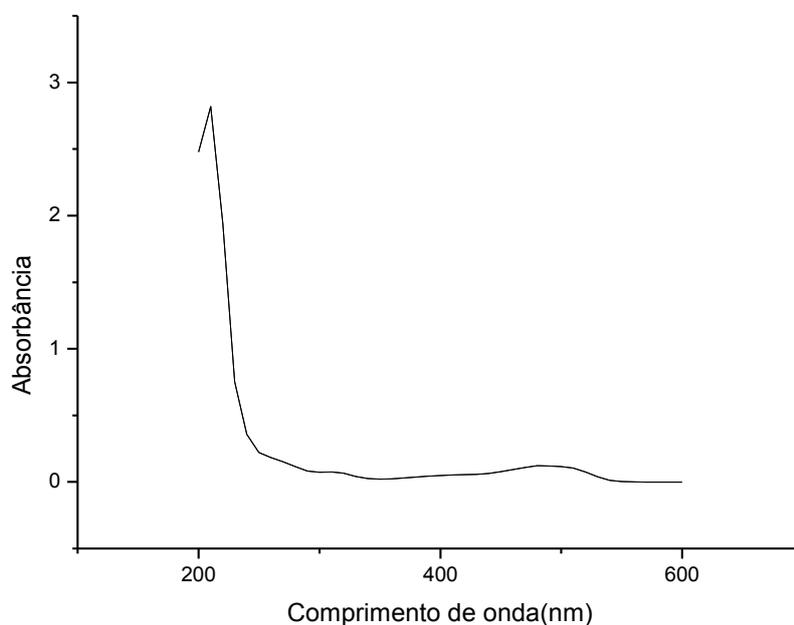


Figura 4.10: Curva do espectro de varredura da cápsula de Adalat®

4.6 CURVA DE ABSORBÂNCIA-CONCENTRAÇÃO DO NIFEDIPINO

Foi obtida ainda a curva de absorbância versus concentração do nifedipino puro no comprimento de onda de 338 nm (Fig. 4.11), que foi utilizado para preparar as partículas, com objetivo de obter uma curva padrão para posterior etapa que foi o teste de liberação das cápsulas moles do Adalat®, os valores utilizados encontram-se na Tabela 4.3.

Concentração (ppm)	1 ^o Curva AbS	2 ^o Curva AbS	3 ^o Curva AbS	4 ^o Curva AbS
2,5	0,044	0,043	0,044	0,044
5,0	0,076	0,075	0,083	0,077
7,5	0,119	0,124	0,121	0,122
10,0	0,174	0,199	0,204	0,178
15,0	0,221	0,233	0,229	0,225
20,0	0,311	0,309	0,308	0,312
25,0	0,367	0,389	0,386	0,387

Tabela 4.3: Curva de calibração do nifedipino em 338 nm

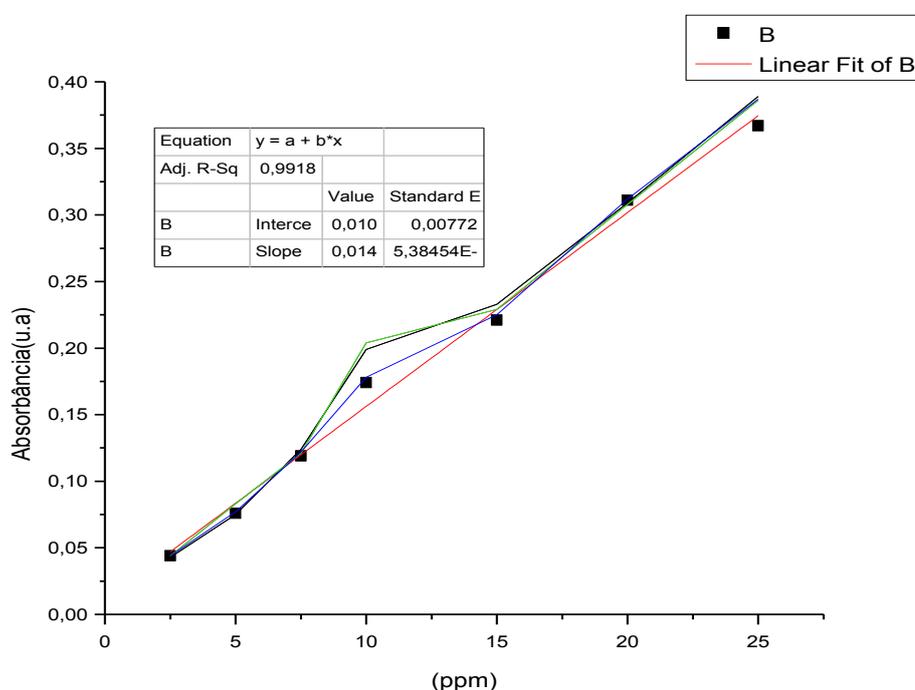


Figura 4.11: Curva de absorvância do Nifedipino em 338 nm (n=4)

4. 7 TESTE DE LIBERAÇÃO EM ÁGUA DAS PARTÍCULAS CONTENDO NIFEDIPINO

A partir da identificação da formação de partículas contendo nifedipino, foram realizados testes de liberação no meio aquoso por conta de apresentar pH próximo ao pH neutro, através de UV-Vis utilizando uma cubeta de quartzo medidos no comprimento de onda igual a 338 nm no decorrer de 60 minutos em temperatura ambiente sob

agitação de 100 rpm, com diferentes concentrações do fármaco e uma fixa concentração do polímero, para assim escolher a melhor proporção com a finalidade de identificar qual proporção possui uma melhor liberação.

Após as medidas realizadas foram feitas duas relações para a identificação da melhor proporção, absorvância versus o tempo (Fig. 4.12) e a absorvância versus a concentração do Nifedipino (Fig. 4.13). Onde foi possível identificar que a proporção 3:1, sendo 80 mg de Nifedipino e 200 mg de Eudragit® L100 possuiu uma melhor liberação com o decorrer do tempo (Fig. 4.14).

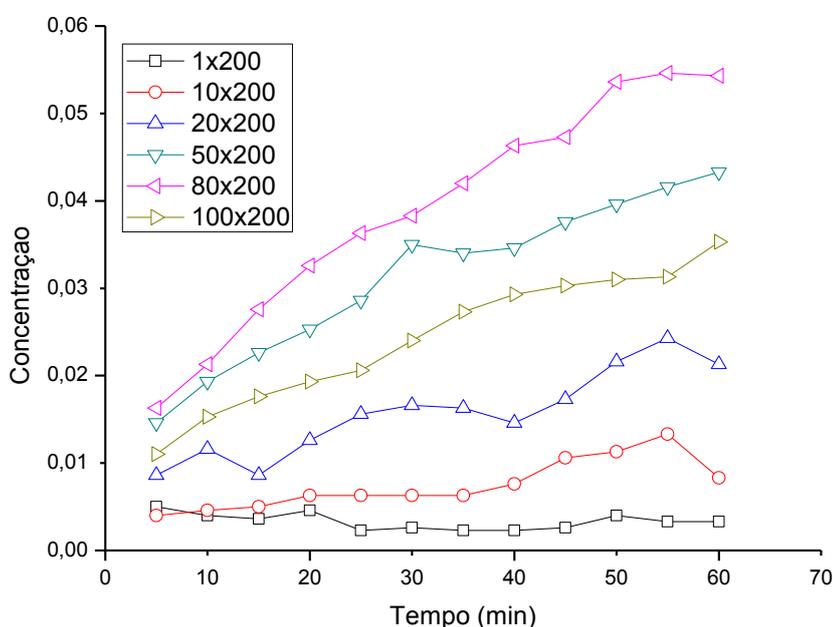


Figura 4.12: Teste de liberação com varrições da concentração do Nifedipino (n=3). Onde n corresponde ao número de repetições experimentais.

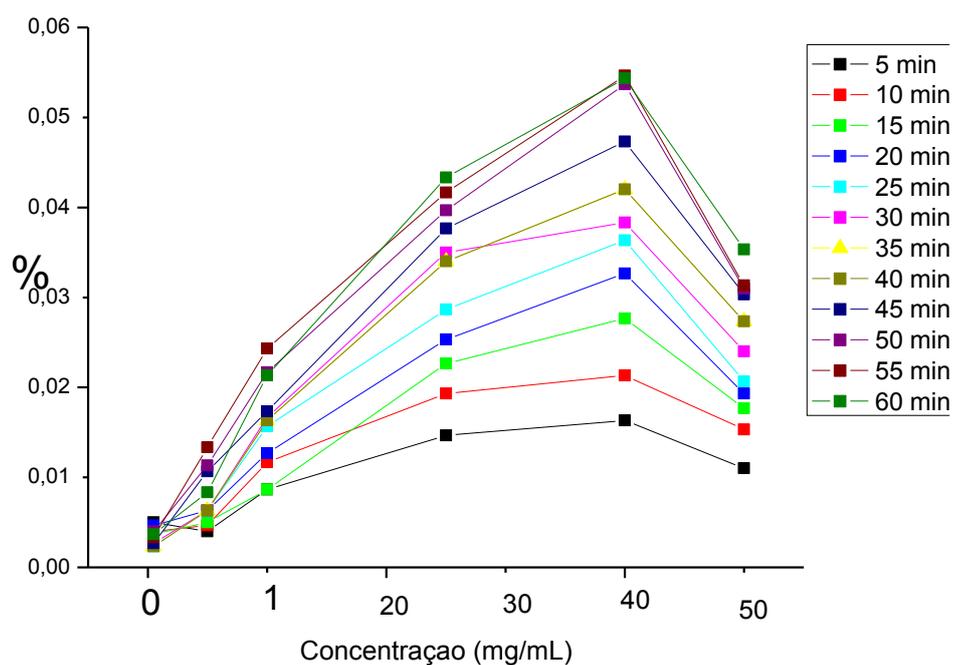


Figura 4.13: Perfil de liberação a diferentes concentrações de Nifedipino (n=3)

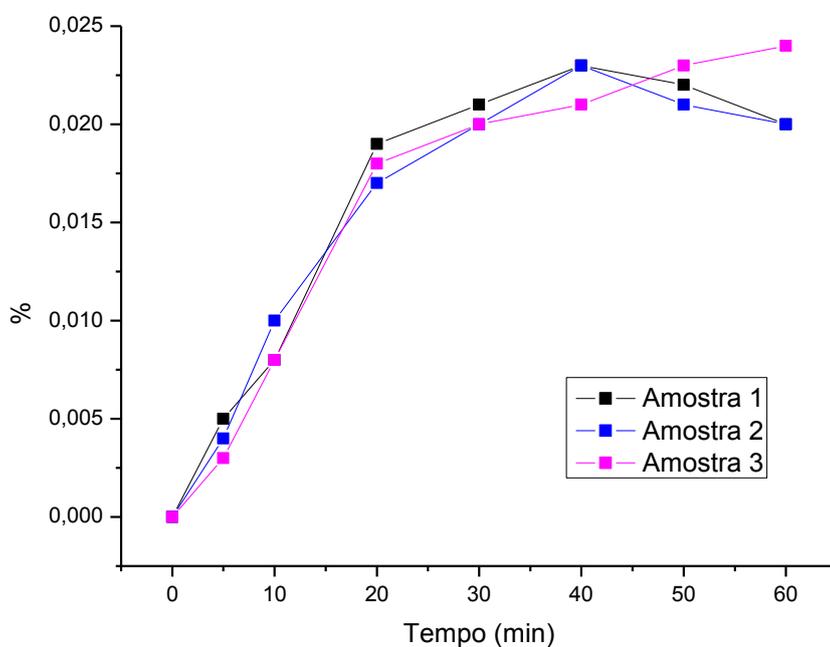


Figura 4.14: Teste de liberação em água da amostra de 80 mg de Nifedipino com 200 mg de Eudragit® L100 no comprimento de onda 338 nm (n=3)

A cinética de liberação das partículas de nifedipino foi caracterizada através da determinação do coeficiente de correlação do perfil de liberação. De acordo com os resultados obtidos, o modelo que mais se ajustou ao perfil de liberação das partículas de nifedipino foi o modelo cinético de Higuchi que obedece ao mecanismo de difusão (transporte Fickiano), sendo a curva é o \ln da absorbância a um tempo t , dividido pela absorbância máxima versus o \ln do tempo (5 - 60 minu) (Fig. 4.15), observando um perfil linear e um expoente de liberação (n) igual a 0,5. Possuindo assim, uma liberação mais efetiva após 20 minutos que relaciona o processo de dissolução do fármaco na solução em virtude dos processos de intumescimento da matriz polimérica com decorrer do tempo. Na Fig. 4.16 foi relacionado o expoente obtido através do fit linear (b) versus a concentração do nifedipino confirmando a maior efetividade da proporção 3:1, 80x200 de nifedipido/Eudragit® L100 obedecendo ao transporte Fickiano.

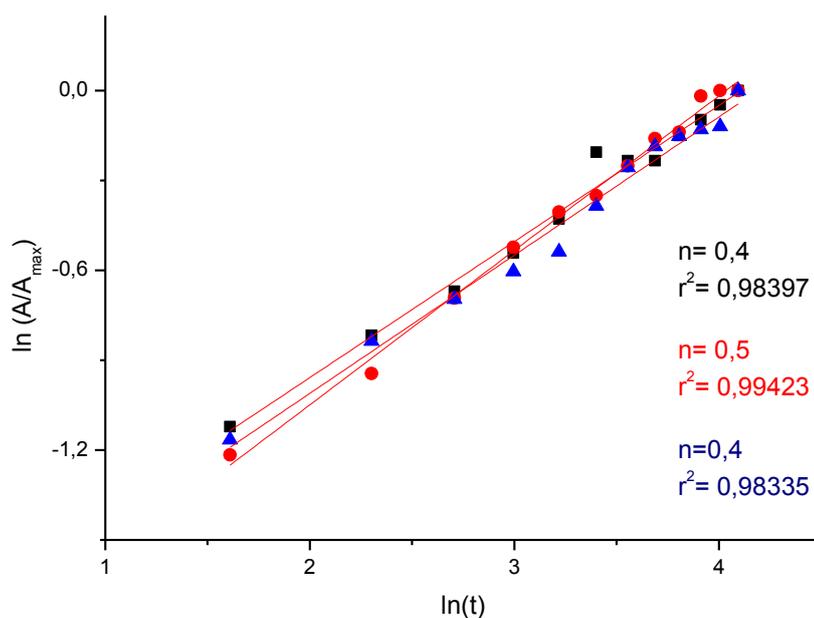


Figura 4.15: Perfil de liberação do nifedipino ajustado ao modelo cinético de Higuchi

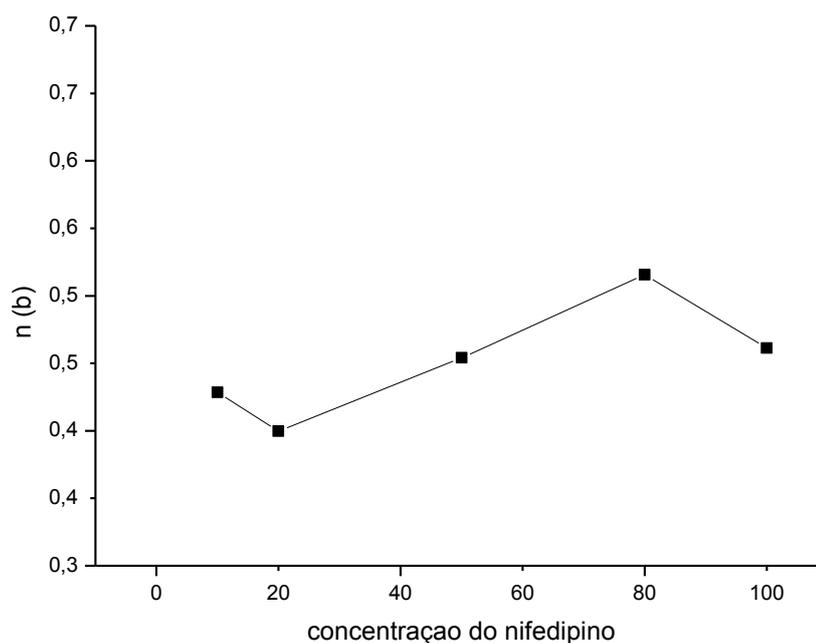


Figura 4.16: Perfil de liberação do Nifedipino ajustado ao transporte Fickiano

4. 8 TESTE DE LIBERAÇÃO EM FLUIDOS BIOLÓGICOS DAS PARTÍCULAS CONTENDO NIFEDIPINO E DAS CAPSULAS DE ADALAT®

Os perfis de liberação da capsula de Nifedipino Adalad®, sendo realizado nos fluidos biológico simulados, fluido gástrico estomacal (pH 1,22) e em fluido intestinal (pH 7,6) possuindo assim, duas faixas de pH com o intuito de se observar a diferença entre a liberação em meio ácido (pH = 2) e a liberação em meio neutro (pH = 7). Foram realizados através de UV-Vis utilizando uma cubeta de quartzo medidos em comprimento de onda igual a 338 nm, foram retiradas alíquotas do sistema com temperatura de 37 ° C com agitação de 100 rpm a cada 5 minutos, com os mesmo parâmetros das partículas de Eudragit®.

No decorrer do experimento as cápsulas se dissolveram nos primeiros 5 minutos, formando uma pasta gelatinosa tanto no fluido intestinal quanto no fluido gástrico estomacal, possuindo assim uma liberação rápida como pode ser visto na Fig. 4.17.

A cinética de liberação do modelo comercial do Nifedipino Adalat® foi feita com os mesmo parâmetros das partículas de Eudragit® L100 contendo Nifedipino,

sendo que esta não se ajustou ao modelo cinético de Higuchi não obedecendo assim, ao mecanismo de difusão (transporte Fickiano) (Fig. 4.18).

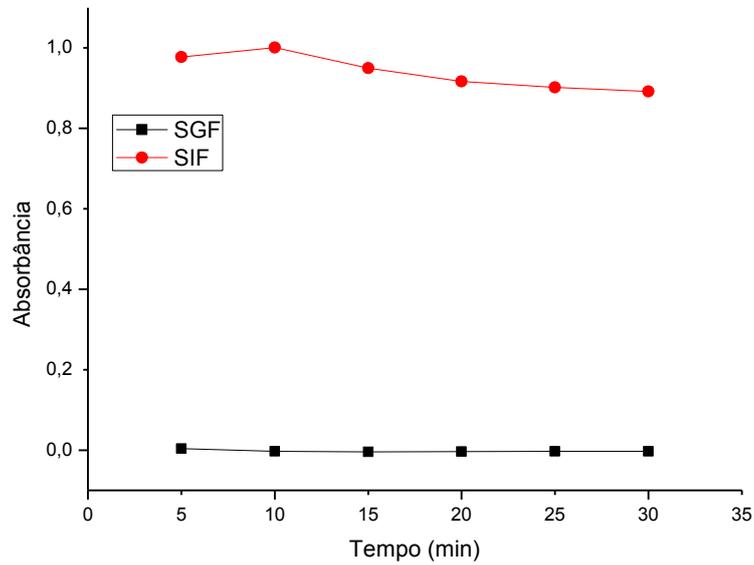


Figura 4.17: Liberação da capsula de nifedipino Adalat® (modelo comercial) em fluidos biológico simulado intestinal (SIF) e gástrico estomacal (SGF)

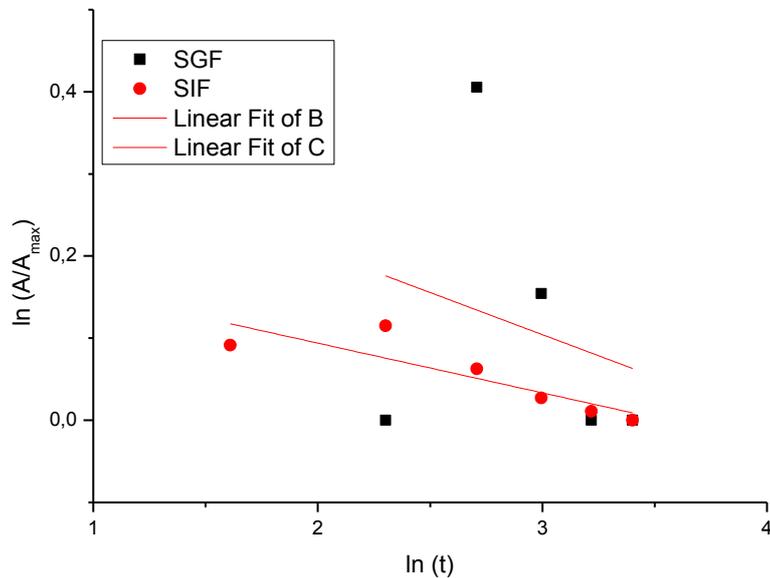


Figura 4.18: Liberação da capsula de nifedipino Adalat® (modelo comercial) em fluidos biológico simulado intestinal (SIF) e gástrico estomacal (SGF) ajustado ao modelo cinético de Higuchi

Devido à dificuldade de adaptação da metodologia com os testes de liberação, já que não se encontra na farmacopeia, teste de dissolução para partículas, o teste de comparação com a cápsula comercial de nifedipino Adalat® não tenha sido tão eficaz, assim como, a falta de dados na literatura referente à técnica que se propôs desenvolver, considerando o fármaco escolhido.

A fim de comparar as partículas de Eudragit® L100 contendo nifedipino com o modelo comercial do Nifedipino Adalat®, foram realizados testes de liberação em fluidos biológico simulados, fluido gástrico estomacal (pH 1,22) e em fluido intestinal (pH 7,6) possuindo assim, duas faixas de pH com o intuito de se observar a diferença entre a liberação em meio ácido (pH = 2) e a liberação em meio neutro (pH = 7). Os perfis de liberação do Nifedipino encapsulado com Eudragit® L100 foram realizados através de UV-Vis utilizando uma cubeta de quartzo medidos em comprimento de onda igual a 338 nm, foram retiradas alíquotas do sistema com temperatura de 37 ° C com agitação de 100 rpm a cada 5 minutos.

O copolímero Eudragit® L100 em sua forma protonada (pH acima de 7) apresenta uma conformação que permite a liberação do Nifedipino de forma mais acentuada do que a forma não protonada (pH ácido), já que de acordo com a Fig. 4.19, podemos observar que a matriz polimérica não é capaz de reter toda a fármaco, ocorrendo de fato uma pequena liberação da fármaco em baixos pH. A partir da análise da Fig. 4.23 pode-se perceber que a liberação do Nifedipino ocorre de maneira cumulativa ao longo do tempo, este processo ocorre devido à liberação do fármaco da estrutura polimérica da nanocápsula.

A cinética de liberação do Nifedipino nanoencapsulado com o Eudragit® L100 foi caracterizada através da determinação do coeficiente de correlação do perfil de liberação nos fluidos biológico simulado gástrico estomacal e intestinal. De acordo com os resultados obtidos, assim como os testes de liberação em água, o modelo que mais se ajustou ao perfil de liberação do Nifedipino foi o modelo cinético de Higuchi que obedece ao mecanismo de difusão (transporte Fickiano), sendo a curva é o ln da absorbância máxima dividido pela absorbância através do tempo versus o ln do tempo (5-60 minu) (Fig. 4.20), observando um perfil linear e um expoente de liberação (n) igual a 0,5 para no fluido intestinal, sendo que no fluido gástrico estomacal o expoente de liberação (n) é maior que 0,5 caracterizando assim um transporte anômalo.

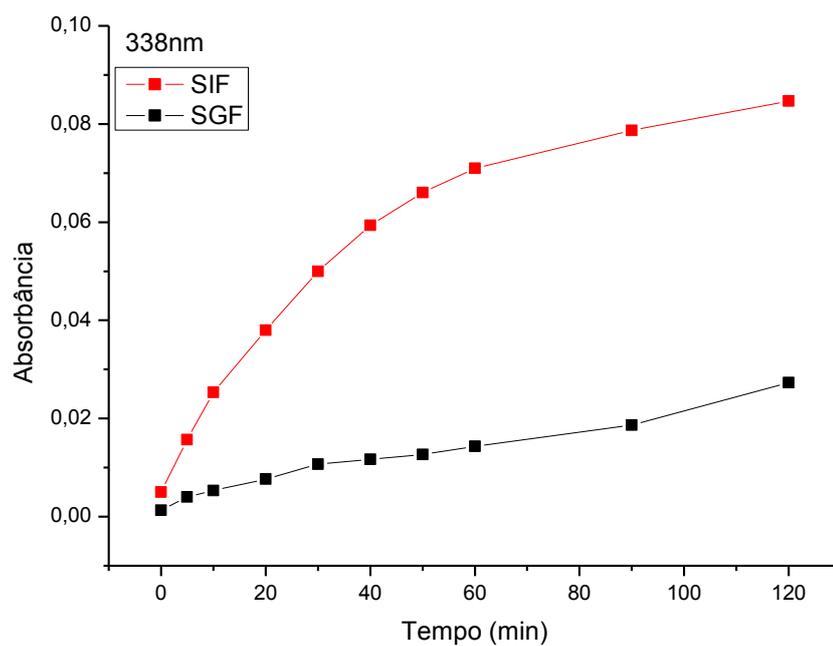


Figura 4.19: Liberação das partículas de Eudragit® L100 carregada com Nifedipino em fluidos biológico simulado intestinal (SIF) e gástrico estomacal (SGF)

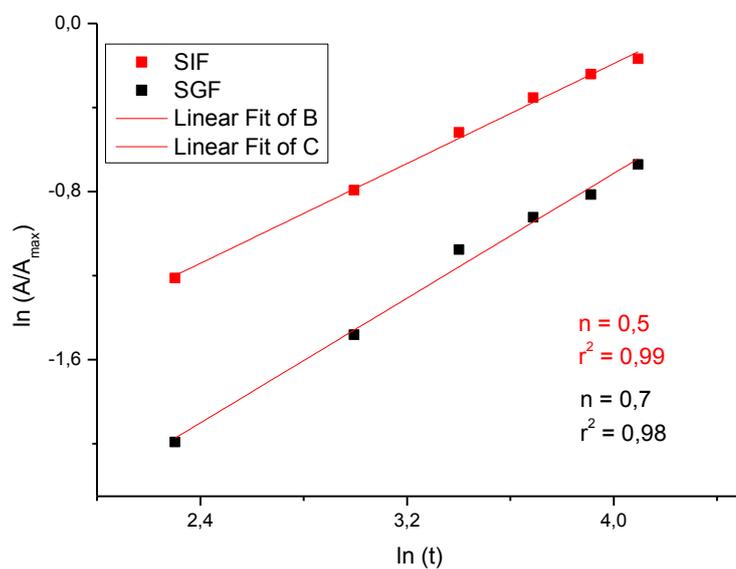


Figura 4.20: Perfil de liberação das partículas de Eudragit® L100 carregada com Nifedipino em fluidos biológico simulado intestinal (SIF) e gástrico estomacal (SGF) ajustado ao modelo cinético de Higuchi

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Como pôde ser visto ao longo dos diferentes capítulos, esta dissertação teve como ponto central a obtenção e caracterização de sistemas de partículas de Eudragit® L100 contendo nifedipino, assim como a análise dos parâmetros cinéticos de liberação do nifedipino. A técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV) pode ser considerada essencial para a identificação da formação das partículas. Foi possível observar a melhor proporção polímero/fármaco através dos testes de liberação no meio aquoso sendo 3:1 através do espectrofotômetro de UV-Vis e também o processo de solubilidade do copolímero Eudragit® L100 nos fluidos biológico simulado intestinal (SIF) com pH=7,6 e gástrico estomacal (SGF) com pH= 1,22, sendo assim aplicado em sistemas de liberação controlada de fármaco em regiões de alto pH. Ao longo do processo de encapsulação observamos por meio de FTIR que não houve uma possível interação química efetiva entre o fármaco e o polímero, mantendo assim a estabilidade química do fármaco na matriz Eudragit® L100/Nifedipino. O processo de liberação do nifedipino foi caracterizado como sendo o modelo cinético de Higuchi que obedece ao mecanismo de difusão (transporte Fickiano). Dessa forma é possível concluir que o Eudragit® L100 pode ser aplicado em sistemas de liberação controlada de fármacos que ocasionem algum tipo de problema relacionado ao estômago, aumentando assim a biodisponibilidade deste.

Por outro lado, não foi possível comparar os parâmetros de liberação de forma efetiva das capsulas comerciais de nifedipino Adalat® com as partículas de Eudragit® L100 contendo nifedipino pela técnica de microssistema particulado e evaporação do solvente, pois ainda não existe na literatura testes de dissolução comparativos para sistemas manométricos. Apesar de que o comportamento de liberação do nifedipino encapsulado foi bem ajustado no modelo cinético de Higuchi obedecendo ao mecanismo de difusão (transporte Fickiano).

A partir dos dados analisados pode-se concluir que ainda há muitos experimentos necessários para caracterização de parâmetros farmacocinéticos das partículas contendo nifedipino. Possuindo assim, perspectivas na obtenção de novas formulações farmacêutica a partir das técnicas de sistemas particulados por precipitação

e evaporação do solvente como uma alternativa para aplicação em novos sistemas de liberação controlada de fármacos, pois esta aumenta de forma efetiva a biodisponibilidade de fármacos insolúveis no meio aquoso. Como também a utilização do copolímero Eudragit® L100 para esta formulação, já que este possui uma resistência em pH ácido como do estômago, protegendo assim o fármaco e retardando a sua liberação, ocorrendo a liberação em pH alcalino como no intestino, local de interesse.

6. APÊNDICE

Artigos Publicados

SANTOS, T. M. M., OLIVEIRA P. H., RIBEIRO L. A. A., de OLIVEIRA H. P. **Drug/magnetite - loaded enteric particles: the influence of localized magnetic field on release of nifedipine.** International Journal of Pharmaceutics, 2014. (No prelo)

Congressos

SANTOS, T. M. M., RIBEIRO L. A. A., de OLIVEIRA H. P. **Fármacos Inteligentes: Liberação Controlada de Nifedipino,** 2013. I Workshop sobre convivência com a seca. Juazeiro - BA.

SANTOS, T. M. M., OLIVEIRA P. H., SAMPAIO A. P. RIBEIRO L. A. A., de OLIVEIRA H. P. **Síntese de Partículas de Eudragit® L100 Carregadas com Nifedipino,** 2013. XXXI Encontro de Físicos do Norte Nordeste. Campina Grande - PB

OLIVEIRA P. H., SANTOS, T. M. M., SAMPAIO A. P., RIBEIRO L. A. A., de OLIVEIRA H. P. **Síntese e Estudo da Cinética de Liberação de Nanocompósitos Polímero Entérico/Magnetita,** 2013. XXXI Encontro de Físicos do Norte Nordeste. Campina Grande - PB

SAMPAIO A. P., SANTOS, T. M. M., OLIVEIRA P. H., ALMEIDA M. T., SILMA Y. M. S., de OLIVEIRA H. P., GONSALVES A. A., RIBEIRO L. A. A. **Preparo de Partículas de EUDRAGIT® L100 Carregadas com Nifedipino,** 2013. III Semana Farmacêutica do Vale do São Francisco. Petrolina – PE.

7. REFERÊNCIAS

AGNIHOTRI, S. A.; SOPPIMATH, K. S.; BETAGERI, G. V. Controlled release application of multilamellar vesicles: a novel drug delivery approach. Drug Deliv, v. 17, n. 2, p. 92-101, Feb 2010.

ALLÉMAN, E.; GURNY, R.; DOELKER, E.; (1993). Eur. J. Pharm. Biopharm; 39, 173.

AMBROSE, C.G. and CLANTON, T.O., “Bioabsorbable Implants: Review of Clinical Experience in Orthopedic Surgery”. Annals of Biomedical Engineering, 2004. 32(1): p. 171-177.

ANSEL, H. C., POPOVICH, N. G., ALLEN, L. V. “Formas farmacêuticas com velocidade controlada e sistemas de liberação de fármacos”; Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. São Paulo: Premier, (2007). cap. 9, p. 283-300.

ATKINS, P.; JONES, L. Princípios de Química: Questionando a vida moderna e o meio ambiente. 3. ed. Porto Alegre: Brookman, 2006.

AULTON, M. E. “Delineamento de Formas Farmacêuticas”. Tradução de George G. Ortega et al. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 298-313.

BAJPAI, A. and CHOUBEY, J., “Design of gelatin nanoparticles as swelling controlled delivery system for chloroquine phosphate”. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, (2006). 17: p. 345-358.

BAKER, R. W., LONSDALE, H.S., 1972. Controlled release: mechanisms and rates. 1974. Controlled Release of Biologically active agents: Plenum Press, p. 15-71

BENITA, S. (1994). "Polymeric Biomaterials"; Dumitriu, S., ed.; Marcel Dekker: New York, cap. 16; 1994.

BENITA, S., ed.; "Submicron emulsion in drug targeting and delivery", Harwood Academic: Amsterdam, 1998.

BETTENCOURT, A. and A. J. Almeida (2012). "Poly(methyl methacrylate) particulate carriers in drug delivery." J Microencapsul 29(4): 353-367

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5ª. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010a; 2010b. 524.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5ª. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010a. 524.

BRASIL. Lei n. 5991, de 17 de dezembro DE 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de fármacos, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Diário oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 19 dez. (1973).

BRASIL. Portaria n.º 3916/MS/GM, DE 30 DE OUTUBRO DE 1998. Aprova a política nacional de medicamentos. Diário oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 10 jul. (1998).

BRAVO, S.A.; LAMAS, M.C.; SALÓMON, C.J. In-vitro studies of Diclofenac sodium controlled-release from biopolymeric hydrophilic matrices. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science, v. 5, p. 213-219, (2002).

BRUICE, P.Y. Química Orgânica. 4.ed. Pearson, (2006).

CABRAL P. K. A. "Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos: Uma Revisão". Patos-PB: CSTR, UFCG, (2005).

CATTERALL, W. A., E. Perez-Reyes, et al. (2005). "International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels." Pharmacol Rev **57**(4): 411-425.

CHOI, J. Y., S. E. Jin, et al. (2011). "Development of coated nifedipine dry elixir as a long acting oral delivery with bioavailability enhancement." Arch Pharm Res **34**(10): 1711-1717.

COLLETT, J.; MORETON, C. "Formas farmacêuticas perorais de liberação Modificada". In: AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. São Paulo: Artmed, (2005). cap. 20, p. 298-313.

de LIMA S. V. "Transições de fase em colóides: física básica e aplicações em liberação de fármacos". Juazeiro-BA, 2010. Dissertação (mestrado em ciência dos materiais) - Programa de pós-graduação em ciência dos materiais, Universidade Federal do Vale do São Francisco, (2010).

de OLIVEIRA A. G., M. . SCARPA, et al. (2004). "Microemulsões: Estrutura E Aplicações Como Sistema De Liberação De Fármacos." Química. Nova, Vol. 27, No. 1, 131-138.

de OLIVEIRA, H. P., G. F. TAVARES, et al. (2009). "Physico-chemical analysis of metronidazole encapsulation processes in Eudragit copolymers and their blending with amphiphilic block copolymers." Int J Pharm **380**(1-2): 55-61.

de OLIVEIRA, H. P., J. J. ALBUQUERQUE, Jr., et al. (2009). "Physical chemistry behavior of enteric polymer in drug release systems." Int J Pharm **366**(1-2): 185-189.

DESGOUILLES, S.P., et al., "The Design of Nanoparticles Obtained by Solvent Evaporation: A Comprehensive Study". Langmuir, (2003). 19: p. 9504-9510.

DHANA LEKSHMI UM, POOVI G, KISHORE N, REDDY PN. "In vitro characterization and in vivo toxicity study of repaglinide loaded poly (methyl

methacrylate) nanoparticles”. Int J Pharm, (2010);396:194–203.

DITTMER, M.; DURRANI, M.; LEHMANN, K. “Acrylic polymers: A review of pharmaceutical applications”. *S. T. P. Pharma Science*, v. 7, p. 403-437, (1997).

DUMITRIU, S. (1994). “Polymeric biomaterials”, Marcel Dekker: New York.

EL KAMEL AH, SOKAR MS, GAMAL SSA, NAGGAR VF, “Preparation and evaluation of ketoprofen floating oral delivery system”. Int J Pharm (2001); 220: 13-21.

BHAGWAT D, Diehl D, Baichwal AR, “Novel once-a-day controlled release sulfonylurea formulation.” United States Patent (2005); 6:875, 793.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, (2010b). 808.

FARREL, S. HESKETH, R. P. “An introduction to drug delivery for Chemical Engineers”.

FERREIRA A. O. “Desenvolvimento Magistral de Cápsulas gelatinosas duras de liberação entérica”. Rio de Janeiro, 2006. Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, (2006).

FICHTNER, F., A. RASMUSON, et al. (2005). "Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction." Int J Pharm 292(1-2): 211-225.

FORSTER, A.; HEMPENSTALL, J.; RADES, T. Internet J. Vib. Spectrosc. (2001), 5, 6-20.

GARBACZ, G., B. GOLKE, et al. (2009). "Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses." Eur J Pharm Sci 38(2): 147-155.

GHANDEHARI, H. Phar 535: controlled drug release

GUTERRES, S. S.; FESSI, H.; BARRATT, G.; DEVISSAGUET, J-PH.; PUISIEUX, F.; (1995) Int. J. Pharm., 113, 57.

HE, H.; GUAN, J.; LEE, J. L. "An oral delivery device base on self-folding hydrogels." Journal of Controlled Release, v. 110, p. 339- 346, (2006).

HERRMANN, J., BODMEIER, R., (1998). "Biodegradable somatostatin acetate containing microspheres prepared by various aqueous and non-aqueous solvent evaporation methods." Eur. J. Pharm. Biopharm. 45, 75–82.

HUANG, J., R. J. WIGENT, et al. (2006). "Nifedipine molecular dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blends for controlled drug delivery: effect of matrix composition." Drug Dev Ind Pharm 32 (10): 1185-1197.

HUANG, J., R. J. WIGENT, et al. (2006). "Nifedipine solid dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery. Effect of drug loading on release kinetics." Int J Pharm 319 (1-2): 44-54.

HUANG, J., R. J. WIGENT, et al. (2007). "Drug-polymer interaction and its significance on the physical stability of nifedipine amorphous dispersion in microparticles of an ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend." J Pharm Sci 97(1): 251-262.

HUANG, J., Y. LI, et al. (2011). "Interplay of formulation and process methodology on the extent of nifedipine molecular dispersion in polymers." Int J Pharm 420 (1): 59-67.

IŞIKLAN, N., M. İNAL, et al. (2011). "pH responsive itaconic acid grafted alginate microspheres for the controlled release of nifedipine." Carbohydrate Polymers 84 (3): 933-943.

KAWANO, DANIEL FÁBIO; PEREIRA, LEONARDO RÉGIS LEIRA; UETA,

JULIETA MIEKO; FREITAS, OSVALDO DE. (2006). "Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los?". Rev. Bras. Cienc. Farm., vol.42, n.4, pp. 487-495.

KHARB, V.; BHATIA, M.; DUREJA, H.; KAUSHIK, D. "Nanoparticle Technology for the Deliveiy of Poorly Water-Soluble Dmgs". Pharviaceutical technology, v.2, (2006).

KORSMEYER, R. W., et al., (1983). "Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers". Int. J. Pharm., Amsterdam, v. 15, p. 25-35.

KULBERTUS, H. (2004). "[Medication of the month. Adalat Oros 60 mg]." Rev Med Liege **59** (3): 158-161.

KUMAR, M. N., R. A. Muzzarelli, et al. (2004). "Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives." Chem Rev 104 (12): 6017-6084.

LECOMTE, F., J. SIEPMANN, et al.; "pH-Sensitive polymer blends used as coating materials to control drug release from spherical beads: elucidation of the underlying mass transport mechanisms." Pharm Res 22 (7): 1129-1141; (2005).

LEGRAND, P.; BARRATT, G.; MOSQUEIRA, V.; FESSI, H.; DEVISSAGUET, J-PH.; S.T.P. (1999) Pharma Sci., 9, 411.

LEITE, AURILÚCIA A.L; LEITE, CLEBER A.; NOGUEIRA, VANESSA F. "Padronização da técnica utilizada no preparo de resina á base de urêia formaldeído para aulas práticas de química". Vol. II, Nº. 3, Ano (2008).

LETCHFORD, K.; BURT, H. "A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes". Eur J Pharm Biopharm, v. 65, n. 3, p. 259-69, Mar (2007).

LI, D. X., J. O. KIM, et al. (2009). "Development of nifedipine-loaded coated gelatin microcapsule as a long acting oral delivery." Arch Pharm Res 32 (1): 127-132.

LI, M., O. ROUAUD, et al. (2008). "Microencapsulation by solvent evaporation: state of the art for process engineering approaches." Int J Pharm 363 (1-2): 26-39.

LIECHTY, W.B.; KRYCIO, D.R.; BRANDON, S.V.; PEPPAS, N.A. Polymers for drug delivery systems. The Annual Review of Chemical and Biomolecular, v. 1, p. 149-173, 2010.

LIPKA, E.; AMIDON, G.L. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. J. Controlled Release, Shannon, v.62, p.41-49, 1999.

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

LOPES, E. C.; POHLMANN, A. R.; BASSANI, V.; GUTERRES, S. S. "Polymeric colloidal systems containing ethionamide: preparation and physico-chemical characterization". Pharmazie, v.55, n.7, p.527-530, (2000).

LYNCH, I.; DAWSON, K.A. "Release of model compounds from "plum-pudding"-type gels composed of microgel particles randomly dispersed in a gel matrix". Journal of Physical Chemistry. B, v. 108, p. 10893-10898, (2004).

MAGENHEIM, B.; BENITA, S.; S.T.P. (1991) Pharma Sci., 1, 221.

MANCIA, G. and G. Grassi (1998). "The International Nifedipine GITS Study of Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) trial." Am J Cardiol 82(9B): 23R-28R.

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

Blucher LTDA, (2004).

MEYER, M., "What do we know about innovation in nanotechnology? Some propositions about an emerging field between hype and path-dependency". (2006).

MIDDLETON, J.C. and TIPTON, A.J., "Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices". Biomaterials, (2000). 21(23): p. 2335-2346.

MOLPECERES, J.; ABERTURAS, M. R.; CHACON, M.; BERGES, L.; GUZMAN, M.; J. (1997) "Microencapsulation", 14, 777.

MOUSTAFINE, R. I., T. V. KABANOVA, et al; (2005). "Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E100 with Eudragit L100". J Control Release 103(1): 191-198.

MURR L. E. ; "Materials Characterization"; 60:397; (2009).

OIKAWA, Y., S. MATSUNO, et al. (2010). "Effects of treatment with once-daily nifedipine CR and twice-daily benidipine on prevention of symptomatic attacks in patients with coronary spastic angina pectoris-Adalat Trial vs Coniel in Tokyo against Coronary Spastic Angina (ATTACK CSA)." J Cardiol 55 (2): 238-247.

PEPPAS, N.A.; BURES, P; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. "Hydrogels in pharmaceutical formulations." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 50, p. 27-46, (2000).

PEZZINI B. R., SILVA M. A. S., et al. (2007) "Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados." Revista brasileira de Ciência Farmacêuticas, 43(4).

PEZZINI, B. R., M. A. S. Silva, et al. (2007). " Sustained release solid oral dosage forms: single-unity or multiple-unity systems." Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 43(4): 491-502.

PINTO R. C., et al., "Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles". Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2006. 2(1): p. 8-21.

PUISIEUX, F.; BARRAT, G.; COUARRAZE, G.; COUVREUR, P.; DEVISSAGUET, J-P.; DUBERNET, C.; FATTAL, E.; FESSI, H.; VAUTHIER, C.; BENITA, S.; "Em Polymeric Biomaterials"; Dumitriu, S., ed.; Marcel Dekker: New York, cap. 16; 1994.

RAO JP, GECKELER KE. "Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters". Progr Polym Sci, (2011); 36:887–913.

RIOS, M. "Polymers for Controlled Release: Formulation Follows Function." Pharm. Technol., New York, v. 29, n. 6, p. 42-50, 2005.

RITGER, P.L., PEPPAS, N.A., (1987). "A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices". J. control. Release 5, 37-42.

RIZI, K., R. J. GREEN, et al. (2011). "Using pH abnormalities in diseased skin to trigger and target topical therapy." Pharm Res 28 (10): 2589-2598.

SAEZ, M.; GUZMAN, M.; MOLPECERES, J.; ABERTURAS, M. R.; (2000); Eur. J. Pharm. Biopharm., 50, 379.

SAITO, I. AND T. SARUTA (2006). "Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the adalat CR and valsartan cost-effectiveness combination (ADVANCE-combi) study." Hypertens Res 29 (10): 789-796.

SAITO, I., K. FUJIKAWA, et al. (2008). "Cost-effectiveness analysis: controlled-release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the adalat CR and valsartan cost-effectiveness combination (ADVANCE-Combi) study." Hypertens Res 31 (7): 1399-1405.

SAKURAI, M., I. NARUTO, et al. (2008). "Evaluation of zero-order controlled release preparations of nifedipine tablet on dissolution test, together with cost benefit point of view." Yakugaku Zasshi 128 (5): 819-826.

SCHAFFAZICK, S. R.; POHLMANN, A. R.; DE LUCCA FREITAS, L; GUTERRES, S. S.; (2002) Acta Farm. Bonaerense, 21, 99.

SHENG, X., T. NAKADA, et al. (2012). "Two mechanistically distinct effects of dihydropyridine nifedipine on Ca(V)1.2 L-type Ca(2+) channels revealed by Timothy syndrome mutation." Eur J Pharmacol 685(1-3): 15-23.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. "Identificação espectrométrica de compostos orgânicos". 3 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Dois S.A., pp.1-10, 65-73, (1979).

SKOOG, D. A.; HOLLER, F.; NIEMAN, T. A.; Princípios de Análise Instrumental, 5^o ed., Ed. Bookman, Porto Alegre, (2002).

SOLOMONS, T. W. Graham; FRYHLE, Craig B.. Química orgânica; v.1. 8.ed. RIO DE JANEIRO: LTC, (2005). 715p.

SOPPIMATH, K.S.; AMINABHAVI, T.M.; KULKARNI, A.R.; RUDZINSKI, W.E. (2001). "Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices". J. Controlled Release, v.70, n.1-2, p.1-20.

TARCHA P. J. "Polymers for controlled drug delivery". Boca Raton: CRC press Inc., (2000).

TAVARES G. F. "Nanocompósitos de ouro/polipirrol e fármacos/polímeros entéricos: aplicações em sensores de metanol e liberação controlada de fármacos". Juazeiro-BA, 2011. Dissertação (mestrado em ciência dos materiais) - Programa de pós-graduação em ciência dos materiais, Universidade Federal do Vale do São Francisco, (2011).

TOAL, C. B., P. A. MEREDITH, et al. (2012). "Once daily nifedipine: the formulation dictates the pharmacokinetic characteristics and the therapeutic responses." Int J Clin Pharmacol Ther 50 (3): 202-217.

TUOTO, ELVIO ARMANDO. Paracelso. (2006).

VAUTHLER-HOLTZSCHERER, C.; BENABBOU, S.; SPENLEHAUER, G.; VEILLARD, M.; COUVREUR.; S.T.P. (1991) Pharma Sci; 1,109.

VEIGA, F. J. B. "Medicamentos orais de liberação controlada: comprimidos matriciais hidrófilos". Boi. Fac. Farm. Coimbra, Coimbra, v. 12, n. 2, p. 17-87, (1988).

VOGEL, Arthur Israel. [tradução por GIMENO, Antônio da] Química Analítica Qualitativa – 5ª Edição – São Paulo: Editora Mestre Jou, (1981).

WANG, L.; TANG, X. "A novel ketoconazole bioadhesive effervescent tablet for vaginal delivery: Design, *in vitro* and *in vivo* evaluation." International Journal of Pharmaceutics, v. 350, p. 181-187, (2008).

ZHANG, G. S., C. H. FENG, et al. (2011). "The mechanical properties and moisture permeability of eudragit L100/S100 free films affected by plasticizers and membrane materials ratio." Yao Xue Xue Bao 46 (9): 1144-1149.

ZIGONEANU IG, ASTETE CE, SABLIOV CM. "Nanoparticles with entrappedtocopherol: Synthesis, characterization, and controlled release". Nanotechnology, (2008); 19:1–8.