

ELSA MARÍA MATERÓN VÁSQUEZ

**OBTENÇÃO DE MICRO/NANOPARTICULAS POLIMÉRICAS PARA O
ENCAPSULAMENTO DO FÁRMACO BROMIDRATO DE
GALANTAMINA**

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Bueno

ARARAQUARA
2011

FICHA CATALOGRÁFICA

M425o Materón Vázquez, Elsa María
Obtenção de micro/nanopartículas poliméricas para o
encapsulamento do fármaco bromidrato de galantamina /
Elsa María Materón Vázquez. – Araraquara : [s.n], 2011
100 f. : il.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Instituto de Química
Orientador: Paulo Roberto Bueno
1. Físico-química. 2. Química farmacêutica.
3. Medicamentos – Liberação controlada. I. Título.

Elaboração: Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação do Instituto de Química de Araraquara
Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação

ELSA MARIA MATERÓN VÁSQUES

Dissertação apresentada ao Instituto de
Química, Universidade Estadual Paulista,
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Mestre em Biotecnologia.

Araraquara, 23 de agosto de 2011.

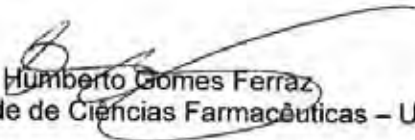
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Paulo Roberto Bueno (Orientador)
Instituto de Química – UNESP, Araraquara



Prof. Dr. Anselmo Gomes de Oliveira
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP, Araraquara



Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, São Paulo

Dedico este trabalho a Jeová Deus pela força, a vida e por colocar-me pessoas valiosas no caminho, Aos meus pais pelo apoio incondicional e inumeráveis atenções. Ao Prof.Dr. Ruben Vargas pelo apoio, amizade e conselho constante. Aos amigos e irmãos pelo apoio, companhia e ânimo. Como também Victor Alfonso que sempre estará meu coração.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof.Dr Paulo Roberto Bueno, pela oportunidade de pertencer a seu grupo de pesquisa, pela sua orientação, apoio e, assim, a oportunidade de conhecer um pouco a cultura do Brasil.

Aos professores que me deram bases para fortalecer minha carreira profissional.

Ao Prof. Dr. Ruben A. Vargas pelas análises térmicas, pelo apoio e amizade, igualmente aos Profa. Dra Marisa Spirandeli Crespie,. Prof Dr Clóvis Augusto Ribeiro .

Ao Prof. Dr. Anselmo Gomes de Oliveira pela paciência, amizade, apoio e o conhecimento na área de farmácia

A Carla e Marcio quem me colaboraram na elaboração deste trabalho, deram apoio e co-orientação

Ao Prof. Dr Raul Evangelista e Ma..Fernanda Mansano Carbinatto pela ajuda e orientação na realização das análises de dissolução

Aos companheiros do laboratório, especialmente Ailton, William e Marcio Góes que me ajudaram enormemente em minhas deficiências do português. Juliana pela ajuda e amizade.

.Ao órgão financiador deste projeto CNPq (bolsa de estudo)

*Si A es igual al éxito entonces la fórmula es $A=X+Y+Z$ donde: X es trabajo Y es jugar
y Z es mantener la boca cerrada*

(Albert Einstein)

RESUMO

Nos últimos anos, as doenças degenerativas do cérebro têm aumentado consideravelmente nas pessoas de idade avançada. A doença de Alzheimer representa uma das 10 primeiras causas de morte em pacientes acima dos 60 anos, correspondendo a um problema de saúde pública em todo o mundo. Desta forma, o número de pesquisas tem aumentado em busca de tratamentos mais eficazes que possam amenizar ou reverter os efeitos ocasionados por esta doença. O tratamento da doença de Alzheimer fundamenta-se na administração de fármacos inibidores da enzima colinesterase, tais como Donepezil, Tacrina, Galantamina, entre outros. No entanto, estes fármacos produzem efeitos colaterais graves como insuficiência hepática e renal. Desta forma, os sistemas de liberação modificada, podem reduzir esses efeitos.

No presente trabalho, diversos sistemas de matrizes poliméricas foram sintetizados e caracterizados para liberação controlada do fármaco Bromidrato de Galantamina. Estes sistemas carreadores foram baseadas nos polímeros hidroxipropilmetilcelulose, Eudragit L-100 e polivinilpirrolidona, com o objetivo de possíveis carregadores de galantamina, fármaco empregado no tratamento da doença de Alzheimer. Esse procedimento pode evitar assim oscilações da concentração do fármaco no organismo, causada por administrações sucessivas, diminuindo, sim, os efeitos adversos. As características morfológicas, formas de incorporação e testes de estabilidade da atividade do fármaco encapsulado nas matrizes poliméricas foram estudados por meio de diversas técnicas de caracterização. Os resultados obtidos no estudo apresentam efetivamente uma incorporação do fármaco dentro das diferentes matrizes, junto com a formação de interpolímeros, no entanto, a matriz contendo a concentração de 2% do HPMC e 20% do Eudragit L-100 apresentou melhor morfologia e homogeneidade em comparação com as outras matrizes, tendo sido escolhida como um possível sistema a ser usado na liberação controlada da galantamina e outros fármacos com características físico-químicas semelhantes.

Palavras-chave: liberação controlada, micro/nanopartículas poliméricas e bromidrato de galantamina, sistemas matriciais.

ABSTRACT

Over the last years, there has been a considerable increase in the degenerative diseases of the brain among the elderly people. Alzheimer is known to be one of the primary causes of mortality of patients over 60 years old, and considered today as a chronic public health problem around the world. For this reason, there has been a huge increase in the number of research works in quest for more efficient treatments capable of diminishing or reversing the effects of this disease. The treatment of Alzheimer involves the use of drugs capable of inhibiting the activity of the cholinesterase enzyme, such as Donepezil, Tacrine, Galantamine, to name just a few. On the other hand, these drugs produce collateral effects in the organism, such as renal and hepatic insufficiency.

In virtue of this, diverse polymeric matrix systems were synthesized and characterized for the controlled release of Galantamine Hydrobromide in this present research. These matrix systems were based on the following polymers: HPMC (hydroxypropylmethylcellulose), Eudragit L-100, and PVP, with the aim of using them as possible carriers of the drugs used in the treatment of Alzheimer, thereby avoiding oscillations of the drug concentration in the human body and as such diminishing the adverse effects. Morphological characteristics and the form of incorporation as well as stability tests of the encapsulated drug activity in the polymeric matrixes were studied through a range of characterization techniques. The results obtained in the study show an incorporation of the drug within the different matrixes, though the matrix containing 2% concentration of HPMC and 20% of Eudragit L-100 presented a more homogenous morphology as compared to the others, thus making it a possible system that can be used in drug release control.

Keywords: Drugs release control, polymeric micro/nanoparticles and Galantamine Hydrobromide

LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1. Esquema ilustrativo do perfil na liberação controlada de fármacos....</i>	19
<i>Figura 2. Forma de distribuição do fármaco na matriz polimérica</i>	22
<i>Figura 3. Estrutura química do Eudragit L100.....</i>	24
<i>Figura 4. Estrutura do HPMC</i>	25
<i>Figura 5. Estrutura química do PVP</i>	28
<i>Figura 6. Esquema ilustrativo da Coacervação.....</i>	31
<i>Figura 7 Formas de liberação do fármaco.....</i>	35
<i>Figura 8. Estruturas químicas dos principais fármacos usados no tratamento da doença de Alzheimer.....</i>	42
<i>Figura 9. Bromidrato de Galantamina.....</i>	45
<i>Figura 10. Curva de DSC dos sistemas de matrizes HPMC-PVP17-L100 sem BG.</i>	55
<i>Figura 11. Curva de DSC dos sistemas de matrizes HPM-PVP17-L100 com BG56</i>	
<i>Figura 12. Curva de DSC dos sistemas de matrizes HPMC -L100 sem BG</i>	56
<i>Figura 13. Curva de DSC do sistema 2%HPMC-L100 com BG</i>	57
<i>Figura 14. Curvas DSC para as matrizes de 2%HPMC-L-100 com agitação mecânica (Mec) e magnética(Mag)</i>	58
<i>Figura 15. Curvas de TGA dos diferentes sistemas de matrizes HPM-PVP17L100 sem BG</i>	60
<i>Figura 16 Derivadas das curvas de TGA dos diferentes sistemas de matrizes HPM-PVP17L100 sem BG</i>	60

<i>Figura 17. Curvas de TGA dos diferentes sistemas de matrizes HPM-L100 com BG</i>	61
<i>Figura 18. Derivada das curvas de TGA do sistema 2%HPMC-L100 com BG ..</i>	61
<i>Figura 19. Curva de TGA para o sistema 2%HPMC-L-100 sem e com BG sob agitação mecânica (Mec) e magnética (mag).....</i>	62
<i>Figura 20. Derivada da curva de TGA para o sistema 2%HPMC-L-100 sem e com BG sob agitação mecânica (Mec) e magnética (Mag).....</i>	62
<i>Figura 21. Difrátogramas do sistema 1%HPMC-0.4-PVP17 (a) L100 (b) HPMC (c) PVP17, (d) sistema 1%HPMC-0.4-PVP17 sem fármaco e) sistema 1%HPMC-0.4- PVP17 com B.G .(f) Bromidrato de Galantamina</i>	65
<i>Figura 22. Difrátogramas do sistema 2%HPMC-0.2-PVP17 (a) L100 (b) HPMC (c) PVP17, (d) sistema 2%HPMC-0.2-PVP17 sem fármaco (e) do sistema 2%HPMC- 0.2-PVP17 com B.G. (f) do Bromidrato de Galantamina (BG).....</i>	65
<i>Figura 23. Difrátogramas do sistema 2%HPMC-0.4-PVP17 a) L100 b) HPMC c) PVP17, d) sistema 2%HPMC-0.4-PVP17 sem fármaco e) sistema 2%HPMC-0.4- PVP17 com B.G. (f) do Bromidrato de Galantamina (BG).....</i>	66
<i>Figura 24. Difrátogramas dos polímeros (a) L100, (b) HPMC, (c) PVP1 e dos sistemas 2%HPMC-L100 (d) sem fármaco e (e) com o fármaco B.G encapsulado (agitação magnética).....</i>	67
<i>Figura 25 Difrátogramas do sistema 2%HPMC-L100 (a) com BG (agitação mecânica), (b) sem B.G (agitação mecânica), (c) sem B.G (agitação magnética) e (d) com B.G (magnética).....</i>	68
<i>Figura 26. Espectros de infravermelho obtidos para as amostras de (a) Bromidrato de Galantamina(BG),(b) HPMC, (c) L100, (d) PVP17, (e)2%HPMC-0.4%PVP17- L100, (f) 2%HPMC-0.4%PVP17-L100 + BG.</i>	70
<i>Figura 27 Espectros de infravermelho obtidos para as amostras de 2%HPMC- L100.(a) Bromidrato de Galantamina(BG),(b) HPMC,(c)L100, (d) PVP17,(e)2%HPM - L100,(f) 2%HPMC -L100 +BG.</i>	73

Figura 28. Espectros de infravermelho obtidos para o sistema 2%HPMC-L100 (a) sem BG (agitação mecânica), (b) sem BG (agitação magnética), (c) com BG (agitação mecânica), (d) com BG (agitação magnética).	75
Figura 29. Micrografias do polímero HPMC	76
Figura 30. Fotomicrografias do polímero HPMC	76
Figura 31. Fotomicrografias do polímero L100.....	77
Figura 32. Fotomicrografias do polímero L100.....	77
Figura 33. Fotomicrografias do polímero PVP 17.....	78
Figura 34 Fotomicrografias do polímero PVP 17.....	79
Figura 35 .Fotomicrográfias do fármaco Bromidrato de Galantamina (GB).....	79
Figura 36. .Fotomicrografia do fármaco Bromidrato de Galantamina (GB).	80
Figura 37. Fotomicrografia 1%HPMC-0.4-PVP17-L100 sem BG	80
Figura 38. Fotomicrografia do sistema 1%HPMC-0.4-PVP17-L100 com BG.....	81
Figura 39. Fotomicrografia do sistema 2%HPMC-0.4%PVP-L100 sem BG.....	82
Figura 40. Fotomicrografia do sistema 2%HPMC-0.4%PVP-L100 sem BG.....	82
Figura 41. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-0.4%PVP-L100 com Bromidrato de Galantamina (BG).....	82
Figura 42. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-0.4%PVP-L100 com Bromidrato de Galantamina (BG).....	83
Figura 43. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100	84
Figura 44. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100.....	85
Figura 45. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 com BG.....	86
Figura 46. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 com BG.....	86

<i>Figura 47. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 com BG.....</i>	<i>87</i>
<i>Figura 48. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 sem BG (agitação mecânica)</i>	<i>87</i>
<i>Figura 49. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 sem BG (agitação mecânica).....</i>	<i>88</i>
<i>Figura 50. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 com BG (agitação mecânica)</i>	<i>89</i>
<i>Figura 51. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 com BG (agitação mecânica)</i>	<i>89</i>
<i>Figura 52. Curva de analítica no valor de pH 6.8</i>	<i>90</i>
<i>Figura 53 Curva de analítica em valor de pH 2.0</i>	<i>91</i>
<i>Figura 54. Fármaco livre em meio tampão pH 6.8</i>	<i>91</i>
<i>Figura 55. Curva do fármaco livre em meio ácido</i>	<i>92</i>
<i>Figura 56. Perfil de dissolução da matriz 2%HPMC-L100.....</i>	<i>93</i>
<i>Figura 57 Ampliação do gráfico de dissolução</i>	<i>94</i>

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1. Adequação dos sistemas de liberação controlada de fármacos aos objetivos propostos.. (■) adequado, (■) parcialmente adequado e (■) Inadequado</i>	21
<i>Tabela 2 Proporções de polímeros usadas nas sínteses das matrizes poliméricas do tipo HPMC-PVP17-L100.....</i>	48
<i>Tabela 3. Proporções de polímeros usadas nas sínteses das matrizes do tipo HPMC-L100.</i>	49
<i>Tabela 4. Deslocamento da temperatura do pico a temperaturas mais altas.....</i>	57
<i>Tabela 5. Aumento na energia ao adicionar o fármaco, o que significa um aumento na estabilidade do sistema.</i>	58
<i>Tabela 6 Bandas observadas no infravermelho.</i>	72
<i>Tabela 7. Bandas observadas no infravermelho para o sistema 2%HPMC-L10074</i>	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BG	Bromidrato de Galantamina
BMA	Metacrilato de butila
DMAEMA	Dimetilaminoetil metacrilato
DSC	Calorimetria diferencial de varredura
EA	Acrilato de Etila
EMA	Metacrilato de etila
EUDRAGIT L100	copolímero aniónico a base de ácido metacrílico y metilmetacrilato
EUDRAGIT E	copolímero de ésteres do ácido metacrílico edimetilaminoetilmetacrilato
FDA	Administração Federal de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
MMA	metacrilato de metila
MP	Micropartícula
NP	Nanopartícula
PAA	<i>poli(ácido metacrílico)</i>
PMMA	Polimetilmetacrilato
PLGA	Ácido poli-láctico-co-glicólico
PMM	Polimetil-metacrilato
PVA	Álcool Polivinílico
PVP	Polivinilpirrolidona
SLCF	Sistemas de liberação controlada de fármacos
SEM-FEG	Microscopia electrónica de alta

TAMCI

resolução

Cloridrato de trimetilaminoetil
metacrilato

TGA

Termogravimetria

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
2.1	Sistemas de liberação controlada de fármacos (SLCF)	18
2.2	Matrizes poliméricas	21
2.2.1	Distribuição do fármaco nas matrizes poliméricas	22
2.3	Principais polímeros utilizados no preparo de matrizes destinadas à liberação controlada de fármacos	23
2.4	Preparo das matrizes poliméricas.....	28
2.4.1	Coacervação.....	30
2.5	Mecanismos de liberação do fármaco das matrizes poliméricas	32
2.5.1	Sistemas controlados por difusão	33
2.5.2	Erosão.....	34
2.5.3	Sistemas osmoticamente controlados	35
2.5.4	Sistemas controlados por intumescimento.....	35
2.6	Análises de dissolução.....	37
2.7	Matrizes poliméricas como perspectiva no tratamento do mal de Alzheimer 40	
2.7.1	Uso da liberação controlada de Galantamina para o tratamento do mal de Alzheimer	44
3	OBJETIVOS	46
3.1	Objetivo geral:.....	46
3.2	Objetivos específicos:	46

4	MATERIAIS E MÉTODOS	47
4.1	Materiais	47
4.2	Preparações das matrizes	47
4.2.1	Preparação das matrizes sob agitação magnética	47
4.2.2	Preparação das matrizes sob agitação mecânica.....	50
4.2.3	Determinação da quantidade do fármaco encapsulado nas matrizes poliméricas	50
4.2.4	Perfil de dissolução.....	51
4.3	Técnicas de caracterização	51
4.3.1	Análise Térmica Mediante Calorimetria Diferencial de Varredura.	51
4.3.2	Termogravimetria.....	52
4.3.3	Difração de Raios – X	52
4.3.4	Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier...	53
4.3.5	Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução.....	53
5	RESULTADOS E discussão.....	54
5.1	Análise Térmica Mediante Calorimetria Diferencial de Varredura.....	54
5.2	Termogravimetria.....	59
5.3	Difração de Raios - X.....	63
5.4	Espectroscopia na região do Infravermelho médio com transformada de Fourier.....	68
5.5	Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução	75
5.6	PERFIL DE DISSOLUÇÃO	90
6	Conclusões	95
7	Referências	96

1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é um dos principais focos das atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação. Isto pode ser confirmado avaliando-se o impacto na publicação em periódicos de alcance internacional, no qual pode ser verificado um aumento gradativo do número de trabalhos envolvendo nanoestruturas, nanotecnologia e nanobiotecnologia.

Diversos termos estão relacionados à área de nanociência, como por exemplo, nanopartículas, nanocompósitos, nanoporos, nanocristais, nanofios, nanofitas, nanotubos, filmes finos em nanoescala, entre outros. Todas estas terminologias estão relacionadas com materiais nanoestruturados, que apresentam características estruturais bem definidas. O conhecimento das propriedades dos materiais nanoestruturados, relacionado à sua dimensão, é imprescindivelmente importante como base para o desenvolvimento de futuras aplicações tecnológicas. Dentro deste contexto, destacamos o uso de novos nanomateriais e métodos para obtenção de nanopartículas poliméricas, que vêm se tornando de grande interesse na área de liberação controlada de fármacos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

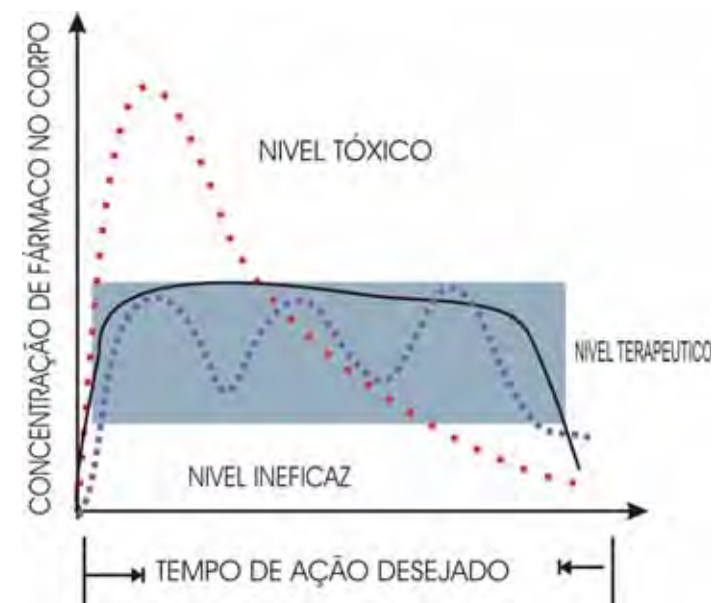
2.1 Sistemas de liberação controlada de fármacos (SLCF)

Muitas substâncias farmacologicamente ativas, quando veiculadas em formas farmacêuticas convencionais, ou seja, de liberação imediata, geralmente não conseguem atingir concentração eficaz no tecido alvo dentro do organismo. Entre o local onde é administrado e o tecido afetado se interpõem uma série de barreiras biológicas, que expõem os tecidos saudáveis do organismo aos efeitos potencialmente tóxicos do fármaco.

Nos últimos anos, o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos tem sido muito relevante no sentido de estabelecer alternativas terapêuticas modernas, farmacologicamente mais eficientes e com efeitos colaterais minimizados, a partir de fármacos já existentes. É a partir disso que surgem os sistemas de liberação controlada de fármacos (SLCF), como uma metodologia que permite uma redução da frequência de doses.

A principal vantagem que se pode observar no desenvolvimento desse tipo de sistemas em comparação com as formas de liberação imediata consiste na possibilidade de prolongar o efeito do fármaco sem aumentar a frequência de doses. Depois da administração de uma dose única de um determinado fármaco de liberação imediata, a concentração sanguínea alcança um máximo a partir do qual diminui até ser eliminado completamente, de forma que a única via para prolongar o efeito do fármaco seria aumentar a frequência de doses com o risco de alcançar concentrações tóxicas. No entanto, os sistemas de liberação controlada permitem manter níveis plasmáticos efetivos durante longos períodos de tempo sem alcançar níveis tóxicos, como se pode observar na Figura 1.(EVANGELISTA. R. C ,2006).

Figura 1. Esquema ilustrativo do perfil na liberação controlada de fármacos



FONTE: Baseado em (BAJPAI, A. K. et al., 2008).

Outras vantagens apresentadas pelos sistemas de liberação controlada de fármacos (SLCF) são: (LANGER e PEPPAS, 1981;; LANGER et al., 1990; SAEZ V. 2002):

- i. Maior eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco, a partir da degradação da matriz;
- ii. Diminuição significativa da toxicidade e maior tempo de permanência na circulação;
- iii. Natureza e composição dos veículos variada e, ao contrário do que se poderia esperar, não há predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco (bio-inativação prematura);
- iv. Administração segura (sem reações inflamatórias locais) e conveniente (menor número de doses);
- v. Direcionamento a alvos específicos, sem imobilização significativa das espécies bioativas;
- vi. Tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas.

Desta forma, os sistemas de liberação controlada representam uma nova tecnologia e, dependendo da necessidade dos tratamentos, têm como objetivo prolongar o período no qual a concentração do fármaco se mantém no nível terapêutico e melhorar o controle da administração de fármacos. Atualmente é possível encontrar diferentes tipos de SLCF que prometem cumprir tais objetivos (EVANGELISTA, R. C., 2006).

A tecnologia dos SLCF associada à modificação da liberação de fármacos, a partir de preparações farmacêuticas, sofreu um incremento notório na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas de liberação controlada. Uma ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação da indústria farmacêutica. Entre estes sistemas estão incluídos lipossomas, micelas, emulsões e sistemas poliméricos, que vêm demonstrando ser bastante promissores para a liberação controlada de fármacos. (DE LYRA, M. A. M. et al., 2007).

Como se pode observar na Tabela 1, alguns dos sistemas mais promissores é o sistema de micropartículas e nanopartículas, e por este motivo o foco deste trabalho foi propor um sistema de matrizes poliméricas nanoestruturadas para o encapsulamento de fármacos.

Tabela 1. Adequação dos sistemas de liberação controlada de fármacos aos objetivos propostos.. (■) adequado, (■) parcialmente adequado e (■) Inadequado

	Matrizes	Pellets	Sistemas flutuantes	Lipossomas	Microemulsões	Micropartículas	Nanopartículas	Dispersões sólidas	Nanosuspensões	Transdérmicos	Ciclodextrinas	Bio(muco)adesivos	Bombas osmóticas
Maximizar duração da eficácia	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Controlar a duração da eficiência	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Controlar o sítio de liberação no organismo (órgãos)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Direcionar o fármaco no organismo (tecidos, etc)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Facilitar uniformidades da dose	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Reduzir efeitos colaterais	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Aumentar a estabilidade no meio de exposição	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Aumentar a hidrossolubilidade	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Combinar Fármacos incompatíveis	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Mascarar sabores/odors	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Obter preparações sólidas de fármacos líquidos	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Otimizar a ação e o desempenho do fármaco	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

FONTE: (EVANGELISTA, R. C., 2006)

2.2 Matrizes poliméricas

A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada depende estritamente da seleção de um agente carreador apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, mantendo a ação terapêutica por um período maior. Dentre as várias opções, os polímeros são agentes carreadores mais versáteis e promissores para exercer tal função.

A escolha do sistema de liberação assim como a distribuição do fármaco na matriz depende das características físico-químicas dos polímeros, do fármaco e do sítio de ação do fármaco.

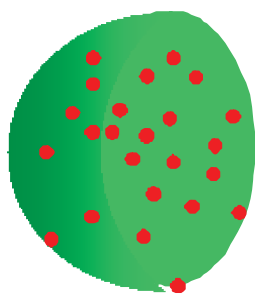
2.2.1 Distribuição do fármaco nas matrizes poliméricas

Um aspecto importante dos SLCF está relacionado com a forma em que o fármaco se encontra dentro da matriz. Assim como nos medicamentos convencionais, eles podem ser classificados como sistemas reservatórios ou sistemas monolíticos. (EVANGELISTA, R. C., 2006)

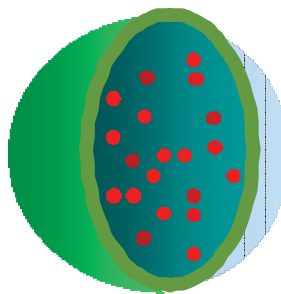
Os sistemas matriciais ou monolíticos apresentam o fármaco disperso ou dissolvido de forma uniforme ao longo de toda a matriz polimérica. Neste sistema, a matriz tem duas funções simultâneas: armazenar o fármaco e controlar a velocidade de liberação, como pode ser observado na Figura 2a. Já os sistemas reservatórios contêm o fármaco disperso ou dissolvido em um núcleo, revestido por uma membrana polimérica responsável pelo isolamento do núcleo estabelecendo uma função protetora, como também o controle da taxa de liberação do fármaco como apresentado na figura 2b

Figura 2. Forma de distribuição do fármaco na matriz polimérica

a) Sistemas matriciais



b) Sistemas reservatórios



FONTE: (CAIO, E., 2007).

2.3 Principais polímeros utilizados no preparo de matrizes destinadas à liberação controlada de fármacos

A liberação controlada de fármacos tem evoluído juntamente com a ciência dos polímeros, devido à crescente busca de novas aplicações para os inúmeros polímeros que vem sendo desenvolvidos. Desta forma, como há diversas opções de polímeros disponíveis, o que torna possível escolher aquele que apresentam as melhores características. Neste caso, para aplicação em SLCF, os polímeros devem ter certas características, tais como biocompatibilidade, baixa toxicidade e baixo custo. (EVANGELISTA, R. C., 2006)

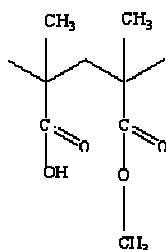
Os polímeros são aplicados como excipientes farmacêuticos para a formulação de cosméticos e medicamentos de liberação convencional e de liberação controlada de fármacos, podendo apresentar propriedades físico-químicas, tais como aglutinantes (Polimetacrilatos), diluentes (o amido, o sorbitol, o manitol e a celulose microcristalina), espessantes (HPMC – hidroxipropilmetilcelulose), revestimento (Eudragit), entre outras. (VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S., 2010)

Os sistemas poliméricos são empregados no desenvolvimento de formulações farmacêuticas de administração oral, principalmente para os sistemas de liberação controlada de fármacos. Os compostos poliméricos mais descritos na literatura são os derivados do ácido acrílico, derivados da celulose e polivinilpirrolidona.

Na liberação controlada para sistemas poliméricos gastro-resistentes tem-se usado frequentemente os ésteres de poli(ácido metacrílico) (PAA) e o Polimetilmetacrilato (PMMA); estes polímeros permanecem íntegros no estômago, porém, desintegram-se em valores de pH maior que 5, liberando o fármaco, além de melhorar a biodisponibilidade (VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S., 2010). Os principais monômeros utilizados para a síntese destes ésteres são: metacrilato de metila (MMA), metacrilato de etila (EMA), metacrilato de butila (BMA), acrilato de etila (EA), dimetilaminoetil metacrilato (DMAEMA) e cloridrato de trimetilaminoetil metacrilato (TAMCI) (VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S., 2010).

Dentre os derivados do ácido metacrílico, o polímero mais utilizado pela Indústria farmacêutica para revestimento de comprimidos e elaboração de matrizes do tipo reservatório é o polímero Eudragit L100, o qual é um copolímero de ésteres de ácido acrílico e metacrílico que apresenta um baixo teor de grupos de amônio quaternário que conferem ao polímero a capacidade de intumescer. A estrutura química do Eudragit L100 pode ser visualizada na Figura 3. (PEREIRA, R. et al., 2010)

Figura 3. Estrutura química do Eudragit L100



FONTE (FREIRE. A. C , 2006)

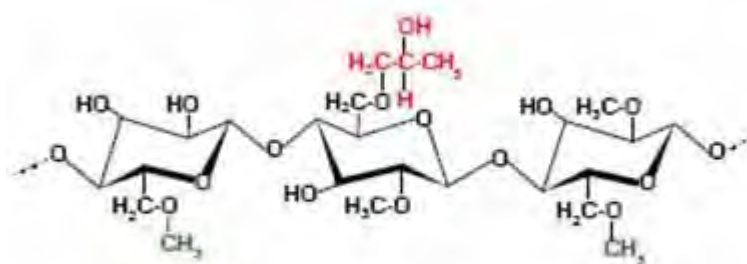
Este polímero é estável em pH ácido e é utilizado na elaboração de formas de administração oral, devido ao fato de que ele é resistente à água e enzimas estomacais. Existem diferentes tipos de Eudragit, um deles é o Eudragit E, frequentemente empregado para melhorar a liberação de fármacos devido à sua solubilidade em soluções tampão com pH acima de 5 e com uma alta taxa de intumescimento em pH alcalino. A literatura reporta um aumento significativo na dispersão sólida de benipidina com Eudragit E quando comparada ao fármaco puro. Outro tipo de Eudragit, é o Eudragit L, é utilizado quando se deseja evitar a liberação do fármaco no estômago, ele foi empregado com sucesso para aumentar a dissolução de griseofulvina e espironolactona em pH 6,8. (LEUNER, C.; DRESSMAN, J., 2000; MACHADO, A. A., 2006)

Nos sistemas farmacêuticos matriciais, os quais são o foco desta pesquisa, o fármaco está incluído em um sistema formado por cadeias de uma ou várias substâncias químicas polimerizadas, que funcionam como agentes moduladores de liberação. Alguns dos polímeros utilizados para a síntese destas matrizes são os

derivados da celulose como o metilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilmetilcelulose, carboxivinílicos, polivinílicos, etc.(WEI, G. et al., 1995; HENG, P. W. S. et al., 2001; VUEBA, M. L. et al., 2004).

O polímero hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) é solúvel em água, com massa molecular que varia de 10000 a 1 500 000 g.mol⁻¹. A farmacopéia européia (Ph Eur) de 1992 descreve o HPMC como uma parte da celulose ortometilada e da celulose orto-(2-hidroxipropilada), sendo que seu nome químico é éter 2-hidroxipropilmetilcelulose (figura 4). Este quando se hidrata, desenvolve um efeito espessante característico, que depende fundamentalmente do grau de polimerização do polímero. (LEUNER, C.; DRESSMAN, J., 2000; MACHADO, A. A., 2006).

Figura 4. Estrutura do HPMC



FONTE. (JOINWAY, 2011¹),

Em produtos de administração via oral, o HPMC é utilizado, primeiramente, em revestimentos, e é empregado como uma matriz de comprimidos para liberação controlada.

Para compactação, concentrações entre 2% e 5% p/p dissolvidos em água, podem ser utilizadas nos processos de granulação. Soluções de alta viscosidade podem ser utilizadas pra retardar a liberação de drogas solúveis em água, a partir de

¹ JOINWAY, *HPMC*, Disponível em:< <http://www.joinwaypharm.com/Products/HPMC-1.html>>. Acesso em: 25 maio 2011.)

uma matriz. Concentrações entre 2% e 10% (p/p) são utilizadas para criar soluções formadoras de filme que revestem os comprimidos. As concentrações entre 0,45 % e 1% (p/p) podem ser adicionadas aos veículos de soluções para colírios e lágrimas artificiais como agente espessante. Além disso, o HPMC é utilizado como adesivo em fitas de plástico e como agente umectante para lentes de contato duras. (EMBRAFARMA, 2011)

As matrizes do HPMC são as mais utilizadas tanto do ponto de vista teórico quanto experimental, visto que suas propriedades de intumescimento e solubilidade permitem interpretar com maior certeza os fenômenos de interação fármaco-polímero nestes sistemas de liberação anômalos, ou seja, sistemas que possuem dois ou mais mecanismos de liberação.

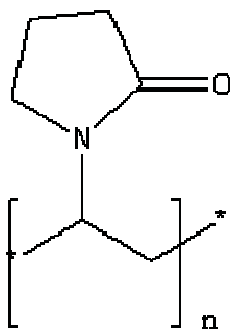
Na literatura observam-se trabalhos que empregam o HPMC na elaboração de matrizes hidrofílicas para liberação controlada de fármacos. Geralmente as concentrações utilizadas nas formulações variam de 10-20% de HPMC para obtenção de cinética de liberação em torno de 12 horas, e concentrações maiores de 30% para liberação prolongada em torno de 24 h. (DE LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T. et al., 2007).

A literatura reporta novos sistemas de liberação intragástrica utilizando HPMC em comprimidos de múltiplas camadas, produzindo comprimidos com três camadas, duas contendo a matriz hidrofílica em diferentes concentrações e uma camada de liberação imediata, veiculando em cada camada um fármaco diferente (tetraciclina, metronidazol e sal de bismuto) (DE LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T. et al., 2007). Leuner e colaboradores desenvolveram dispersões sólidas baseadas em HPMC contendo o fármaco mebendazol, reportando um aumento na biodisponibilidade em cães. Além do mebendazol, outros fármacos apresentaram aumento de solubilidade, tais como os ácidos fracos notadamente nifedipina e benidipina (LEUNER, C.; DRESSMAN, J., 2000).

Além do HPMC, os compostos polivinílicos representam um grupo importante de polímeros carreadores de fármacos. O polivinilpirrolidona ou povidona (PVP), cuja estrutura é apresentada na Figura 5, é um polímero solúvel em água sendo muito higroscópico a altas umidades relativas. Porém, é possível diminuir a

higroscopicidade do PVP combinando-o com outros polímeros e assim, tornar a liberação mais lenta, uma vez que as matrizes de PVP apresentam liberação mais rápida. (EL-ARINI, S. K.; LEUENBERGER, H., 1998; KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, E.; BIKIARIS, D., 2006)

Figura 5. Estrutura química do PVP



FONTE: baseada em (DORNELAS C, 2008)

As dispersões sólidas baseadas em PVP17, conforme relatado na literatura, melhora a biodisponibilidade dos fármacos (LEUNER, C.; DRESSMAN, J., 2000). O tamanho da cadeia polimérica de PVP tem uma influência marcante no perfil de dissolução de fármacos a partir das dispersões sólidas. O aumento dessa cadeia polimérica diminui consideravelmente a solubilidade do PVP e aumenta a viscosidade numa mesma concentração. Estudos mostram que a dissolução de cloranfenicol é mais lenta quando PVP com maior peso molecular foi utilizado como carregador. Além disso, a dissolução de indometacina também foi mais lenta para dispersões com PVP K90 quando comparado ao PVP 12, devido ao aumento de viscosidade na superfície das partículas da dispersão. Comportamento similar foi observado para dispersões de sulfatiazol e fenitoína.(LEUNER, C.; DRESSMAN, J., 2000; MACHADO, A. A., 2006).

De forma geral, dispersões preparadas com maiores proporções de PVP tendem a apresentar maior solubilidade e liberação mais rápida do fármaco. Um estudo sobre a solubilidade de dispersões de alopurinol verificou que a solubilidade aumenta linearmente com o aumento da proporção polímero/fármaco, mas diminui com a utilização de PVP com maior massa molecular. (MACHADO, A. A., 2006)

2.4 Preparo das matrizes poliméricas

As primeiras pesquisas envolvendo o microencapsulamento foram baseadas no trabalho de Würster, por volta de 1950, com o processo patenteado de

encapsulamento de partículas sólidas finas produzidas pelo método de secagem em leito fluidizado (AZEVEDO, M, 2002) Em seguida, surgiu o processo de coacervação que inicialmente era empregado para a encapsulação de líquidos e, mais tarde, como técnica preparativa de nanopartículas. Para diferenciar micro e nanopartículas, adota-se, por convenção, a medida de 1µm como limite, abaixo do qual se define as nanopartículas (NP) e acima desta medida sendo as micropartículas (MP), podendo estas chegar até alguns milímetros (EVANGELISTA, R. C., 2006).

A microencapsulação consiste em dissolver a substância formadora do revestimento e, posteriormente, precipitá-la em torno do substrato a ser encapsulado. O material de revestimento é selecionado conforme as propriedades físicas do núcleo e da aplicação desejada. . Esta tecnologia de sistemas de liberação de fármacos é uma reconhecida estratégia para melhoria da eficácia terapêutica do fármaco (EVANGELISTA, R. C., 2006).

Em geral, para a encapsulação de um fármaco, é fundamental conhecer as características físico-químicas do mesmo e do polímero a ser utilizado. Em seguida, o fármaco é dissolvido e encapsulado de acordo com o método de preparação de nanopartículas sendo elas nanoesferas ou nanocápsulas que podem ser obtidas em função dos métodos de preparação de sistemas nanoparticulados do qual os mais destacados e utilizados incluem (SOPPIMATH, K. S. et al., 2001):

- i. **Métodos Mecânicos:** considerando-se a produção em larga escala, estes métodos podem ser úteis comercialmente. Um exemplo é o revestimento em leito fluidizado, no qual partículas são mantidas em suspensão através de um fluxo de ar contínuo e revestidas por atomização de revestimento no leito de partículas suspensas. Existe também a centrifugação multiorifício, que utiliza centrifugação para lançar os núcleos através de uma membrana do material de revestimento e o revestimento em turbinas, o qual consiste em revestir núcleos sólidos através da pulverização do material de revestimento, com fácil remoção do solvente pela corrente de ar. Entretanto, o método mecânico mais utilizado é a secagem por aspersão (do termo em inglês *Spray Drying*), em que o fármaco, em solução ou dispersão, é nebulizado juntamente com o

material revestidor solubilizado ou fundido. Isto é feito em uma câmara de evaporação, causando a rápida solidificação das gotículas que dão origem às partículas. (AZEVEDO De M., 2002)

- ii. **Métodos Físico-químicos:** fundamentam-se na dissolução de um fármaco, juntamente com um polímero, em determinado solvente, seguida pela adição, sob agitação constante, de um tensoativo à mistura. O tensoativo causa a precipitação do polímero ou pode ocorrer também a separação de fases (muitas vezes chamadas de processos de coacervação). Estes processos de coacervação podem ser divididos em simples (por mudança no valor de pH, força iônica, temperatura) ou complexos (complexação entre dois polieletrólitos de carga oposta) (AZEVEDO M. et al., 2002). Métodos mais recentes envolvem a formação de nanopartículas a partir de fluidos supercríticos, em emulsões do tipo H_2O/CO_2 , neste caso, não é qualquer surfactante que pode ser utilizado, pois deve ter boa solubilidade em CO_2 , com fracas forças de dispersão das cadeias, como por exemplo, um perfluorpoliéter.

Nesse trabalho, a síntese de nanopartículas e micropartículas foi realizada pelo método de coacervação, devido à sua simplicidade, economia e alto rendimento.

2.4.1 Coacervação

Atualmente existem muitos métodos patenteados para produção de microcápsulas, onde a maioria são variações dos já existentes (WEI, G.; KNOCH, A.; LAICHER, A. et al., 1995). Na década de 1960, a empresa National Cash Register desenvolveu micropartículas utilizando o método de coacervação complexa e as aplicou em um produto que alcançou êxito comercial mundial: o papel de cópia sem carbono (EVANGELISTA, R. C., 2006). Depois disso, inúmeros trabalhos têm sido feitos com o uso deste método de síntese (WEI, G.; KNOCH, A.; LAICHER, A. et al., 1995; WEI, G. et al., 1995; BACHTSI, A. R.; KIPARISSIDES, C., 1996).

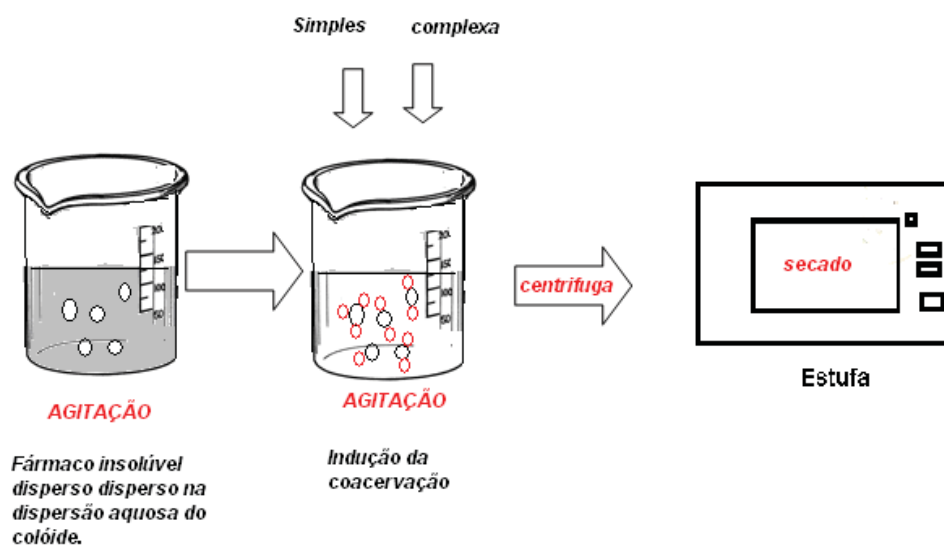
Nesse processo, o material do núcleo é primeiramente suspenso em uma solução do material que constitui a parede da cápsula. Depois o polímero que constituirá a cápsula é induzido a separar-se como uma fase líquida viscosa. Vários métodos são usados para induzir essa separação, como a adição de um não

solvente, o abaixamento da temperatura ou ainda o acréscimo de um segundo polímero com solubilidade maior no material do núcleo. (SOUZA, M. S. M. D., 2010)

A coacervação se divide em dois tipos: simples, na qual a separação da fase líquida ocorre pela adição de um eletrólito à solução coloidal, mudança de pH e temperatura (LAZKO, J.; POPINEAU, Y.; LEGRAND, J., 2004) ou complexa, que é resultado da mistura de polieletrólitos de cargas opostas. A neutralização das cargas positivas de um dos polímeros pelas cargas negativas do outro causa a separação de fases (figura 6). Por exemplo, gelatina, positivamente carregada, forma um coacervato complexo com a goma arábica carregada negativamente (PRATA, A. S.; ZANIN, M. H. A.; RÉ, M. I., 2008), outro exemplo é o de HPMC junto com o polímero eudragit L100-55(DONG, W.; BODMEIER, R., 2006).

Uma das principais desvantagens da técnica de encapsulação por coacervação é o fato de que é preciso manter um controle crítico das concentrações do material coloidal e do iniciador da coacervação devido ao fato da formação de coacervatos que só ocorrerá dentro de certa faixa de pH, concentração de colóide e/ou concentração de eletrólito. Cápsulas em forma de cacho de uva (ou cápsulas polinucleadas) podem ser produzidas se houver limitação na concentração de colóide negativo. (SOUZA, M. S. M. D., 2010).

Figura 6. Esquema ilustrativo da Coacervação.



FONTE: Autor

O método escolhido para a síntese de micro/nanopartículas, no caso deste estudo é a coacervação e a escolha dos polímeros determina o mecanismo de liberação do fármaco encapsulado na matriz polimérica. Segundo a literatura em sistemas matriciais, o fármaco pode estar homogeneamente disperso na matriz polimérica e na sua liberação estão envolvidos processos físicos e químicos, incluindo penetração de líquido na matriz, difusão do fármaco pelos poros da matriz, erosão do polímero ou uma combinação dos mecanismos (LYRA et al., 200, LANGER, R. S.; PEPPAS, N. A., 1981; PEPPAS, N. A.; BRANNON-PEPPAS, L., 1996; SÁEZ, V. et al., 2003; EVANGELISTA, R. C., 2006; BAJPAI, A. K.; SHUKLA, S. K.; BHANUA, S. et al., 2008).

2.5 Mecanismos de liberação do fármaco das matrizes poliméricas

A liberação controlada de fármacos permite uma maior disponibilidade do fármaco no corpo em contraste com as formas de liberação imediata, mas, para poder realizar este objetivo, é preciso conhecer os mecanismos que regem a liberação do fármaco do sistema polimérico. Alguns destes mecanismos são apresentados a seguir.

2.5.1 Sistemas controlados por difusão

É possível afirmar que todos os sistemas de liberação controlada seguem um mecanismo de difusão, que é o processo através do qual a matéria é transportada de um local para outro situado no interior do próprio sistema e resulta-se de movimentos moleculares aleatórios. (COSTA, P., LOBO, S, 1999)

Segundo Langer e Peppas, os sistemas controlados por difusão operam da seguinte forma e podem ser representados como

$$\frac{dQ}{dt} = -D \frac{dC}{dx}$$

Onde dQ/dt representa a velocidade de difusão, Q a massa de fármaco transportada, t o tempo, C a concentração da substância que se difunde, x a coordenada espacial normal à seção e D o coeficiente de difusão. O sinal negativo surge porque a difusão ocorre na direção oposta à do aumento da concentração. Nos sistemas farmacêuticos, x representa a distância do local onde o fármaco se encontra acumulado até a superfície de liberação. O coeficiente de difusão de um fármaco associado a um polímero pode ser influenciado por vários parâmetros: densidade de reticulação, grau de ramificação, grau de cristalinidade e tamanho das zonas cristalinas (COSTA, P., LOBO, S, 1999)

Por outro lado, nem todos os polímeros que se comportam de acordo com o mecanismo de difusão seguem a lei de Fick, de fato, alguns têm que fazer uso de expressões derivadas dela. Essas expressões são dependentes da concentração e das condições de contorno constantes. Isto se verifica principalmente quando a substância penetrante provoca no polímero um considerável aumento no volume, como é o caso dos plastômeros (do termo em inglês, "*glassy polymers*"), que apresentam comportamento não-Fickiano ou anômalo. Ao contrário disso, nos elastômeros (do termo em inglês, "*rubbery polymers*") a difusão obedece comumente a lei de Fick (COSTA, P., LOBO, S, 1999).

Num sistema de difusão, o fármaco pode estar revestido por uma membrana polimérica (ou incorporado em matriz polimérica). Geralmente, o processo se descreve da seguinte forma: a água se difunde dentro da membrana ou da matriz,

em seguida, o fármaco se dissolve e finalmente o fármaco dissolvido se difunde para fora do polímero.

2.5.2 Erosão

Neste tipo de sistemas, o fármaco é ligado à cadeia do polímero por uma ligação covalente. Este é liberado quando a ruptura das ligações ocorre por meio do mecanismo de hidrólise que controla a liberação. O tempo de meia-vida e eliminação do fármaco dependerá estritamente das propriedades do polímero portador de drogas. (CRESPO, G. R., 2002)

Os sistemas cuja liberação é controlada por erosão são preparados pela incorporação do fármaco em polímeros hidrossolúveis. Este tipo de mecanismo envolve dois processos seqüenciais, que incluem a difusão do meio para o interior da matriz com conseqüente dilatação e formação de um gel e a degradação/erosão, que pode ocorrer de modo mais ou menos simultâneo até a completa desagregação das cadeias poliméricas. (MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA., F., 2002)

Estes sistemas permitem liberar altas quantidades de fármaco de forma localizada em um órgão ou tecido durante períodos prolongados. Geralmente, o sistema é injetado via intravenosa e chega ao lugar de ação onde libera o fármaco devido à ruptura da ligação de sua estrutura.

Dentro dos sistemas de matriz polimérica biodegradáveis e controlados por erosão, os sistemas mais estudados são os poli(ortoésteres) e os polianidridos. Os poli(ortoésteres) por sua vez se ensaiaram como sistemas de liberação de fármacos como levonorgestrel, 5-fluorouracil ou naltrexona. Já em relação aos polianidridos, existe um sistema deste tipo baseado em cápsulas de polianidrido carregado com carmustina (BCNU), que se implanta no cérebro depois da cirurgia de tumores cerebrais. (CRESPO, G. R., 2002). Sua utilização já foi aprovada como tratamento paliativo em doentes terminais. Em fase de ensaio clínico, se encontram sistemas baseados em hidroxipropil-metacrilamida (HPMA) para tratamentos antitumorais com doxorubicina. (MALUGIN, A.; KOPECKOVÁ, P.; KOPECEK, J., 2007).

2.5.3 Sistemas osmoticamente controlados

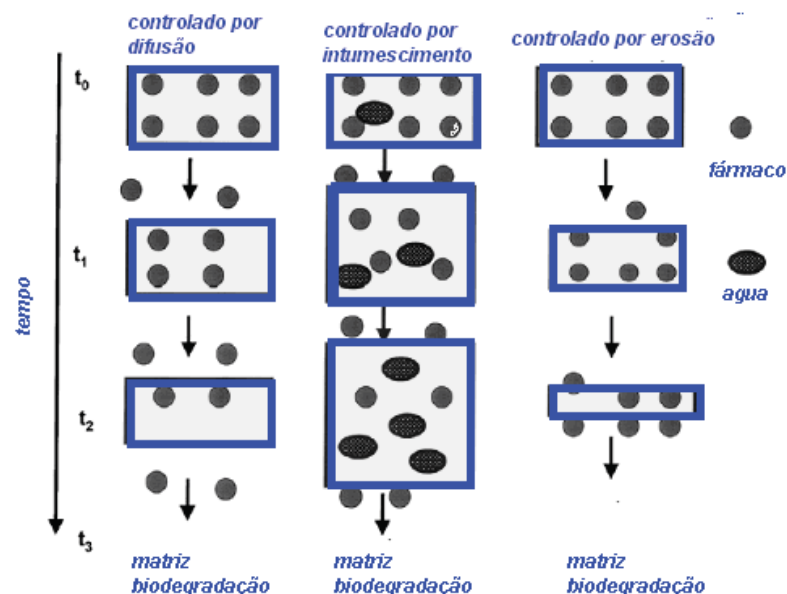
Neste tipo de sistemas, o agente osmótico está contido em uma estrutura rígida e separado do fármaco por uma estrutura móvel. Uma das paredes da estrutura rígida é uma membrana semipermeável e quando o dispositivo entra em contato com um meio aquoso, a água atravessa a membrana. O aumento do volume resultante no compartimento osmótico exerce pressão sobre a parte móvel e força o fármaco a sair do sistema. A vantagem principal deste sistema, é que se consegue uma liberação constante do fármaco à medida que atravessa o trato gastrointestinal. Atualmente, existem dois sistemas de liberação controlados osmoticamente já comercializados. O primeiro é conhecido como *Osmet*[®] e é utilizado como dispositivo para implantação em tecidos animais. O outro sistema se chama *Oros*[®] e é empregado por meio de administração oral, trata-se de um agente osmoticamente ativo em forma de comprimido e recoberto por uma membrana semipermeável. (CRESPO, G. R., 2002)

2.5.4 Sistemas controlados por intumescimento

Nos sistemas controlados por intumescimento, o fármaco é disperso em uma matriz polimérica hidrofílica que no estado desidratado tem caráter vítreo, mas, que se incham quando se encontra em um meio aquoso por captação de moléculas de água. Visto que no estado vítreo, a difusão de moléculas é muito baixa, não há liberação do fármaco, a liberação é apenas produzida em estado inchado, onde as moléculas têm mais mobilidade. Na Figura 7, o esquema dos mecanismos mais relevantes nos sistemas de liberação controlada de fármacos é apresentado.

Os sistemas regidos por intumescimento são representados pelas matrizes hidrofílicas, as quais são constituídas por uma mistura do fármaco com um polímero hidrófilo. Esses sistemas são capazes de sofrer intumescimento, seguido pela erosão do gel formado e dissolução em meio aquoso. Com base nessa capacidade de intumescimento ou solubilidade em água, são desenvolvidos sistemas matriciais bioadesivos. (DE LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T. et al., 2007)

Figura 7 Formas de liberação do fármaco



.Fonte: (BAJPAI, A. K.; SHUKLA, S. K.; BHANUA, S. et al., 2008)

É importante salientar que se usou a síntese de matrizes hidrofílicas neste trabalho devido à simplicidade da formulação, fácil produção, baixo custo e aceitação da FDA (Conselho de Administração de Alimentos e Drogas dos EUA). Além disso, as matrizes hidrofílicas são amplamente pesquisadas como uma excelente opção para ser usada em sistemas de liberação controlada de fármacos.

Alguns exemplos de substâncias utilizadas para a preparação de matrizes hidrofílicas são os derivados da celulose (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica), os polissacarídeos (gomas, ágar, alginato de sódio) e os derivados do óxido de polietileno (PEO).

Nas matrizes baseadas em HPMC, encontram-se vários mecanismos em volta da liberação do fármaco. Em primeiro lugar, os poros mais próximos da superfície da matriz entram em contato com a água ou com os fluidos biológicos, em seguida absorvem pequenas quantidades de água e a liberação do fármaco passa a ser controlada pela sua dissolução e difusão do interior da matriz polimérica até o meio externo. A segunda etapa envolve a formação de uma camada de gel causada pela alta viscosidade da dispersão polimérica que reduz a velocidade no transporte do fármaco. Em outras palavras, as matrizes hidrofílicas sofrem uma hidratação seguida de gelificação, produzindo uma barreira que pode reduzir a liberação do

fármaco dependendo da composição da formulação. (DE LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T. et al., 2007).

A velocidade na qual o fármaco é liberado constitui a principal variável dos sistemas matriciais hidrofílicos, sendo controlada pela formação da camada do hidrogel em torno da matriz após a sua exposição a um fluido aquoso. A quantificação do grau de erosão da superfície da matriz intumescida ou a definição das taxas de absorção de água na interface entre o gel e o meio que o rodeia pode ser bastante importante para a determinação das taxas de liberação do fármaco. (DE LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T. et al., 2007) Desta forma, deve ocorrer uma liberação linear do fármaco através da determinação e ajuste da velocidade de erosão do sistema matricial.

Além de conhecer os possíveis mecanismos que envolvem o sistema, é indispensável avaliar a porcentagem de fármaco que matriz polimérica vai liberar em função do tempo. A absorção de fármacos, a partir de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral, depende de sua liberação e dissolução nas condições fisiológicas e permeabilidade das membranas biológicas que necessitam transpor. Com base nestas considerações, pode-se afirmar que a dissolução *in vitro* é uma etapa relevante para prever o desempenho *in vivo* do medicamento. (AGUIAR, G. et al., 2005).

2.6 Análises de dissolução.

O perfil de dissolução relaciona a porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo e representa uma técnica relativamente rápida e barata para avaliar os parâmetros tecnológicos das formas farmacêuticas sólidas na fase de pré-formulação, antes do teste pré-clínico. Permite, também, a obtenção de parâmetros cinéticos, que são importantes para determinar a velocidade e eficiência do processo, além do tempo necessário para que determinadas porcentagens do fármaco se dissolvam, possibilitando, desta forma, conclusões a respeito das características biofarmacotécnicas *in vitro* de determinada formulação (AGUIAR, G.; FARIA, L. G.; FERRAZ, H. G. et al., 2005).

Existem três tipos de ensaios de dissolução para medicamentos de liberação, seja ela imediata ou controlada, que permitem avaliar e comparar a cinética e eficiência de dissolução de um determinado fármaco:

- Ensaio de dissolução de um único ponto, o qual corresponde a um teste de controle de qualidade de rotina (para medicamento contendo fármacos altamente solúveis).
- Ensaio de dissolução de dois pontos: é empregado para caracterizar a qualidade do medicamento e como um teste de controle de qualidade de rotina para certos tipos de medicamentos, por exemplo, fármacos pouco solúveis em água que se dissolvem lentamente como a carbamazepina.²
- Os perfis de dissolução. Os perfis de dissolução, obtidos a partir da porcentagem dissolvida de fármaco em diferentes tempos de amostragem, permitem uma análise mais conclusiva. (SERRA. C.; REIS, H.; SÍLVIA, S., 2007)

O teste rotineiro deve ser conduzido por procedimento e aparelhagem seguindo as exigências das farmacopéias. As matrizes são adicionadas individualmente a seis recipientes (cubas de dissolução) contendo um volume medido de meio de dissolução, a 37°C, convenientemente degaseificado. No momento da adição das matrizes (tempo zero), inicia-se a agitação do meio, mediante cestas rotatórias ou pás, com velocidade pré-fixada e durante um intervalo de tempo específico. São coletadas alíquotas do meio de dissolução de cada cuba de dissolução ao final do tempo especificado para traçar o perfil de dissolução do produto. Após a filtração da alíquota fazem-se diluições, se necessário, e a concentração do fármaco é determinada mediante uma técnica de detecção adequada. O resultado final do teste de dissolução deve ser apresentado sob a forma de porcentagem de substância ativa dissolvida em um determinado intervalo de tempo (GONÇALVES, H. L., 2009).

² PORTAL DE ANVISA, **Recomendações para realização de ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (ffsoli)**, Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/cf7eb38040672857bdc4ff137b78f2dc/recomenda_dissolucao2.pdf?MOD=AJPERES>, acesso em 20 de junho de 2011.

Lembre-se que existem diversos fatores que afetam a dissolução do fármaco, tais como

Fatores fisiológicos: A velocidade de dissolução e a extensão da absorção são influenciadas por diferentes parâmetros encontrados na fisiologia do trato digestivo, são eles: a motilidade gastrointestinal, fluxo sanguíneo, pH, capacidade tamponante, presença de tensoativos e volume luminal.

Fatores relacionados ao fármaco: Para ocorrer um efeito terapêutico eficaz, todo fármaco deve ter uma solubilidade em água, mesmo que limitada. A solubilidade é relacionada à natureza química da substância. Em meio aquoso quanto mais polar é a molécula maior é a solubilidade. A formação de sais a partir de ácidos ou bases também é um recurso para aumentar a solubilidade de um fármaco.

Fatores inerentes à formulação: A velocidade de dissolução do fármaco pode ser influenciada de forma negativa caso a escolha dos excipientes da formulação seja inadequada. O tamanho das partículas que compõem a formulação também causa interferências na dissolução. A redução do tamanho de partícula conduz a um aumento de superfície específica do pó, ou seja, da relação da área de superfície por unidade de peso. Tanto as velocidades de dissolução e de absorção do fármaco como a uniformidade de conteúdo e estabilidade da forma farmacêutica são dependentes do grau de variação do tamanho da partícula, da distribuição de tamanho e das interações entre as superfícies sólidas. Em muitos casos, é necessário reduzir o tamanho das partículas, tanto do fármaco quanto dos excipientes, procurando obter as características físico-químicas desejadas (GONÇALVES, H. L., 2009)

Fatores relacionados ao sistema e ao meio de dissolução-variáveis que afetam o teste. Dentre os fatores relacionados com o aparelho estão: nivelamento do aparelho em relação à superfície plana, alinhamento do sistema de agitadores, centralização do eixo de agitação em relação ao recipiente, vibração, velocidade de agitação, temperatura e o posicionamento da haste. Os fatores relacionados com a técnica são características relacionadas ao meio de dissolução, como diferença do

pH do meio, gases dissolvidos, volume do meio nas cubas de dissolução, temperatura (GONÇALVES, H. L., 2009)

2.7 Matriz poliméricas como perspectiva no tratamento do mal de Alzheimer

O mal de Alzheimer foi descrito pela primeira vez por Alois Alzheimer, um médico alemão, em 1906. Trata-se de uma das mais complexas e desafiadoras doenças neurodegenerativas que se tornou um problema crescente de saúde pública. No Brasil, 10 ou 15% da população atual atingem a chamada terceira idade (acima de 60 anos), o que causa uma grande preocupação, uma vez que o mal de Alzheimer é uma demência cuja principal característica é a ocorrência em pessoas maiores de 60 anos. Mundialmente, o mal de Alzheimer afeta aproximadamente 18 milhões de pessoas, sendo 1 milhão só no Brasil.³

Por outro lado, o mal de Alzheimer está entre as 10 primeiras causas de morte em pacientes acima de 60 anos, correspondendo a um importante problema de saúde pública em escala mundial. Como principal agravante, observa-se dificuldades e falhas no diagnóstico e na detecção precoce da doença, o que acontece em grande parte dos casos. O diagnóstico baseia-se, quase na sua totalidade, em testes comportamentais e físicos, que podem ser alterados por diversos fatores que advêm ou não da patologia, como, capacidades visuais e motoras, além de dificuldade de expressão, por causa disso, recebeu recentemente uma considerável atenção no desenvolvimento de novos tratamentos.

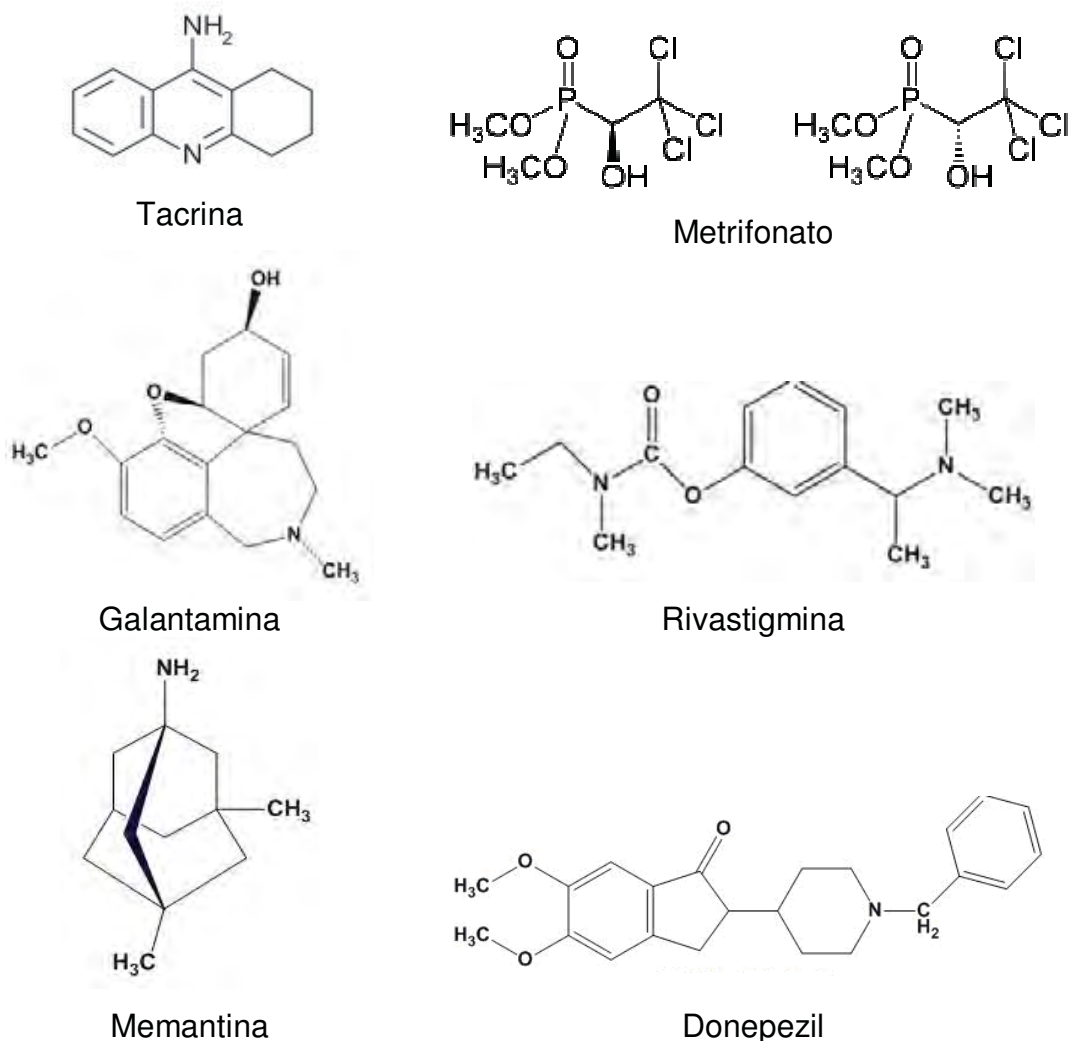
O mal de Alzheimer caracteriza-se clinicamente pela perda da capacidade de desenvolver atividades cotidianas, dificuldades de linguagem, confusão e distúrbios comportamentais, que levam a uma diminuição da qualidade de vida do paciente, dado à atrofia do córtex cerebral e perda de neurônios corticais, que comprometem primeiramente a memória em curto prazo (WILSON, B. et al., 2010).

Existem diversos medicamentos disponíveis para retardar o progresso da doença e, possivelmente melhorar as capacidades mentais do paciente. Entre os

³ ALZHEIMERMED, Impacto sócio-econômico, O mal de Alzheimer, disponível em http://www.alzheimermed.com.br/m3.asp?cod_pagina=1011 >, acesso em 28 de maio de 2011.

fármacos mais usados está a memantina (LÓPEZ A., J. M., 2006) atualmente aprovado para o tratamento da doença de Alzheimer. Entre outros inibidores de acetilcolinesterase encontram-se a tacrina (HENKE, C. J., BURCHMORE, M, J., 1997), o donepezil (TANAKA, M. et al., 2004), a rivastigmina (GONZÁLEZ, B. et al., 2011), a galantamina (GIANNOLA L.I et al., 2010) e o metrifonato. Os fármacos mencionados anteriormente provocam diferentes efeitos colaterais que condicionam seu uso. Por exemplo, o metrifonato devido a sua ação anticolinesterásica é usado no tratamento da esquistossomose durante períodos prolongados, apesar de ter mostrado um excelente perfil de segurança e tolerância durante os ensaios clínicos, ainda não está autorizado para o tratamento do mal de Alzheimer, porque nos estudos de campo alguns pacientes apresentaram os seguintes efeitos adversos: fraqueza muscular e insuficiência respiratória. A tacrina causa hepatotoxicidade e elevação da atividade das enzimas hepáticas, e então, praticamente deixou de utilizar-se na área clínica. O donepezil, a rivastigmina e a galantamina são os fármacos utilizados atualmente, porém, é necessário administrá-los com precaução em pacientes asmáticos ou com doença pulmonar obstrutiva crônica, a fim de evitar que sua ação cause uma crise colinérgica com depressão respiratória e parada cardíaca.

Figura 8. Estruturas químicas dos principais fármacos usados no tratamento da doença de Alzheimer.



FONTE : (VADEMECUM , 2011)⁴

Nos últimos anos, têm sido realizadas diversas pesquisas em torno da liberação controlada de fármacos para o tratamento de doenças neurodegenerativas, entre elas a doença de Alzheimer (MITTAL, G. et al., 2011).

Barnabas W. e colaboradores desenvolveram nanopartículas baseadas no polímero quitosana contendo tacrina aplicando o método de emulsificação

⁴ VADEMECUM, **Tacrina, metrifonato, galantamina, rivastigmina, memantina, donepezil**. Disponível em < <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/indicet.htm> >, acessado em 28 de maio de 2011.

espontânea, sendo que as proporções polímero-fármaco utilizadas foram de 1:1, 1:1.5, 1:2 , 1:2.5 e 1:3. As formulações de nanopartículas foram capazes de controlar a liberação do fármaco e aumentar a sua disponibilidade no cérebro e ainda, prolongaram o tempo de permanência no sangue. (WILSON, B.; SAMANTA, M. K.; SANTHI, K. et al., 2010).

Shrinidh A. elaborou nanopartículas que continham o fármaco rivastigmina, usando o poli(n-butilcianoacrilato) (PBCA) e o poli(ácido láctico-co-ácido glícólico) (PLGA) como polímeros carreadores, empregando a técnica de nanoprecipitação para a sínteses das nanopartículas com PLGA e a técnica de emulsificação/polimerização para as nanopartículas de PBCA. Os resultados obtidos no estudo demonstraram um aumento na disponibilidade do fármaco no cérebro e maior eficácia do tratamento da doença de Alzheimer. (JOSHI, S. A.; CHAVHAN, S. S.; SAWANT, K. K., 2010).

Mittal, G. sintetizou nanopartículas de PLGA que veiculavam o estradiol, um hormônio sexual, fazendo uso do método emulsificação/difusão de solvente com objetivo de melhorar os tratamentos para o mal de Alzheimer. Esta idéia surgiu do fato que as mulheres na fase pós-menopausa representa um fator de risco para o desenvolvimento do mal de Alzheimer, devido à diminuição da produção de estrogênio. (MITTAL, G. et al., 2011).

Recentemente, JAGADEESH T, desenvolveu um sistema de liberação de galantamina mediante a técnica de extrusão/esferonização usando a combinação de Eudragit®RL30D e Eudragit®RS30D em diferentes concentrações. A cinética da dissolução foi estudada através da análise dos dados de dissolução, cujos resultados indicaram uma cinética de primeira ordem e mecanismo de liberação envolvendo transporte anômalo.(JAGADEESH T, R.; BALA RAMESHA., C., 2011).

Em conclusão, as nanopartículas poliméricas estão sendo postuladas como excelentes carreadores para fármacos utilizados no tratamento de doenças degenerativas do cérebro. Encontra-se na literatura vários sistemas de nanopartículas poliméricas que conseguem atravessar a barreira hematoencefalica o que melhora a biodisponibilidade dos fármacos usados no tratamento de Alzheimer. Alguns nanopartículas de N-butylcyanoacrylate, nanocapsulas de

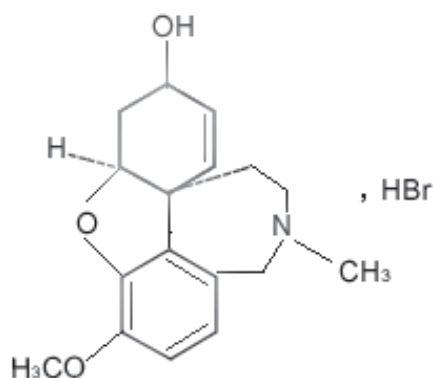
Poli(butilcianoacrilato), entre outros. (GIRISH MODI et al., 2009; BRAMBILLA, D. et al., 2011)

2.7.1 Uso da liberação controlada de Galantamina para o tratamento do mal de Alzheimer

Bromidrato de Galantamina apresentado na figura 9 é um inibidor da enzima acetilcolinesterase e é um fármaco aprovado pela agência de vigilância sanitária estadunidense (FDA, sigla em inglês para *Food and Drugs Administration*) para o tratamento do mal de Alzheimer no estado leve e moderado. A galantamina, um alcalóide terciário, é um inibidor seletivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase. Além disso, a galantamina aumenta a ação intrínseca da acetilcolina sobre os receptores nicotínicos, provavelmente através de ligação a um sítio alostérico do receptor. Como consequência, uma atividade aumentada do sistema colinérgico associada à melhora da função cognitiva pode ser obtida em pacientes com demência do tipo Alzheimer. A galantamina também é usada para o tratamento de esquizofrenia mostrando bons resultados (LINDENMAYER J. P.; KHAN., A., 2010).

Seltzer tem desenvolvido uma forma de liberação prolongada de inibidores de colinestarease, entre estes a galantamina, com o o objetivo de aumentar a adesão e eficácia dos tratamentos contra o mal de Alzheimer. (SELTZER, B., 2010). Existem outros trabalhos que fazem uma comparação entre a administração imediata da galantamina (Galantamina IR) e formas de liberação prolongada da mesma (Galantamina ER), obtendo os mesmos resultados da forma de administração tradicional, inclusive apresentando os mesmos efeitos secundários (HING J. P., KIMKO H., BRASHEAR H. R., ZHAO Q., 2005; ROBINSON, D. M.; PLOSKER, G. L., 2006)

Figura 9. Bromidrato de Galantamina.



FONTE : (VADEMECUM , 2011)⁵

Atualmente, a galantamina exibe bons resultados nos tratamentos de doenças degenerativas do cérebro, por causa disso, a pesquisa sobre bromidrato de galantamina se encontra em constante evolução , visando minimizar os efeitos colaterais, melhorar a adesão dos pacientesa no tratamento, e melhorar a via de administração. (LEONARD, A. K. et al., 2005; GIANNOLA, L. et al., 2010).

⁵ VADEMECUM, **Tacrina, metrifonato, galantamina,rivastigmina, memantina, donepezil**. Disponível em < <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/indicet.htm> >, acessado em 28 de maio de 2011.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Estudar os parâmetros de síntese e caracterização de nanopartículas poliméricas para aplicação em sistemas de liberação controlada de galantamina. Como 1ª etapa optou-se por utilizar o fármaco Bromidrato de Galantamina, visando estudar as melhores composições poliméricas a serem utilizadas nas matrizes. Foi utilizado o método de coacervação simples e coacervação complexa para a obtenção de nanopartículas. Os polímeros selecionados foram: Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP17), e Eudragit L-100.

3.2 Objetivos específicos:

O presente trabalho tem como objetivos específicos:

- Caracterizar as propriedades físico-químicas de sistemas de matrizes poliméricas.
- Estudar o perfil de liberação do fármaco das matrizes poliméricas em solução de ácido clorídrico (pH 2.0) e solução tampão fosfato (pH 6.8).
- Estudar a influência do tipo de agitação (mecânica e magnética) na obtenção das nanopartículas poliméricas pelo método de coacervação complexa.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

- Hidroxipropilmetil celulose (HPMC)
- Copolímero do ácido Metacrilato (EUDRAGIT L-100)
- Polivinilpirrolidona (PVP17)
- Álcool etílico Absoluto
- Água destilada
- Bromidrato de Galantamina (BG)

4.2 Preparações das matrizes

Realizou-se a síntese de dois tipos de matrizes poliméricas que são

- HPMC- PVP17-L100
- HPMC-L100

Depois se fez escolha da matriz com melhores resultados, e se fez um estudo da influencia da agitação na síntese, comparando agitação magnética com agitação de alta velocidade (agitação mecânica).

4.2.1 Preparação das matrizes sob agitação magnética

Prepararam-se diferentes proporções de matrizes (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**2,) a partir dos polímeros Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP17) e Eudragit L100 (L100), pelo método de coacervação complexa.

4.2.1.1 Matrizes de HPMC-PVP17-L100

Pesou-se 10 g da solução de Eudragit L100 e 15 g da solução HPMC com PVP 17 em diferentes proporções (Tabela 2). A solução de HPMC-PVP17-L-100 foi adicionada, sob agitação magnética, gota a gota, sobre a solução de Eudragit L-100.. Após dissolução foi acrescentado 50 mL de água para a formação do

coacervato. Em seguida, o sistema foi centrifugado e colocado na estufa para secagem a 50 °C por 72 horas.

4.2.1.2 Matrizes Poliméricas HPMC-PVP17-L100 com BG

A solução foi preparada com 15 g de HPMC-PVP17 dissolvido em água onde se incorporou 0,33 g de princípio ativo, e, posteriormente, agitou-se o sistema por 5 minutos. Em seguida, gotejou-se, sob agitação, por 10 minutos, 10 gramas da solução de Eudragit L-100 dissolvido em álcool e foi adicionada a solução de HPMC-PVP17 contendo o fármaco. Depois se adicionou 50 ml de água e agitou-se por 5 minutos. Em seguida o sistema foi centrifugado e colocado na estufa para secagem a 50 °C por 72 horas.

Tabela 2 Proporções de polímeros usadas nas sínteses das matrizes poliméricas do tipo HPMC-PVP17-L100.

Matriz	HPMC + PVP17		EUDRAGIT L-100
1%HPMC-0,2%PVP-L100	1,5g	0,3 g	20 g
1%HPMC-0,4%PVP-L100	1,5g	0,6 g	20 g
2%HPMC-0,2%PVP-L100	3,0 g	0,3 g	20 g
2%HPMC-0,4%PVP-L100	3,0 g	0,6 g	20 g
3%HPMC-0,2%PVP-L100	4,5 g	0,3 g	20 g
3%HPMC-0,4%PVP-L100	4,5 g	0,6 g	20 g

4.2.1.3 Matrizes HPMC-L100

Pesou-se 10 gramas da solução de Eudragit L-100 e 15 gramas da solução de HPMC com diferentes proporções (Tabela 3). A solução de HPMC-PVP17 foi adicionada sob agitação magnética, gota a gota, sobre a solução de Eudragit-L100, após a dissolução foi acrescentado 50 mL de água. Em seguida, o coacervato foi centrifugado e, posteriormente, colocado na estufa para secagem a 50 °C por 72 horas.

4.2.1.4 Matrizes HPMC-L100 com BG

A solução foi preparada com 15g de das diferentes proporções de HPMC incorporado 0,33 g do princípio ativo e, posteriormente, agitado por 5 min. Em seguida, se gotejou, sob agitação magnética por 10 minutos, 15 g HPMC com princípio ativo sobre a solução de Eudragit L-100. Depois se adicionou 50 ml de água e agitou-se por 5 min. Após a centrifugação o sistema ficou na estufa a 50 °C por 72 horas.

Tabela 3. *Proporções de polímeros usadas nas sínteses das matrizes do tipo HPMC-L100.*

Matriz	HPMC	L-100
1%HPMC-L100	1,5 g	20 g
2%HPMC-L100	3,0 g	20 g
3%HPMC-L100	4,5 g	20 g

4.2.2 Preparação das matrizes sob agitação mecânica

4.2.2.1 Matrizes HPMC-L100

Para avaliar a influencia do tipo de agitação (mecânica e magnética) na obtenção das nanopartículas poliméricas pelo método de coacervação complexa, foi escolhido o sistema mais representativo de acordo aos resultados obtidos. A agitação mecânica foi realizada com um agitador-triturador, da marca TECNAL, modelo TE 102, sob uma agitação de 14000 r.p.m. A síntese consistiu em pesar 50 gramas da solução de 20 % Eudragit L-100 e 75 gramas da solução de 2% HPMC (Erro! Fonte de referência não encontrada.). A solução de 2% HPMC foi adicionada sob agitação mecânica, gota a gota, sobre a solução de Eudragit L-100. Após da dissolução foi acrescentando 250 mL de água. Em seguida, o coacervato foi centrifugado e, posteriormente, colocado na estufa para secagem a 50 °C por 72 horas.

4.2.2.2 Matrizes HPMC-L100 com BG

A solução foi preparada com 75g da solução de 2% HPMC contendo 1,665 g do fármaco e, posteriormente, agitação mecânica por 5 min. Em seguida, gotejou-se, sob agitação por 10 minutos, uma solução contendo 75 g de solução de 2% HPMC com princípio ativo sobre a solução de Eudragit L-100. Depois se adicionou 250 ml de água e agitou-se por 5 min. Ao final, após a centrifugação o sistema ficou no forno a 50 °C por 72 horas.

4.2.3 Determinação da quantidade do fármaco encapsulado nas matrizes poliméricas

As matrizes de 2%HPMC-L100 sob agitação magnética e mecânica foram diluídas em meio tampão fosfato pH 6.8. As matrizes foram agitadas entre 18000 e 20500 r.p.m por 30 minutos evitando esquentar as matrizes. Depois, foram submetidas à agitação magnética por 2 horas.

4.2.4 Perfil de dissolução

Para a realização dos testes de dissolução foi utilizado pás para o processo de agitação em um dissolutor HANSON RESEARCH MODELO: NEW HANSON SR-8 PLUS simulando o pH do estomago em solução tampão fosfato de sódio pH 6.8 e HCl pH 2.0. As cubas de ensaio continham um volume 900 ml. Os pós nanoparticulados sem e com fármaco foram submetidos a uma rotação de 50 rpm. As amostras foram retiradas em alíquotas de 5 ml em intervalos de tempos determinados e filtrados. Em seguida, determinaram-se as concentrações por detecção UV em 288nm, em um equipamento ESPECTROFOTOMETRO DE ULTRAVIOLETA HEWLETT PACKARD-KAYAK XA

4.3 Técnicas de caracterização

As caracterizações físico-químicas das matrizes poliméricas realizam-se mediante o uso das técnicas de calorimetria diferencial de varredura (DSC), análise termogravimétrica (TGA), difração de raios-X, microscopia eletrônica de varredura de alta resolução e espectroscopia na região do Infravermelho com transformada de Fourier.

4.3.1 Análise Térmica Mediante Calorimetria Diferencial de Varredura

A Calorimetria diferencial de varredura (DSC) é uma técnica na qual se realiza a medida do fluxo calorífico diferencial entre uma amostra de estudo e uma de referência como função da temperatura e tempo.

As curvas de DSC foram obtidas em atmosfera de N₂ (50 mL min⁻¹) no equipamento TA instruments, modelo Q100. Como suporte de amostra, foi utilizado cadinho de alumínio com tampa e como referência um similar vazio. A massa das amostras utilizadas foram da ordem de 4,00 mg. A razão de aquecimento utilizada no estudo foi 10 °C min⁻¹. Os termogramas foram analisados mediante o Software Universal Analysis 200 versão 4.1D produzido pela TA Instrument.

4.3.2 Termogravimetria

Na técnica de análise termogravimétrica, TGA, realiza-se medidas da massa da amostra como função da temperatura e do tempo sob uma atmosfera controlada. A técnica de TGA pode ser utilizada para se monitorar reações de oxidação ou desidratação. Este método é útil para determinação da pureza da amostra e o conteúdo de água. As curvas TG, DTG (derivada primeira da curva TG) e DTA foram obtidas no termoanalisador SDT 2960, da TA Instruments. Este sistema é constituído de um comparador de massa horizontal com capacidade máxima de 20,000 mg, sensibilidade de 0,1 µg e precisão de $\pm 1\%$ capaz de operar no intervalo de temperatura ambiente a 1500 °C.

As medidas foram realizadas em atmosfera de N₂ (100 mL min⁻¹) e razão de aquecimento igual a 10 °C min⁻¹. As massas das amostras foram da ordem de 4,000 mg, suporte de amostra de α -alumina bem como um similar vazio como referência. Os termogramas são analisados mediante o Software Universal Analysis 200 versão 4.1D produzido pela TA Instrument.

4.3.3 Difração de Raios – X

A difratometria de raios X corresponde a uma das principais técnicas de caracterização estruturas de materiais cristalinos, encontrando aplicações em diversos campos do conhecimento. Os difratogramas foram obtidos utilizando amostras de fármaco, de polímeros antes e depois da mistura, e de fármaco com a mistura dos polímeros em marca Rigaku, modelo Diffractometer Rint 2000, com anodo rotatório de Cu.

4.3.4 Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier

A técnica de espectroscopia de refletância difusa a qual é uma técnica amplamente utilizada na análise FT-IR. A principal aplicação é na análise dos pós, embora tenha sido utilizadas para a investigação de superfícies ásperas e mesmo fibras. Os espectros de refletância difusa na região de infravermelho foram obtidos em aparelho Vertex 70 de Bruker, usando como detector MCT esfriado com N₂. Foi utilizado o equipamento Bruker modelo Vertex 70, resolução 4 cm⁻¹, no intervalo de 4000 cm⁻¹- 500 cm⁻¹. Os espectros foram tomados com referencia a equação de Kubelka-Munk.

4.3.5 Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução

A Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução fornece informações sobre a morfologia da amostra. A sua utilização é comum em biologia, odontologia, farmácia, engenharia, química, metalurgia, física, medicina e geologia. A morfologia e tamanho das partículas dos polímeros puros, fármacos, nanopartículas poliméricas e fármaco encapsulado foram obtidos por microscopia eletrônica de alta resolução (FEG, JEOL, JSM75500F).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise Térmica Mediante Calorimetria Diferencial de Varredura

A Figura 10 apresenta a mistura dos polímeros sem fármaco, observa-se que o HPMC, PVP17 e o fármaco são bastante estáveis (ponto de fusão do Bromidrato de Galantamina 542-543 K). (BE-LONG CORPORATION, 2011) e não apresentam nenhum pico característico associado em comparação ao polímero Eudragit L100. As matrizes poliméricas do tipo HPMC-PVP17-L100, preparadas por agitação magnética, apresentaram um pico endotérmico de decomposição localizado, aproximadamente, a temperatura de 467 K, porém, não houve um deslocamento significativo deste pico endotérmico ao variar-se a proporção do polímero HPMC. A Figura 11 mostra os dados obtidos para as matrizes poliméricas do tipo HPMC-PVP17-L100 (agitação magnética) contendo fármaco BG encapsulado. Pode-se observar que a adição de fármaco aumenta a área do pico, ou seja, a energia relacionada com o processo de degradação do sistema (Tabela 4). Fazendo-se a comparação entre a sistemas de polímeros e o sistema contendo fármaco, nota-se um pequeno aumento da temperatura do pico na adição do fármaco (Tabela 5). Ao relacionar estes dois eventos pode-se concluir que a, adição do fármaco aumenta a estabilidade do sistema aumentando a área de pico endotérmico (Figura. 10). Nas Figura 12 e Figura 13, são apresentadas as curvas de DSC das amostras 1%HPMC-L100, 2%HPMC-L100, 3%HPMC-L100 com e sem adição de fármaco, onde se observa um comportamento semelhante ao sistema HPMC-PVP17-L100, e um pico endotérmico de aproximadamente 467 K provocando um pequeno deslocamento na temperatura, para 483 K conforme pode ser evidenciado na Tabela 4. . A Figura 13 mostra um aumento da área do pico no sistema contendo o fármaco encapsulado (Tabela 5).

O sistema 2% HPMC- L-100 preparado sob de agitação mecânica, apresentou uma maior intensidade do pico comparado com o sistema de 2% HPMC-L-100 com agitação magnética(Figura 14), o que pode concluir uma maior estabilidade desse sistema em relação ao sistema sob agitação magnética. Um pico endotérmico foi observado em 470 K para o sistema sem Bromidrato de Galantamina, sendo que nas amostras contendo o fármaco encapsulado houve um

deslocamento a temperaturas mais elevadas (489 K). (Tabela 4, além disso, observou-se um aumento no calor de decomposição ao incorporar o fármaco ao sistema, reportando-se valores de energia de 128,74 J g⁻¹ e 312,42 J g⁻¹ para os sistemas sem e com fármaco, respectivamente (Tabela 5). Os dados confirmam a incorporação do fármaco na matriz submetida a agitação mecânica.

Figura 10. Curva de DSC dos sistemas de matrizes HPMC-PVP17-L100 sem BG.

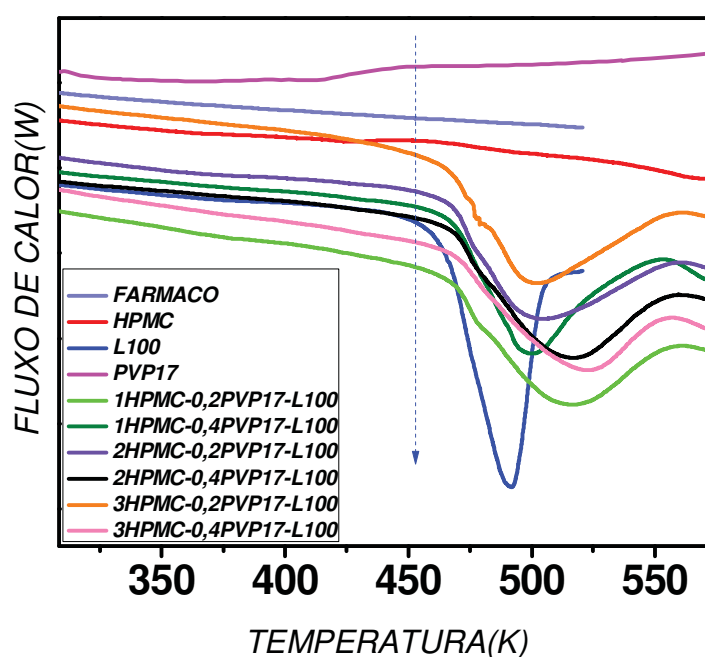
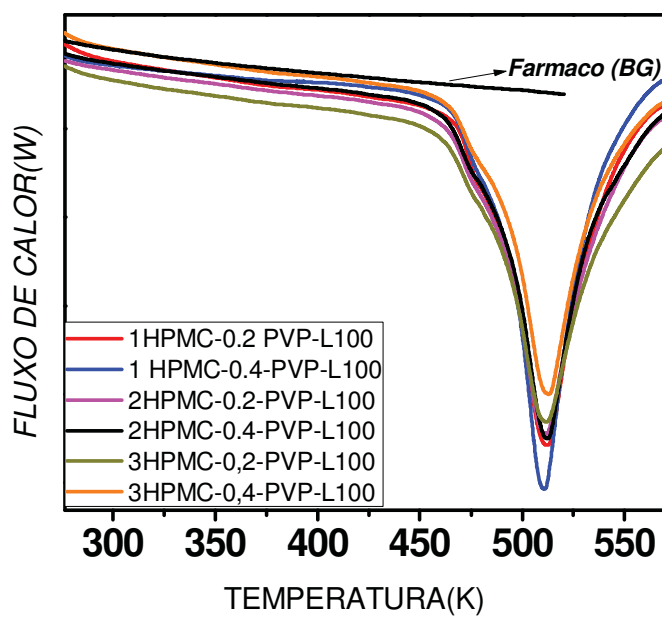


Figura 11. Curva de DSC dos sistemas de matrizes HPM-PVP17-L100 com BG



+

Figura 12. Curva de DSC dos sistemas de matrizes HPMC -L100 sem BG

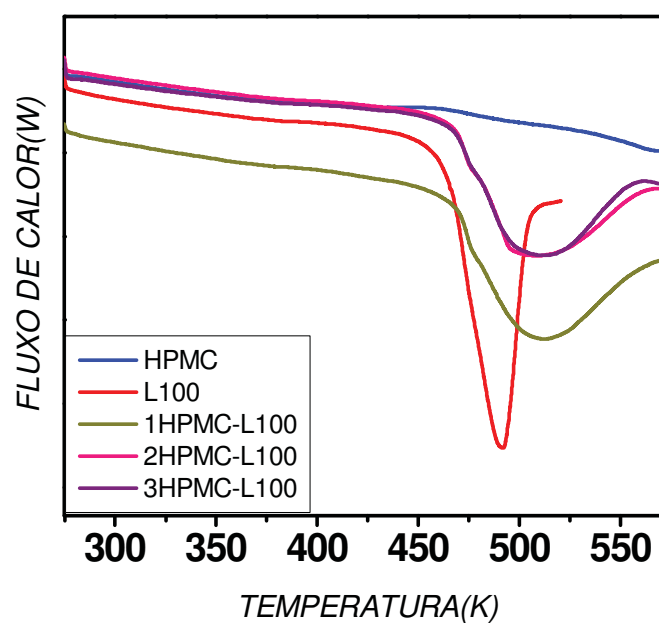


Figura 13. Curva de DSC do sistema 2%HPMC-L100 com BG

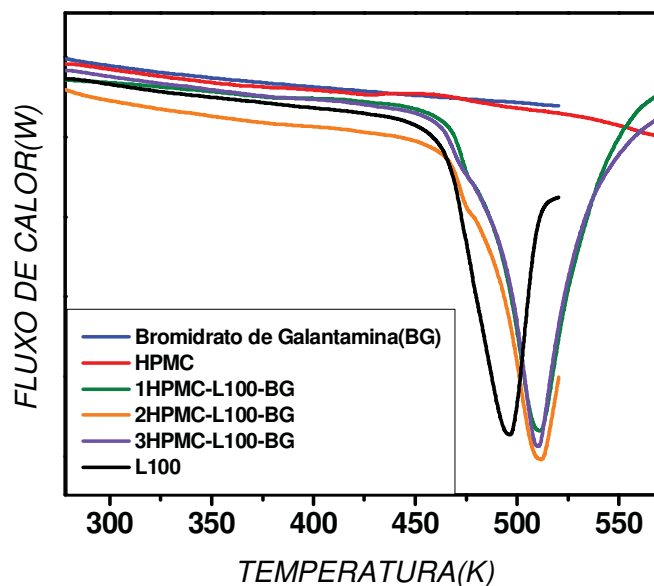


Tabela 4. Deslocamento da temperatura do pico a temperaturas mais altas.

s	Temperatura de início do evento (onset point)	Fármaco	Temperatura de início do evento (onset point)
HPMC		PVP17	
L100	464,09 K	1%HPMC-L100 BG	483,03 K
1%HPMC-L100	468,26 K	2%HPMC-L100 BG	483,16 K
2%HPMC-L100	467,02 K	3%HPMC-L100 BG	487,41 K
3%HPMC-L100	469,03 K	1%HPMC-0,2-PVP17 BG	485,07 K
1%HPMC-0,2-PVP17	467,21 K	1%HPMC-0,4-PVP17 BG	488,81 K
1%HPMC-0,4-PVP17	467,04 K	2%HPMC-0,2-PVP17 BG	484,88 K
2%HPMC-0,2-PVP17	466,45 K	2%HPMC-0,4-PVP17 BG	486,54 K
2%HPMC-0,4-PVP17	467,39 K	3%HPMC-0,2-PVP17 BG	484,20 K
3%HPMC-0,2-PVP17	468,57 K	3%HPMC-0,4-PVP17 BG	486,94 K
3%HPMC-0,4-PVP17	465,79 K	2%HPMC- L-100 BG*	489,02 K
2%HPMC- L-100*	470,91 K		

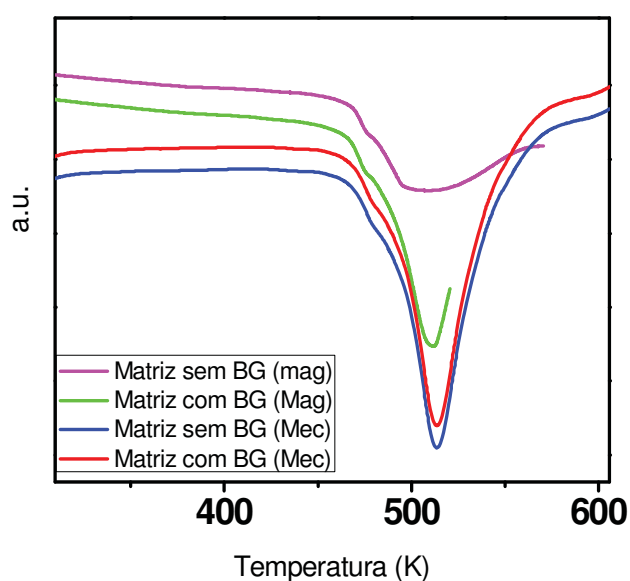
* Matrizes agitadas Mecanicamente

Tabela 5. Aumento na energia ao adicionar o fármaco, o que significa um aumento na estabilidade do sistema.

SISTEMAS	ENERGIA	SISTEMAS COM BG	ENERGIA
HPMC		FARMACO	
L100	137,4 J/g	PVP17	121,4 J/g
1%HPMC-L100	145,7 J/g	1%HPMC-L100 BG	313,7 J/g
2%HPMC-L100	131,5 J/g	2%HPMC-L100 BG	
3%HPMC-L100	119,9 J/g	3%HPMC-L100 BG	290,6 J/g
1%HPMC-0,2-PVP17	120,7 J/g	1%HPMC-0,2-PVP17 BG	289,0 J/g
1%HPMC-0,4-PVP17	124,9 J/g	1%HPMC-0,4-PVP17 BG	314,65J/g
2%HPMC-0,2-PVP17	113,2 J/g	2%HPMC-0,2-PVP17 BG	288,0J/g
2%HPMC-0,4-PVP17	119,5 J/g	2%HPMC-0,4-PVP17 BG	281,7 J/g
3%HPMC-0,2-PVP17	131,9 J/g	3%HPMC-0,2-PVP17 BG	265,9 J/g
3%HPMC-0,4-PVP17	120,5 J/g	3%HPMC-0,4-PVP17 BG	251,9 J/g
2%HPMC- L-100*	128,74 J/g	2%HPMC- L-100 BG	312,42 J/g

**Matrizes com agitação mecânica*

Figura 14. Curvas DSC para as matrizes de 2%HPMC-L-100 com agitação mecânica (Mec) e magnética(Mag)



5.2 Termogravimetria

Observa-se que o comportamento dos sistemas é similar e por isso se fez a escolha de um sistema representativo, isto é o 2%HPMC-04PVP17-L100 que representa os sistemas de três polímeros e o sistema 2%HPMC-L100 que representa os sistemas de matrizes de dois polímeros. A Figura. 15 mostram a porcentagem de perda de massa dos sistemas de polímeros, onde se observa uma perda de peso na temperatura de aproximadamente 467 K, que coincidem com o pico endotérmico reportado nas curvas de DSC (Figura 10) confirmando uma reação de decomposição nessa região. A Figura 16 mostra a derivada da perda de massa na região destacada, que reporta a perda de massa apresentada nas curvas DSC exibindo o começo da reação de decomposição. A Figura 17 apresenta as curvas de TG do sistema 2% HPMC-L100 sem e com fármaco, respectivamente, mostrando um comportamento análogo aos sistemas de três polímeros, ou seja, uma perda de peso na região de 467 K aproximadamente. A Figura 18 mostra a derivada da perda de massa onde se apresenta a região na qual acontece o início da reação de decomposição. Pode-se sugerir que a interação do fármaco com o sistema polimérico está representada pelo aumento da energia na região do pico de decomposição e a pequena mudança da temperatura do pico.

Na figura 19 são apresentados os dados obtidos para o sistema de 2%HPMC-L-100 preparados por agitação mecânica e magnética. Uma perda de massa na região de 467 K foi observada em ambos os sistemas, seguida do início de reações de decomposição (Figura 20). Em resumo, não existem diferenças significativas nas análises térmicas entre as matrizes poliméricas obtidas utilizando-se agitação mecânica e magnética.

Figura 15. Curvas de TGA dos diferentes sistemas de matrizes HPM-PVP17L100 sem BG

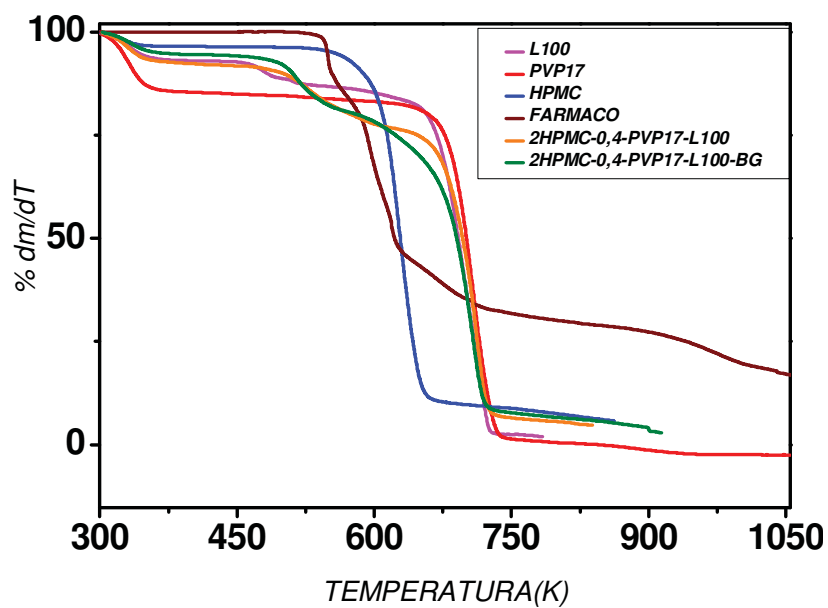


Figura 16 Derivadas das curvas de TGA dos diferentes sistemas de matrizes HPM-PVP17L100 sem BG

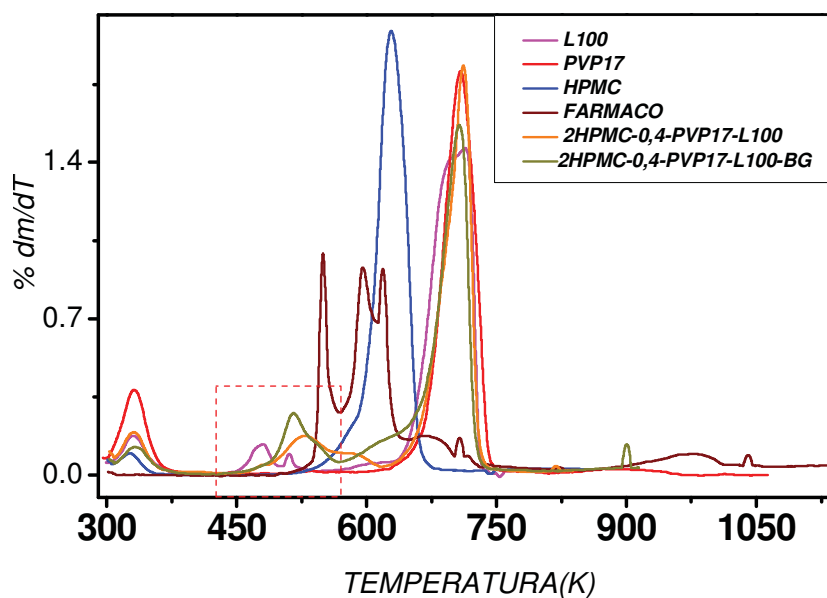


Figura 17. Curvas de TGA dos diferentes sistemas de matrizes HPM-L100 com BG

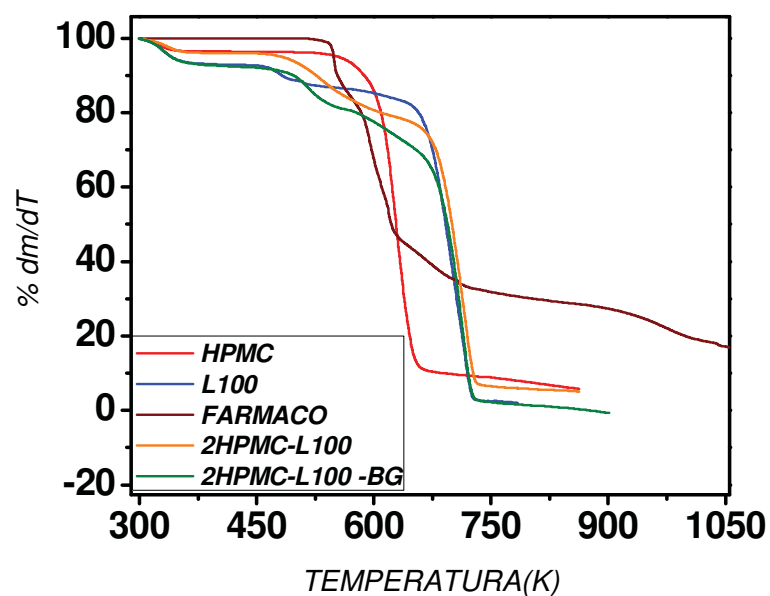


Figura 18. Derivada das curvas de TGA do sistema 2%HPMC-L100 com BG

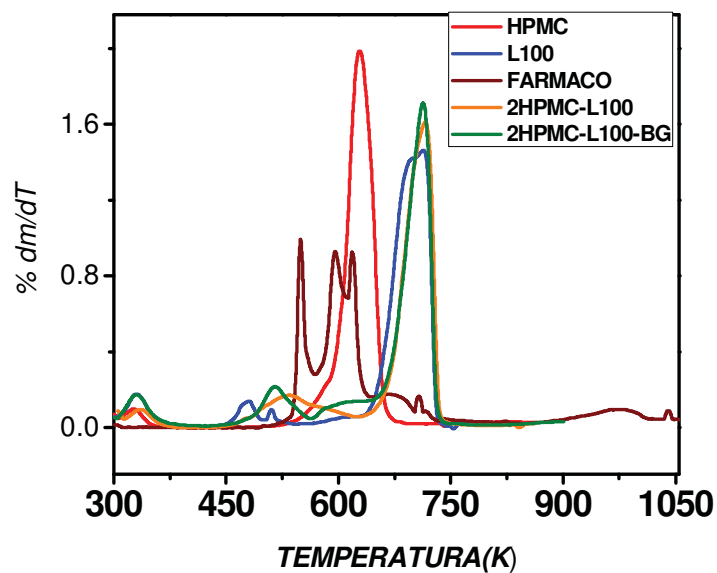


Figura 19. Curva de TGA para o sistema 2%HPMC-L-100 sem e com BG sob agitação mecânica (Mec) e magnética (mag).

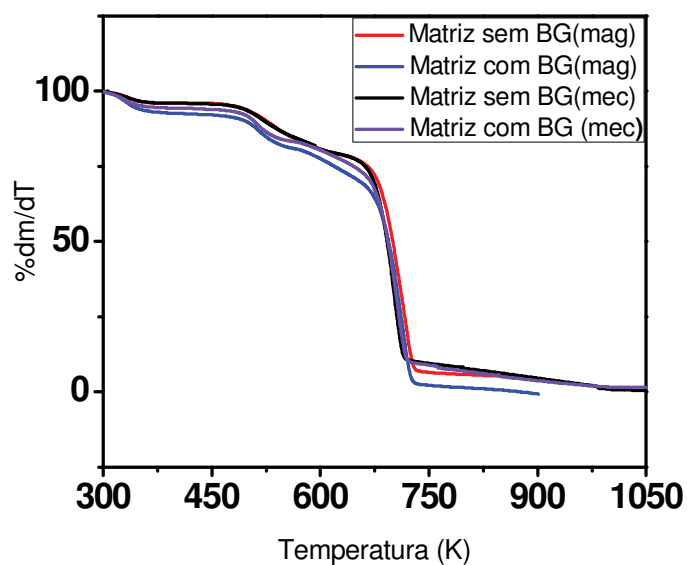
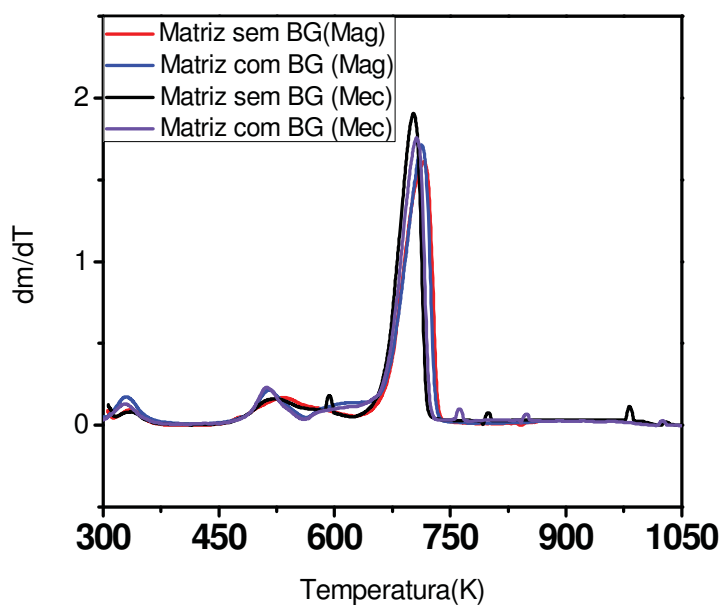


Figura 20. Derivada da curva de TGA para o sistema 2%HPMC-L-100 sem e com BG sob agitação mecânica (Mec) e magnética (Mag)



5.3 Difração de Raios - X

A difração de raio-X é uma técnica de caracterização de materiais utilizada para determinação de quantidades relativas de fase cristalina e amorfa, tamanho e perfeição dos cristais, orientação, ordem e empacotamento, e para investigar arranjos atômicos ou moleculares através de interação com a radiação eletromagnética. A determinação do grau de cristalinidade foi intensamente estudada durante a década de 1960. O método de Ruland⁶ e todos os aperfeiçoamentos posteriores aplicam uma relação simples entre as áreas dos picos cristalinos e o halo amorfo de um difratograma de raios-X.

Os halos de difração observados, indicando que as ligações entre os monômeros fazem com que essa estrutura não tenha um ordenamento cristalino a longas distâncias interatômicas, gerando uma estrutura aleatória comprovada pelo caráter amorfo do difratograma.

No sistema 1%HPMC-0.4-PVP17-L100, apresentado na Figura 21, se observa que o polímero L100 apresenta só um halo de difração.. (Figura. 21(a)), que também é observado na matriz 1%HPMC-0.4%PVP17-L100 (Figura. 21(d)) e na matriz 1%HPMC-0.4%PVP17-L100 com fármaco (Figura. 21(e)). Em contraste com o reportado na Figura 21 para o HPMC, onde se observa dois halos de difração (Figura 21(b)) e PVP17 Figura. 21(c) os quais apresentam características diferentes de difração. Na Figura 21(e) observa-se um pico com menor intensidade em 2θ igual a 20° , correspondente ao pico encontrado no difratograma do fármaco (Figura. 21(f)). A presença do pico de menor intensidade sugere a existência de uma heterogeneidade dos sistemas HPMC-PVP-L100, pois a matriz esta interagindo menos com o fármaco, já que os resultados das análises térmicas confirmam a presença dele na matriz (Figura 11).

A Figura 22 exhibe o sistema 2%HPMC-0,2%PVP17-L100, o qual apresenta um halo de difração similar ao sistema 1%HPMC-0.4%PVP17-L100, devido a que o polímero L100 (Figura. 22(a)) tem uma maior concentração dentro das matrizes, ou seja, 20 %, e, portanto estas mostram comportamentos similares (Figura. 22(d)). O

⁶ RULAND, W. X-ray determination of crystalline and diffuse disorder scattering .Acta Cryst., **14**, p.1180 (1961).

pico em 2θ igual a 20° correspondente ao pico de cristalinidade do BG. (Figura. 22(f)) é observado na matriz polimérica contendo este. (ver Figura. 22 (e)), sugerindo que a matriz interagiu pouco com o fármaco, já que presença deste foi confirmada com análises térmicas.(ver Figura 11)..

A Figura 23 apresenta o sistema 2%HPMC-0.4%PVP17-L100, onde a matriz polimérica sem fármaco exibe um comportamento similar ao do polímero L100 (um halo de difração). (Figura. 23(d)) como nas matrizes anteriores de HPMC-PVP17-L100. A figura (Figura 23(f)).apresenta o padrão de difração do fármaco Bromidrato de Galantamina. A matriz polimérica contendo o fármaco (Figura 23(e)), exibe um pico de maior intensidade e alguns picos menos intensos bastante próximos às posições 2θ dos picos do fármaco puro. Observa-se também a presença do fármaco na matriz mediante a análise térmica (figura11),portanto, conclui-se que o fármaco se encontra na superfície e de forma não homogênea. Portanto é possível afirmar que esta matriz apresenta menor interação com o fármaco, em relação às matrizes poliméricas apresentadas anteriormente. Isto ocorre devido à diferença de solubilidade que existe entre o polímero PVP17 e HPMC na água, já que o HPMC é mais hidrossolúvel em comparação ao polímero PVP17.

Em conclusão, todas as matrizes contendo o polímero PVP 17 apresentaram picos de cristalinidade do fármaco, descartando assim, a possibilidade de serem empregadas como sistemas de liberação controlada.

Figura 21. Difrátogramas do sistema 1%HPMC-0.4-PVP17 (a) L100 (b) HPMC (c) PVP17, (d) sistema 1%HPMC-0.4-PVP17 sem fármaco e) sistema 1%HPMC-0.4-PVP17 com B.G .(f) Bromidrato de Galantamina

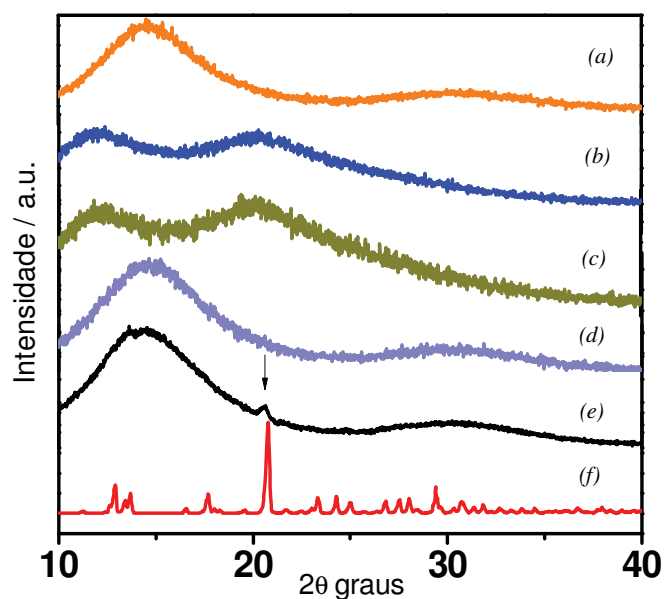


Figura 22. Difrátogramas do sistema 2%HPMC-0.2-PVP17 (a) L100 (b) HPMC (c) PVP17, (d) sistema 2%HPMC-0.2-PVP17 sem fármaco (e) do sistema 2%HPMC-0.2-PVP17 com B.G. (f) do Bromidrato de Galantamina (BG).

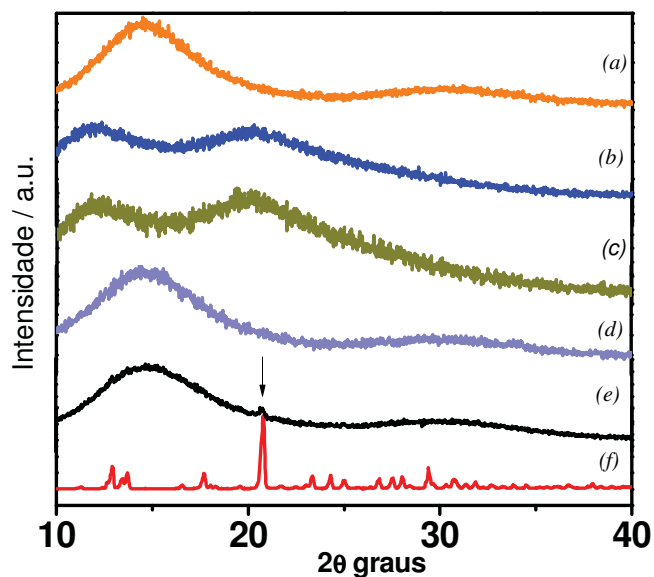
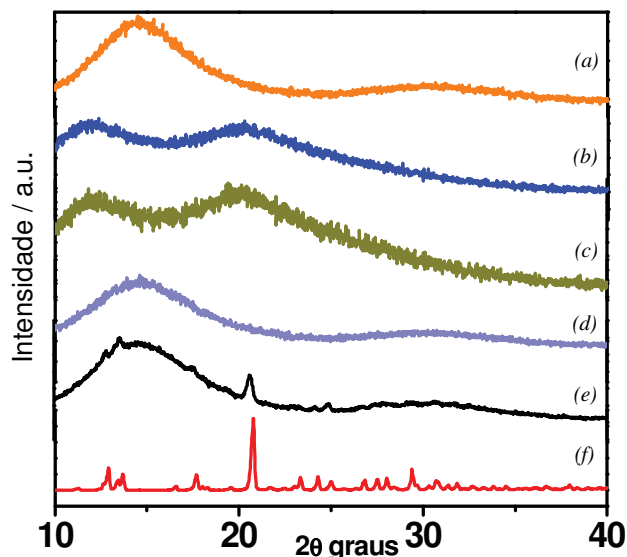


Figura 23. Difratomogramas do sistema 2%HPMC-0.4-PVP17 a) L100 b) HPMC c) PVP17, d) sistema 2%HPMC-0.4-PVP17 sem fármaco e) sistema 2%HPMC-0.4-PVP17 com B.G. (f) do Bromidrato de Galantamina (BG).



Nos difratogramas do sistema 2% HPMC-L100 (Fig. 24), a matriz polimérica sem fármaco expõe um halo de difração encontrado no polímero L100.(Fig. 24(d)). Na Figura 24(e), correspondente à matriz polimérica com BG, observa-se que não há presença de nenhum pico deste. O mesmo acontece com as concentrações de 1%HPMC-0.2% PVP17-L100, 3%HPMC-0.2% PVP17-L100, 3%HPMC-0.4%PVP17-L100,1%HPMC-L100, 3%HPMC-L100 com fármaco. É possível afirmar, baseado nas medidas de análise térmica (Figura 11 Figura 13), que a matriz polimérica esteja contendo o fármaco em seu interior, mas a ausência do pico de cristalinidade do fármaco demonstra que estas matrizes têm maior interação com o fármaco, encapsulando-o de forma mais eficiente.

O sistema de 2%HPMC-L100 (Figura 25) sintetizado sob agitação mecânica, não apresentou diferenças no perfil dos difratogramas quando comparado ao sistema polimérico obtido sob agitação magnética, não observaram-se picos de cristalinidade do fármaco, concluindo-se que houve uma interação eficiente entre a matriz polimérica e o fármaco.

Segundo as análises térmicas e os raios-x , as matriz com proporção de polímero 2%HPMC-L100, são boas alternativas para serem utilizadas em sistemas

carregadores de fármacos, pois além de conterem o fármaco estas apresentam boa interação fármaco- matriz.

Figura 24. Difrátogramas dos polímeros (a) L100, (b) HPMC, (c) Sistemas 2%HPMC-L100 sem fármaco (d) com o fármaco B.G encapsulado (agitação magnética), (e) BG..

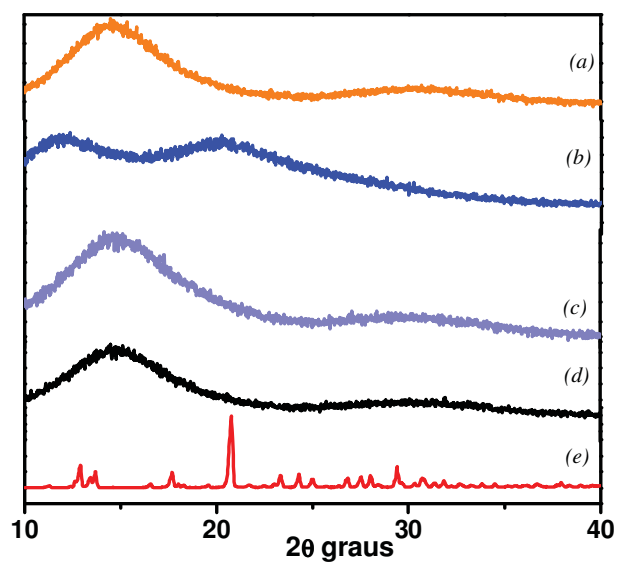
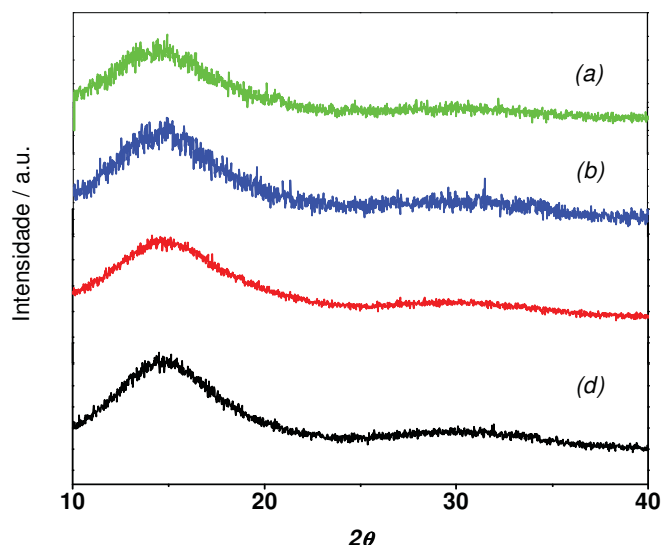


Figura 25 Difratogramas do sistema 2%HPMC-L100 (a) com B.G (agitação mecânica), (b) sem B.G (agitação mecânica), (c) sem B.G (agitação magnética) e (d) com B.G (magnética).



5.4 Espectroscopia na região do Infravermelho médio com transformada de Fourier

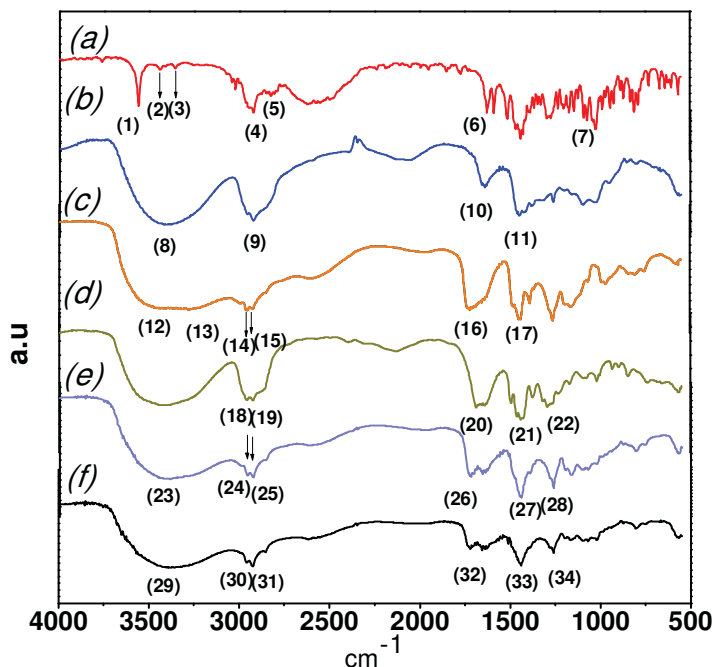
A espectroscopia na região do infravermelho foi escolhida como técnica para a verificação de interações polímero-polímero e polímero-fármaco. Os espectros do fármaco, HPMC e PVP na região do infravermelho foram obtidos a partir de amostras sem qualquer tratamento prévio. As informações mais relevantes para análise foram obtidas na região de 4000 a 1400 cm^{-1} . A Figura. 26 apresenta os espectros dos polímeros puros e das matrizes poliméricas sem e com fármaco. No espectro correspondente ao espectro do fármaco (Figura 26(a)) se observa duas bandas fracas de (2) 3441,75 e (3) 3356,04 cm^{-1} que pertence a bandas de deformação axial de N-H, de uma amina secundária. O deslocamento da absorção poderia ser explicado por interações transanular que ocorre na estrutura. A banda de (1) 3560, 58 cm^{-1} poderia se atribuir a vibrações de deformação axial de O-H livre. A banda de (4) 2922,73 e (5) 2825,85 cm^{-1} pertence à deformação de C-H alifático em (6) 1625,20 cm^{-1} existe uma deformação axial do grupo funcional C-O₂, em (7) 1023,61 cm^{-1} é possível ter a banda de deformação axial C-N.

Na Figura 26(b) é apresentado o espectro do HPMC onde se analisa a banda intensa de (8)3429 cm^{-1} , a qual pode ser atribuída à ligação νOH da forma polimérica. Observa-se uma banda de vibração estiramento assimétrica em (9)2925 cm^{-1} que se atribui a ligação C-H. Em (10) 1625 cm^{-1} a banda $\nu\text{C-O}$ e (11) 1450 cm^{-1} se registra uma banda de deformação angular simétrica no plano de CH_2 (1465 cm^{-1}) mas a ciclização diminui a frequência da vibração de deformação angular simétrica no plano CH_2 . Em 1260 cm^{-1} visualiza-se uma banda de deformação axial assimétrica de C-O-C, com deformação axial simétrica aparecendo entre 1096 e 1023 cm^{-1} , característica dos éteres cíclicos

O espectro da Figura 26(c) pertence ao polímero eudragit L100 que exhibe duas bandas muito próximas em (12) 3396 e (13) 3241 cm^{-1} que se atribui a uma banda de vibração e estiramento própria de νOH livre pertencente a polímeros. Esta forma polimérica apresenta uma banda forte geralmente entre 3300-3380 devido a que estes modos de associação, tanto oxigênio como hidrogênio participam na formação de pontes de hidrogênio. A banda de (14) 2958,64 e (15) 2926,99 cm^{-1} pertence à deformação de C-H alifático. Em (16)1720 cm^{-1} a banda de estiramento $\nu\text{C-O}$ e (17) 1449 cm^{-1} correspondem absorção característica dos alquenos CH_2 .

O espectro do PVP17 se exhibe na Figura. 26(d) onde se fez evidente a presença de uma banda em (18) 3441 cm^{-1} , que pode ser atribuída a uma possível interação transanular entre N-R e C=O. A banda de (19) 2959,71 cm^{-1} (hibridação sp^2), (20) 2924,76 cm^{-1} (hibridação sp^2) correspondente à deformação axial de alceno, está localizada entre 3000-2840 cm^{-1} . A banda de (21) 1686,36 cm^{-1} pertence à vibração do grupo funcional CO, o deslocamento da banda de 1666 cm^{-1} de CO a 1686,36 cm^{-1} é devido a interação transanular entre os grupos funcionais C=O e N-R e impedimento estérico pelo substituinte volumosos. A banda de (22) 1460 cm^{-1} é uma banda característica dos alquenos C=C.

Figura 26. Espectros de infravermelho obtidos para as amostras de (a) Bromidrato de Galantamina(BG), (b) HPMC, (c) L100, (d) PVP17, (e) 2%HPMC-0.4%PVP17-L100, (f) 2%HPMC-0.4%PVP17-L100 + BG.



Analisando-se os espectros da Figura 26 (e) e (f) que correspondem aos dos sistemas de 2%HPMC-0.4-PVP17-L100 sem e com fármaco, respectivamente, pode-se observar que as matrizes poliméricas têm comportamento similar ao espectro do L100, devido ao fato deste polímero estar em maior concentração, bem como apresentar uma sobreposição das bandas largas dos polímeros HPMC, L100 e PVP 17 (Tabela 6). No espectro com matrizes contendo o fármaco, observam-se comportamentos similares, pois não é possível a visualização nítida das bandas do fármaco devido a sobreposição das bandas. Um pequeno deslocamento foi observado para o sistema 2%HPMC-0.4%PVP17-L100, correspondente as bandas número (23), (24) e (25), em relação ao espectro após a encapsulação do fármaco, bandas (29, 30 e 31). A interação entre a matriz polimérica e o fármaco pode ser evidenciada pelo deslocamento das bandas de 1722 e 1652 cm^{-1} (bandas 26) para 1726 e 1649 cm^{-1} (bandas 32), respectivamente. Portanto, os resultados de FTIR sugerem que houve a formação de um interpolímero durante a obtenção das matrizes poliméricas pelo método de coacervação complexa. Na matriz contendo o fármaco apresenta pequenos deslocamentos e mudanças nos perfis das bandas, e os resultados obtidos nas análises térmicas e de raios-x anteriores demonstram que o

fármaco se encontra na matriz e ocorre a interação entre o sistema polimérico e a molécula do fármaco.

Tabela 6 *Bandas observadas no infravermelho.*

BG	HPMC	L100	PVP17	2%HPMC- 0.4%PVP17-L100	2%HPMC-0.4%PVP17- L100+BG
(1)3560, 58					
(2)3441,75	(8)3429	(12)3396	(18)3441		
(3)3356,04		(13)3241		(23)3385	(29)3374
(4)2922,73	(9)2925	(14)2958,64	(19)2959,71	(24)2957	(30)2958
(5)2825,85	2058	(15)2926,99	(20)2924,76	(25)2926	(31)2925
(6)1625,20,	(10)1625	(16)1720	(21)1686,36	(26)1722 e 1652	(32)1726 e 1649
	(11)1450	(17)1449	(22)1460	(27)1439	(33)1439
(7)1203,61	1023		1376	(28)1261	(34)1261

Com relação ao sistema 2%HPMC-L100, apresentado na Figura 27, se analisa um comportamento similar, onde não é possível uma diferença significativa entre as matrizes com fármaco e sem, devido a presença de grupos funcionais similares entre eles e sobreposição das bandas, mas é possível perceber um pequeno deslocamento entre as bandas (23), (24), (25), evidenciando a presença do fármaco na matriz. (Tabela 7). A região do espectro correspondente ao deslocamento das bandas 26 (1733 e 1648 cm^{-1}) para 32 (1740 e 1652 cm^{-1}), indicou a interação do fármaco com as matrizes poliméricas do tipo 2%HPMC-L100, já que as técnicas anteriores (análises térmicas e de raios-x) confirmam a presença do fármaco na matriz., além disso as mudanças nos perfis das bandas nos espectros das matrizes poliméricas sem e com fármaco encapsulado, indicou a formação de interpolímeros.

Figura 27 Espectros de infravermelho obtidos para as amostras de 2%HPMC-L100.(a) Bromidrato de Galantamina(BG),(b) HPMC,(c)L100, (d) PVP17,(e)2%HPM -L100,(f) 2%HPMC -L100 +BG.

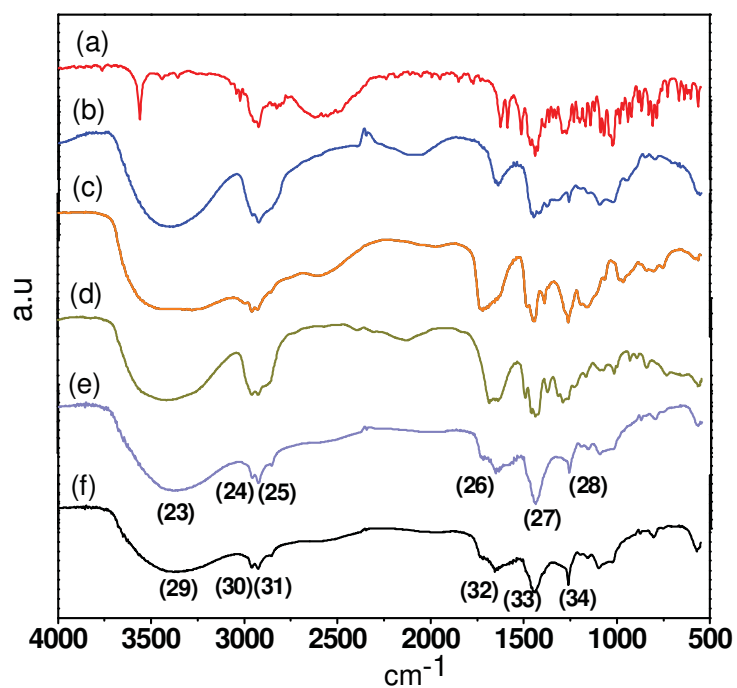


Tabela 7. Bandas observadas no infravermelho para o sistema 2%HPMC-L100

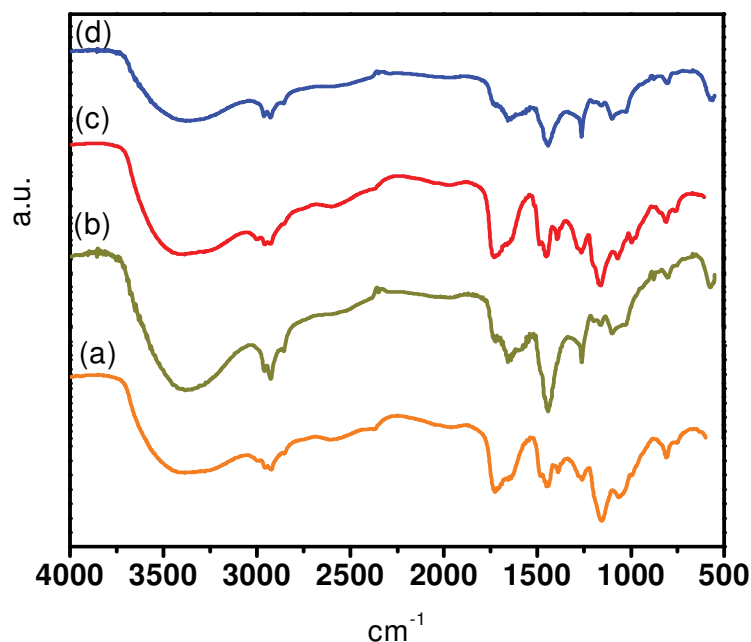
<i>BG</i>	<i>HPMC</i>	<i>L100</i>	<i>PVP17</i>	<i>2%HPMC - L100</i>	<i>2%HPMC - L100+BG</i>
(1)3560, 58					
(2)3441,75	(8)3429	(12)3396	(18)3441	(23)3395	(29)3356
(3)3356,04		(13)3241	(19)2959,71	(24)2959	(30)2960
		(14)2958,64			
(4)2922,73	(9)2925	(15)2926,99	(20)2924,76	(25)2925	(31)2926
(5)2825,85	2058				
(6)1625,20	(10)1625	(16)1720	(21)1686,36	(26)1731 1648	e (32)1740 1653 e
	(11)1450	(17)1449	(22)1460	(27)1431	(33)1439
(7)1203,61	1023		1376	(28)1260	(34)1261

A figura 28 apresenta-se as diferenças entre os sistemas sob agitação magnética e mecânica., estes sistemas exibem mudanças nas bandas localizadas na região de 2900 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} das matrizes de 2%HPMC-L100 com e sem fármaco.

A formação de interpolímeros é observada em ambos sistemas pelas mudanças nos perfis das bandas anteriormente mencionadas, já que a incorporação

do fármaco dentro das matrizes foram confirmadas com as análises térmicas e de raios-x.

Figura 28. Espectros de infravermelho obtidos para o sistema 2%HPMC-L100 (a) sem BG (agitação mecânica), (b) sem BG (agitação magnética), (c) com BG (agitação mecânica), (d) com BG (agitação magnética).



5.5 Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução

Mediante a técnica de microscopia eletrônica se fez o estudo da morfologia dos polímeros puros e os sistemas de 2%HPMC-0.4-PVP17-L100 e 2%HPMC-L100 em presença e ausência do fármaco.

O polímero HPMC exibe uma morfologia heterogênea composta de formas similares em agulhas e placas características dos compostos derivados da celulose, ver Figuras 29 e 30.

Figura 29. Micrografias do polímero HPMC

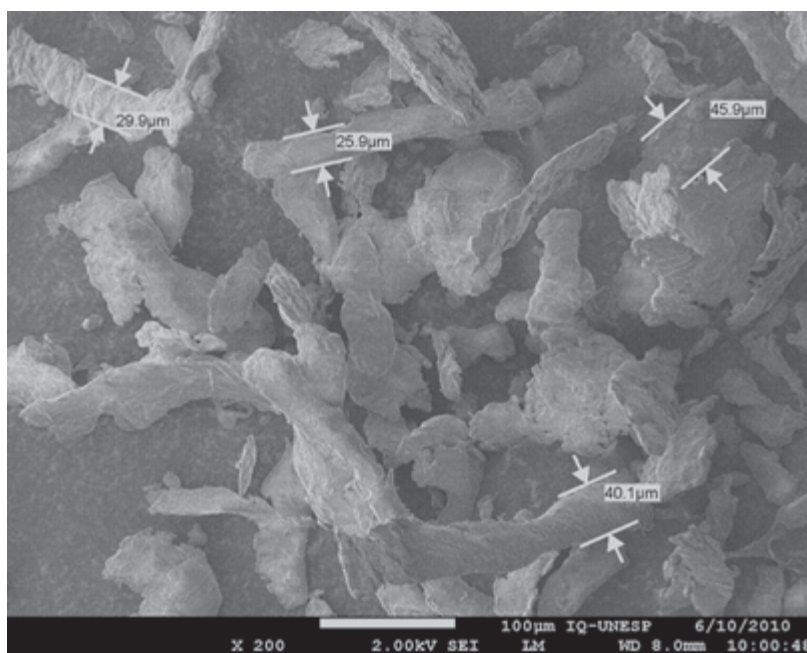


Figura 30. Fotomicrografias do polímero HPMC

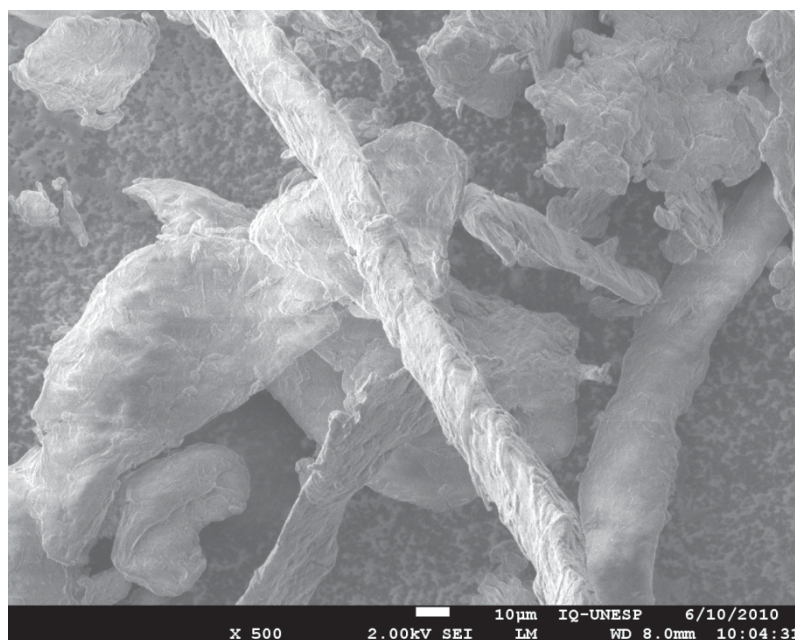


Figura 31. Fotomicrografias do polímero L100

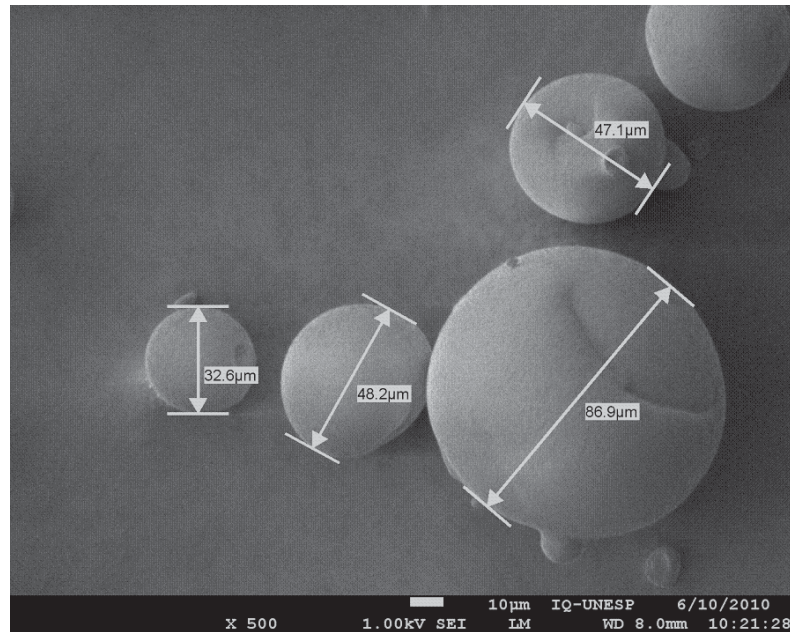
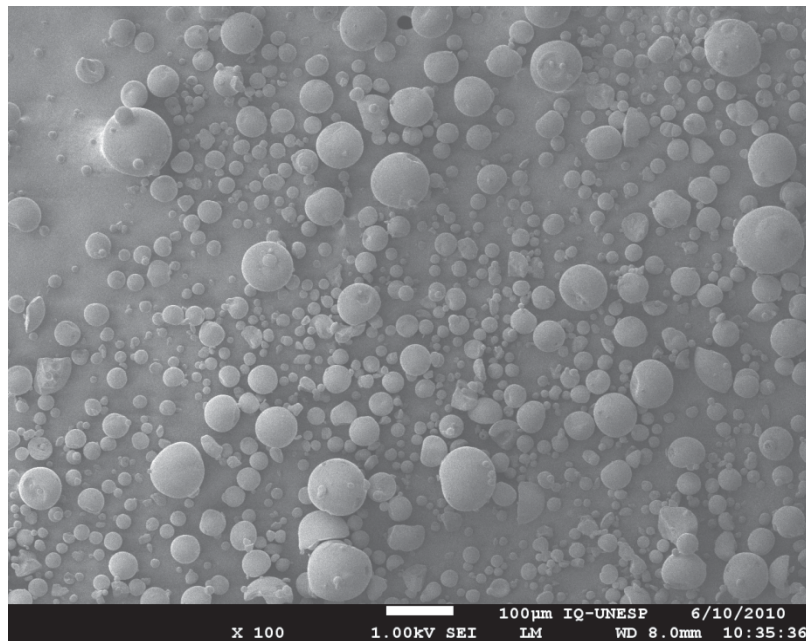


Figura 32. Fotomicrografias do polímero L100



A morfologia do polímero L100 exibida na Figuras. 31 e 32 apresentam uma morfologia esférica homogênea.

Nas Figuras 33, 34, pode-se visualizar a forma esférica do polímero PVP 17, os pequenos orifícios podem ser atribuídos ao processo de *spray-dry* a que são submetidos alguns polímeros durante sua síntese.

Figura 33. Fotomicrografias do polímero PVP 17.

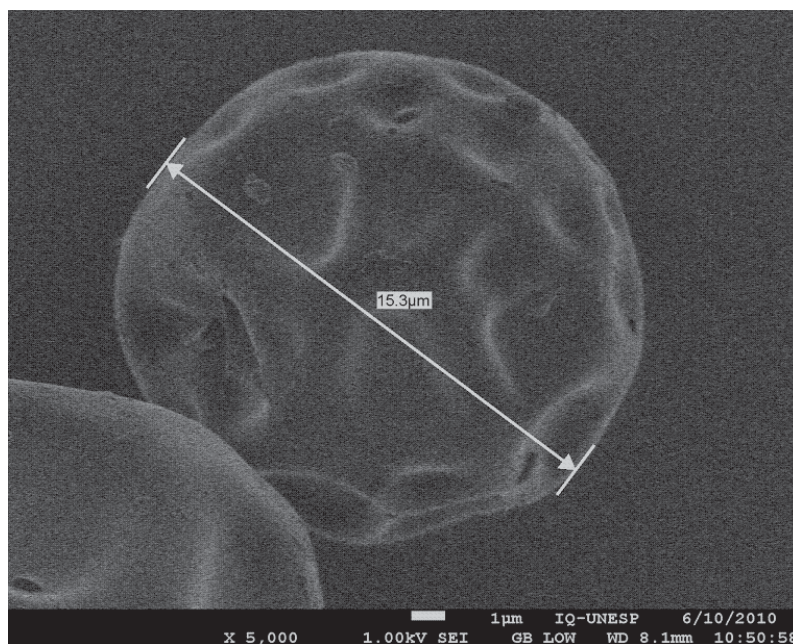
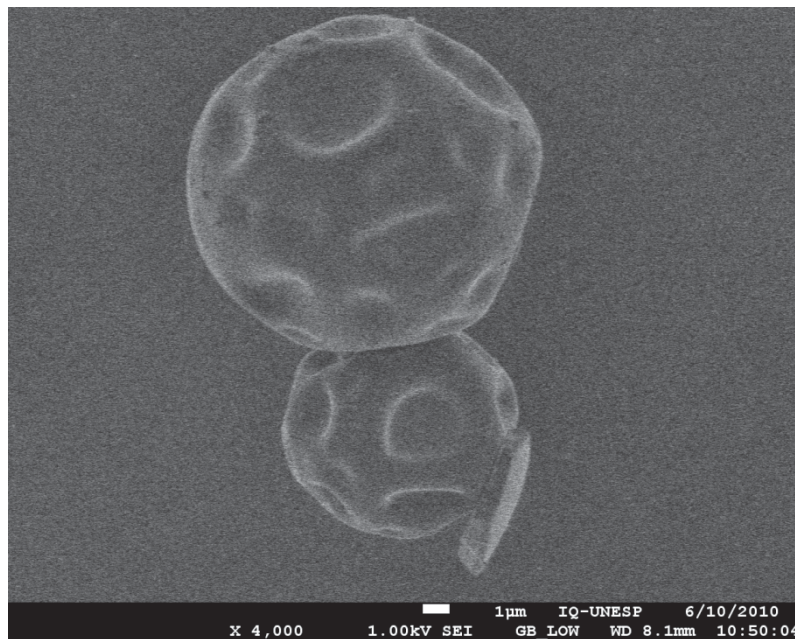


Figura 34 Fotomicrografias do polímero PVP 17.



Nas Figuras. 35 e 36 apresentam-se as micrografias do fármaco Bromidrato de Galantamina (BG), o qual exibe uma morfologia heterogênea.

Figura 35 .Fotomicrográfias do fármaco Bromidrato de Galantamina (GB).

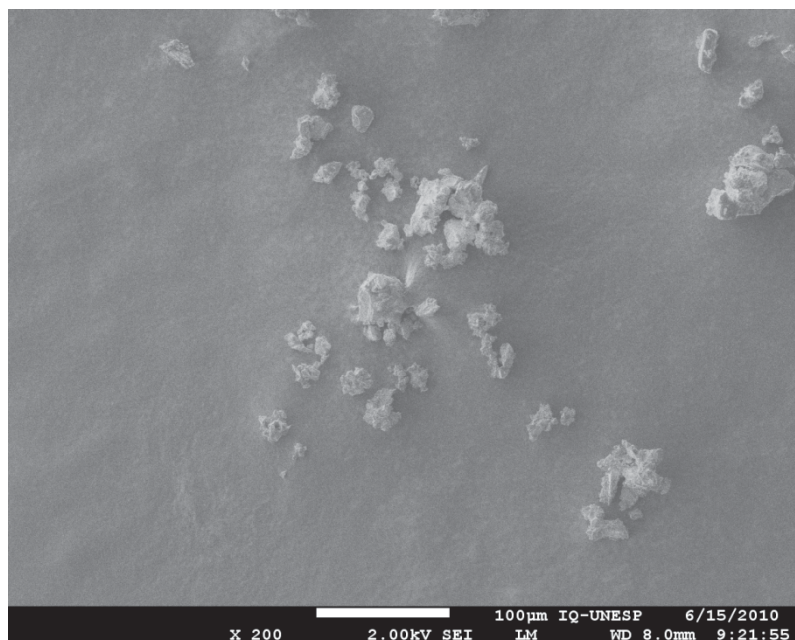


Figura 36. .Fotomicrográfia do fármaco Bromidrato de Galantamina (GB).

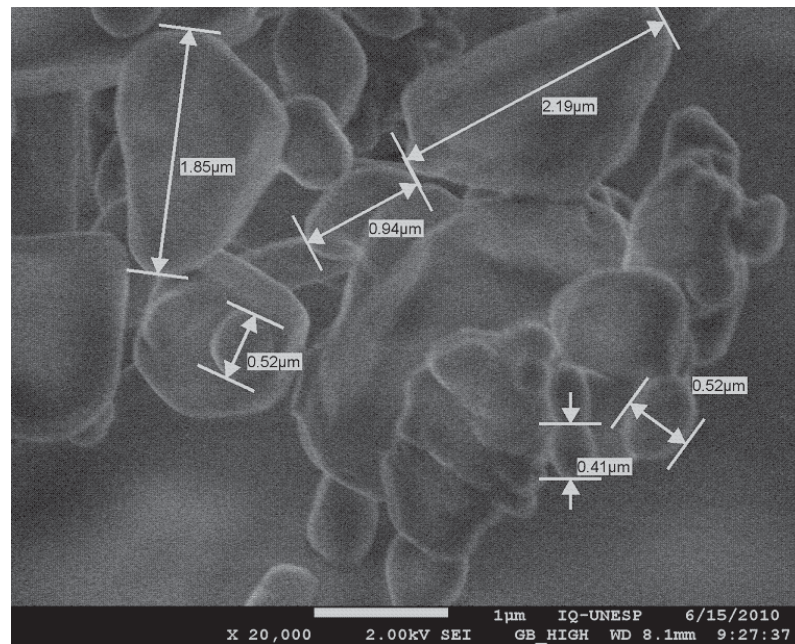


Figura 37. Fotomicrográfia 1%HPMC-0.4-PVP17-L100 sem BG

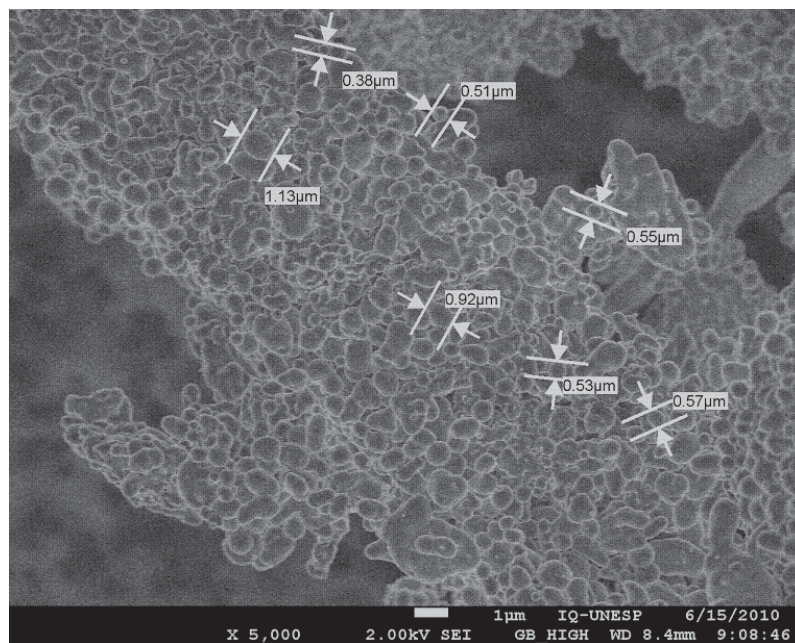
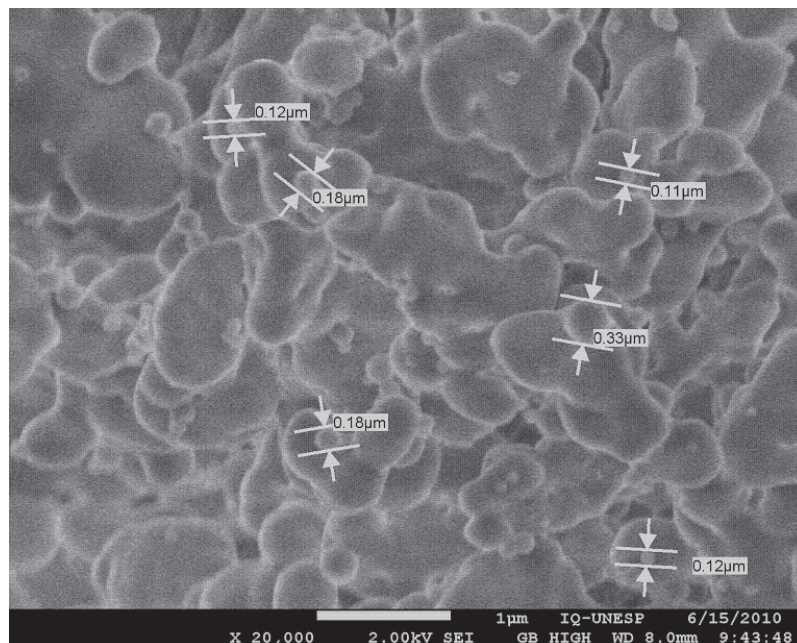


Figura 38. Fotomicrografia do sistema 1%HPMC-0.4-PVP17-L100 com BG



No sistema 1%HPMC-04-PVP17 apresentado na Figura 37 observa-se uma morfologia com partículas esféricas agregadas (possivelmente PVP ou L-100) a ramificações de HPMC. A falta de baixa homogeneidade exibida anteriormente com a técnica de raios-X pode ser causada pela diferença de solubilidade entre o HPMC e PVP17. O HPMC é muito solúvel em água em comparação ao PVP 17. Desta forma, ao realizar a coacervação estes se separam em presença do polímero L-100, que este dissolvido em álcool, e o PVP que possui uma característica hidrofóbica. Desta forma, tem-se a produção de estruturas de duas fases distintas heterogêneas atribuídas ao HPMC e esferas que pertencente ao PVP17 e L100.

No caso da Figura. 38, o sistema com fármaco, exhibe características similares ao observado para o sistema 1%HPMC-04-PVP17-L100, pois apresenta heterogeneidade de agulhas e esferas. Além da pouca interação fármaco-matriz observado nos análises de raios-x.

Figura 39. Fotomicrografia do sistema 2%HPMC-0.4%PVP-L100 sem BG

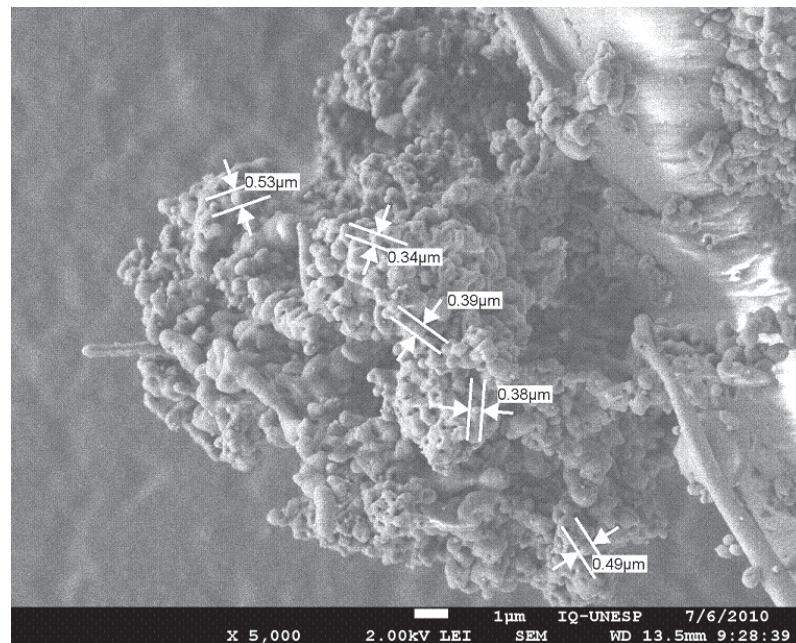


Figura 40. Fotomicrografia do sistema 2%HPMC-0.4%PVP-L100 sem BG

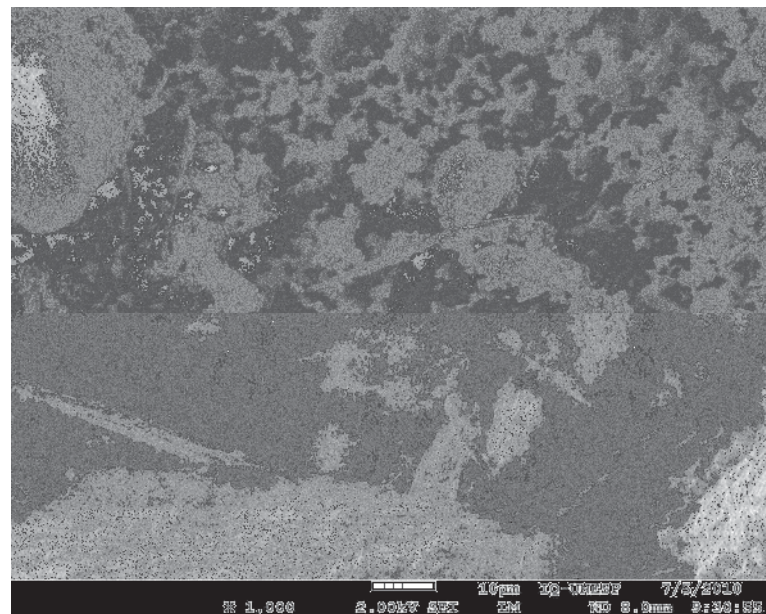


Figura 41. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-0.4%PVP-L100 com Bromidrato de Galantamina (BG).

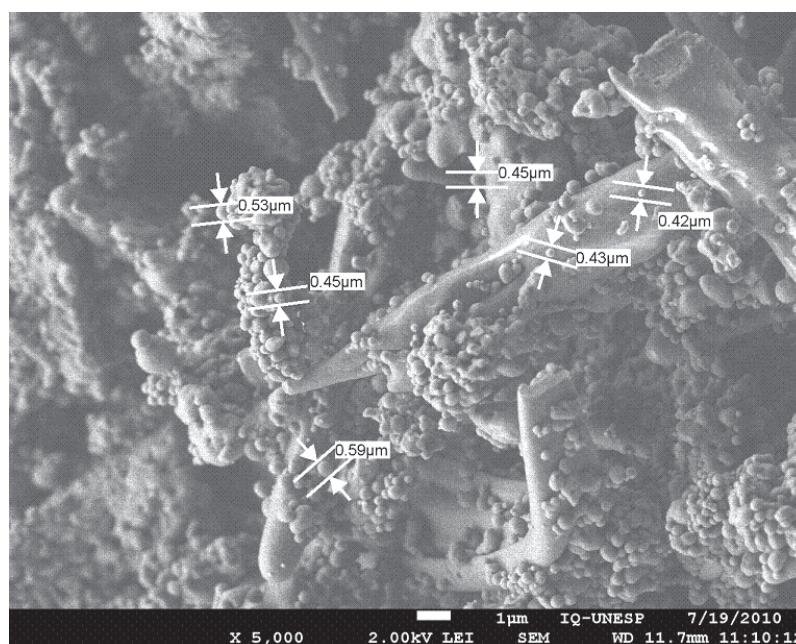
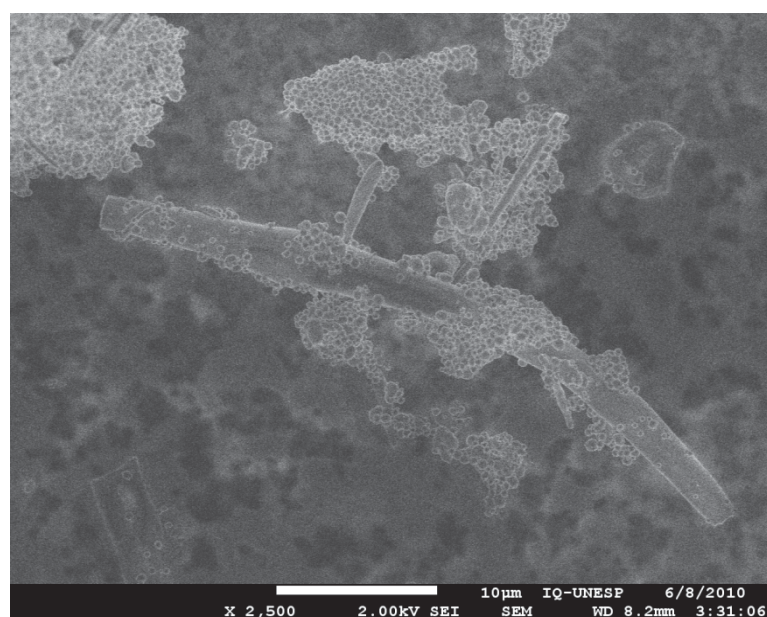


Figura 42. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-0.4%PVP-L100 com Bromidrato de Galantamina (BG).



Para o Sistema 2%HPMC-0.4 PVP apresentado na figura 39, 40, uma morfologia heterogênea e observada, além de tamanhos de partículas muito pequenos chegando a escala nano, pois tem menos de 1µm. Os sistemas com fármaco destas concentrações exibidos na figuras 41 e 42 posem também morfologia heterogênea, onde se aprecia a estrutura dos compostos derivados de

celulose e partículas esféricas correspondentes ao PVP e fármaco. Esta morfologia confirma a pouca interação fármaco- matriz observada nos análises de raios-x.

Para o sistema 2%HPMC-L100 sob agitação magnética se observa a formação de partículas esféricas homogêneas como se apresentou nos difratogramas de raios-X, o que faz dessa matriz uma boa opção para ser usada no processo de encapsulação. (Figuras. 43 e 44).

Figura 43. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 (agitação magnética)

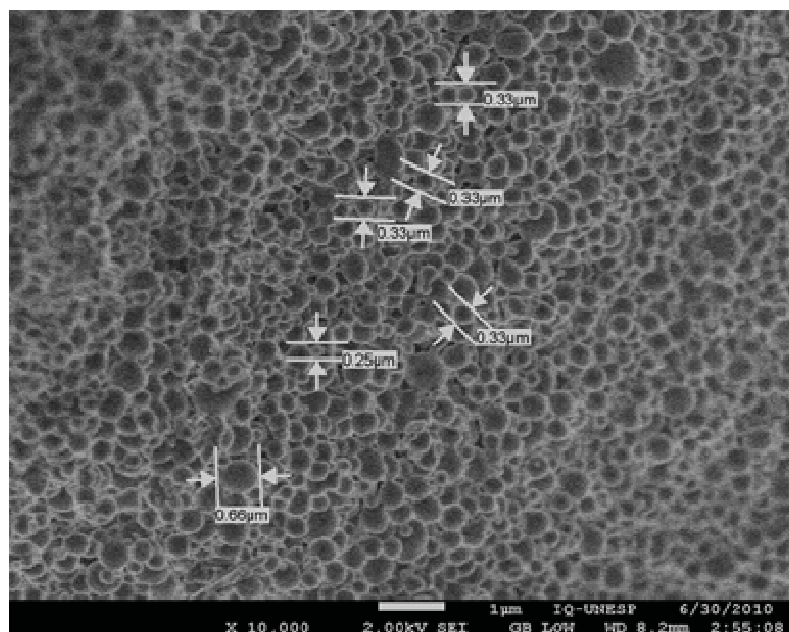
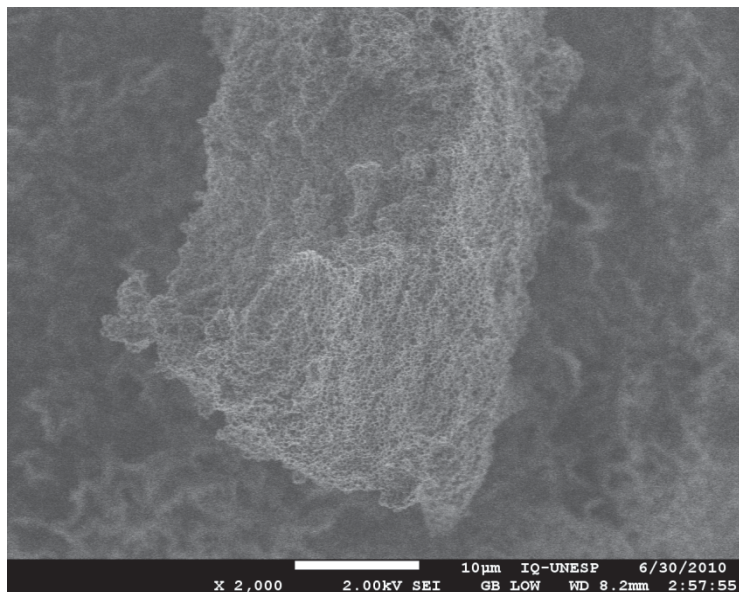


Figura 44. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 (agitação magnética)



No caso do sistema sintetizado sob agitação magnética contendo o fármaco (Figuras. 45, 46,47) é possível observar que há aglomerados com partículas poliméricas. Porém, parte dessas partículas se funde produzindo a formação de uma morfologia homogênea de pescoço entre elas. As análises de raios-x confirmam a homogeneidade e a boa interação fármaco-matriz provando que esta matriz é uma opção para ser utilizada em sistemas de liberação de fármacos.

Figura 45. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 (agitação magnética) com BG

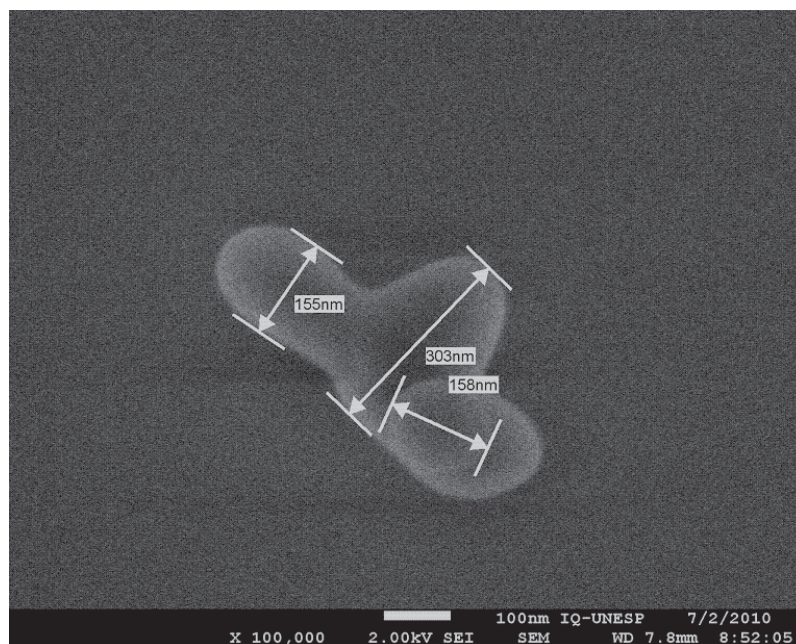


Figura 46. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 (agitação magnética) com BG

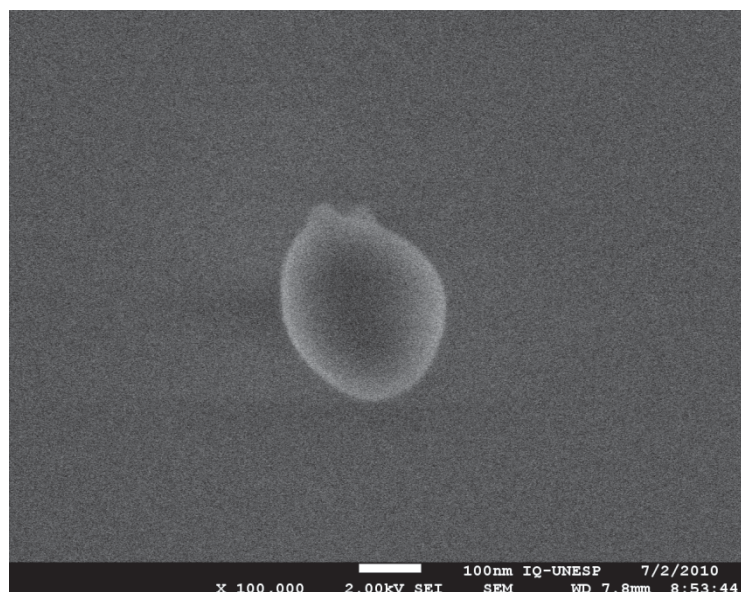


Figura 47. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 (agitação magnética) com BG

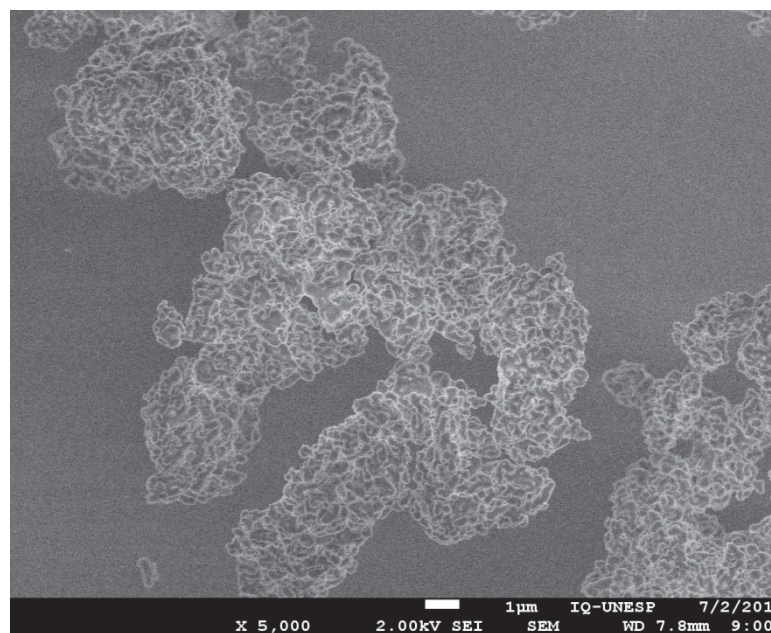


Figura 48. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 sem BG (agitação mecânica)

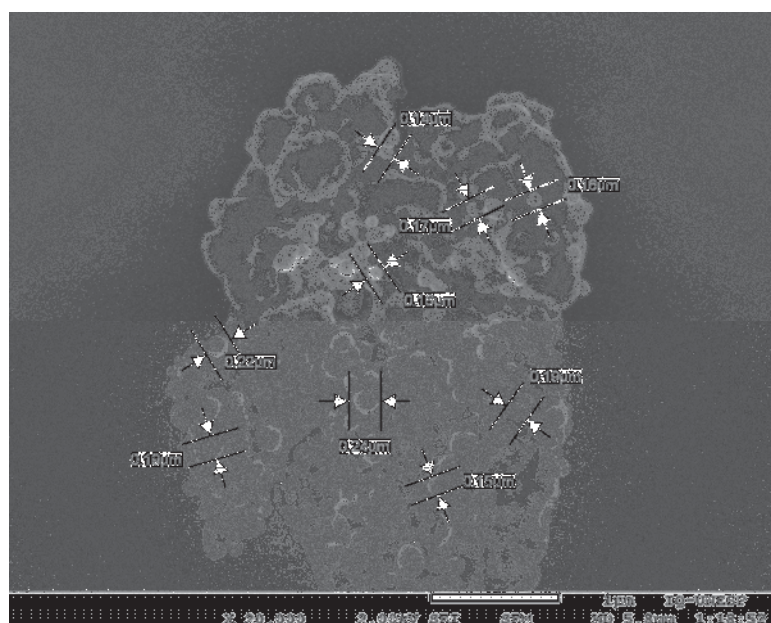
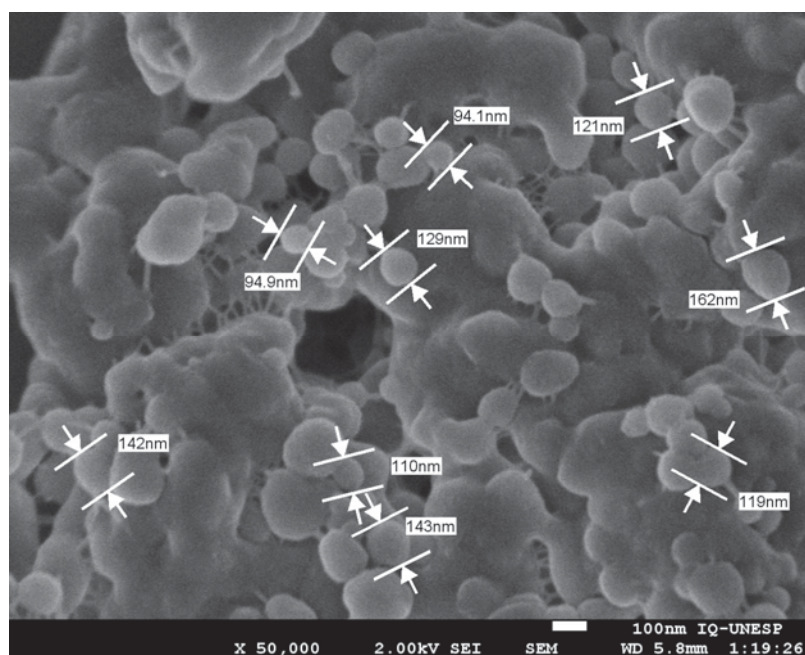


Figura 49. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 sem BG (agitação mecânica)



As fotomicrografias para as matrizes de 2%HPMC-L100 sob agitação mecânica mostraram tamanho de partícula menor em comparação às matrizes sob agitação magnética, além disso, exibe uma morfologia homogênea que é confirmada pelas análises de raios-x. Como se observa na figuras 48 e 49 se apresenta aglomeração das nanopartículas.

Figura 50. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 com BG (agitação mecânica)

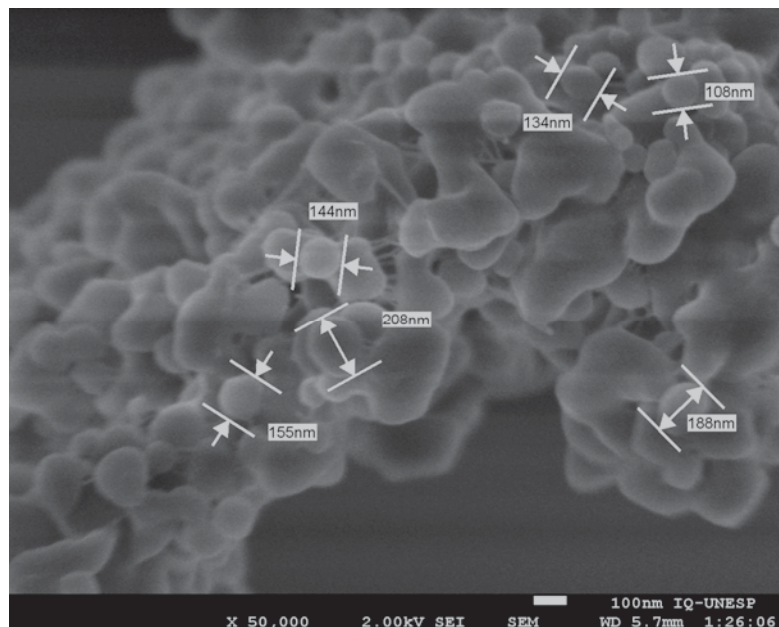
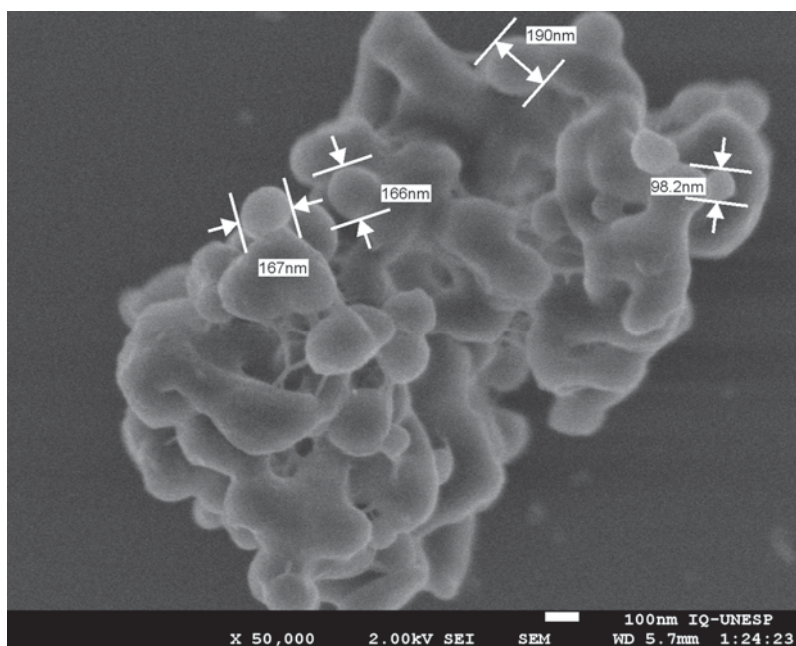


Figura 51. Fotomicrografias do sistema 2%HPMC-L100 com BG (agitação mecânica)

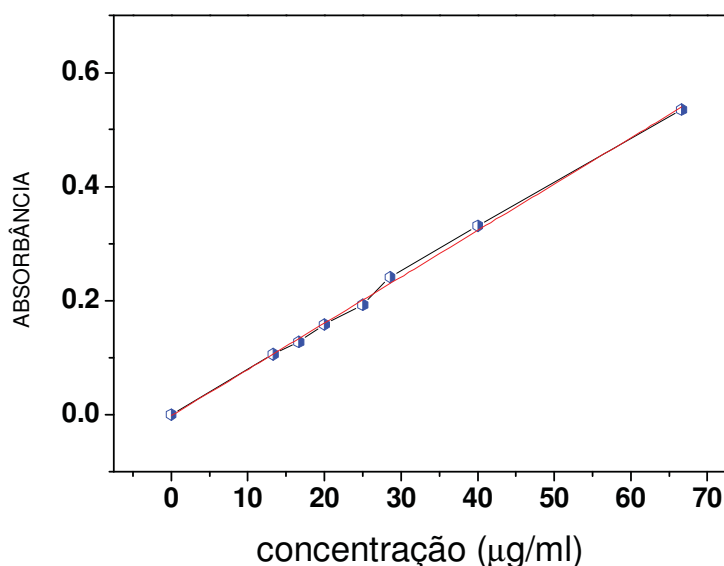


As fotomicrografias (ver Figuras.50 e 51) das matrizes contendo o fármaco tem tamanho de partículas menores e morfologia homogênea observada nas análises de raios-x.. O sistema mostra aglomeração das nanopartículas.

5.6 PERFIL DE DISSOLUÇÃO

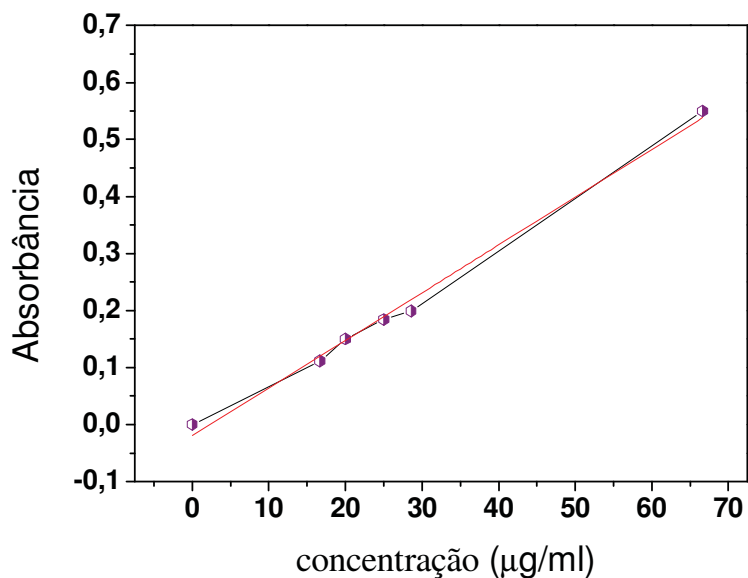
Nas análises realizadas em solução a pH 6.8 o bromidrato de Galantamina apresentou uma absorção em 288 nm. A regressão linear forneceu a equação da reta: $y = 0,00812x - 0,00169$ e coeficiente de correlação $r^2 = 0,9979$ (ver Figura 52).

Figura 52. Curva de analítica no valor de pH 6.8



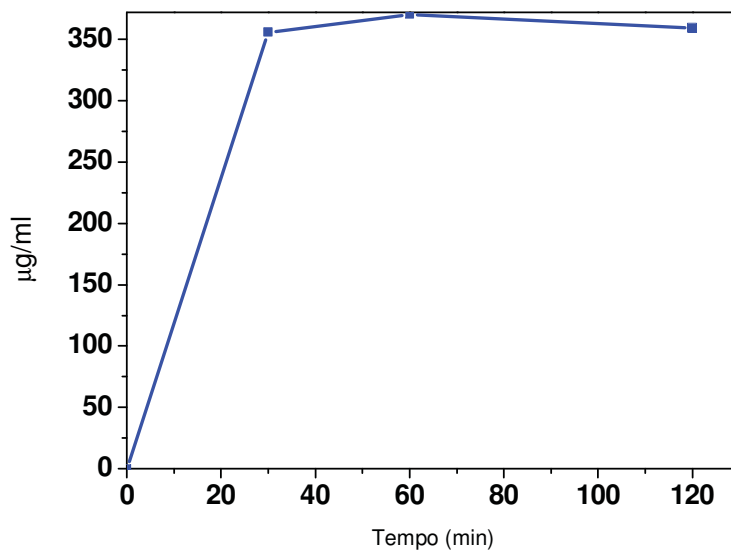
Em meio ácido com valor de pH 2.0 , foi possível observar uma absorção para o fármaco em 288 nm, A regressão linear forneceu a equação da reta: $y = 0,00836x - 0,01947$ e coeficiente de correlação de $R^2: 0,99256$

Figura 53 Curva de analítica em valor de pH 2.0



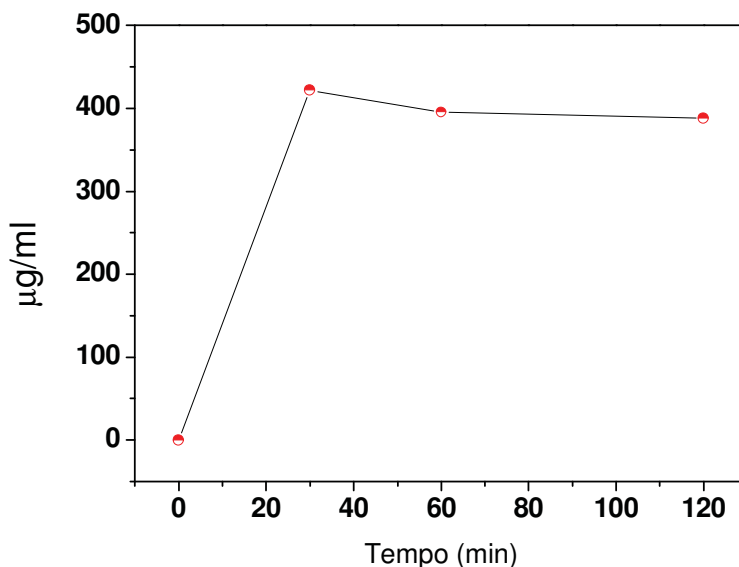
A Figura 54 ilustra o perfil de liberação do fármaco livre em meio com pH 6,8. Observa-se uma rápida solubilidade, atingindo a concentração máxima em 30 min.

Figura 54. Fármaco livre em meio com pH 6.8



O bromidrato de galantamina mostrou uma boa solubilidade em meio ácido alcançando rapidamente uma concentração máxima onde minutos depois chega a uma estabilização, como exhibe a figura 55.

Figura 55. Curva do fármaco livre em meio ácido



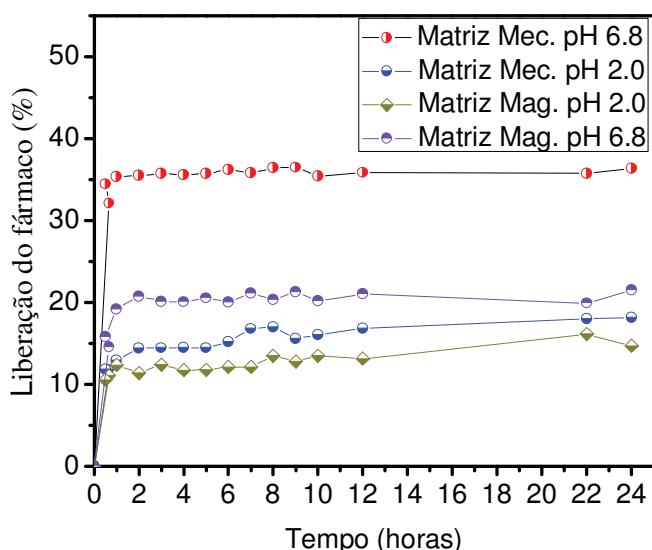
A matriz sob agitação mecânica ao ser dissolvida em meio com pH 6.8 e agitada mecanicamente entre 18000 e 20500 r.p.m, com objetivo de romper a matriz (MIWA, V. H, 2009) e o fármaco é extraído totalmente, atingindo uma concentração estimada dentro da matriz de aproximadamente 3544,78 µg/ml , enquanto a matriz magnética obteve uma concentração estimada de 3124,7475 µg/ml, sendo a teórica de 6600 µg/ml. A eficiência estimada de encapsulação para a matriz mecânica é de 53.70 % e de 47,34 % para a matriz magnética.

Na figura 56 observa-se o perfil de liberação do BG em meio ácido e com pH 6.8 para a matriz de 2%HPMC-L-100 sintetizada sob agitação mecânica e magnética. A matriz de 2%HPMC-L100 sintetizada sob agitação mecânica em meio com pH 6.8 libera um porcentagem maior (aproximadamente 35%) em comparação com a matriz com agitação magnética (aproximadamente 20%), no entanto nessas condições de preparo ocorre uma redução na oscilação das concentrações, sugerindo que essa condição reacional apresenta características mais favoráveis para um sistema de liberação controlada. Além disso, no meio ácido, a matriz de 2%HPMC-L100 sob a agitação mecânica apresenta maior porcentagem (aproximadamente 15%) do fármaco liberado em comparação a submetida à agitação magnética (aproximadamente 12%). O cólon é colonizado por um elevado número de bactérias que lhe conferem uma capacidade muito intensa de

metabolização de diversos compostos endógenos e exógenos, é por esse motivo que os sistemas gastro resistentes são uma boa alternativa na administração dos fármacos (FREIRE. A. C , 2006).

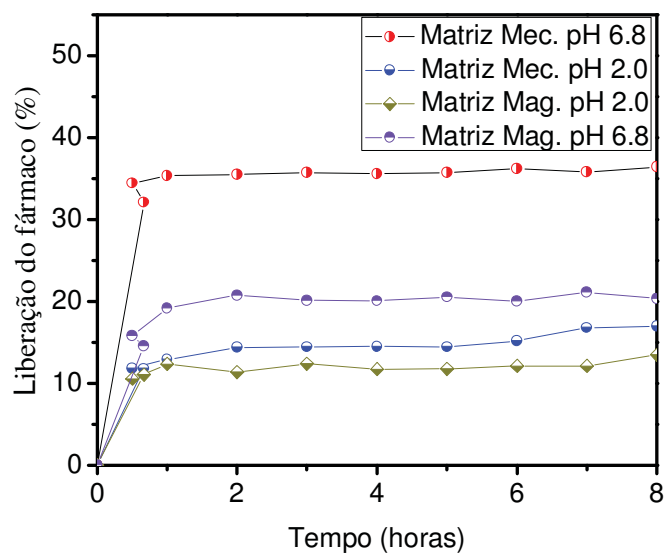
Além disso, as duas matrizes exibiram maior porcentagem de bromidrato de galantamina liberado no meio tampão que no meio ácido, o que era esperado devido ao polímero Eudragit L-100 (L-100) usado na síntese da matriz, o mesmo apresenta características gastro-resistentes e é usado na liberação no meio básico(PEREIRA, R. et al., 2010).

Figura 56. Perfil de dissolução da matriz 2%HPMC-L100



A Figura 57, apresenta a região onde existe uma liberação imediata que possivelmente é o fármaco localizado na superfície da matriz, tempo depois a liberação é controlada. Observe-se que as fotomicrografias (ver Figura 51) para a matriz sintetizada sob agitação mecânica exibem um tamanho menor de partícula em comparação a matriz sob agitação magnética, O perfil de liberação para a matriz sob agitação mecânica exibe maior porcentagem de fármaco liberado, devido ao menor tamanho da partícula e conseqüentemente maior área superficial.

Figura 57 Ampliação do gráfico de dissolução



6 CONCLUSÕES

- As análises térmicas evidenciaram a presença do fármaco no sistema de matrizes, fato corroborado pela observação de mudanças significativas tanto no formato de pico de degradação como na energia do sistema, indicando interação fármaco-matriz.
- Nos espectros de FTIR foram observados deslocamentos e mudanças nos perfis das bandas dos sistemas com fármaco e a formação de interpolímeros.
- As matrizes contendo PVP17 apresentaram nas análises de raios-X e SEM-FEG pouca interação fármaco-polímero e uma morfologia heterogênea, sendo estas não apropriadas para um sistema de liberação de fármacos.
- O sistema de 2%HPMC-L100, devido a sua morfologia homogênea e boa interação fármaco-polímero, exibida mediante a técnica de microscopia eletrônica de varredura e difração por raios-X, pode ser utilizado como sistema de encapsulamento de fármacos.
- As duas matrizes (agitação magnética e mecânica) com proporções de 2%HPMC-L100 exibiram maior porcentagem de bromidrato de galantamina liberado no meio com pH 6,8 que no meio ácido.
- As análises térmicas e de raios-x não evidenciaram diferenças entre as matrizes sintetizadas sob agitação mecânica e magnética.
- A matriz sintetizada sob agitação mecânica exibe um tamanho menor de partícula em comparação a matriz sob agitação magnética. O perfil de liberação para a matriz sob agitação mecânica exibe maior porcentagem de fármaco liberado, especialmente em meio com pH 6.8.
- A matriz sintetizada que sofreu a agitação mecânica, devido a quantidade liberada de fármaco no pH 6,8 provou ser melhor do que a matriz que sofreu agitação magnética e por isso pode ser utilizada de forma mais eficiente como sistema de liberação de fármacos no colón.

7 REFERÊNCIAS

AGUIAR, G. et al. Avaliação biofarmacotécnica *in vitro* de formas farmacêuticas sólidas contendo doxiciclina. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 451-548, 2005.

AZEVEDO, M. de. **Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos**. 2002, Monografia (Avaliação do curso Tópicos Especiais em Química Inorgânica IV - Introdução à Nanotecnologia: Um Enfoque Químico) - Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2002.

AZEVEDO, M. et al. Coexistence of liquid phases in the sodium polyphosphate-chromium nitrate-water system. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 248, n. 1, p. 185-193, 2002.

BAJPAI, A. K. et al. Responsive polymers in controlled drug delivery. **Progress in Polymer Science**, v. 33, n. 11, p. 1088-1118, 2008.

BE-LONG CORPORATION, **Galantamine hydrobromide MSDS**. Disponível em: < <http://www.galantamine-hydrobromide.com/upfiles/file/galantamine-hydrobromide-msds.pdf> > Acesso em: 30 ago. 2011.

BRAMBILLA, D. et al. Nanotechnologies for Alzheimer's disease: diagnosis, therapy, and safety issues. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, 2011. In Press.

COSTA, P.; LOBO, S. Formas farmacêuticas de libertação modificada. **Revista Portuguesa de Farmacia**, v. 41, n. 2, p. 181-190, 1999.

CRESPO, G. R. **Preparación y evaluación de sistemas polimericos biocompatibles portadores de Triflusal**. 2002. 100 f. Tese (Doutorado em Farmacia) - Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2002.

DE LYRA, M. A. M. et al. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, p. 784-793, 2007.

DONG, W.; BODMEIER, R. Encapsulation of lipophilic drugs within enteric microparticles by a novel coacervation method. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 326, n. 1-2, p. 128-138, 2006.

EL-ARINI, S. K.; LEUENBERGER, H. Dissolution properties of praziquantel-PVP systems. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 73, n. 2, p. 89-94, 1998.

EMPRESA BRASILEIRA DE FARMACIA. **HPMC-Hidroxipropilcelulose**.

Disponível em:

<http://www.embrafarma.com.br/v2/admin/_lib/file/doc/smcms/produtos/arquivo/HPMC.pdf>. Acesso em: 31 maio 2011.

EVANGELISTA, R. C. **Sistemas de liberação controlada de fármacos**. 2006. 345 f. Tese (Livre-Docência em Farmácia)-Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

FREIRE, A. C. et al. Liberação específica de fármacos no cólon por via oral.II-Tipos de sistemas utilizados. **Revista Brasileira de Ciências farmacêuticas**. v. 42, n. 3, p. 337-355, 2006.

GIANNOLA, L. et al. New prospectives in the delivery of galantamine for elderly patients using the intelliDrug intraoral device: *in vivo* animal studies. **Current Pharmaceutical Desing**, v. 16, n. 6, p. 653-659, 2010.

GONÇALVES, H. L. **Avaliação dos resultados das análises de formas farmacêuticas sólidas orais no ensaio de dissolução**. 2009. 40 f. (Especialização em Controle da Qualidade de Produtos, Ambientes e Serviços Vinculados à Vigilância Sanitária) - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.

GONZÁLEZ, B. et al. Evaluación de la conveniencia del cambio de vía de administración de rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer. **Neurología**, v. 26, n. 5, p. 262-271, 2011.

HENG, P. W. S. et al. Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets. **Journal of Controlled Release**, v. 76, n. 1-2, p. 39-49, 2001.

HENKE, C. J.; BURCHMORE, M. J. The economic impact of tacrine in the treatment of Alzheimer's disease. **Clinical Therapeutics**, v. 19, n. 2, p. 330-345, 1997.

HING, P. V. Jr.; KIMKO, H.; BRASHEAR, H. R.; ZHAO, Q. Pharmacokinetic simulation for switching from galantamine immediate-release to extended-release formulation. **Current Medical Research & Opinion**, v. 21, n. 4, p. 483-488, 2005.

JAGADEESH, T. R.; BALA RAMESHA, C. Development of a novel oral multiparticulate drug delivery system of galantamine hydrobromide. **Journal of Pharmacy Research**, v. 4, n. 1, p. 77-79, 2011.

JOSHI, S. A.; CHAVHAN, S. S.; SAWANT, K. K. Rivastigmine-loaded PLGA and PBCA nanoparticles: preparation, optimization, characterization, *in vitro* and pharmacodynamic studies. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 76, n. 2, p. 189-199, 2010.

KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, E.; BIKIARIS, D. Application of PVP/HPMC miscible blends with enhanced mucoadhesive properties for adjusting drug release in predictable pulsatile chronotherapeutics. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 64, n. 1, p. 115-126, 2006.

LANGER, R. S.; PEPPAS, N. A. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. **Biomaterials**, v. 2, n. 4, p. 201-214, 1981.

LAZKO, J.; POPINEAU, Y.; LEGRAND, J. Soy glycinin microcapsules by simple coacervation method. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 37, n. 1-2, p. 1-8, 2004.

LEONARD, A. K. et al. Development of a novel high-concentration galantamine formulation suitable for intranasal delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 94, n. 8, p. 1736-1746, 2005.

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

LINDENMAYER, J. P.; KHAN, A. Galantamine augmentation of long-acting injectable risperidone for cognitive impairments in chronic schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 125, n. 2, p. 267-277, 2010.

LÓPEZ ARRIETA, J. M. Beneficios clínicos de la memantina en las alteraciones de la capacidad para realizar actividades de la vida diaria en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática de la bibliografía médica. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, v. 41, n. 3, p. 183-189, 2006.

MACHADO, A. A. **Preparação e caracterização de dispersões sólidas de Praziquantel em polivinilpirrolidona**. 2006. 98 f. Tese (Doutorado em Farmácia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

MALUGIN, A.; KOPECKOVÁ, P.; KOPECEK, J. Liberation of doxorubicin from HPMa copolymer conjugate is essential for the induction of cell cycle arrest and nuclear fragmentation in ovarian carcinoma cells. **Journal of Controlled Release**, v. 124, n. 1-2, p. 6-10, 2007.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375-397, 2002.

MITTAL, G. et al. Development and evaluation of polymer nanoparticles for oral delivery of estradiol to rat brain in a model of Alzheimer's pathology. **Journal of Controlled Release**, v. 150, n. 2, p. 220-228, 2011.

MIWA, V. H. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas gastrorretensivos flutuantes para liberação controlada de zidovudina**. 2009. 98 f. Tese (Mestrado em Farmácia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2009.

MODI, G. et al. Nanotechnological applications for the treatment of neurodegenerative disorders. **Progress in Neurobiology**, v. 88, n. 4, p. 272-285, 2009.

PEPPAS, N. A.; BRANNON-PEPPAS, L. Controlled release of fragrances from polymers I. Thermodynamic analysis. **Journal of Controlled Release**, v. 40, n. 3, p. 245-250, 1996.

PEREIRA, R. et al. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de eudragit L100 preparadas pela técnica de nanomoagem húmida para posterior incorporação de compostos bioativos. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**, v. 7, n. 1, p. 117-131, 2010.

PRATA, A. S.; ZANIN, M. H. A.; RÉ, M. I. Release properties of chemical and enzymatic crosslinked gelatin-gum Arabic microparticles containing a fluorescent probe plus vetiver essential oil. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 67, n. 2, p. 171-178, 2008.

ROBINSON, D. M.; PLOSKER, G. L. Galantamine extended release in Alzheimer's disease. **Drugs Aging**, v. 23, n. 10, p. 839-842, 2006.

SÁEZ, V. et al. Liberación controlada de fármacos: micropartículas. **Revista Iberoamericana de Polímeros**, v. 5, n. 2, p. 87 - 101, 2003.

SELTZER, B. **Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease**. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2817936/>>. Acesso em: 25 maio 2011.

SERRA, C.; REIS, H. dos; SÍLVIA, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n.1, p. 79-88, 2007.

SOPPIMATH, K. S. et al. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of Controlled Release**, v. 70, n. 1, p. 1-20, 2001.

SOUZA, M. S. M. D. **Técnica de microencapsulação começa a ser realizada comercialmente no Brasil, atendendo a diversos setores, desde a produção de papel de cópia até os medicamentos**. Disponível em: <<http://www.quimicaederivados.com.br/revista/qd388/microencap3.htm>>. Acesso em: 09 maio 2010.

TANAKA, M. et al. Prediction of psychiatric response to donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 225, n. 1, p. 135-141, 2004.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros**, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

VUEBA, M. L. et al. Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, n. 1, p. 51-59, 2004.

WEI, G. et al. Simple coacervation of hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) II. Microencapsulation of ibuprofen. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 124, n. 1, p. 97-105, 1995.

WILSON, B. et al. Chitosan nanoparticles as a new delivery system for the anti-Alzheimer drug tacrine. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 6, n. 1, p. 144-152, 2010.