UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas sólidas
contendo didanosina**

Newton Andréo Filho

**Tese para obtenção do grau de
DOUTOR**

**Orientador:
Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz**

**São Paulo
2006**

DEDALUS - Acervo - CQ

30100012662

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Andréo Filho, Newton

A559d Desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas sólidas
contendo didanosina / Newton Andréo Filho. -- São Paulo,
2006.
146p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.

Orientador: Ferraz, Humberto Gomes

1. Farmacotécnica 2. Tecnologia farmacêutica 3. Medicamento :
Produção : Química farmacêutica I. T. II. Ferraz, Humberto
Gomes, orientador.

615.4 CDD

Newton Andréo Filho

Desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas sólidas contendo
didanosina

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
orientador/presidente

Prof. Dr. José Aparício Brittes Funck
1º examinador

Profa. Dra. Diva Sonaglio
2º examinador

Profa..Dra. Cristina Helena dos Reis Serra
3º examinador

Profa. Dra. Nádia Araci Bou Chacra
4º examinador

São Paulo, 16 de novembro de 2006.

DEDICATÓRIA

**À minha esposa Isabel
e meus filhos João Gabriel e Mateus**

AGRADECIMENTOS

A Deus.

A meus pais Newton e Marina por me ensinarem a ser.

À minha esposa Isabel pelo apoio e dedicação.

A meus filhos João Gabriel e Mateus pelos momentos em que foram subtraídos.

Ao Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz pela oportunidade e tempo a mim dedicados.

À minha irmã Yara pelo auxílio prestado.

À Profa. Magali Glauzer Silva pelos valiosos conselhos.

À Fundação Ezequiel Dias pela doação do fármaco didanosina.

À Basf do Brasil pela doação dos materiais de revestimento.

Aos colegas de laboratório e funcionárias pela colaboração realizada.

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Farmácia e da secretaria de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, pelos serviços.

RESUMO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença de amplo espectro de manifestações, sendo razão de preocupação para qualquer autoridade sanitária. A terapêutica da AIDS é complexa sendo utilizados vários medicamentos, diversas vezes ao dia. Deste modo, objetivou-se o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas como comprimidos tamponados mastigáveis (CTM), comprimidos com revestimento gastro-resistentes (CRGR) e *pellets* (PEL) para a veiculação de didanosina (ddl). Seis especialidades farmacêuticas na forma de CTM foram estudadas quanto ao perfil de dissolução, pH do meio e capacidade neutralizante ácida (CNA). Formulações teste de CTM foram propostas visando obter CNAs e perfis de dissolução adequados. Também foram testadas formulações de comprimidos e de *pellets* para posterior revestimento com filme gastro-resistente derivado do ácido metacrílico. Os ensaios de dissolução das amostras de CTM revelaram diferenças nas características de liberação do fármaco. Também foram observadas diferenças relacionadas a CNA. As formulações de CTM propostas apresentaram, na maioria dos casos, adequados perfis de dissolução e CNA. As formulações CRGR que receberam revestimento gastro-resistente apresentaram perfis de dissolução de ddl adequados, entretanto os comprimidos testados intumesceram em meio ácido, indicando descontinuidade do filme polimérico sobre os comprimidos. Testes para a produção de *pellets* veiculando ddl mostraram-se adequados quanto à morfologia e dissolução do fármaco, o mesmo sendo observado após o revestimento com filme gastro-resistente.

ABSTRACT

The Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) is a disease that manifests itself in a myriad of ways. Because of this, the condition has been subject of concern to all sanitary authorities. The treatment of AIDS is complex and many types of medicine are used, many times a day. The objective of the present study was to develop solid pharmaceutical dosage forms such as buffered chewable tablets (CTM), gastro-resistant coating tablets (CRGR) and pellets (PEL) for the loading of didanosine (ddl). Six pharmaceutical specialties in the form of CTM were studied so as to identify the profile of the dissolution, the pH of the environment, and the neutralizing acid capacity (CNA). The use of CTM tests formulations was proposed with the objective of obtaining adequate CNA and dissolution profiles. Different compositions of tablets and pellets were tested for a later addition of gastro-resistant film derived from the methacrylic acid. The experiments on the dissolution of the sample of CTM showed differences in the characteristic of the release of the substance. Differences related to the CNA were also observed. The formulations of the CTM proposed showed to have, in the most number of the cases, both adequate dissolution behavior and CNA. The formulations of the CRGR that had received the gastro-resistant coating showed adequate profile of ddl dissolution; the tested tablets, however, swelled in the acid environment, therefore indicating a lack of continuity of the polymeric film over the tablets. The tests for the production of pellets showed adequate results as to its morphology and dissolution of ddl. The same was observed after coating the pellets with gastro-resistant film.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: Formas farmacêuticas e sistemas de liberação controlada de fármacos antiretrovirais.....	10
1. Introdução.....	11
2. Medicamentos Anti-HIV	13
3. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.....	18
3.1 Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa (NITR).....	19
3.1.1 Zidovudina (AZT).....	19
3.1.2 Didanosina (ddl).....	26
3.1.3 Zalcitabina (ddC).....	29
3.1.4 Estavudina (d4T).....	31
3.1.5 Outros Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa.....	32
3.2 Não Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa (NNITR).....	33
3.3 Inibidores de Protease (IP).....	33
3.3.1 Mesilato de saquinavir (SQV).....	33
3.1.2 Sulfato de indinavir (IDV).....	35
3.1.3 Outros Inibidores de Protease.....	37
3.4 Inibidores de Entrada.....	37
4. Conclusão.....	38
5. Referências bibliográficas.....	38
 CAPÍTULO 2: Avaliação da dissolução e capacidade neutralizante ácida de comprimidos tamponados mastigáveis de didanosina.....	 49
1. Introdução.....	50
2. Material e Métodos.....	52
2.1 Amostras.....	52
2.2 Construção da curva padrão de ddl em meio aquoso.....	52
2.3 Ensaio de dissolução.....	53
2.4 Determinação da Capacidade Neutralizante Ácida (CNA).....	54
2.5 Análise estatística	56
3. Resultados e Discussão.....	56
4. Conclusão.....	67

5. Referências bibliográficas.....	67
 CAPÍTULO 3: Desenvolvimento de formulação de comprimidos mastigáveis de didanosina com perfil de dissolução e capacidade neutralizante ácida ajustados.....	
1. Introdução.....	70
2. Material e Métodos.....	71
2.1 Compatibilidade ddl x excipientes.....	74
2.2 Curva padrão de ddl.....	74
2.3 Ensaio de dissolução.....	75
2.4 Determinação da Capacidade Neutralizante Ácida (CNA).....	75
2.5 Formulações teste de CTM-ddl.....	76
2.6 Análise estatística	79
3. Resultados e Discussão.....	79
4. Conclusão.....	90
5. Referências bibliográficas.....	91
 CAPÍTULO 4: Desenvolvimento de formulação de comprimidos gastro-resistentes de didanosina.....	
1. Introdução.....	95
2. Material e Métodos.....	96
2.1 Desenvolvimento dos comprimidos de ddl.....	98
2.1.1 Formulações teste.....	98
2.1.2 Ensaio de dissolução.....	98
2.2 Produção de comprimidos de ddl para revestimento gastro-resistente	100
2.3 Revestimento gastro-resistente de comprimidos de ddl.....	101
2.3.1 Preparo do material de revestimento.....	101
2.3.2 Revestimento em bacia convencional.....	102
2.3.3 Revestimento em bacia perfurada.....	102
2.3.4 Revestimento em leito fluidizado.....	103
2.4 Ensaio de dissolução para comprimidos gastro-resistentes de ddl.....	104
3. Resultados e Discussão.....	104
4. Conclusão.....	116
5. Referências bibliográficas.....	116

CAPÍTULO 5: Desenvolvimento de pellets gastro-resistentes de didanosina.....	121
1. Introdução.....	122
2. Material e Métodos.....	125
2.1 Produção de pellets de ddl por extrusão e esferonização.....	125
2.2 Distribuição granulométrica.....	126
2.3 Análise morfológica dos pellets.....	126
2.4 Teor de ddl nos pellets.....	126
2.4.1 Curva padrão de ddl.....	126
2.4.2 Quantificação da ddl em pellets.....	127
2.5 Perfil de dissolução.....	127
2.6 Variações das condições de processamento para obtenção dos pellets.....	128
2.7 Revestimento dos pellets em leito fluidizado.....	129
2.7.1 Material de revestimento.....	129
2.7.2 Revestimento dos pellets.....	130
2.7.3 Ensaio de dissolução de pellets gastro-resistentes.....	130
3. Resultados e Discussão.....	131
4. Conclusão.....	142
5. Referências bibliográficas.....	143
ANEXOS OBRIGATÓRIOS.....	148

CAPÍTULO 1

Formas farmacêuticas e sistemas de liberação controlada para fármacos antiretrovirais

1. Introdução

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA ou AIDS), é uma doença com amplo espectro de manifestações, variando desde casos assintomáticos até severa imunodeficiência, infecções oportunistas e ocorrência de câncer (KOTULA, 2001; SPADA, 1997; AMATO NETO *et al.*, 1996). A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a doença por ele provocada, têm sido intensa e amplamente estudadas, desde o aparecimento dos primeiros casos no final da década de 70. Mesmo com o avanço da ciência no conhecimento da doença e nas estratégias de combatê-la, o que provocou grande euforia e indesejável relaxamento na adoção de medidas de prevenção, especialistas alertam que a doença ainda é incurável e que a epidemia mantém-se em expansão, principalmente em regiões economicamente menos desenvolvidas (ACURCIO & GUIMARÃES, 1999).

Hoje a AIDS é uma pandemia, sendo razão de preocupação para qualquer autoridade sanitária. Após 25 anos dos primeiros casos de AIDS relatados, a doença continua em expansão e fazendo vítimas. Segundo dados da ONUSIDA/OMS, em 2005 foram registrados 4,9 milhões de novos casos, perfazendo um total de 40,3 milhões de pessoas que vivem com HIV/AIDS em todo o mundo, sendo destes 94,3% adultos e 5,7% menores de 15 anos. Os dados mostraram a África Subsaariana como principal foco de AIDS no mundo, com 23,8 a 28,9 milhões de indivíduos que vivem com HIV/AIDS, seguida por regiões como o sul e o sudeste da Ásia (4,1 a 11 milhões), América Latina (1,4 a 2,4 milhões) e Europa Oriental e Ásia Central (0,99 a 2,3 milhões) (ONUSIDA/OMS, 2005).

No Brasil, o primeiro caso de AIDS foi diagnosticado em 1982, sendo considerada a possibilidade da existência de um caso já em 1980. Desde então, a doença vem se espalhando por todo o território nacional, sendo a região sudeste a mais atingida (COORDENAÇÃO NACIONAL DST-AIDS, 2005; SOLANO *et al.*, 1998; AMATO NETO *et al.*, 1996). Conforme o Boletim Epidemiológico de AIDS – DST (COORDENAÇÃO NACIONAL DST-AIDS, 2005), o Brasil conta, desde 1980 até o junho de 2005, com cerca de 370.499 casos de AIDS, sendo 251.979 homens e 118.520 mulheres, incluindo nestes dados os casos envolvendo crianças.

Essa situação tem motivado um esforço, sem precedentes na história, relacionado ao desenvolvimento de novos fármacos e estratégias terapêuticas para

o combate a doença. Em 1987 surgiu o AZT (zidovudina), primeiro fármaco antiretroviral (ARV), sendo aprovado para comercialização primeiramente nos Estados Unidos. No início da década de 90, outros inibidores da transcriptase reversa (ddl - didanosina e ddC - zalcitabina) foram disponibilizados. Também se demonstrou que a monoterapia com zidovudina não trazia benefícios a longo prazo. Com a aprovação dos inibidores de protease, a partir de 1995, e a proposta de combinação terapêutica, foram obtidos os maiores avanços na terapia anti-retroviral, enfrentando com maior eficácia os altos índices de replicação e mutação do HIV e o rápido desenvolvimento de resistência do vírus aos medicamentos disponíveis (ACURCIO & GUIMARÃES, 1999).

Com o advento dos antiretrovirais no tratamento da AIDS observou-se uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes. Com isto a AIDS passou a ter características de uma doença crônica e apesar do grande benefício gerado por esta terapêutica, restam ainda muitas dificuldades a serem superadas. Uma delas é a adesão do paciente ao seu tratamento decorrente da posologia complexa e ao longo período de tratamento (CARVALHO *et al.*, 2003; CRESPO - FIERRO, 1997).

Fatores como medo dos efeitos colaterais, a quantidade de medicamentos, as reações adversas (intolerância), a necessidade de períodos de jejum, grande quantidade de comprimidos, a incompatibilidade entre os fármacos, a dificuldade na compreensão das metas da terapia e da implicação do seu uso inadequado, contribuem para dificultar o tratamento (FIGUEIREDO *et al.*, 2001; SINKOC *et al.*, 1999; CRESPO - FIERRO, 1997).

Aumentar a adesão dos pacientes ao tratamento antiretroviral constitui uma questão de primeira ordem no combate à evolução da epidemia (CARVALHO *et al.*, 2003). Neste sentido a pesquisa e desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos capazes de otimizar o esquema posológico reduzindo o número de administrações, o controle da liberação dos fármacos em local e velocidades pré-determinadas capazes de diminuir a incidência de efeitos colaterais e adversos e a redução de incompatibilidades e interações entre medicamentos deve ser visto como grande aliado em estabelecer estratégias capazes de tornar os tratamentos mais eficientes, melhorando a eficácia no combate ao HIV/AIDS e a qualidade de vida dos pacientes soro positivo.

Neste trabalho buscou-se apresentar através de revisão da literatura, a situação atual relacionada ao desenvolvimento de formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos para fármacos antiretrovirais, evidenciando as possíveis vantagens destes sistemas frente às formas convencionais em que tais fármacos são em geral disponibilizados.

2. Medicamentos antiretrovirais

O objetivo da terapia anti-HIV é retardar a progressão da imunodeficiência, aumentando o tempo e a qualidade de vida do indivíduo infectado pelo HIV. A partir da década de 80, com o surgimento de casos de AIDS com evolução clínica fatal, e a necessidade urgente de uma medicação que fosse ativa contra o vírus causador, iniciou-se o progresso nos estudos de fármacos anti-HIV, aumentando o conhecimento sobre estas substâncias.

O HIV foi descoberto em 1982, mas as estratégias de tratamento foram introduzidas apenas 5 anos depois. O regime consistia de um ou dois fármacos e frequentemente, não resultava em sucesso. Apenas em 1995 com o advento da Terapia Antiretroviral Altamente Ativa, consistindo de pelo menos 3 fármacos, foi observada uma melhora significativa em um número considerável de pacientes, atingindo carga viral indetectável, melhora na contagem de células CD4 e na sobrevida dos pacientes. Entretanto, tal terapia frequentemente consiste em medicamentos com complexo regime posológico, restrição de alimentação, ocorrência de efeitos adversos, além da necessidade de ingestão de cerca de 20 comprimidos e cápsulas por dia. Este tratamento frequentemente leva a não adesão do paciente, com subsequente falha e desenvolvimento de cepas virais resistentes (PIACENTI, 2006)

Nos últimos 8 anos, novos ARV buscam caminhos para melhorar a adesão, tais como menor número de unidades para ingestão, alterações farmacocinéticas e de formulação para reduzir a frequência ou tamanho das doses, além de associar dois ou três ARV em uma mesma unidade. Outros melhoramentos incluem o aumento da potência dos novos agentes, fármacos mais sensíveis a cepas altamente resistentes, redução dos efeitos adversos (PIACENTI, 2006).

O avanço do conhecimento sobre HIV/AIDS, bem como o desenvolvimento de novas formas de diagnóstico e terapêutica para as pessoas infectadas, tem deslocado a capacidade de intervenção para estágios mais precoces da doença, com conseqüente aumento da sobrevida dos pacientes. Os fármacos antiretrovirais aprovados ou em estudo para o combate ao HIV/AIDS são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Fármacos anti-HIV divididos segundo a classe terapêutica (AIDSMEDS, 2006).

Classes terapêuticas de fármacos anti-HIV				
Ano de Aprovação	Fármaco	Nome Comercial	Produtor	Forma farmacêutica/dose
Nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NITRs)				
1987	zidovudina	Retrovir®	GlaxoSmithKline	Cápsula – 100 mg
1991	didanosina	Videx®	Bristol-Myers Squibb	Comprimido – 100 mg
1999	didanosina	Videx EC®	Bristol-Myers Squibb	Cápsulas contendo <i>pellets</i> – 400 mg
1992	zalcitabina	Hivid®	Roche	Comprimido - 0,75 mg
1994	estavudina	Zeritavir®	Bristol-Myers Squibb	Cápsula – 40 mg
1995	lamivudina	Epivir®	GlaxoSmithKline	Comprimido – 150 mg
1997	lamivudina + zidovudina	Biovir®	GlaxoSmithKline	Comprimido – 150 e 300 mg, respectivamente
1998	sulfato de abacavir	Ziagenavir®	GlaxoSmithKline	Comprimido – 300 mg
2000	zidovudina + lamivudina + abacavir	Trizivir®	GlaxoSmithKline	Comprimido revestido – 300, 150 e 300 mg, respectivamente
2001	tenofovir disoproxil fumarato	Viread®	Gilead Sciences	Drágeas – 300mg
2003	emtricitabine	Emtriva®	Gilead Sciences	Cápsula - 200 mg
2004	tenofovir DF + emtricitabine	Truvada®	Gilead Sciences	Comprimido – 300 e 200 mg, respectivamente
Em estudo	dexelvucitabina	Reverset®	Pharmasset & Incyte	-
Em estudo	alovudine	-	Boehringer Ingelheim	-

Continuação Tabela 1

Em estudo	elvicitabine	-	Achillion Pharmaceutical	-
Em estudo	amdoxovir	-	Gilead Sciences	-
Não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NNITRs)				
1996	nevirapina	Viramune®	Boehringer Ingelheim	Comprimido – 200 mg
1997	mesilato de delavirdina	Rescriptor®	Pfizer	Comprimido – 100 mg
1998	efavirenz	Sustiva®	Bristol-Myers Squibb	Cápsula – 200 mg
Em estudo	calanolide A	-	Sarawak Medchem	-
Em estudo	etravirine	-	Tibotec	-
Inibidores de protease (IPs)				
1995	mesilato de saquinavir	Invirase®	Hoffmann-La Roche	Cápsulas – 200 mg
1996	ritonavir	Norvir®	Abbott	Cápsulas moles – 100 mg
1996	sulfato de indinavir	Crixivan®	Merck Sharp & Dohme	Cápsulas – 400 mg
1997	mesilato de saquinavir	Fortovase®	Hoffmann-La Roche	Cápsulas moles – 200 mg
1997	mesilato de nelfinavir	Viracept®	Roche	Comprimidos – 250 mg
1999	amprenavir	Agenerase®	GlaxoSmithKline	Cápsula – 150 mg
2000	lopinavir + ritonavir	Kaletra®	Abbott	Cápsula – 133 e 33 mg
2003	fosamprenavir	Lexiva®	GlaxoSmithKline	Comprimidos – 700 mg
2003	atazanavir	Reyataz®	Bristol-Myers Squibb	Cápsulas – 200 mg
2005	tipranavir	Aptivus®	Boehringer Ingelheim	Cápsulas – 250 mg

Continuação Tabela 1

Em estudo	darunavir	-	Tibotec	-
Em estudo	brecanavir	-	GlaxoSmithKline	-
Inibidores de entrada (incluindo inibidores de fusão)				
2003	enfuvirtide	Fuzeon®	Trimeris & Hoffmann-La Roche	Pó estéril para redispersão e injeção subcutânea
Em estudo	maraviroc	-	Pfizer	-
Em estudo	tnx-355	-	Tanox & Biogen Idec	-
Em estudo	pro-542	-	Progenics Pharmaceuticals	-
Em estudo	vincriviroc	-	Schering-Plough Corporation	-
Em estudo	aplaviroc	-	GlaxoSmithKline	-

Nenhum fármaco é totalmente eficaz para evitar que o vírus se reproduza, sendo esta a razão pela qual são prescritos vários medicamentos ARV conjuntamente. Através destas prescrições, fármacos que agem em diferentes locais e estágios do processo de reprodução viral, tem dificultado a ocorrência de mutações, e conseqüente surgimento de resistência (BRISTOL-MYERS SQUIBB, 2003).

Entretanto, o cuidado médico regular é essencial para o prolongamento e melhoria da qualidade de vida entre indivíduos vivendo com HIV. Assim, este cuidado deve iniciar-se imediatamente após o diagnóstico da infecção, incluindo monitoramento médico sistemático e intervenções durante o curso da doença (CATZ *et al.*, 1999). Diversos estudos mostram que o acesso e a utilização de serviços de saúde podem reduzir a progressão da doença, diminuir a hospitalização, a morbidade associada e a mortalidade, por meio de acompanhamento adequado, do uso de medicamentos ARV e através da profilaxia de infecções oportunistas (GUIMARÃES, 2000; McLAUGHLIN *et al.*, 1999; ACURCIO *et al.*, 1998; PALELLA *et al.*, 1998).

Apesar do elevado número de fármacos ARV, as formas farmacêuticas em que estes são disponibilizados são em sua grande maioria sistemas de liberação de fármacos convencionais, como cápsulas duras ou moles, comprimidos revestidos ou não, pó para redispersão e preparações injetáveis. Tal fato deve-se, possivelmente, a maior preocupação das empresas em buscar fármacos cada mais efetivos contra o HIV, ficando em segundo plano a otimização de formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.

3. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos

Visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes que fazem uso medicamentos ARV, vários pesquisadores vêm desenvolvendo trabalhos direcionados a proposição de novas formas farmacêuticas que garantam a eficácia do fármaco e ao mesmo tempo proporcionem menores efeitos colaterais e tóxicos além de maior praticidade na administração.

Os fármacos mais estudados para veiculação em novos sistemas farmacêuticos são a zidovudina e a didanosina, por serem extensamente utilizados

na terapia antiretroviral, além de terem seu uso aprovado desde 1987 e 1991, respectivamente. Além disso, outros fatores como meia-vida curta e a toxicidade da zidovudina, e a interação com outros fármacos e efeitos colaterais da didanosina, são restrições que justificam o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas. Outros fármacos como a zalcitabina, estavudina e saquinavir também estão sendo estudados.

3.1 Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa (NITR)

NITR é a classe de fármacos antiretrovirais primeiramente usada no combate ao HIV/AIDS, sendo a zidovudina seu primeiro representante. Hoje NITR são utilizados conjuntamente com outras classes de fármacos, sendo ainda parte essencial da terapia anti-HIV. Atuam bloqueando a enzima responsável pela conversão do RNA viral em DNA, bloqueando deste modo a replicação viral (AIDSMEDS, 2006). É a classe de fármacos que apresenta o maior número de fármacos, sendo também nesta observado o surgimento mais intenso de cepas resistentes. Outra propriedade característica destes fármacos é a alta incidência de efeitos colaterais graves, alguns podendo conduzir a morte.

3.1.1 Zidovudina (AZT)

A zidovudina foi introduzida em 1987 como o primeiro fármaco utilizado no combate a AIDS, sendo, ainda hoje, de grande aplicação. Apresenta como principal problema a mielossupressão, além de curto tempo de meia-vida plasmática e da ocorrência de cepas resistentes ao fármaco (AIDSMEDS, 2006).

Vários autores vêm trabalhando no desenvolvimento de sistemas de liberação para zidovudina, sendo encontrados relatos da veiculação deste fármaco em sistemas transdérmicos, lipossomas, micro e nanopartículas, entre outros.

Em relação aos primeiros, Narishetty & Panchagnula (2004) prepararam um sistema de liberação transdérmica para zidovudina utilizando mentol e ácido oléico como promotores de permeação, sendo verificado por eles que o sistema testado foi capaz de fornecer níveis de concentração plasmática suficiente

para observação de efeito terapêutico. Na mesma linha, Suwanpidokkul *et al.* (2004) realizaram ensaios a fim de verificar o efeito de veículos, promotores de absorção, na permeação de zidovudina através da pele de porcos mortos, sendo determinado que a combinação de etanol/miristato de isopropila nas proporções de 20:80 ou 30:70, acrescidos de 10% de n-metil-2-pirrolidona favoreceu significativamente a absorção do fármaco pela via transdérmica, sendo considerada como promissora para veiculação de zidovudina alternativamente à via oral. Semelhante experimento já havia sido realizado por Kim & Chien (1996) e Seki *et al.* (2000) sendo verificado por estes que promotores de permeação como o n-metil-2-pirrolidona, ácido oléico e o miristato de isopropila são importantes para a obtenção dos níveis plasmáticos desejáveis de zidovudina.

Também Thomas & Panchagnula (2003) estudaram aumento da permeação cutânea de zidovudina através do uso de promotores de permeação como cineol e mentol em veículo contendo ácido oléico/ácido linolênico, com ou sem aplicação de iontoforese, sendo verificado que a associação de promotores de diferentes classes químicas somado à iontoforese ofereceu a melhor condição para a permeação da zidovudina. O mesmo foi observado por Oh *et al.* (1998) que utilizando associação de iontoforese e promotores de permeação cutânea verificaram um aumento de 40 vezes na absorção de zidovudina quando comparada à difusão passiva do fármaco em solução.

Diferente dos anteriores Jain *et al.* (2006) utilizaram lipossomas para administração transdérmica de zidovudina como alternativa à via oral, sendo verificado melhora na biodisponibilidade do fármaco, além da manutenção dos níveis plasmáticos. Também verificaram um maior acúmulo da zidovudina nos órgãos do sistema retículo endotelial, fato de grande importância na terapia da AIDS visto que tais órgãos funcionam como reservatórios para o vírus. De fato, lipossomas, assim como outros sistemas coloidais, são de grande interesse para o direcionamento de fármacos para as células do sistema retículo endotelial, propriedade a ser explorada na terapia da AIDS.

Neste sentido, Garg & Jain 2006 elaboraram lipossomas galactosilados de zidovudina para direcionamento em macrófagos, sendo obtida a máxima captação por estas células e em consequência uma alta concentração deste fármaco em tecidos ricos em receptores específicos para galactose, evidenciando o direcionamento do sistema de liberação, além de ser verificado aumento no tempo

de meia-vida do mesmo. Lipossomas também foram elaborados por Jin *et al.* (2005), no entanto estes utilizaram um pró-fármaco, miristato de zidovudina, para veiculação nos lipossomas, a fim de aumentar a eficiência de encapsulação neste sistema. Além disso os autores verificaram um aumento de aproximadamente 1,64 vezes na área sob a curva de concentração plasmática após administração endovenosa de lipossomas de zidovudina-miristato em ratos, quando comparado à administração de zidovudina em solução. Também verificaram altas concentrações em órgãos do sistema retículo endotelial e cérebro, fato de grande interesse visto a dificuldade de tratamento das células do sistema nervoso central.

A veiculação da zidovudina em lipossomas não reside apenas na propriedade de direcionamento para o sistema retículo endotelial. Na verdade, a retenção do fármaco no interior das vesículas lipídicas possibilita a redução do efeito tóxico dos fármacos para certos tecidos. Assim, Phillips *et al.* (1991) e Phillips & Tsoukas (1992) encapsularam zidovudina em lipossomas buscando reduzir a toxicidade aos tecidos hematopoiéticos e aumentar a atividade do fármaco contra o vírus HIV, obtendo sucesso para ambas as propostas.

Buscando a lenta liberação de zidovudina, Vyas *et al.* (2006), desenvolveram emulsomos, uma espécie de sistema vesicular lipídico com núcleo graxo sólido contendo o fármaco, sendo conseguida liberação de 12 a 15% do fármaco em 24 horas. Os autores também verificaram que a presença de cargas positivas na superfície dos emulsomos possibilitou o direcionamento intra-hepático do sistema permitindo um tratamento mais efetivo para infecções virais neste órgão.

Ao contrário, Gopinath *et al.* (2001) desenvolveram niosomos de zidovudina, sistema carreador de fármacos, capazes de escapar da captação de órgãos como fígado, rins e baço, além de apresentarem difusão limitada aos demais órgãos e tecidos. Em consequência, os autores observaram um aumento na concentração plasmática do fármaco, aumento do tempo de meia vida e redução do clearance, levando a um aumento da área sob a curva de concentração plasmática pelo tempo. Ensaios *in vitro* demonstraram ainda que apenas 20% do fármaco eram liberados após 18 horas, indicando potencialidade para liberação prolongada de zidovudina.

Outra estratégia utilizada para o direcionamento de zidovudina para células do sistema retículo endotelial foi a associação à lipoproteínas de baixa densidade, por simples incorporação ou através da formação de ligação covalente a

esta estrutura. Esta foi a estratégia adotada por Hu *et al.* (2000), que incorporando zidovudina ou seus derivados em lipoproteína acetilada de baixa densidade, direcionaram tais fármacos para macrófagos, células com receptores específicos para este tipo de lipoproteína, sendo verificado que o sistema proposto possibilitou captação 10 vezes maior para aquelas células, se comparado à zidovudina livre. Sistema similar foi testado por Mankertz *et al.* (1995) direcionando a monócitos e macrófagos, sendo o tratamento *in vitro* de células infectadas eficiente em inibir a replicação viral.

Uma classe de carreadores coloidais bastante explorada para a liberação sustentada e o direcionamento às células do sistema retículo endotelial são as nanopartículas, onde se incluem nanocápsulas e nanoesferas, seja de constituição polimérica ou lipídica. Neste sentido, alguns autores utilizaram de partículas nanométricas constituídas por isobutil ou isohexil-cianoacrilatos para a veiculação e direcionamento de zidovudina ao sistema retículo endotelial. Assim, Bender *et al.* (1994) produziram nanopartículas de polihexilcianoacrilato para veiculação de zidovudina e zalcitabina a fim de avaliar *in vitro* a capacidade do sistema em prevenir a infecção pelo HIV em cultura de macrófagos e monócitos. Já Lobenberg & Kreuter (1996) analisaram *in vivo* o direcionamento de nanopartículas veiculando zidovudina para as células do sistema retículo endotelial, sendo observado concentração 18 vezes maior nestas células, se comparada a concentração obtida com a administração do fármaco em solução.

Callender *et al.* (1999), utilizaram ensaios *in vivo* em coelhos para avaliar a farmacocinética da zidovudina encapsulada em nanoesferas após administração oral, sendo verificado a exposição prolongada à zidovudina comparada às formulações convencionais, sem no entanto, ser observado aumento no pico de concentração plasmática.

Lobenberg *et al.* (1998) estudaram as diferenças na distribuição corporal de zidovudina marcada radioativamente e veiculada em nanopartículas ou em solução, através da administração oral ou endovenosa. Foi observado que a formulação de nanopartículas resultou em alta quantidade de zidovudina nos órgãos do sistema retículo endotelial, especialmente macrófagos, quando administrado pela via endovenosa. Diferenças significativas também foram observadas quanto às rotas de eliminação para os dois sistemas.

Apesar da via endovenosa ser a normalmente preferida para administração de nanopartículas, no combate ao HIV a administração deste sistema coloidal pela via oral é de grande interesse, devido a presença de células imunocompetentes na região, servido também neste caso como reservatórios para o vírus. Este foi o objetivo de Dembri *et al.* (2001) ao administrarem nanoesferas de isohexilcianoacrilato contendo zidovudina, sendo verificado maior concentração de zidovudina para as células das placas de Peyer, quando comparado ao emprego do fármaco na forma de solução.

Apesar das grandes vantagens que estes sistemas coloidais são capazes de trazer a terapia da AIDS, muitas vezes seu desenvolvimento torna-se prejudicado devido às limitações tecnológicas existentes para sua produção. Considerando os problemas inerentes a obtenção de tais sistemas coloidais, Heiati *et al.* (1998) desenvolveram um sistema de nanopartículas lipídicas para veiculação de um derivado lipofílico da zidovudina, sendo observado por estes autores que a estrutura e características do sistema, além das propriedades do pró-fármaco não sofriam alteração quando submetidos aos processos de autoclavagem, liofilização e reconstituição, criando a possibilidade de utilização deste sistema na terapia antiretroviral.

Como alternativa ao direcionamento de fármacos antiretrovirais para as células do sistema retículo endotelial, alguns pesquisadores propuseram a utilização de eritrócitos contendo pró-fármacos de zidovudina, visando além da ativação do fármaco no interior destas células, o direcionamento às células do sistema retículo endotelial ou a liberação sustentada de fármaco na corrente sangüínea. Assim, Magnani *et al.* (1997) veicularam um derivado de zidovudina em eritrócitos autólogos com membrana plasmática artificialmente modificada visando à captação destas células por macrófagos, tendo sido verificado uma maior eficiência em inibir a infecção pelos vírus da imunodeficiência humana, felina e murina.

Já Benatti *et al.* (1996) utilizaram eritrócitos carregados com derivado de zidovudina como bioreatores, buscando a liberação sustentada do fármaco na corrente sangüínea, sendo sugerido pelos autores que a administração de menos de 2 mL de eritrócitos carregados de fármaco, seriam capazes de produzir, durante 24 horas, concentrações plasmáticas do fármaco equivalente às obtidas após 1 hora da administração pela via endovenosa de 100 mg do mesmo fármaco em solução.

Além dos sistemas coloidais para a veiculação, direcionamento e liberação controlada de fármacos, outros sistemas são capazes de promover a liberação lenta de modo a reduzir picos de concentração plasmática e estender o tempo em que o fármaco permanece no nível terapêutico, melhorando o regime posológico e reduzindo os efeitos adversos, favorecendo assim a adesão dos pacientes ao tratamento.

Sistemas microparticulados foram estudados por vários pesquisadores para a veiculação de zidovudina, sendo utilizados diversos materiais para constituição dos sistemas. Mandal *et al.* (1996a,b) elaboraram microcápsulas biodegradáveis de ácido poli-lático-glicólico veiculando zidovudina através da técnica de evaporação do solvente, buscando avaliar a eficiência de encapsulação, morfologia e perfis de liberação do fármaco. Foi verificado pelos autores que o rendimento do processo aumenta com o aumento da concentração de polímero, o mesmo ocorrendo com a eficiência de encapsulação. Também foi verificado que a dissolução de zidovudina das microcápsulas foi dependente da proporção fármaco/polímero utilizado.

Abu-Izza *et al.* (1996a,b) desenvolveram sistema de microcápsulas a base de etilcelulose para a liberação sustentada de zidovudina, dando ênfase nas variáveis dos sistema capazes de interferir no processo de obtenção das partículas. Abu-Izza *et al.* (1997) avaliaram também o desempenho *in vivo* de microesferas de etilcelulose para a liberação sustentada de zidovudina em comparação ao fármaco livre, após a administração oral em cães, sendo observado que as formulações de microesferas forneceram maior tempo de residência média no trato gastrointestinal, menor concentração plasmática máxima e maiores tempos para concentração plasmática máxima, quando comparado ao fármaco livre.

Em outro trabalho Abu-Izza *et al.* (1998) avaliaram o efeito de proteínas do meio gástrico, tanto endógenas quanto proveniente de alimentos, nas características de liberação da zidovudina veiculada em microesferas de etilcelulose, sendo verificado que a tais proteínas interagem com a superfície das micropartículas interferindo nos processo de liberação do fármaco. Também Rao *et al.* (2005) utilizaram etilcelulose para a elaboração de microcápsulas para liberação controlada de zidovudina, sendo verificado liberação do fármaco por um período de 18 a 20 horas.

Os sistemas de microencapsulação assumem diferentes graus de complexidade indo desde sistemas monolíticos simples até a combinação complexa de dois ou mais sistemas. Exemplo disso é o sistema proposto por Huang *et al.* (2000) onde a zidovudina utilizada como fármaco modelo foi veiculada em sistema de liberação em duas fases, uma constituída basicamente de polivinilpirrolidona, resultou em liberação rápida e independente do pH, enquanto a outra, utilizando microesferas de copolímero do ácido metacrílico/metilmetacrilato, apresentou liberação lenta e dependente do pH do meio, resultando em sistema cuja liberação se estendeu além de 20 horas.

Outro exemplo de sistemas que buscam a liberação sustentada de fármacos administrados pela via oral são aqueles obtidos utilizando comprimidos matriciais. Este tipo de sistema pode apresentar diferentes mecanismos de liberação, indo desde a simples difusão do fármaco através de uma matriz polimérica intumescível, até liberação por erosão química e bioerosão. Ao contrário dos sistemas até o momento apresentados, comprimidos matriciais apresentam diversas facilidades tecnológicas em sua produção uma vez que utilizam a estrutura básica para a produção de comprimidos convencionais, resultando em menor caminho a percorrer deste a proposição de um sistema, até sua aprovação e comercialização. Apesar das vantagens, estes sistemas apresentam também algumas restrições relacionadas a quantidade de fármaco necessária a administração diária, a pequena meia-vida de alguns fármacos e baixa estabilidade pré-sistêmica.

Kuksal *et al.* (2006) prepararam e caracterizam formulação de comprimido matricial de liberação prolongada de zidovudina, sendo comparado com os comprimidos convencionais através de ensaios *in vitro* (dissolução) e *in vivo* (farmacocinética em coelhos). Os autores verificaram que a formulação proposta foi capaz de sustentar a liberação do fármaco por um período de até 12 horas, sendo estes dados confirmados pelos experimentos *in vivo*, sugerindo que comprimidos de liberação sustentada de zidovudina podem desempenhar sua função terapêutica melhor que as formulações convencionais, levando a maior eficácia e adesão dos pacientes.

Alternativamente aos sistemas matriciais utilizados para a liberação prolongada de fármacos no trato gastrointestinal, capazes de promover a liberação de fármacos por um período não superior a 24 horas, alguns autores desenvolveram sistemas cerâmicos para implantação subcutânea, capazes de liberar o fármaco

durante dias (BENGHUZZI, 2000; REED *et al.*, 1997; CANNON & BAJPAI, 1995; NAGY & BAJPAI, 1994).

Utilizando esta proposta, Benghuzzi (2000) incorporou zidovudina em dispositivos cerâmicos constituídas por hidroxiapatita ou fosfato tricálcio para implante em ratos, tendo os resultados revelado ser possível atingir concentrações plasmáticas do fármaco dentro da faixa terapêutica, com poucas oscilações e por um período prolongado, caracterizando um perfil de liberação sustentada.

Em estudos anteriores, Reed *et al.* (1997) e Nagy & Bajpai (1994) verificaram que a adição de óleos no interior das matrizes cerâmicas era capaz de prolongar ainda mais o tempo de liberação do fármaco, sendo verificado pelos primeiros uma velocidade de liberação constante ao longo de um mês, ao contrário dos 8 dias, observados quando nenhum óleo era utilizado conjuntamente com o dispositivo cerâmico de hidroxiapatita.

3.1.2 Didanosina (ddl)

A didanosina (2',3'- didesoxiinosina) foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em outubro de 1991 para uso em pacientes com quadro avançado de infecção pelo HIV com intolerância a zidovudina. Este fármaco é instável em soluções ácidas, sendo que em pH < 3,0 a 37°C, sofre decomposição formando hipoxantina (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2003). Encontra-se disponível na forma de comprimidos tamponados mastigáveis, pó tamponado para solução oral e pó para solução pediátrica, além da forma de *pellets* com revestimento gastro-resistente, disponível desde 1999.

Os efeitos colaterais da ddl incluem pancreatite, neuropatia periférica e diarreia, podendo influenciar diretamente na adesão ao tratamento. A diarreia esta relacionada aos efeitos dos agentes tamponantes presentes nas formulações de comprimidos ou pó para dispersão, sendo, portanto, mais freqüente quando empregada em altas doses (MOYLE, 2000). Devido a tais efeitos não pode ser usada em combinação com a zalcitabina por favorecer o surgimento de pancreatite, neuropatia periférica e um perfil de resistência, diminuindo a eficácia do tratamento. Também não deve ser usada conjuntamente com indinavir ou delavirdina porque os agentes tamponantes contidos nas formulações podem interferir na absorção desses

fármacos e de outros utilizados para o tratamento de infecções oportunistas na AIDS (DAMLE *et al.*, 2002a; SHELTON *et al.*, 2001; LI *et al.*, 1997; MORSE *et al.*, 1996).

Frente a estes fatores, vários pesquisadores buscam formas alternativas de veicular didanosina. Deste modo, a encapsulação em lipossomas representa uma melhora na sua farmacocinética, diminuição do clearance, além de permitir que o fármaco alcance diretamente os macrófagos. Dessa maneira, os efeitos tóxicos também diminuem.

Neste sentido, Desormeaux *et al.* (1994) observaram menor concentração de didanosina e diminuição da atividade *in vitro*, quando veiculada em lipossomas, no entanto, ensaios *in vivo* revelaram melhora das características farmacocinéticas do fármaco, sendo observado um clearance sistêmico cerca de 120 vezes menor que o observado para a forma livre. Também estes autores observaram um acúmulo dos lipossomas nos órgãos do sistema retículo endotelial.

Na mesma linha Harvie *et al.* (1995), buscaram melhorar as características farmacocinéticas de ddl e seu direcionamento a células do tecido linfóide através da utilização de lipossomas, sendo observado redução do *clearance* sistêmico do fármaco, fornecendo meia-vida plasmática de eliminação entre 14 e 46 vezes maior que a do fármaco livre, conforme o tamanho do lipossoma utilizado. Além disso verificaram que após 24 h da administração por via intravenosa os lipossomas contendo didanosina se concentraram preferencialmente em órgãos do sistema retículo endotelial como baço e fígado.

Visando prolongar o tempo de circulação dos lipossomas na corrente sangüínea Harvie *et al.* (1996) produziram lipossomas estericamente estabilizados de didanosina e avaliaram as características farmacocinéticas do sistema em ratos, sendo constatado que os lipossomas localizaram-se preferencialmente no baço após 24 horas da administração intravenosa, além do maior tempo de meia-vida plasmática comparado aos lipossomas convencionais, sendo verificado também redução de 180 vezes no clearance plasmático do fármaco.

Ao contrário da zidovudina, não foram encontrados trabalhos que relatassem a utilização de outros sistemas coloidais para a veiculação de ddl, exceção feita ao realizado por Bekers *et al.* (1993) que avaliaram a estabilidade da didanosina frente a diferentes valores de pH na presença de diferentes tipos de ciclodextrinas.

Por outro lado, vários trabalhos exploram as formas sólidas matriciais, com revestimento gastro-resistente ou não para a liberação prolongada do fármaco. Como os agentes tamponantes presentes nas formulações convencionais de comprimidos de didanosina apresentam muitos efeitos indesejados, alguns pesquisadores buscaram novas formas farmacêuticas que dispensassem estes excipientes. Baseado neste fato, Kunches *et al.* (2001) compararam as mudanças na frequência e magnitude dos efeitos adversos (náusea, indisposição gástrica, diarreia, cólicas abdominais, flatulência) antes e depois do revestimento entérico, sendo constatado, através de relatos dos pacientes, que os efeitos colaterais reduziram consideravelmente.

Como alternativa às formas farmacêuticas sólidas tamponadas existe a especialidade farmacêutica comercializada com o nome de Videx EC®. Este medicamento é constituído por *pellets* com revestimento gastro-resistente veiculados em cápsulas duras de gelatina, tendo sido aprovada pelo FDA em outubro de 1999 (AIDSMEDS, 2006; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2005). Vários trabalhos analisaram as características farmacocinéticas e interações medicamentosas de tal sistema, comparadas as de outros revestidos e as formulações tamponadas convencionais.

Damle *et al.* (2002a), demonstraram que tanto *pellets* quanto comprimidos de ddl revestido com filme polimérico gastro-resistente não ofereceram interações com outros fármacos, como ocorre com as formulações tamponadas. O mesmo resultado não foi observado na interação com alimentos (DAMLE *et al.* 2002b), sendo verificado uma redução entre 20 e 25% na concentração plasmática de ddl quando administrada junto às refeições. Embora exista interação, o problema pode ser solucionado administrando-se o medicamento sob jejum.

A farmacocinética da didanosina veiculada em comprimidos revestidos foi estudada (DAMLE *et al.*, 2002c,d; KING *et al.* 2002) e comparada a ddl veiculada em sistemas não revestidos, sendo observadas características de biodisponibilidade semelhantes entre as formulações.

Betageri *et al.* (2001) obtiveram liberação de cerca de 90% do conteúdo de fármaco após 12 horas, tendo perfil característico de ordem zero a partir de formulação de comprimido bioadesivo de didanosina elaborado para melhorar a absorção oral através da liberação no intestino, por meio da bioadesão, de pequenas quantidades do fármaco por um tempo prolongado, sendo a base da

formulação constituída por um derivado de celulose (Methocel K4M), um polietilenoglicol (Polyox WSRN-303) e um polímero carboxivinílico (Carbopol 974P). Com proposta semelhante, Deshmukh *et al.* (2003) elaboraram formulação gastro-resistente de comprimidos bioadesivos para a liberação sustentada de didanosina, sendo observado que a formulação não liberava o fármaco no meio ácido do estômago, mas sim em tampão fosfato pH 7,4 por tempo prolongado, devido a retenção da formulação nas primeiras porções do intestino, graças a bioadesão.

Também buscando a liberação prolongada de didanosina através de comprimidos matriciais, foram elaboradas formulações contendo etilcelulose e derivados do ácido metacrílico, sendo estabelecido por estes que as características liberação do sistema podem ser moduladas através da variação das proporções entre os polímeros constituintes (Sanchez-Lafuente *et al.*, 2002a,b,c).

3.1.3 Zalcitabina (ddC)

A zalcitabina (dideoxycitidina) foi aprovada pelo FDA para uso em combinação com a zidovudina em 1992, tendo potência inferior a este fármaco quando utilizado em monoterapia. Zalcitabina encontra-se disponível na forma de comprimidos. Apresenta diversos efeitos colaterais, entre eles neuropatia periférica, pancreatite e lipodistrofia, além de náuseas e vômito. Apresenta uma série de interações com outros fármacos, incluindo antiretrovirais como a didanosina, lamivudina e estavudina.

Formulações de zalcitabina têm sido propostas para o direcionamento do fármaco para as células do sistema retículo endotelial ou para liberação sustentada na corrente sanguínea, através carreadores coloidais. Destes, os lipossomas são os sistemas mais amplamente testados para a veiculação do fármaco.

Szebeni *et al.* (1990) compararam a atividade antiretroviral da zalcitabina com seu derivado fosfatado na forma livre ou encapsulado em lipossomas, utilizando cultura de células de monócitos/macrófagos humanos, sendo verificado maior atividade para zalcitabina sem a presença do grupamento fosfato, e igual atividade entre as formas fosfatadas livre e lipossomal. Apesar da ausência de diferença, os autores verificaram maior estabilidade da forma fosfatada quando

veiculada em lipossomas, capaz de proteger o fármaco mesmo no interior dos macrófagos.

Kim *et al.* (1990) também encapsularam zalcitabina em lipossomas, no entanto estes realizaram a administração do sistema no fluido cerebro-espinhal de ratos, sendo verificado que enquanto os níveis de fármaco decaíam exponencialmente após administração de solução de zalcitabina, para a forma lipossomal foi verificado um tempo de meia-vida de 23 horas, criando a possibilidade de administração de ARV com baixo trânsito pela barreira hemato-encefálica um prático carreador para a liberação destes fármacos no sistema nervoso central.

Makabi-Panzu *et al.* (1994, 1995) divulgaram vários trabalhos descrevendo a obtenção e caracterização de lipossomas contendo zalcitabina, sendo verificado que a composição dos lipossomas é capaz de interferir nas características de liberação do fármaco. Verificaram ainda, como comentado para outros sistemas coloidais, que os lipossomas de zalcitabina apresentaram tropismo pelas células do sistema retículo endotelial. Além disso, a característica aniônica de alguns lipossomas parece ser um importante fator para obter uma alta captação intracelular de zalcitabina (Makabi-Panzu *et al.* 1998).

Além da forma de lipossomas, foi encontrado apenas um trabalho que descreve a utilização de outro carreador coloidal para a veiculação de zalcitavina. Neste, Bender *et al.* (1996) elaboraram nanopartículas de polihexilcianoacrilato veiculando saquinavir ou zalcitabina, através da técnica de emulsificação e polimerização, a fim de avaliar a atividade antiretroviral do sistema em humanos. Para ambos os fármacos as partículas levaram a redução dose-dependente da produção de antígeno para o vírus HIV-1. Entretanto, enquanto as nanopartículas de zalcitabina não mostraram superioridade em comparação à solução aquosa do mesmo fármaco, foi verificado um aumento significativo da eficácia do saquinavir quando associado às nanopartículas, tanto para infecção aguda quanto crônica pelo HIV.

Como para a zidovudina, alguns pesquisadores veicularam zalcitabina em eritrócitos a fim de que estes ajam como bioreatores para a liberação do fármaco de forma prolongada. Neste sentido, Beretta & Solimano (1993) e Solimano *et al.* (1990) encapsularam zalcitabina na sua forma monofosfatada em eritrócitos, para o estudo das características de liberação deste sistema, sendo demonstrado que mesmo para a maior concentração de fármaco veiculada nos eritrócitos, foi reduzida

a quantidade de fármaco livre na corrente sanguínea, promovendo assim redução da toxicidade da zalcitabina, enquanto a concentração no sangue foi mantida dentro do nível terapêutico.

Uma vez que a dose de zalcitabina utilizada na terapia da AIDS é bastante reduzida, cerca de 0,75 mg duas a três vezes ao dia, alguns pesquisadores propuseram a administração de zalcitabina através da mucosa bucal e pele, sendo verificado ser viável a sua administração por tais vias (XIANG *et al.*, 2002; SHOJAEI *et al.*, 1999; KIM & CHIEN, 1995), podendo ser utilizado mentol como promotor de absorção transbucal, devido a promover aumento da solubilidade do fármaco em meio oleoso (SHOJAEI *et al.*, 1999). Já Kim & Chien (1995) utilizaram ácido oléico como promotor de absorção transdérmica, sendo obtidas concentrações 4 a 5 vezes maiores que o mínimo necessário para observação do efeito terapêutico.

3.1.4 Estavudina (d4T)

A estavudina teve seu uso aprovado pelo FDA no ano de 1994, estando disponível na forma de cápsulas ou solução, devendo a dose ser ajustada ao peso do paciente. Deve ser associada ao menos a dois outros fármacos antiretrovirais. Seu uso deve ser evitado em associação com a didanosina, e ribavirina, e não deve ser utilizado conjuntamente com ritonavir (AIDSMEDS, 2006).

Pode causar acidose láctica fatal, além de severos problemas hepáticos. Também pode estar associada a quadros de neuropatia periférica a exemplo dos demais antiretrovirais desta classe, o mesmo sendo observado para lipodistrofia (AIDSMEDS, 2006).

Apesar dos diversos efeitos colaterais e da baixa dose necessária para a observação dos efeitos terapêuticos, cerca de 40 mg duas vezes ao dia, o que favorece a veiculação em diversos sistemas farmacêuticos, poucos trabalhos foram encontrados trazendo novas propostas de formulação para este fármaco.

Foram encontrados trabalhos relatando a veiculação do fármaco em carreadores coloidais. Assim, Garg *et al.* (2006) utilizaram lipossomas manossilados veiculando estavudina para o direcionamento às células do sistema retículo endotelial, através do tropismo da molécula de manose pelos receptores de lectina da superfície daquelas células. Foi observado que o sistema proposto manteve um

nível significativo de estavudina no fígado, baço e pulmões por período superior a 12 horas, além da redução do clearance sistêmico quando comparado ao fármaco livre ou a formulação lipossomal não manosiada. Já Kuo (2005) avaliou a eficiência de encapsulação de estavudina em nanopartículas de isobutilcianoacrilato e copolímero metilmetacrilato-sulfopropilmetacrilato, sendo verificado que a eficiência de encapsulação do fármaco e o tamanho das partículas pode variar em função do pH do meio, processo de liofilização e condições de armazenamento.

Em trabalho realizado por Yang *et al.* (2005), a fim de comparar a taxa de lipoatrofia periférica entre pacientes que receberam formulação de liberação prolongada ou imediata veiculando estavudina, foi constatado que apesar do menor pico de concentração plasmática e da liberação prolongada do fármaco, não foi verificada diferença significativa entre as formulações quanto a tendência em gerar lipoatrofia periférica em pacientes que fazem uso contínuo deste antiretroviral. O fabricante da formulação comercial de estavudina, aguarda processo de aprovação do FDA para a comercialização de nova fórmula de liberação prolongada deste fármaco. Esta nova formulação será disponibilizada na forma de cápsulas contendo 100 mg devendo ser tomada uma vez ao dia (AIDS MEDS, 2006).

3.1.5 Outros Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa

Para os demais fármacos desta classe, lamivudina, sulfato de abacavir, emtricitabina, dextelvucitabina, alovudina, elvucitabina e amdoxovir, não foram encontrados trabalhos relativos à proposição de novas formas ou sistemas farmacêuticos para a veiculação dos mesmos. Exceção deve ser feita ao disopropil fumarato de tenofovir onde Mayer *et al.* (2006) avaliaram a praticidade do regime de dosagem e as características de segurança, tolerabilidade e farmacocinética sistêmica de gel vaginal contendo tenofovir nas concentrações de 0,3 e 1%, sendo constatado a praticidade da forma farmacêutica, a baixa incidência de efeitos adversos e a ocorrência de absorção sistêmica do fármaco.

3.2 Não Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa (NNITR)

Não nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa é uma classe de fármacos antiretrovirais utilizada em conjunto com outros fármacos ARV a fim de bloquear a replicação viral, e em consequência retardar a evolução da doença. Como os NITR, atuam bloqueando a enzima responsável pela conversão do RNA viral em DNA (AIDSMEDS, 2006).

É a classe que apresenta o menor número de fármacos, logo apresentam menos alternativas a sua utilização. Apesar disto, não foram encontrados trabalhos que propusessem a veiculação de fármacos desta classe em novas formas ou sistemas farmacêuticos.

3.3 Inibidores de Protease (IP)

Inibidores de Protease passaram a serem utilizados a partir de 1995 com a aprovação do saquinavir. Esta classe de fármacos também é utilizada em associação com as duas anteriores, buscando maior efetividade no tratamento. A ação dos fármacos desta classe reside na propriedade destes se ligarem à enzima responsável pelo corte da cadeia de DNA replicada do vírus, impedindo deste modo, a formação de novas unidades virais (AIDSMEDS, 2006).

Diferentemente dos NNITR, alguns trabalhos foram realizados para a veiculação dos fármacos desta classe em diferentes sistemas de liberação, em especial para o saquinavir, possivelmente pelo fato de estar disponível a um maior tempo.

3.3.1 Mesilato de saquinavir (SQV)

O saquinavir é um inibidor de protease inicialmente disponibilizado na forma de cápsulas duras, sendo posteriormente fornecido em cápsulas moles veiculado em meio oleoso auto-emulsionável de alta dispersão, visando à melhoria da biodisponibilidade do fármaco. Com o mesmo objetivo, tal fármaco é comumente

associado ao ritonavir, IP também fornecido em cápsulas moles contendo veículo oleoso (GURSOY & BENITA, 2004).

Neste sentido, alguns pesquisadores buscaram avaliar as vantagens entre a administração do fármaco na forma de cápsulas duras ou moles. Kurowski *et al.* (2003) compararam as características farmacocinéticas do saquinavir veiculado em cápsulas duras e moles, quando associado a terapia com ritonavir, sendo verificado para esta condição de associação que as características farmacocinéticas do fármaco são ao menos comparáveis, de modo que a veiculação de saquinavir em sistema auto-emulsionável, buscando otimizar as características farmacocinéticas (cápsulas moles), não apresenta relevância quando existe a associação com ritonavir. Em estudo similar Cardiello *et al.* (2003) chegaram a mesma conclusão, verificando não haver diferença significativa dos parâmetros farmacocinéticos. Os autores ressaltam ainda, que as cápsulas duras são menores, mais baratas e não carecem de refrigeração para o armazenamento, facilitando o uso em países em desenvolvimento.

Estas observações são discordantes dos relatos divulgados por Trapnell (1998) e Tam (1998), indicando que a formulação em cápsulas moles supera os problemas de biodisponibilidade observados com as cápsulas duras, fornecendo melhor biodisponibilidade, entretanto este não faz qualquer menção sobre a associação com ritonavir.

Seguindo a mesma linha para o desenvolvimento de formulações, Griffin & O'Driscoll (2006) veicularam saquinavir em diferentes formulações lipídicas visando o aumento da biodisponibilidade do fármaco através da passagem da formulação oleosa para os vasos linfáticos do trato gastrointestinal, sendo obtido aumento na biodisponibilidade do fármaco de 8.5% e 4.8% para Cremophor® na forma micelar e microemulsão, respectivamente.

Como alternativa as formas sólidas em cápsulas, Bittner *et al.* (2005) avaliaram a bioequivalência entre comprimidos revestidos contendo 500 mg de mesilato de saquinavir e a forma convencional de saquinavir em cápsulas duras de 200 mg, ambos em associação com ritonavir, tendo os resultados indicado que as formulações testadas eram bioequivalentes, permitindo deste modo considerar que a formulação de comprimidos é vantajosa, visto oferecer um regime posológico mais agradável ao paciente.

Buscando facilitar a administração do fármaco aos pacientes que apresentam dificuldade ou impossibilidade de ingestão de medicamentos sólidos, Tan *et al.* (2003) elaboraram suspensão extemporânea de saquinavir a partir da formulação de cápsulas moles e avaliaram o efeito do pH e excipientes na estabilidade das formulações, sendo determinado que o fármaco, neste tipo de formulação, melhor se estabiliza em pH inferior a 4,0. Os autores sugerem ainda que além do controle do pH sejam utilizados agentes antioxidantes para a melhor estabilização do fármaco na formulação.

Por fim, visando melhorar a solubilidade do fármaco e assim aumentar a eficiência de encapsulação em nanopartículas de alquilcianoacrilatos, para posterior administração oral, Boudad *et al.* (2001) produziram e caracterizaram complexo de inclusão entre mesilato de saquinavir e hidroxipropil- β -ciclodextrina, sendo posteriormente preparado as nanopartículas. Foi verificado que a solubilidade do saquinavir aumentou cerca de 400 vezes em presença de propil- β -ciclodextrina em pH 7,0. A utilização do complexo favoreceu a encapsulação de saquinavir em nanopartículas, promovendo aumento de 20 vezes, quando comparado ao fármaco livre.

3.3.2 Sulfato de indinavir (IDV)

Sulfato de indinavir é outro IP, aprovado em 1996 para o tratamento da AIDS em associação com outros fármacos antiretrovirais. Encontra-se disponível na forma de cápsulas duras de 400 mg, normalmente administrado três vezes ao dia, ou duas vezes ao dia se em associação com ritonavir. Como os demais IP, este fármaco é metabolizado no fígado, podendo aumentar ou diminuir a concentração de outros fármacos no organismo. Apresenta como efeitos colaterais alterações no metabolismo lipídico, provocando aumento das concentrações triglicérides e colesterol no sangue. Cerca de 40% dos pacientes que fazem uso deste fármaco apresentam nefrolitíase, sendo recomendado o aumento no consumo de água pelos pacientes (AIDSMEDS, 2006).

Diferentes dos outros fármacos antiretrovirais, os sistemas farmacêuticos propostos para a veiculação de indinavir restringisse a carreadores coloidais, sejam na forma de nanopartículas ou lipossomas.

Em trabalho recente, Kinman *et al.* (2006), desenvolveram nanopartículas lipídicas de indinavir, constituídas por fosfatidilcolina e metil-polietilenoglicol-diesteroil-fosfatidiletanolamina, para aplicação na via subcutânea buscando o direcionamento às células do sistema retículo endotelial nos órgãos linfóides. Foi verificado pelos autores que tais partículas forneceram concentração 6 vezes maior de indinavir nos linfonodos, além de aumentar a presença do fármaco no sangue, quando comparado a administração do fármaco livre.

Anteriormente, Kinman *et al.* (2003) já haviam desenvolvido partículas lipídicas contendo indinavir, sendo verificado alterações significativas nas características farmacocinéticas do fármaco. Estes autores obtiveram redução de 10 vezes no pico de concentração plasmática e aumento de 6 vezes no tempo de meia-vida, além disso verificaram um aumento de 250 a 2270% na concentração do fármaco para os diversos linfonodos analisados. Também Pereira de Oliveira *et al.* (2005) incorporaram indinavir em nanopartículas lipídicas para direcionamento a órgãos e tecidos específicos, como o cerebral, sendo verificado um aumento de 1,9 vezes da concentração de fármaco para a maioria dos órgãos avaliados.

Gagne *et al.* (2002) incorporaram indinavir em imunolipossomas estericamente estabilizados para o direcionamento específicos à células dos órgãos linfóides de camundongos, sendo observado um aumento substancial na concentração de fármaco para estes órgãos, cerca de 126 vezes maior. Também Desormeaux & Bergeron (2005) veicularam indinavir em imunolipossomas, contendo anticorpo anti-HLA-DR, específicos para as células dos tecidos linfóides. Quando comparado às formulações convencionais de lipossomas, o direcionamento dos imunolipossomas foi cerca de 2,9 vezes maior para os linfonodos cervicais. No entanto, quando foi utilizado imunolipossomas estericamente estabilizados a concentração aumentou 2 a 4,6 vezes em todos os tecidos linfóides. Além disso, enquanto a solução de indinavir injetado pela via subcutânea foi totalmente eliminada em 24 horas, altas concentrações de indinavir foram obtidas nos tecidos linfóides após 15 dias de administração de uma única dose.

3.3.3 Outros Inibidores de Protease

Como para os NITR, também não foram encontrados trabalhos propondo a utilização de diferentes formas ou sistemas farmacêuticos para a veiculação da maioria dos IP disponíveis: ritonavir, amprenavir, lopinavir, fosamprenavir, atazanavir, tipranavir, darunavir e brecanavir.

Porém, pesquisa realizada por Pau *et al.* (2005) demonstrou a inadequação da formulação que associa ritonavir e lopinavir, disponível para a dispensação também em países de clima quente e de baixas condições de desenvolvimento. Neste estudo, os pesquisadores avaliaram a estabilidade da formulação em condições de armazenamento mais próximas às encontradas em países da África Subsaariana, onde não é possível o armazenamento sob refrigeração como orienta o fabricante. Os resultados mostraram que a forma farmacêutica disponível não permite o armazenamento deste medicamento fora do especificado, perdendo sua estabilidade em até 7 dias quando armazenado sob 45°C, indicando a necessidade de adequação da formulação para regiões de clima quente e com baixo índice de desenvolvimento.

Ainda, similarmente ao realizado com a formulação de cápsulas moles de saquinavir para obtenção de suspensões (Tan *et al.*, 2003), Regazzi *et al.* (2001) produziram suspensão oral de nelfinavir a partir de comprimidos contendo 250 mg do fármaco e avaliaram a farmacocinética para ambas as formulações, sendo observado não haver diferença significativa entre os parâmetros farmacocinéticos, deste modo a forma de suspensão pode ser considerada como alternativa de tratamento aqueles pacientes que apresentam problemas de adesão ao tratamento ou dificuldade para deglutir comprimidos.

3.4 Inibidores de entrada

Esta nova classe de fármacos foi inaugurada em 2003 com o lançamento do fármaco enfuvirtida. Tem como mecanismo de ação a propriedade de inibir a interação do vírus HIV com os receptores específicos das células hospedeiras, através da interação destes fármacos com as proteínas de superfície do vírus ou das células hospedeiras (AIDSMEDS, 2006).

Para esta nova classe de fármacos, não foram encontrados quaisquer trabalhos relatando a veiculação destes em formas ou sistemas farmacêuticos alternativos. Tal resultado era esperado visto o curto período de tempo que estes se encontram disponíveis para estudo.

4. Conclusão

Conclui-se que apesar de existirem muitos estudos para a veiculação de fármacos antiretrovirais em formas ou sistemas farmacêuticos alternativos, tais estudos restringem-se a um pequeno número de fármacos, em geral aqueles introduzidos na terapia da AIDS a mais tempo. Estes estudos destinam-se principalmente a incorporação de antiretrovirais em sistemas coloidais, como lipossomas e nanopartículas.

Apesar do grande número de trabalhos com este objetivo e dos resultados altamente positivos, não se chegou a formulações viáveis para a comercialização, possivelmente devido às limitações tecnológicas existentes, além do alto valor agregado que tais sistemas resultam.

Fica evidente que mais estudos são necessários visando explorar os demais antiretrovirais, assim como tornar viável a produção daqueles sistemas que se mostraram efetivos e vantajosos para os fármacos já testados.

5. Referências bibliográficas *

- 01 ABU-IZZA, K.; GARCIA-CONTRERAS, L.; LU, D.R. Preparation and evaluation of zidovudine-loaded sustained-release microspheres. 2. Optimization of multiple response variables. **J. Pharm. Sci.**, v.85, n.6, p.572-576, 1996 (a).
- 02 ABU-IZZA, K.; TAMBRALLO, L.; LU, D.R. In vivo evaluation of zidovudine (AZT)-loaded ethylcellulose microspheres after oral administration in beagle dogs. **J. Pharm. Sci.**, v.86, n.5, p.554-559, 1997.
- 03 ABU-IZZA, K.A.; GARCIA-CONTRERAS, L.; LU, D.R. Preparation and evaluation

---

* As referências bibliográficas estão de acordo com a Norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)

of sustained release AZT-loaded microspheres: optimization of the release characteristics using response surface methodology. **J. Pharm. Sci.**, v.85, n.2, p.144-149, 1996 (b).

- 04 ABU-IZZA, K.A.; LU, D.R. Effect of gastrointestinal protein adsorption on the in vitro release of AZT from ethylcellulose microspheres. **Pharm. Dev. Technol.**, v.3, n.4, p.495-501, 1998.
- 05 ACURCIO, F.A.; CESAR, C.C.; GUIMARÃES, M.D.C. Health care utilization and survival among patients with Aids in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v.14, n.4, p. 811-820, 1998.
- 06 ACURCIO, F.A.; GUIMARÃES, M.D.C. Utilização de medicamentos por indivíduos HIV positivos: abordagem qualitativa. **Rev. de Saúde Pública**, v.33, n.1, p.73-84, 1999. Disponível em:
<<http://www.scielo.org/pdf/rsp/v33n1/0025.pdf>>. Acesso em: 15 jan. 2006.
- 07 AIDSMEDS. **Drugs for HIV & AIDS**. Disponível em:
<http://www.aidsmeds.com/List.htm>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 08 AMATO-NETO, V.; MEDEIROS, E.A.S.; KALLAS, E.G.; LEVI, G.C.; BALDY, J.L.S.D.; MEDEIROS, R.S.S. **AIDS na Prática Médica**. São Paulo: SAVIER, 1996, p.1-136.
- 09 BEKERS, O.; BEIJNEN, J.H.; TANK, M.J.; BURGER, D.M.; MEENHORST, P.L.; LOMBARTS, A.J.; UNDERBERG, W.J. 2',3'-dideoxyinosine (ddI): its chemical stability and cyclodextrin complexation in aqueous media. **J. Pharm Biomed. Anal.**, v.11, n.6, p.489-493, 1993.
- 10 BENATTI, U.; GIOVINE, M.; DAMONTE, G.; GASPARINI, A.; SCARFI, S.; DE FLORA, A.; FRATERNALE, A; ROSSI, L.; MAGNANI, M. Azidothymidine homodinucleotide-loaded erythrocytes and bioreactors for slow delivery of the antiretroviral drug azidothymidine. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v.220, n.1, p.20-25, 1996.
- 11 BENDER, A.; SCHFER, V.; STEFFAN, A.M.; ROYER, C.; KREUTER, J.; RUBSAMEN-WAIGMANN, H.; VON BRIESEN, H. Inhibition of HIV in vitro by antiviral drug-targeting using nanoparticles. **Res. Virol.**, v.145, n.3-4, p.215-220, 1994.
- 12 BENDER, A.R.; VON BRIESEN, H.; KREUTER, J.; DUNCAN, I.B.; RUBSAMEN-WAIGMANN, H. Efficiency of nanoparticles as a carrier system for antiviral agents in human immunodeficiency virus-infected human monocytes/macrophages in vitro. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.40, n.6, p.1467-1471, 1996. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=163350&blobtype=pdf>>. Acesso em: 14 jul. 2006.
- 13 BENGHUZZI, H. Long-term sustained delivery of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine in vivo by means of HA and TCP delivery devices. **Biomed. Sci. Instrum.**, v.36, p.343-348, 2000.

- 14 BERETTA, E.; SOLIMANO, F. An optimal time control problem for the administration of 2',3'-dideoxycytidine by using red blood cells as bioreactors. **Bull. Math. Biol.**, v.55, n.4, p.715-730, 1993.
- 15 BETAGERI, G.V.; DESHMUKH, D.V.; GUPTA, R.B. Oral sustained-release bioadhesive tablet formulation of didanosine. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v.27, n.2, p.129-136, 2001.
- 16 BITTNER, B.; RIEK, M.; HOLMES, B.; GRANGE, S. Saquinavir 500 mg film-coated tablets demonstrate bioequivalence to saquinavir 200 mg hard capsules when boosted with twice-daily ritonavir in healthy volunteers. **Antivir. Ther.**, v.10, n.7, p.803-810, 2005.
- 17 BOUDAD, H.; LEGRAND, P.; LEBAS, G.; CHERON, M.; DUCHENE, D.; PONCHEL, G. Combined hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and poly(alkylcyanoacrylate) nanoparticles intended for oral administration of saquinavir. **Int. J. Pharm.**, v.218, n.1-2, p.113-124, 2001.
- 18 BRISTOL Myers Squibb Farmacêutica LTDA. **Guerra contra o HIV**. Disponível em: <<http://www.bristol.com>>. Acesso em: 07 abr. 2003.
- 19 CALLENDER, D.P.; JAYAPRAKASH, N.; BELL, A.; PETRAITIS, V.; PETRAITIENE, R.; CANDELARIO, M.; SCHAUFLE, R.; DUNN, J.M.; SEI, S.; WALSH, T.J.; BALIS, F.M. Pharmacokinetics of oral zidovudine entrapped in biodegradable nanospheres in rabbits. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.43, n.4, p.972-974, 1999. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=89240&blobtype=pdf>>. Acesso em: 14 jul. 2006.
- 20 CANNON, M.R.; BAJPAI, P.K. Continuous delivery of azidothymidine by hydroxyapatite or tricalcium phosphate ceramics. **Biomed. Sci. Instrum.**, v.31, p.159-164, 1995.
- 21 CARDIELLO, P.G.; MONHAPHOL, T.; MAHANONTHARIT, A.; VAN HEESWIJK, R.P.; BURGER, D.; HILL, A.; RUXRUNGTHAM, K.; LANGE, J.M.; COOPER, D.A.; PHANUPHAK, P. Pharmacokinetics of once-daily saquinavir hard-gelatin capsules and saquinavir soft-gelatin capsules boosted with ritonavir in HIV-1-infected subjects. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v.32, n.4, p.375-379, 2003.
- 22 CARVALHO, C. V.; DUARTE, D. B.; MERCHÁN-HAMANN, E.; et al. Determinantes da aderência à terapia anti-retroviral combinada em Brasília, Distrito Federal, Brasil, 1999-2000. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, n. 2, p. 593-604, 2003.
- 23 CATZ S.L.; McCLURE, J.B.; JONES, G.N.; BRANTLEY, P.J. Predictors of outpatient medical appointment attendance among persons with HIV. **AIDS Care**, v.11, n.3, p.361-373, 1999.
- 24 COORDENAÇÃO Nacional de DST – AIDS. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico AIDS-DST.**, v.2, n.1, 2005. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF->

23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BF9ADD9E3-9EB1-41F3-9C6E-0EC22B72EAAB57D/BOLETIM.pdf>. Acesso em: 19 jan. 2006.

- 25 CRESPO-FIERRO, M. Compliance/adherence and care management in HIV disease. **J. Assoc. Nurses AIDS Car.**, v.8, n.4, p.43- 54, 1997.
- 26 DAMLE, B.D.; MUMMANENI, V.; KAUL, S.; KNUPP, C. Lack of Effect of Simultaneously administered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.46, n.2, p.385–391, 2002. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=127036&blobtype=pdf>>. Acesso em: 26 maio 2003. (a)
- 27 DAMLE, B.D.; ULLAH, I.; DOLL, W.; WILEY, G.; KNUPP, C. Pharmacokinetics and gamma scintigraphy evaluation of two enteric coated formulations of didanosine in healthy volunteers. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v.54, p.255–261, 2002. Disponível em: <<http://www.black-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.0306-5251.2002.01648.x>>. Acesso: 26 maio 2003. (c)
- 28 DAMLE, B.D; YAN, J.H.; BEHR, D.; O'MARA, D.; NICHOLA, P.; KAUL, S.; KNUPP, C. Effect of food on the oral bioavailability of didanosine from encapsulated enteric-coated beads. **J. Clin. Pharmacol.**, v.42, n.4, p.419-427, 2002. (b)
- 29 DEMBRI, A.; MONTISCI, M.J.; GANTIER, J.C.; CHACUN, H.; PONCHEL, G. Targeting of 3'-azido 3'-deoxythymidine (AZT)-loaded poly(isohexylcyanoacrylate) nanospheres to the gastrointestinal mucosa and associated lymphoid tissues. **Pharm. Res.**, v.18, n.4, p.467-473, 2001.
- 30 DESHMUKH, D.; RAVIS, W.R.; BETAGERI, G.V. Delivery of didanosine from enteric-coated, sustained-release bioadhesive formulation. **Drug Delivery**, v.10, n.1, p.47-50, 2003.
- 31 DESORMEAUX, A.; BERGERON, M.G. Lymphoid tissue targeting of anti-HIV drugs using liposomes. **Methods Enzymol.** v.391, p.330-351, 2005.
- 32 DESORMEAUX, A.; HARVIE, P.; PERRON, S.; MAKABI-PANZU, B.; BEAUCHAMP, D.; TREMBLAY, M.; POULIN, L.; BERGERON, M.G. Antiviral efficacy, intracellular uptake and pharmacokinetics of free and liposome-encapsulated 2',3'-dideoxyinosine. **AIDS**, v.8, n.11, p.1545-1553, 1994.
- 33 FIGUEIREDO, R. M.; SIKOC, V. M.; TOMANZIM, C. C.; ET AL. Adesão de pacientes com AIDS ao tratamento com antiretrovirais: dificuldades relatadas e proposição de medidas atenuantes em um hospital escola. **Rev Latino-Am. Enfermagem**, v.9, n.4, p.50-5, 2001.
- 34 FOOD and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. **Drug Approvals- V** . 2005. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/approval/v.htm>> Acesso em 08 fev. 2006.
- 35 FOOD and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. **Videx® (didanosine)**. 2003. Disponível em:

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/20154slr042,20156slr033,20155slr032,21183slr007videx_lbl.pdf>. Acesso em 23 jan. 2004.

- 36 GAGNE, J.F.; DESORMEAUX, A.; PERRON, S.; TREMBLAY, M.J.; BERGERON M.G. Targeted delivery of indinavir to HIV-1 primary reservoirs with immunoliposomes. **Biochim. Biophys. Acta.** v.1558, n.2, p.198-210, 2002.
- 37 GARG, M.; ASTHANA, A.; AGASHE, H.B.; AGRAWAL, G.P.; JAIN, N.K. Stavudine-loaded mannosylated liposomes: in-vitro anti-HIV-I activity, tissue distribution and pharmacokinetics. **J. Pharm. Pharmacol.** v.58, n.5, p.605-616, 2006.
- 38 GARG, M.; JAIN, N.K. Reduced hematopoietic toxicity, enhanced cellular uptake and altered pharmacokinetics of azidothymidine loaded galactosylated liposomes. **J. Drug Target.**, v.14, n.1, p.1-11, 2006.
- 39 GOPINATH, D.; RAVI, D.; KARWA, R.; RAO, B.R.; SHASHANK, A.; RAMBHAU, D. Pharmacokinetics of zidovudine following intravenous bolus administration of a novel niosome preparation devoid of cholesterol. **Arzneimittelforschung.** v.51, n.11, p.924-930, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11765596&query_hl=5&itool=pubmed_docsum>. Acesso em: 14 jul. 2006. (resumo).
- 40 GRIFFIN, B.T.; O'DRISCOLL, C.M. A comparison of intestinal lymphatic transport and systemic bioavailability of saquinavir from three lipid-based formulations in the anaesthetised rat model. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.58, n.7, p.917-925, 2006.
- 41 GUIMARÃES, M.D.C. Estudo temporal das doenças associadas à Aids no Brasil, 1980-1999. **Cad. Saúde Pública.** v.16, supl.1, p.21-36, 2000.
- 42 GURSOY, R.N.; BENITA, S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. **Biomed. Pharmacother.** v.58, n.3, p.173-182, 2004.
- 43 HARVIE, P.; DESORMEAUX, A.; BERGERON, M.C.; TREMBLAY, M.; BEAUCHAMP, D.; POULIN, L.; BERGERON, M.G. Comparative pharmacokinetics, distributions in tissue, and interactions with blood proteins of conventional and sterically stabilized liposomes containing 2, 3-dideoxyinosine. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.40, n.1, p.225-229, 1996. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=160388&blobtype=pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2006.
- 44 HARVIE, P.; DESORMEAUX, A.; GAGNE, N.; TREMBLAY, M.; POULIN, L.; BEAUCHAMP, D.; BERGERON, M.G. Lymphoid tissues targeting of liposome-encapsulated 2',3'-dideoxyinosine. **AIDS.** v.9, n.7, p.701-707, 1995.
- 45 HEIATI, H.; TAWASHI, R.; PHILLIPS, N.C. Drug retention and stability of solid lipid nanoparticles containing azidothymidine palmitate after autoclaving, storage and lyophilization. **J. Microencapsul.**, v.15, n.2., p.173-184, 1998.
- 46 HU, J.; LIU, H.; WANG, L. Enhanced delivery of AZT to macrophages via

acetylated LDL. **J. Control. Release**, v.69, n.3, p.327-335, 2000.

- 47 HUANG, J.; KAO, H.; WU, X.Y. The pH-dependent biphasic release of azidothymidine from a layered composite of PVA disks and P(MMA/MAA) spheres. **J. Control. Release**, v.67, n.1, p.45-54, 2000.
- 48 JAIN, S.; TIWARY, A.K.; JAIN, N.K. Sustained and targeted delivery of an anti-HIV agent using elastic liposomal formulation: mechanism of action. **Curr. Drug Deliv.**, v.3, n.2, p.157-166, 2006.
- 49 JIN, S.X.; BI, D.Z.; WANG, J.; WANG, Y.Z.; HU, H.G.; DENG, Y.H. Pharmacokinetics and tissue distribution of zidovudine in rats following intravenous administration of zidovudine myristate loaded liposomes. **Pharmazie**, v.60, n.11, p.840-843, 2005.
- 50 KIM, D.D.; CHIEN, Y.W. Transdermal delivery of dideoxynucleoside-type anti-HIV drugs. 2. The effect of vehicle and enhancer on skin permeation. **J. Pharm. Sci.**, v.85, n.2, p.214-219, 1996.
- 51 KIM, D.D.; CHIEN, Y.W. Transdermal delivery of zalcitabine: in vitro skin permeation study. **AIDS**, v.9, n.12, p.1331-1336, 1995.
- 52 KIM, S.; SCHEERER, S.; GEYER, M.A.; HOWELL, S.B. Direct cerebrospinal fluid delivery of an antiretroviral agent using multivesicular liposomes. **J. Infect. Dis.**, v.162, n.3, p.750-752, 1990.
- 53 KING, J.R.; NACHMAN, S.; YOGEV, R.; HODGE, J.; ALDROVANDI, G.; DAMLE, B.; SMITH, E.; WIZNIA, A.; ACOSTA, E.P. Single-dose pharmacokinetics of enteric-coated didanosine in HIV-infected children. **Antivir. Ther.**, v.7, n.4, p.267-270, 2002.
- 54 KINMAN, L.; BRODIE, S.J.; TSAI, C.C.; BUI, T.; LARSEN, K.; SCHMIDT, A.; ANDERSON, D.; MORTON, W.R.; HU, S.L.; HO, R.J. Lipid-drug association enhanced HIV-1 protease inhibitor indinavir localization in lymphoid tissues and viral load reduction: a proof of concept study in HIV-2287-infected macaques. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v.34, n.4, p.387-397, 2003.
- 55 KINMAN, L.; BUI, T.; LARSEN, K.; TSAI, C.C.; ANDERSON, D.; MORTON, W.R.; HU, S.L.; HO, R.J. Optimization of lipid-indinavir complexes for localization in lymphoid tissues of HIV-infected macaques. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v.42, n.2, p.155-161, 2006.
- 56 KOTULA, R.J. HIV/AIDS: Definition and Transmission of HIV/AIDS. In: GRABER, M.A.; LANTERNIER, M.L. **University of Iowa Family Practice Handbook**. 4.ed., Iowa: University of Iowa, 2001. Disponível em: <<http://www.vh.org/Providers/ClinRef/FPHandbook/FPCContents.tml>>. Acesso em: 28 mar. 2002.
- 57 KUKSAL, A.; TIWARY, A.K.; JAIN, N.K.; JAIN, S. Formulation and in vitro, in vivo evaluation of extended- release matrix tablet of zidovudine: influence of combination of hydrophilic and hydrophobic matrix formers. **AAPS PharmSciTech.**, v.7, n.1, p.E1, 2006.

- 58 KUNCHES, L.M.; REINHALTER, N.E.; MARQUIS, A.; COAKLEY, E.; COHEN, C.; MORRIS, A.B.; MAZZULLO, J.M. Tolerability of enteric-coated didanosine capsules compared with didanosine tablets in adults with HIV infection. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v.1, n.28, p.150-153, 2001.
- 59 KUO, Y.C. Loading efficiency of stavudine on polybutylcyanoacrylate and methylmethacrylate-sulfopropylmethacrylate copolymer nanoparticles. **Int. J. Pharm.**, v.290, n.1-2, p.161-172, 2005.
- 60 KUROWSKI, M.; STERNFELD, T.; SAWYER, A.; HILL, A.; MOCKLINGHOFF, C. Pharmacokinetic and tolerability profile of twice-daily saquinavir hard gelatin capsules and saquinavir soft gelatin capsules boosted with ritonavir in healthy volunteers. **HIV Med.** v.4, n.2, p.94-100, 2003.
- 61 LI, R.C.; NARANG, P.K.; SAHAI, J.; CAMERON, W.; BIANCHINE, J.R. Rifabutin absorption in the gut unaltered by concomitant administration of didanosine in AIDS patients. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.41, n.7, p.1566-1570, 1997. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=163960&blobtype=pdf>>.
Acesso em: 19 jan. 2006.
- 62 LOBENBERG, R.; KREUTER, J. Macrophage targeting of azidothymidine: a promising strategy for AIDS therapy. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v.12, n.18, p.1709-1715, 1996.
- 63 LOBENBERG, R.; MAAS, J.; KREUTER, J. Improved body distribution of ¹⁴C-labelled AZT bound to nanoparticles in rats determined by radioluminography. **J. Drug Target.** v.5, n.3, p.171-179, 1998.
- 64 MAGNANI, M.; ROSSI, L.; FRATERNALE, A.; CASABIANCA, A.; BRANDI, G.; BENATTI, U.; DE FLORA, A. Targeting antiviral nucleotide analogues to macrophages. **J. Leukoc. Biol.** v.62, n.1, p.133-137, 1997.
- 65 MAKABI-PANZU, B.; GOURDE, P.; DESORMEAUX, A.; BERGERON, M.G. Intracellular and serum stability of liposomal 2',3'-dideoxycytidine. Effect of lipid composition. **Cell. Mol. Biol.**, v.44, p.2, n.277-284, 1998.
- 66 MAKABI-PANZU, B.; LESSARD, C.; BEAUCHAMP, D.; DESORMEAUX, A.; POULIN, L.; TREMBLAY, M.; BERGERON, M.G. Uptake and binding of liposomal 2',3'-dideoxycytidine by RAW 264.7 cells: a three-step process. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.** v.8, n.3, p.227-235, 1995.
- 67 MAKABI-PANZU, B.; LESSARD, C.; PERRON, S.; DESORMEAUX, A.; TREMBLAY, M.; POULIN, L.; BEAUCHAMP, D.; BERGERON, M.G. Comparison of cellular accumulation, tissue distribution, and anti-HIV activity of free and liposomal 2',3'-dideoxycytidine. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v.10, n.11, p.1463-1470, 1994.
- 68 MANDAL, T.K.; LOPEZ-ANAYA, A.; ONYEBUEKE, E.; SHEKLETON, M. Preparation of biodegradable microcapsules containing zidovudine (AZT) using solvent evaporation technique. **J. Microencapsul.** v.13, n.3, p.257-267, 1996.

- 69 MANDAL, T.K.; SHEKLETON, M.; ONYEBUEKE, E.; WASHINGTON, L.; PENSON, T. Effect of formulation and processing factors on the characteristics of biodegradable microcapsules of zidovudine. **J. Microencapsul.** v.13, n.5, p.545-557, 1996.
- 70 MANKERTZ, J.; VON BAEYER, H.; ROKOS, K.; NUNDEL, M.; PAULI, G.; RIEDEL E. Cell specific uptake of antiretroviral drugs: AZT coupled to LDL inhibits HIV replication in human macrophages. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.**, v.33, n.2, p.85-88, 1995.
- 71 MAYER, K.H.; MASLANKOWSKI, L.A.; GAI, F.; EL-SADR, W.M.; JUSTMAN, J.; KWIECIEN, A.; MASSE, B.; ESHLEMAN, S.H.; HENDRIX, C.; MORROW, K.; ROONEY, J.F.; SOTO-TORRES, L. Safety and tolerability of tenofovir vaginal gel in abstinent and sexually active HIV-infected and uninfected women. **AIDS**, v.20, n.4, p.543-551, 2006.
- 72 McLAUGHLIN, T.J.; SOUMERAI, S.B.; WEINRIB, D.; AUPONT, O.; COTTON, D. The association between primary source of ambulatory care and access to outcomes of treatment among Aids patients. **Int. J. Qual. Health Care**, v.11, n.4, p.293-300, 1999. Disponível em: <<http://www.intqhc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/11/293>>. Acesso em: 20 jan. 2006.
- 73 MORSE, G.D.; FISCHL, M.A.; SHELTON, M.J.; BORIN, M.T.; DRIVER, M.R.; DEREMER, M.; LEE, K.; WAJSZCZUK, C.P. Didanosine reduces atevirdine absorption in subjects with human immunodeficiency virus infections. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.40, n.3, p.767-771, 1996. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=163195&blobtype=pdf>>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 74 MOYLE, G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. **Clin. Ther.**, v.22, n.8, p. 911-936, 2000.
- 75 NAGY, E.A.; BAJPAI, P.K. Development of a ceramic matrix system for continuous delivery of azidothymidine. **Biomed. Sci. Instrum.**, v.30, p.181-186, 1994.
- 76 NARISHETTY, S.T.; PANCHAGNULA, R. Transdermal delivery of zidovudine: effect of terpenes and their mechanism of action. **J. Control. Release**, v.95, n.3, p.367-379, 2004.
- 77 OH, S.Y.; JEONG, S.Y.; PARK, T.G.; LEE, J.H. Enhanced transdermal delivery of AZT (Zidovudine) using iontophoresis and penetration enhancer. **J. Control. Release**, v.51, n.2-3, p.161-168, 1998.
- 78 ONUSIDA/OMS. **Aids epidemic update**. Disponível em: <http://www.unaids.org/Epi2005/doc/EPIupdate2005_pdf/epi-update2005_en.pdf>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 79 PALELLA, F.J.; DELANEY, K.M.; MOORMAN, A.C.; LOVELESS, M.O.; FUHRER, J.; SATTEN, G.A.; ASCHMAN, D.J.; HOLBERG, S.D. Declining

morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. **N. Engl. J. Med.**, v.338, n.13, p.853-860, 1998.

- 80 PAU, A.K.; MOODLEY, N.K.; HOLLAND, D.T.; FOMUNDAM, H.; MATCHABA, G.U.; CAPPARELLI, E.V. Instability of lopinavir/ritonavir capsules at ambient temperatures in sub-Saharan Africa: relevance to WHO antiretroviral guidelines. **AIDS**, v.19, n.11, p.1233-1234, 2005.
- 81 PEREIRA DE OLIVEIRA, M.; GARCION, E.; VENISSE, N.; BENOIT, J.P.; COUET, W.; OLIVIER, J.C. Tissue distribution of indinavir administered as solid lipid nanocapsule formulation in mdr1a (+/+) and mdr1a (-/-) CF-1 mice. **Pharm. Res.**, v.22, n.11, p.1898-1905, 2005.
- 82 PHILLIPS, N.C.; SKAMENE, E.; TSOUKAS, C. Liposomal encapsulation of 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) results in decreased bone marrow toxicity and enhanced activity against murine AIDS-induced immunosuppression. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v.4, n.10, p.959-966, 1991.
- 83 PHILLIPS, N.C.; TSOUKAS, C. Liposomal encapsulation of azidothymidine results in decreased hematopoietic toxicity and enhanced activity against murine acquired immunodeficiency syndrome. **Blood.**, v.79, n.5, p.1137-1143, 1992.
Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/cgi/reprint/79/5/1137>>. Acesso em: 14 jul. 2006.
- 84 PIACENTI, F.J. An update and review of antiretroviral therapy. **Pharmacotherapy**, v.28, n.8, p. 1111-1133, 2006.
- 85 RAO, K.R.; SENAPATI, P.; DAS, M.K. Formulation and in vitro evaluation of ethyl cellulose microspheres containing zidovudine. **J. Microencapsul.**, v.22, n.8, p.863-876, 2005.
- 86 REED, D.; BILLOTTE, W.G.; RUSH, B.J.; ODORZYNSKI, A.; KREINBRINK, K.; BAJPAI, P.K. Hydroxyapatite-oil composites for delivering AZT in simulated body fluid. **Biomed. Sci. Instrum.**, v.34, p.59-64, 1997.
- 87 REGAZZI, M.B.; SEMINARI, E.; VILLANI, P.; CARRIERO, P.L.; MONTAGNA, M.; MARUBBI, F.; MASERATI, R. Nelfinavir suspension obtained from nelfinavir tablets has equivalent pharmacokinetic profile. **J. Chemother.**, v.13, n.5, p.569-574, 2001.
- 88 SANCHEZ-LAFUENTE, C.; FAUCCI, M.C.; FERNANDEZ-AREVALO, M.; ALVAREZ-FUENTES, J.; RABASCO, A.M.; MURA, P. Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. **Int. J. Pharm.**, v.234, p.213-221, 2002 (b).
- 89 SANCHEZ-LAFUENTE, C.; FURLANETTO, S.; FERNANDEZ-AREVALO, M.; ALVAREZ-FUENTES, J.; RABASCO, A.M.; FAUCCI, M.T.; PINZAUTI, S.; MURA, P. Didanosine extended-release matrix tablets: optimization of formulation variables using statistical experimental design. **Int. J. Pharm.**, v.237, n. 1-2, p.107-118, 2002 (a).

- 90 SANCHEZ-LAFUENTE, C.; RABASCO, A.M.; ALVAREZ-FUENTES, J.; FERNANDEZ-AREVALO, M. Eudragit RS-PM and Ethocel 100 Premium: influence over the behavior of didanosine inert matrix system. **Farmaco.**, v.57, n.8, p.649-656, 2002 (c).
- 91 SEKI, T.; TOEDA, C.; KAWAGUCHI, T.; JUNI, K.; SUGIBAYASHI, K.; MORIMOTO, Y. Enhanced transdermal delivery of zidovudine in rats and human skin. **Chem. Pharm. Bull.**, v.38, n.11, p.3086-3089, 1990.
- 92 SHELTON, M.J.; MEI, H.; HEWITT, R.G.; DEFRANCESCO, R. If taken 1 hour before indinavir (IDV), didanosine does not affect IDV exposure, despite persistent buffering effects. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.45, n.1, p.298–300, 2001. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=90276&blobtype=pdf>>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 93 SHOJAEI, A.H.; KHAN, M.; LIM, G.; KHOSRAVAN, R. Transbuccal permeation of a nucleoside analog, dideoxycytidine: effects of menthol as a permeation enhancer. **Int. J. Pharm.** v.192, n.2, p.139-146, 1999.
- 94 SINKOC, V.M.; FIGUEIREDO, R.M.; COLOMBRINI, M.R.C. Dificuldades referidas por pacientes com AIDS na adesão ao tratamento com antiretrovirais. **Braz. J. Infect. Dis.**, n. 3 (Suppl):S 60, aug 1999.
- 95 SOLANO, N.; CHEQUER, P.; GOMES, M.R.O.; CASTILHO, E. A Epidemia de Aids no Mundo, no Brasil e no Local de Trabalho. In: COORDENAÇÃO Nacional de DST e AIDS. **Manual de diretrizes técnicas para elaboração e implantação de programas de prevenção e assistência das DST/AIDS no local de trabalho**. Brasília: Ministério da Saúde, 1998, p.13-21.
- 96 SOLIMANO, F.; BISCHI, G.I.; BIANCHI, M.; ROSSI, L.; MAGNANI, M. A nonlinear three-compartment model for the administration of 2',3'-dideoxycytidine by using red blood cells as bioreactors. **Bull. Math. Biol.**, v.52, n.6, p.785-796, 1990.
- 97 SPADA, C. **Parâmetros laboratoriais para monitoramento da evolução da infecção pelo HIV**. São Paulo, 1997. 133p. Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo.
- 98 SUWANPIDOKKUL, N.; THONGNOPNUA, P.; UMPRAYN, K. Transdermal delivery of zidovudine (AZT): the effects of vehicles, enhancers, and polymer membranes on permeation across cadaver pig skin. **AAPS PharmSciTech.**, v.5, n.3, p.e48, 2004. Disponível em: <www.aapsharmstech.org>. Acesso em: 14 jul. 2006.
- 99 SZEBENI, J.; WAHL, S.M.; BETAGERI, G.V.; WAHL, L.M.; GARTNER, S.; POPOVIC, M.; PARKER, R.J.; BLACK, C.D.; WEINSTEIN, J.N. Inhibition of HIV-1 in monocyte/macrophage cultures by 2',3'-dideoxycytidine-5'-triphosphate, free and in liposomes. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v.6, n.5, p.691-702, 1990.
- 100 TAM, C.W. New formulation of saquinavir (Fortovase) is more effective. **Fac.**

Notes (New Orleans La). v.10, n.2, p.11, 1998.

- 101 TAN, L.K.; THENMOZHIYAL, J.C.; HO, P.C. Stability of extemporaneously prepared saquinavir formulations. **J. Clin. Pharm. Ther.**, v.28, n.6, p.457-463, 2003.
- 102 THOMAS, N.S.; PANCHAGNULA, R. Combination strategies to enhance transdermal permeation of zidovudine (AZT). **Pharmazie**, v.58, n.12, p.895-898, 2003.
- 103 TRAPNELL, C.B. Saquinavir as Fortovase: why does it matter? **AIDS Clin. Care**, v.10, n.5, p.37, 40, 1998.
- 104 VYAS, S.P.; SUBHEDAR, R.; JAIN, S. Development and characterization of emulsomes for sustained and targeted delivery of an antiviral agent to liver. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.58, n.3, p.321-326, 2006.
- 105 XIANG, J.; FANG, X.; LI, X. Transbuccal delivery of 2',3'-dideoxycytidine: in vitro permeation study and histological investigation. **Int. J. Pharm.**, v.231, n.1, p.57-66, 2002.
- 106 YANG, Y.; WILDER-SMITH, A.; PANCHALINGAM, A.; THA, N.O.; PATON, N.I. Changes in body fat measured by DEXA in patients taking different formulations of stavudine. **HIV Clin. Trials**, v.6, n.6, p.337-343, 2005.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA DISSOLUÇÃO E CAPACIDADE NEUTRALIZANTE ÁCIDA DE COMPRIMIDOS TAMPONADOS MASTIGÁVEIS DE DIDANOSINA

1. Introdução

A didanosina (2',3'- dideoxiinosina; ddl) é um análogo sintético de nucleosídeo purínico, ativo contra o HIV. É um fármaco anti-HIV da classe dos nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa (NITR), aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em outubro de 1991 para uso em pacientes com quadro avançado de infecção pelo HIV com intolerância a zidovudina. Encontra-se disponível na forma de comprimidos tamponados mastigáveis (CTM), pó tamponado para solução oral e pó para solução pediátrica. É empregada na dose de 200 mg via oral, duas vezes ao dia (AIDSMEDS, 2006; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2003).

No Brasil, a ddl foi inicialmente fornecida pela Bristol-Myers Squibb sob o nome de Videx®, especialidade farmacêutica na forma de CTM de peso aproximado de 2,10 g. Posteriormente passou a ser adquirida junto a vários laboratórios públicos e privados, também sob a forma de CTM, no entanto, em sua maioria, com peso aproximado de 0,85 g. Enquanto as formulações convencionais veiculando ddl são consumidas desde sua aprovação em 1989, a especialidade farmacêutica na forma de *pellets* (Videx EC®) passou a ser fornecida aos pacientes brasileiros apenas em 2005 (COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST-AIDS, 2005).

A ddl possui solubilidade em água de 27,3 mg/mL, em pH de aproximadamente 6,0. Também apresenta boa solubilidade em soluções alcalinas diluídas. Os picos de absorção de ddl no ultravioleta são em 203 e 249 nm, possuindo absorvidade molar de 18.400 – 19.970 e 12.200 – 12.500, respectivamente (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2003). É instável em soluções ácidas, sendo que em pH menor que 3,0 a 37°C, cerca de 10% do fármaco decompõe formando hipoxantina em menos de dois minutos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2003).

A instabilidade de ddl em meio ácido, como no estômago, faz com que as formulações contenham em sua composição grandes proporções de agentes tamponantes, resultando em apresentações de grande volume. A presença destes agentes nas formulações faz com que ocorram interações medicamentosas, sendo estes os responsáveis, na maioria dos casos, pelas interações existentes entre estas especialidades farmacêuticas e outros anti-retrovirais, como a zidovudina, atevirdina e indinavir, ou mesmo medicamentos utilizados para o tratamento de infecções

oportunistas como o ciprofloxacino, cetoconazol, itraconazol e dapsona (DAMLE *et al.*, 2002a; SHELTON *et al.*, 2001; LI *et al.*, 1997; MORSE *et al.*, 1996).

Figura 1. Fórmula estrutural da ddl (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2003).

Apesar do problema relacionado às interações medicamentosas, a presença dos agentes tamponantes é indispensável para preservar a ddl em meio gástrico, evitando sua decomposição e, deste modo, contribuindo para manutenção dos níveis plasmáticos do fármaco, reduzindo as variações em sua biodisponibilidade (SÁNCHEZ-LAFUENTE *et al.*, 2002; AUNGST, 1999).

Neste sentido a avaliação da capacidade neutralizante ácida (CNA) da formulação pode ser visto como parâmetro de qualidade de grande importância. Segundo a Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000), na monografia para comprimidos de carbonato de cálcio, formulação cuja ação pretendida é o aumento do pH do meio gástrico, deve apresentar CNA não inferior a 5 mEq de HCl. Já a Farmacopéia Brasileira (2003), que traz monografia específica para CTM de ddl, considera que a quantidade de agentes tamponantes por dose de ddl administrada (200 mg ou dois comprimidos) deve ser capaz de neutralizar 0,027 moles de HCl (27 mEq).

A necessidade de incorporação de grande quantidade de agentes tamponantes visando atender às especificações referentes ao controle do pH, pode gerar problemas relacionados à obtenção dos comprimidos, visto que tais excipientes, como carbonato de cálcio, não possuem boas características de fluxo e compactação. Deste modo, faz-se necessário a incorporação de quantidades significativas de excipientes que confirmam estas características à formulação, o que contribui para que estas se tornem mais volumosas, podendo interferir na dissolução da ddl, levando a alterações em sua biodisponibilidade. Neste sentido, o estudo dos

perfis de dissolução de fármacos têm sido amplamente utilizado para análise do comportamento destes em suas formas farmacêuticas quanto a velocidade e extensão com que são liberados para um meio de dissolução, podendo ser correlacionados com seu comportamento *in vivo* (MANADAS *et al.*, 2002; SHAH *et al.* 2002; SHAH, 2001; DRESSMAN *et al.*, 1998).

Neste trabalho buscou-se avaliar o perfil de dissolução e capacidade neutralizante ácida de seis especialidades farmacêuticas de comprimidos mastigáveis tamponados de ddl 100 mg, dispensados aos pacientes HIV/AIDS pelos serviços de saúde pública do Brasil.

2. Material e Métodos

2.1 Amostras

Seis especialidades farmacêuticas de comprimidos tamponados mastigáveis, contendo ddl 100 mg, foram obtidas através de doação. As quantidades doadas e prazos de validade são descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Amostras de comprimidos de ddl 100mg obtidas através de doação.

Amostra	Prazo de validade	Quantidade doada
A (referência)	Maio/2004	12
B	Fevereiro/2004	60
C	Maio/2005	60
D	Dezembro/2003	15
E	Julho/2003	60
F	Fevereiro/2004	60

2.2 Construção da curva padrão de ddl em meio aquoso

Para a avaliação do perfil de dissolução de ddl veiculada nas diversas amostras foi construída curva padrão através de diluições sucessivas de solução de ddl padrão (Labogen S.A, Indaiatuba, Brasil – Lote: 304176; pureza: 99,9%) a partir de solução estoque a 40 µg/mL.

Para a preparação da solução estoque, 25 mg de ddl padrão foram pesados em balança analítica Sartorius (modelo BL210S) e transferidos para balão volumétrico de 25 mL, sendo o volume completado com água destilada. Desta solução, exatamente 1 mL foi transferido para balão volumétrico de 25 mL e o volume completado com água destilada, resultando em concentração de 40 µg/mL.

Diluições da solução estoque foram preparadas conforme descrito na Tabela 2. Todos os volumes foram tomados utilizando pipetas automáticas Socorex (capacidade de 1 a 10 mL) e Brand – Trasferpette (capacidade de 0,5 a 5,0 mL). Todas as diluições foram preparadas em triplicata.

Tabela 2. Diluições realizadas a partir de solução de ddl 40 µg/mL, para a construção de curva padrão.

Tubos	Solução estoque (mL)	Água (mL)	[ddl] (µg/mL)
1	0,50	9,50	2,00
2	1,00	9,00	4,00
3	2,00	8,00	8,00
4	4,00	6,00	16,00
5	6,00	4,00	24,00

A fim de determinar o pico de absorção de ddl no UV-vis, foi obtido o espectro de absorção da diluição a 24 µg/mL na faixa de comprimento de onda de 200 a 600 nm, utilizando espectrofotômetro Beckman Coulter (modelo DU-600). As demais diluições foram analisadas no pico determinado. Os valores de absorbância foram registrados sendo calculado a média, desvio padrão e coeficiente de variação.

Todas as análises foram realizadas utilizando água destilada como branco.

2.3 Ensaio de dissolução

Os ensaios de dissolução das amostras de comprimidos mastigáveis tamponados de ddl 100 mg foram conduzidos em equipamento de dissolução Hanson Research Corp. (modelo SR8 Plus) sob as seguintes condições:

- Meio de dissolução: água destilada degaseificada;

- Temperatura do banho: $37 \pm 0,5$ °C;
- Aparato de dissolução: pá;
- Volume do meio de dissolução: 900 mL;
- Agitação: 50 e 75 rpm.

A água utilizada como meio de dissolução foi degaseificada através de aquecimento sob agitação a 40°C em placa magnética Corning, sendo posteriormente filtrada sob vácuo (bomba Prismatec, modelo 131), para frasco de vidro e submetida a banho de ultra-som Unique (modelo USC 2800A) por 15 minutos.

Para cada amostra de CTM-ddl foram tomadas três unidades e pesadas em balança analítica. Os comprimidos foram lançados no meio de dissolução sendo coletadas alíquotas de 10 mL nos tempos de 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40 e 60 minutos. Para cada alíquota retirada, igual volume foi imediatamente repostado com meio de dissolução. Após a retirada das alíquotas foi determinado o pH dos meios de dissolução utilizando potenciômetro Digimed (modelo DM 20). As alíquotas retiradas foram centrifugadas a 3000 rpm por 15 minutos (centrífuga Fanem, modelo 206 R) e diluídas, quando necessário, com água destilada para análise por espectrofotometria a 249 nm.

Os valores de absorbância obtidos foram aplicados na equação da reta da curva padrão de ddl em água sendo calculada a concentração do fármaco dissolvida nas cubas e a porcentagem dissolvida em função do tempo. Os valores das concentrações de fármaco foram corrigidos em virtude das diluições a que as amostras foram submetidas durante às análises.

Todas as amostras de comprimidos tiveram seu perfil de dissolução avaliado sob agitação de 50 e 75 rpm.

Através dos perfis de dissolução foram calculados os valores de eficiência de dissolução (ED%) para cada uma das repetições, através da determinação da área sob a curva de dissolução, pelo método da soma dos trapézios (KHAN & RHODES, 1975), considerando o intervalo de tempo entre 0 e 60 minutos.

2.4 Determinação da Capacidade Neutralizante Ácida (CNA)

Para a realização do ensaio, 1 L de solução de NaOH 0,5 M foi preparado e padronizado utilizando solução de biftalato de potássio 0,5006 M (padrão primário). Solução de HCl 1 M foi preparada e padronizada utilizando a solução de NaOH recém padronizada (0,4829 M), resultando em concentração de 0,9755 M.

Para determinação das CNAs das amostras o ensaio foi realizado em triplicata. Para análise, cada comprimido foi transferido para um erlenmeyer de 250 mL sendo adicionado 40 mL de água recém destilada, isenta de gás carbônico. Em seguida, foi adicionado exatamente 20,0 mL da solução de ácido clorídrico 0,9755 M e mantida sob agitação a temperatura de aproximadamente 80 °C por 10 minutos. Após, o meio de análise foi resfriado até temperatura ambiente e acrescido de 2 gotas de fenolftaleína 1%, sendo titulado com solução de hidróxido de sódio 0,4829 M até o ponto de viragem da fenolftaleína de incolor à levemente rosa. Os volumes gastos de solução de NaOH foram registrados e a CNA calculada como segue:

$$n_{HCl(titulado)} = [NaOH] \times V_{NaOH(gasto)}$$

$$n_{HCl(total)} = [HCl] \times V_{HCl(total)}$$

$$n_{HCl(consumido)} = n_{HCl(total)} - n_{HCl(titulado)}$$

Onde:

- $n_{HCl(titulado)}$ → número de moles de HCl em excesso, que não reagiu com os agentes tamponantes do comprimido;
- $[NaOH]$ → concentração molar da solução de hidróxido de sódio;
- $V_{NaOH(gasto)}$ → volume da solução de hidróxido de sódio gasto para a titulação do excesso de ácido clorídrico;
- $n_{HCl(total)}$ → número de moles de HCl presente no volume de solução de ácido utilizado na reação;
- $[HCl]$ → concentração molar da solução de ácido clorídrico;
- $V_{HCl(total)}$ → volume da solução de ácido clorídrico utilizado na reação;
- $n_{HCl(consumido)}$ → número de moles de HCl que reagiu previamente com os agentes tamponantes do comprimido.

2.5 Análise estatística

Os resultados de ED% e CNA foram submetidos à análise estatística pelo teste ANOVA, sendo as médias comparadas pelo teste de Tukey, com nível de significância de 5%. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando *software* Sisvar® versão 4.2 (Build 39), produzido pela DEX/UFLA.

3. Resultados e Discussão

A análise da solução padrão de ddl por espectrofotometria UV-vis entre os comprimentos de onda 200 e 600 nm revelou que esta apresenta um pico de absorção em 249 nm (Figura 2) idêntico ao especificado pela Farmacopéia Brasileira IV (2003) e absorvidade molar média de 12.473.

Figura 2. Espectro de absorção da ddl em água, utilizando cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico. Pico de absorção 249 nm.

A curva padrão obtida (Figura 3) revelou-se linear ($r^2 = 0,9996$) no intervalo de concentração de 2 a 24 $\mu\text{g/mL}$, fornecendo coeficientes de variação inferiores a 1,5%, exceto na concentração de 2 $\mu\text{g/mL}$ ($\text{CV}\% = 6,5$) (Tabela 3).

Tabela 3. Valores de absorbância no ultravioleta (UV) a 249 nm, utilizando água como solvente, para construção de curva padrão de ddl.

[ddl] (µg/mL)	ABS249-1	ABS249-2	ABS249-3	ABS média	Desvio padrão	CV%
2	0,0961	0,0976	0,1081	0,1006	0,0065	6,4994
4	0,2248	0,2259	0,2304	0,2270	0,0030	1,3069
8	0,4280	0,4330	0,4283	0,4298	0,0028	0,6525
16	0,8150	0,8330	0,8355	0,8278	0,0112	1,3510
24	1,2255	1,2369	1,2465	1,2363	0,0105	0,8503

Figura 3. Curva padrão de ddl em água. Análise realizada por espectrofotometria a $\lambda = 249$ nm.

O desenvolvimento de formulações visando à otimização dos aspectos biofarmacotécnicos do fármaco e da forma farmacêutica em que é veiculado, é um importante fator que agrega informações relacionadas à qualidade e a eficácia terapêutica dos mesmos. Neste sentido, o ensaio de dissolução é uma ferramenta analítica capaz de identificar variações significativas referentes à velocidade e amplitude com que um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica. Tais variações podem ser ainda mais significativas quando o fármaco em estudo é uma molécula instável em meio ácido e veiculado, pelos diversos fabricantes, na forma de comprimidos mastigáveis, como é o caso da ddl.

A Farmacopéia Brasileira IV (2003), preconiza para o ensaio de dissolução da monografia de comprimidos de ddl, que no mínimo 75% do fármaco deve dissolver em meio de dissolução água, sob agitação de 75 rpm, após 45 minutos de ensaio. Sob estas condições, todas as amostras analisadas estariam aprovadas (Tabela 5), apesar de possuírem perfis de dissolução bastante distintos.

Os diversos perfis de dissolução de ddl das amostras de CTM foram agrupados, conforme apresentado nas Tabelas 4 e 5 e ilustrados na Figura 4.

Tabela 4. Porcentagem dissolvida das amostras de especialidades farmacêuticas de CTM-ddl 100 mg sob rotação de 50 rpm.

Tempo (min.)	Porcentagem dissolvida de ddl (n=3)					
	A	B	C	D	E	F
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	39,16	13,78	46,04	10,23	3,23	7,34
5	45,09	38,28	66,33	20,60	6,64	61,95
10	51,40	69,15	82,69	31,90	14,43	69,46
15	57,20	86,62	86,02	39,63	22,12	73,65
20	59,59	90,53	89,57	47,71	29,18	77,87
30	63,76	92,69	91,31	59,80	43,18	79,11
40	66,28	92,35	94,53	73,64	52,41	91,94
60	68,47	95,58	95,05	90,90	63,38	97,38

Tabela 5. Porcentagem dissolvida das amostras de especialidades farmacêuticas de CTM-ddl 100 mg sob rotação de 75 rpm.

Tempo (min.)	Porcentagem dissolvida de ddl (n=3)					
	A	B	C	D	E	F
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	63,80	25,14	69,54	5,54	6,93	75,46
5	72,64	57,91	91,79	23,51	14,16	87,97
10	77,99	96,00	94,58	31,98	29,31	95,04
15	81,01	100,30	95,99	38,02	43,92	97,82
20	77,63	98,89	96,99	44,69	54,78	98,33
30	82,64	103,72	98,40	59,29	72,69	98,09
40	86,65	105,93	98,87	74,44	84,03	97,62
60	83,85	108,13	100,86	94,73	96,19	96,77

Figura 4. Perfis de dissolução de ddl das amostras de especialidades farmacêuticas de CTM (n = 3) nas velocidade de rotação das pás de 50 e 75rpm, utilizando água como meio de dissolução. A amostra **A** é o medicamento referência.

Os resultados indicam um comportamento padrão relacionado às velocidades de rotação das pás, para as especialidades farmacêuticas submetidas aos ensaios de dissolução. Para ambas velocidades, 50 e 75 rpm, a análise de variância revelou que as amostras diferem entre si quanto à eficiência de dissolução (ED%) tanto para um nível de significância de 1 quanto de 5% (Tabela 6).

Para a maior rotação (75 rpm) foi observado um aumento significativo na velocidade e amplitude de dissolução, resultando na redução da variação dos perfis de cada unidade de amostra. Tal observação foi confirmada pela análise estatística que forneceu coeficientes de variação (CV%) de 15,5 e 5,95 para as rotações de 50 e 75 rpm, respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6. Análise de variância (ANOVA) e teste de comparação de médias, para dados de eficiência de dissolução (ED%) das amostras de CTM-ddl 100 mg, utilizando água como meio de dissolução e aparato pá com rotação de 50 e 75 rpm (n = 3).

Amostras	ED%		Peso médio (n = 6) (g)
	50 rpm	75 rpm	
A	59,73ab	79,26b	2,1153
B	81,57a	94,93a	0,8488
C	85,74a	94,17ab	0,8639
D	57,08ab	57,30c	0,8602
E	38,08b	63,22c	0,8984
F	77,98a	93,52ab	0,8727
CV%	16,34	6,67	-----
Valores de F	8,483*	29,263**	-----

Médias seguidas de mesma letra minúscula nas colunas não diferem entre si pelo teste de Tukey (5%). ** significativo ao nível de 1% de probabilidade.

O cálculo de ED% para todas as curvas comprovou o observado tendo sido verificado para a rotação de 75rpm um ganho de ED% (%GED) para as todas as amostras (Tabela 7 e Figura 5).

Tabela 7. Ganho percentual em eficiência de dissolução em função do aumento da velocidade de rotação das pás para as amostras de especialidades farmacêuticas de CTM-ddl 100 mg.

Amostras	ED%-50	ED%-75	%GED
A	59,37	79,26	33,50
B	81,57	94,94	16,39
C	85,74	94,18	9,84
D	57,08	57,30	0,39
E	38,08	63,22	66,02
F	77,98	93,52	19,93

Figura 6. Variação da eficiência de dissolução em função da velocidade de rotação das pás.

Comparando-se os dados de ED% a 75rpm, constata-se que a amostra A, apesar de ser o medicamento referência, apresentou um resultado de ED% (79,3%) menor do que os observados para as amostras B (94,9%), C (94,2%) e F (93,5%). Isto pode ser explicado pela maior massa que constitui esta especialidade, aproximadamente 2,10 g, resultando numa maior quantidade de material insolúvel ou pouco solúvel o que, reconhecidamente, pode dificultar o processo de dissolução. Além disso, o material insolúvel desta formulação fica depositado no fundo da cuba de dissolução, formando um cone de pó logo abaixo das pás. Tal região é reconhecida por ser uma zona de baixa agitação (zona morta), o que

consequentemente pode comprometer a dissolução de fármacos (BAXTER *et al.*, 2006; MIRZA *et al.*, 2005; KUKURA *et al.*, 2003).

Alguns estudos foram realizados a fim de descrever os fenômenos hidrodinâmicos que ocorrem no interior da cuba de dissolução, sendo verificado que a utilização de cubas tipo *Peak Vessel*, que possui na face interna da sua base hemi-esférica uma saliência na forma de cone, ou o aumento da velocidade de rotação das pás evita o depósito de material insolúvel na zona de baixa agitação, minimizando o problema (MIRZA *et al.*, 2005).

Tais recursos descritos e outros que levem a melhora da dissolução, sempre resultará em risco de diminuição da capacidade discriminatória do ensaio, fato a ser considerado quando da utilização do ensaio de dissolução para o desenvolvimento de formulações (BAXTER *et al.*, 2006).

Neste sentido, os ensaios de dissolução executados para as diversas amostras revelaram um adequado poder discriminatório entre as amostras, especialmente a 75 rpm, demonstrando sua aplicabilidade no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas veiculando ddl.

Uma vez que a manutenção da estabilidade da ddl frente às condições ácidas do estômago é ponto crucial no desenvolvimento de formulações de uso oral veiculando este fármaco, faz-se necessário que as formulações que utilizem agentes tamponantes com este fim, consigam cumprir com este objetivo, devendo apresentar equivalência quanto à CNA do medicamento referência. Neste sentido a avaliação da capacidade neutralizante ácida (CNA) é essencial para o desenvolvimento deste tipo de formulação.

A CNA pode ser facilmente determinada através da quantificação do ácido clorídrico capaz de ser neutralizado pelos agentes tamponantes de uma determinada formulação. A quantificação é feita indiretamente através da titulação do excesso de ácido clorídrico com uma solução de hidróxido de sódio, podendo ser utilizado fenolftaleína ou potenciômetro como indicador do ponto de viragem, caracterizado pelo completo consumo de ácido clorídrico do meio de reação (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000).

A Tabela 8 apresenta a quantidade de HCl, em número de moles, consumida pelos agentes tamponantes das amostras comerciais de CTM-ddl.

Tabela 8. Número de moles de HCl consumidos através de titulação das amostras de CTM-ddl para determinação da CNA.

Amostra A						
Dados	1	análise		média	desvio padrão	CV%
		2	3			
Volume de NaOH gasto na titulação (mL)	13,40	13,40	13,30	13,37	0,0577	0,43
Número de moles de HCl titulado (mmol)	6,47	6,47	6,42	6,46	0,0279	0,43
Número de moles de HCl consumido (mmol)	17,92	17,92	17,97	17,93	0,0279	0,16
Amostra B						
Dados	1	análise		média	desvio padrão	CV%
		2	3			
Volume de NaOH gasto na titulação (mL)	26,10	25,50	25,80	25,80	0,3000	1,16
Número de moles de HCl titulado (mmol)	12,60	12,31	12,46	12,46	0,1449	1,16
Número de moles de HCl consumido (mmol)	11,78	12,07	11,93	11,93	0,1449	1,21
Amostra C						
Dados	1	análise		média	desvio padrão	CV%
		2	3			
Volume de NaOH gasto na titulação (mL)	25,40	25,00	25,40	25,27	0,2309	0,91
Número de moles de HCl titulado (mmol)	12,27	12,07	12,27	12,20	0,1115	0,91
Número de moles de HCl consumido (mmol)	12,12	12,31	12,12	12,19	0,1115	0,92
Amostra D						
Dados	1	análise		média	desvio padrão	CV%
		2	3			
Volume de NaOH gasto na titulação (mL)	26,70	26,50	26,90	26,70	0,2000	0,75
Número de moles de HCl titulado (mmol)	12,89	12,80	12,99	12,89	0,0966	0,75
Número de moles de HCl consumido (mmol)	11,49	11,59	11,40	11,49	0,0966	0,84
Amostra E						
Dados	1	análise		média	desvio padrão	CV%
		2	3			
Volume de NaOH gasto na titulação (mL)	23,40	24,60	24,00	24,00	0,6000	2,50
Número de moles de HCl titulado (mmol)	11,30	11,88	11,59	11,59	0,2898	2,50
Número de moles de HCl consumido (mmol)	13,09	12,51	12,80	12,80	0,2898	2,26
Amostra F						
Dados	1	análise		média	desvio padrão	CV%
		2	3			
Volume de NaOH gasto na titulação (mL)	34,30	33,90	34,60	34,27	0,3512	1,02
Número de moles de HCl titulado (mmol)	16,56	16,37	16,71	16,55	0,1696	1,02
Número de moles de HCl consumido (mmol)	7,82	8,02	7,68	7,84	0,1696	2,16

Os resultados acima permitem exprimir, de modo direto, a CNA de cada uma das amostras, uma vez que pode ser definida como o número de

miliequivalentes de ácido clorídrico consumido (mEq de HCl). Sendo a valência do HCl igual a um, tem-se que o número de equivalentes é igual ao número de moles.

A comparação entre as diversas amostras e o medicamento referência (amostra A), dá idéia de quão distante estas se encontram em relação à proteção da ddl em meio ácido, conforme apresentado na Tabela 9 e ilustrado na Figura 7.

Tabela 9. Capacidade neutralizante ácida e saldo de capacidade das amostras de CTM-ddl 100mg.

Amostra	CNA (mEq de HCl)	Capacidade tamponante relativa (%)	Saldo de capacidade tamponante (%)
A	17,93	100,00	0,00
B	11,93	66,52	-33,48
C	12,19	67,95	-32,05
D	11,49	64,09	-35,91
E	12,80	71,36	-28,64
F	7,84	43,72	-56,28

Figura 7. Ilustração da capacidade tamponante relativa das amostras de especialidades farmacêuticas de CTM-ddl quando comparadas à amostra A (medicamento referência).

A determinação da CNA das amostras testadas revelou diferenças significativas quando comparadas ao medicamento referência (amostra A), tendo a

amostra F uma CNA 56% menor. A análise de variância dos dados demonstrou que a diferença entre as CNAs das formulações é significativa para níveis de significância de 1 e 5%, já o teste de comparação de médias revelou que nenhuma das amostras de B a F podem ser consideradas similares à amostra A (Tabela 10).

Tabela 10. Análise de variância (ANOVA) e teste de comparação de médias, para dados de capacidade neutralizante ácida (CNA) das amostras de CTM-ddl (n = 3).

Amostras	CNA (mEq de HCl)
A	18,00a
B	12,00c
C	12,00c
D	11,33d
E	13,00b
F	8,00e
CV%	1,90
Valor de F	567,400**

Médias de CNA seguidas de mesma letra minúscula nas colunas não diferem entre si pelo teste de Tukey (5%).

*significativo ao nível de 5% de probabilidade; ** significativo ao nível de 1% de probabilidade e ^{ns} não significativo.

O acompanhamento dos valores de pH do meio de dissolução durante a execução das análises revelou valores mínimos para amostra A (pH 5,5) no início do ensaio, até pH 10,0 para amostra C ao final. Verificou-se ainda, que o aumento da velocidade de rotação das pás resultou em maior alcalinização do meio de dissolução (Figura 8). Isto pode ser explicado pelo favorecimento da solubilização dos agentes tamponantes através de agitação, uma vez que estes são bases fracas com baixa solubilidade em meio aquoso (MARTON & BURTON, 1999).

Figura 8. Valores de pH do meio de dissolução para as análises das amostras de CTM-ddl após 40 minutos de ensaio, utilizando velocidade de rotação das pás de 50 e 75 rpm e sua relação com as respectivas CNAs.

Como apresentado na Figura 8, todas as amostras, exceto a F, alcançaram níveis de alcalinização próximos, entretanto a CNA destas são demasiadamente diferentes, em especial quando comparadas à amostra A. Deve ser lembrado que a amostra A (medicamento referência), para atingir estes níveis de alcalinização resulta em comprimidos de peso 2,4 vezes maior que as demais amostras (Tabela 6).

Tal fato demonstra que a escolha do agente tamponante deve ser restrita a sua CNA e não a alcalinização que são capazes de gerar em meio aquoso. De fato, muitas substâncias utilizadas como agentes tamponantes em formulações não possuem boa solubilidade em água, tornando-se solúveis em meio ácido, devido a reação de neutralização, sendo consideradas bases fracas. Os altos valores de pH nos meios de dissolução obtidos a partir de comprimidos com pequenas massas, ao contrário, indicam apenas que as substâncias utilizadas como tamponantes apresentam alto coeficiente de dissociação da base, causando a elevação do pH do meio, sem, no entanto, apresentar adequada capacidade tamponante.

Também foi observado não haver relação direta entre a alcalinização do meio de dissolução e a ED%, visto que as amostras D e E geraram valores de pH

similares a C e B, respectivamente (Figura 8). Entretanto, os valores de ED% para B e C foram muito superiores aos de D e E (Figura 6).

4. Conclusão

Os resultados obtidos demonstraram haver diferenças significativas quanto à dissolução, entre as formulações de ddl existentes no mercado brasileiro, indicando uma possível inequivalência farmacêutica entre as amostras analisadas. O mesmo foi observado quanto à capacidade neutralizante ácida das amostras testadas, o que merece ser visto com atenção por parte dos fabricantes, uma vez que tal propriedade é determinante para a eficácia da terapia com ddl neste tipo de forma farmacêutica.

5. Referências bibliográficas*

- 01 AIDSMEDES. **Drugs for HIV & AIDS**. Disponível em: <http://www.aidsmeds.com/List.htm>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 02 AUNGST, B.J. P-glycoprotein, secretory transport, and other barriers to the oral delivery of anti-HIV drugs. **Adv. Drug Del. Rev.**, v.39, n.1-3, p.105–116, 1999.
- 03 BAXTER, J.L.; KUKURA, J.; MUZZIO, F.J. Shear-induced variability in the United States Pharmacopeia Apparatus 2: Modifications to the existing systems. **AAPS PharmSciTech.**, v.7, n.4, p.E857-E864, 2006. Disponível em: <http://www.aapsj.org>. Acesso em 28 maio 2006.
- 04 COORDENAÇÃO Nacional de DST-AIDS - Ministério da Saúde – Brasil. Nota Técnica nº 42 de 9 de julho de 2005. *Apud* BRASIL – Ministério da Saúde - Coordenação Nacional de DST-AIDS. **Nota Técnica nº 89 de 6 de outubro de 2005. Orientação do PN-DST/Aids para uso de Didanosina Entérica (ddl EC)**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acesso em: 6 ago. 2006.
- 05 DAMLE, B.D.; MUMMANENI, V.; KAUL, S.; KNUPP, C. Lack of effect of simultaneously administered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin.

---

* As referências bibliográficas estão de acordo com a Norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)*

- Antimicrob. Agents Chemother.**, v.46, n.2, p.385–391, 2002. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=127036&blobtype=pdf>>. Acesso em: 26 maio 2003.
- 06 DRESSMAN, J.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. **Pharm. Res.**, v.15, n.1, p.11-22, 1998.
  - 07 **FARMACOPÉIA Brasileira**, 4.ed., 2003. Disponível em <http://www.coralx.ufsm.br/farmacopeia/downloads/pdf/5ed/didanosina_230.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2003. Texto sob consulta.
  - 08 FOOD and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. **Videx® (didanosine)**. 2003. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/20154slr042,20156slr033,20155slr032,21183slr007videx_lbl.pdf> Acesso em 23 jan 2004.
  - 09 KHAN, K.A.; RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.27, p.48-49, 1975.
  - 10 KUKURA, J.; ARRATIA, P.E.; SZALAI, E.S.; MUZZIO, F.J. Engineering tools for understanding the hydrodynamics of dissolution tests. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v.29, n.2, p.231-239, 2003.
  - 11 LI, R.C.; NARANG, P.K.; SAHAI, J.; CAMERON, W.; BIANCHINE, J.R. Rifabutin absorption in the gut unaltered by concomitant administration of didanosine in AIDS patients. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.41, n.7, p.1566–1570, 1997. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=163960&blobtype=pdf>>. Acesso em: 19 jan. 2006.
  - 12 MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.38, n.4, p.375-399, 2002.
  - 13 MARTON, P.N.; BURTON, M.E. Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. **Drugs**, v.57, n.6, p.855-870, 1999.
  - 14 MIRZA, T.; JOSHI, Y.; LIU, Q.J.; VIVILECCHIA, R. Evaluation of dissolution hydrodynamics in the USP, Peak and Flat-bottom Vessels using different solubility drugs. **Dissolution Technologies**, v.12, n.1, p. 11-16, 2005. Disponível em: <http://www.dissolutiontech.com/Dtressour/20052Articles/DT200502_A02.pdf> Acesso em: 19 jan. 2006.
  - 15 MORSE, G.D.; FISCHL, M.A.; SHELTON, M.J.; BORIN, M.T.; DRIVER, M.R.; DEREMER, M.; LEE, K.; WAJSZCZUK, C.P. Didanosine reduces atevirdine

absorption in subjects with human immunodeficiency virus infections.

Antimicrob. Agents Chemother., v.40, n.3, p.767-771, 1996. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=163195&blobtype=pdf>>. Acesso em: 19 jan. 2006.

- 16 SANCHEZ-LAFUENTE, C.; FAUCCI, M.C.; FERNANDEZ-AREVALO, M.; ALVAREZ-FUENTES, J.; RABASCO, A.M.; MURA, P. Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. **Int. J. Pharm.**, v.234, p.213-221, 2002.
- 17 SHAH, V.P. Dissolution: a quality control vs. a bioequivalence test. **Dissolution Technologies**, v.8, n.4, p.1-2, 2001. Disponível em: www.dissolutiontech.com/DTresour/1101Art/DTNov01_art_1.pdf. Acesso em: 28 maio 2006.
- 18 SHAH, V.P.; SIEWERT, M.; DRESSMAN, J.; MOELLER, H.; BROWN, C.K. Dissolution/in vitro release testing of special dosage forms. **Dissolution Technologies**, v.9, n.1, p.1-5, 2002. Disponível em: www.dissolutiontech.com/DTresour/0202art/DTFeb2002_art1.pdf. Acesso em: 28 maio 2006.
- 19 SHELTON, M.J.; MEI, H.; HEWITT, R.G.; DEFRANCESCO, R. If taken 1 hour before indinavir (IDV), didanosine does not affect IDV exposure, despite persistent buffering effects. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.45, n.1, p.298–300, 2001. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=90276&blobtype=pdf>>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 20 **UNITED States Pharmacopeia**. 24.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2000.

CAPÍTULO 3

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDOS TAMPONADOS MASTIGÁVEIS DE DIDANOSINA COM PERFIL DE DISSOLUÇÃO E CAPACIDADE NEUTRALIZANTE ÁCIDA AJUSTADOS

1. Introdução

Comprimidos mastigáveis são formas farmacêuticas que visam a desintegração completa da formulação na boca, quando em contato com a saliva e submetido à pressão mecânica pela mastigação. O fármaco no entanto não é dissolvido na boca, mas engolido, para posterior dissolução no estômago e intestino. Deste modo, tal forma farmacêutica é usada especialmente quando se deseja uma desintegração rápida e completa da formulação, favorecendo a dissolução do fármaco, ou então para facilitar a ingestão do comprimido, quando este apresenta volume elevado (ALDERBORN, 2005).

A Farmacopéia Americana, indica que estas formulações devem possuir sabor agradável, não podendo apresentar sabor residual amargo, nem textura desagradável, sendo, em geral, aromatizadas e edulcoradas visando a adesão do paciente ao tratamento. Para produção destes comprimidos são comumente utilizados excipientes com sabor doce, como a sacarose, sorbitol e manitol, além daqueles normalmente necessários à obtenção deste tipo de forma farmacêutica (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000).

Outra razão para utilização de comprimidos mastigáveis é o tamanho que algumas formulações podem assumir em virtude da alta carga de excipientes ou mesmo do fármaco. Este é o caso do Videx®, especialidade farmacêutica produzida e comercializada pela Bristol-Meyers Squibb, que veicula a dose de 100 mg de didanosina (ddI) num comprimido de aproximadamente 2 g (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2003).

Comprimidos mastigáveis de didanosina (CTM-ddI) apresentam grande volume devido à necessidade de agentes tamponantes, uma vez que o fármaco mostra-se instável em meio ácido, como o suco gástrico. Tal característica faz dos agentes tamponantes, apesar de essenciais para a obtenção de níveis plasmáticos adequados de ddI (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2006; SÁNCHEZ-LAFUENTE *et al.*, 2002; AUNGST, 1999), os responsáveis, na maioria dos casos, pela interação medicamentosa existente entre estas especialidades farmacêuticas e outros anti-retrovirais, como a zidovudina, atevirdina e indinavir, ou mesmo medicamentos utilizados para o tratamento de infecções oportunistas como o ciprofloxacino, cetoconazol, itraconazol e dapsona (DAMLE *et al.*, 2002; SHELTON *et al.*, 2001; LI *et al.*, 1997; MORSE *et al.*, 1996).

Como alternativa aos CTM-ddl, existe a especialidade farmacêutica comercializada com o nome de Videx EC®, constituído por *pellets* com revestimento gastro-resistente veiculados em cápsulas (AIDSMEDS, 2006; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2005).

Apesar das vantagens da formulação de *pellets* relacionadas à estabilidade da ddl em meio gástrico, à redução das interações medicamentosas e a maior adesão dos pacientes ao tratamento (DAMLE *et al.*, 2002), tal forma farmacêutica tem o inconveniente de possuir um custo mais elevado, devido ao aporte tecnológico necessário para seu desenvolvimento. Este fato passa a ser limitante para utilização universal deste tipo de apresentação por pacientes HIV/AIDS de países em desenvolvimento como o Brasil ou reconhecidamente subdesenvolvidos como a maioria dos países do continente africano.

Para estes países, o desenvolvimento e produção de medicamentos anti-HIV de baixo custo relativo e qualidade assegurada, que não necessitam de grande aporte tecnológico, cujas patentes encontram-se expiradas, parece ser alternativa viável para a manutenção de políticas públicas de combate e prevenção ao HIV/AIDS (COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST-AIDS, 2006).

O desenvolvimento de um medicamento segue etapas rigorosas, desde a qualificação da matéria-prima até a verificação de interações e incompatibilidades entre estas na formulação. A não observação de tais etapas pode resultar em sérios problemas de estabilidade da formulação ou até mesmo, inativação do fármaco (FIESE & HAGEN, 2001; ANSEL *et al.*, 1999).

Uma ferramenta importante para verificação de interação entre fármacos – excipientes e excipientes – excipientes é a calorimetria diferencial de varredura (DSC) onde, através do perfil calorimétrico das substâncias, pode-se verificar a manutenção da identidade em nível de pré-formulação, além da determinação de polimorfos, pureza química, estudo de estabilidade térmica em reações no estado sólido, entre outras (TOMASSETTI *et al.*, 2005; VERMA & GARG, 2004; ARAUJO *et al.*, 2003; JOSHI *et al.*, 2002).

Ainda, considerando que presença de agentes tamponantes é essencial para a preservação da ddl em meio gástrico, o desenvolvimento de formulações de CTM-ddl deve ser pautado no controle da capacidade neutralizante ácida (CNA). Neste sentido, Andreo-Filho *et al.* (2005) avaliaram a CNA de especialidades farmacêuticas de CTM-ddl disponíveis no mercado brasileiro, sendo

verificado para todas as formulações uma CNA inferior a encontrada com o medicamento referência, indicando inadequação das formulações quanto a este parâmetro. Recomenda-se para obtenção de um efeito tamponante capaz de preservar a ddl em meio gástrico, devem ser consumidos pelo menos dois e não mais que quatro comprimidos tamponados de ddl com adequada CNA (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2006).

Outro fator a ser considerado para o desenvolvimento de formulações é eficiência de dissolução (ED%), visto que tal parâmetro é indicativo da velocidade e extensão com que dado fármaco é liberado para um meio de dissolução, fato essencial para que seja observado efeito terapêutico (MANADAS *et al.*, 2002; SHAH *et al.* 2002; SHAH, 2001; DRESSMAN *et al.*, 1998). Tal parâmetro permite comparar o desempenho de formulações, como realizado por Andréo-Filho *et al.* (2004) ao verificar diferenças significativas quanto à ED% de CTM-ddl 100 mg disponíveis no Brasil.

Os agentes tamponantes, geralmente utilizados para o controle do pH, são derivados do carbonato de cálcio ou sais de metais como alumínio e magnésio. O efeito antiácido se deve a neutralização parcial do ácido clorídrico presente no estômago, sendo esta a principal razão para sua utilização (ROBINSON *et al.*, 2002; MARTON & BURTON, 1999). Estes materiais, em geral, possuem características de fluxo deficientes, além de baixa compressibilidade, gerando problemas para obtenção de comprimidos com resistência adequada. Como alternativa a estes, existem outros excipientes à base de carbonato de cálcio misturados com sorbitol, como é o caso do Formaxx® CaCO₃ 70 (EMD Chemical), e do Carbonato de Cálcio TMP 90® (ChemyUnion). Tal mistura confere melhores características de fluxo ao pó, além da melhora na compressibilidade do material.

O objetivo deste trabalho foi desenvolver formulação de comprimido mastigável tamponado de ddl 100 mg, com dissolução e capacidade neutralizante ácida otimizadas, buscando equivalência deste parâmetros ao medicamento referência.

2. Material e Métodos

2.1 Compatibilidade ddl x excipientes

A compatibilidade entre ddl e diversos excipientes com possibilidade de uso em formulações de CTM-ddl foi avaliada por calorimétrica exploratória diferencial (DSC). Os ensaios foram conduzidos em equipamento DSC 2920 (TA Instruments), utilizando 2,0 a 3,0 mg de amostra colocados em cadinho hermético de alumínio, sendo o mesmo submetido a aquecimento de 25 °C a 300 °C, com taxa de aquecimento de 10 °C/min sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 50 mL/min. As amostras submetidas ao ensaio, isoladamente ou como mistura binária, na proporção de 1:1, foram constituídas pelo fármaco (didanosina, lote 304176 – Labogen S.A.) e classes de excipientes: a- Agentes tamponantes: Carbonato de Cálcio TMP 90® (ChemyUnion), carbonato de cálcio, Formaxx® CaCO₃ 70 (EMD Chemicals), Hidróxido de magnésio L; b- Diluentes/aglutinantes: celulose microcristalina PH102 (Blanver), Xylitol, lactose monohidratada, manitol; c- Desintegrantes: Polyplasdone XL® (ISP), croscarmelose sódica, amidoglicolato de sódio; d- Lubrificantes: dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e talco.

2.2 Curva padrão de ddl

A determinação da quantidade de ddl dissolvida no meio de dissolução foi realizada por espectrofotometria UV-vis, através de curva padrão de ddl na faixa de 2 a 24 µg/mL, utilizando água destilada como solvente e cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico. A fim de determinar o pico de absorção de ddl padrão no UV-vis, foi obtido o espectro de absorção da diluição a 24 µg/mL na faixa de comprimento de onda de 200 a 600 nm, utilizando espectrofotômetro Beckman Coulter (modelo DU-600). As demais diluições foram analisadas no pico determinado. Os valores de absorbância foram registrados sendo calculado a média, desvio padrão e coeficiente de variação. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

2.3 Ensaio de dissolução

Os ensaios de dissolução para as formulações teste de CTM-ddl foram conduzidos conforme descrito por Andréo-Filho *et al.* (2004). Assim, os ensaios foram realizados em equipamento de dissolução Hanson Research Corp. (modelo SR8 Plus), sendo utilizada pá (50 rpm) e 900mL de água destilada degaseificada a temperatura de $37 \pm 0,5$ °C como meio de dissolução.

Para cada amostra de CTM-ddl foram tomadas três unidades e pesadas em balança analítica. Os comprimidos foram lançados no meio de dissolução sendo coletadas alíquotas de 10 mL nos tempos de 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40 e 60 minutos. Após a tomada de amostras foi determinado o pH dos meios de dissolução utilizando potenciômetro Digimed (modelo DM 20). Para cada coleta, igual volume de meio de dissolução foi imediatamente repostado. As alíquotas retiradas foram diluídas, quando necessário, com água destilada para análise por espectrofotometria a 249 nm.

Os valores de absorbância obtidos foram aplicados na equação da reta da curva padrão de ddl em água, sendo calculada a concentração do fármaco dissolvida nas cubas e a porcentagem dissolvida em função do tempo. Tais dados foram utilizados para os cálculos de eficiência de dissolução (ED%) para cada uma das repetições, através da determinação da área sob a curva de dissolução, pelo método da soma dos trapézios (KHAN & RHODES, 1975), considerando o intervalo entre 0 e 60 minutos.

2.4 Determinação da Capacidade Neutralizante Ácida (CNA)

A determinação da CNA foi realizada conforme metodologia descrita por Andréo Filho *et al.* (2005).

Para a realização do ensaio, foram preparadas e padronizadas soluções de NaOH 0,5 M e HCl 1,0 M. Para análise, cada comprimido das formulações de CTM-ddl foi transferido para um erlenmeyer de 250 mL sendo adicionado 40 mL de água recém destilada, isenta de gás carbônico. Em seguida, foi adicionado exatamente 20,0 mL da solução de ácido clorídrico 1,0 M e mantida sob agitação a temperatura de aproximadamente 80 °C por 10 minutos. Após, a amostra

foi resfriada até temperatura ambiente e acrescida de duas gotas de fenolftaleína 1%, sendo titulado com solução de hidróxido de sódio 0,5 M até o ponto de viragem da fenolftaleína de incolor à levemente rosa. Os volumes gastos de solução de NaOH foram registrados e a CNA calculada. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

2.5 Formulações teste de CTM-ddl

Para o desenvolvimento da formulação de CTM-ddl utilizou-se como ponto de partida as informações contidas na monografia da especialidade farmacêutica Videx®, medicamento referência para ddl no Brasil. A Tabela 1 apresenta os componentes da formulação do Videx® e respectivas funções que podem desempenhar.

Tabela 1. Excipientes declarados na monografia do CTM Videx® e possíveis funções desempenhadas na formulação (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2003).

Componente	Função desempenhada
Aroma de tangerina	Aromatizante
Aspartame	Edulcorante
Carbonato de cálcio	Diluyente; agente tamponante
Celulose microcristalina	Diluyente
Crospovidona	Desintegrante
Estearato de magnésio	Lubrificante
Hidróxido de magnésio	Agente tamponante
Sorbitol	Aglutinante; edulcorante

Fase 1 - Definição do melhor conjunto de excipientes: Os componentes da formulação, conforme descrito na Tabela 2, foram pesados em balança analítica, calibrados em tamis (malha 40, abertura de 0,42mm) e homogeneizados por 5 minutos através de movimentos aleatórios em saco plástico. Os comprimidos foram obtidos através da compressão da mistura de pós em prensa hidráulica sob pressão de 1 tonelada durante 1 minuto, utilizando punção plano de 10mm de diâmetro.

Tabela 2. Formulações propostas de comprimidos tamponados mastigáveis de didanosina, obtidos em prensa hidráulica (pressão de 1 tonelada durante 1 minuto).

Componentes	(CTM-1) mg (%)	(CTM-2) mg (%)	(CTM-3) mg (%)	(CTM-4) mg (%)	(CTM-5) mg (%)
Didanosina (fármaco)	100 (11,8)	100 (11,8)	100 (11,8)	100 (15,4)	100 (11,6)
Carbonato de cálcio (agente tamponante)	306 (36)	-----	-----	-----	-----
Carbonato de Cálcio TMP 90® CaCO ₃ 70 (diluyente para compressão direta; agente tamponante)	-----	306 (36)	510 (60)	510 (78,6)	-----
Formaxx® (carbonato de cálcio 70% + Sorbitol 30%: diluyente para compressão direta, aglutinante, agente tamponante).	-----	-----	-----	-----	729 (84,4)
Celulose microcristalina PH102 (diluyente para compressão direta, aglutinante)	172 (20,2)	189 (22,2)	172 (20,2)	-----	-----
Polyplasdone XL® (polivinilpolipirrolidona: super desintegrante)	17 (2)	34 (4)	17 (2)	26 (4)	17,3 (2)
Hidróxido de magnésio L (agente tamponante)	204 (24)	204 (24)	-----	-----	-----
Manitol (aglutinante, edulcorante)	34 (4)	-----	34 (4)	-----	-----
Estearato de magnésio (lubrificante)	8,5 (1)	8,5 (1)	8,5 (1)	6,5 (1)	8,6 (1)
Aerosil® (dióxido de silício coloidal: lubrificante/deslizante)	8,5 (1)	8,5 (1)	8,5 (1)	6,5 (1)	8,6 (1)
Total	850 (100)	850(100)	850(100)	649 (100)	863,5(100)

As formulações foram elaboradas em quantidades suficientes para obtenção de oito unidades, a fim de avaliar os perfis de dissolução e capacidade neutralizante ácida (CNA), conforme os procedimentos já descritos.

Fase 2 - Ajuste da Capacidade neutralizante ácida: Após a realização dos ensaios de dissolução e determinação da CNA a formulação CTM-4 foi selecionada e duas derivações desta formulação foram planejadas a fim de atingir

níveis de tamponamento semelhantes ao medicamento referência. As formulações testadas encontram-se descritas na Tabela 3, sendo submetidas aos mesmos testes que as formulações anteriores.

Tabela 3. Derivações da formulação CTM-4 para adequação da CNA.

Componentes	(CTM-4-1) mg (%)	(CTM-4-2) mg (%)
Didanosina (fármaco)	100,0 (7,8)	100,0 (10,5)
Carbonato de Cálcio TMP 90 ® (diluyente para compressão direta; agente tamponante)	1105,0 (86,2)	510,0 (57,7)
Polyplasdone XL ® (polivinilpolipirrolidona: super desintegrante)	51,3 (4,0)	38,0 (4)
Hidróxido de magnésio L (agente tamponante)	-----	282,0 (29,7)
Estearato de magnésio (lubrificante)	12,8 (1,0)	9,5 (1,0)
Aerosil ® (dióxido de silício coloidal: lubrificante/deslizante)	12,8 (1,0)	9,5 (1,0)
Total	1281,9 (100,0)	949,0 (100,0)

Fase 3 - Produção de CTM-ddl utilizando máquina de comprimir excêntrica: A formulação selecionada na fase 2 foi elaborada conforme descrito anteriormente, sendo em seguida levada à compressão utilizando máquina de comprimir excêntrica FABBE com jogo de punções côncavos de 14 mm de diâmetro. A formulação foi analisada quanto ao perfil de dissolução de ddl e CNA. ,

Fase 4 - Ajuste da formulação CTM-4-2 para produção em máquina de comprimir excêntrica: Derivações da formulação CTM-4-2 foram propostas conforme descrito na Tabela 4, a fim de melhorar as características físicas dos comprimidos, bem como de dissolução. As formulações foram elaboradas conforme descrito anteriormente e avaliadas quanto a ED% e CNA. Para estes testes foram utilizados dois diferentes excipientes para compressão direta, celulose microcristalina PH102 e Xylitol, em duas concentrações distintas (10 e 20%). Ainda, a concentração do desintegrante Polyplasdone XL®, foi aumentada de 4 para 6%, buscando favorecer a dissolução da ddl.

Tabela 4. Derivações da formulação CTM-4-2 para adequação das propriedades físicas e de dissolução.

Componentes	(CTM-4-2-1) mg (%)	(CTM-4-2-2) mg (%)	(CTM-4-2-3) mg (%)	(CTM-4-2-4) mg (%)
Didanosina (fármaco)	100,0 (9,1)	100,0 (8,0)	100,0 (9,1)	100,0 (8,0)
Carbonato de Cálcio TMP 90 ® (diluyente para compressão direta; agente tamponante)	510,0 (46,3)	510,0 (40,6)	510,0 (46,3)	510,0 (40,6)
Celulose microcristalina PH102 (diluyente para compressão direta; melhora propriedades de fluxo e aglutinação)	110,1 (10,0)	251,3 (20,0)	_____	_____
Xylitol (excipiente para compressão direta a base de xilose)	_____	_____	110,1 (10)	251,3 (20,0)
Polyplasdnone XL ® (polivinilpolipirrolidona: super desintegrante)	66,1 (6,0)	75,4 (6,0)	66,1 (6)	75,4 (6,0)
Hidróxido de magnésio L (agente tamponante)	282,0 (25,6)	282,0 (22,4)	282,0 (22,4)	282,0 (22,4)
Estearato de magnésio (lubrificante)	11,0(1,0)	12,6(1,0)	11,0 (1)	12,6 (1,0)
Aerosil ® (dióxido de silício coloidal: lubrificante/deslizante)	22,0 (2,0)	25,1 (2,0)	22,0 (2)	25,1 (2,0)
Total	1101,2 (100,0)	1256,4 (100,0)	1101,2 (100,0)	1256,4 (100,0)

2.6 Análise estatística

Os resultados de ED% e CNA foram submetidos à análise estatística pelo teste ANOVA, sendo as médias comparadas pelo teste de Tukey, com nível de significância de 5%. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando *software* Sisvar® versão 4.2 (Build 39), produzido pela DEX/UFLA.

3. Resultados e Discussão

A análise térmica é uma ferramenta analítica utilizada para diversos fins, sendo de grande importância no desenvolvimento de formulações

farmacêuticas devido à capacidade de indicar possíveis incompatibilidades decorrentes de interações entre substâncias, visíveis através da alteração dos termogramas durante o aquecimento controlado de misturas binárias entre fármacos/excipientes ou excipientes/excipientes (ARAÚJO *et al.*, 2003).

O termograma da ddl revelou a presença de uma endoterma com T_{max.} em 186,79 °C, cerca de 25 °C superior ao descrito como ponto de fusão da ddl, 160 – 163 °C (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2006; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2003), sendo que nesta faixa de temperatura nenhum evento foi observado.

Os ensaios de compatibilidade, utilizando DSC, realizado entre ddl e excipientes, revelaram haver interações para todos os desintegrantes testados, além de manitol, lactose monohidratada e Carbonato de Cálcio TMP 90® (Figura 1).

Deve ser notado que dos três últimos citados, os dois primeiros são carboidratos em estado cristalino, enquanto o último contém em sua composição cerca de 10% de sorbitol, também um carboidrato. Tais observações permitem especular que a ddl tende a sofrer interações com este tipo de estrutura molecular. Apesar da indicação de possíveis incompatibilidades, a técnica de DSC isolada não é capaz de fornecer dados seguros de que estas interações conduzam a alterações significativas das características físico-químicas da ddl. Tal fato foi constatado por Joshi *et al.* (2002), que avaliando a compatibilidade entre excipientes e carbamazepina verificou que enquanto a análise em DSC indicava incompatibilidades com excipientes como o manitol e a celulose microcristalina, ensaios de difração de raios X e Infravermelho indicavam o contrário.

Diferente do observado com Carbonato de cálcio TMP 90®, não foi verificado, quando em contato com o Formaxx® CaCO₃ 70, qualquer alteração no termograma da ddl na faixa de temperatura onde ocorre sua endoterma, fato curioso visto que ambas matérias-primas são constituídas por carbonato de cálcio e sorbitol (Figura 1A).

A variação de aproximadamente 7 °C da T_{max.} observada na endoterma de ddl, quando em contato com a croscarmelose sódica ou amidoglicolato de sódio, também sugere certa interação entre estes excipientes e o fármaco. O mesmo pode ser observado com Polyplasdone XL®, crospovidona com uso recomendado para a rápida desintegração de comprimidos. Neste caso,

verificou-se a diminuição de cerca de 24 °C da T_{max}. referente a endoterma da ddl (Figura 1C).

Visto que todos os desintegrantes utilizados apresentaram algum nível de interação com o fármaco, fez-se opção por utilizar para o desenvolvimento das formulações de CTM-ddl a Polyplasdone XL®, uma vez que o medicamento referência também contém em sua formulação um tipo de crospovidona.

Figura 1. Calorimetria diferencial de varredura para didanosina e diversos excipientes. A- tamponantes; B- lubrificantes; C- desintegrantes; D- diluentes/aglutinantes.

Os ensaios de compatibilidade obtidos por DSC indicaram, de modo geral, não existir interações entre a ddl e agentes lubrificantes (Figura 1B). O mesmo ocorrendo com a celulose microcristalina e os agentes tamponantes carbonato de cálcio, hidróxido de magnésio e Formax® CaCO₃ 70. Ao contrário, lactose monohidratada, manitol e Carbonato de cálcio TMP 90® devem ser utilizados certa cautela.

A análise da solução padrão de ddl por espectrofotometria UV-vis entre os comprimentos de onda 200 e 600 nm revelou que esta apresenta um pico de absorção em 249 nm (Figura 2) e absortividade molar média de 12.473, conforme o especificado pela Farmacopéia Brasileira IV (2003).

Figura 2. Espectro de absorção da ddl em água, utilizando cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico. Pico de absorção 249 nm.

A curva padrão obtida (Figura 3) revelou-se linear ($r^2 = 0,9996$) no intervalo de concentração de 2 a 24 $\mu\text{g/mL}$, fornecendo coeficientes de variação inferiores a 1,5%, exceto na concentração de 2 $\mu\text{g/mL}$ ($\text{CV}\% = 6,5$).

Figura 3. Curva padrão de ddl em água. Análise realizada por espectrofotometria a $\lambda = 249$ nm.

Baseado nos excipientes utilizados na formulação do medicamento referência, na evidente necessidade de proteger a ddl do meio ácido presente no estômago (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2003; SANCHES-LAFUENTE *et al.*, 2002), e nas observações realizadas por Andréo-Filho *et al.* (2004) e Andréo-Filho *et al.* (2005), quanto à ED% e CNA, respectivamente, das especialidades farmacêuticas de CTM-ddl em uso no Brasil, foram propostas inicialmente cinco formulações teste para obtenção de CTM-ddl por compressão direta.

Os resultados dos ensaios de dissolução das formulações teste (CTM-1 a 5) são apresentados na Tabela 5 e Figura 4. Em relação aos perfis de dissolução, as formulações CTM-1, 2 e 4 apresentaram liberação de cerca de 60% do fármaco em 15 minutos. O mesmo não foi observado nas formulações CTM-3 e CTM-5 que, no mesmo tempo, liberaram menos de 40% de ddl. A deficiência no perfil de dissolução observada na formulação CTM-3, parece estar relacionada a dois fatores conjuntamente: a ausência de hidróxido de magnésio e a presença de celulose microcristalina.

Tabela 5. Porcentagem de ddl dissolvida e CNA das formulações CTM-1 a 5.

Tempo (min.)	Porcentagem dissolvida de DDI (n=3)				
	CTM-1	CTM-2	CTM-3	CTM-4	CTM-5
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	47,72	59,37	26,14	38,35	7,98
5	54,72	62,47	26,44	41,95	11,28
10	59,13	67,50	33,37	55,25	19,25
15	60,65	67,24	38,37	60,99	26,71
20	62,75	71,65	40,25	64,65	32,82
30	64,31	69,94	44,21	66,33	41,31
40	67,67	71,15	47,86	69,68	49,62
60	71,39	75,16	52,87	73,13	59,08
ED% (CV% = 17,94; F = 5,988*)	63,00ab	68,33a	42,00ab	62,67ab	37,67b
CNA (CV% = 4,24; F = 179,200**)	11,67a	11,00a	8,33b	8,33b	9,33b

Médias seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem entre si pelo teste de Tukey (5%).

*significativo ao nível de 5% de probabilidade.

Figura 4. Perfil de dissolução de ddl das formulações de CTM-1 a 5 (n = 3) na velocidade de rotação das pás de 50, utilizando água como meio de dissolução.

As formulações contendo hidróxido de magnésio apresentaram os melhores perfis de dissolução (CTM-1 e CTM-2). Tal fato pode ser devido a melhor solubilidade em água, quando comparado ao carbonato de cálcio. Por outro lado, na formulação CTM-4, a ausência de hidróxido de magnésio não comprometeu a liberação de ddl, possivelmente devido a ausência de celulose microcristalina PH102. É conhecido que este excipiente, devido à propriedade de sofrer deformação plástica durante a compressão e estabelecer ligações interparticulares durante a consolidação, favorece a formação de comprimidos com alta dureza e baixa porosidade, podendo retardar a liberação do fármaco da forma farmacêutica.

Quanto à formulação CTM-5, sua dificuldade em liberar o fármaco pode ser devido ao Formaxx® CaCO₃ 70, diluente para compressão direta com característica tamponante. Tal excipiente, composto por carbonato de cálcio e sorbitol (70:30), possui alta compressibilidade e coesividade das partículas após compressão, gerando comprimidos duros (MERCK CHEMICALS, 2006), podendo resultar em problemas na dissolução.

O acompanhamento da variação do pH do meio de dissolução durante a execução dos ensaios, revelou um rápido aumento deste parâmetro nos primeiros 5 minutos, mantendo-se praticamente estável até o final do ensaio ($t_0 \sim 6,15$ e $t_{60} \sim 9,40$). Foi verificado que as formulações contendo hidróxido de magnésio (CTM-1 e

2) apresentaram os maiores valores (9,99), enquanto que o menor valor foi obtido com CTM-4 (8,87).

Devido a reconhecida instabilidade da ddl em meio ácido, faz-se necessário garantir que formulações de uso oral contendo esse fármaco sejam capaz de protegê-lo do suco gástrico, assim, a adequação da CNA de formulações de CTM é essencial.

A Tabela 5 apresenta o número de miliequivalentes de HCl (mEq de HCl) consumido pelos agentes tamponantes das formulações de CTM-ddl durante o ensaio para determinação da CNA. Para o cálculo da capacidade tamponante relativa, foi utilizado como padrão o valor de 17,93 mEq, determinado por Andréo-Filho et al. (2005) para o medicamento referência Videx®, utilizando o mesmo método.

Figura 5. Ilustração da capacidade tamponante relativa das formulações de CTM-ddl-1 a 5 quando comparadas ao medicamento referência.

Diferenças significativas na CNA foram observadas para as formulações (CTM-1 a 5) quando comparadas ao valor padrão, como ilustra a Figura 5. Apesar da diferença inicial de CNA em relação ao valor considerado como padrão, esta foi facilmente superada pela adequação das formulações através da adição dos agentes tamponantes carbonato de cálcio e hidróxido de magnésio, conforme

realizado para as derivações CTM-4-1 e CTM-4-2, respectivamente. A correção de CNA das formulações foi baseada na estequiometria das reações de neutralização entre os agentes tamponantes e o ácido clorídrico. As formulações tiveram seu perfil de dissolução e CNA avaliados conforme descrito anteriormente, sendo obtidos valores próximos ao padrão.

A opção feita pela formulação CTM-4 para correção da CNA deveu-se ao fato desta possuir um menor peso (649 mg) comparado às demais (850 mg), possibilitando a correção através da adição dos agentes tamponantes, sem gerar comprimidos excessivamente grandes. Além disso, a formulação CTM-4 apresentou ED% equivalente às formulações de melhor desempenho CTM-1 e 2 (Tabela 5).

A adição dos tamponantes para as derivações CTM-4-1 e 2 não alteraram significativamente os perfis de dissolução, como mostra a Tabela 6 e a Figura 6.

Tabela 6. Porcentagem de ddl dissolvida e CNA das formulações CTM-4-1 e 2.

Tempo (min.)	Porcentagem dissolvida de DDI (n=3)	
	CTM-4-1	CTM-4-2
0	0,00	0,00
3	21,14	50,95
5	32,71	58,36
10	47,48	62,60
15	51,28	65,40
20	54,82	65,80
30	63,77	69,02
40	68,65	71,46
60	71,56	73,53
ED% (CV% = 16,94; F = 1,032 ^{ns})	57,33a	66,00a
CNA (CV% = 0,00; F = 1 x 10 ⁹ **)	19,00a	17,00b

Médias seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem entre si pelo teste de Tukey (5%).

** significativo ao nível de 1% de probabilidade e ^{ns} não significativo.

Figura 6. Perfil de dissolução de ddl das derivações da formulações de CTM-4 (n = 3), sendo utilizado pá (50 rpm) e água como meio de dissolução.

Figura 7. Ilustração da capacidade tamponante relativa das formulações de CTM-4-1 e 2 quando comparadas ao medicamento referência.

A formulação CTM-4-2 foi selecionada para ser produzida em máquina de comprimir, pelo fato de que as formulações contendo hidróxido de magnésio

apresentaram melhor perfil de dissolução (Figura 4). Além disso, para a correção da CNA foi necessária uma quantidade menor deste excipiente (282 mg) quando comparado a quantidade de Carbonato de Cálcio TMP 90® (595 mg), possibilitando a obtenção de comprimidos de menor peso. Tal possibilidade atende à necessidade por formulações de menor tamanho para ddl a fim de facilitar a administração do medicamento e consequentemente melhora da adesão dos pacientes ao tratamento, fato importante na terapia da AIDS.

A formulação selecionada, quando submetida a compressão em máquina de comprimir excêntrica, não possibilitou a obtenção de comprimidos com resistência suficiente para manuseá-los, não permitindo a execução dos testes físicos de dureza e friabilidade. Assim, foram propostas derivações da formulação CTM-4-2, buscando a melhora nas propriedades de fluxo e aglutinabilidade do pó a comprimir, o que, em teoria, melhoraria a homogeneidade de peso e resistência dos comprimidos. Ainda, esperava-se que o aumento da concentração de desintegrante contribuísse para a melhora das características de desintegração dos comprimidos e consequentemente favorecesse a dissolução de ddl.

Os resultados de dissolução e CNA das derivações CTM-4-2-1 a 4 encontram-se descritos na Tabela 7 e ilustrados na Figura 6.

Tabela 7. Porcentagem de ddl dissolvida e CNA das derivações da formulação CTM-4-2-1 e 2.

Tempo (min.)	Porcentagem dissolvida de DDI (n=3)			
	CTM-4-2-1	CTM-4-2-2	CTM-4-2-3	CTM-4-2-4
0	0,000	0,000	0,000	0,000
3	50,589	31,865	53,859	33,571
5	53,276	34,096	56,279	39,567
10	56,485	38,459	56,199	45,893
15	58,747	45,856	60,839	50,500
20	60,827	46,042	62,525	47,761
30	64,670	48,547	60,568	54,320
40	65,401	48,909	66,487	57,146
60	67,319	53,434	72,657	66,353
ED% (CV% = 25,83; F = 0,895 ^{ns})	61,33a	45,67a	62,00a	52,22a
CNA (CV% = 2,51; F = 0,500 ^{ns})	17,67a	18,00a	17,67a	17,67a

Médias seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem entre si pelo teste de Tukey (5%). ^{ns} não significativo.

Apesar da aparente melhora da resistência dos comprimidos obtidos, ainda não foi possível obter comprimidos que permitissem a realização dos ensaios físicos, como dureza e friabilidade.

Todas as formulações mostraram-se adequadas quanto a CNA, não sendo verificadas diferenças significativas, segundo a análise de variância (Tabela 7 e Figura 9). Quanto ao perfil de dissolução foi possível verificar diferenças quando se utilizou os excipientes para compressão direta, celulose microcristalina PH 102 ou Xylitol nas concentrações de 10 ou 20%. Os comprimidos com maior massa (diluyente a 20%) apresentaram perfil de dissolução inferior àqueles em que foi utilizado diluyente a 10% (Figura 8). Apesar da diferença observada, a análise de variância indica similaridade entre as ED%, o mesmo ocorrendo no teste para a comparação das médias.

Figura 8. Perfil de dissolução de ddl das derivações da formulações de CTM-4-2 (n = 3), sendo utilizado pá (50 rpm) e água como meio de dissolução.

Figura 9. Ilustração da capacidade tamponante relativa das formulações de CTM-4-2-1 a 4 quando comparadas ao medicamento referência.

Deve ser destacado que apesar dos valores de ED% das formulações CTM-4-2-1 e CTM-4-2-3 serem aparentemente baixos, estes são equivalentes aos valores de ED% encontrados para o medicamento referência por Andréo-Filho *et al.* (2004), sob as mesmas condições de análise, indicando que também quanto a este parâmetro conseguiu-se formulações otimizadas.

4. Conclusão

Foi possível obter formulações de comprimidos mastigáveis tamponados de ddl com dissolução e capacidade neutralizante ácida otimizadas, a partir de ajustes realizados nas concentrações dos agentes tamponantes Carbonato de cálcio TMP 90® e hidróxido de magnésio, diluentes celulose microcristalina PH102 ou Xylitol e super desintegrante Polyplasdne XL®.

As formulações finais apresentaram CNA compatível aos valores do medicamento referência, o mesmo sendo observado para os dados de eficiência de dissolução, indicando possível equivalência entre o medicamento referência e as formulações CTM-4-2-1 e CTM-4-2-3 quanto a este parâmetro.

5. Referências bibliográficas*

- 01 AIDSMEDES. **Drugs for HIV & AIDS**. Disponível em:
<http://www.aidsmeds.com/List.htm>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 02 ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In: AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p.403-443.
- 03 ANDREO-FILHO, N.; PUGLIESE, A.G.; FERRAZ, H.G. Avaliação da capacidade neutralizante ácida em comprimidos mastigáveis tamponados de didanosina. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, v.41, supl.2, p.80, 2005.
- 04 ANDREO-FILHO, N.; TSUBONE, L.N.; FERRAZ, H.G. Avaliação dos perfis de dissolução de comprimidos de didanosina. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, v.40, supl.1, p.206-208, 2004.
- 05 ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. In: _____. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier. 1999. p.175-250.
- 06 ARAUJO, A.A.; STORPIRTS, S.; MERCURI, L.P.; CARVALHO, F.M.; DOS SANTOS FILHO, M.; MATOS, J.R. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **Int. J. Pharm.**, v.260, n.2, p.303-314, 2003.
- 07 AUNGST, B.J. P-glycoprotein, secretory transport, and other barriers to the oral delivery of anti-HIV drugs. **Adv. Drug Del. Rev.**, v.39, n.1-3, p.105–116, 1999.
- 08 COORDENAÇÃO Nacional de DST – AIDS. Ministério da Saúde. **Tratamento HIV e aids: Medicamentos**, (s.d.). Disponível em:
<<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS9DDD0E43PTBRIE.htm>>, Acesso em: 08 fev. 2006.
- 09 DAMLE, B.D.; MUMMANENI, V.; KAUL, S.; KNUPP, C. Lack of Effect of Simultaneously administered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.46, n.2, p.385–391, 2002. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=127036&blobtype=pdf>>

---

* As referências bibliográficas estão de acordo com a Norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

. Acesso em: 26 maio 2003.

- 10 DRESSMAN, J.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. **Pharm. Res.**, v.15, n.1, p.11-22, 1998.
- 11 **FARMACOPÉIA Brasileira**, 4.ed., 2003. Disponível em <http://www.coralx.ufsm.br/farmacopeia/downloads/pdf/5ed/didanosina_230.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2003. Texto sob consulta.
- 12 FIESE, E.F.; HAGEN, T.A. Pré-formulação. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v.1, p.295-339.
- 13 FOOD and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. **Drug Approvals- V** . 2005. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/approval/v.htm>> Acesso em 08 fev. 2006.
- 14 FOOD and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. **Videx® (didanosine)**. 2003. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/20154slr042,20156slr033,20155slr032,21183slr007videx_lbl.pdf> Acesso em 23 jan 2004.
- 15 JOSHI, B.V.; PATIL, V.B.; POKHARKAR, V.B. Compatibility studies between carbamazepine and tablet excipients using thermal and non-thermal methods. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v.28, n.6, p.687-694, 2002.
- 16 KHAN, K.A.; RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.** , v.27, p.48-49, 1975.
- 17 LI, R.C.; NARANG, P.K.; SAHAI, J.; CAMERON, W.; BIANCHINE, J.R. Rifabutin absorption in the gut unaltered by concomitant administration of didanosine in AIDS patients. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.41, n.7, p.1566–1570, 1997. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=163960&blobtype=pdf>> . Acesso em: 19 jan. 2006.
- 18 MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.38, n.4, p.375-399, 2002.
- 19 MARTON, P.N.; BURTON, M.E. Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. **Drugs**, v.57, n.6, p.855-870, 1999.
- 20 MERCK Chemicals Ltda. **FORMAXX™** (s.d.). Disponível em: http://www.merck.de/servlet/PB/menu/1218950_ePRJ-MERCK-EN-

UK_pcontent_12_yno/tpapers.htm. Acesso em: 17 jun. 2006.

- 21 MORSE, G.D.; FISCHL, M.A.; SHELTON, M.J.; BORIN, M.T.; DRIVER, M.R.; DEREMER, M.; LEE, K.; WAJSZCZUK, C.P. Didanosine reduces atevirdine absorption in subjects with human immunodeficiency virus infections. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.40, n.3, p.767-771, 1996. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=163195&blobtype=pdf>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 22 ROBINSON, M.; RODRIGUES-STANLEY, S.; MINER, P.B.; MCGUIRE, A.J. Effects of antacid formulation on postprandial oesophageal acidity in patients with a history of episodic heartburn. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v.16, p.435-443, 2002.
- 23 SANCHEZ-LAFUENTE, C.; FAUCCI, M.C.; FERNANDEZ-AREVALO, M.; ALVAREZ-FUENTES, J.; RABASCO, A.M.; MURA, P. Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. **Int. J. Pharm.**, v.234, p.213-221, 2002.
- 24 SHAH, V.P. Dissolution: a quality control vs. a bioequivalence test. **Dissolution Technologies**, v.8, n.4, p.1-2, 2001. Disponível em: www.dissolutiontech.com/DTresour/1101Art/DTNov01_art_1.pdf. Acesso em: 28 maio 2006.
- 25 SHAH, V.P.; SIEWERT, M.; DRESSMAN, J.; MOELLER, H.; BROWN, C.K. Dissolution/in vitro release testing of special dosage forms. **Dissolution Technologies**, v.9, n.1, p.1-5, 2002. Disponível em: www.dissolutiontech.com/DTresour/0202art/DTFeb2002_art1.pdf. Acesso em: 28 maio 2006.
- 26 SHELTON, M.J.; MEI, H.; HEWITT, R.G.; DEFRANCESCO, R. If taken 1 hour before indinavir (IDV), didanosine does not affect IDV exposure, despite persistent buffering effects. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.45, n.1, p.298-300, 2001. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=90276&blobtype=pdf>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 27 TOMASSETTI, M.; CATALANI, A.; ROSSI, V.; VECCHIO, S. Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v.37, n.5, p.949-955, 2005.
- 28 U.S. DEPARTMENT of Health and Human Services. Didanosine. **AIDSinfo**, 2006. Disponível em: http://aidsinfo.nih.gov/DrugNews/pdfdrug_tech.asp?int_id=16. Acesso em: 17 jun. 2006.

- 29 **UNITED States Pharmacopeia.** 24.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2000.
- 30 VERMA, R.K.; GARG, S. Compatibility studies between isosorbide mononitrate and selected excipients used in the development of extended release formulations. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v.35, n.3, p.449-458, 2004.

CAPÍTULO 4

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE COMPRIMIDOS GASTRO-RESISTENTES DE DIDANOSINA

1. Introdução

Após 25 anos dos primeiros relatos de casos de AIDS, a doença continua em expansão e fazendo vítimas. Em 2005 foram registrados 4,9 milhões de novos casos, perfazendo um total de 40,3 milhões de pessoas que vivem com HIV/AIDS em todo o mundo (ONUSIDA/OMS, 2005). No Brasil, conforme Boletim Epidemiológico de AIDS – DST, conta-se, desde 1980 até junho de 2005, cerca de 370.499 casos de AIDS (COORDENAÇÃO NACIONAL DST-AIDS, 2005). Durante este período cerca de 21 fármacos foram lançados e têm sido utilizados no combate ao HIV/AIDS, existindo ainda cerca de 13 fármacos em estudo com a mesma finalidade (AIDSMEDS, 2006).

Apesar do número significativo de fármacos para HIV/AIDS, e do grande avanço conseguido na terapia com eles, os primeiros fármacos como zidovudina (AZT), didanosina (ddI) e lamivudina ainda possuem grande aplicação. Destes, a ddI (2',3'- didesoxiinosina), um fármaco da classe dos nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa (NITR), exige atenção no desenvolvimento de formulações de uso oral, visto apresentar problemas relacionados a estabilidade em meio ácido como suco gástrico (AIDSMEDS, 2006; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2003).

Didanosina encontra-se disponível em formulações tamponadas (comprimidos e pó para redispersão) e *pellets* com revestimento gastro-resistente, Videx EC® (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2006). Enquanto as primeiras apresentam sérios problemas relacionados a interações medicamentosas promovidas pelos agentes tamponantes (DAMLE *et al.*, 2002a; SHELTON *et al.*, 2001; LI *et al.*, 1997; MORSE *et al.*, 1996), os *pellets*, devido ao aporte tecnológico necessário a sua produção, possuem um custo maior, exigindo mais recursos financeiros para sua aquisição.

Uma alternativa às formas farmacêuticas disponíveis seria o desenvolvimento de comprimidos revestidos com filme polimérico gastro-resistentes. Apesar desta forma farmacêutica exigir tecnologia superior àquela para obtenção das formulações tamponadas, não requer tantos recursos quanto para a obtenção de *pellets*, sendo mais acessível para a maioria das indústrias produtoras de medicamentos.

Segundo Seitz *et al.* (2001) o revestimento de comprimidos pode ser conduzido em diferentes equipamentos, podendo ser divididos basicamente em três tipos: bacia convencional de revestimento - BC, bacia perfurada de revestimento - BP (PAGE *et al.*, 2006; PÉRES-RAMOS *et al.*, 2005; TOBISKA & KLEINEBUDDE, 2003; TOBISKA & KLEINEBUDDE, 2001) e leito fluidizado - LF (FURST *et al.*, 2005; PARIKH *et al.*, 1993; YOSHITOMI *et al.*, 1992).

A principal diferença do primeiro equipamento para o segundo refere-se ao fluxo de ar imposto ao leito de comprimidos. Enquanto nas bacias convencionais o ar de secagem atinge apenas as camadas superficiais de comprimidos, nas bacias de revestimento perfuradas o ar atravessa todo leito favorecendo o processo de secagem, diminuindo o tempo de operação e a energia total gasta (PORTER, 2004; SEITZ *et al.*, 2001; BAUER *et al.*, 1998). O mesmo ocorre em leito fluidizado, porém, neste último, o fluxo de ar também é responsável pela movimentação dos núcleos durante o revestimento, podendo conduzir a um maior desgaste dos comprimidos quando comparado aos outros equipamentos (PORTER, 2004; BAUER *et al.*, 1998).

O processo de revestimento tem como principais objetivos o mascaramento de características organolépticas desagradáveis, melhoria da sua estabilidade frente a fatores intrínsecos e extrínsecos à formulação e o controle da liberação do fármaco (CHOPRA *et al.*, 2002). Neste sentido a utilização de filmes gastro-resistentes para revestimento de formas sólidas tem por finalidade evitar a liberação de fármacos em meio gástrico com objetivo de preservar estes do meio ácido do estômago, assim como proteger a mucosa gástrica de agentes capazes de causar irritação, devido a características farmacológicas ou físico-químicas (RUDINIC & SCHWARTZ, 2004).

Para a formação do filme gastro-resistente são empregados, em geral, polímeros que apresentam grupos funcionais com natureza aniônica, cujo pKa situa-se entre 3,0 e 5,0, sendo insolúveis no pH estomacal (PORTER, 2004). Com a mudança do pH para valores superiores, estes grupos sofrem ionização tornando-se solúveis em meio aquoso e possibilitando a liberação dos fármacos (HOGAN, 2005).

Entre os materiais utilizados para o revestimento gastro-resistente de formas sólidas, os derivados do ácido metacrílico são uma das classes mais amplamente empregada (PORTER, 2004; SEITZ *et al.*, 2001; BAUER *et al.*, 1998). Seu uso não se restringe ao revestimento de comprimidos, sendo utilizados no

revestimento de pós, grânulos e *pellets*, buscando a liberação de fármacos tanto nas primeiras porções do intestino delgado, quanto à liberação colônica (FURST *et al.*, 2005; LECOMTE *et al.*, 2004; AKHGARI *et al.*, 2005; CHENG *et al.*, 2004; SHIMIZU *et al.*, 2003; KHAN *et al.*, 2000).

Neste trabalho buscou-se desenvolver comprimido gastro-resistente de ddl, com característica de dissolução adequada a este tipo de forma farmacêutica, sendo utilizando filme polimérico derivado do ácido metacrílico para este fim. Também comparou-se a eficiência dos processos de revestimento dos comprimidos conduzidos em bacia de revestimento convencional, bacia de revestimento perfurada ou leito fluidizado.

2. Material e Métodos

2.1 Desenvolvimento dos comprimidos de ddl

2.1.1 Formulações teste

Quatro formulações foram inicialmente propostas para a obtenção de comprimidos, variado-se apenas, o excipiente para compressão direta, conforme descrito na Tabela 1. Comprimidos de aproximadamente 250 mg (100 mg de ddl) foram obtidos em prensa hidráulica sob pressão de 1 tonelada durante 1 minuto, utilizando punções planos de 10 mm de diâmetro, sendo avaliados quanto à dissolução da ddl.

2.1.2 Ensaio de dissolução

Os ensaios de dissolução para os comprimidos de ddl foram realizados em equipamento Hanson Research Corp, modelo SR8 Plus (California, EUA) provido com aparato pá a 50 rpm e 900 mL de água degaseificada a $37 \pm 0,5$ °C. Os ensaios foram conduzidos durante 1 hora sendo coletadas 8 amostras de 10 mL cada e avaliadas por espectrofotometria a 249 nm utilizando água como branco. Os valores de absorbância foram aplicados em equação da curva de calibração de ddl em água

para a determinação da porcentagem de fármaco dissolvido. Todos os ensaios foram conduzidos em triplicata.

A partir dos perfis de dissolução foram calculados os valores de eficiência de dissolução (ED%) para cada uma das repetições, pelo método da soma dos trapézios (KHAN & RHODES, 1975), considerando o intervalo entre 0 e 60 minutos. Os resultados foram submetidos à análise estatística pelo teste ANOVA, sendo as médias comparadas pelo teste de Tukey, com nível de significância de 5%.

Tabela 1. Formulações de comprimidos de ddl para revestimento gastro-resistente (CRGR), obtidos em prensa hidráulica.

Excipientes	(CRGR-1) mg (%)	(CRGR-2) mg (%)	(CRGR-3) mg (%)	(CRGR-4) mg (%)
Didanosina (fármaco) – FUNED, lote 20020727, Belo Horizonte, Brasil.	100,0 (40)	100,0 (40)	100,0 (40)	100,0 (40)
Formaxx ® CaCO ₃ 70 (carbonato de cálcio 70% + Sorbitol 30% - diluente para compressão direta, aglutinante) – EMD Chemicals, Darmstadt, Alemanha.	140,0 (56)	-----	-----	-----
Partek M300 ® (Manitol - diluente para compressão direta, aglutinante) – Merck, Rio de Janeiro, Brasil.	-----	140,0 (56)	-----	-----
Starch 1500 ® (Amido pré-gelatinizado - diluente para compressão direta, aglutinante) – Colorcon, São Paulo, Brasil.	-----	-----	140,0 (56)	-----
Microcel PH 102 ® (Celulose microcristalina PH102 - diluente para compressão direta, aglutinante) - Blanver S.A., São Paulo, Brasil.	-----	-----	-----	140,0 (56)
Polyplasdone XL ® (crospovidona - super desintegrante) – ISP – São Paulo, Brasil	5,0 (2)	5,0 (2)	5,0 (2)	5,0 (2)
Estearato de magnésio (lubrificante) – Natural Pharma, São Paulo, Brasil.	2,5 (1)	2,5 (1)	2,5 (1)	2,5 (1)
Aerosil ® (dióxido de silício coloidal - lubrificante/deslizantes) – São Paulo, Brasil	2,5 (1)	2,5 (1)	2,5 (1)	2,5 (1)
Total	250,0 (100)	250,0 (100)	250,0 (100)	250,0 (100)

2.2 Produção de comprimidos de ddl para revestimento gastro-resistente

A formulação teste de melhor desempenho quanto à dissolução foi produzida em máquina de comprimir excêntrica FABBE para posterior revestimento com filme polimérico gastro-resistente. Para obtenção de 500 g de comprimidos as matérias-primas foram pesadas conforme proporções descritas na Tabela 1, tamisadas em tamis 40, para calibração do tamanho das partículas, e posteriormente misturadas em misturador duplo-cônico a velocidade de 24 rpm por 10 minutos. A mistura obtida foi comprimida utilizando punções côncavos de 8,0 mm de diâmetro. O processo foi controlado para obtenção de comprimidos com peso de 250 mg $\pm$ 5% e dureza acima de 7 kgf (70 N).

Os comprimidos foram avaliados quanto ao perfil de dissolução de ddl conforme descrito anteriormente. Também foram realizados ensaios físicos de homogeneidade de peso e friabilidade conforme preconizado pela Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000).

Para o ensaio de homogeneidade de peso foram pesados 20 comprimidos de cada formulação produzida em balança analítica, anotando-se os valores individuais. A média foi calculada, bem como o coeficiente de variação e o desvio-padrão.

O ensaio de friabilidade dos comprimidos foi executado em friabilômetro tipo ROCHE, marca ÉTICA, sendo 20 comprimidos pesados inicialmente em balança analítica e mantidos sob movimento de rolamento e queda no interior da câmara do friabilômetro por 4 minutos. Após, os comprimidos foram limpos com pincel macio, a fim de eliminar partículas de pó aderidas a superfície, sendo então novamente pesados. Os comprimidos foram considerados com friabilidade adequada com a diferença entre as massas inicial e final dos comprimidos for inferior a 1%.

O ensaio de dureza e a determinação das dimensões dos comprimidos, diâmetro e espessura, foram conduzidos em durômetro Logan Instruments Corp, modelo HDT-300 (New Jersey, EUA), sendo utilizados dez comprimidos as análises, sendo calculado média, desvio padrão e coeficiente de variação a partir dos dados obtidos.

2.3 Revestimento gastro-resistente de comprimidos de ddl

Os ensaios para o revestimento dos comprimidos de ddl com filme polimérico gastro-resistente foram conduzidos em três equipamentos distintos, bacia de revestimento convencional (BC), bacia de revestimento perfurada (BP) e leito fluidizado (LF), sendo utilizado para todos núcleos e material de revestimento de mesma característica e composição.

2.3.1 Preparo do material de revestimento

Foi utilizado como material de revestimento com propriedades gastro-resistentes o Kollicoat® MAE 100P (BASF, São Paulo, Brasil), uma associação de dois polímeros, ácido metacrílico/etilacrílico (1:1), e dois tensoativos (lauril sulfato de sódio e polissorbato 80). A formulação do material de revestimento encontra-se descrita na Tabela 2. As quantidades descritas permitem um ganho de peso teórico de aproximadamente 4,4%, considerando 1000 g de comprimidos.

A suspensão polimérica foi preparada através da dispersão do Kollicoat MAE 100P® em água destilada utilizando agitador magnético. A dispersão foi mantida sob agitação por 1 hora, sendo, em seguida, adicionado o propilenoglicol. Após 30 minutos foi adicionada a suspensão opacificante obtida previamente pela dispersão de dióxido de titânio e talco em água destilada utilizando gral de porcelana. A preparação foi deixada sob agitação por 30 min.

Tabela 2. Formulação do material de revestimento gastro-resistente para aplicação em comprimidos de ddl (BASF, 2001).

Matéria-prima	Composição percentual (%)	Massa (g)
Suspensão Opacificante		
Dióxido de titânio	3,32	0,99
Talco	27,23	8,12
Água	69,45	20,71
Suspensão Polimérica		
Kollicoat MAE 100P®	17,78	29,90
Propilenoglicol	2,71	4,55
Água	79,51	133,73

2.3.2 Revestimento em bacia convencional

Cerca de 50 g de comprimidos de ddl foram adicionados de 950 g de comprimidos placebo biconvexos de 10 mm de diâmetro a fim de obter volume suficiente para execução do processo de revestimento. A bacia de revestimento convencional foi preparada com 4 haletas fixadas radialmente para auxiliar na movimentação dos comprimidos em seu interior. Foi utilizado sistema de insuflação de ar quente, sendo a exaustão realizada através de coifa posicionada na parte superior frontal externa da bacia de revestimento. O sistema de nebulização do material de revestimento consistiu de bomba peristáltica, sistema de ar comprimido e bico nebulizador.

Para o revestimento, a bacia foi posta em movimento com velocidade de 20 rpm, sendo o material de revestimento nebulizado contra o leito de comprimidos numa velocidade aproximada de 8 g/min. Durante todo o processo de revestimento foi mantida a insuflação de ar quente (aproximadamente 43°C) contra o leito de comprimidos. As posições do nebulizador e sistema de insuflação de ar foram ajustadas buscando a melhor aplicação do material de revestimento sobre o leito de comprimidos. O material de revestimento foi aplicado buscando obter ganho de peso teórico de 3,5 e 5,5%.

2.3.3 Revestimento em bacia perfurada

Foi utilizado unidade de revestimento laboratorial Vector Corp, modelo Hi Coater LDCS (Iowa, EUA) tal equipamento possibilita o controle completo do processo. Para o revestimento utilizou-se 90 g de comprimidos de ddl e 1.500 g de comprimidos placebo biconvexos de 7,0 mm de diâmetro. O material de revestimento foi o mesmo descrito anteriormente.

O processo de revestimento dos comprimidos consistiu em pré-aquecê-los até 40 °C, sendo em seguida colocados em movimento contínuo através de rotação da bacia perfurada a 10rpm e realizada a aplicação do material de revestimento sob pressão de aproximadamente 1,5 Bar e velocidade de aplicação de 10 rpm. Foi utilizado fluxo de ar de aproximadamente 65 m³/h a temperatura de 55 °C, resultando em temperatura dos núcleos entre 40 e 45 °C.

Os comprimidos foram revestidos para três níveis distintos, buscando ganho de peso em material de revestimento de 3,5, 5,5 e 8,0%, sendo avaliados quando a dissolução da ddl, ganho de peso, dureza e dimensões.

A espessura do filme polimérico depositado na superfície dos comprimidos foi calculada através da diferença entre diâmetro dos comprimidos antes e depois de revestir, conforme sugere o esquema.

$$E = \frac{(df - di)}{2}$$

Sendo:

E : espessura do filme polimérico

di : diâmetro do comprimido antes do revestimento

df : diâmetro do comprimido após o revestimento

2.3.4 Revestimento em leito fluidizado

Foi utilizado equipamento Hüttlin GmbH, modelo Mycrolab - L (Steinen, Alemanha) para o revestimento dos comprimidos em leito fluidizado. Para tanto cerca de 70 comprimidos de ddl (~ 17 g) foram misturados com comprimidos placebo biconvexos de 7,0 mm de diâmetro totalizando 90 g de núcleos para revestimento. Os núcleos foram pré-aquecidos a 40 – 45 °C, utilizando fluxo de ar de 8 m³/h a 55 °C. Após, o fluxo de ar foi aumentado para 14 m³/h, sendo iniciado a aplicação do revestimento, utilizando *bottom spray*, sob pressão de 0,7 Bar e fluxo do mesmo a 3 rpm utilizando bomba peristáltica. Decorridos 5 minutos a velocidade da bomba peristáltica foi aumentada para 5 rpm e mantida até o final do processo. Os níveis de revestimento e análises realizadas foram os mesmos descritos para o revestimento em bacia perfurada.

2.4 Ensaios de dissolução para comprimidos gastro-resistentes de ddl

A avaliação da gastro-resistência das formulações produzidas foi conduzida conforme descrito por Ferraz *et al.* (2000) e orientado na Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000). Assim, 750 mL de solução de ácido clorídrico 0,01 M em água foram transferidos para as cubas de dissolução. Os ensaios foram conduzidos nas mesmas condições descritas anteriormente, sendo, entretanto, coletadas amostras nos tempos de 10, 20, 40, 60, 80, 100 e 120 minutos. Após a última coleta, 250 mL de tampão fosfato 0,05 M pH 6,8 foram adicionados às cubas de dissolução e o pH ajustado com solução de NaOH até pH 6,8, sendo realizadas coletas nos tempos 130, 140, 160 e 180 minutos. Todas as amostras coletadas foram diluídas, quando necessário, em meio equivalente e analisadas em espectrofotômetro a 249 nm, sendo calculada a porcentagem de ddl dissolvida.

Considerando apenas a etapa de dissolução em tampão fosfato (120 a 180 minutos), calculou-se a eficiência de dissolução (ED%) das formulações revestidas pelo método da soma dos trapézios (KHAN & RHODES, 1975).

3. Resultados e Discussão

O desenvolvimento de formulação de comprimidos em que se pretenda submetê-los a processo de revestimento deve ser realizado considerando algumas características ideais dos núcleos. Deste modo é desejável que os núcleos possuam forma mais esférica possível, sendo os comprimidos biconvexos os preferencialmente utilizados por estarem mais próximos à forma ideal (SEITZ *et al.* 2001). Outro parâmetro de grande importância refere-se à resistência dos comprimidos a choques e abrasão, visto que todos os processos de revestimento são capazes de promover o desgaste dos núcleos. Devem ser consideradas ainda as características de superfície dos núcleos como rugosidade, porosidade e afinidade pelo material de revestimento, visto serem importantes para deposição uniforme e aderente do filme na superfície dos comprimidos (PORTER, 2004; SEITZ *et al.*, 2001; BAUER *et al.*, 1998).

Além das características necessárias aos comprimidos para o adequado revestimento, devem ser considerado as características necessárias à mistura de pós submetidas à compressão. Uma vez que o processo utilizado para a obtenção de comprimidos foi a compressão direta faz-se necessário que a mistura de pós possua boas características de fluxo e compressibilidade (ALDERBORN, 2004; BANKER & ANDERSON, 2001; ANSEL et al., 1999). Além disso, uma vez que buscou-se uma formulação que libere imediatamente a ddl no duodeno, após a solubilização do filme polimérico gastro-resistente, a dissolução do fármaco a partir dos núcleos deve ser rápida e completa.

Neste sentido, os excipientes para compressão direta, Formaxx® CaCO₃ 70, Partek M300®, Starch 1500® e Microcel PH 102® (CRGR-1, 2, 3 e 4, respectivamente), utilizados para obtenção de comprimidos em prensa hidráulica forneceram às formulações testadas boas características de compressibilidade, sendo obtidos comprimidos adequados à manipulação para a realização dos ensaios de dissolução. Estes ensaios revelaram que as formulações CRGR-2, 3 e 4 apresentaram perfis de dissolução similares, não sendo verificado diferença estatística entre os valores de eficiência de dissolução (ED% de 72 a 80%), diferente da formulação CRGR-1, cujo valor de ED% foi de 50% (Tabela 3). Tal fato possivelmente se deve a composição do excipiente Formaxx® CaCO₃ 70, associação de carbonato de cálcio e sorbitol, de alta compressibilidade e coesividade após a compressão (MERCK CHEMICALS, 2006), devido a presença de sorbitol, aliada a redução da solubilidade gerada pela presença de carbonato de cálcio, sal inorgânico insolúvel em água.

Uma vez que as formulações CRGR-2 e 3 apresentaram os melhores perfis de dissolução (Figura 1), fez-se a opção por utilizar a formulação CRGR-3 contendo Starch 1500® para dar continuidade ao desenvolvimento de comprimidos para posterior aplicação de revestimento gastro-resistente, visto ser um excipiente de baixo custo e fácil acesso se comparado ao Partek M300®.

Tabela 3. Análise de variância e teste de comparação de médias dos valores de porcentagem de ddl dissolvida a partir das formulações CRGR.

Tempo (min.)	Porcentagem dissolvida de ddl (n=3)			
	CRGR-1	CRGR-2	CRGR-3	CRGR-4
0	0,00	0,00	0,00	0,00
3	15,43	35,83	25,59	24,74
5	21,64	61,79	43,41	40,69
10	29,80	82,54	75,32	60,99
15	37,88	84,19	81,85	71,13
20	44,37	85,14	82,89	76,53
30	53,98	83,20	83,06	80,37
40	62,90	88,44	86,86	82,64
60	72,70	87,92	84,58	85,79
ED% (CV% =6,34; F = 28,705**)	50,00b	80,33a	77,33a	72,00a

Médias seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem entre si pelo teste de Tukey (5%).

** significativo ao nível de 1% de probabilidade.

Figura 1. Perfis de dissolução de ddl das formulações CRGR-1 a 4 (n = 3). Velocidade das pás = 50 rpm, meio de dissolução água. Formulações obtidas por compressão em prensa hidráulica (pressão de 1 tonelada durante 1 minuto).

A produção de comprimidos a partir da formulação CRGR-3 em máquina de comprimir excêntrica forneceu núcleos com homogeneidade de peso ($0,2438 \pm 0,0040$ mg, CV% = 1,48%) e friabilidade (0,42 %) adequados às especificações estabelecidas na Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000). Ao contrário, apesar do valor médio da dureza estar acima do valor mínimo estabelecido de 70 N, o coeficiente de variação de 16,88% indica alta dispersão dos dados.

A formulação CRGR-3 produzida por compressão direta em máquina de comprimir excêntrica forneceu perfis de dissolução adequados, sendo liberado mais de 80% do fármaco nos primeiros 5 minutos (Tabela 4).

Tabela 4. Porcentagem de ddl dissolvida a partir da formulação CRGR-3 para posterior revestimento. Formulação produzida por compressão direta em máquina de comprimir excêntrica (lote de 500 g).

Tempo (min.)	Porcentagem dissolvida de ddl (n=3)		
	Média (n=3)	Desvio padrão	CV%
0	0,000	0,000	0,000
3	60,892	12,157	19,964
5	80,659	10,123	12,550
10	83,749	9,924	11,850
15	79,414	9,415	11,855
20	82,333	9,615	11,678
30	86,016	7,505	8,725
40	89,516	5,851	6,537
60	95,289	4,605	4,832

A comparação dos perfis de dissolução da formulação CRGR-3 quando produzidas em prensa hidráulica ou máquina de comprimir demonstrou que a liberação da ddl ocorreu mais rapidamente no último equipamento (Figura 2). Tal fato pode ser explicado pela diferença do tempo em que a massa de pó é submetida à compressão nos equipamentos. Em prensa hidráulica sob pressão de 1 tonelada durante 1 minuto, é permitindo uma melhor interação entre partículas após deformação, gerando um comprimido mais coeso. Ao contrário, o tempo de máxima pressão entre os punções na compressora excêntrica não é maior que 1 segundo, sendo menor a possibilidade de interações interparticulares, gerando comprimidos

menos coesos, o que pode favorecer a liberação do fármaco, principalmente quando este possuir boa solubilidade no meio de dissolução, como é o caso da ddl.

Figura 2. Perfis de dissolução de ddl veiculada em formulações CRGR-3 para posterior revestimento (n=3). Velocidade de rotação das pás = 50 rpm, meio de dissolução água. Formulações produzidas em prensa hidráulica ou máquina de comprimir excêntrica.

O revestimento da formulação CRGR-3 conduzido em três equipamentos de constituição e características de funcionamento distintas, possibilitou observar diferenças significativas relativas às condições de operação, automação e adequação do processo.

O primeiro ponto que merece destaque diz respeito à condição de movimentação a que foi submetido o leito de comprimidos. Foi observado que as haletas fixadas radialmente no interior da bacia convencional não apresentaram grande eficiência na movimentação dos núcleos, não permitindo a passagem contínua destes pela zona de aplicação do *spray*, dificultando a formação de filme efetivamente uniforme. Fato não observado na bacia perfurada, onde haletas alternadas direcionam o leito de comprimidos para o centro da bacia, obrigando os comprimidos a passar repetidamente pela zona de aplicação.

O revestimento em bacia convencional, devido a restrita condição de automação do processo e controle dos parâmetros de revestimento, demonstrou necessidade de ajuste durante o processo de revestimento. Foi o caso da regulagem do bico nebulizador, buscando manter a velocidade de aplicação constante. Ainda, a dificuldade de controlar o processo de secagem, resultou, muitas vezes, em breve aglomeração dos núcleos, devido ao excesso de umidade, favorecendo o surgimento de falhas no revestimento.

Tais limitações encontradas em bacia convencional de revestimento não foram percebidas nos demais equipamentos. Nestes o processo se mostrou de fácil execução, sendo possível o controle completo dos parâmetros para revestimento. Apesar da facilidade de operação, alguns fatores mostraram ser limitantes para a execução do revestimento em leito fluidizado, sendo a maior dificuldade determinar o ponto de equilíbrio entre carga de comprimidos, fluxo de ar de entrada, responsável não somente pelo processo de secagem mas também pela movimentação dos núcleos, e velocidade de aplicação do *spray* (BAUER *et al.*, 1998).

Outro ponto que merece destaque ao comparar os equipamentos de bacia perfurada para revestimento e leito fluidizado diz respeito à facilidade de acesso aos núcleos e conseqüente tomada de amostras para avaliação. Para o equipamento de bacia perfurada o acesso é simples, permitindo a qualquer momento a tomada de amostra, sem a interrupção do processo nem alteração significativa da dinâmica do leito dos comprimidos, fato não observado no equipamento de leito fluidizado. Neste, a tomada de amostra requer a interrupção total do processo, a fim de deslocar a câmara de revestimento do equipamento, ou a abertura de compartimento lateral ocasionando um turbilhão de ar no interior da câmara, levando os comprimidos a um movimento caótico mais intenso nas zonas mais altas da câmara de revestimento, além da queda na temperatura dos núcleos. Enquanto a primeira alternativa torna o processo mais moroso, a segunda pode promover um maior desgaste dos núcleos, além de diminuir o rendimento do processo devido a maior dispersão do *spray* no interior da câmara.

A possível presença de pontos frágeis ou de descontinuidade do filme polimérico foi evidenciada durante os ensaios de dissolução, onde se observou, para a maioria dos comprimidos utilizados nos ensaios, penetração do meio de dissolução no interior dos mesmos, com conseqüente intumescimento e deformação dos

comprimidos já na primeira hora do ensaio, não ocorrendo, entretanto, a desintegração. Merece destaque o fato de que os pontos iniciais de intumescimento normalmente localizavam-se nos vértices dos comprimidos, pontos de encontro entre a porção cilíndrica e as calotas convexas dos mesmos, região reconhecidamente crítica para o revestimento.

Tal observação indica que a qualidade do revestimento encontra-se comprometida, mesmo quando a formulação passa no teste de dissolução, uma vez que a necessidade de uma formulação gastro-resistente para a ddl não é devido a qualquer efeito irritante deste fármaco sobre a mucosa gástrica, mas sim devido a sua instabilidade em meio ácido (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2003; SANCHES-LAFUENTE *et al.*, 2002; DAMLE *et al.*, 2002a,b,c,d).

O desenvolvimento de medicamentos visando à otimização dos aspectos biofarmacotécnicos do fármaco e da forma farmacêutica em que é veiculado, é um importante fator que agrega informações relacionadas à qualidade e a eficácia terapêutica dos mesmos. Neste sentido, o ensaio de dissolução é uma ferramenta analítica capaz de identificar variações significativas referentes à velocidade e amplitude com que um fármaco é liberado de sua forma farmacêutica, além de permitir visualizar o comportamento da forma farmacêutica frente a condições diversas impostas pelos meios de dissolução. Tais variações podem ser ainda mais significativas quando o fármaco em estudo é uma molécula instável em meio ácido como é o caso da didanosina.

Segundo a Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000), os ensaios de dissolução para formulações gastro-resistentes preconizam que as formulações podem liberar em suco gástrico simulado no máximo 10% do seu conteúdo de fármaco, num período de 2 horas, e após, devem liberar em tampão fosfato pH 6,8 não menos que 80% do fármaco num tempo máximo de 45 minutos.

Considerando tal especificação, apenas a formulação cujo revestimento foi conduzido em bacia convencional para ganho teórico em peso de 3,5% (CRGR-3-BC-3,5) não atendeu ao especificado, sendo obtida liberação de aproximadamente 30% de ddl após os 120 minutos iniciais em meio ácido (Tabela 5).

Este fato pode ser atribuído a dois fatores: o baixo rendimento no processo de revestimento, cerca de 18 % menor que o valor de ganho de peso

pretendido; e as limitações do equipamento, principalmente no que diz respeito à movimentação dos núcleos e a efetividade do processo de secagem.

A descontinuidade do filme polimérico certamente favoreceu a liberação de ddl, em meio ácido para a formulação de CRGR-3-BC-3,5% (Tabela 5 e Figura 3A), resultando na reprovação desta formulação quanto à gastro-resistência. Ao contrário, a formulação CRGR-3-BC-5,5% não permitiu a liberação de ddl em quantidade significativa, enquanto submetida à pH ácido, porém, apesar do adequado perfil de dissolução, ainda foi possível observar intumescimento dos comprimidos. O mesmo foi observado para as formulações produzidas em bacia perfurada e leito fluidizado para os dois níveis inferiores de revestimento, 3,5 e 5,5%.

Tabela 5. Porcentagem de ddl liberada em ensaio de dissolução, a partir de comprimidos revestidos gastro-resistentes produzidos em bacia convencional (BC), bacia perfurada (BP) e leito fluidizado (LF) para três níveis de ganho de peso em material polimérico.

Tempo (min.)	Formulações CRGR-3 (n=3)							
	BC-3,5	BC-5,5	BP-3,5	BP-5,5	BP-8,0	LF-3,5	LF-5,5	LF-8,0
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	1,08	0,15	0,05	0,73	0,29	0,00	1,22	0,00
20	1,89	0,02	0,07	0,12	0,00	0,00	0,31	0,00
40	5,25	0,01	0,22	0,07	0,00	0,00	0,13	0,00
60	12,16	0,08	1,26	0,26	0,00	0,00	1,28	0,00
80	21,06	0,20	3,31	0,83	0,00	0,14	3,61	0,00
100	26,50	0,57	5,87	2,63	0,00	0,48	3,00	0,00
120	29,88	1,61	8,23	2,79	0,00	1,45	4,97	0,00
130	35,14	82,75	11,89	35,95	0,00	2,06	6,55	0,09
140	36,92	97,54	42,65	63,94	5,97	72,98	51,00	0,36
160	69,97	91,94	75,27	86,81	99,81	91,68	93,25	85,00
180	74,75	97,19	87,55	94,30	103,79	94,84	97,03	100,17
Ganho de peso real (%)	2,85	5,67	2,83	4,77	7,78	4,17	5,18	8,43
Rendimento do processo em ganho de peso (%)	- 18,57	+ 3,09	- 19,14	- 13,27	- 2,75	+ 19,14	- 5,82	+ 5,38
Intumescimento durante dissolução	sim	sim	sim	sim	não	sim	sim	não

Figura 3. Perfis de dissolução de ddl veiculada em formulações gastro-resistente produzidas em bacia convencional (BC), bacia de perfurada (BP) e leito fluidizado (LF) para três níveis de ganho de peso em material polimérico: A- 3,5%, B- 5,5% e C- 8,0%. Velocidade de rotação das pás = 50 rpm, meios de dissolução HCl 0,01M e tampão fosfato pH 6,8, respectivamente para os intervalos de tempo de 0 a 120 minutos e de 121 a 180 minutos.

Como já discutido, o fato da ddl não ser liberada em quantidades significativas destas formulações até 120 minutos, não garante que estas estejam completamente adequadas. Na verdade, apenas as formulações com ganho teórico de peso em 8,0%, produzidas tanto em bacia perfurada quanto em leito fluidizado, é que foram capazes de atender a especificação farmacopéica para formulações gastro-resistente (Figura 3C), além de apresentar integridade suficiente do filme polimérico para evitar a penetração do meio de dissolução ácido para o interior dos núcleos, fato evidenciado pela manutenção da forma dos comprimidos durante o tempo em que foram submetidos a este meio.

Deste modo, pode-se considerar que a obtenção de um filme polimérico que confira total proteção aos núcleos contendo ddl não esteve relacionado diretamente ao processo ou tipo de equipamento utilizado, mas sim a quantidade de material polimérico aderido à superfície dos núcleos. Fica claro assim, que a espessura do filme polimérico é de grande importância evitar a liberação da ddl em meio ácido.

Neste sentido foi possível estabelecer boa correlação linear entre os valores médios de ganho de peso e espessura do filme polimérico formado, conforme ilustrado na Figura 4, sendo obtidos coeficientes de correlação de 0,9969, tanto para a curva que considera a espessura do filme polimérico presente na porção cilíndrica, quanto para o filme que recobre as calotas convexas dos comprimidos (Figura 4).

Outro dado interessante referente à espessura do filme polimérico diz respeito à diferença deste valor para as duas regiões consideradas. Por exemplo, enquanto a porção cilíndrica dos comprimidos da formulação CRGR-3-LF-8,0 apresentou filme polimérico de 0,105 mm, para as regiões convexas foi determinado espessura de 0,142 mm.

Esta observação reforça a idéia de que a formação do filme polimérico não é uniforme em todo o comprimido, devendo deste modo, para obtenção de uma formulação que atenda amplamente as exigências de gastro-resistência, ser identificadas as regiões que apresentam maior dificuldade de revestimento e, através destas, determinar a espessura de filme polimérico necessário.

Figura 4. Relação entre a espessura do filme polimérico depositado sobre os comprimidos e o ganho de peso real em formulações CRGR-3 revestidas em leito fluidizado.

Tabela 6. Eficiência de dissolução para as formulações de CRGR-3 após revestimento, considerando apenas dados referentes à dissolução em tampão fosfato pH 6,8. O processo de revestimento foi conduzido em 3 equipamentos distintos: bacia convencional (BC), bacia perfurada (BP) e leito fluidizado (LF).

Formulações			
CRGR-3 (n=3)	ED%	Desv. Pad.	CV%
BC-3,5	53,36	8,87	16,63
BC-5,5	85,16	3,29	3,86
BP-3,5	53,01	16,38	30,89
BP-5,5	66,86	18,85	28,19
BP-8,0	52,02	2,44	4,69
LF-3,5	65,08	7,31	11,23
LF-5,5	61,51	13,75	22,36
LF-8,0	45,13	2,67	5,92

Se por um lado a produção de formulações com filmes poliméricos mais espessos conduziu a comprimidos efetivamente gastro-resistentes, por outro era de se esperar uma diminuição na velocidade e amplitude com que ddl deixaria a

forma farmacêutica. Este fato somente foi confirmado para os comprimidos revestidos em leito fluidizado, conforme indicado pelos cálculos das eficiências de dissolução em tampão fosfato (Tabela 6).

Ao contrário, as formulações revestidas em bacia convencional ou perfurada, apresentaram baixos valores de ED% para o nível de revestimento de 3,5%, exatamente as formulações que demonstraram maior nível de intumescimento. Tal fato sugere que a alta permeação de meio de dissolução para o interior dos comprimidos, já nos primeiros momentos do ensaio, fez com que as matrizes dos mesmos, constituídas de amido pré-gelatinizado e crospovidona sofressem hidratação, resultando na redução da velocidade de liberação do fármaco, conforme observado na Figura 3A.

4. Conclusão

A formulação contendo amido pré-gelatinizado como excipiente para compressão direta forneceu comprimidos com adequadas características físicas e de dissolução. Já quanto a gastro-resistência, apenas para o nível de revestimento de 8,0% foi possível obter comprimidos que atendessem a tal propriedade, com perfil de dissolução adequado a este tipo de formulação para ddl.

Quanto ao processo de revestimento, todos os equipamentos testados possibilitaram o adequado revestimento dos comprimidos, sendo as diferenças estruturais, funcionais e operacionais os limitantes para a preferência de um ou outro equipamento. Também foi verificado que a obtenção de formulações gastro-resistentes encontra maior dependência na quantidade de material polimérico depositado na superfície dos comprimidos do que ao tipo de equipamento utilizado.

5. Referências bibliográficas[§]

01 AIDS MEDS. **Drugs for HIV & AIDS**. Disponível em:

[§] As referências bibliográficas estão de acordo com a Norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)[§]

<<http://www.aidsmeds.com/List.htm>>. Acesso em: 19 jan. 2006.

- 02 AKHAGARI, A.; AFRASIABI-GAREKANI, H.; SADEGHI, F.; AZIMAIE, M. Statistical optimization of indometacin pellets coated with pH-dependent methacrylic polymers for possible colonic drug delivery. **Int. J. Pharm.**, v.305, n.1-2, p.22-30, 2005.
- 03 ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In: AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p.403-443.
- 04 ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN, L.V. Sólidos perorais, cápsulas, comprimidos e sistemas de liberação controlada. In: _____. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier. 1999. p.175-250.
- 05 BANKER, G.S.; ANDERSON, N.R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v.2, p.509-597.
- 06 BASF. **Generic Drug Formulations**. 4.ed., 2001.
- 07 BAUER, K.H.; LEHMANN, OSTERWALD; ROTHGANG. **Coated Pharmaceutical Dosage Forms: fundamentals, manufacturing techniques, biopharmaceutical aspects, test methods and raw materials**. Boca Raton: CRC Press LLC, 1998.
- 08 CHENG, G.; AN, F.; ZOU, M.; SUN, J.; HAO, X.; HE, Y. Time- and pH-dependent colon-specific drug delivery for orally administered diclofenac sodium and 5-aminosalicylic acid. **China World J. Gastroenterol.**, v.10, n.12, p.1769-1774, 2004. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/1007-9327/10/1769.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2006.
- 09 CHOPRA, R.; ALDERBORN, G.; NEWTON, J.M.; PODCZECK, F. The influence of film coating on pellet properties. **Pharm. Dev. Technol.** v.7, n.1, p.59-68, 2002.
- 10 COORDENAÇÃO Nacional de DST – AIDS. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico AIDS-DST**, v.2, n.1, 2005. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BF9ADD9E3-9EB1-41F3-9C6E-0EC22B72EAAB57D/BOLETIM.pdf>>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 11 DAMLE, B.D.; KAUL, S.; BEHR, D.; KNUPP, C. Bioequivalence of two formulations of didanosine, encapsulated enteric-coated beads and buffered tablet, in healthy volunteers and HIV-infected subjects. **J. Clin. Pharmacol.**, v.42, n.7, p.791-797, 2002(d).
- 12 DAMLE, B.D.; MUMMANENI, V.; KAUL, S.; KNUPP, C. Lack of effect of simultaneously administered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.46, n.2, p.385–391, 2002 (a). Disponível

em:

<<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=127036&blobtype=pdf>>.

Acesso em: 26 maio 2003.

- 13 DAMLE, B.D.; ULLAH, I.; DOLL, W.; WILEY, G.; KNUPP, C. Pharmacokinetics and gamma scintigraphy evaluation of two enteric coated formulations of didanosine in healthy volunteers. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v.54, p.255–261, 2002 (c). Disponível em: <<http://www.black-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.0306-5251.2002.01648.x>>. Acesso: 26 maio 2003.
- 14 DAMLE, B.D; YAN, J.H.; BEHR, D.; O'MARA, D.; NICHOLA, P.; KAUL, S.; KNUPP, C. Effect of food on the oral bioavailability of didanosine from encapsulated enteric-coated beads. **J. Clin. Pharmacol.**, v.42, n.4, p.419-427, 2002 (b).
- 15 FERRAZ, H.G.; PINHO, J.J.R.G.; FERREIRA, C.A.M.; IKEDO, M.T.; PEREIRA, R.R.; RUSSO, R.M.; LEISTER, V.B.; SOUSA, Z.V.L. Avaliação do perfil de dissolução de especialidades farmacêuticas contendo diclofenaco sódico sob a forma de comprimidos de liberação entérica. **Rev. Cienc. Farm.**, v.21, n.1, p.191-199, 2000.
- 16 FOOD and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. **Videx® (didanosine)**. 2003. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/20154slr042,20156slr033,20155slr032,21183slr007videx_lbl.pdf>. Acesso em 23 jan. 2004.
- 17 FURST, T.; BOTT, C.; STEIN, J.; DRESSMAN, J.B. Enteric-coated cholysarcosine microgranules for treatment of short bowel syndrome. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.57, n.1, p.53-60, 2005.
- 18 HOGAN, J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. *In*: AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p.445-452.
- 19 KHAN, K.A.; RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.27, p.48-49, 1975.
- 20 KHAN, M.Z.; STEDUL, H.P.; KURJAKOVIC, N. A pH-dependent colon-targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymer. II. Manipulation of drug release using Eudragit L100 and Eudragit S100 combinations. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v.26, n.5, p.549-554, 2000.
- 21 LECOMTE, F.; SIEPMANN, J.; WALTHER, M.; MACRAE, R.J.; BODMEIER, R. Polymer blends used for the coating of multiparticulates: comparison of aqueous and organic coating techniques. **Pharm. Res.**, v.21, n.5, p.882-890, 2004.
- 22 LI, R.C.; NARANG, P.K.; SAHAI, J.; CAMERON, W.; BIANCHINE, J.R. Rifabutin absorption in the gut unaltered by concomitant administration of didanosine in AIDS patients. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.41, n.7,

- p.1566–1570, 1997. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=163960&blobtype=pdf>>.
Acesso em: 19 jan. 2006.
- 23 MERCK Chemicals Ltd. **Formaxx™**. s.d. Disponível em:
<http://www.merck.de/servlet/PB/menu/1218950_ePRJ-MERCK-EN-UK_pcontent_12_yno/tpapers.htm>. Acesso em: 17 jun. 2006.
  - 24 MORSE, G.D.; FISCHL, M.A.; SHELTON, M.J.; BORIN, M.T.; DRIVER, M.R.; DEREMER, M.; LEE, K.; WAJSZCZUK, C.P. Didanosine reduces atevirdine absorption in subjects with human immunodeficiency virus infections. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.40, n.3, p.767-771, 1996. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=163195&blobtype=pdf>>.
Acesso em: 19 jan. 2006.
  - 25 ONUSIDA/OMS. **Aids epidemic update**. Disponível em:
<http://www.unaids.org/Epi2005/doc/EPIupdate2005_pdf/epi-update2005_en.pdf>. Acesso em: 19 jan. 2006.
  - 26 PAGE, S.; BAUMANN, K.; KLEINEBUDDE, P. Mathematical modeling of an aqueous film coating process in a Bohle Lab-Coater, Part 1: Development of the model. **AAPS PharmSciTech.**, v.7, n.2, p.E1-E8, 2006. Disponível em:
<<http://www.aapspharmscitech.org>>. Acesso em: 18 jul. 2006.
  - 27 PARIKH, N.H.; PORTER, S.C.; ROHERA, B.D. Aqueous etylcellulose. I. Evaluation of coating process variables. **Pharm. Res.**, v.10, n.4, p.525-534, 1993.
  - 28 PÉREZ-RAMOS, J.D.; FINDLAY, W.P.; PECK, G.; MORRIS, K.R. Quantitative analysis of film coating in a pan coater based on in-line sensor measurements. **AAPS PharmSciTech.**, v.6, n.1, p.E127-E136, 2005. Disponível em:
<<http://www.aapspharmscitech.org>>. Acesso em: 18 jul. 2006.
  - 29 PORTER, S.C. Revestimento de formulações farmacêuticas. In: GENNARO, A.R. **Remington: A ciência e a prática da farmácia**. 20.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A. 2004, p.923 – 932.
  - 30 RUDINIC, E.M.; SCHWARTZ, J.D. Formas farmacêuticas sólidas por via oral. In: GENNARO, A.F. **Remington: A ciência e a prática da farmácia**. 20.ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2004, p.885-992.
  - 31 SANCHEZ-LAFUENTE, C.; FAUCCI, M.C.; FERNANDEZ-AREVALO, M.; ALVAREZ-FUENTES, J.; RABASCO, A.M.; MURA, P. Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. **Int. J. Pharm.**, v.234, p.213-221, 2002.
  - 32 SEITZ, J.A.; MEHTA, S.P.; YEANGER, J.L. Revestimento de Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, A.H.; KANIG, L.J. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**, Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, 2001, p.599-649.
  - 33 SHELTON, M.J.; MEI, H.; HEWITT, R.G.; DEFRANCESCO, R. If taken 1 hour before indinavir (IDV), didanosine does not affect IDV exposure, despite

- persistent buffering effects. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.45, n.1, p.298–300, 2001. Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=90276&blobtype=pdf>>.
Acesso em: 19 jan. 2006.
- 34 SHIMIZU, T.; NAKANO, Y.; MORIMOTO, S.; TABATA, T.; HAMAGUCHI, N.; IGARI, Y. Formulation study for lansoprazole fast-disintegrating tablet. I. effect of compression on dissolution behavior. **Chem. Pharm. Bull.**, v.51, n.8, p.942-947, 2003. Disponível em: <
http://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/51/8/942/_pdf>. Acesso em: 18 jul. 2006.
- 35 TOBISKA, S.; KLEINEBUDDE, P. A simple method for evaluating the mixing efficiency of a new type of pan coater. **Int. J. Pharm.** v.224, n.1-2, p.141-149, 2001.
- 36 TOBISKA, S.; KLEINEBUDDE, P. Coating uniformity and coating efficiency in a Bohle Lab-Coater using oval tablets. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.56, n.1, p.3-9, 2003.
- 37 U.S. DEPARTMENT of Health and Human Services. Didanosine. **AIDSinfo**, 2006. Disponível em:
<http://aidsinfo.nih.gov/DrugNews/pdfdrug_tech.asp?int_id=16>. Acesso em: 17 jun. 2006.
- 38 **UNITED States Pharmacopeia**. 24.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2000.
- 39 YOSHITOMI, H.; SHIZUKU, Y.; MASUDA, Y.; ITAKURA, R.; KANKE, M.; OKAMOTO, S.; NASHIHATA, T.; GOTO, S. Evaluation of enteric coated tablet sensitive to pancreatic lipase. I. In vitro disintegration test. **Chem. Pharm. Bull.**, v.40, n.7, p.1902-1905, 1992.

CAPÍTULO 5

DESENVOLVIMENTO DE PELLETS GASTRO- RESISTENTES DE DIDANOSINA

1. Introdução

Pellets são grânulos esféricos de 0,5 – 1,5 mm de diâmetro, produzidos pela aglomeração de pós finos com uma substância aglutinante. Como sistema de liberação de fármacos, oferece vantagens tecnológicas como melhor fluxo, forma de dosagem com menor friabilidade, estreita distribuição do tamanho das partículas e facilidade no revestimento por filme polimérico (KORAKIANITI *et al.*, 2000; GANDHI *et al.*, 1999; CHATLAPALLI & ROHERA, 1998).

Entre os métodos utilizados para obtenção de pellets, o que utiliza extrusão e esferonização é o mais amplamente descrito (SANTOS *et al.*, 2004; CHATCHAWALSAISIN *et al.*, 2004; SOUZA *et al.*, 2002b; GANDHI *et al.*, 1999). O processo de extrusão e esferonização envolve basicamente quatro etapas: 1 - Granulação - preparação da massa úmida; 2 - Extrusão - moldagem da massa úmida em barras cilíndricas (extrusados), através da compressão desta contra tela perfurada; 3 - Esferonização - quebra dos extrusados cilíndricos moldando-os até obtenção de partículas esféricas; 4 - Secagem – eliminação do solvente ou líquido aglutinante em estufa ou leito fluidizado (SANTOS *et al.*, 2004; SOUSA *et al.*, 2002a; GANDHI *et al.*, 1999).

A etapa de secagem desperta atenção visto que alguns parâmetros de qualidade são dependentes do tipo de secagem empregado (BASHAIWOLDU *et al.*, 2004; GANDHI *et al.*, 1999). De acordo com Bataille *et al.* (1993), a secagem em estufa promove mini grãos menos porosos, mais rígidos e uma superfície mais homogênea, quando comparados aos secos em forno microondas. Dyer *et al.* (1994) demonstraram em *pellets* de ibuprofeno, que a técnica de secagem tem efeito significativo na resistência e elasticidade dos mesmos, na liberação *in vitro* do fármaco e um efeito qualitativo nas características da superfície.

Para obtenção de pellets por extrusão/esferonização, excipientes inertes devem ser adicionados à formulação buscando favorecer o processo de compactação e conferir plasticidade à massa úmida (SANTOS *et al.*, 2004). Neste sentido, os derivados de celulose são excipientes de grande importância, sendo a celulose microcristalina o excipiente de escolha na elaboração de pellets (KRISTENSEN, 2005; FECHNER *et al.*, 2003).

Outro item de grande importância no preparo de pellets é o conteúdo de água utilizado para obtenção da massa úmida (BOUTELL *et al.*, 2002). Por agir

como um agente aglutinante durante o umedecimento da massa, um lubrificante durante a extrusão e um plastificante durante a esferonização, pode ser considerado como uma variável crítica no processo de obtenção dos *pellets* por extrusão/esferonização. Neste sentido, quantidade de água inferior à necessária pode gerar extrusados frágeis, enquanto quantidade superior à necessária pode gerar extrusados pegajosos e aderidos uns aos outros (SANTOS *et al.*, 2004; SOUZA *et al.*, 1996).

Além das vantagens tecnológicas, *pellets* apresentam outras relacionadas à terapêutica. Como formas farmacêuticas multiparticuladas, os *pellets* espalham-se uniformemente ao longo do trato gastrointestinal, evitando assim concentrações locais elevadas de fármaco e o risco de toxicidade, como observado com o uso de formulações de comprimidos devido a sua localização mais restrita a determinadas regiões do trato gastrointestinal (VERGOTE *et al.*, 2001; SADEGHI *et al.*, 2000; LUSTING-GUSTAFSSON *et al.*, 1999; BODMEIER, 1997). A melhor distribuição ao longo do trato gastrointestinal pode melhorar a biodisponibilidade, o que potencialmente pode resultar na redução da dose do fármaco e conseqüentemente, de seus efeitos colaterais (KORAKIANITI *et al.*, 2000; BODMEIER, 1997). Ainda, a pequena liberação do fármaco no estômago, das formas farmacêuticas gastro-resistentes, tendo por resultado a degradação do fármaco ou a irritação da mucosa gástrica, pode ser reduzida com *pellets* com revestimento resistente ao suco gástrico, devido ao trânsito mais rápido quando comparada aos comprimidos gastro-resistentes (BODMEIER, 1997).

Esta propriedade dos *pellets* pode ser de grande interesse na veiculação de fármacos instáveis em meio ácido, como é o caso da didanosina (ddI), um antiretroviral da classe dos nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa (DAMLE *et al.*, 2002c). Este fármaco, inicialmente disponibilizado na forma de comprimidos tamponados mastigáveis, pó tamponado para solução de uso oral ou pó para solução pediátrica, apresenta grande variação em sua biodisponibilidade devido a sua decomposição em meio ácido, nem sempre evitada pelos agentes tamponantes (AUNGST, 1999). Além disso, as formas farmacêuticas tamponadas apresentam uma série de interações medicamentosas com outros fármacos utilizados na terapia da AIDS, tanto pelo aumento do pH do estômago quanto pela complexação de alguns fármacos com os íons cálcio, normalmente presentes em

agentes tamponantes (DAMLE *et al.*, 2002a; SHELTON *et al.*, 2001; LI *et al.*, 1997; MORSE *et al.*, 1996).

Como alternativa aos sistemas tamponados, alguns autores buscaram desenvolver sistemas capazes de evitar o contato da didanosina com o meio ácido do estômago, sendo os gastro-resistentes os mais explorados. Neste sentido a companhia Bristol-Myers Squibb desenvolveu uma formulação gastro-resistente veiculando ddl, consistindo de pequenas esferas (*pellets* ou *beads*) revestidas com filme polimérico derivado do ácido metacrílico, contidas em cápsulas de gelatina dura (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2006). Do mesmo modo, Kunches *et al.* (2001) compararam as mudanças na frequência e magnitude dos efeitos adversos (náusea, indisposição gástrica, diarreia, cólicas abdominais, flatulência) antes e depois do revestimento gastro-resistente de formulações de ddl, sendo constatado, através de relatos dos pacientes, que os efeitos colaterais reduziram consideravelmente. Damle *et al.* (2002a), demonstraram que formulações de ddl revestidas com filme polimérico gastro-resistente, seja na forma de comprimidos ou de pellets, não interagem com outros fármacos, como ocorre com as formulações tamponadas. O mesmo resultado não foi observado na interação com alimentos (DAMLE *et al.* 2002b), sendo verificado uma redução entre 20 e 25% na concentração plasmática de ddl quando administrada junto às refeições. Ainda, a farmacocinética da ddl veiculada em comprimidos e *pellets* revestidos foi estudada e comparada à ddl veiculada em sistemas não revestidos, sendo observadas características de biodisponibilidade semelhantes entre as formulações (DAMLE *et al.*, 2002c; KING *et al.* 2002).

Neste trabalho buscou-se desenvolver formulações de pellets gastro-resistentes de ddl, além de avaliar o impacto do processo de secagem, proporção de fármaco e agente aglutinante na formação dos pellets e características de dissolução da ddl. Avaliou-se também o processo de esferonização dos *pellets* a partir de alterações nos parâmetros morfológicos dos mesmos.

2. Material e Métodos

2.1 Produção de *pellets* de ddl por extrusão e esferonização

Pellets veiculando ddl foram produzidos pelo método de extrusão e esferonização, utilizando extrusor Caleva Extruder 20 e esferonizador Caleva Bench-top Sponizer 250.

O procedimento utilizado consistiu em misturar massas equivalentes de celulose microcristalina PH101 (MCC) e Lactose M200 com ddl. Dispersão a 10% (m/V) de polivinilpirrolidona K-30 (PVP K30) em água destilada foi utilizada como líquido aglutinante. A Tabela 1 apresenta as formulações testadas.

Tabela 1. Composição percentual das formulações de *pellets* de ddl produzidas por extrusão/esferonização.

Formulações	PEL-I g (%)	PEL-II g (%)	PEL-III g (%)	PEL-IV g (%)	PEL-V g (%)
ddl	16,00 (19,2)	8,00 (19,4)	8,00 (19,2)	12,00 (29,2)	16,00 (38,8)
MCC PH101	32,00 (38,3)	16,00 (38,8)	16,00 (38,5)	14,00 (33,9)	12,00 (29,1)
Lactose M200	32,00 (38,3)	16,00 (38,8)	16,00 (38,5)	14,00 (33,9)	12,00 (29,1)
PVP K30	3,50 (4,2)	1,25 (3,0)	1,60 (3,8)	1,25 (3,0)	1,25 (3,0)
Total	83,50 (100,0)	41,25 (100,00)	41,60 (100,0)	41,25 (100,0)	41,25 (100,0)

Cerca de 12,5 mL (PEL-II, IV e V), 16,0 mL (PEL-III) e 35,0 mL (PEL-I) de dispersão aglutinante de PVP K30 10% foram adicionados às misturas de pós para umedecimento das mesmas.

A massa úmida foi submetida à extrusão, através de tela com perfurações de 1mm de diâmetro, sob rotação do eixo central do extrusor em 20 rpm. O extrusado formado foi esferonizado por 5 minutos a 1000 rpm em esferonizador provido de placa giratória com ranhura tipo “cross-hatch”. Os *pellets* formados foram secos em estufa com circulação forçada de ar por 2 horas a 45 °C. Após secagem, os *pellets* foram analisados quanto à distribuição granulométrica, teor de ddl, perfil de dissolução e morfologia.

2.2 Distribuição granulométrica

Os *pellets* obtidos foram analisados quanto à distribuição granulométrica utilizando 4 tamises de aberturas de malhas distintas além do fundo (tamis 10: 2,00 mm; tamis 16: 1,19 mm; tamis 30: 0,59; tamis 40: 0,42 mm). Para tanto, os tamises foram previamente pesados, sendo em seguida ordenados da maior abertura até a menor, sendo o fundo colocado abaixo do tamis 40. Os *pellets* secos foram transferidos para o primeiro tamis da pilha (tamis 10), sendo realizada a agitação até cessar a transferência de material. Após, cada tamis e seu conteúdo foram pesados em balança semi-analítica.

2.3 Análise morfológica dos *pellets*

Os *pellets* obtidos foram analisados quanto à morfologia através de imagens obtidas em estereoscópio Olympus SD30 e registradas com auxílio de câmera digital Sony DCR-HC15, sendo analisadas em software Image Pro-Plus® versão 4.5.0.29 para cálculo dos parâmetros de aspecto, esfericidade, diâmetro médio e diâmetro de Ferret. Enquanto os dois primeiros parâmetros referem-se a forma esférica das partículas, as últimas tratam do tamanho assumido pelos *pellets*. Para efeito de calibração das imagens, foi realizada, nas mesmas condições utilizadas para as amostras, a captura de imagem de lâmina padrão com segmento de reta de 1 cm de comprimento contendo 100 divisões.

2.4 Teor de ddl nos *pellets*

2.4.1 Curva padrão de ddl

A determinação do teor de ddl nas formulações de *pellets* foi realizada por espectrofotometria UV-vis, através de curva padrão de ddl na faixa de 2 a 24 µg/mL, utilizando água destilada como solvente e cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico. A fim de determinar o pico de absorção de ddl no UV-vis, foi obtido o espectro de absorção da diluição a 24 µg/mL na faixa de comprimento de onda de

200 a 600 nm, utilizando espectrofotômetro Beckman Coulter DU-600. As demais diluições foram analisadas no pico determinado. Os valores de absorbância foram registrados sendo calculado a média, desvio padrão e coeficiente de variação. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

2.4.2 Quantificação da ddl em pellets

A análise consistiu em pesar cerca de 3,00 g de *pellets* e triturar em gral de porcelana, sendo, em seguida, pesada em balança analítica massas correspondentes a 100 mg de ddl. Após, a amostra foi transferida para balão volumétrico de 100 mL sendo o volume completado com água. A solução foi submetida a banho de ultra-som por 10 minutos. Desta solução cerca de 1 mL foi retirado com pipeta volumétrica e transferido para balão volumétrico de 100 mL, sendo o volume completado com água destilada. A solução obtida foi analisada por espectrofotometria em 249 nm, sendo utilizado água como branco. Os valores de absorbância foram aplicados na equação da reta obtida através da curva padrão de ddl.

2.5 Perfil de dissolução

Os perfis de dissolução ($n = 3$) de ddl contida nas formulações de *pellets* (PEL-I a V) foram obtidos em equipamento de dissolução Logan D800, sendo utilizado 900 mL de água destilada e degaseificada como meio de dissolução. Os ensaios foram conduzidos à temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, sendo utilizado o aparato I (cesto) descrito na Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2000). Foram coletados 10 mL dos meios de dissolução nos tempos de 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40 e 60 minutos, sendo o volume repostado com mesmo meio após a tomada de cada amostra. As alíquotas coletadas foram diluídas, quando necessário, com água destilada para análise por espectrofotometria a 249 nm. Os valores de absorbância obtidos foram aplicados na equação da reta da curva padrão de ddl em água, sendo calculada a concentração do fármaco dissolvida nas cubas e a porcentagem dissolvida em função do tempo.

A partir dos perfis de dissolução das formulações de *pellets*, os valores de eficiência de dissolução (ED%) foram calculados para cada uma das repetições, pelo método da soma dos trapézios (KHAN & RHODES, 1975), considerando o intervalo entre 0 e 60 minutos. Os resultados foram submetidos à análise estatística pelo teste ANOVA, sendo as médias comparadas pelo teste de Tukey, com nível de significância de 5%.

2.6 Variações das condições de processamento para obtenção dos pellets

A fim de verificar se alterações no processo de obtenção dos *pellets* seriam capazes de interferir nas características físicas e perfil de dissolução, foram produzidos 4 lotes de *pellets* partindo da formulação PEL-III. As variações das condições de processo são descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Variações de processo para obtenção de *pellets* a partir da formulação PEL-III.

Formulações	Processo de secagem		Adição de agente aglutinante	
	Secagem em leito fluidizado*	Secagem em estufa**	Dispersão 20%*** (m/V)	Pó****
PEL-III-A-L	+	-----	+	-----
PEL-III-A-E	-----	+	+	-----
PEL-III-B-L	+	-----	-----	+
PEL-III-B-E	-----	+	-----	+

* Secagem em leito fluidizado por 30 minutos, fluxo de ar: ~20 m³/h, temperatura: 45 °C;

** Secagem em estufa com circulação forçada de ar por 2 h, temperatura: 45 °C;

*** Adição do aglutinante PVP K30 em dispersão aquosa;

**** Adição do aglutinante PVP K30 em pó.

Para realização deste ensaio foram produzidos dois lotes da formulação PEL-III, de 50 g cada, tendo como variação a forma com que o agente aglutinante foi adicionado. Para as variações PEL-III-A (E e L), o aglutinante PVP K30 foi adicionado na forma de dispersão a 20% (m/V) até que fosse atingida a concentração adequada do mesmo na formulação, sendo necessária a adição de água destilada para concluir o umedecimento da massa. Já para as variações PEL-III-B (E e L) a quantidade exata de aglutinante prevista na formulação foi adicionada

na forma de pó, sendo o umedecimento da massa realizado pela adição de água destilada.

Os lotes foram extrusados conforme descrito anteriormente. Para esferonização adotou-se o tempo de 10 minutos para integralização do processo, sendo que a cada dois minutos, o processo era interrompido para coleta de cerca de um grama de amostra. As amostras coletadas foram secas em estufa por duas horas, sendo após, submetido à análise morfológica. Este procedimento foi adotado a fim de acompanhar a cinética de conversão do extrusado em *pellets*.

Ao término do processo de esferonização, os lotes foram divididos ao meio, a fim de serem submetidos a diferentes processos de secagem: em estufa (E) de circulação forçada de ar por duas horas a 45 °C, ou em Leito Fluidizado Hüttlin Mycrolab (L) por 30 minutos, sob fluxo de ar de aproximadamente 20 m³/h e temperatura de 45 °C.

Os *pellets* obtidos foram analisados quanto à distribuição granulométrica, morfologia, teor de ddl e perfil de dissolução, conforme descrito anteriormente.

2.7 Revestimento dos *pellets* em leito fluidizado

2.7.1 Material de revestimento

Foi utilizado Kollicoat MAE 100P® (BASF), uma associação de ácido metacrílico/etilacrílico (1:1), e dois tensoativos (lauril sulfato de sódio e polissorbato 80), como material gastro-resistentes para o revestimento dos *pellets*. A formulação do material de revestimento encontra-se descrita na Tabela 3. As quantidades descritas permitem um ganho de peso teórico de aproximadamente 20%, considerando 100 g de *pellets*.

A suspensão polimérica foi preparada através da dispersão do Kollicoat MAE 100P® em água destilada sob agitação em agitador magnético. A dispersão foi mantida sob agitação por uma hora, sendo, em seguida, adicionado o propilenoglicol. Após 30 minutos foi adicionada a suspensão opacificante obtida previamente pela dispersão de dióxido de titânio e talco em água destilada e Kolidon

30® utilizando gral de porcelana. A preparação foi deixada sob agitação por 30 minutos.

Tabela 3. Formulação do material de revestimento gastro-resistente para aplicação em *pellets* de ddl.

Matéria-prima	Composição percentual (%)	Massa (g)
Suspensão Opacificante		
Dióxido de titânio	6,0	0,90
Talco	24,1	3,60
Kolidon 30 ®	3,1	0,46
Água	66,8	10,00
Suspensão Polimérica		
Kollicoat MAE 100P ®	18,0	13,50
Propilenoglicol	1,8	1,34
Água	80,2	60,2

2.7.2 Revestimento dos pellets

Pellets PEL-III-A-L foram preparados conforme descrito anteriormente e submetidos a processo de revestimento em leito fluidizado. Para tanto, cerca de 40 g de *pellets* foram depositados no interior da câmara do leito fluidizado e postos em movimento através de fluxo de ar de 11 m³/h a temperatura de 60 °C. O material de revestimento foi aplicado a uma velocidade de 1,375 g/min sob pressão de 0,45 bar durante 30 minutos (PEL-III-A-L-20) ou 40 minutos (PEL-III-A-L-25), para ganho teórico de peso de aproximadamente 20 e 25%, respectivamente, descontando-se 15% de excesso de material utilizado no processo. O material de revestimento foi mantido sob agitação constante em agitador magnético durante todo o processo. Após aplicação do revestimento, os *pellets* foram secos por 10 minutos sob as mesmas condições de operação.

2.7.3 Ensaio de dissolução de pellets gastro-resistentes

A avaliação da gastro-resistência das formulações produzidas (PEL-III-A-L-20 e PEL-III-A-L-25) foi conduzida conforme descrito por Ferraz *et al.* (2000).

Assim, 750 mL de solução de ácido clorídrico 0,01 M em água foram transferidos para as cubas de dissolução e mantidos à temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, sendo utilizado o aparato I sob rotação de 75 rpm. Foram coletados 10 mL dos meios de dissolução nos tempos de 10, 20, 40, 60, 80, 100 e 120 minutos. Após a última coleta, 250 mL de tampão fosfato 0,05 M pH 6,8 foram adicionados às cubas de dissolução e o pH ajustado com solução de NaOH até pH 6,8. Para este meio, foram coletadas amostras nos tempos 130, 140, 160 e 180 minutos. A cada coleta, igual volume foi repostado com meio de dissolução equivalente. As amostras coletadas foram diluídas, quando necessário, e analisadas em espectrofotômetro a 249 nm. Os valores de absorbância foram aplicados à equação da reta de ddl sendo determinadas as porcentagens de fármaco dissolvido.

3. Resultados e Discussão

O processo de obtenção de *pellets* por extrusão e esferonização foi capaz de fornecer *pellets* esféricos e de superfície aparentemente lisa. As variações de processo e formulação realizadas para obtenção dos *pellets* demonstraram, em sua maioria, não serem relevantes para o diâmetro final dos mesmos. Isto pode ser verificado pela distribuição granulométrica e também pela análise morfológica.

No primeiro ensaio, verifica-se que independente da proporção de ddl utilizada (10, 20 ou 30%) e quantidade de agente aglutinante (3,0, 3,8 ou 4,2%) a faixa de tamanho em que se localizou mais de 70% em massa dos *pellets* foi entre 1,19 e 0,59 mm (Figura 1).

O mesmo foi observado na análise morfológica realizada em *software*, através das imagens captadas por câmera digital acoplada a estereoscópio (Figura 2), onde o diâmetro médio dos *pellets* variou de $0,943 \pm 0,206$ (PEL-III) a $1,171 \pm 0,149$ (PEL-IV), exceto para PEL-V que apresentou diâmetro médio da ordem de $1,378 \pm 0,175$ (Tabela 4). Na verdade, valores de diâmetro médio próximos a um milímetro eram esperados, uma vez que os diâmetros das perfurações da tela do extrusor eram da ordem de um milímetro. Segundo Gandhi *et al.* (1999), o diâmetro das perfurações da tela do extrusor é fator determinante no diâmetro dos *pellets*. Deste modo, a exceção observada para a formulação PEL-V pode ser atribuída a maior proporção de ddl na formulação, gerando, conseqüentemente, uma massa

menos plástica se comparada aquelas com maior proporção de celulose microcristalina. Este fato pode ter favorecido a formação de partículas menores que ao longo do processo de esferonização foram sendo captadas pelas partículas maiores, resultando em aumento no diâmetro médio das partículas.

Figura 1. Distribuição granulométrica das formulações teste PEL de I a V, veiculando DDI (n = 1).

A análise morfológica das formulações também revelou que as partículas possuíam forma próxima a esférica, o que pode ser verificado pelas medidas de aspecto e esfericidade (Tabela 4). Ainda, as imagens em maior aumento (Figura 2 B, D e F) indicam que a superfície dos *pellets* é lisa.

Os parâmetros de aspecto e esfericidade, relacionados à forma dos *pellets*, mostraram-se adequados. Segundo Sanches-Lafuente *et al.* (2002), o parâmetro aspecto relaciona a medida do maior e menor eixo da partícula em análise, sendo que partículas perfeitamente esféricas ou cúbicas fornecem valor igual a um; já a esfericidade relaciona o quadrado do perímetro com a área do polígono multiplicada por 4π e também deve resultar em valor igual a um para partículas esféricas. Podczcek *et al.* (1999) em estudo para a padronização de procedimento para avaliar a forma de *pellets* através de análise por imagem sugerem que seja adotado o valor de 1,1 como máximo aceitável para o parâmetro

aspecto. Já Chopra *et al.* (2002) considera o valor de 1,2 como limite superior para este parâmetro. Admitindo estes limites, apenas a formulação PEL-I poderia ser considerada adequada quanto a este parâmetro.

Figura 2. Imagens digitalizadas das formulações PEL I, III e IV, produzidas por extrusão e esferonização. A e B: PEL-I; C e D: PEL-III; E e F: PEL-IV. Imagens A, C e E aumento de 10 vezes, imagens B, D e F aumento de 30 vezes em estereoscópio. Foi utilizada câmera Sony DCR-HC15 para captação e digitalização das imagens.

Tabela 4. Valores de diâmetro, aspecto e esfericidade referentes à análise morfológica das formulações PEL de I a V, realizadas em *software* Image Pro-Plus®.

Formulações	Parâmetros analisados			
	Diâmetro médio (mm)	Diâmetro de Feret (mm)	Aspecto	Esfericidade
PEL-I	1,069±0,159	1,116±0,165	1,179±0,106	1,102±0,063
PEL-II	1,108±0,123	1,165±0,143	1,212±0,141	1,070±0,028
PEL-III	0,943±0,206	0,983±0,217	1,260±0,363	1,095±0,104
PEL-IV	1,171±0,149	1,228±0,164	1,286±0,163	1,107±0,063
PEL-V	1,378±0,175	1,434±0,204	1,202±0,172	1,084±0,049

A dissolução da ddl veiculada nos *pellets* (PEL-I a V) mostrou-se adequada, uma vez que todas as formulações liberaram mais de 80% do conteúdo de fármaco em menos de 10 minutos (Figura 3). Este índice de liberação está de acordo com objetivo pretendido de que os *pellets* liberem rapidamente o conteúdo

de ddl, sendo este comportamento compatível com observado por Andréo-Filho *et al.* (2004) para comprimidos mastigáveis de ddl. Na verdade, é desejável que a liberação de ddl ocorra rápida e intensamente, visto que estudos clínicos realizados para formulações tamponadas de ddl demonstram um $t_{máx}$ de 36 minutos, tempo necessário para atingir maior concentração plasmática após uma única dose (DAMLE *et al.*, 2002a).

Os altos índices de ED% para todas as formulações testadas indicam alta velocidade e amplitude com que a ddl foi liberada (Tabela 5). Tal fato pode ser atribuído a boa solubilidade da ddl em água e alta proporção de lactose nas formulações. Segundo Sousa *et al.* (2002b), *pellets* constituídos de altas quantidades de diluentes solúveis em água tem a dissolução do fármaco favorecida, sendo este efeito pronunciado quando o fármaco veiculado também é solúvel.

A análise de variância dos valores de ED% das formulações revelou existir diferença significativa entre elas (Tabela 5). Já o teste de comparação das médias, revelou que tal diferença diz respeito principalmente às formulações PEL-I e PEL-II.

Tabela 5. Porcentagem de ddl dissolvida das formulações PEL-I a V. Análise estatística para ED%, referente à aplicação da análise de variância (ANOVA) e teste de comparação de médias.

Tempo (min.)	Porcentagem dissolvida de DDI (n=3)				
	PEL-I	PEL-II	PEL-III	PEL-IV	PEL-V
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	42,21	74,42	48,21	53,82	49,67
5	60,60	85,26	68,54	73,26	70,67
10	80,54	88,82	91,52	89,69	92,71
15	85,34	85,97	98,88	93,66	103,52
20	93,32	84,03	98,95	96,23	101,38
30	92,93	85,40	95,72	95,26	101,76
40	94,53	92,23	96,77	97,89	101,31
60	95,53	93,83	96,64	96,78	102,86
ED% (CV% =3,36; F = 21,991**)	74,03c	86,07b	90,49ab	90,30ab	94,64a

Médias seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem entre si pelo teste de Tukey (5%).

** significativo ao nível de 1% de probabilidade.

Ao contrário, as formulações PEL-III, PEL-IV e PEL-V não apresentaram diferenças significativas quanto a ED%. Deve ser destacado, entretanto, que durante o ensaio de dissolução as formulações PEL-IV e PEL-V sofreram desintegração parcial, sendo evidenciada pela deposição de partículas no fundo da cuba de dissolução. Mais uma vez, tal fato pode ser atribuído às menores proporções de celulose microcristalina nas formulações PEL-IV e PEL-V, e conseqüente dificuldade para a formação da matriz capaz de dar sustentação aos *pellets*. Tal observação, associada à ausência de diferença estatisticamente significativa entre as ED% das formulações PEL- III, IV e V, conduziu para a seleção da formulação PEL-III para o estudo de outras variáveis do processo que poderiam interferir na dissolução da ddl veiculada em *pellets*.

Figura 3. Perfis de dissolução de ddl em água nas formulações de *pellets* obtidos por extrusão e esferonização (n = 3). Velocidade de rotação dos cestos = 75 rpm.

Uma vez que a formulação PEL-III apresentou o menor valor de diâmetro médio, melhor valor de ED% entre as formulações contendo 20% de fármaco e ausência de diferença estatística quanto a ED% frente às formulações PEL-IV e PEL-V, tal formulação foi selecionada para avaliar o impacto, nos parâmetros de morfologia e dissolução, de algumas alterações no processo de

produção, como a forma de adição do agente aglutinante (dispersão aquosa ou pó) e processo de secagem (estufa ou leito fluidizado).

A análise granulométrica das derivações da formulação PEL-III indicou que todas apresentaram mais de 80% das partículas na faixa entre 0,59 e 1,19 mm, sendo verificado uma distribuição granulométrica levemente mais estreita para as formulações onde o aglutinante foi adicionado na forma de dispersão aquosa, PEL-III-A-E e PEL-III-A-L (Figura 4).

Figura 4. Distribuição granulométrica das formulações de *pellets* veiculando ddl, produzidos por extrusão/esferonização, em diferentes condições de adição de aglutinante (A: aglutinante em dispersão aquosa; B: aglutinante na forma de pó) e processo de secagem (E: secagem em estufa; L: secagem em leito fluidizado).

As imagens em estereoscópio capitadas através de câmera digital revelaram, para todas as derivações da formulação PEL-III, *pellets* com superfície aparentemente lisa e forma muito próxima à esférica (Figura 5).

As derivações realizadas com a formulação teste PEL-III não forneceram dados de forma e tamanho diferentes dos testes anteriores. Foi notada, entretanto, uma pequena diferença relacionada ao tamanho dos *pellets* conforme o processo de secagem adotado, uma vez que independentemente da forma de adição do aglutinante, outra variável em estudo, as formulações secas em leito fluidizado (PEL-III-A-L e PEL-III-B-L) apresentaram diâmetro médio inferior às aquelas secas em estufa (Tabela 6).

Figura 5. Imagens digitalizadas das derivações da formulação PEL-III, produzidos por extrusão e esferonização. A, B, C e D correspondem respectivamente a: PEL-III-A-L, PEL-III-A-E, PEL-III-B-L e PEL-III-B-E. Todas as imagens foram registradas com aumento de 10 vezes em estereoscópio.

Tabela 6. Valores de diâmetro, aspecto e esfericidade referentes à análise morfológica das derivações da formulação PEL-III, realizadas por *software* Image Pro-Plus®.

Formulações	Parâmetros analisados			
	Diâmetro médio (mm)	Diâmetro de Feret (mm)	Aspecto	Esfericidade
PEL-III-A-L	$0,935 \pm 0,129$	$0,965 \pm 0,133$	$1,147 \pm 0,057$	$1,049 \pm 0,041$
PEL-III-A-E	$0,953 \pm 0,185$	$0,991 \pm 0,206$	$1,211 \pm 0,269$	$1,093 \pm 0,162$
PEL-III-B-L	$0,921 \pm 0,116$	$0,958 \pm 0,116$	$1,101 \pm 0,063$	$1,075 \pm 0,063$
PEL-III-B-E	$1,036 \pm 0,114$	$1,078 \pm 0,118$	$1,084 \pm 0,056$	$1,072 \pm 0,077$

Por outro lado, o parâmetro forma, relacionado aos valores de aspecto e esfericidade, parece sofrer maior interferência do modo de adição do aglutinante do que do processo de secagem, visto que os valores de aspecto para as formulações em que o aglutinante foi adicionado como pó (PEL-III-B-L e PEL-III-B-E) apresentaram valores mais próximos a um, indicando forma mais próxima a esférica, entretanto a mesma relação não pode ser estabelecida quanto ao parâmetro esfericidade.

O acompanhamento do processo de esferonização (Figura 6), através do registro das imagens de amostras dos *pellets* coletados nos tempos de 2, 4, 6, 8 e 10 minutos e analisadas em estereoscópio, revelou, inicialmente, que os parâmetros de forma tendem a melhorar, aproximando-se de um, porém com a continuidade do processo esses parâmetros passam a se afastar de um, indicando perda da forma esférica ideal. Fato similar ocorreu com o diâmetro médio dos *pellets* durante a etapa de esferonização, sendo verificado que após a redução inicial do diâmetro dos *pellets* há um aumento progressivo deste valor.

Figura 6. Acompanhamento do processo de esferonização do extrusado para as derivações PEL-III-A (1) e PEL-III-B (2), formulações onde o agente aglutinante PVP K30 foi adicionado na forma de dispersão em meio aquoso ou pó, respectivamente.

Deve-se destacar que para ambos os parâmetros, considerando as duas condições de adição do agente aglutinante, a mudança de comportamento ocorreu nos mesmos tempos, 6 e 8 minutos para as formulações PEL-III-A e B,

respectivamente. Tal fato conduz a hipótese de que os extrusados são rapidamente quebrados em pequenos fragmentos que logo são moldados na forma de pequenas esferas e, deste modo, o processo avança até que as partículas atinjam seu máximo de esfericidade com o menor diâmetro. A partir deste ponto as partículas esféricas formadas passam a incorporar em sua superfície pequenos fragmentos de extrusado incapazes de serem esferonizados isoladamente, resultando no aumento do diâmetro dos *pellets*, e distanciamento da forma esférica.

Assim, os resultados sugerem ser possível determinar um tempo ótimo para a esferonização de extrusados, podendo este variar frente à composição da formulação e características de processamento, visto ter sido observado diferença de dois minutos entre as formulações estudadas.

Os ensaios de dissolução revelaram que todas as derivações da formulação PEL-III tiveram mais que 80% de seu conteúdo de fármaco liberado em até 15 minutos (Tabela 7 e Figura7). Tais resultados vêm confirmar aqueles discutidos anteriormente, demonstrando que para todas as formulações e variações de processo testados a liberação da ddl é bastante rápida e intensa, indicando que para estes fatores a solubilidade do fármaco (27,3 mg/mL em pH 6,0) é quem governa os eventos de dissolução.

Tabela 7. Porcentagem de ddl dissolvida das derivações da formulação PEL-III e análise de variância (ANOVA) e teste de comparação de médias para os valores de ED%.

Tempo (min.)	Porcentagem dissolvida de DDI (n=3)			
	PEL-III-A-L	PEL-III-A-E	PEL-III-B-L	PEL-III-B-E
0	0,00	0,00	0,00	0,00
3	49,53	43,46	41,64	43,41
5	67,62	61,96	54,20	56,80
10	89,62	83,10	71,59	73,56
15	96,66	91,69	86,56	82,61
20	97,44	94,89	93,04	88,93
30	98,37	94,40	93,84	93,41
40	98,89	95,07	91,40	91,63
60	98,14	96,61	92,04	98,52
ED% (CV% =2,24; F = 10,215**)	91,33a	87,33ab	83,67b	84,00b

Médias seguidas de mesma letra minúscula nas linhas não diferem entre si pelo teste de Tukey (5%).

** significativo ao nível de 1% de probabilidade.

Por outro lado, foi verificado que a adição do agente aglutinante na forma de pó (PEL-III-B-L e PEL-III-B-E), retardou a dissolução da ddl dos *pellets*. Tal fato pode ser comprovado pela análise de variância que indicou diferença significativa entre os valores de ED% (Tabela 7), assim como o teste de comparação de médias que indicou diferenças significativas entre as formulações em que o aglutinante foi adicionado em dispersão e aquelas onde foi adicionado em pó.

Figura 7. Perfis de dissolução de ddl em água, veiculada nas derivações da formulação PEL-III, obtidas por extrusão e esferonização (n = 3). Velocidade de agitação dos cestos = 75 rpm.

Ao contrário, a variação do processo de secagem não resultou em diferenças estatisticamente significativa para as formulações, entretanto, é de se destacar que o maior valor de ED% foi conseguido com a formulação seca em leito fluidizado (PEL-III-A-L). Este resultado era esperado, visto que Bashaiwoldu *et al.* (2004) observaram que o processo de secagem em leito fluidizado possibilita a obtenção de *pellets* mais porosos e conseqüentemente com área superficial maior, favorecendo a liberação do fármaco veiculado nestes *pellets*. Ao contrário, o processo de secagem em estufa, por permitir que a umidade seja eliminada mais lentamente, favorece a formação de *pellets* menos porosos e mais densos, podendo dificultar a dissolução dos fármacos.

Existem várias razões para o revestimento de formulações sólidas com filmes gastro-resistentes, sendo a principal delas o fato de que alguns fármacos serem instáveis frente às condições inóspitas do meio gástrico, podendo resultar na decomposição e conseqüente perda da atividade farmacológica (HOGAN, 2005). Este é o caso da ddl, visto que em soluções ácidas de pH menor que 3,0 a 37 °C cerca de 10% do fármaco se decompõe formando hipoxantina em menos de 2 minutos (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2003).

Entre os polímeros utilizados para conferir gastro-resistência às formas sólidas, os derivados do ácido metacrílico possuem grande aplicação, devido a insolubilidade que apresentam em baixos valores de pH devido a manutenção dos grupos carboxílicos na forma não ionizada.

Segundo a Farmacopéia Americana (2000), formulações gastro-resistentes caracterizam-se por liberarem em suco gástrico simulado, no máximo 10% do seu conteúdo de fármaco num período de 2 horas, e após, liberar o conteúdo de fármaco em tampão fosfato pH 6,8, num tempo máximo de 45 minutos.

Visando cumprir com o estabelecido, utilizou-se Kollicoat MAE 100P®, matéria-prima que tem como base mistura 1:1 de dois polímeros derivados do ácido acrílico (ácido metacrílico/etilacrilato), além de tensoativos. Propilenoglicol e Kolidon 30® foram utilizados como plastificantes e dióxido de titânio e talco como opacificantes.

Os resultados obtidos nos ensaios de dissolução indicaram não haver liberação significativa de ddl durante as primeiras duas horas de ensaio, uma vez que quantidades inferiores a 3% do conteúdo de fármaco foram detectados nos meios de dissolução para ambas as formulações, não havendo deste modo, diferença significativa em virtude da quantidade de material de revestimento depositado sobre os *pellets* (Figura 8).

Figura 8. Perfis de dissolução de ddl veiculada em formulações gastro-resistente de *pellets*, PEL-III-A-L-20 e PEL-III-A-L-25 (n = 3). Velocidade de agitação dos cestos = 75 rpm, meios de dissolução HCl 0,01M e tampão fosfato pH 6,8, respectivamente para os intervalos de tempo de 0 a 120 minutos e de 121 a 180 minutos.

O processo utilizando para o revestimento dos *pellets* mostrou-se adequado, uma vez que, além da adequada característica de liberação, não foi verificado agregação dos *pellets* durante o revestimento. Apesar da eficiência do processo, foi verificada a deposição do material de revestimento nas paredes internas do equipamento de leito fluidizado. Tal fato pode estar relacionado ao ganho de peso abaixo do esperado, 14,4% para PEL-III-A-L-20 e 19,8% para PEL-III-A-L-25, sendo necessário a adequação dos parâmetros de revestimento a fim de obter um melhor rendimento para a deposição do material de revestimento.

4. Conclusão

Foi possível obter formulação gastro-resistente de *pellets* veiculando didanosina. Todas as formulações testadas apresentaram características morfológicas e de dissolução adequadas, resultando em partículas, esféricas com

boa distribuição granulométrica, além de rápida e completa liberação do conteúdo de fármaco quando em pH 6,8.

As variáveis de formulação e processo resultaram em pequenas diferenças entre os parâmetros morfológicos e de dissolução, podendo ser úteis em conduzir ao desenvolvimento de formulações de *pellets*.

Ainda, o acompanhamento do processo de esferonização permitiu verificar a existência de um tempo ótimo para execução desta etapa, fazendo com que o processo leve a partículas com forma esférica ideal e tamanho reduzido.

5. Referências bibliográficas**

- 01 ANDREO-FILHO, N.; TSUBONE, L.N.; FERRAZ, H.G. Avaliação dos perfis de dissolução de comprimidos de didanosina. **Rev. Bras. Cien. Farm.**, v.40, supl.1, p.206-208, 2004.
- 02 AUNGST, B.J. P-glycoprotein, secretory transport, and other barriers to the oral delivery of anti-HIV drugs. **Adv. Drug Del. Rev.**, v.39, n.1-3, p.105–116, 1999.
- 03 BASHAIWOLDU, A.B.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. A study on the effect of drying techniques on the mechanical properties of pellets and compacted pellets. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v.21, n.2-3, p.119-129, 2004. Disponível em: <<http://www.elsevier.com/locate/ejps>>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 04 BATAILLE, B. et al., *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, v.19, p.653-671, 1993 *apud* GANDHI, R.; KAUL, C.L.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. **PSTT**, v.2, n.4, p.160-170, 1999. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com>>. Acesso em: 22 jan. 2005.
- 05 BODMEIER, R. Tableting of coated pellets. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.43, p.1-8, 1997. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com>> Acesso em: 22 jan. 2005.
- 06 BOUTELL, S.; NEWTON, J.M.; BLOOR, J.R.; HAYES, G. The influence of liquid binder on the liquid mobility and preparation of spherical granules by the process of extrusion/spheronization. **Int. J. Pharm.**, v.238, p.61–76, 2002.

** As referências bibliográficas estão de acordo com a Norma NBR6023/2002 preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)**

- 07 CHATCHAWALSAISIN, J.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. The influence of chitosan and sodium alginate and formulation variables on the formation and drug release from pellets prepared by extrusion/spheronisation. **Int. J. Pharm.** v.275, p.41–60, 2004.
- 08 CHATLAPALLI, R.; ROHERA, B.D. Physical characterization of HPMV and HEC an investigation of their use as pelletization aids. **Int. J. Pharm.**, v.161, p.179-193, 1998.
- 09 CHOPRA, R.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M.; ALDERBORN, G. The influence of pellet shape and film coating on the filling of pellets into hard shell capsules. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.53, p.327–333, 2002.
- 10 DAMLE, B.D.; MUMMANENI, V.; KAUL, S.; KNUPP, C. Lack of Effect of Simultaneously administered didanosine encapsulated enteric bead formulation (Videx EC) on oral absorption of indinavir, ketoconazole, or ciprofloxacin. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.46, n.2, p.385–391, 2002 (a). Disponível em: <http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=127036&blobtype=pdf>. Acesso em: 26 maio 2003.
- 11 DAMLE, B.D.; ULLAH, I.; DOLL, W.; WILEY, G.; KNUPP, C. Pharmacokinetics and gamma scintigraphy evaluation of two enteric coated formulations of didanosine in healthy volunteers. **Br. J. Clin. Pharmacol.** v.54, p.255–261, 2002 (c). Disponível em: <http://www.black-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.0306-5251.2002.01648.x>. Acesso: 26 maio 2003.
- 12 DAMLE, B.D.; YAN, J.H.; BEHR, D.; O'MARA, D.; NICHOLA, P.; KAUL, S.; KNUPP, C. Effect of food on the oral bioavailability of didanosine from encapsulated enteric-coated beads. **J. Clin. Pharmacol.** v.42, n.4, p.419-427, 2002 (b).
- 13 DYER, A.M.; KHAN, K.A.; AULTON, M.E. Drug Dev. Ind. Pharm., v.20, p.3045-3068, 1994 *apud* GANDHI, R.; KAUL, C.L.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. **PSTT**, v.2, n.4, p.160-170, 1999. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com>. Acesso em: 22 jan. 2005.
- 14 FECHNER, P.M.; WATERWIG, S.; FUTING, M.; HEILMANN, A.; NEUBERT, R.H.H.; KLEINEBUDDE, P. Properties of microcrystalline cellulose and powder cellulose after extrusion/spheronization as study by fourier transform raman spectroscopy and environmental scanning electron microscopy. **AAPS PharmaSci.**, v.5, n.4, p.1-13, 2003.
- 15 FERRAZ, H.G.; PINHO, J.J.R.G.; FERREIRA, C.A.M.; IKEDO, M.T.; PEREIRA, R.R.; RUSSO, R.M.; LEISTER, V.B.; SOUSA, Z.V.L. Avaliação do perfil de

- dissolução de especialidades farmacêuticas contendo diclofenaco sódico sob a forma de comprimidos de liberação entérica. **Rev. Cienc. Farm.**, v.21, n.1, p.191-199, 2000.
- 16 FOOD and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. **Videx® (didanosine)**. 2003. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/20154slr042,20156slr033,20155slr032,21183slr007videx_lbl.pdf>. Acesso em 23 jan 2004.
  - 17 GANDHI, R.; KAUL, C.L.; PANCHAGNULA, R. Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms. **PSTT**, v.2, n.4, p.160-170, 1999. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com>>. Acesso em: 22 jan. 2005.
  - 18 HOGAN, J. Revestimento de comprimidos e multiparticulados. *In*: AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p.445-452.
  - 19 KHAN, K.A.; RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.27, p.48-49, 1975.
  - 20 KING, J.R.; NACHMAN, S.; YOGEV, R.; HODGE, J.; ALDROVANDI, G.; DAMLE, B.; SMITH, E.; WIZNIA, A.; ACOSTA, E.P. Single-dose pharmacokinetics of enteric-coated didanosine in HIV-infected children. **Antivir. Ther.**, v.7, n.4, p.267-270, 2002.
  - 21 KORAKIANITI, E.S.; REKKAS, D.M.; DALLAS, P.P.; CHOULIS, N.H. Optimization of the pelletization process in a fluid-bed rotor granulator using experimental design. **AAPS PharmSciTech.**, v.1, n.4, p.1-5, 2000. Disponível em: <<http://www.pharmscitech.com>>. Acesso em: 22 jan. 2005.
  - 22 KRISTENSEN, J. Direct Pelletization in a Rotary Processor Controlled by Torque Measurements: III. Investigation of Microcrystalline Cellulose and Lactose Grade. **AAPS PharmSciTech.**, v.6, n.3, p.E495-E503, 2005. Disponível em: <<http://www.aapspharmscitech.org>>. Acesso em: 30 jan. 2006.
  - 23 KUNCHES, L.M.; REINHALTER, N.E.; MARQUIS, A.; COAKLEY, E.; COHEN, C.; MORRIS, A.B.; MAZZULLO, J.M. Tolerability of enteric-coated didanosine capsules compared with didanosine tablets in adults with HIV infection. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v.1, n.28, p.150-153, 2001.
  - 24 LI, R.C.; NARANG, P.K.; SAHAI, J.; CAMERON, W.; BIANCHINE, J.R. Rifabutin absorption in the gut unaltered by concomitant administration of didanosine in AIDS patients. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.41, n.7, p.1566-1570, 1997. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=163960&blobtype=pdf>>. Acesso em: 19 jan. 2006.

- 25 LUSTIG-GUSTAFSSON, C.; JOHAL, H.K.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. The influence of water content and drug solubility on the formulation of pellets by extrusion and spheronisation. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v.8, p. 147–152, 1999.
- 26 MORSE, G.D.; FISCHL, M.A.; SHELTON, M.J.; BORIN, M.T.; DRIVER, M.R.; DEREMER, M.; LEE, K.; WAJSZCZUK, C.P. Didanosine reduces atevirdine absorption in subjects with human immunodeficiency virus infections. **Antimicrob. Agents Chemother.** v.40, n.3, p.767-771, 1996. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=163195&blobtype=pdf>>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 27 PODCZECK, F.; RAHMAN, S.R.; NEWTON, J.M. Evaluation of a standardised procedure to assess the shape of pellets using image analysis. **Int. J. Pharm.**, v.192, p.123–138, 1999.
- 28 SADEGHI, F.; FORD, J.L.; RUBINSTEIN, M.H.; RAJABI-SIAHBOOMI, A.R. Comparative Study of Drug Release from Pellets Coated with HPMC or Surelease. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v.26, n.6, p.651–660, 2000.
- 29 SANCHEZ-LAFUENTE, C.; FAUCCI, M.C.; FERNANDEZ-AREVALO, M.; ALVAREZ-FUENTES, J.; RABASCO, A.M.; MURA, P. Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. **Int. J. Pharm.**, v.234, p.213-221, 2002.
- 30 SANTOS, H.M.M.; VEIGA, F.J.B.; PINA, M.E.T.; SOUSA, J.J.M.S. Obtenção de *pellets* por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v.40, n.4, p.455-470, 2004.
- 31 SHELTON, M.J.; MEI, H.; HEWITT, R.G.; DEFRANCESCO, R. If taken 1 hour before indinavir (IDV), didanosine does not affect IDV exposure, despite persistent buffering effects. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v.45, n.1, p.298–300, 2001. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.gov/picrender.fcgi?artid=90276&blobtype=pdf>>. Acesso em: 19 jan. 2006.
- 32 SOUSA, J.J.; SOUSA, A.; MOURA, M.J.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. The influence of core materials and film coating on the drug release from coated pellets. **Int. J. Pharm.**, v.233, p.111–122, 2002a.
- 33 SOUSA, J.J.; SOUSA, A.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization. **Int. J. Pharm.**, v.232, p.91–106, 2002.
- 34 SOUZA, J.J.; SOUZA, A.; PODCZECK, F.; NEWTON, J.M. Influence of process conditions on drug release from pellets. **Int. J. Pharm.**, v.144, p.159-169, 1996.

- 35 U.S. DEPARTMENT of Health and Human Services. Didanosine. **AIDSinfo**, 2006. Disponível em: http://aidsinfo.nih.gov/DrugNews/pdfdrug_tech.asp?int_id=16. Acesso em: 17 jun. 2006.
- 36 **UNITED States Pharmacopeia**. 24.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2000.
- 37 VERGOTE, G.J.; VERVAET, C.; VAN DRIESSCHE, I.; HOSTE, DE SMEDT, S.; S.; DEMEESTER, J.; JAIN, R.A.; RUDDY, S.; REMON, J.P. An oral controlled release matrix pellet formulation containing nanocrystalline ketoprofen. **Int. J. Pharm.**, v.219, n.1-2, p.81-87, 2001.

Anexos Obrigatórios

São Paulo, 30 agosto de 2006.

À Profa. Dra. Elisabeth Igne Ferreira
Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos

Referente: Declaração conjunta do aluno e do orientador de que o trabalho dispensa análise do Comitê de Ética em Pesquisa e/ou Comitê de Ética em Experimentação Animal.

Vimos por meio desta declarar que o trabalho intitulado “Desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas sólidas contendo didanosina”, não possui qualquer envolvimento com experimentação, de qualquer natureza, em humanos ou animais.

Assim, sub-escrevemos:

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
Orientador

Newton Andréo Filho
Orientado, nível doutorado