

Catarina Maria Silveira Bettencourt

Desenvolvimento de Sistemas Gastroretentivos



Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2012

Catarina Maria Silveira Bettencourt

Desenvolvimento de Sistemas Gastroretentivos



Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2012

Catarina Maria Silveira Bettencourt

Desenvolvimento de Sistemas Gastroretentivos

Atesto a originalidade do trabalho:

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador:

Professor Doutor Pedro Miguel Barata Coelho

Porto, 2012

SUMÁRIO

Os sistemas gastroretentivos são formas farmacêuticas de liberação modificada desenhadas com o intuito de prolongarem o seu tempo de residência no trato gastrointestinal superior. Estes sistemas surgiram para preencher lacunas apresentadas pelos sistemas convencionais de liberação modificada. Os sistemas de liberação controlada convencionais não são desenhados para veicular fármacos que são preferencialmente absorvidos na parte superior do sistema digestivo, i.e., fármacos com uma janela de absorção estreita, fármacos destinados a uma ação local no estômago ou ainda fármacos que são degradados ou metabolizados no intestino, uma vez que estas formas farmacêuticas não se mantêm tempo suficiente na região alvo. Esta incapacidade das formas convencionais de liberação controlada ficarem retidas no estômago traduz-se numa absorção ineficiente da substância ativa, com a consequente redução da biodisponibilidade. Os sistemas gastroretentivos permitem por isso uma melhoria da farmacocinética, biodisponibilidade e eficiência destes fármacos.

Os sistemas gastroretentivos podem classificar-se, relativamente à sua forma farmacêutica, em duas categorias: sistemas unitários e sistemas múltiplos. Os sistemas unitários englobam formas farmacêuticas uniformes, não desintegráveis, constituídas por uma matriz sólida. Por seu turno, os sistemas múltiplos são compostos por formas farmacêuticas desintegráveis constituídas por pequenas unidades individuais como mini-comprimidos ou grânulos. Além desta classificação, os sistemas gastroretentivos são também distinguidos pela estratégia utilizada para alcançar um maior tempo de residência gástrico dividindo-se em sistemas bioadesivos, expansíveis, de alta-densidade, baixa-densidade ou flutuantes e magnéticos.

Pretende-se com a presente monografia apresentar o estado da arte no que concerne ao desenvolvimento de sistemas gastroretentivos. Apresentam-se dados relativos ao seu surgimento, classificação, mecanismos de ação, atualidade e perspectivas futuras.

ABSTRACT

Gastroretentive drug delivery systems are forms of controlled dosage release designed to prolong the residence time in the stomach or upper intestine. These systems have emerged to fill the gaps presented by conventional controlled release systems. The conventional controlled release systems are unsuitable for delivery of drugs preferentially absorbed in the upper digestive tract, i.e., drugs with a narrow absorption window, drugs with local action in the stomach, and drugs that are metabolized or degraded in the intestine, since dosage forms are unable to resist gastric emptying. This inability of conventional controlled release forms to be retained in the stomach results in an incomplete release of active substance, with the concomitant reduction in the efficacy of the administered dose. The gastroretentive delivery systems, therefore, allow an improvement of pharmacokinetics, bioavailability and effectiveness of these drugs.

Gastroretentive systems can be classified with respect to its pharmaceutical form, in two categories: unitary systems and multiple systems. Unitary systems include uniform dosage forms, non-disintegrating, consisting of a solid matrix. In contrast, multiple systems comprise disintegrating dosage forms consisting of small individual units such as mini-tablets or granules. In addition, gastroretentivos classification systems are also distinguished by the strategy used to achieve higher gastric residence time dividing into bioadhesive, swelling, high-density, low-density or floating and magnetic systems.

This monograph aims to present the state of the art concerning the development of gastroretentive systems. The emergence, classification, mechanisms of action and present and future perspectives will be addressed.

Aos meus pais,

**“A river cuts through rock, not because of its power, but because of its
persistence.”**

Jim Watkins

AGRADECIMENTOS

Os agradecimentos que aqui presto não se dirigem apenas aos que me ajudaram na elaboração deste trabalho final para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, mas sim a todos os que foram parte integrante do curso propriamente dito e, seguramente, aos que me abraçaram na difícil decisão de tirar uma segunda licenciatura.

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu orientador Professor Doutor Pedro Barata, por tudo! Quero agradecer não só pelo incansável apoio na elaboração deste trabalho sempre com tempo, mesmo com uma agenda lotada, para me esclarecer todas as dúvidas mas, principalmente pelo apoio ao longo destes quatro anos que foi meu professor. Ensinando-me a encontrar respostas, incentivando-me em cada ideia que me surgia, aconselhando-me e fazendo-me acreditar no meu valor. Não posso deixar de referir a admiração que tenho pelo seu percurso profissional e conhecimento científico e de o elogiar pela forma como valoriza a dedicação e o trabalho citando parte de uma das muitas frases de ensinamento que me ficaram na memória “(...) vamos ao trabalho que isso é que fará a diferença!”

Ao longo de um curso há sempre aqueles professores que se destacam pela ajuda e apoio que nos prestam. Desta forma, mesmo não sendo orientadoras deste trabalho, quero expressar o meu profundo agradecimento às Professoras Doutoras Carla Martins e Rita Oliveira.

Aos amigos. A concretização deste curso teria sido incomensuravelmente mais difícil sem o apoio e inquestionável amizade das Açorianas Tânia e Sílvia e dos Bioquímicos António, Joana, Nita, Rita e Vânia. Não posso, de todo, esquecer as amizades que construí ao longo dos 4 anos passados na Universidade Fernando Pessoa. Por isso, Diana, Gory e Joana obrigada.

Por fim, mas com um sentimento ainda mais profundo um agradecimento muito especial aos meus pais, ao meu irmão e ao Arnaldo pela confiança e todo o apoio. Quero ainda sublinhar e deixar escrito a negrito o **Obrigado** aos meus pais. Quero que saibam

que reconheço e admiro o esforço que fizeram para me proporcionarem o segundo curso. Eles foram a principal força impulsionadora nesta minha decisão quando me perguntaram: “O que é que achas que é melhor para ti?” e, face à minha resposta, disseram: “Então vai em frente e não te preocupes com o resto!”. Tenho a felicidade de saber o que é ter pais no verdadeiro sentido da palavra. Eternamente grata! E a ti, Arnaldo, obrigada. Sei que foi difícil!

A todos, o meu sincero muito obrigado!

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	VIII
ÍNDICE DE TABELAS	IX
LISTA DE ABREVIATURAS.....	X
1. Introdução	1
2. Fármacos candidatos aos sistemas gastroretentivos	4
3. Fatores que influenciam o TRG	6
3.1. Fatores da tecnologia farmacêutica	6
3.1.1. Densidade da forma farmacêutica	6
3.1.2. Tamanho da forma farmacêutica	7
3.2. Fatores fisiológicos.....	7
3.2.1 Fatores extrínsecos	7
3.2.2 Fatores intrínsecos	9
4. Sistemas Unitários e Múltiplos – Duas estratégias distintas	11
5. Formas de liberação gastroretentivas	14
5.1. Sistemas Unitários	14
5.1.1. Sistemas Expansíveis.....	14
5.1.2. Sistemas de Alta-densidade	17
5.1.3. Sistemas magnéticos.....	19
5.1.4 Sistemas bioadesivos	19
5.1.5. Sistemas flutuantes	21
5.2. Sistemas múltiplos.....	26
5.2.1. Sistemas bioadesivos	27
5.2.2. Sistemas Flutuantes	28
6. Formas de liberação gastroretentivas – a atualidade	31
7. Conclusão	35

8. Referências bibliográficas 37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representação do trato gastrointestinal salientando a zona de JEA.....	2
Figura 2: Representação esquemática do CMMI adaptado de (Talukder e Fassihi, 2004).....	9
Figura 3: Perfil de desintegração e absorção de um sistema múltiplo bifásico.....	13
Figura 4: As três fases de um sistema expansivo: antes da administração, intumescimento e eliminação.	15
Figura 5: Hidrogéis superporosos. Adaptado de (Gutierrez-Rocca, et al., 2003).	16
Figura 6: Diferentes formas geométricas de sistemas desdobráveis adaptado de (Bardonnet, et al., 2006).	16
Figura 7: Fotografia de uma Accordion Pill™ fechada (esquerda) e aberta (direita) <i>in</i> (Intec Pharma, s/d).....	17
Figura 8: Representação da localização de um sistema de alta-densidade no estômago adaptado de (Bardonnet, et al., 2006).	18
Figura 9: Representação da localização de um sistema flutuante no estômago adaptado de (Bardonnet, et al., 2006).	22
Figura 10: Representação do mecanismo de libertação do fármaco pelo sistema HBS™ adaptado de (Bardonnet, et al., 2006).	24
Figura 11: O Dome Matrix®, módulos individuais e configurações empilhada e reservatório adaptado de (Losi, et al., 2006).	26
Figura 12: Imagem de microscopia eletrónica de um microbalão.	29
Figura 13: Fotografia do Madopar HBS comercializado pela Roche em Portugal <i>in</i> (Roche, s/d).....	33
Figura 14: Representação gráfica dos ensaios pré-clínicos e clínicos em desenvolvimento para o sistema Accordion Pill™ <i>in</i> (Intec Pharma, s/d).	34

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Fármacos candidatos a serem veiculados em FGR e sua ação terapêutica	5
Tabela 2: Teorias do mecanismo bioadesividade	20
Tabela 3: Principais inconvenientes dos cinco tipos de FGR adaptado de (Pawar, et al., 2012).....	31
Tabela 4: FGR comercializados. Adaptado de (Pawar, et al., 2012)	32

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC	Área Sob a Curva
CMMI	Complexo Motor Migratório Interdigestivo
FDA	Food and Drug Administration
FGR	Formulações gastroretentivas
JEA	Janela Estreita de Absorção
Infarmed	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
SM	Sistemas múltiplos
SU	Sistemas unitários
TGI	Trato gastrointestinal
TRG	Tempo de Residência Gástrico

1. Introdução

À primeira vista a industrialização do medicamento acarretou apenas vantagens. No entanto, o crescente conhecimento técnico e científico - que permitiu o desenvolvimento de novos fármacos, novos sistemas de entrega de fármacos e novas estratégias terapêuticas - tem demonstrado que as pessoas são diferentes e que o medicamento deveria ser individual e personalizado. Atualmente pretende-se que este conhecimento técnico-científico seja uma ferramenta útil para alcançar uma terapêutica mais personalizada e segura.

Neste sentido, ao longo das últimas décadas têm-se registado esforços consideráveis por parte da tecnologia farmacêutica para uma melhor terapêutica farmacológica. É exemplo disso o aparecimento de novos sistemas terapêuticos que visam uma entrega do fármaco melhorada e direcionada, com recurso a doses inferiores, melhor biodisponibilidade, menores efeitos colaterais e variações das concentrações plasmáticas. O conceito de uma terapêutica individualizada é visível na forma como os pacientes reagem de forma diferente à administração da mesma dose de fármaco. Por exemplo, a presença de possíveis efeitos colaterais de um determinado fármaco com uma janela terapêutica estreita não serão certamente observados em igual extensão por um metabolizador rápido e um metabolizador lento.

Dentro da vasta gama de vias de administração existentes, a terapia oral foi desde sempre a via de eleição. Os fatores responsáveis desta preferência pelos pacientes são vários: baixo custo; facilidade de administração em ambulatório; fácil transporte e armazenamento; ou flexibilidade da formulação (Pinto, 2010).

No entanto esta via depara-se com algumas dificuldades anatomofisiológicas, uma vez que o sistema gastrointestinal não é uniforme. Pelo contrário, são encontradas diversas variáveis que se alteram ao longo do tubo digestivo e que influenciam consideravelmente a absorção de fármacos. Entre estes encontram-se o pH, a flora comensal, o tempo de trânsito gastrointestinal, a atividade enzimática e a área de superfície (Rouge, et al., 1996).

De forma a ultrapassar estas dificuldades a tecnologia farmacêutica desenvolveu diversas formas farmacêuticas de libertação controlada que se encontram comercializadas. No entanto, estas formas de libertação controlada convencionais não são suficientes para contornar todas as restrições impostas pelo trato gastrointestinal (TGI). Por exemplo, são inapropriadas para fármacos preferencialmente absorvidos na parte superior do sistema digestivo, ou seja fármacos com uma janela estreita de absorção (JEA), uma vez que, estas formas farmacêuticas de libertação controlada não têm a capacidade de resistir ao esvaziamento gástrico, sendo portanto libertadas no cólon onde permanecem durante mais tempo (Figura 1). A incapacidade das formas convencionais de libertação controlada ficarem retidas no estômago traduz-se numa libertação incompleta da substância ativa, o que resulta consequentemente numa reduzida eficácia da dose administrada (Kagan e Hoffman, 2008).

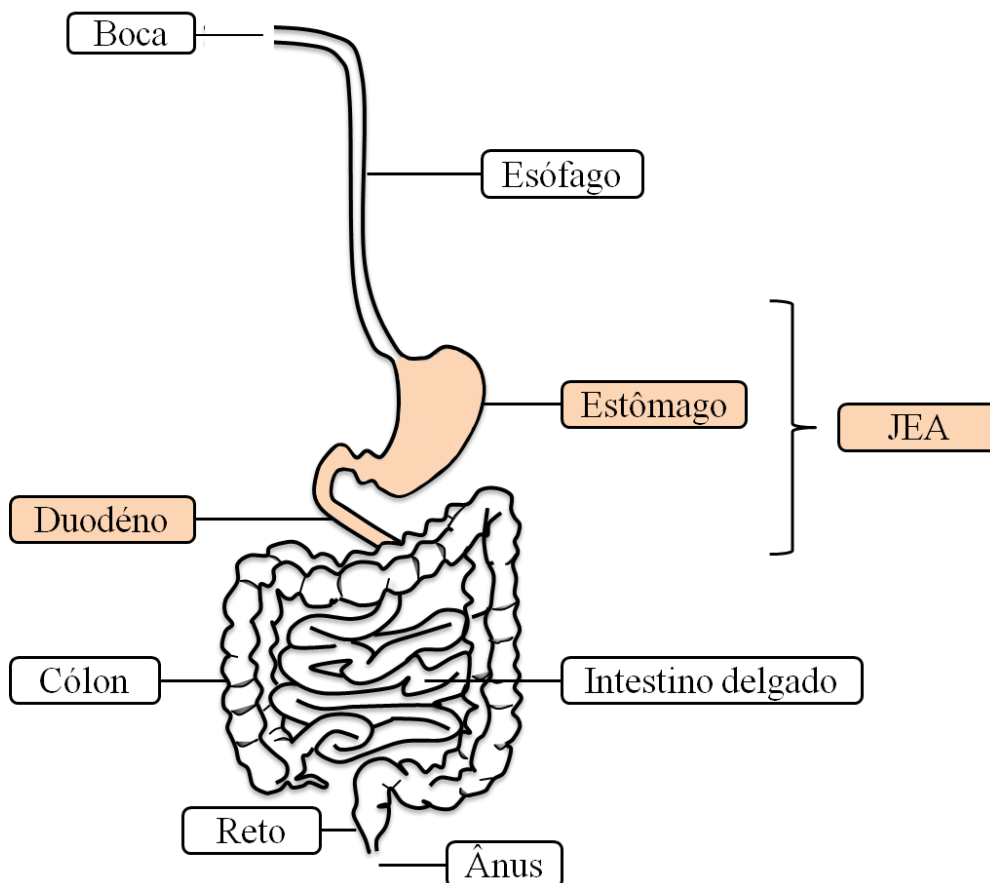


Figura 1: Representação do trato gastrointestinal salientando a zona de JEA.

A inaptidão de retenção gástrica destes sistemas traduziu-se na necessidade de se desenvolverem novas formas farmacêuticas de liberação controlada, as formas farmacêuticas de liberação controlada gastroretentivas (Formulações Gastroretentivas, FGR). Estas novas formas de liberação controlada foram desenhadas de forma a ficarem retidas no estômago durante um período de tempo prolongado no qual libertam a substância ativa de forma contínua e controlada, alcançando-se assim um aumento da biodisponibilidade de fármacos com JAE (Boldhane e Kuchekar, 2010). Para além do aumento da biodisponibilidade, estes sistemas oferecem outras vantagens: melhoram a eficácia da terapêutica, reduzem o desperdício de fármaco, melhoram a solubilidade de fármacos pouco solúveis a pH elevado e beneficiam a entrega de fármacos com ação local no estômago e/ou duodeno (Garg e Gupta, 2008).

Muitas estratégias têm sido estudadas para o desenvolvimento destas novas formas de liberação controlada que aumentam o tempo de residência gástrico (TRG). Estas incluem: sistemas bioadesivos; expansíveis; de alta-densidade; de baixa-densidade ou flutuantes e magnéticos.

2. Fármacos candidatos aos sistemas gastroretentivos

Alguns dos principais fármacos candidatos a serem formulados nestes novos sistemas terapêuticos são apresentados na tabela 1. As causas fisiológicas que levaram à necessidade de veicular fármacos em sistemas gastroretentivos são diversas: JEA, tempo de semi-vida curto, instabilidade do fármaco, ação local na parte superior do TGI, baixa solubilidade a pH alcalino e necessidade de diminuir efeitos adversos (Gröning, et al., 2007; Jiménez-Martínez, et al., 2008; Chavanpatil, et al., 2006; Rajinikanth, et al., 2007).

As FGR poderão aumentar a eficiência da terapêutica de um fármaco eliminando e/ou reduzindo mais do que uma limitação anatomofisiológica. A título de exemplo, num estudo *in vivo* realizado em cães verificou-se uma absorção prolongada e níveis plasmáticos constantes de levodopa veiculada num FGR em comparação com partículas de libertação controlada não-gastroretentivas e uma solução oral de libertação imediata. Estes resultados demonstraram a capacidade destes sistemas contornarem limitações como tempo de semi-vida curto e janela de absorção estreita, que são fatores limitantes da libertação e absorção completa da substância ativa da forma farmacêutica (Klausner, et al., 2003a).

Os fármacos que poderão beneficiar dos FGR pertencem a diversos grupos terapêuticos que tratam diferentes patologias, o que reflete a diversidade de resposta terapêutica destes sistemas. A amoxicilina usada na erradicação do *Helicobacter pylori*; a furosemida no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crónica e cirrose hepática, e a levodopa no tratamento do Parkinson são alguns exemplos. Um vasto leque de patologias poderá então encontrar nestes sistemas a resposta para uma melhor eficácia terapêutica com menos efeitos secundários e uma diminuição da dose administrada (Rajinikanth, et al., 2007; Klausner, et al., 2003a; Klausner, et al., 2003c).

Tabela 1: Fármacos candidatos a serem veiculados em FGR e sua ação terapêutica

Fármaco	Limitação anatomofisiológica	Patologia	Referências bibliográficas
Amoxicilina	Ação local	Erradicação do <i>H. pylori</i>	(Rajinikanth, et al., 2007)
Clarithromicina	Flutuações plasmáticas Tempo de semi-vida curto	Erradicação do <i>H. pylori</i> Infecções do trato respiratório superior	(Nama, et al., 2008)
Nitrofurantóina	JEA	Profilaxia e tratamento de infecções urinárias bacterianas	(Gröning, et al., 2007)
Aciclovir	JEA	Infecções por <i>Herpes simplex</i>	(Gröning, et al., 2007)
Captopril	Instabilidade no cólon Tempo de semi-vida curto	Tratamento da hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva	(Gröning, et al., 2007; Jiménez-Martínez, et al., 2008)
Furosemida	JEA	Tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, da insuficiência renal crônica e da cirrose hepática	(Klausner, et al., 2003)
Levodopa	Tempo de semi-vida curto JEA	Tratamento do Parkinson	(Klausner, et al., 2003)
Metoprolol (sucinato)	Tempo de semi-vida curto JEA	Tratamento da hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, angina e arritmias	(Boldhane e Kuchekar, 2010)
Metformina	Tempo de semi-vida curto JEA	Tratamento da Diabetes mellitus tipo II	(Ali, et al., 2007)
Ranitidina	Tempo de semi-vida curto Ação local	Tratamento da úlcera péptica e do refluxo esofágico	(Rohith, et al., 2009)
Metronidazole	Ação local	Adjuvante na erradicação de <i>H. pylori</i>	(Ishak, et al., 2007)
Ofloxacina	Baixa solubilidade a pH alcalino	Tratamento de infecções bacterianas geniturinárias e respiratórias	(Chavanpatil, et al., 2006)
Verapamil	Baixa solubilidade a pH alcalino	Tratamento da hipertensão arterial e taquicardia	(Sawicki, 2002)

3. Fatores que influenciam o TRG

O TRG é determinante na absorção de um fármaco administrado por via oral, especialmente se se tratar de um fármaco com uma JEA. Uma vez que a sua zona de absorção preferencial é compreendida pelo estômago e/ou duodeno, o tempo de residência do fármaco nesta zona vai limitar a sua absorção. Como tal, quanto maior for o tempo de contacto do fármaco com esta zona maior será a velocidade relativa e a extensão da sua absorção. No entanto na maior parte dos casos o tempo de passagem na parte superior do TGI é curto, devido rápido tempo de esvaziamento gástrico que decorre entre 2 a 3 horas (Hoffman, et al., 2004; Singh e Kim, 2000).

O TRG é portanto um parâmetro importante na absorção destes fármacos, tornando-se assim mais-valia a sua determinação. Existem vários métodos que permitem a monitorização do TRG. Entre os métodos diretos incluem-se a imagem de raio-x, radiotelemetria, imagem magnética momentânea e gama-cintilografia. Os classificados de indiretos compreendem o teste respiratório de hidrogénio e o uso de marcadores absorvidos num local específico (Yuen, 2010).

A lista de fatores que influênciam o esvaziamento gástrico, e conseqüentemente o TRG de uma forma farmacêutica é extensa e pode ser dividida em dois ramos: fatores dependentes da tecnologia farmacêutica e fatores dependentes do indivíduo que poderão ou não ser intrínsecos (biológicos).

3.1. Fatores da tecnologia farmacêutica

3.1.1. Densidade da forma farmacêutica

A densidade da forma farmacêutica é um parâmetro físico que influênciam o TRG. Modificando este parâmetro pode-se aumentar a residência gástrica de duas formas: flutuação ou submersão. No primeiro caso a forma farmacêutica deve apresentar uma densidade intrínseca inferior à do fluido gástrico, ou seja, inferior a $1,004 \text{ g/cm}^3$, o que lhe permitirá flutuar. A robustez da flutuação é fundamental pois aumenta a capacidade de retenção gástrica mesmo na presença de alimento (Sauzet, et al., 2009). Na

submersão, um aumento da densidade para pequenas partículas é também responsável por um maior TRG. Para que este efeito seja notório é necessária uma densidade pelo menos próxima dos $2,5 \text{ g/cm}^3$ (Bardonnet, et al., 2006).

3.1.2. Tamanho da forma farmacêutica

Para sistemas não flutuantes, o tamanho da forma farmacêutica é uma característica que pode ser modelada de forma a aumentar o TRG. Para sistemas não desintegrantes é compreensível que o aumento do tamanho da forma farmacêutica para valores superiores ao diâmetro do esfíncter piloro ($12,8 \pm 7 \text{ mm}$) impeça a sua passagem para o duodeno, aumentando assim o TRG que durará tanto tempo quanto o da fase digestiva. É de notar que o tamanho destes sistemas ter de ser adequado à sua administração. (Klausner, et al., 2003; Talukder e Fassihi, 2004).

3.2. Fatores fisiológicos

3.2.1 Fatores extrínsecos

Neste grupo incluem-se fatores passíveis de serem controlados pelo paciente. Entre estes incluem-se: presença de alimento, a sua natureza, o conteúdo calórico e a frequência de ingestão; ingestão concomitante de fármacos que alteram o trânsito gastrointestinal (colinérgicos, opiáceos e agentes pró-cinéticos); postura; atividade física; sono e índice de massa corporal (Streubel, et al., 2006; Klausner, et al., 2003; Talukder e Fassihi, 2004).

São conhecidos dois perfis de motilidade gástrica que resultam da presença ou ausência de alimento. Em jejum a motilidade gástrica é originada no estômago e é conhecida como complexo motor migratório interdigestivo (CMMI), que apresenta um comportamento cíclico de quatro fases consoante a intensidade e espaçamento das contrações gástricas. A primeira fase, designada por fase I, tem uma duração média de 30 a 60 minutos e caracteriza-se pela ausência de movimentos contráteis, sendo assim o período quiescente do ciclo. A fase II tem uma durabilidade um pouco inferior, de 20 a 40 minutos, e consiste em potenciais de ação e contrações intermitentes que vão

umentando de intensidade e frequência à medida que a fase III se aproxima. A fase III, também conhecida por onda de limpeza (housekeeper wave) decorre num período de 10 a 20 minutos no qual ocorrem contrações gástricas intensas e frequentes (4 a 5 contrações/minuto). É nesta fase que se arrasta a matéria não digerida do estômago para o intestino delgado. A chegada da fase III de um ciclo à zona terminal do intestino delgado coincide com o início da fase III do ciclo posterior ao duodeno. A fase IV é a última fase do ciclo e trata-se de uma fase curta que permite a transição da fase III para a fase I do ciclo seguinte (Figura 2) (Singh e Kim, 2000; Talukder e Fassihi, 2004). A ingestão de alimento interrompe este ciclo e é caracterizada por uma atividade contráctil irregular que tem uma duração variável de 2 a 6 horas, consoante a quantidade e a natureza da refeição. A frequência motora que se registra nesta fase é semelhante à que ocorre na fase II do CMMI e a sua finalidade reside em transformar o bolo alimentar numa suspensão de pequenas partículas de dimensões normalmente inferiores a 1 mm que, ao atingirem este diâmetro, são impulsionadas para o duodeno a cada 20 s. Este ritmo controlado permite uma adequada digestão e absorção dos alimentos no intestino delgado (Klausner, et al., 2003).

A presença de alimento provoca um aumento do TRG devido à diminuição da velocidade relativa de esvaziamento gástrico. Sendo este efeito mais ou menos pronunciado conforme a natureza física e nutritiva dos alimentos. A velocidade relativa de esvaziamento para alimentos líquidos, sejam eles nutritivos ou não, é bastante rápida comparativamente aos alimentos sólidos, sendo esta velocidade de esvaziamento, no caso de se tratar de alimentos líquidos nutritivos, independente da natureza calórica do alimento. No que respeita aos alimentos sólidos, a natureza calórica da refeição já se reflete no tempo de esvaziamento gástrico sendo este mais lento para refeições de conteúdo elevado em gordura, uma vez que a digestão das gorduras sólidas é mais faseada. Após a sua ingestão estas são, por aquecimento fisiológico, convertidas a líquido que posteriormente flutua sob o conteúdo gástrico devido à inibição do peristaltismo gástrico por um mecanismo nervoso inibitório (Klausner, et al., 2003). Quanto à relação entre a frequência de refeições e o TRG estes variam de forma proporcional. Como é fácil de perceber, estas condicionantes que aumentam o TRG são também elementos que aumentam a absorção de fármacos na parte superior do sistema digestivo (Talukder e Fassihi, 2004).

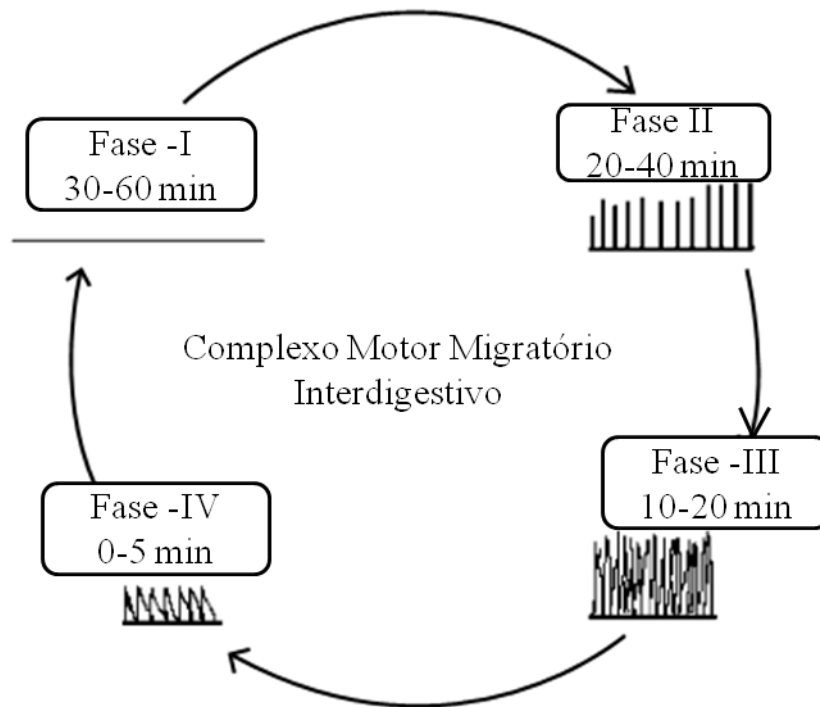


Figura 2: Representação esquemática do CMMI adaptado de (Talukder e Fassihi, 2004).

O efeito da postura varia em sentidos opostos para formas farmacêuticas flutuantes e não flutuantes. Nas primeiras, a posição vertical favorece a retenção gástrica uma vez que o sistema flutua no topo do estômago, enquanto os sistemas não-flutuantes tem tendência a depositar-se próximo do piloro. Já na posição de supino são os sistemas não-flutuantes que beneficiam de um maior tempo de retenção gástrico (Garg e Gupta, 2008).

3.2.2 Fatores intrínsecos

Estes são fatores intrínsecos ao paciente nos quais se incluem o género, a idade, a doença e estado emocional (Garg e Gupta, 2008; Talukder e Fassihi, 2004).

Diferenças fisiológicas e metabólicas entre o género masculino e feminino determinam variações significativas na farmacocinética entre ambos que podem originar respostas significativamente distintas. O sistema gastrointestinal é um bom exemplo da desigualdade entre os géneros, havendo variações no pH gástrico, comprimento do

intestino e tempo de esvaziamento gástrico, todos estes elementos condicionantes da absorção de fármacos (Freire, et al., 2011).

O avanço da idade impõe alterações fisiológicas e metabólicas que se refletem nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do organismo (Firth e Prather, 2002). Aproximadamente 20% da população sénior tem o pH estomacal elevado devido a uma diminuição (hipocloridria) ou ausência (acloridria) da secreção de ácido clorídrico pelas células parietais chegando a registar-se valores basais de pH acima de 5. Uma diminuição na velocidade relativa do esvaziamento gástrico é também característica desta faixa etária (Talukder e Fassihi, 2004).

Perante um estado emocional depressivo verifica-se uma diminuição na velocidade de esvaziamento gástrico, fator que se comporta de forma oposta quando o individuo se encontra sob stress (Talukder e Fassihi, 2004).

Dentro das patologias que podem influenciar o TRG incluem-se a título de exemplo, a *diabetes mellitus* e a doença de Parkinson. É característico da *diabetes mellitus* uma diminuição no esvaziamento gástrico que poderá rondar os 30 a 50% em diabéticos tipo I e em diabéticos tipo II de longa data (Triantafyllou, et al., 2007). O atraso no esvaziamento gástrico e a obstipação são duas das disfunções gastrointestinais que os doentes de Parkinson apresentam com o decorrer da doença. A diminuição do esvaziamento gástrico afeta 100% destes doentes (Krygowska-Wajs, et al., 2009).

4. Sistemas Unitários e Múltiplos – Duas estratégias distintas

Na literatura são encontradas duas categorias de FGR. Na primeira encontram-se os comprimidos e cápsulas que constituem sistemas compostos por uma única unidade, sendo por isso designados de sistemas unitários (SU). As formas farmacêuticas pertencentes à segunda categoria são formulações heterogêneas, isto são constituídas por mais de uma unidade, denominando-se assim por sistemas múltiplos (SM). Os grânulos, “pellets” e mini-comprimidos pertencem a este grupo.

Os SU são formas farmacêuticas uniformes, constituídas por uma matriz sólida na qual o fármaco se encontra disperso ou dissolvido. Estes são sistemas onde a libertação controlada é modelada por difusão a partir da matriz, processo limitante da velocidade de libertação. A capacidade destes sistemas libertarem a substância ativa de forma controlada é conseguida recorrendo ao revestimento da matriz por polímeros ou ao uso de um excipiente de enchimento adequado. No entanto, estes sistemas encontram dificuldades em manter uma velocidade de libertação constante, sendo esta a sua principal limitação (Efentakis, et al., 2000).

Os SM, segunda estratégia de formulação, ao contrário do que ocorre nos SU, são formas desintegráveis, desintegrando-se quando contactam com o fluido gástrico. O seu sistema de formulação consiste em pequenas unidades singulares e individuais (“pellets”, grânulos e mini-comprimidos), que podem ou não ser revestidas, e que originam por enchimento ou compressão uma forma farmacêutica final única. O enchimento das unidades singulares é feito para estruturas de gelatina dura e designa-se de encapsulação. No processo de compressão são obtidos comprimidos constituídos por unidades singulares e excipiente (Varum, et al., 2010).

Uma característica importante destes sistemas consiste no facto de na toma de uma única cápsula ou comprimido o doente esteja na realidade a tomar múltiplas unidades singulares de uma forma farmacêutica, que podem incluir diferentes fármacos, doses e perfis de libertação (Bandari, et al., 2010; Lopes, et al., 2006). Para além desta característica, que permite uma menor frequência de administrações e consequentemente um aumento da adesão à terapêutica, estes sistemas possuem

vantagens adicionais como: menor risco de toxicidade, devido a uma menor probabilidade de libertação de uma dose excessiva; menor dependência do esvaziamento gástrico, que leva a um menor grau de variabilidade inter e intra individual; maior dispersão no trato digestivo que reduz o risco de elevadas concentrações de fármaco, diminuindo-se a irritação local, e uma maior proteção da substância ativa (De Brabander, et al., 2000; Dey, et al., 2008).

Os mini-comprimidos são os SM que ilustram melhor estas vantagens. Tal deve-se essencialmente às suas características físicas e processo de produção. A técnica de compressão utilizada permite obter partículas de tamanho uniforme, forma regular, superfície lisa, baixa porosidade e elevada resistência, que por sua vez possibilitam uma farmacocinética mais reprodutível (Lingam, et al., 2008).

Os processos implicados na libertação da substância ativa a partir destes sistemas dependem dos polímeros usados no seu revestimento. Nestes podemos incluir fenómenos de difusão, a partir do interior da partícula, erosão gradual da partícula e formação de uma pressão osmótica que força a saída do fármaco pelo revestimento (Dey, et al., 2008).

Esta classe de formas farmacêuticas pode ser utilizada para reproduzir um sistema de libertação bifásico. Assim, ocorre uma libertação inicial rápida, que funciona como uma dose de carga, seguida de uma libertação continuada e lenta que permite a manutenção dos níveis plasmáticos para o efeito terapêutico e uma redução da posologia (Lingam, et al., 2008). Estes sistemas são conseguidos incorporando na mesma cápsula ou comprimido mini-comprimidos com perfis de libertação distintos i.e., unidades singulares de libertação imediata, que permitem uma libertação do fármaco num curto espaço de tempo, e unidades singulares de libertação sustentada ou retardada (Efentakis, et al., 2000). Um esquema representativo de um sistema de libertação bifásico é apresentado na figura 3.

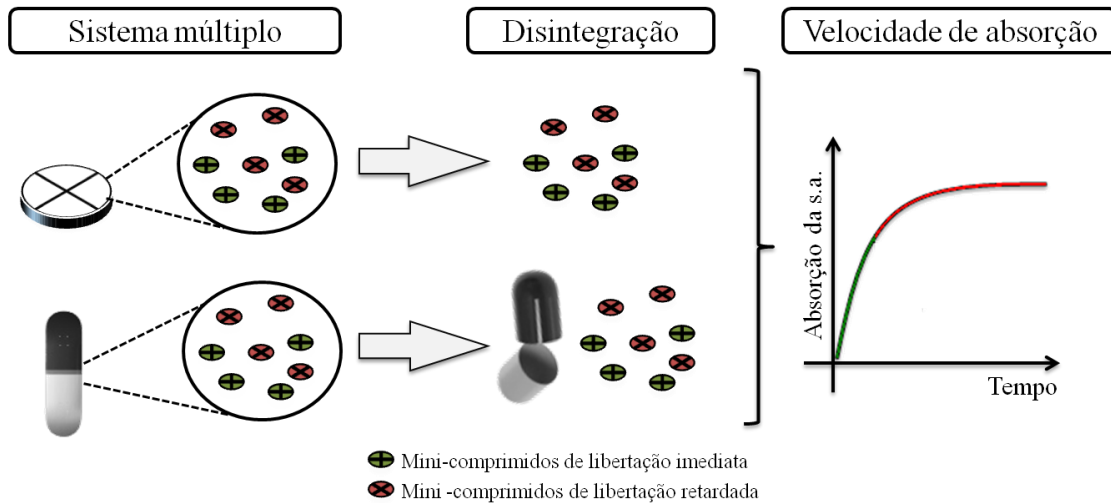


Figura 3: Perfil de desintegração e absorção de um sistema múltiplo bifásico.

Bandari et al desenvolveram quatro sistemas gastroretentivos flutuantes com um perfil de liberação bifásico para a fenoverina e avaliaram o seu perfil de liberação *in vitro*. Para tal, foram encapsuladas, em cápsulas duras de gelatina, um comprimido de liberação imediata com uma dose de carga de 74 mg e múltiplas unidades de comprimidos flutuantes de liberação sustentada que perfazem uma dose de 126 mg, contendo assim cada cápsula um 200 mg de fenoverina. A única variável entre os quatro sistemas era o tipo de sistema flutuante usado nas unidades múltiplas. Estes autores observaram para todos os sistemas gastroretentivos bifásicos um pico de liberação inicial seguido de um perfil de liberação prolongado de ordem zero, o que demonstra um comportamento de liberação em duas fases para os diferentes sistemas estudados (Bandari, et al., 2010).

5. Formas de liberação gastroretentivas

Como já foi referido, os sistemas gastroretentivos são sistemas promissores através dos quais a tecnologia farmacêutica tenta fazer face a algumas limitações apresentadas pelas formas farmacêuticas orais convencionais. Sendo assim, há já algumas décadas que têm sido inúmeras as estratégias propostas pelos académicos e indústria no sentido de se alcançar um aumento do tempo de retenção gástrico. Os FGR podem ser classificados em sistemas expansíveis, bioadesivos, de alta-densidade, baixa-densidade ou flutuantes e magnéticos. Dentro destes sistemas, apenas os sistemas flutuantes e bioadesivos podem ser formulados sob as formas SU e SM.

5.1. Sistemas Unitários

5.1.1. Sistemas Expansíveis

Os sistemas expansíveis são sistemas que aumentam o seu tempo de residência gástrico por um incremento de volume e/ou forma. Curiosamente, estes sistemas foram concebidos em primeira linha para uso veterinário mas rapidamente se transpôs o seu desenho para uso humano (Garg e Gupta, 2008). Estão descritas duas estratégias pelas quais os sistemas expansíveis se mantêm no compartimento gástrico.

Estas duas estratégias consistem na intumescência com conseqüente expansão de volume e no desenrolamento que permitem uma alteração de volume e/ou forma.

Independentemente do sistema expansivo em causa, três pontos comuns têm de estar inevitavelmente presentes para o bom funcionamento destes sistemas. O primeiro ponto consiste na facilidade de deglutição. A forma farmacêutica deverá ter o tamanho adequado à deglutição caso contrário não haverá adesão à terapêutica. O segundo ponto consiste no aumento de volume que ocorre quando a forma farmacêutica atinge o estômago, que deverá atingir dimensões superiores ao diâmetro do esfíncter piloro. E finalmente é necessário garantir que após liberação do fármaco o remanescente terá um tamanho reduzido que permita a sua eliminação (figura 4) (Klausner, et al., 2003).

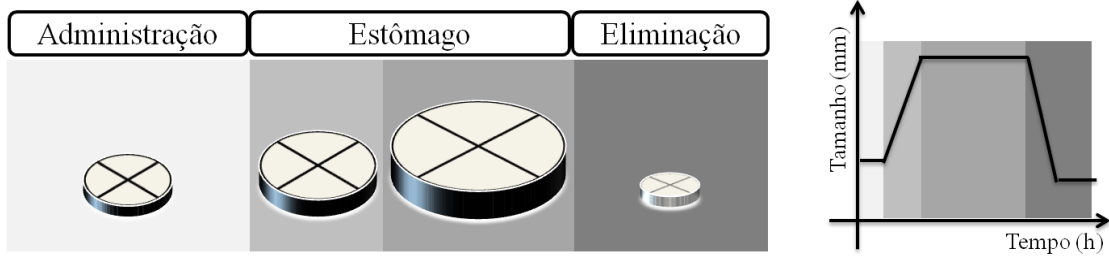


Figura 4: As três fases de um sistema expansivo: antes da administração, intumescimento e eliminação.

Nos sistemas intumescíveis verifica-se um aumento de volume após contacto com os fluidos gástricos, o que ocorre normalmente por absorção da água. Este processo só é possível devido ao uso de polímeros como os hidrógeis que absorvem a água da vizinhança (Lamberti, et al., 2011). Esta absorção de água causa diversas alterações no polímero: intumescência, abaixamento da temperatura de transição vítrea e aumento do coeficiente de difusão e erosão devido ao desemaranhamento do polímero. São estas alterações que proporcionam a libertação do fármaco (Lamberti, et al., 2011). A absorção de água, e consequentemente a ocorrência destes fenómenos, dá-se de forma lenta, permitindo assim a libertação do fármaco por algumas horas (Laity e Cameron, 2010). É esta sequência de fenómenos que permite a libertação gradual da substância ativa, o que sublinha o cuidado a ter na escolha da matriz nestes sistemas. Segundo *Chen et al*, estes polímeros, para garantirem a retenção gástrica deverão ter um rápido intumescimento com aumento de tamanho e uma elevada força mecânica de forma a resistirem às contrações gástricas (Chen, et al., 2000). Os hidrógeis que combinam estas três características designam-se de hidrógeis superporosos (Chen, et al., 2000) e são considerados por alguns autores suficientemente diferentes dos sistemas expansíveis convencionais para serem classificados separadamente (figura 5) (Bardonnnet, et al., 2006). Devido à sua importância, a pesquisa de novos hidrógeis tem sido crescente conduzindo ao desenvolvimento de novos polímeros como os hidrógeis inteligentes e os co-polímeros de amido. Os hidrógeis inteligentes são polímeros que, em resposta a estímulos externos específicos como temperatura, pH, composição do solvente e aplicação de campos elétricos, são capazes de alterar o seu comportamento expansivo e características de libertação (Fu e Soboyejo, 2010). Co-polímeros de amido, por exemplo derivados de enxertos de Tapioca, parecem comporta-se como matrizes inertes permitindo uma libertação controlada de fármaco por difusão (Casas, et al., 2010).

Os sistemas desdobráveis são constituídos por polímeros biodegradáveis que se encontram dobrados e encapsulados num carregador que é degradado ao chegar ao estômago. A degradação do carregador permite a libertação do sistema que se desenrola e retoma a sua forma geométrica inicial (Bardonnnet, et al., 2006). Na literatura estão descritas várias formas geométricas como se ilustra na figura 6.

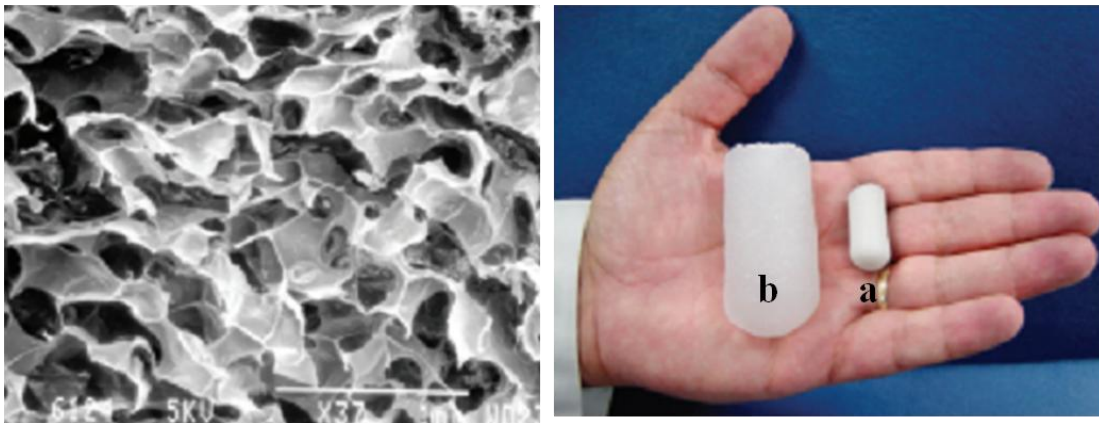


Figura 5: Hidrogéis superporosos. À esquerda, imagem de microscopia eletrónica de um hidrogel superporoso mostrando a sua estrutura porosa. À direita um hidrogel superporoso no seu seco (a) e intumescido (b). Adaptado de (Gutierrez-Rocca, et al., 2003).

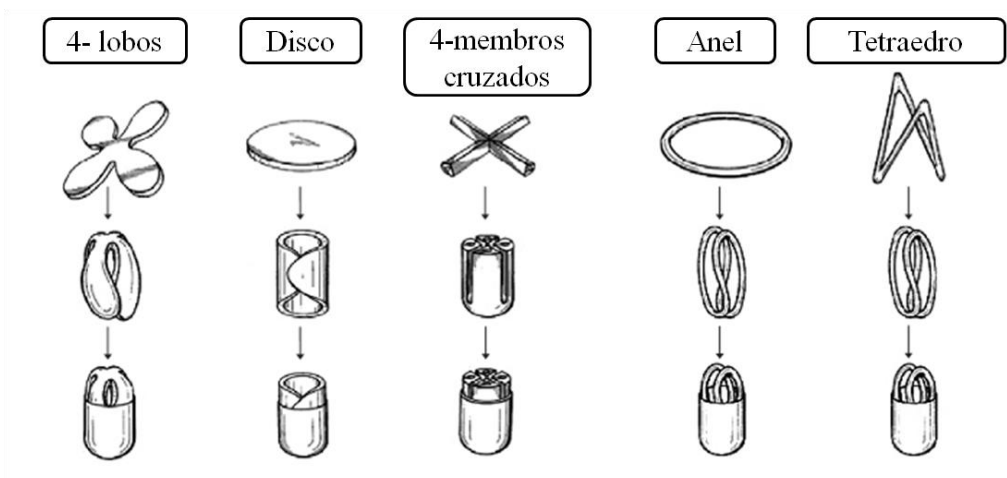


Figura 6: Diferentes formas geométricas de sistemas desdobráveis adaptado de (Bardonnnet, et al., 2006).

O sistema Accordion Pill™ é um sistema expansível, dobrado sobre si mesmo em forma de acordeão, desenvolvido pela empresa Intec Pharma® (Figura 7). Utiliza como matriz polímeros compatíveis com o guia de ingredientes inativos da FDA que pode conter um ou mais fármacos. Este sistema tem uma capacidade de retenção gástrica que pode atingir 12h e o seu perfil de libertação pode ser imediato e/ou sustentado (Intec Pharma, s/d). Outro exemplo que demonstra que estes sistemas poderão ser uma via adequada para a absorção prolongada de fármacos com JEA é a experiência levada a cabo por *Klausner et al* na qual se observou um tempo absorção médio significativamente maior para a Levodopa carregada num sistema desdobrável comparativamente a uma solução oral e partículas de libertação controlada não gastroresistentes (Klausner, et al., 2003b).



Figura 7: Fotografia de uma Accordion Pill™ fechada (esquerda) e aberta (direita) *in* (Intec Pharma, s/d).

5.1.2. Sistemas de Alta-densidade

Um FGR que utiliza a densidade como estratégia para aumentar o tempo de residência gástrico são os sistemas de alta-densidade que têm como princípio base apresentar uma densidade superior à dos fluidos gástricos (1.004g/cm^3), figura 8 (Bardonnet, et al., 2006).

As primeiras evidências da eficácia destes sistemas surgiram em 1930 num estudo realizado por Hoelzel que testou em várias espécies de animais, incluindo ele próprio, a relação entre a densidade de diferentes materiais e tempo de trânsito gastrointestinal. A densidade dos materiais utilizados variava entre 0.9 e 10.5g/cm^3 . Os dados recolhidos indicaram uma conformidade relativamente proporcional entre a densidade e o tempo de trânsito gastrointestinal. Materiais mais densos apresentavam um maior tempo de

residência no trato gastrointestinal (Clarke, et al., 1995). Desde então vários ensaios foram realizados para se perceber esta relação e quais os valores de densidade adequados para o desenvolvimento de sistemas de alta-densidade. *Clarke et al*, em 1995 mostraram que os valores de densidade crítica para se alcançar um aumento no tempo de residência gástrico situam-se entre os 2.4 e 2.8g/cm³ (Clarke, et al., 1995).

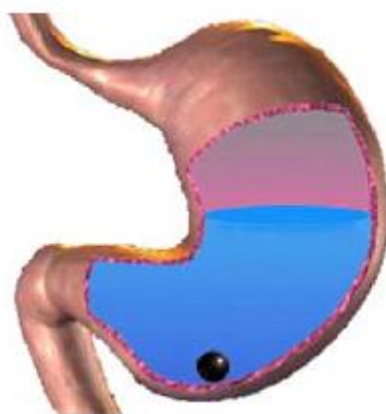


Figura 8: Representação da localização de um sistema de alta-densidade no estômago adaptado de (Bardonnet, et al., 2006).

Tem sido reportado que pequenos “pellets” de elevada densidade têm a capacidade de resistir aos movimentos peristálticos do estômago devido à sua retenção nas rugas ou pregas do antro, prolongando o tempo de TGI em média desde 5.8 até 25 horas. Neste caso a extensão do TRG depende em grande parte da densidade e não do tamanho dos “pellets” (Garg e Gupta, 2008). Apesar de se conseguirem alcançar valores de TRG muito elevados, estes sistemas apresentam uma grande lacuna de resultados *in vivo*, seja em estudos realizados em animais ou ensaios clínicos. Além disso, a obtenção de “pellets” de alta densidade com quantidades significativas de fármaco é também apontada como barreira nestes sistemas (Moës, 2003). Alguns dos excipientes apontados na formulação destes sistemas são o sulfato de bário, o óxido de zinco, pó de ferro e dióxido de titânio (Bardonnet, et al., 2006).

5.1.3. Sistemas magnéticos

Os sistemas magnéticos baseiam-se numa estratégia bastante distinta dos restantes FGR descritos, funcionando pela força magnética atrativa que se verifica entre dois imans. Estes sistemas são constituídos por duas componentes: uma forma farmacêutica que contém um pequeno magneto interno e um magneto externo que é colocado sob o abdómen na posição do estômago (Bardonnet, et al., 2006). *Fujimori et al*, demonstraram em cães beagle um aumento do TRG e da biodisponibilidade para comprimidos magnéticos de acetaminofeno quando submetidos à aplicação de um magneto externo por comparação aos comprimidos magnéticos de acetaminopeno que não foram sujeitos a um campo magnético externo (Fujimori, et al., 1995). *Gröning et al*, realizaram um estudo semelhante em humanos usando comprimidos magnéticos de aciclovir. Após administração *per os* dos comprimidos magnéticos foram medidas as concentrações plasmáticas de fármaco para duas situações: de presença e ausência de um magneto externo localizado sob o estômago. Os valores obtidos da área sob a curva (ASC) de concentração plasmática foram significativamente diferentes entre as duas situações obtendo-se uma ASC_{0-24h} de 2802,7 ngh/ml na presença do magneto extracorporal e uma ASC_{0-24h} de 1598,8 ngh/ml na ausência deste (Gröninga, et al., 1998). O grande inconveniente destes sistemas relativamente aos restantes é a necessidade de ativação do sistema por um magneto externo. A aplicação do magneto sob a pele deve ser cuidadosa e de localização bem definida para que a libertação do fármaco se dê no local certo e também para que se minimize o desconforto do paciente (Bardonnet, et al., 2006). O conforto do paciente é fundamental para a adesão à terapêutica.

5.1.4 Sistemas bioadesivos

Desde que foi introduzido por Park and Robinson em 1984, o conceito de bioadesão tem sido bastante explorado pela tecnologia farmacêutica com o objetivo de se produzirem formas farmacêuticas capazes de libertar a substância ativa de modo eficiente e controlado. O interesse nesta área é elevado, havendo muitos estudos centrados desenvolvimento de novos polímeros bioadesivos para várias vias de administração como a bucal, nasal, ocular, vaginal e oral (Thirawong, et al., 2007; Vasir, et al., 2003).

Os polímeros com características bioadesivas podem ter origem natural ou sintética e o que os define é a capacidade de aderirem a tecidos biológicos. Pode-se dividir os polímeros bioadesivos em citoadesivos e mucoadesivos consoante as ligações estabelecidas entre o polímero e a superfície epitelial. A citoadesão corresponde à formação de ligações entre polímero e a camada de células epiteliais, sendo esta ligação estabelecida através interações com recetores específicos. A mucoadesão refere-se à formação de ligações do polímero com o muco. Existem alguns polímeros que apresentam ambas as propriedades, citoadesão e mucoadesão. Cinco teorias explicam o fenómeno de mucoadesão pelo tipo de ligação molecular estabelecida entre as macromoléculas e a proteína mucina (Vasir, et al., 2003). Estas teorias encontram-se sumariadas na tabela 2.

Tabela 2: Teorias do mecanismo bioadesividade

Teoria	Mecanismo de bioadesividade	Referências bibliográficas
Teoria da molhabilidade	<ul style="list-style-type: none"> • Aplica-se a líquidos ou sistemas de baixa viscosidade • O polímero penetra nas irregularidades da superfície biológica, ancorando-se • Define-se em termos de espalhabilidade 	(Andrews, et al., 2009)
Teoria eletrónica	<ul style="list-style-type: none"> • Transferência de eletrões entre o sistema polimérico e o muco • Formação de uma camada dupla de cargas elétricas na interfase muco-polímero com forças atrativas. 	(Andrews, et al., 2009)
Teoria de fratura	<ul style="list-style-type: none"> • Traduz-se na força necessária para separar as duas superfícies, polímero e muco. • A força de desprendimento é a força da ligação adesiva 	(Andrews, et al., 2009)
Teoria da Absorção	<ul style="list-style-type: none"> • A adesão resulta de forças primárias e secundárias entre as superfícies • Forças primárias: iónicas, covalentes e metálicas • Forças secundárias: van der waals, interações hidrófobas e pontes de hidrogénio 	(Andrews, et al., 2009)
Teoria da difusão - interbloqueio	<ul style="list-style-type: none"> • Processo de difusão que ocorre nos dois sentidos entre o polímero e o muco que depende do coeficiente de difusão de ambos • Influenciada por: peso molecular, densidade das ligações cruzadas, mobilidade/flexibilidade da cadeia e capacidade de expansão de ambas as redes 	(Andrews, et al., 2009)

A adesão destes sistemas à superfície epitelial é uma propriedade relevante, pois permite a localização e imobilização da substância ativa e um contacto mais íntimo e

duradouro desta com o meio. Estas são características que conduzem a um aumento do TRG e a uma libertação controlada e previsível do fármaco, o que se traduz numa redução da quantidade de substância ativa necessária para a terapêutica (Huang, et al., 2000). As principais reservas destes sistemas consistem na possibilidade destes não resistirem ao turnover estomacal, à constante renovação do muco e à elevada hidratação estomacal responsável por uma diminuição da bioadesividade dos polímeros (Bardonnet, et al., 2006). O hipotético risco de adesão destes FGR ao esófago tem sido considerado um fator que põe em causa a segurança destes sistemas, pois traduz-se em lesões colaterais (Talakder e Fassihi, 2004).

Pund et al, desenvolveram um sistema gastroretentivo bifásico para a para a rifampicina. A dose de carga deste sistema consistia em “pellets” de libertação imediata e a dose de manutenção num comprimido bioadesivo. As fases do sistema foram analisadas, os “pellets” foram analisados em termos das suas características mecânicas e micrométricas e o comprimido quanto à sua funcionalidade de bioadesão. Esta funcionalidade foi analisada *in vitro* fazendo uma análise de textura e *in vivo* recorrendo à cintilografia-gama. Estes autores obtiveram resultados positivos em ambos os ensaios e consideraram a formulação promissora e merecedora de futuros ensaios de biodisponibilidade em humanos (Pund, et al., 2011).

5.1.5. Sistemas flutuantes

De todos os sistemas gastroretentivos descritos na literatura, os sistemas flutuantes são aqueles que assumem maior destaque (Choi, et al., 2002). Estes sistemas, descritos a primeira vez por Davis em 1968, apresentam valores de densidade inferiores a 1.004g/cm^3 , o que lhes permite flutuar no conteúdo gástrico (figura 9) (Jiménez-Martínez, et al., 2008; Whitehead, et al., 1998). A flutuação possibilita uma libertação lenta e controlada do fármaco durante o seu TRG sem que a velocidade de esvaziamento do conteúdo gástrico seja afetada (Jiménez-Martínez, et al., 2008).

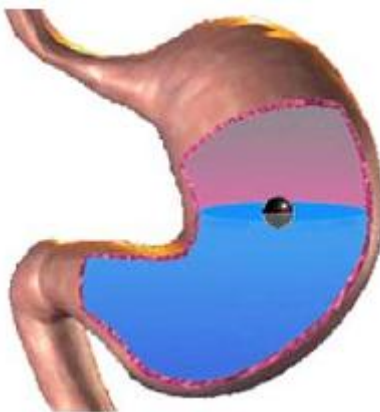


Figura 9: Representação da localização de um sistema flutuante no estômago adaptado de (Bardonnnet, et al., 2006).

Existem duas estratégias de flutuação descritas na literatura que se distinguem essencialmente pela produção de gás. Assim sendo, os sistemas flutuantes classificam-se em dois grupos: sistemas não produtores de gás designados de não-efervescentes e sistemas produtores de gás ou efervescentes.

Os sistemas não efervescentes podem flutuar usando duas estratégias distintas. Recorrendo ao uso de excipientes com elevado índice de intumescimento e capacidade de gelificação que, ao atingirem o fluido gástrico intumescem por hidratação. Este fenómeno leva à formação de uma camada gelificante à superfície do dispositivo, que é responsável em parte pela libertação controlada do fármaco, e à incorporação de ar no polímero durante a expansão, que lhe dá a capacidade de flutuar (Singh e Kim, 2000). Os excipientes mais usuais nestes sistemas são: polímeros derivados de celulose, polissacarídeos e polímeros formadores de matriz, como policarbonato, poliacrilatos, polimetacrilatos e poliestirenos (Singh e Kim, 2000). A segunda estratégia consiste na formulação de formas farmacêuticas com uma câmara de gás que permite a flutuação (Harrigan, 1977).

Nos sistemas efervescentes há formação de dióxido de carbono (CO_2) que é originado por uma de duas formas: formação de gás pela reação de carbonatos e bicarbonatos presentes na formulação com o ácido estomacal ou com ácidos constituintes da formulação (ácido cítrico ou tartárico) ou formação de gás pela presença de um solvente orgânico volátil, introduzido numa câmara, que volatiliza à temperatura corpórea e

permite flutuação do sistema quando este chega ao estômago (Bardonnet, et al., 2006; Hamdani, et al., 2006; Talukder e Fassih, 2004). Nos sistemas que apresentam o primeiro mecanismo de efervescência, o gás formado fica retido na matriz hidrocoloíde gelificada e, além de permitir a flutuação, a sua presença também influencia o perfil de liberação do fármaco (Bardonnet, et al., 2006; Hamdani, et al., 2006). Num estudo comparativo usando uma matriz de HPMC foi demonstrado que a adição de bicarbonato a esta matriz, e por consequência da formação de CO₂, aumentava o volume de hidratação da forma farmacêutica e a área de superfície para a difusão do fármaco mas que no entanto, as bolhas de gás obstruíam a via de difusão, o que se traduzia numa diminuição das constantes de liberação. Contudo, os autores deste estudo verificaram que numa segunda fase do processo de liberação do fármaco, esta formação de gás poderia ter o efeito oposto, facilitando a liberação da substância ativa (Jiménez-Martínez, et al., 2008). No segundo mecanismo, tal como acontece nos sistemas não efervescentes, polímeros hidrofílicos, como o alginato, e diferentes tipos de hidroxipropil metilcelulose são extensamente utilizados como matrizes, pois possibilitam uma liberação controlada do fármaco (Baki, et al., 2011; Sriamornsak, et al., 2007). Esta liberação controlada deve-se à formação de uma camada hidratada viscosa ao redor do sistema que funciona como barreira à entrada de água e que impede o movimento livre dos solutos para o exterior da matriz (Sriamornsak, et al., 2007). A natureza da matriz tem um impacto fundamental no perfil de liberação da substância ativa pois estabelece parâmetros como o grau de intumescência e erosão da matriz e difusão do fármaco que, consequentemente, determinam o mecanismo e cinética de liberação da substância ativa (Jiménez-Martínez, et al., 2008). No entanto, o mecanismo de liberação do fármaco pela matriz não depende apenas da natureza da barreira formada, dependendo também da solubilidade do fármaco em água. Fármacos solúveis em água são libertados em primeira instância por difusão, contrariamente a fármacos pouco solúveis em água onde o mecanismo de erosão assume maior destaque (Hodsdon, et al., 1995).

Como já foi referido, os sistemas flutuantes são os FGR que assumem maior notoriedade, o que se reflete nos muitos estudos disponíveis e, consequentemente, no desenvolvimento de um leque considerável destes sistemas que cruzam diferentes variáveis como efervescência, forma geométrica, tamanho, razão área/volume,

revestimento e técnica de produção. Deste cruzamento nascem inúmeras estratégias de formulação, mesmo em sistemas unitários como cápsulas e comprimidos.

Os Sistemas Hidrodinamicamente Balanceados (HBSTM) foram desenvolvidos pela primeira vez por Seth e Tossounian tornando-se num sistema flutuante popular. Estes sistemas consistem no uso de um ou mais polímeros hidrofílicos formadores de gel onde o fármaco é incorporado, sendo esta mistura geralmente encapsulada numa cápsula de gelatina. Ao entrar em contacto com o fluido gástrico, esta capsula degrada-se seguindo-se a hidratação do polímero com formação de uma camada à sua volta, que permite a libertação controlada do fármaco por difusão e erosão (Figura 10) (Sheth e Tossounian, 1984). Estes sistemas demonstraram um aumento TRG bem como um aumento de fármaco no local de absorção na forma solubilizada (Garg e Gupta, 2008).

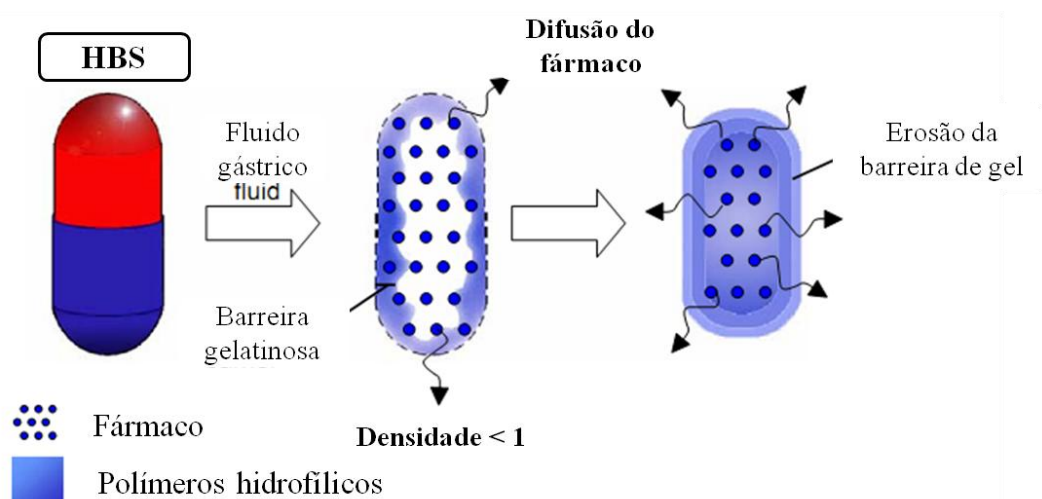


Figura 10: Representação do mecanismo de libertação do fármaco pelo sistema HBSTM adaptado de (Bardonnet, et al., 2006).

Outras experiências têm sido realizadas no sentido de evidenciar o aumento do TRG para sistemas unitários flutuantes. *Trado M. I.* avaliou *in vitro* e *in vivo* comprimidos flutuantes de hidróclorato de ciprofloxacina num estudo realizado em duas fases. Numa primeira fase foram avaliadas a capacidade de flutuação, a extensão da adesão, a libertação sustentada do fármaco e a estabilidade física do sistema após armazenamento para diferentes proporções de hidroxipropilmetilcelulose e/ou Alginato de sódio e diferentes agentes formadores de gás, bicarbonato de sódio ou carbonato de cálcio. A

última fase do estudo foi realizada apenas para o comprimido que havia demonstrado uma otimização destas características, tendo sido determinado o TRG em humanos. Os resultados alcançados foram satisfatórios obtendo-se valores de TRG de 5.50 ± 0.77 h (Tadros, 2010). *Hu et al* demonstraram que comprimidos flutuantes efervescentes de hidrobrometo de dextrometorfano apresentaram *in vivo* comparativamente a comprimidos convencionais de liberação sustentada um perfil de liberação mais lento, sem diminuição da biodisponibilidade e sem aumentar as variações plasmáticas de fármaco. Dados que evidenciam a capacidade de liberação sustentada destes sistemas para fármacos com uma JEA (Hu, et al., 2011).

Como já mencionado, a metodologia adotada na formulação destes sistemas tem uma posição de relevo no comportamento dos mesmos, influenciando diretamente parâmetros como o TRG e o perfil de liberação do fármaco. *Sauzet et al*, desenvolveram um novo sistema gastroretentivo flutuante de baixa densidade no qual aplicaram um processo de fabricação por granulação a húmido. Os comprimidos obtidos apresentaram uma estrutura final porosa com propriedades de coesão melhoradas, configurando-se uma boa alternativa na obtenção de formas farmacêuticas de liberação sustentada, sendo a sua capacidade de flutuação devida, principalmente à elevada porosidade do sistema (Sauzet, et al., 2009). Outra estratégia que poderá ser abordada é a formulação de sistemas com bicamada ou multicamada. Esta foi adotada por *Özdemir et al e Wei et al* para maximizarem a absorção e biodisponibilidade da Furosemida e Cisaprida, respetivamente. Para tal, formularam comprimidos de bicamada onde uma das camadas era responsável pelas propriedades flutuantes e a segunda camada, na qual o fármaco foi incorporado, pela liberação controlada (Özdemir, et al., 2000; Wei, et al., 2001). Estes sistemas permitem uma formulação independente do fármaco e dos excipientes, a incorporação do agente efervescente em qualquer uma das camadas e o revestimento da matriz com um polímero permeável à água e impermeável ao CO₂ (Bardonnet, et al., 2006). Em 2006 *Losi et al* introduziram um sistema inovador de entrega de fármacos cuja principal característica é a sua flexibilidade. Este sistema consiste na união de diversos módulos de liberação que possuem uma geometria em forma de cúpula e que funcionam como elementos individuais com programa de entrega de fármaco próprio. Este sistema foi designado de Dome Matrix® e possibilita a união de dois módulos em duas conformações diferentes: a configuração empilhada na qual a

fase convexa de um módulo está unida à fase côncava do módulo seguinte e a configuração reservatório onde se fixam as bases côncavas de cada unidade uma à outra com formação de um espaço vazio entre elas (Figura 11) (Losi, et al., 2006).

Esta última configuração é caracterizada por um perfil de flutuação imediata, comprovado *in vitro* por *Strusi et al* que, por cintilografia-gama, também demonstraram a capacidade deste sistema alcançar um TRG de 5h em humanos (Strusi, et al., 2008). A flexibilidade do sistema foi demonstrada posteriormente num ensaio realizado pelos mesmos autores. Neste, o sistema Dome Matrix® foi formulado com quatro unidades que se combinaram numa configuração mista reservatório e empilhada contendo dois fármacos distintos, duas unidades de libertação prolongada (configuração reservatório) e duas unidades de libertação imediata (configuração empilhada). A flexibilidade deste sistema confere-lhe características promissoras no alcance de uma formulação com uma cinética múltipla e libertação localizada (Strusi, et al., 2010).

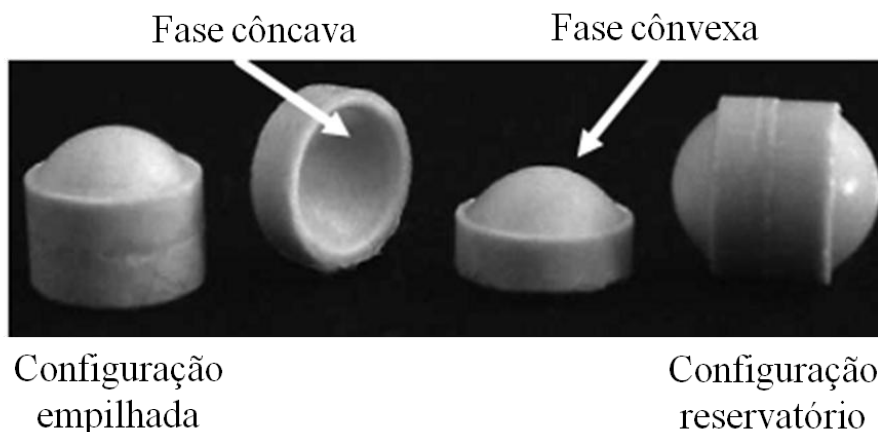


Figura 11: O Dome Matrix®, módulos individuais e configurações empilhada e reservatório adaptado de (Losi, et al., 2006).

5.2. Sistemas múltiplos

Os sistemas múltiplos, como já referido, apresentam algumas vantagens sobre os sistemas unitários. De destacar a sua capacidade de evitarem o efeito do tudo-ou-nada observado nos sistemas unitários. Isto traduz-se, por exemplo, no não comprometimento do sistema na libertação do fármaco quando há falha de algumas unidades. Esta

característica é muito importante quando se trata de sistemas de liberação sustentada onde a falha do sistema pode manifestar-se numa dose tóxica (Abdul, et al., 2010).

5.2.1. Sistemas bioadesivos

As microesferas bioadesivas constituem um sistema de entrega de fármacos eficiente e relevante, uma vez que acumulam as vantagens das microsferas convencionais com as vantagens dos sistemas mucoadesivos. Dentro deste grupo incluem-se as micropartículas e microcápsulas que podem ser constituídas inteiramente por um polímero bioadesivo ou serem apenas revestidas por este. Destacam-se, como duas potencialidades destes sistemas, a liberação controlada da substância ativa e a capacidade de direcionamento na sua entrega (Vasir, et al., 2003).

O uso de microesferas bioadesivas tem sido amplamente estudado com perspectivas da sua utilização na terapia de erradicação de *H. pylori*. Neste sentido, *Liu et al* desenvolveram microesferas mucoadesivas incorporadas com amoxicilina e estudaram o seu comportamento *in vitro* e *in vivo* de forma a classificarem-no quanto à estabilidade da amoxicilina na acidez gástrica, seu perfil de liberação, capacidade de mucoadesão do sistema, concentração do fármaco no tecido gástrico e relação desta concentração com a eficiência do tratamento. O sistema apresentou uma longa permanência no trato gastrointestinal, proteção da substância ativa e uma tendência para o aumento da efetividade, mostrando-se um sistema auspicioso no tratamento da infeção por *H. pylori* (Liu, et al., 2005). *Tao et al* demonstraram *in vivo*, utilizando ratos, um aumento na biodisponibilidade do Aciclovir quando formulado em microsferas mucoadesivas (Tao, et al., 2009). Um ensaio recente realizado por *Jha et al*, demonstra também as características promissoras deste sistema. Estes autores desenvolveram microesferas mucoadesivas contendo hidrócloro de raloxifeno complexado com ciclodextrinas obtendo resultados indicadores de um aumento da absorção, biodisponibilidade e liberação sustentada do fármaco (Jha, et al., 2011).

5.2.2. Sistemas Flutuantes

Em semelhança ao que sucede nos sistemas flutuantes unitários também nos sistemas flutuantes múltiplos se observa um número considerável de formulações para se alcançar um maior TRG. São exemplo: “air compartment multiple-unit system” (Iannuccelli, et al., 1998a; Iannuccelli, et al., 1998b), microesferas ocas (microbalões) (Sato, et al., 2003), “microparticles based on low-density foam powder” (Streubel, et al., 2002), “beads” (Malakar, et al., 2011), mini-comprimidos (Goole, et al., 2007), e o uso de polímeros intumescíveis e compostos efervescentes (Sungthongjeen, et al., 2006; Amrutkar, et al., 2012).

Nos sistemas flutuantes múltiplos, tal como verifica para os unitários, a alteração das variáveis do sistema como o método de produção e excipientes e sua proporção, originam diferentes formulações com diferentes características de flutuação. *Goole et al*, assim o demonstraram produzindo por granulação a húmido seguida de compressão mini-comprimidos de Levodopa de diferentes composições e/ou produzidas com diferentes parâmetros que apresentaram diferenças significativas no perfil de libertação do fármaco dependendo da sua composição e diâmetro (Goole, et al., 2007). A conclusões similares chegaram *Sungthongjeen et al*, que testaram diferentes composições para um sistema flutuante múltiplo efervescente composto por um “pellet” central que contém o fármaco, revestido por uma primeira camada efervescente e por uma segunda camada polimérica na qual o gás fica retido. Apenas os sistemas nos quais a membrana polimérica era composta por Eudragit® RL 30D apresentaram a capacidade de flutuar, sendo as características desta flutuação variáveis em função das quantidades de agente efervescente e espessura da membrana polimérica (Sungthongjeen, et al., 2006). Um estudo semelhante foi desenvolvido por *Amrutkar et al* com “pellets” de tartarato de Zolpidem. O sistema otimizado flutuou completamente em 5 minutos mantendo a capacidade de flutuação por 10 horas (Amrutkar, et al., 2012)

As microesferas ocas, também designadas de microbalões, são um sistema flutuante múltiplo, desenvolvido por *Kawashima et al*, caracterizado por um centro oco e uma camada de polímero externa carregada com fármaco (figura 12). As técnicas a que mais frequentemente se recorre para produzir este sistema são a evaporação do solvente ou

difusão/evaporação do solvente (Kawashima, 1992; Bardonnnet, et al., 2006). Foi com recurso à técnica de difusão/evaporação do solvente que *Sato et al* prepararam microbalões de riboflavina no sentido de avaliar a sua utilidade na libertação sustentada do fármaco por comparação com pó e microesferas não flutuantes de riboflavina. Após administração em três voluntários saudáveis, foi avaliada a clearance da riboflavina, concluindo-se que na presença de alimento a excreção de riboflavina para o sistema flutuante foi significativamente sustentada em comparação com as restantes formas farmacêuticas (Sato, et al., 2003).

Streubel et al desenvolveram um sistema de entrega de fármaco recorrendo ao método de evaporação do solvente e ao uso de materiais carregadores muito porosos, fármaco e polímero. Todas as micropartículas desenvolvidas tinham forma irregular, eram bastante porosas, apresentaram uma boa eficiência de encapsulação e boas propriedades de flutuação *in vitro*. Estes autores observaram que o fármaco se encontrava distribuído nas micropartículas no estado dissolvido e amorfo e que o seu perfil de libertação era dependente da quantidade e do polímero utilizado na formulação (Streubel, et al., 2002).

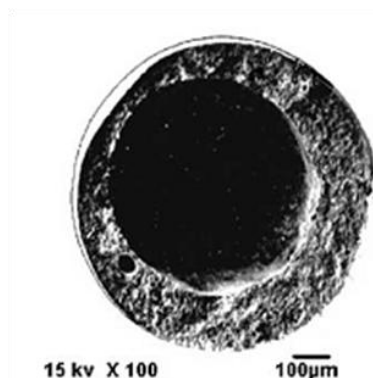


Figura 12: Imagem de microscopia eletrónica de um microbalão *in* (Bardonnnet, et al., 2006).

Outra das estratégias desenvolvidas para aumentar o tempo de residência gástrico consiste na formulação de “beads” porosos e flutuantes recorrendo-se ao uso de polímeros como o alginato de sódio e a goma karaya. Estes são polímeros de eleição devido à sua biocompatibilidade e capacidade de gelificação inotrópica sob condições

normais (Singh, et al., 2010). *Stops et al* desenvolveram “beads” de alginato de cálcio que foram preparadas vertendo gota a gota uma solução de alginato de cálcio numa solução de cloreto de cálcio. As “beads” obtidas foram posteriormente filtradas, secas a frio, incorporadas com riboflavina e ácido cítrico. O ácido cítrico foi usado como promotor do prolongamento da libertação do fármaco. Os ensaios *in vitro* indicaram que esta formulação necessitava de alguns ajustes para atingir o propósito de uma administração diária (Stops, et al., 2008). Muito recentemente *Malakar et al* desenvolveram um sistema flutuante de “beads” de alginato com parafina líquida encruzilhada contendo cloxacilina preparado por emulsificação-gelificação. O sistema otimizado apresentou uma boa eficiência de encapsulação, capacidade de flutuação com uma fase lag reduzida, mostrando uma libertação sustentada de cloxacilina superior a 8h no fluido gástrico artificial. Além disto, o método de produção mostrou-se simples, reprodutível, facilmente controlável e económico (Malakar, et al., 2011).

Sistemas múltiplos que possuem uma câmara interna que lhes permite flutuar de forma imediata são, devido a esta característica, bastante apreciados. No entanto, são sistemas de difícil produção. *Iannuccelli et al* trabalharam neste campo desenvolvendo uma tecnologia simples para a sua produção, que permitiu obter um sistema com propriedades flutuantes nos fluidos gástricos artificiais bem como nos fluidos gástricos de humanos (Iannuccelli, et al., 1998; Iannuccelli, et al., 1998).

6. Formas de libertação gastroretentivas – a atualidade

Como é apresentado neste trabalho de revisão, os FGR possibilitam um grande cruzamento de matrizes, técnicas, estratégias e tecnologias que possibilitam o desenvolvimento de um número considerável de diferentes tipos e subtipos destes sistemas. Dos cinco tipos de FGR, cada um possui características distintas que se refletem em vantagens e desvantagens características de cada sistema. Os principais inconvenientes de cada tipo de FGR encontram-se sumariados na tabela 3 (Pawar, et al., 2012).

Tabela 3: Principais inconvenientes dos cinco tipos de FGR adaptado de (Pawar, et al., 2012)

Tecnologia	Inconvenientes
Sistemas expansíveis	<ul style="list-style-type: none"> • Problemas de conservação devido ao uso de polímeros hidrolisáveis e biodegradáveis • Curto tempo de memória da forma mecânica • Difícil de produzir de forma económica
Sistemas de alta-densidade	<ul style="list-style-type: none"> • Não permitem a incorporação de grandes quantidades de fármaco devido a limitações técnicas • Até à data, nenhum se encontra disponível no mercado
Sistemas magnéticos	<ul style="list-style-type: none"> • Podem causar desconforto, comprometendo a adesão à terapêutica.
Sistemas bioadesivos	<ul style="list-style-type: none"> • Eficiência pode ser reduzida pela renovação constante do muco • Possibilidade de ligação a outras mucosas epiteliais como o esófago
Sistemas flutuantes	<ul style="list-style-type: none"> • Altamente dependentes da presença de alimento e conteúdo gástrico • Necessidade de níveis elevados de fluidos na região gástrica • Fase “lag” até se atingir a flutuação

Os sistemas flutuantes e os bioadesivos são, de todos os sistemas, os que se encontram mais desenvolvidos pela indústria farmacêutica, constituindo assim, sem surpresa, a maioria dos FGR que encontramos no mercado. Na tabela 4 encontram-se listados os FGR disponíveis no mercado pelo seu nome comercial, substância(s) ativa(s), tecnologia adotada e indústria farmacêutica (Pawar, et al., 2012). Dentro desta listagem encontram-se comercializados em Portugal quatro medicamentos: o Xifaxan®, o Madopar® HBS, o Cytotec® e o Gaviscon® líquido.

Tabela 4: FGR comercializados. Adaptado de (Pawar, et al., 2012)

Produto	Substância ativa	Tecnologia	Industria Farmacêutica
Xifaxan	Rifaximina	Comprimidos bioadesivos	Lupin, Índia
Zanocin OD	Ofloxacina	Sistema flutuante	Ranbaxy, Índia
Riomet OD	Hidroclorato de Metformina	Efervescente	
Cifran OD®	Cifrofloxacina		
Convion	Sulfato de ferro	Sistema flutuante de gel coloidal	Ranbaxy, Índia
Iron Ace Tables	Simeticone	Sistema flutuante de espuma	Sato Pharma, Japão
Gabapentin GR	Gabapentina	Sistema expansível	Depomed, EUA
proQuin XR	Ciprofloxacina	(intumescência):	
Glumetza	Hidroclorato de Metformina	AcuForm™	
Metformin GR™	Hidroclorato de Metformina		
Prazopress XL	Hidroclorato de prazosina	Sistema efervescente e expansível (intumescência)	Sun Pharma, Japão
Metformin Hydrochloride	Hidroclorato de metformina	Sistema Minextab Floating®	Galanix, França
Cafeclor LP	Cefaclor		
Tramadol LP	Tramadol		
Cipro XR	Hidroclorato de ciprofloxacina e betaína	Sistema de matriz erodível	Bayer, EUA
Accordion Pill™	-----	Sistema expansível (desdobrável)	Intec Pharma
Baclofen GRS	Baclofeno	Sistema revestido flutuante e expansível (intumescência) em multi-camada	Sun Pharma, Índia
Coreg CR	Carvedilol	Gastroretenção com sistema osmótico	Glaxosmithkline
Madopar HBS®	Levodopa e benserzida	Sistema Flutuante	Roche, Reino Unido
Valrelease®	Diazepam		
Liquid Gaviscon®	Ácido algínico e bicarbonato de sódio	Preparação líquida flutuante líquida	Reckitt Benckiser Healthcare, Reino Unido
Cytotec	Misoprostol	Cápsula flutuante de bicamada	Pfizer, Reino Unido
Topalkan®	Magnésio de alumínio	Alginato líquido flutuante	Pierre Fabre Medicament, France

O Cytotec® tem como substância ativa o misoprostol numa dosagem de 200 µg, tendo sido aprovado em Novembro de 2003 pelo Infarmed. Este medicamento está indicado no tratamento da úlcera péptica e na prevenção de lesões gastroduodenais causadas pelos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (Cytotec-Folheto Informativo, 2003). O Madopar® HBS, é um medicamento constituído por duas substâncias ativas, levodopa e Cloridrato de benserazida numa razão de 4:1, e teve aprovação do Infarmed em Abril de 2008. Trata-se de um antiparkinsoniano dopaminomimético. O Madopar® HBS (figura 13) distingue-se das outras formas de Madopar comercializadas porque se destina, principalmente, aos doentes que apresentam qualquer tipo de flutuações como disquinésia de pico-de-dose e fenómeno de fim-de-dose como a imobilidade noturna. (Madopar HBS-Folheto Informativo, 2008). O Xifaxan®, com aprovação do Infarmed em Dezembro de 2010, pertence ao grupo dos medicamentos anti-infecciosos (antibacteriano intestinal) sendo a sua substância ativa a Rifaximina (Xifaxan-Folheto Informativo, 2012). Por fim, o Gaviscon® líquido, que pertence a um grupo de medicamentos denominado “supressores do refluxo”, que formam uma camada protetora sobre os conteúdos do estômago, prevenindo o contato da acidez estomacal com o esófago. Este medicamento está indicado no tratamento dos sintomas de refluxo gastro-esofágico e foi revisto pelo Infarmed em 2010 (Gaviscon-Folheto Informativo, 2010).



Figura 13: Fotografia do Madopar HBS comercializado pela Roche em Portugal *in* (Roche, s/d).

Apesar de ainda não estar no mercado, o sistema Accordion Pill™ desenvolvido pela Intec Pharma encontra-se em ensaios clínicos para três fármacos, o que demonstra a aposta desta empresa neste sistema expansível desdobrável (figura 14). Os fármacos em fase de ensaios clínicos são o Carbidopa/Levodopa, a Zaleplona e o Baclofeno, estando os primeiros a concluir os ensaios de fase II.

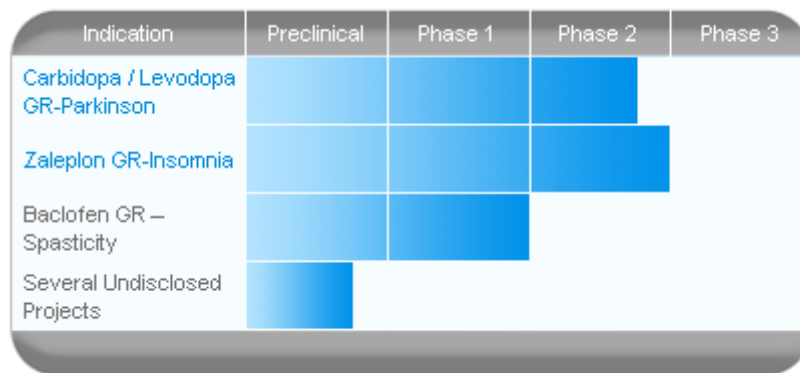


Figura 14: Representação gráfica dos ensaios pré-clínicos e clínicos em desenvolvimento para o sistema Accordion Pill™ in (Intec Pharma, s/d).

Uma das experiências realizadas por esta indústria para o Accordion pill – (Carbidopa/Levodopa) consistiu num estudo farmacocinético realizando um ensaio randomizado cruzado em pacientes com Parkinson. O produto de referência usado foi os comprimidos comerciais de Carbidopa/Levodopa, tendo sido tratados os dois grupos foram tratados durante uma semana. Os resultados obtidos demonstraram que o sistema Accordian Pill™ proporcionava uma cobertura durante 15 horas dos níveis terapêuticos de Levodopa, uma fase de absorção significativamente prolongada, diminuição da razão pico-vale, níveis plasmáticos matinais mais elevados e uma redução da variabilidade. Estes resultados levaram os autores a concluir que o sistema Accordion Pill™ pode proporcionar uma atuação prolongada de fármacos com uma JEA (Navon, et al., s.d.).

7. Conclusão

As formas farmacêuticas de liberação controlada constituíram um passo importante da tecnologia farmacêutica no sentido de alcançar uma terapêutica oral mais eficiente. No entanto, as formas farmacêuticas de liberação controlada convencionais apresentam limitações na entrega de fármacos que possuem características como uma JEA ou instabilidade no cólon. Estas dificuldades conduziram ao desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos de liberação controlada.

Os FGR são sistemas que permanecem no estômago por um período de tempo alargado e possibilitam uma entrega contínua e prolongada do fármaco no estômago e parte superior do intestino delgado. Estes sistemas constituem uma mais-valia para veicular fármacos com uma JEA ou que exercem uma ação nestes locais, uma vez que são sistemas que maximizam os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da liberação controlada destes fármacos. Com base na literatura consultada pode concluir-se que a absorção gastrointestinal de fármacos é um processo altamente variável e que o prolongamento do TRG de uma forma farmacêutica possibilita um aumento da absorção do fármaco. O desenvolvimento destes sistemas demanda um conhecimento profundo sobre a anatomofisiologia do sistema digestivo, sendo um desafio desenvolver sistemas que permaneçam íntegros no estômago durante um longo período de tempo em condições de jejum.

As FGR podem dividir-se em SU e SM, apresentando os últimos algumas vantagens relativamente aos primeiros. Os SM são sistemas heterogêneos que permitem facilmente a inclusão de diferentes fármacos, doses e/ou perfis de liberação. Além disto, a perda de algumas unidades não significa a perda do sistema, diminuindo-se assim o risco de inflamação local e de doses elevadas de fármaco. Ao contrário dos SU que além destas estratégias incluem ainda os sistemas expansíveis, de alta-densidade e magnéticos, os SM só podem ser formulados em sistemas flutuantes e bioadesivos.

Os sistemas magnéticos e de alta-densidade são os sistemas que apresentam maiores limitações, o que se traduz num menor desenvolvimento destes sistemas por parte da indústria. Os sistemas flutuantes surgem como os que evidenciam melhores perspectivas,

existindo atualmente estudos que os combinam com outras estratégias gastroretentivas no sentido de ultrapassar as suas limitações e possibilitar um aumento, ainda mais pronunciado, do tempo de residência gástrico.

As FGR são já uma realidade no mercado. Em Portugal encontram-se comercializados quatro medicamentos gastroretentivos que pertencem a diferentes grupos terapêuticos. Três destes medicamentos são sistemas flutuantes.

O desenvolvimento de FGR é uma área relativamente recente com estudos em constante desenvolvimento. Estes têm como objetivo desenvolver sistemas FGR com características melhoradas, que permitam uma melhor biodisponibilidade, efeitos adversos reduzidos, redução das variações plasmáticas e uma menor posologia de forma a se obterem uma melhor adesão à terapêutica e efetividade nos tratamentos.

8. Referências bibliográficas

- Abdul, S., Chandewar, A. V. e Jaiswal, S. B. (2010). A flexible technology for modified-release drugs: Multiple-unit pellet system (MUPS). *Journal of Controlled Release*, Volume 147, pp. 2-16.
- Ali, J. et al. (2007). Formulation and development of hydrodynamically balanced system for metformin: In vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , Volume 67, pp. 196-201.
- Amrutkar, P., Chaudhari, P. e Patil, S. (2012). Design and in vitro evaluation of multiparticulate floating drug delivery system of zolpidem tartarate. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Volume 89, pp. 182-187.
- Andrews, G. P., Laverty, T. P. e Jones, D. S. (2009). Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , Volume 71, pp. 505-518.
- Baki, G., Bajdik, J. e Pintye-Hódi, K. (2011). Evaluation of powder mixtures and hydrophilic gastroretentive drug delivery systems containing zinc acetate and sodium bicarbonate. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* , Volume 54, pp. 711-716.
- Bandari, S., Eaga, C. M., Thadishetty, A. e Yamsani, M. R. (2010). Formulation and evaluation of multiple tablets as a biphasic gastroretentive floating drug delivery system for fenoverine. *Acta Pharm.* , Volume 60, pp. 89-97.
- Bardonnet, P. L. et al. (2006). Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of Helicobacter pylori. *Journal of Controlled Release* , Volume 111, pp. 1-18.
- Boldhane, S. P. e Kuchekar, B. S. (2010). Development and optimization of metoprolol succinate gastroretentive drug delivery system. *Acta Pharm.* , Volume 60, pp. 415-425.
- Casas, M., Ferrero, C. e Jiménez-Castellanos, M. R. (2010). Graft tapioca starch copolymers as novel excipients for controlled-release matrix tablets. *Carbohydrate Polymers* , Volume 80, pp. 71-77.

Chavanpatil, M. D. et al. (2006). Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 316, pp. 86-92.

Chen, J., Blevins, W. E., Park, H. e Park, K. (2000). Gastric retention properties of superporous hydrogel composites. *Journal of Controlled Release*, Volume 64, pp. 39-51.

Choi, B. Y., Park, H. J., Hwang, S. e Park, J. B. (2002). Preparation of alginate beads for floating drug delivery system: effects of CO₂ gas-forming agents. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 239, pp. 81-91.

Clarke, G. M., M., N. J. e Short, M. B. (1995). Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 114, pp. 1-11.

Cytotec - Folheto Informativo. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2291etipo_doc=fi>. [Consultado em 14/06/2012].

De Brabander, C., Vervaet, C., Fiermans, L. e Remon, J. (2000). Matrix mini-tablets based on starch:microcrystalline wax mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 199, pp. 195-203.

Dey, N. S., Majumdar, S. e Rao, M. (2008). Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, Volume 7 (3), pp. 1067-1075.

Efentakis, M., Koutlis, A. e Vlachou, M. (2000). Development and Evaluation of Oral Multiple-unit and Single-unit Hydrophilic Controlled-release Systems. *AAPS PharmSciTech*, 2000, Volume 1 (4).

Firth, M. e Prather, C. M. (2002). Gastrointestinal Motility Problems in the Elderly Patient. *Gastroenterology*, Volume 122, pp. 1688-1700.

Freire, A. C. et al. (2011). Does sex matter? The influence of gender on gastrointestinal physiology and drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 415, pp. 15-28.

Fu, G. e Soboyejo, W. O. (2010). Swelling and diffusion characteristics of modified poly (N-isopropylacrylamide) hydrogels. *Materials Science and Engineering C* , Volume 30, pp. 8-13.

Fujimori, J., Machida, Y., Tanaka, S. e T., N. (1995). Effect of magnetically controlled gastric residence of sustained release tablets on bioavailability of acetaminophen. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 119, pp. 47-55.

Garg, R. e Gupta, G. (2008). Progress in Controlled Gastroretentive Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, Volume 7(3), pp. 1055-1066.

Gaviscon - Folheto Informativo. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50301&tipo_doc=fi>. [Consultado em 14/06/2012].

Goole, J., Vanderbist, F. e Amighi, K. (2007). Development and evaluation of new multiple-unit levodopa sustained-release floating dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics* , Volume 334, pp. 35-41.

Gröninga, R., Berntgena, M. e Georgarakisb, M. (1998). Acyclovir serum concentrations following peroral administration of magnetic depot tablets and the influence of extracorporal magnets to control gastrointestinal transit. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 46, pp. 285-291.

Gröning, R., Cloer, C., M., G. e Müller, R. (2007). Compressed collagen sponges as gastroretentive dosage forms: In vitro and in vivo studies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* , Volume 30, pp. 1-6.

Gutierrez-Rocca, J., Omidian, H. e Shah, K. (2003). Progresses in Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Drug Delivery Oral: BUSINESS BRIEFING*, pp. 152-156.

Hamdani, J., Möes, A. J. e Amighi, K. (2006). Development and in vitro evaluation of a novel floating multiple unit dosage form obtained by melt pelletization. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 322, pp. 96-103.

Harrigan, R. M. (1977). *Drug delivery device for preventing contact of undissolved drug with the stomach lining. United States Patent 4,055,178.*

Hodsdon, A. C., Mitchell, J. R., Davies, M. C. e Melia, C. D. (1995). Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 3. The influence of pH on the sustained-release performance and internal gel structure of sodium alginate matrices. *Journal of Controlled Release* , Volume 33, pp. 143-152.

Hoffman, A. et al. (2004). Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of gastroretentive dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics* , Volume 277, pp. 141-153.

Huang, Y., Leobandung, W., Foss, A. e Peppas, N. A. (2000). Molecular aspects of muco- and bioadhesion: Tethered structures and site-specific surfaces. *Journal of Controlled Release* , Volume 65, pp. 63-71.

Hu, L. et al. (2011). Floating matrix dosage form for dextromethorphan hydrobromide based on gas forming technique: In vitro and in vivo evaluation in healthy volunteers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 42, pp. 99-105.

Iannuccelli, V., Coppi, G., Bernabei, M. e Cameroni, R. (1998a). Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part I. Formulation study. *International Journal of Pharmaceutics* , Volume 47-54, p. 174.

Iannuccelli, V., Coppi, G., Sansone, R. e Ferolla, G. (1998b). Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part II. In vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* , Volume 174, pp. 55-62.

Ishak, R. A. H., Awad, G. A. S., Mortada, N. D. e Nour, S. A. K. (2007). Preparation, in vitro and in vivo evaluation of stomach-specific metronidazole-loaded alginate beads as local anti- *Helicobacter pylori* therapy. *Journal of Controlled Release* , Volume 119, pp. 207-214.

Intec Pharma Home Page. [Em linha]. Disponível em < <http://www.intecpharma.com/>>. [Consultado em 21/03/2012].

Jha, R. K., Tiwari, S. e Mishra, B. (2011). Bioadhesive Microspheres for Bioavailability Enhancement of Raloxifene Hydrochloride: Formulation and Pharmacokinetic Evaluation. *AAPS PharmSciTech*, Volume 12, pp. 650-657.

Jiménez-Martínez, I.; Quirino-Barreda, T.; e Villafuerte-Robles, L. (2008). Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 362, pp. 37-43.

Kagan, L. e Hoffman, A. (2008). Selection of drug candidates for gastroretentive dosage forms: Pharmacokinetics following continuous intragastric mode of administration in a rat model. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 69, pp. 238-346.

Kawashima, Y. et al. (1992). Hollow microspheres for use as a floating controlled drug delivery system in the stomach. *J Pharm Sci*, Volume 81, pp. 135-140.

Klausner, E. A. et al. (2003a). Novel levodopa gastroretentive dosage form: in-vivo evaluation in dogs. *Journal of Controlled Release*, Volume 88, pp. 117-126.

Klausner, E. A., Lavy, E., Friedman, M. e Hoffman, A. (2003b). Expandable gastroretentive dosage forms. *Journal of Controlled Release*, Volume 90, pp. 143-162.

Klausner, E. A. et al. (2003c). Furosemide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Gastroretentive Dosage Form Administration to Healthy Volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, Volume 43, pp. 711-720.

Krygowska-Wajs, A. et al. (2009). Evaluation of gastric emptying in familial and sporadic Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, Volume 15, pp. 692-696.

Laity, P. R. e Cameron, R. E. (2010). Synchrotron X-ray microtomographic study of tablet swelling. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 75, pp. 263-276.

Lamberti, G., Galdi, I. e Barba, A. A. (2011). Controlled release from hydrogel-based solid matrices. A model accounting for water up-take, swelling and erosion. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 407, pp. 78-86.

Lingam, M., Ashok, T., Venkateswarlu, V. e Rao, Y. M. (2008). Design and Evaluation of a Novel Matrix Type Multiple Units as Biphasic Gastroretentive Drug Delivery Systems. *AAPS PharmSciTech*, Volume 9, pp. 1253-1261.

Liu, Z. et al. (2005). In vitro and in vivo studies on mucoadhesive microspheres of amoxicillin. *Journal of Controlled Release* , Volume 102, pp. 135-145.

Lopes, C. M., Lobo, J. M. S., Pinto, J. F. e Costa, P. (2006). Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system. *International Journal of Pharmaceutics* , Volume 323, pp. 93-100.

Losi, E. et al. (2006). Assemblage of novel release modules for the development of adaptable drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* , Volume 111, pp. 212-218.

Madopar HBS - Folheto Informativo. [Em linha]. Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5278etipo_doc=fi>. [Consultado em 14/06/2012].

Malakar, J., Nayak, A. K. e Pal, D. (2011). Development of cloxacillin loaded multiple-unit alginate-based floating system by emulsion–gelation method. *International Journal of Biological Macromolecules*.

Moës, A. J. (2003). Gastric Retention Systems for Oral Drug Delivery. *Business Briefing: Pharmatech*, pp. 157-159.

Nama, M., Gonugunta, C. S. R. e Veerareddy, P. (2008). Formulation and Evaluation of Gastroretentive Dosage Forms of Clarithromycin. *AAPS PharmSciTech*, Volume 1(9), pp. 231-237.

Navon, N. et al. (s.d). Development and Evaluation of Prolonged Release Gastroretentive Drug Delivery System (Accordion Pill) for Levodopa. *Intecpharma*.

Özdemir, N., Ordu, S. e Özkan, Y. (2000). Studies of Floating Dosage Forms of Furosemide: In Vitro and In Vivo Evaluations of Bilayer Tablet Formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Volume 26 (8), pp. 857-866.

Pawar, V. K., Kansal, S., Asthana, S. e Chourasia, M. (2012). Industrial Perspective of Gastroretentive Drug Delivery Systems: Physiochemical, Biopharmaceutical, Technological and Regulatory Consideration. *Expert opinion on drug delivery*, Volume 9(5), pp. 551-565.

- Pinto, J. F. (2010). Site-specific drug delivery systems within the gastro-intestinal tract: From the mouth to the colon. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 395, pp. 44-52.
- Pund, S. et al. (2011). Gastroretentive delivery of rifampicin: In vitro mucoadhesion and in vivo gamma scintigraphy. *International Journal of Pharmaceutics* , Volume 411, pp. 106-112.
- Rajinikanth, P. S., Balasubramaniam, J. e Mishra, B. (2007). Development and evaluation of a novel floating in situ gelling system of amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori*. *International Journal of Pharmaceutics* , Volume 335, pp. 114-122.
- Roche Home Page. [Em linha]. Disponível em < <http://corporate.roche.pt/productos-roche/medicamentos/Madopar.html> >. [Consultado em 10/06/2012].
- Rohith, G., Sridhar, B. K. e Srinatha, A. (2009). Floating drug delivery of a locally acting H₂ -antagonist: An approach using an in situ gelling liquid formulation. *Acta Pharm.* , Volume 59, pp. 345-354.
- Rouge, N., Buri, P. e Doelker, E. (1996). Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 136, pp. 117-139.
- Sato, Y., Kawashima, Y., Takeuchi, H. e Yamamoto, H. (2003). In vivo evaluation of riboflavin-containing microballoons for floating controlled drug delivery system in healthy human volunteers. *Journal of Controlled Release* , Volume 93, pp. 39-47.
- Sauzet, C. et al. (2009). An innovative floating gastro retentive dosage system: Formulation and in vitro evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* , Volume 378, pp. 23-29.
- Sawicki, W. (2002). Pharmacokinetics of verapamil and norverapamil from controlled release floating pellets in humans. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , Volume 53, pp. 29-35.
- Sheth, P. R. e Tossounian, J. (1984). The Hydrodynamically balanced system (HBSE): a novel drug delivery system for oral use.. *Drug Dev Ind Pharm* , Volume 10, pp. 313-339.

Singh, B. N. e Kim, K. H. (2000). Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *Journal of Controlled Release* , Volume 63, pp. 235-259.

Singh, B., Sharma, V. e Chauhan, D. (2010). Gastroretentive floating sterculia–alginate beads for use in antiulcer drug delivery. *Chemical Engineering Research and Design* , Volume 88, pp. 997-1012.

Sriamornsak, P., Thirawong, N. e Korkerd, K. (2007). Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , Volume 66, pp. 435-450.

Stops, F., Fell, J. T., Collett, J. H. e Martini, L. G. (2008). Floating dosage forms to prolong gastro-retention—The characterisation of calcium alginate beads. *International Journal of Pharmaceutics* , Volume 350, pp. 301-311.

Streubel, A., Siepmann, J. e Bodmeier, R. (2002). Floating microparticles based on low density foam powder. *International Journal of Pharmaceutics* , Volume 241, pp. 279-292.

Streubel, A., Siepmann, J. e Bodmeier, R. (2006). Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. *Current Opinion in Pharmacology* , Volume 6, pp. 501-508.

Strusi, O. et al. (2010). Artesunate-clindamycin multi-kinetics and site-specific oral delivery system for antimalaric combination products. *Journal of Controlled Release*, Volume 146, pp. 54-60.

Strusi, O. L. et al. (2008). Module assemblage technology for floating systems: In vitro flotation and in vivo gastro-retention. *Journal of Controlled Release* , Volume 129, pp. 88-92.

Sungthongjeen, S., Paeratakul, O., Limmatvapirat, S. e Puttipipatkachorn, S. (2006). Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. *International Journal of Pharmaceutics* 324 (2006) 136–143, Volume 324, pp. 136-143.

Tadros, M. I. (2010). Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and in vitro–in vivo evaluation in healthy human volunteers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , Volume 74, pp. 332-339.

Talukder, R. e Fassihi, R. (2004). Gastroretentive Delivery Systems: A Mini Review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Volume 10 (30), pp. 1019-1028.

Tao, Y. et al. (2009). Development of mucoadhesive microspheres of acyclovir with enhanced bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics* , Volume 378, pp. 30-36.

Thirawong, N., Nunthanid, J., Puttipipatkachorn, S. e Sriamornsak, P. (2007). Mucoadhesive properties of various pectins on gastrointestinal mucosa: An in vitro evaluation using texture analyzer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , Volume 67, pp. 132-140.

Triantafyllou, K. et al. (2007). Video-capsule endoscopy gastric and small bowel transit time and completeness of the examination in patients with diabetes mellitus. *Digestive and Liver Disease* , Volume 39, pp. 575-580.

Varum, F. J. O., Merchant, H. A. e Basit, A. W. (2010). Oral modified-release formulations in motion: The relationship between gastrointestinal transit and drug absorption. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 395, pp. 26-36.

Vasir, J. K., Tambwekar, K. e Garg, S. (2003). Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics* , Volume 255, pp. 13-32.

Wei, Z., Yu, Z. e Bi, D. (2001). Design and Evaluation of a Two-Layer Floating Tablet for Gastric Retention Using Cisapride as a Model Drug. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 27(5), 469–474 (2001), Volume 27 (5), pp. 469-474.

Whitehead, L. et al. (1998). Floating dosage forms: an in vivo study demonstrating prolonged gastric retention. *Journal of Controlled Release* , Volume 55, pp. 3-12.

Xifaxan - Folheto Informativo. [Em linha]. Disponível em <
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=40537etipo_doc=fi>.
[Consultado em 14/06/2012].

Yuen, K. (2010). The transit of dosage forms through the small intestine. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 395, pp. 9-16.