

A ADMINISTRAÇÃO NA MUCOSA BUCAL COMO UMA ESTRATÉGIA ALTERNATIVA À VIA ORAL

Sandra Dias

Doutoranda

Faculdade de Farmácia – Universidade de Coimbra

Ana Figueiras

Doutoranda

Faculdade de Farmácia – Universidade de Coimbra

Pedro Barata

Mestre Assistente

Faculdade de Ciências da Saúde – UFP

pbarata@ufp.pt

Rita Oliveira

Mestre Assistente

Faculdade de Ciências da Saúde – UFP

Delfim Santos

Professor Auxiliar

Faculdade de Farmácia – Universidade do Porto

Francisco Veiga

Professor Associado

Faculdade de Farmácia – Universidade de Coimbra

Resumo

O principal objectivo deste trabalho foi realizar uma revisão geral sobre o mecanismo de mucoadesão, tendo em consideração aspectos tais como, as teorias explicativas de tal mecanismo, assim como os passos envolvidos no mecanismo de acção. De seguida, foi feita uma abordagem sobre polímeros bioadesivos, tendo sido expostos alguns resultados práticos no sentido de avaliar a força bioadesiva, o trabalho bioadesivo, bem como índice de swelling, de forma a obter uma matriz mucoadesiva com características optimizadas.

Palavras-chave

Mucoadesão, polímeros bioadesivos, pemulen TR2, policarbofil AA1, carboximetilcelulose de sódio, swelling

Abstract

The main subject of this work was to carry out a general revision about the mucoadhesion mechanism, having in consideration aspects such as, explicative theories of this mechanism, as well as, the steps involved in the mechanism of action. Followed, we do an approach about bioadhesive polymers, having been exposed some practical results in order to evaluate the bioadhesive force, the bioadhesive work and the swelling index of some selected polymers in order to obtain a mucoadhesive matrix with optimized characteristics.

Key-words

Mucoadhesion, bioadhesive polymers, pemulen TR2, policarbophil AA1, sodium carboxymethylcellulose, swelling

1. MUCOADESÃO

Em 1986 o termo bioadesão foi referido pela primeira vez como a ligação de macromoléculas sintéticas ou naturais a um muco e/ou superfície epitelial ("Longer e Robinson", 1986). No âmbito das ciências farmacêuticas a bioadesão pode definir-se como o estado no qual dois materiais, em que pelo menos um é de origem biológica, são mantidos unidos durante um longo período de tempo mediante forças interfaciais ("Gu, Robinson e Leung", 1988).

Sempre que o objectivo é a administração de fármacos, o termo bioadesão implica a ligação do sistema transportador do fármaco a um substrato biológico específico. Este pode ser tecido epitelial, ou revestimento mucoso existente à superfície de um tecido ("Ahuja, Khar, Ali", 1997). Quando o substrato biológico em causa é uma membrana mucosa revestida por muco o fenómeno passa a ser designado por "mucoadesão". Mais tarde, em 1990, a mucoadesão foi descrita como uma interacção que ocorria entre a superfície da mucina e um polímero sintético ou natural ("Leung, Robinson", 1990). Considerando o muco que reveste a cavidade oral, do ponto de vista tecnológico, como um substrato biológico, podemos inferir que a presença de um filme de mucina (saliva) a revestir a superfície da mucosa oral permitirá que o sistema administrado permaneça em contacto com a mesma durante um período de tempo mais prolongado e que este contacto poderá ainda ser auxiliado pela presença de compostos mucoadesivos ("Rathbone, Drummond, Tucker", 1994). Este é um método prático para imobilizar o fármaco à superfície da mucosa oral e um parâmetro importante na administração prolongada de fármacos ("Huang, Leobandung, Foss, Peppas", 2000).

O interesse crescente da comunidade científica na área da mucoadesão deve-se sobretudo a esta ser, não só um meio que permite o recurso a vias de administração alternativas, mas também uma forma de otimizar a libertação de fármaco quer a nível local, quer sistémico. Um exemplo concreto é o da administração bucal de fármacos, que se reveste de grande interesse porque oferece a possibilidade de administração do fármaco na ausência de destruição pelos enzimas e líquidos gastrointestinais, bem como na ausência de inactivação devido ao efeito de primeira passagem a nível hepático. No entanto, tal estratégia apresenta a dificuldade de exigir a manutenção por um período de tempo prolongado da forma farmacêutica num local específico da mucosa bucal sem que ocorra a sua deglutição ("Figueiras, Carvalho e Veiga", 2006). Desde 1980, tem sido renovado o interesse pelo uso de polímeros bioadesivos, no sentido de prolongar o tempo de contacto da forma farmacêutica na membrana mucosa. Um forte "catalisador" para o uso de polímeros bioadesivos foi o trabalho pioneiro de Nagai e seus colaboradores, nos finais da década de 70 – início da década de 80, ao constatarem que as aftas bucais, resultantes de úlceras cancerígenas, poderiam ser melhor tratadas utilizando um anti-inflamatório esteróide aplicado localmente com o auxílio de um polímero bioadesivo ("Lee, Park e Robinson", 2000).

2. INTERACÇÃO MUCOADESIVA

O mecanismo de ligação de macromoléculas à membrana mucosa não se encontra totalmente esclarecido. No entanto, para desenvolver um sistema bioadesivo de administração de fármacos ideal é importante descrever e compreender as forças responsáveis pela formação da ligação bioadesiva.

2.1. LIGAÇÃO QUÍMICA

No desenvolvimento de sistemas bioadesivos, para que ocorra mucoadesão é necessário estabelecimento de ligações das moléculas à superfície da mucosa. Neste âmbito podem ser consideradas dois tipos de ligações;

- Ligações Químicas Primárias Fortes (ex. covalentes);
- Ligações Químicas Secundárias Fracas (ex. iónicas, hidrogénio, Van-der-Waals, hidrofóbicas).

Tem sido verificado que as ligações químicas de carácter permanente apresentam alguns factores limitantes à sua utilização, o que faz com que se tenha vindo a demonstrar um maior interesse em sistemas mucoadesivos que estabeleçam ligações secundárias fracas. Estas ligações, apesar de individualmente apresentarem um carácter muito fraco, podem, no seu conjunto, conduzir a fortes adesões mediante o desenvolvimento de numerosos locais de interacção ("Figueiras, Carvalho e Veiga", 2007).

2.2. TEORIAS DA MUCOADESÃO

Várias teorias tem sido propostas para o mecanismo de mucoadesão, sendo que para um mesmo sistema, uma ou mais teorias podem complementar-se no sentido de explicar o mecanismo da formação de ligações bioadesivas.

2.2.1. TEORIA ELECTRÓNICA

De acordo com esta teoria, o material adesivo e o material biológico alvo têm estruturas electrónicas diferentes. Quando estas duas superfícies entram em contacto, forma-se uma dupla camada de carga eléctrica na sua interface, esta por sua vez é responsável pela criação de forças atractivas e consequente desenvolvimento de adesão ("Derjaguin, Topov, Muller e Aleinikova", 1997).

2.2.2. TEORIA DA ADSORÇÃO

Segundo a teoria da adsorção, o polímero bioadesivo adere à membrana mucosa, após um contacto inicial das duas superfícies, por acção de forças secundárias fracas, tais como interacções de Van-der-Waals, hidrofóbicas ou ligações de hidrogénio ("Lee, Park e Robinson", 2000). Apesar destas forças individualmente apresentarem um carácter fraco, um determinado número de interacções conjuntas poderá num todo produzir uma intensa força adesiva ("Figueiras, Carvalho e Veiga", 2007).

2.2.3. TEORIA DA MOLHABILIDADE

A teoria da molhabilidade aplica-se, maioritariamente, a sistemas bioadesivos líquidos. Analisando as tensões interfaciais de forma a avaliar a capacidade da pasta ou líquido se propagarem ao longo da superfície biológica ("Kaelble e Moacanin", 1977). Utilizando esta teoria é

possível calcular os coeficientes de expansão para vários polímeros sobre o tecido biológico e prever a intensidade da ligação bioadesiva.

2.2.4. TEORIA DA DIFUSÃO

Esta teoria sugere que a formação de ligações bioadesivas semi-permanentes se deve à interpenetração e consequente enrolamento entre as cadeias do polímero bioadesivo e as cadeias poliméricas do muco conforme ilustrado na Figura 1.

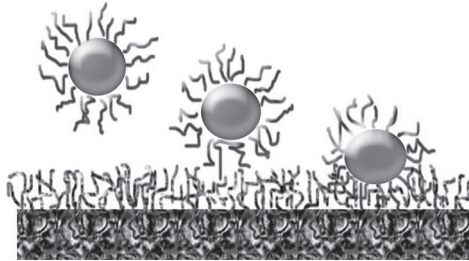


Figura 1 - Ligação bioadesiva estabelecida mediante interpenetração das cadeias poliméricas do material bioadesivo na rede glicoproteica de muco ("Chickering e Mathiowitz", 1999).

Este processo é conduzido por gradientes de concentração e é afectado pelo tamanho das cadeias do polímero e a sua mobilidade. A profundidade da interpenetração depende do coeficiente de difusão e do tempo de contacto ("Ahuja, Khar e Ali", 1997).

Para que a difusão ocorra é importante que haja uma boa solubilidade de um dos componentes no outro. O bioadesivo e o muco devem também apresentar uma estrutura química similar, pois quanto maior for a similaridade estrutural mais forte será a ligação mucoadesiva estabelecida ("Kinloch", 1980).

2.2.5. TEORIA DA FRACTURA

Esta teoria difere um pouco das anteriores, uma vez que se refere à força necessária para promover o destacamento das duas superfícies envolvidas por forças bioadesivas. É uma teoria apropriada para calcular forças de fractura de ligações adesivas envolvendo materiais bioadesivos rígidos ou semi-rígidos, nos quais as cadeias poliméricas não penetram na camada de muco ("Smart", 2005).

3. MECANISMO DE ACÇÃO

Nos estudos de bioadesão são geralmente referidos dois passos, que têm sido adaptados para descrever a interacção entre os materiais mucoadesivos e a membrana mucosa, os quais se encontram ilustrados na Figura 2.

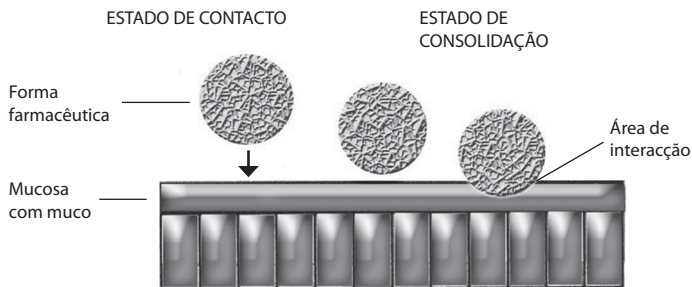


Figura 2 - Passos do mecanismo de mucoadesão.

Passo 1 – **Estado de contacto**: caracteriza-se pelo estabelecimento de um contacto íntimo que ocorre entre o polímero bioadesivo e a membrana mucosa.

Passo 2 – **Estado de consolidação**: interações físico-químicas que ocorrem para consolidar e fortalecer a ligação bioadesiva, conduzindo a uma adesão prolongada.

Para que estes dois passos ocorram é necessária uma prévia hidratação do polímero bioadesivo, de forma a que ocorra a sua intumescência ou swelling. Tal hidratação constitui o passo inicial para que se desenvolva o mecanismo de desenrolamento e interpenetração das cadeias poliméricas na rede glicoprotéica que constitui o muco existente à superfície das mucosas.

Há essencialmente duas teorias acerca do mecanismo de consolidação:

3.1. TEORIA DA INTERPENETRAÇÃO

Baseada na Teoria de difusão descrita por Voyutskii ("Voyutskii", 1963) para sistemas de polímeros compatíveis, as moléculas penetram e são estabelecidas ligações secundárias com as glicoproteínas da mucina, conforme ilustrado na Figura 3.

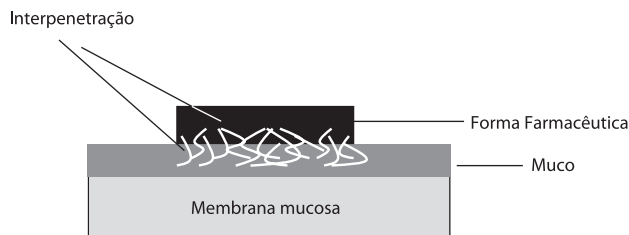


Figura 3 - Teoria da interpenetração ("Smart", 2003).

3.2. TEORIA DA DESIDRATAÇÃO

Quando um material com rápida capacidade de gelificação num ambiente aquoso é colocado em contacto com um outro gel, ocorre movimento da água entre ambos os materiais até ser atingido um equilíbrio.

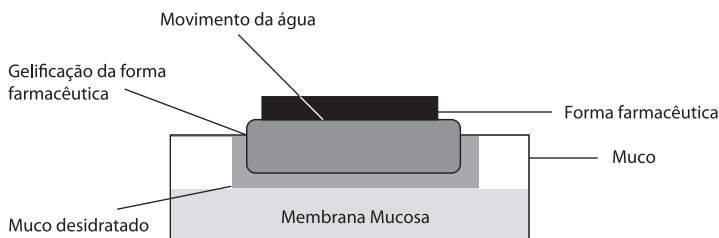


Figura 4 - Teoria da desidratação ("Smart", 2003).

4. POLÍMEROS BIOADESIVOS

Polímeros bioadesivos são macromoléculas hidrofílicas que contêm numerosos grupos funcionais, nomeadamente carboxílicos, hidroxílicos, amidas e aminas, capazes de estabelecer ligações de hidrogénio, sofrendo hidratação e intumescência quando são colocadas em contacto com uma solução aquosa. Estes materiais necessitam de sofrer hidratação para adquirirem propriedades adesivas, mas quando esta é excessiva resulta na formação de uma mucilagem escorregadia e na diminuição das propriedades adesivas ("Mortazavi", 1995).

4.1. CLASSIFICAÇÃO

De uma forma geral os polímeros bioadesivos podem classificar-se quanto à sua origem; natural/sintética, quanto à sua solubilidade em água; solúveis/ insolúveis, e ainda quanto à carga iónica à sua superfície catiónicos/iónicos/ não iónicos ("Salamat-Miler, Chittchang e Johnston", 2005) Alguns exemplos são demonstrados na tabela 1.

Tabela 1 - Exemplos de polímeros mucoadesivos.

Critério	Categoria	Exemplos
Fonte	Natural/Semi-Natural	Quitosano, Gomas, Pectinas, Alginato
	Sintéticos	Derivados da Celulose carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, metilcelulose
		Derivados do Anidrido Maleico Poly (methyl-vinyl-ether-alt-maleic anhydride)
		Outros Poliox, PVP,
Solubilidade Aquosa	Solúveis	Ácido Poliacrílico, Alginato de Sódio
	Insolúveis	Policarbofil, Quitosano
		Catiónicos
Carga Iónica	Aniónicos	Carbopol, Policarbofil, Alginato de Sódio
	Não Iónicos	Poliox

4.2. CARACTERÍSTICAS DE UM POLÍMERO BIOADESIVO IDEAL

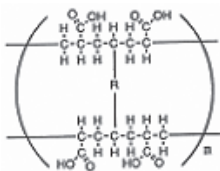
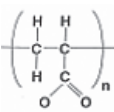

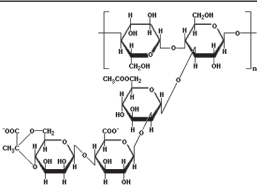
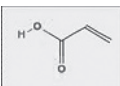
Um polímero bioadesivo ideal para um sistema mucoadesivo de liberação de fármaco deve apresentar as seguintes características: ("Ahuja, Khar e Ali", 1997).

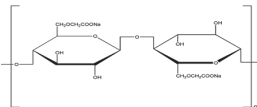
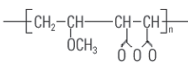
- O polímero, bem como os seus produtos de degradação devem ser não tóxicos e não devem ser absorvidos pelo tracto gastrointestinal;
- Deve ser não irritante para a membrana mucosa;
- Deve aderir rapidamente à superfície da mucosa e possuir especificidade para esta;
- Deve permitir uma fácil incorporação do fármaco e não oferecer resistência à sua libertação;
- Não deve decompor-se durante o período de armazenamento ou durante o tempo de vida de prateleira da forma farmacêutica;
- Não deve apresentar custos elevados;

4.3. EXEMPLOS DE POLÍMEROS BIOADESIVOS

Na tabela 2 estão referenciados os polímeros bioadesivos que serão utilizados no presente trabalho, bem como as suas principais propriedades e características físico-químicas.

Tabela 2 - Polímeros bioadesivos, suas propriedades e características físico-químicas.

Polímero	Classificação	Características Físico-Químicas
 <p>Polycarbofil AA1</p>	Sintético Insolúvel em água Aniônico	$M_w 2.2 \times 10^5$ $\eta 2000 - 22,500$ cps (1% sol. aq.) ϕ colóide viscoso em água fria pH 1-3
 <p>Carbopol 71G</p>	Sintético Solúvel em água Aniônico	$M_w 1 \times 10^6 - 4 \times 10^6$ $\eta 29,400 - 39,400$ cps a 25°C (0.5% sol. aq.) ϕ Água, álcool, glicerina $\rho 5$ g/cm ³ pH 2.5 - 3.0
 <p>Poliox N80</p>	Sintético Solúvel em água Não iônico	$M_w 200\,000$ $\eta 55 - 90$ cps a 25°C (0.5% sol. aq.) $\rho 1.3$ g/cm ³ ϕ Água e em alguns solventes orgânicos, acetonitrilo, clorofórmio.
 <p>Goma Xantano</p>	Natural Solúvel em água Aniônico	$M_w 2 \times 10^6$ $\eta 1,200 - 1,600$ cps a 25°C (0.5% sol. aq.) ϕ Solúvel em água quente ou fria pH 6.0-8.0
 <p>Pemulen TR2</p>	Sintético Insolúvel em água Aniônico	pH 4-9 η baixa

Polímero	Classificação	Características Físico-Químicas
 Carboximetilcelulose de sódio	Natural Solúvel em água Aniônico	$M_w 9 \times 10^4 - 7 \times 10^5$ $\eta 1200$ cps em 1.0% de sol. ϕ Água $\rho 0.78$ g/cm ³ $pH 6.5 - 8.5$
 Anidrido Maleico (Gantrez AN-119)	Sintético Insolúvel em água	$M_w 200\ 000$ $\eta 15$ mPa.S $\rho 0.34$ g/cm ³ $pH 2.5 - 3.0$

η = Viscosidade; ρ = Densidade; ϕ = Solvente solúvel; M_w = Peso molecular; pH determinado numa solução aquosa (sol. aq.) a 1.0 (Artur, 2000).

4.4. DETERMINAÇÃO DA MUCOADESÃO

Partiu-se de uma amostra inicial de sete polímeros previamente caracterizados. Cada polímero bioadesivo foi comprimido de forma a obter um comprimido ($n=10$), para tal recorreu-se à utilização de uma prensa hidráulica (Specra Press, Automatic Press, UK), tendo sido aplicada uma força equivalente a 1 tonelada durante 30 segundos. Os comprimidos tinham um peso final de 200mg e um diâmetro de 10mm.

Posteriormente, quantificou-se a bioadesão dos comprimidos previamente preparados, para tal foi utilizado um tensiómetro (TA.XTplus texture analyser) com uma sonda P/10. As condições utilizadas para realizar este ensaio foram: $F = 1$ N (força de contacto), $t = 60$ s (tempo de contacto) e $v = 0.1$ mm/s (velocidade teste). O meio de hidratação utilizado foi saliva artificial pH=7 ("Richardson, Dettmar, Hampson e Melia", 2004), com o objectivo de simular o ambiente aquoso que reveste a cavidade oral. O substrato biológico utilizado no estudo foi a mucosa bucal de suínos, a qual foi recolhida logo após a morte do animal e conservada em tampão fosfato salino (pH = 7.4) à $T = -30^\circ\text{C}$ até ao momento da sua utilização. Neste ensaio foram analisados os seguintes parâmetros: trabalho bioadesivo (W_a) e força bioadesiva (F_a).

De seguida foram seleccionados os dois polímeros que apresentaram as melhores características bioadesivas e o polímero com o grau de intumescência (swelling) mais elevado. Foram feitas misturas entre estes polímeros, as quais foram submetidas a compressão de forma a obtermos comprimidos com o mesmo peso (200mg). Os comprimidos obtidos foram então sujeitos ao ensaio de bioadesão.

4.4.1. RESULTADOS

Na tabela 3 estão indicados o peso e a espessura média dos comprimidos para cada polímero bioadesivo. Na tabela encontram-se também indicados os parâmetros bioadesivos previamente referidos.

Tabela 3 - Peso, espessura, força e trabalho bioadesivo determinados para os comprimidos contendo cada um dos polímeros bioadesivos que integraram o estudo. Os dois primeiros valores resultam da média de 10 valores (n=10), os dois últimos valores resultam da média de 6 valores (n=6).

Polímero	Massa (g)	Espessura (mm)	Wa (J)	Fa (N)
Pemulen TR2	0,2000±0.0003	2.286 ± 0.026	2.067 ± 0.261	1.365 ± 0.039
Carbopol 71G	0.2002±0.0005	2.211±0.033	1.464±0.292	1.414±0.222
Policarbofil AA1	0.1998±0.0003	2.213 ± 0.028	1.681±0.459	1.606 ± 0.640
Anidrido Maleico	0.1999±0.0002	2.067 ± 0.689	0.041±0.016	0.059 ± 0.014
Goma Xantano	0.1999±0.0011	2.471 ± 0.011	0.316 ± 0.423	0.151 ± 0.019
CMC Na	0.1999 ± 0.0002	2.058 ± 0.019	0.244 ± 0.096	0.230 ± 0.119
Poliox N80	0.1997±0.0002	2.191 ± 0.009	0.088 ± 0.010	0.409 ± 0.074

Mediante observação da tabela é possível verificar que os comprimidos que apresentaram um melhor desempenho bioadesivo foram aqueles que possuíam na sua composição os seguintes polímeros bioadesivos: Pemulen TR2 (Wa = 2.1 J e Fa = 1.4 N) e o Policarbofil AA1 (Wa = 1.7 J e Fa = 1.6 N).

Posteriormente, foram realizadas misturas contendo partes iguais dos polímeros que apresentaram melhor desempenho bioadesivo. Para realizar tais misturas foi também seleccionado o polímero que apresentou melhor perfil de swelling (ver secção 4.5). Assim procedeu-se às seguintes misturas de polímeros:

- 50% Pemulen TR2 + 50% Policarbofil AA1
- 50% Pemulen TR2 + 50% Carboximetilcelulose de sódio (CMC Na)

Na tabela 4 estão indicados o trabalho e a força bioadesiva, bem como o peso e espessura dos comprimidos contendo as duas misturas de polímeros.

Tabela 4 - Peso, espessura, força e trabalho bioadesivo determinados para os comprimidos contendo as misturas de polímeros que integraram o estudo. Os dois primeiros valores resultam da média de 10 valores (n=10), os dois últimos valores resultam da média de 6 valores (n=6).

Polímero	Massa (g)	Espessura (mm)	Wa (J)	Fa (N)
Pemulen TR2 + Policarbofil AA1	0.1999±0.0002	2.35 ± 0.02	0.718 ± 0.039	1.137 ± 0.292
Pemulen TR2 + CMC Na	0.2000±0.0002	2.03 ± 0.02	0.244 ± 0.019	0.426 ± 0.201

Mediante observação da tabela é possível verificar que em termos de peso e espessura foram mantidas as mesmas condições relativamente ao ensaio anterior. Além disso, é ainda observável que o trabalho e a força bioadesiva produzidos pelos comprimidos contendo a mistura de polímeros pemulen TR2 e policarbofil AA1 foi inferior relativamente aos comprimidos contendo separadamente cada um dos polímeros. Tal efeito deve-se, provavelmente, ao estabelecimento de interações, entre as quais, ligações de hidrogénio entre as cadeias de ambos os polímeros, deixando estes grupos funcionais de estar disponíveis para estabelecerem ligações com a membrana mucosa e conduzindo a um enfraquecimento da ligação bioadesiva. Relativamente aos comprimidos contendo a mistura de polímeros pemulen TR2 e CMC Na, verificou-se uma diminuição do trabalho e força bioadesiva desenvolvidos relativamente aos comprimidos de pemulen TR2. Quanto à CMC Na, os resultados obtidos na mistura foram superiores, na medida em que este polímero isoladamente já apresentava um fraco poder bioadesivo.

4.5. DETERMINAÇÃO DO SWELLING

Os ensaios de swelling foram realizados colocando os comprimidos em suportes previamente tarados. Estes foram posteriormente mergulhados em 50ml de saliva artificial a pH = 7 ("Richardson, Dettmar, Hampson e Melia", 2004) e a mantidos a temperatura constante $T = 37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. O ensaio teve a duração de quatro horas, durante as quais os comprimidos juntamente com os suportes foram retirados do banho em intervalos de tempo constantes, o excesso de água foi removido, procedendo-se finalmente à sua pesagem. No final do ensaio foi calculado o índice de swelling (IS):

$$IS = (P_f - P_i) / P_i \quad (1)$$

P_f = peso do comprimido molhado

P_i = peso do comprimido seco

De seguida foi realizado o mesmo ensaio com as misturas de polímeros avaliadas no ensaio de bioadesão.

4.5.1. RESULTADOS

Na figura 5 estão representados os índices de swelling para cada um dos polímeros.

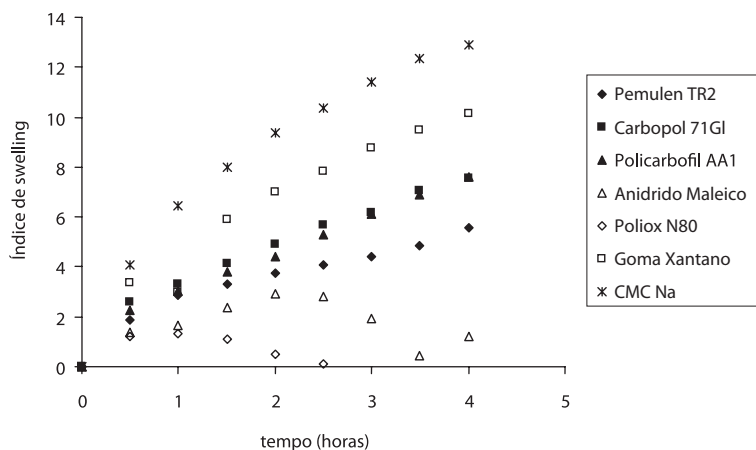


Figura 5 - Índice de swelling para cada um dos polímeros que integrou o estudo. Cada valor representa a média de 3 ensaios.

Por observação do gráfico é possível verificar que a CMC Na e a goma xantano foram os polímeros que apresentaram melhor perfil de intumescência. Tal facto, deve-se a que estes polímeros se caracterizam por possuírem uma elevada porosidade, estes poros facilitam a entrada e conseqüente movimento da água, conduzindo a um elevado swelling. O carbopol 71G, o policarbofil AA1 e o pemulen TR2 apresentam índices de swelling muito semelhan-

tes tais como os perfis de bioadesão, na medida em que estes 3 polímeros são derivados do ácido poliacrílico. Os valores de intumescência mais baixos foram observados para o poliox 80N e o anidrido maleico.

Na figura 6 encontra-se representado o índice de swelling para as misturas pemulen TR2 + policarbofil AA1 e pemulen TR2 + CMC Na, bem como o índice de swelling obtido para os polímeros separadamente.

Mediante análise do gráfico é possível verificar que o índice de swelling para a mistura pemulen TR2 + CMC Na foi superior relativamente ao índice de swelling obtido para a mistura pemulen TR2 + policarbofil AA1. Este resultado seria de esperar devido à presença da CMC Na na primeira mistura, a qual revelou possuir o índice de swelling mais elevado. Por outro lado, verificou-se também que o índice de swelling das misturas foi inferior relativamente ao índice de swelling encontrado para o policarbofil AA1 e para a CMC Na. Estes factos sugerem que, provavelmente, a mistura dos polímeros conduziu a uma redução da porosidade, sobretudo no caso da CMC Na. Por último foram retiradas algumas fotografias aos comprimidos após as 4 horas de swelling, as quais se encontram ilustradas na figura 7.

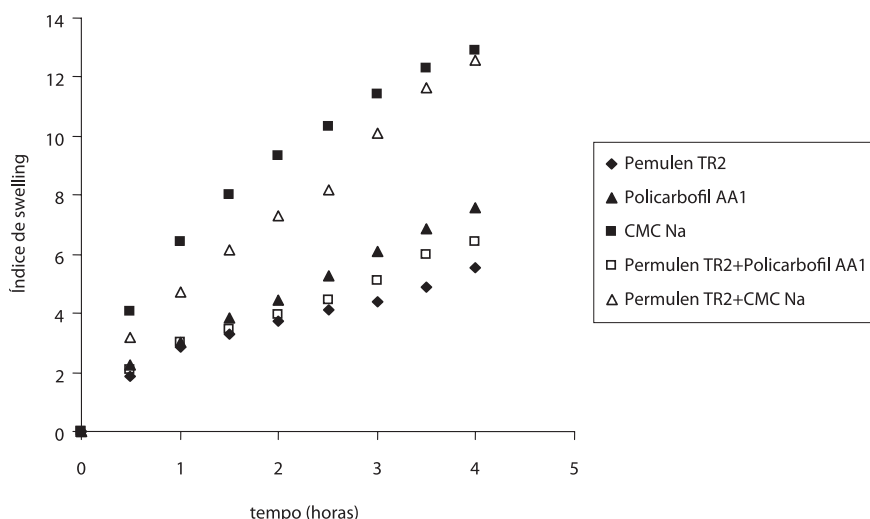


Figura 6 - Índice de swelling das misturas de polímeros previamente analisados. Cada valor representa a média de 3 ensaios.

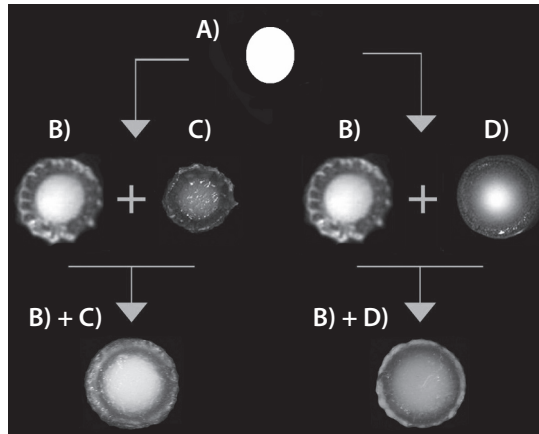


Figura 7 - Fotografias dos comprimidos após a realização do ensaio de swelling: A) comprimidos no $t=0$; B) pemulen TR2; C) polibarpofil AA1; D) CMC Na;

As fotografias mostram que os comprimidos contendo a mistura de polímeros, apresentam um aspecto intermédio ao dos comprimidos contendo apenas os polímeros separadamente. Além disso é bem visível um grau de intumescência superior para os comprimidos contendo CMC Na, quer isoladamente, quer na mistura.

5. APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS

Nos últimos anos têm sido desenvolvidas várias formas farmacêuticas mucoadesivas. As formas farmacêuticas mucoadesivas mais comumente utilizadas são os comprimidos e “patches”. (“Rossi, Sandi e Caramella”, 2005). Os comprimidos, podem apresentar várias estruturas consoante a forma de libertação do princípio activo, tal como ilustrado na Figura 8.

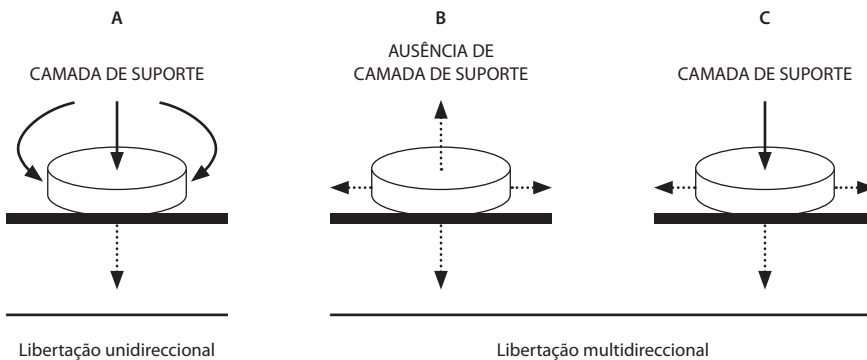


Figura 8 - Diferentes estruturas e formas farmacêuticas de libertação do fármaco de comprimidos mucoadesivos.

Podemos verificar, deste modo a existência de dois modos de libertação do princípio activo da forma farmacêutica mucoadesiva. Os comprimidos não revestidos (B) têm apenas na sua composição fármaco e o polímero bioadesivo, podendo assim promover a libertação do princípio activo em todas as direcções. Os comprimidos revestidos (A, C) tem para além da composição base, um revestimento, vulgarmente constituído por um polímero insolúvel ou fracamente solúvel em água. Este, pode cobrir todo o comprimido à excepção da face que contacta com a mucosa (A) promovendo uma libertação do fármaco apenas na direcção da mucosa, bem como revestir apenas uma das faces (C), deste modo existe libertação em várias direcções mas numa extensão menor do que a verificada nos comprimidos não revestidos.

CONCLUSÃO

A elaboração deste trabalho permitiu-nos concluir que a mucoadesão constitui uma estratégia para recorrer à utilização de vias de administração alternativas à via oral. Até à actualidade a via oral é a via de administração mais vulgarmente utilizada, no entanto, esta apresenta alguns inconvenientes, nomeadamente, a forte metabolização hepática a que os fármacos são submetidos quando administrados oralmente e ainda a forte acidez gástrica de que são alvo durante a sua passagem no estômago até ao intestino delgado, local onde sofrem absorção. Como consequência destes inconvenientes verifica-se com alguma frequência uma baixa biodisponibilidade dos fármacos administrados oralmente, a qual se traduz num fraco efeito terapêutico. Assim sendo, recorrendo à utilização de polímeros bioadesivos, alguns dos quais foram testados no decurso deste trabalho, torna-se possível construir uma matriz ou reservatório mucoadesivo. Este tem como objectivo incorporar o fármaco alvo. Após aplicação da matriz mucoadesiva na mucosa alvo (nasal, bucal, pulmonar, sublingual), ocorre um contacto íntimo entre as duas faces, o qual conduz à formação de uma ligação mucoadesiva e consequente passagem e absorção do fármaco incorporado na matriz através da membrana da mucosa alvo.

Na escolha dos polímeros para obtenção da matriz bioadesiva é necessário ter em conta alguns aspectos fundamentais, nomeadamente, a utilização de um polímero com fortes propriedades mucoadesivas pode, após aplicação na mucosa, desenvolver uma forte ligação mucoadesiva, a qual se traduz em irritações e até lesões na mucosa alvo. De forma a evitar que tal aconteça devem ser preparados reservatórios que contenham uma mistura de polímeros com características bioadesivas de diferentes intensidades. Por outro lado, a matriz deve sempre incorporar um polímero com elevada porosidade, essencialmente por dois aspectos. Primeiro, de forma a facilitar a dissolução da matriz e consequente absorção do fármaco. Segundo, a presença de poros na matriz, facilita a entrada de água, fundamental para o desenvolvimento da ligação mucoadesiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHUJA A., Khar R., Ali J. (1997) Mucoadhesive Drug Delivery Systems. In: Drug Development and Industry Pharmacy, 23, pp. 489 - 515.
- ARTHUR H., (2000) HANDBOOK of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition, London: Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association.
- CHICKERING III D.E., Mathiowitz E. (1999) *Definitions, Mechanisms, and Theories of Bioadhesion*. In: Mathiowitz, E.; Chickering III, D. E. Lehr, C. M. (Ed.), *Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches and Development*, Marcel Dekker, New York, 98, pp. 1 - 24.
- DERJAGUIN D.V., Topoov Y.P., Muller V.M., Aleinikova I.N. (1997) On the relationship between the molecular component of the adhesion of elastic particles to a solid surface. In: *Journal of Colloid Interface Science*, 59, pp. 398 - 419.
- DUCHÊNE D., Touchard F., Peppas N. A. (1988) Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration. In: *Drug Development of Industry Pharmacy*, 14, pp. 283 - 318.
- FIGUEIRAS A., Carvalho R., Veiga F. (2007) Sistemas mucoadesivos de administração de fármacos na cavidade oral: Mecanismo de mucoadesão e polímeros mucoadesivos. In: *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde* (artigo aceite para publicação).
- GU J.M., Robinson J.R. (1988) Leung S.H.S. Binding of acrylic polymers to mucin/epithelial surfaces: structure property relationships. In: *Critical Review Therapeutic Drug Carrier Systems*, 5, pp. 93- 108.
- HUANG Y., Leobandung W., Foss A., Peppas, N. A. (2000) Molecular aspects of muco- and bioadhesion: Tethered structures and site-specific surfaces. In: *Journal of Controlled Release*, 65, pp. 63 - 71.
- KAELBLE D.H., Moacanin J. (1977) A surface energy analysis of bioadhesion. In: *Polymer*, 18, pp. 475 - 482.
- KAMATH K.R., Park K. (1994) *Mucosal adhesive preparation*. In: S. Swarbrick and J. C. Boylan (Ed.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker, New York, pp. 133.
- KINLOCH A.J. (1980) Review: The science of adhesion. Part I. Surface and interfacial aspects. In: *Journal of Mater Science*, 15, pp. 2141 - 2166.
- LEE J., Park J., Robinson J. (2000) Bioadhesive - Based Dosage Forms: The Next Generation. In: *Journal of Pharmaceutical Science*, 89, pp. 850 - 863.
- LEUNG S., Robinson J. (1990) Polymer structure features contributing to mucoadhesion. II. In: *Journal of Controlled Release*, 12, pp. 187 - 194.
- LONGER M.A., Robinson J. R. (1986) Fundamental aspects of bioadhesion. In: *Pharmaceutical International*, 7, pp. 114- 117.
- MORTAZAVI S. (1995) An in vitro assessment of mucus/mucoadhesive interactions. In: *International Journal of Pharmaceutics*, 124, pp. 173 - 182.
- NAFFEE N., Ismail A., Boraie N., Mortada I. (2004) Mucoadhesive Delivery Systems. I. Evaluation of Mucoadhesive Polymers for Buccal Tablet Formulation. In: *Drug Development and Industry Pharmacy*, 30, pp. 985 - 993.
- NOVEON: **Pharmaceutical ingredients and pharmaceutical personal care**. Disponível em: http://www.pharma.noveon.com/products/Pemulen_tr2_nf.asp, [consultado 03/03/2007].
- PEMULEN Tr1 et Tr2. Disponível em: http://www.addiactive.com/Portals/0/pdf/catalogue/PemulenTR1_TR2.pdf, [consultado 05/03/2007]
- PRODUCTS AND PROPERTIES - GANTREZ®AN. Disponível em: <http://www.ispcorp.com/products/oralcare/content/brochure/oral/prod.html>, [consultado 05/03/2007]
- RATHBONE M. J., Drummond B.K., Tucker I.G. (1994) The oral cavity as a site for systemic drug delivery. In: *Advanced Drug Delivery Review*, 13, pp. 1 - 22.

- RICHARDSON J.C., Dettmar P.W., Hampson F.C., Melia C.D.** (2004) Oseophageal bioadhesion of sodium alginate suspensions: particle swelling and mucosal retention. In: *European Journal of Pharmaceutical Science*, 23, pp. 49-56.
- ROBINSON J.R.** (1990) *Rationale of Bioadhesion/ Mucoadhesion*. In: Robert Gurny and Hans E. Junginger (Ed.), *Bioadhesion-Possibilities and Future Trends*, Wissenschaftliche, Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, pp.13 – 28.
- ROSSI S., Sandi G., Caramella C.M.** (2005) Buccal Drug Delivery; A challenge already won?. In: *Drug Discovery Today: Technologies*, 2005, 2, pp.59-65
- SALAMAT-MILER N., Chittchang M., Johnston T.P.** (2005) The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. In: *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, pp.1666 – 1691.
- SIMOVIC S., Tamburic S., Milic-Askrabic J., Rajic D.** (1999) An investigation into interactions between polyacrylic polymers and non-ionic surfactant: an emulsion preformulation study. In: *International Journal of Pharmaceutics*, 184, 2, pp. 207 - 217.
- SMART J.D.** (2005) The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. In: *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, pp. 1556 – 1568.
- SMART J.** Mechanistic understanding of mucoadhesive principals for polymeric materials. School of Pharmacy and Biomolecular Sciences University of Brighton. Disponivel em: <http://www.healthlinks-events-bpc.co.uk/11.45%20J%20Smart%20mucoadhesion%20talk%20for%20BPC%20final.pdf>, [consultado em 10/03/2007]
- VOYUTSKII S.S.** (1963) Autoadhesion and Adhesion of High Polymers, In: John Wiley and Sons/Interscience (Ed.), New York.
- WOODLEY J.** (2001) Bioadhesion. New Possibilities for Drug Administration? In: *Clinical Pharmacokinetic*, 40, pp. 77 – 84.
- YONG C., Jung J., Rhee J., Kim C., Choi H.** (2001) Physicochemical Characterization and Evaluation of Buccal Adhesive Tablets containing Omeprazole. In: *Drug Development and Industry Pharmacy*, 27, pp. 447 – 455.