

## OTIMIZAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE DIDANOSINA EM MICROESFERAS DE QUITOSANA

C. F. da SILVA<sup>1</sup>, P. SEVERINO<sup>2</sup>, F. MARTINS<sup>2</sup>, M.  
H. A. SANTANA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> DCET, Universidade Federal de São Paulo,  
Diadema, SP, Brasil. e-mail: cfsilva@unifesp.br

<sup>2</sup> FEQ, Universidade Estadual de Campinas,  
Campinas, SP, Brasil. e-mail: lena@feq.unicamp.br

A didanosina (ddl) é um importante fármaco utilizado na terapia da AIDS, sendo administrada na forma de comprimidos tamponados a fim de prevenir a desacetilação da ddl quando exposta ao pH ácido do estômago. O uso contínuo de tampão provoca efeitos colaterais como diarreia e problemas renais, além de aumentar consideravelmente o tamanho do comprimido dificultando a deglutição do paciente. Para contornar estas desvantagens, a indústria farmacêutica, 2001, lançou a formulação em grânulos gastrorresistentes (Videx<sup>®</sup>EC).

A incorporação da ddl em microesferas de quitosana é uma das formas de contornar a degradação da ddl durante a passagem pelo estômago, por isso o objetivo deste trabalho foi otimizar a incorporação da ddl em microesferas de quitosana a partir dos resultados obtidos de um planejamento fatorial previamente realizado por Silva<sup>1</sup>. As microesferas foram preparadas por gelificação iônica na qual uma solução aquosa de ddl (39mg/mL), TPP e Mg(OH)<sub>2</sub> é adicionada a uma solução de quitosana sob agitação mecânica. Em seguida, as partículas foram centrifugadas e liofilizadas.

Com os resultados do planejamento pode-se calcular a eficiência de incorporação (EF), o carregamento de ddl (CG), o grau de intumescimento (GI), conforme as equações 1, 2 e 3.

$$EF = \left[ \frac{\text{Massa de ddl Encapsulada}}{\text{Massa de ddl utilizada}} \right] \times 100 \quad (1)$$

$$CG = \left[ \frac{\text{Massa de ddl Encapsulada}}{\text{Massa de Quitosana}} \right] \times 100 \quad (2)$$

$$GI = \left( \frac{M_{\text{água}}}{M_{\text{partículas}}} \right) \times 100 \quad (3)$$

Sendo, M<sub>água</sub> a quantidade em massa de água adicionada a microesferas e M<sub>partícula</sub> a massa de microesferas adicionada de água até a saturação.

Ensaios cinéticos de liberação do fármaco foram realizados em suco gástrico simulado e determinou-se a constante *k*, que representa a

razão entre a difusividade (*Dif*) do fármaco e quadrado do raio (*R*) das partículas

Os resultados (Tabela 1) que a EF, o CG e GI são reduzidos com o aumento da concentração de TPP.

**Tabela 1.** Efeito do TPP na EF, GI, CG e *k*.

TPP	EF (%)	CG*	GI (%)	<i>k</i> (h <sup>-1</sup> )
10 %	36,47	1433	465	2,72 x 10 <sup>-3</sup>
20 %	31,89	1253	481	8,96 x 10 <sup>-3</sup>
50 %	23,99	943	438	7,04 x 10 <sup>-3</sup>

\*(mg de ddl/g de quitosana)

Com relação à razão *k*, considerando que as partículas possuem raios semelhantes, a menor difusividade foi observada para a quantidade de TPP igual a 10 %, desta forma utilizou-se esta condição de preparo das microesferas para a etapa seguinte do trabalho.

A fim de aprimorar o processo de agitação, acrescentou-se 3 chicanas com largura de 0,6 cm na parede, mantendo-se as mesmas proporções geométricas anteriores, e impelidor do tipo pá dentada com diâmetro de 3,3 cm, com isso a frequência foi ser reduzida para 2.000 rpm. As modificações foram realizadas com o intuito de maximizar a transferência de potência para o fluido, minimizar a rotação sólida do fluido no tanque, evitar a formação de vórtex e a entrada de ar no sistema [2].

**Tabela 2.** Resultados após modificações do sistema de agitação.

Ensaio	A	B
Chicanas	NÃO	SIM
Diâm. do Impelidor (cm)	2,0	3,3
Rotação (rpm)	4.500	2.000
EF (%)	35,6	48,9
CG (mg ddl/g quitosana)	1398	1884
GI (%)	465	512

Observa-se pela Tabela 2, que as modificações no sistema de agitação promoveram aumento significativo em todos os parâmetros estudados. Adicionalmente, a redução da rotação promoveu uma redução no consumo energético do processo de preparação.

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a FAPESP e a Labogen S.A. Química Fina e Biotecnologia.

### REFERÊNCIAS

1. Silva, C. F. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 2006.
2. Doran, P. M. Bioprocess Engineering Principles. Ed. Academic Press. p.150, 1997.