

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Maísa Angélica Silva Fernandes

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS
MUCOADESIVOS PARA TRATAMENTO DE *HELICOBACTER PYLORI***

Belo Horizonte
2023

Maísa Angélica Silva Fernandes

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS
MUCOADESIVOS PARA TRATAMENTO DE *HELICOBACTER PYLORI***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para à obtenção do título de Mestra em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. André Augusto Gomes Faraco

Belo Horizonte

2023

F363d Fernandes, Maísa Angélica Silva.
Desenvolvimento e caracterização de comprimidos mucoadesivos para tratamento de *Helicobacter pylori* [recurso eletrônico] / Maísa Angélica Silva Fernandes. – 2023.
1 recurso eletrônico (110 f. : il.) : pdf

Orientador: André Augusto Gomes Faraco.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências de Farmacêuticas.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. *Helicobacter pylori* – Teses. 2. Polímero – Teses. 3. Comprimidos – Teses. 4. Quitosana – Teses. I. Faraco, André Augusto Gomes. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 615.4



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

*“DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPRIMIDOS MUCOADESIVOS PARA TRATAMENTO DE
HELICOBACTER PYLORI”*

MAÍSA ANGÉLICA SILVA FERNANDES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, como requisito para obtenção do grau de Mestra em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de concentração CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS.

Comissão:

Dra. Aina Liz Alves Cesar
Centro Universitário Una

Prof. Dr. José Eduardo Gonçalves
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Prof. Dr. André Augusto Gomes Faraco -Orientador
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 22 de setembro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Andre Augusto Gomes Faraco, Professor do Magistério Superior**, em 22/09/2023, às 11:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aina Liz Alves Cesar, Usuária Externa**, em 22/09/2023, às 11:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jose Eduardo Goncalves, Professor do Magistério Superior**, em 22/09/2023, às 11:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2624845** e o código CRC **35914977**.

Referência: Processo nº 23072.256204/2023-50

SEI nº 2624845

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à Deus, pela vida e saúde. Por colocar em meu caminho mestres, amigos e seres humanos especiais e me ensinar a aprender com eles.

Ao meu orientador, Prof. Dr. André Augusto Gomes Faraco, por ter me dado a oportunidade de fazer parte da sua equipe. Pela confiança, ensinamentos, disponibilidade e compreensão.

Aos meus pais, Maria e Maurílio, por acreditarem nos meus sonhos. Pelo amor incondicional e por serem meu porto seguro.

A toda minha família, em especial aos meus irmãos Marília e Marcos, pelo apoio em todos os momentos e às minhas sobrinhas pela alegria e carinho.

À aluna de iniciação científica Lídia, por ter sido um braço direito em toda execução do trabalho. Pelo cuidado, disponibilidade e imensa ajuda.

Aos amigos da Globo Pharma, em especial ao setor de DF, pela colaboração, convivência e bons momentos.

Às minhas irmãs de alma, Liege e Bárbara, por me incentivarem e me ajudarem desde o início. Pelo amor de sempre e por compartilharem a vida comigo.

À minha prima e amiga Jaqueline, por aumentar a minha média na vida. Por toda ajuda e momentos compartilhados.

A todos meus amigos, em especial a Ana Carolina, por ter trazido mais alegria na minha caminhada. Pelo auxílio, risadas e amizade.

Ao professor José Eduardo e aos técnicos em educação Naialy e Mateus, do CEDAFAR pela ajuda na aquisição dos espectros no IV.

RESUMO

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria que pode causar inflamações, sendo associada a problemas gastrintestinais, como o câncer. O tratamento normalmente se baseia na associação de antibióticos, porém, a dificuldade de disponibilização do fármaco no local de ação, dentre outros motivos, têm tornado o tratamento cada vez mais difícil. O desenvolvimento de sistemas adesivos é uma das terapias utilizadas neste tratamento. Diante desse contexto, foram desenvolvidos comprimidos contendo claritromicina com diferentes concentrações dos polímeros mucoadesivos quitosana e álcool polivinílico. Os granulados foram caracterizados por meio de métodos farmacopeicos e apresentaram propriedades de fluxo e compactabilidade adequadas para a fabricação de comprimidos. Os comprimidos produzidos foram caracterizados por testes farmacopeicos de determinação de peso, dureza, friabilidade, uniformidade de dose unitária e doseamento demonstrando como resultados, baixa variabilidade, aspecto adequado, resistência e uniformidade de dose em acordo com padrões farmacopeicos. Os comprimidos foram também caracterizados por meio das técnicas de microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, difração de raio-X e calorimetria exploratória diferencial e os resultados demonstraram que o insumo farmacêutico ativo (IFA) e os excipientes da formulação não apresentaram indícios de incompatibilidade, além disso o processo de fabricação não alterou a cristalinidade da claritromicina. Adicionalmente, foi avaliado o perfil de dissolução e o modelo de liberação da claritromicina utilizando-se modelos matemáticos e observou-se que a formulação com maior concentração de quitosana apresentou mecanismo de liberação predominantemente por difusão, sendo que os demais comprimidos têm sua liberação proporcional a redução do seu tamanho. Por fim, os comprimidos foram avaliados em relação as propriedades mucoadesivas apresentando interações associativas demonstrando potencial efetividade mucoaderente. Estes resultados permitiram concluir que os comprimidos foram desenvolvidos e caracterizados de forma efetiva e apresentam potencial de escalabilidade para o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da *Helicobacter pylori*.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*, polímero, comprimido, mucoadesivo.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a bacteria that can cause inflammation and is associated with gastrointestinal problems, including cancer. Treatment is usually based on the association of antibiotics, however, the difficulty in making the drug available at the site of action, among other reasons, has made treatment increasingly difficult. The development of adhesive systems is one of the therapies used in this treatment. Given this context, tablets containing clarithromycin with different concentrations of mucoadhesive polymers chitosan and polyvinyl alcohol were developed. The granules were characterized by means of pharmacopeic methods and showed adequate flow and compactability properties for the manufacture of tablets. The produced tablets were characterized by pharmacopoeic tests to determine weight, hardness, friability, uniformity of unit dose and dosage, demonstrating as results, low variability, adequate appearance, resistance and uniformity of dose in accordance with pharmacopoeial standards. The tablets were also characterized using scanning electron microscopy, infrared absorption spectroscopy, X-ray diffraction and differential scanning calorimetry techniques and the results showed that the API and the excipients in the formulation did not show signs of incompatibility, furthermore, the manufacturing process did not change the crystallinity of clarithromycin. Additionally, the dissolution profile and the release model of clarithromycin were evaluated using mathematical models and it was observed that the formulation with the highest concentration of chitosan presented a release mechanism predominantly by diffusion, and the other pills have their release proportional to reduction of its size. Finally, the tablets were evaluated for mucoadhesive properties showing associative interactions demonstrating potential mucoadhesive effectiveness. These results allowed us to conclude that the tablets were developed and characterized effectively and have potential for scalability for the development of drugs for the treatment of *Helicobacter pylori*.

Keywords: *Helicobacter pylori*, polymer, tablet, mucoadhesive.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura da <i>Helicobacter pylori</i>	16
Figura 2 – Ilustração esquemática da anatomia do estômago.....	18
Figura 3 – Composição e interação de glicoproteínas no interior do muco	20
Figura 4 – Ilustração do sistema expansível.....	22
Figura 5 – Ilustração do sistema flutuante	23
Figura 6 – Ilustração do sistema superporoso.....	24
Figura 7 – Ilustração do sistema magnético	24
Figura 8 – Ilustração do sistema mucoadesivos.....	25
Figura 9 – Reação de obtenção da quitosana a partir da quitina.....	29
Figura 10 – Protonação e desprotonação do quitosana em diferentes pHs	29
Figura 11 – Fórmula estrutural do álcool polivinílico.....	30
Figura 12 – Fórmula estrutural da claritromicina.....	32
Figura 13 – Comprimidos mucoadesivos de claritromicina das formulações 1, 2 e 3, respectivamente	49
Figura 14 – Micrografias eletrônicas de varredura dos comprimidos da Formulação 1 (a), Formulação 2 (b) e Formulação 3 (c)	58
Figura 15 – Espectros de absorção da região do infravermelho de (a) claritromicina, (b) quitosana, (c) álcool polivinílico, (d) F1, (e) F2 e (f) F3	59
Figura 16 - Espectro da mistura física entre os componentes da fórmula	60
Figura 17 - Espectros dos granulados das fórmulas 1, 2 e 3, respectivamente, após o processo de umectação e secagem em comparação com os dados dos ingredientes puros e mistura física.....	62
Figura 18 - Espectros sobrepostos dos granulados (a) e dos comprimidos (b) das fórmulas 1, 2 e 3, respectivamente.....	64
Figura 19 – Termogramas de absorção da região do infravermelho de (a) claritromicina, (b) quitosana, (c) álcool polivinílico, (d) F1, (e) F2 e (f) F3	66
Figura 20 – Difractogramas da (a) claritromicina, (b) quitosana, (c) álcool polivinílico(d) F1, (e) F2 e (f) F3	70
Figura 21 – Cromatogramas do padrão de (a) claritromicina e (b) diluente.....	72
Figura 22 – Cromatogramas das soluções amostras (a) F1; (b) F2 e (c) F3) ..	73
Figura 23 – Cromatograma do padrão de claritromicina.....	76

Figura 24 – Sobreposição dos cromatogramas do padrão (azul), amostra (verde) e meio de dissolução (vermelho).....	76
Figura 25 – Alterações observadas nos sistemas hidrofílicos que intumescem e sofrem erosão: 1) matriz no estado seco; 2) início da hidratação e intumescimento; 3) e 4) aumento da hidratação e intumescimento com redução do núcleo devido a erosão das cadeias poliméricas; 5) aumento da erosão das cadeias poliméricas; 6) separação das cadeias poliméricas e liberação do fármaco restante	78
Figura 26 – Perfil de dissolução dos comprimidos mucoadesivos desenvolvidos.....	79
Figura 27 - Comprimidos com formação de camada de gel (seta vermelha) após início do processo de desintegração para as formulações 1, 2 e 3, respectivamente	80
Figura 28 – Representação esquemática dos tipos de interação que podem ocorrer em misturas diluídas de proteínas e polissacarídeos	89
Figura 29 – Resultados de viscosidade das Formulação 1.....	90
Figura 30 – Resultados de viscosidade das Formulação 2	90
Figura 31 – Resultados de viscosidade das Formulação 3.....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Formulações qualitativas e quantitativas dos comprimidos mucoadesivos	36
Tabela 2 – Resultados encontrados para densidade aparente e compactada dos granulados desenvolvidos (Formulações 1, 2 e 3)	50
Tabela 3 – Resultados encontrados para o índice de Carr dos granulados desenvolvidos (Formulações 1, 2 e 3).....	51
Tabela 4 – Resultados encontrados para o fator de Hausner dos granulados desenvolvidos (Formulações 1, 2 e 3).....	52
Tabela 5 – Resultados encontrados para o ângulo de repouso dos granulados desenvolvidos (Formulações 1, 2, e 3).....	53
Tabela 6 – Resultados encontrados para determinação de peso para os comprimidos desenvolvidos (Formulações 1, 2 e 3).....	54
Tabela 7 – Resultados encontrados de dureza, espessura e diâmetro para os comprimidos desenvolvidos (Formulações 1, 2 e 3).....	56
Tabela 8 – Resultados encontrados de friabilidade para os comprimidos mucoadesivos desenvolvidos (Formulações 1, 2 e 3)	57
Tabela 9 – Resultado de doseamento dos comprimidos desenvolvidos.....	74
Tabela 10 - Resultados de uniformidade de doses unitárias dos comprimidos mucoadesivos desenvolvidos.....	74
Tabela 11 – Modelos de dissolução aplicados.....	81
Tabela 12 – Constantes estimadas (k) e coeficientes de determinação (R^2) dos modelos das formulações desenvolvidas	83
Tabela 13 - Resultados encontrados do componente de bioadesão (nb) e força de bioadesão (F) da Formulação 1.....	85
Tabela 14 - Resultados encontrados do componente de bioadesão (nb) e força de bioadesão (F) da Formulação 2.....	86
Tabela 15 - Resultados encontrados do componente de bioadesão (nb) e força de bioadesão (F) da Formulação 3.....	87

LISTA DE SIGLAS

CMM	Complexo mioelétrico migratório
TGI	Trato gastrointestinal
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
PVA	Álcool polivinílico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
UV	Ultravioleta
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
DRX	Difração de raio-X
N	Newtons
ATR-FTIR	Espectrometria de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier e reflectância total atenuada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 Contextualização do problema	15
2.2 <i>Helicobacter pylori</i>	16
2.3 Anatomia e fisiologia do trato gastrointestinal	18
2.3.1 Muco	19
2.4 Sistemas gastroretentivos	20
2.4.1 Sistemas expansíveis	21
2.4.2 Sistemas flutuantes	22
2.4.3 Sistemas de alta densidade	23
2.4.4 Hidrogéis superporosos	23
2.4.5 Sistemas magnéticos	24
2.4.6 Sistemas mucoadesivos	25
2.5 Comprimidos mucoadesivos	27
2.5.1 Quitosana	28
2.5.2 Álcool polivinílico	30
2.5.3 Claritromicina	31
3 JUSTIFICATIVA	33
4 OBJETIVOS	33
4.1 Objetivo geral	33
4.2 Objetivos específicos	33
5 MATERIAIS E MÉTODOS	34
5.1 Materiais	34
5.2 Métodos	34
5.2.1 Produção dos comprimidos mucoadesivos de claritromicina	34
5.2.2 Processo de fabricação dos comprimidos mucoadesivos contendo fármaco	37
5.2.3 Processo de fabricação dos comprimidos mucoadesivos sem fármaco	37
5.3 Caracterização dos granulados	38
5.3.1 Densidade aparente e compactada	38
5.3.2 Índice de Carr	39
5.3.3 Fator de Hausner	39
5.3.4 Ângulo de repouso	39
5.4 Caracterização dos comprimidos mucoadesivos	40

5.4.1 Determinação de peso SUMÁRIO	40
5.4.2 Determinação de dureza, espessura e diâmetro	41
5.4.3 Friabilidade.....	42
5.4.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	42
5.4.5 Espectrometria de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier e reflectância total atenuada (ATR-FTIR).....	43
5.4.6 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	43
5.4.7 Difração de raio-X (DRX).....	44
5.4.8 Doseamento	44
5.4.9 Uniformidade de doses unitárias	46
5.4.10 Perfil de liberação <i>in vitro</i>	47
5.4.11 Estudo de mucoadesão <i>in vitro</i>	48
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
6.1 Caracterização dos granulados.....	50
6.1.1 Densidade aparente e compactada.....	50
6.1.2 Índice de Carr.....	51
6.1.3 Fator de Hausner.....	52
6.2 Caracterização dos comprimidos	54
6.2.1 Determinação de peso	54
6.2.2 Determinação de dureza, espessura e diâmetro	55
6.2.3 Friabilidade.....	57
6.2.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	57
6.2.5 Espectrometria de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier e reflectância total atenuada	58
6.2.6 Calorimetria exploratória diferencial	65
6.2.7 Difração de raio-X (DRX).....	69
6.2.8 Doseamento	71
6.2.9 Uniformidade de doses unitárias	74
6.2.10 Perfil de dissolução <i>in vitro</i>	75
6.2.9 Estudo de mucoadesão <i>in vitro</i>	84
7 CONCLUSÕES	92
8 REFERÊNCIAS.....	93

1 INTRODUÇÃO

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria em espiral, Gram-negativa e microaerofílica que coloniza a mucosa gástrica, podendo causar inflamações na região. Várias complicações gastrointestinais podem estar associadas a essa bactéria, como por exemplo, gastrite crônica, úlcera gástrica e duodenal e também o câncer gástrico (NELSON *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2021).

Aproximadamente 50% da população mundial é infectada pela bactéria, sendo que a maior prevalência de indivíduos infectados está presente em países em desenvolvimento, como a África e América Latina (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2021).

O tratamento para erradicação da *H. pylori* é extremamente difícil, visto que a monoterapia, na maioria das vezes, não é eficaz. As terapias mais utilizadas se baseiam na associação de dois ou mais antibióticos com um inibidor de prótons e/ou um composto de bismuto, como por exemplo o salicilato de bismuto. Os antibióticos normalmente utilizados são amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina, levofloxacino e rifambutina, porém essa utilização extensiva está causando uma rápida resistência da bactéria e causando declínio das terapias (ROSA; DE MORAES, 2022; ZHAO *et al.*, 2014)

Portanto, estratégias para minimizar a resistência ao antimicrobiano e a uma melhor disponibilização do fármaco no local de ação devem ser cada vez mais estudadas para o tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* (TAY *et al.*, 2021; ALAM *et al.*, 2016). Uma das formas de fornecer altas concentrações do fármaco na mucosa gástrica, potencializando o seu efeito na terapia contra a bactéria é permitir a adesão do medicamento na camada de muco do estômago fazendo com que haja a difusão da droga a partir do lúmen gástrico de forma que ela entre em contato mais efetivo com a *Helicobacter pylori*. (ALAM *et al.*, 2016)

Sendo assim, o desenvolvimento de sistemas adesivos poliméricos têm sido utilizados, pois possibilitam que o fármaco permaneça por mais tempo no local desejado. É possível encontrar na literatura relatos da utilização de micro e nanopartículas, como sistema de liberação visando aumentar o tempo de residência do fármaco no estômago e que possuem características mucoadesivas. Estas estratégias ainda não conduzem a um produto comercialmente disponível, provavelmente por falta de escalabilidade e reprodutibilidade. Por outro lado, preparações farmacêuticas na forma de comprimidos possuem essas características e podem ser interessantes se elas contiverem excipientes que promovam um maior tempo de residência do fármaco no local de aplicação e assim, melhore sua disponibilidade. Um dos polímeros que tem sido largamente utilizado na literatura para os mais diferentes tipos de sistemas de liberação é o quitosana, um polissacarídeo hidrofílico, biocompatível e não tóxico. (ALAM *et al.*, 2016; FAVACHO 2018)

Neste sentido, considerando a dificuldade de disponibilização do princípio ativo no local de aplicação em adição à necessidade de se obter preparações farmacêuticas com maior potencial de escalabilidade industrial, este trabalho tratou do desenvolvimento de comprimidos potencialmente mucoaderentes utilizando o polímero quitosana com o intuito de promover um maior tempo de residência da formulação no local de aplicação e conseqüentemente uma potencial melhoria do tratamento para as doenças causada pelo *Helicobacter pylori*.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Contextualização do problema

A *Helicobacter pylori* é um grande problema mundial, principalmente em populações com menos recursos, causando morbidade e mortalidade consideráveis devido a doenças relacionadas a úlcera péptica e câncer gástrico. Segundo a Organização Mundial de Gastroenterologia, aproximadamente metade da população mundial está infectada pela *H. pylori* (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2021).

Existem inúmeras diretrizes e opções de tratamento para a erradicação da *Helicobacter pylori*, sendo que nas últimas décadas, o recomendado é a terapia tripla padrão que utiliza um inibidor da bomba de prótons ou citrato de ranitidina e bismuto, combinado com claritromicina e amoxicilina ou metronidazol. Entretanto, devido à resistência da bactéria aos antibióticos, e a dificuldade de adesão do paciente, esse tratamento está, cada vez menos eficaz (ROSA; DE MORAES, 2022). Além disso, a dificuldade de disponibilização do fármaco no local de ação devido ao esvaziamento gástrico torna o tratamento ainda mais difícil (ZHAO *et al.*, 2014).

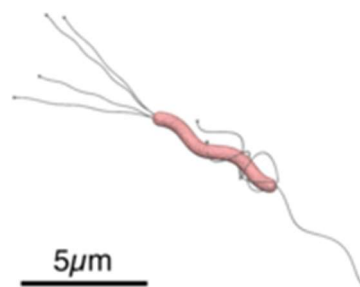
Uma das formas de melhorar a entrega do fármaco no tratamento contra a *Helicobacter pylori*, é a utilização de sistemas gastroretentivos que permitem que a forma farmacêutica permaneça por mais tempo na cavidade gástrica podendo conduzir a uma liberação controlada, aumentando, assim, a concentração do fármaco no local de ação, e conseqüentemente melhora da sua biodisponibilidade (MELOCCHI *et al.*, 2019; SVIRSKIS *et al.*, 2013).

Sistemas gastroretentivos utilizando micro e nanopartículas vem sendo descritos na literatura, porém essas estratégias ainda não conduzem a produtos comercialmente disponíveis, devido à falta de escalabilidade e reprodutibilidade (PALIWAL *et al.*, 2014; RICCARDI, GUASTALDI, 2013; SOUZA, 2011). Portanto, faz-se necessário maiores estudos e desenvolvimento de formas farmacêuticas com essas características e que possam ser utilizadas na erradicação da *Helicobacter pylori*.

2.2 *Helicobacter pylori*

A *Helicobacter pylori* é um microrganismo espiral, gram-negativo e microaerófilo presente no revestimento do estômago de pelo menos 50% da população mundial. (NELSON *et al.*, 2021; TAY *et al.*, 2021). Ela foi descoberta e identificada em 1982 pelos cientistas Barry Marshall e Robin Warren e possui, aproximadamente, 2,5 - 5,0 μm de comprimento, 0,5 - 1,0 μm de largura e quatro a seis flagelos, conforme apresentado na **Figura 1** (ZHAO *et al.*, 2014).

Figura 1 – Estrutura da *Helicobacter pylori*



A sua forma helicoidal e seus flagelos auxiliam em sua motilidade através do muco gástrico e são essenciais para sua penetração na camada de muco do estômago, facilitando sua adesão ao epitélio gástrico (HIRUKAWA *et al.*, 2018; YANG *et al.*, 2019). A *H. pylori* adere por meio de interações moleculares de proteínas, como as adesinas, que se ligam a mucosa gástrica. Estas adesões intermoleculares em conjunto com os flagelos deste microrganismo, pode levar a uma fixação muito efetiva conduzindo, em alguns casos, à modificações da superfície celular do hospedeiro deformando-as para melhor adaptação à presença destes (AMIEVA *et al.*, 2008).

A *H. pylori* está associada a patologias como gastrite, úlcera péptica e câncer gástrico, sendo classificada como carcinógeno Classe I pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o câncer (ABOU YOUSSEF *et al.*, 2015; ADEBISI; CONWAY, 2014; MALLADI *et al.*, 2016). O câncer gástrico, uma das patologias associadas a presença de *H. pylori*, é o quinto câncer que mais mata no mundo, sendo que os países em desenvolvimento, como os da África e da América Latina, são aqueles que possuem maior prevalência dessa doença

(NELSON *et al.*, 2021; TAY *et al.*, 2021). A via de transmissão e o mecanismo pelo qual a *Helicobacter pylori* causa câncer ainda não são bem elucidados. Essa bactéria não sobrevive bem fora do organismo humano o que faz com que sua transmissão através de compartilhamento de alimentos seja difícil, sugerindo que adquirimos esse microrganismo durante a infância (TAY *et al.*, 2021).

Embora a *Helicobacter pylori* tenha se mostrado sensível a um único agente antimicrobiano, sua taxa de erradicação é baixa, provavelmente devido à instabilidade de muitos antibióticos ao pH baixo do ácido gástrico, a baixa concentração do fármaco na parte onde a bactéria reside e a baixa permanência do antibiótico no estômago devido ao esvaziamento gástrico (ZHAO *et al.*, 2014).

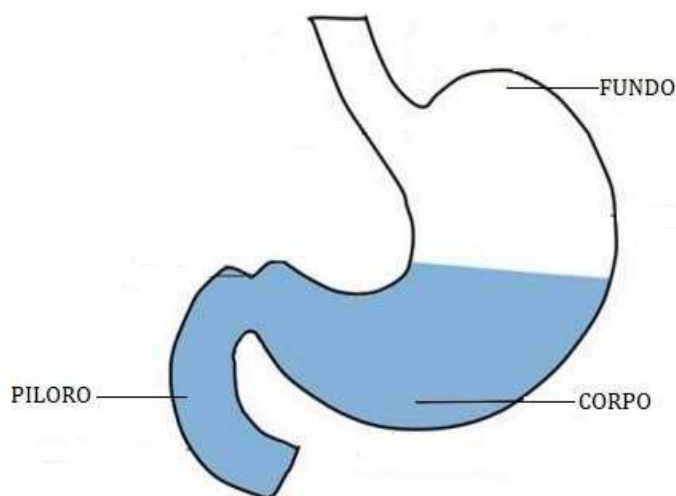
A primeira terapia que se mostrou eficaz para *Helicobacter pylori*, em detrimento da utilização da monoterapia de antibióticos, foi a associação tripla de bismuto, metronidazol e tetraciclina porém, a resistência ao metronidazol, foi observada conduzindo à necessidade de aumento de sua dose. Em paralelo, observou-se que o pH estomacal proporcionava uma inativação dos antibióticos utilizados neste tratamento. Assim, outra estratégia utilizada nessa e em outras terapias foi a adição de um inibidor de prótons, como o omeprazol, que reduz a acidez do estômago, melhorando a estabilidade do antibiótico no local de ação (MATSUMOTO *et al.*, 2019; TAY *et al.*, 2021). A segunda terapia utilizada foi a associação de amoxicilina e claritromicina com um inibidor de prótons. A conveniência e tolerabilidade por parte do paciente tornou esta abordagem a mais prescrita. Novamente, a resistência da bactéria a claritromicina tem reduzido a utilização dessa terapia (MATSUMOTO *et al.*, 2019).

Devido ao aumento da resistência bacteriana a antibióticos e a baixa adesão do paciente às terapias tradicionais para a erradicação da *H. pylori*, o seu tratamento tem sido cada vez mais difícil. Assim, sistemas de entrega de fármacos que podem aumentar a permanência do fármaco no local de ação têm se mostrado promissores (ABOU YOUSSEF *et al.*, 2015). Neste sentido, o entendimento sobre os fatores que afetam o trato gastrointestinal como o pH, a mucosa gástrica, o esvaziamento gástrico e o volume de secreção gástrica são importantes (LI *et al.*, 2020; SANDIPAN *et al.*, 2018).

2.3 Anatomia e fisiologia do trato gastrointestinal

O estômago está localizado na cavidade abdominal, na parte superior esquerda, abaixo do diafragma, sendo que seu tamanho é variável devido às distensões que acontecem quando o indivíduo se alimenta ou está no estado de jejum (DE SOUZA *et al.*, 2020). Ele é dividido em três regiões principais: corpo, fundo e piloro, conforme demonstrado na **Figura 2** (SANDIPAN *et al.*, 2018).

Figura 2 – Ilustração esquemática da anatomia do estômago



Fonte: (Adaptado de TRIPATHI *et al.*, 2019).

As regiões do corpo e fundo do estômago funcionam como um reservatório alimentar, enquanto a parte do piloro tem função de processar os alimentos que serão liberados no intestino delgado, além de auxiliar no esvaziamento gástrico que ocorre tanto no estado alimentado quanto em jejum (LOPES *et al.*, 2016; DE SOUZA *et al.*, 2020; TRIPATHI *et al.*, 2019).

Outra característica importante, em se tratando do estômago e do potencial tratamento da *H. pylori*, é o pH do líquido encontrado em seu interior. Em condições saudáveis, o pH gástrico é de $1,1 \pm 0,15$, durante o jejum, e de $3,6 \pm 0,4$, no estado alimentado (DE SOUZA *et al.*, 2020).

No estado de jejum, geralmente, o estômago contém saliva, muco e detritos celulares, sendo que nesta condição acontecem eventos contráteis cíclicos denominados como Complexo Mioelétrico Migratório (CMM). No estado alimentado, as contrações gástricas movem o conteúdo em direção ao esfíncter pilórico. Normalmente, ocorre uma série de eventos interdigestivos no estômago,

porém no estado alimentado esse ciclo é interrompido, causando um período de contração irregular. O CMM que controla o padrão de motilidade gastrointestinal é dividido em fases, conforme apresentado a seguir (KITAZAWAN; KAIYA, 2021; DE SOUZA *et al.*, 2020; TRIPATHI *et al.*, 2019; AL-SAFFAR *et al.*, 2019; TALUKDER; FASSIHI, 2004):

- Fase I: é um período de repouso, ou seja, sem contrações. Duração de 30 a 60 minutos;
- Fase II: há um aumento gradual na intensidade de contrações que ocorrem de forma intermitente. No final dessa fase há uma descarga gástrica de líquido e partículas pequenas. Duração de 20 a 40 minutos;
- Fase III: fase de contrações intensas que promovem a passagem do conteúdo gástrico para o intestino delgado. Duração de 10 a 20 minutos;
- Fase IV: período curto onde há a dissipação das contrações. Duração de no máximo 5 minutos.

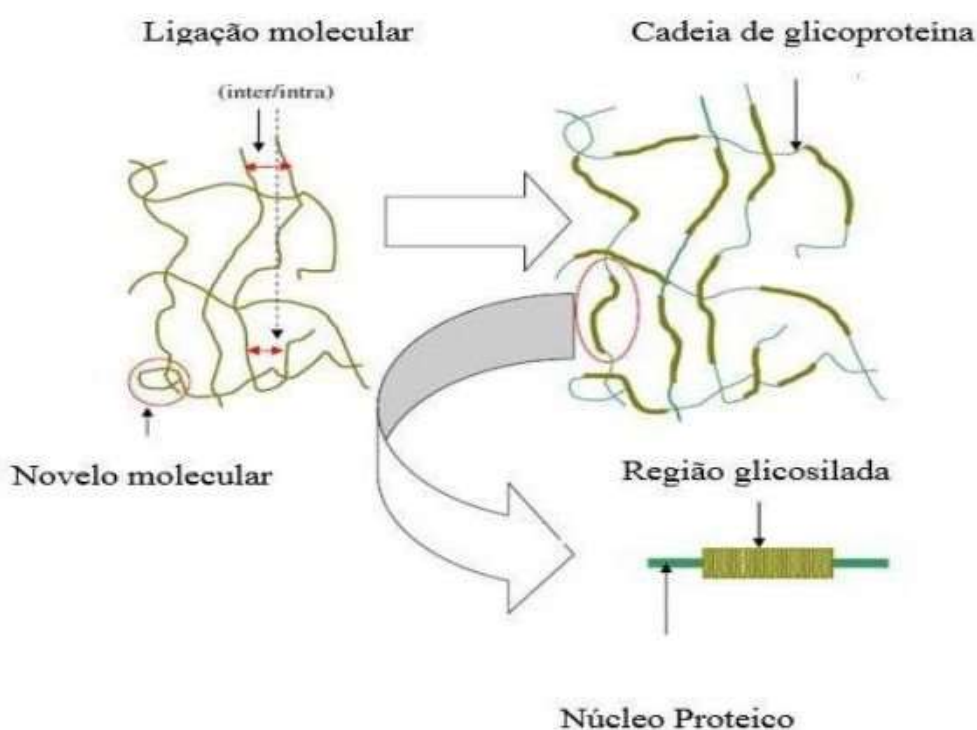
2.3.1 Muco

O muco é um produto biológico, viscoelástico e heterogêneo, que reveste a grande maioria das superfícies epiteliais do organismo. Ele tem como funções principais a lubrificação e barreira contra substâncias estranhas prejudiciais (KOCEVAR-NARED *et al.*, 1997). A espessura da camada de muco varia entre os diferentes sistemas e órgãos, sendo que no trato gastrointestinal essa camada aumenta do trato superior ao inferior, variando de 200 µm a 800 µm (BANSIL; TURNER, 2018).

O muco é composto majoritariamente por água (aproximadamente 95%), além de sais inorgânicos, lipídeos e glicoproteínas. As glicoproteínas que têm grande relevância funcional são as mucinas, que constituem de 1 a 5% do peso total do muco e são responsáveis pela sua consistência de gel (BANSIL; TURNER, 2018; FIGUEIRAS, 2016). As mucinas são formadas por um núcleo proteico, do qual

se ramificam cadeias de oligossacarídeos (LOCK *et al.*, 2018). As cadeias de oligossacarídeos apresentam entre 2 a 19 monômeros, sendo que os grupos terminais são constituídos por fucose, ácido siálico, ésteres de sulfato de galactose e *N*-acetilglicosamina. Já o núcleo proteico é composto por diferentes tipos de aminoácidos como a serina e treonina. As ligações entre os aminoácidos e as ramificações com os oligossacarídeos é estabelecida por ligações O-glicosídeas (FIGUEIRAS, 2016). Na **Figura 3**, é possível observar a composição e interação das cadeias de glicoproteínas no muco.

Figura 3 – Composição e interação de glicoproteínas no interior do muco



Fonte: (FIGUEIRAS, 2016).

Portanto, substâncias capazes de interagir com o ambiente estomacal, incluídos o seu pH e os constituintes do muco como as glicoproteínas, podem ocasionar um maior tempo de retenção neste local e, conseqüentemente, conduzir ao desenvolvimento de sistemas gastroretentivos.

2.4 Sistemas gastroretentivos

Formas farmacêuticas para via oral sempre foram preferíveis devido ao baixo custo e facilidade na administração, transporte e armazenamento, porém

algumas restrições fisiológicas como a heterogeneidade do trato gastrointestinal (TGI), o esvaziamento gástrico, o estado alimentado e o tempo de permanência no TGI, podem prejudicar a absorção dos fármacos (CHAVANPATIL *et al.*, 2006; ZHANG *et al.*, 2016).

A absorção de fármacos no TGI é um procedimento altamente variável e depende de fatores como a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica, absorção do medicamento no local, tempo de trânsito gastrointestinal, processo de esvaziamento gástrico, densidade e tamanho do medicamento (SANDIPAN *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2014). Além disso, há o efeito de primeira passagem que prejudica ainda mais a absorção do fármaco. Como consequência, para se ter o efeito terapêutico desejado é necessário aumentar a dosagem e frequência de administração dos medicamentos (MANSURI *et al.*, 2016).

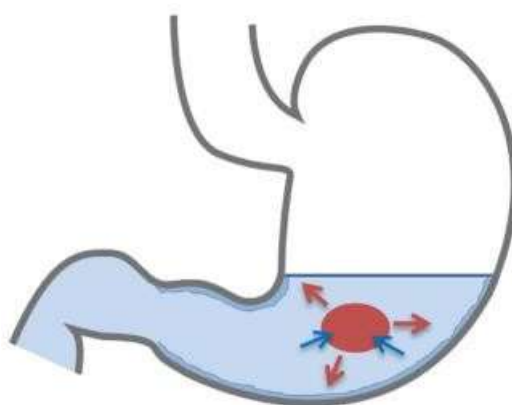
Com objetivo de superar essas adversidades novas tecnologias para liberação controlada e melhoria no tempo de residência de fármacos estão sendo desenvolvidos (PRAJAPATI *et al.*, 2013). Uma das novas abordagens utilizadas são os sistemas de entrega gastroretentivos que melhoram a terapia de fármacos que são absorvidos pela parte proximal do TGI com o prolongamento da retenção gástrica (THIMARAJU *et al.*, 2021). Esses tipos de sistemas possibilitam melhoria da biodisponibilidade e conseqüentemente da eficácia terapêutica, redução da dose do fármaco e redução de efeitos colaterais (PRAJAPATI *et al.*, 2013; ZHAO *et al.*, 2014). Os sistemas gastrorretentivos podem ser: expansíveis, flutuantes, de alta densidade, hidrogéis superporosos, sistemas magnéticos e os que apresentam mucoadesão (MALLADI *et al.*, 2016; MELOCCHI *et al.*, 2019).

2.4.1 Sistemas expansíveis

Os sistemas expansíveis, representados pela **Figura 4**, promovem um prolongamento do tempo de residência gástrica através do aumento do seu volume e/ou forma após sua administração (MELOCCHI *et al.*, 2019). Ao ser

deglutido esse sistema incha, o que impede sua passagem pelo esfíncter pilórico e aumenta sua permanência no estômago (SANDIPAN *et al.*, 2018). A expansão desse sistema acontece através do intumescimento dos polímeros presentes nele após contato com a água ou à vaporização de gases no estado sólido ou líquido quando é atingida a temperatura corporal (LOBÃO, 2004). Portanto, apesar desses sistemas precisarem de um tamanho adequado para deglutição, eles devem ser maiores que o esfíncter pilórico. Em contrapartida, estes dispositivos devem, após algum tempo, retornar à sua forma reduzida ou devem ser degradados para facilitar seu processo de eliminação (MELOCCHI *et al.*, 2019).

Figura 4 – Ilustração do sistema expansível



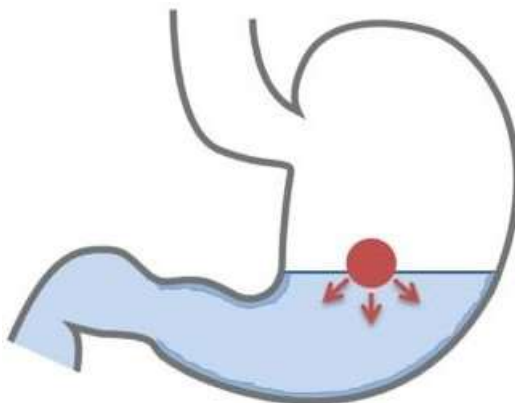
Fonte: (LOPES *et al.*, 2016).

2.4.2 Sistemas flutuantes

Os sistemas flutuantes por possuírem baixa densidade apresentam a capacidade de flutuar, uma vez no estômago, sobre o conteúdo gástrico (**Figura 5**). Esta característica promove o prolongamento da sua permanência no estômago e conseqüentemente aumento da sua biodisponibilidade (MALLADI *et al.*, 2016; ZHAO *et al.*, 2014). Porém, esse tipo de sistema não é desejável para fármacos que apresentam problemas de estabilidade e solubilidade no ambiente ácido do trato gastrointestinal (KIM *et al.*, 2018; SANDIPAN *et al.*, 2018) como os próprios antibióticos utilizados para o tratamento da *H. pylori*. Além disso, a eficácia desses sistemas depende da quantidade de líquido existente no estômago, o que faz com que eles não possuam uma retenção gástrica muito grande. Em

adição, eles também não conseguem reter o fármaco na camada da mucosa gástrica. (LOBÃO, 2004; ZHANG *et al.*, 2016).

Figura 5 – Ilustração do sistema flutuante



Fonte: (LOPES *et al.*, 2016).

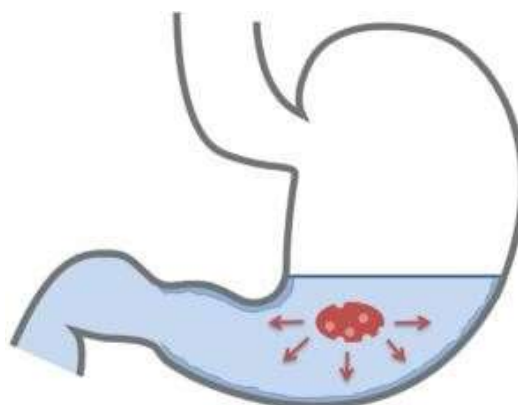
2.4.3 Sistemas de alta densidade

Os sistemas com uma alta densidade, ao contrário dos sistemas flutuantes, têm a capacidade de afundar no muco, o que também auxilia no prolongamento do tempo de retenção do fármaco (ZHAO *et al.*, 2014). Porém, como há limites na densidade e tamanho das formas farmacêuticas sólidas para o uso humano, os resultados com esses dispositivos não têm se mostrado promissores (LOBÃO, 2004).

2.4.4 Hidrogéis superporosos

Os hidrogéis superporosos são um tipo de sistema gastrorretentivo composto por polímeros hidrofílicos reticulados e se baseiam na capacidade de absorver um grande volume de fluidos, expandindo seu volume em pouco tempo (GUPTA; SHIVAKUMAR, 2010). Esse tipo de sistema, ao absorver rapidamente uma quantidade significativa de água ou fluido aquoso, incha e cria uma estrutura com numerosos poros e canais abertos, conforme ilustrado na **Figura 6**, que aumenta a retenção gástrica (BARDONNET *et al.*, 2006). Apresentam as mesmas desvantagens dos materiais expansíveis devendo ser degradados ou diminuir seu tamanho para serem eliminados.

Figura 6 – Ilustração do sistema superporoso

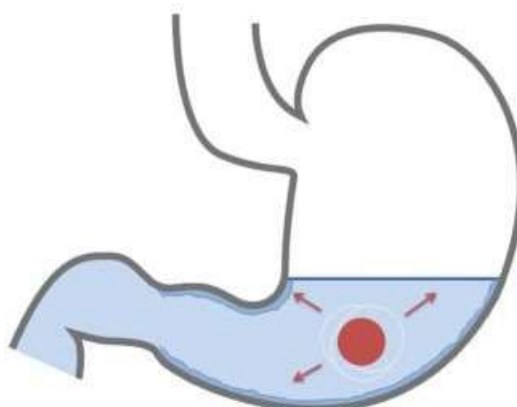


Fonte: (LOPES *et al*, 2016).

2.4.5 Sistemas magnéticos

Os sistemas magnéticos (**Figura 7**) se baseiam na atração entre dois ímãs, um presente na forma farmacêutica e outro colocado sob o abdômen, próximo ao estômago. O magnetismo entre os dois ímãs movimenta a formulação gastrorretentiva na região desejada. O posicionamento do magneto exterior é muito importante para uma efetiva interação com o magneto no interior do estômago. Este posicionamento exterior acaba dificultando este tipo de abordagem, o que torna difícil a aplicação desse tipo de sistema (VINCHURKAR *et al.*, 2022).

Figura 7 – Ilustração do sistema magnético



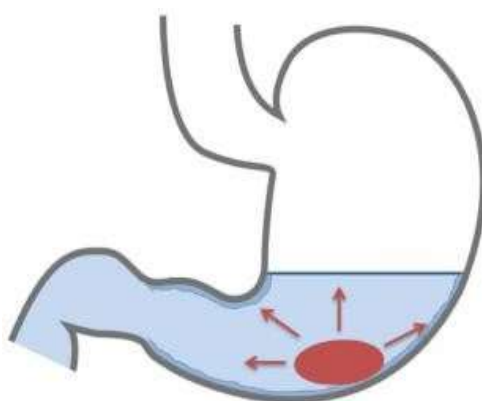
Fonte: (LOPES *et al*, 2016).

2.4.6 Sistemas mucoadesivos

Os sistemas bioadesivos/mucoadesivos (**Figura 8**), ganharam atenção na literatura devido a sua capacidade de aderir às mucosas ou outras membranas biológicas por um tempo prolongado (GODINHO *et al.*, 2019; THIMMARAJU *et al.*, 2021). O termo mucoadesão é utilizado quando há interação efetiva de uma superfície sintética ou biológica e o muco existente na superfície epitelial, sendo que a mucoadesão é um caso particular de bioadesão (GAJDZIOK *et al.*, 2010). Essa adesão entre a formulação e o local de ação tem diversas vantagens como:

- Melhoria da biodisponibilidade devido a maior permanência do fármaco no local de entrega, isso pode permitir a utilização de concentrações menores do insumo farmacêutico ativo (IFA) no tratamento de doenças (NAFFE *et al.*, 2004);
- Direcionamento em locais específicos, como o trato gastrointestinal, devido a utilização de moléculas bioadesivas específicas (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009);
- Aumento no tempo de permanência do fármaco no local de ação, permitindo uma diminuição da frequência de administração do medicamento (JONES, 2009);
- Redução dos efeitos colaterais, devido ao direcionamento do fármaco diretamente no local de ação (ZHANG *et al.*, 2016);
- Mitigação do efeito do metabolismo de primeira passagem (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009).

Figura 8 – Ilustração do sistema mucoadesivo



Fonte: (LOPES *et al.*, 2016).

A mucoadesão é um processo complexo e os mecanismos envolvidos ainda não são bem elucidados (LOBÃO, 2004; SMART, 2005). Porém, existem algumas teorias para tentar explicar esse processo. São elas: teoria da molhabilidade, teoria da transferência eletrônica, teoria da fratura, teoria da adsorção e teoria do intertravamento por difusão (BARDONNET *et al.*, 2006; GAJDZIOK *et al.*, 2010).

Na teoria da molhabilidade acredita-se que o componente adesivo penetra nas irregularidades da superfície, então ele endurece e se fixa nessa superfície (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009). A teoria é aplicável a sistemas mucoadesivos líquidos e de baixa viscosidade e segundo ela quanto maior a capacidade de espalhabilidade do sistema, maior será sua capacidade mucoadesiva (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009; LOBÃO, 2004; LOPES, 2016).

A teoria da transferência de elétrons descreve que a adesão é resultado da transferência de elétrons entre o muco e o sistema mucoadesivo, devido as diferenças entre suas estruturas eletrônicas, o que resulta em forças atrativas dentro dessas duas camadas (BARDONNET *et al.*, 2006).

Já a teoria da fratura está relacionada com a força necessária para o desprendimento entre o polímero e o muco, ou seja, quanto maior a força necessária para separar as duas superfícies, maior é a capacidade de mucoadesão desse sistema (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009).

A teoria da adsorção está relacionada as interações por dispersão de London, como ligações de hidrogênio, eletrostáticas, e outras forças presentes à adesão entre o polímero e o muco. Nessa teoria acredita-se que, apesar dessas forças serem fracas individualmente, quando elas estão em conjunto são capazes de gerar uma adesão forte e intensa (SMART, 2005).

Por fim, tem-se a teoria do intertravamento por difusão que propõe a ocorrência de uma difusão bidirecional entre o muco e os polímeros, resultando em um emaranhamento molecular. Essa difusão é dependente de fatores como peso

molecular, densidade de reticulação, flexibilidade e mobilidade da cadeia e a capacidade de expansão (LOPES, 2016).

Embora as teorias mencionadas acima não expliquem completamente a mucoadesão, o que se sabe é que esse processo ocorre em duas etapas. Primeiramente, há um contato íntimo entre o material mucoadesivo e a membrana mucosa e em um segundo momento ocorre a consolidação das interações físicas e químicas que fortalecem a ligação e promovem uma adesão prolongada (LOBÃO, 2004).

A força de adesão varia de acordo com as propriedades físico-químicas do polímero utilizado no sistema, das características do material biológico e do tempo de contato (ÇELIK *et al.*, 2017). Alguns exemplos de polímeros usados para bioadesão são: ácido poliacrílico, quitosana, colestiramina, alginato de sódio, carbopol e hidroxipropilmetilcelulose (LOPES *et al.*, 2016).

Assim, conhecendo os sistemas gastrorretentivos e como eles agem, é possível, mediante o tipo que se quer empregar, estabelecer uma correlação entre a utilização destas substâncias para comporem uma forma farmacêutica que seja facilmente escalável industrialmente e que tenha uma grande utilização na terapêutica em relação à sua aceitabilidade por parte do paciente, como os comprimidos.

2.5 Comprimidos mucoadesivos

Os comprimidos são a forma farmacêutica mais produzida pela indústria farmacêutica e a mais consumida. Além disso, entre as formas sólidas, é a que possui características mais adequadas para produção em escala industrial com menor custo e maior reprodutibilidade (AULTON, 2016).

Conforme já mencionado anteriormente, os sistemas mucoadesivos tem ganhado considerável atenção devido a sua capacidade de liberação do fármaco de forma sustentada, e quando esse sistema está na forma farmacêutica de comprimido o interesse comercial e a adesão do paciente aumentam (THIMARAJU *et al.*, 2021). Atualmente, já se encontram comprimidos

mucoadesivos bucais disponíveis, como por exemplo, o Loramyc[®] 50 mg para tratamento de candidíase orofaríngea e o Afta[®] 0,025 mg indicado para estomatite aftosa. Sendo uma forma farmacêutica com escalabilidade e fácil adaptação pelo paciente, cada vez mais tem se buscado desenvolver novos comprimidos destinados a aplicação em diversas mucosas (DAL PIZZOL, 2009; FIGUEIRAS *et al.*, 2016).

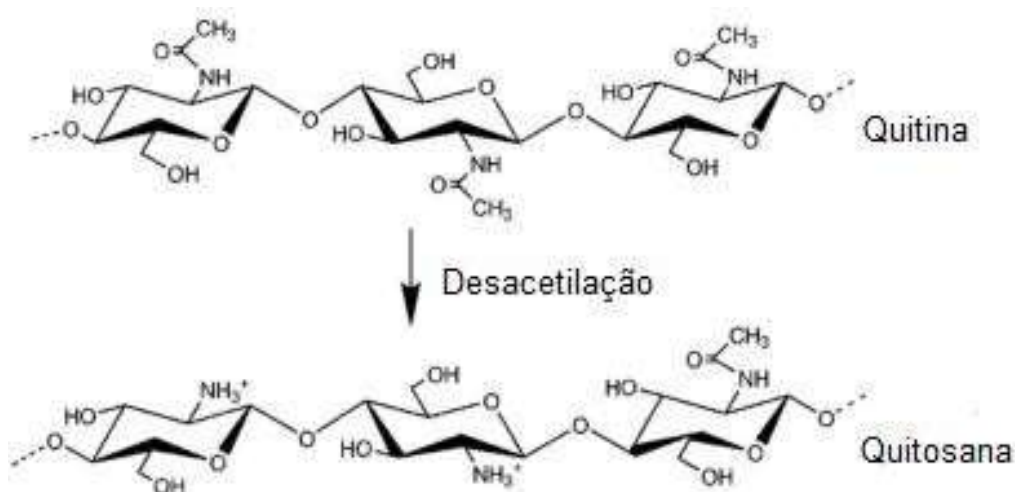
Os comprimidos que possuem polímeros mucoadesivos devem possuir tamanho reduzido e características que permitam sua aplicação no local de ação e permanência durante o tempo necessário. Seu efeito farmacológico pode ser tanto no local de administração quanto sistêmico, por meio da absorção através da mucosa (DAL PIZZOL, 2009).

Portanto, para a produção de comprimidos mucoadesivos é necessário a escolha de polímeros mucoadesivos que possibilitarão a interação no meio de aplicação promovendo a liberação do ativo (FIGUEIRAS *et al.*, 2016).

2.5.1 Quitosana

A quitosana é um copolímero não tóxico, biodegradável, biocompatível e solúvel em soluções que apresentam pH ácido (SVIRSKIS *et al.*, 2014). Ele é formado por unidades de *N*-acetil-glucosamina e *D*-glucosamina, de forma randomizada e está disponível em diferentes graus de acetilação/desacetilação (DASH *et al.*, 2011) sendo os mais utilizados são aqueles entre 5 e 20 % de acetilação ou 95 e 80 % de desacetilação, respectivamente. O quitosana pode ser naturalmente encontrado na parede celular de fungos, mas sua forma comercial é obtida da quitina, um polímero natural, barato e abundantemente disponível a partir do exoesqueleto de crustáceos, insetos e alguns fungos (DASH *et al.*, 2011; SHAHBAZ *et al.*, 2023). A obtenção do quitosana se dá pela desacetilação termoquímica da quitina na presença de álcalis, sendo que as condições utilizadas nessa reação determinam o peso molecular e grau de desacetilação do polímero, conforme demonstrado na **Figura 9** (DASH *et al.*, 2011).

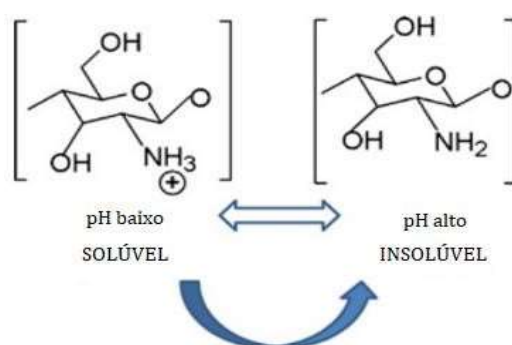
Figura 9 – Reação de obtenção da quitosana a partir da quitina



Fonte: (Adaptado de SHAHBAZ *et al.*, 2023).

A presença de grupos amina na quitosana promove alterações de acordo com o pH do meio onde se encontra. Em pH baixo, ácido, as aminas são protonadas e carregadas positivamente o que promove uma melhoria da solubilidade do polímero. Já em pH alto, básico, há uma desprotonação das aminas e consequentemente perda da sua carga, fazendo com que o polímero fique insolúvel (DASH *et al.*, 2011). A **Figura 10** demonstra essa versatilidade da quitosana.

Figura 10 – Protonação e desprotonação do quitosana em diferentes pHs



Fonte: (Adaptado de DASH *et al.*, 2011).

A quitosana de alto peso molecular é um excelente agente de aumento de viscosidade em ambientes ácidos e se comporta como um material pseudoplástico, reduzindo a viscosidade com aumento das taxas de cisalhamento. Quanto maior a quantidade de quitosana em solução, maior a

viscosidade. A viscosidade também pode aumentar com a diminuição da temperatura e aumento da desacetilação da quitosana (DASH *et al.*, 2011).

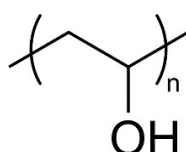
Esse polímero, também, possui capacidade de aumentar a penetração através da mucosa abrindo junções *Tight*, boa habilidade em formar filmes e possui propriedades bioadesivas (SOGIAS *et al.*, 2012). Os grupos -OH e -NH₂ presentes na quitosana podem interagir efetivamente com a mucina por meio ligações de hidrogênio. Além disso, os grupos amina ao sofrerem protonação em pH baixo adquirem característica catiônica que interage com as partes aniônicas da mucina promovendo interações eletrostáticas intensificando, assim, a mucoadesão (SAHATSAPAN *et al.*, 2018). Vale ressaltar que, a mucoadesividade e solubilidade da quitosana é dependente do seu grau de acetilação (CHOI; NAM; NAH, 2016).

A quitosana pode ser degradada por enzimas capazes de hidrolisar as ligações entre as unidades N-acetil-glucosamina e D-glucosamina. Em vertebrados, é conhecido que a lisozima e certas enzimas bacterianas degradam esse polímero no cólon (DASH *et al.*, 2011; VUKAJLOVIC *et al.*, 2019).

2.5.2 Álcool polivinílico

O álcool polivinílico (PVA) é um polímero sintético, semicristalino e hidrofílico (SOUBORIAN; FROUNCHI; DADBIN, 2017). Ele é formado pela hidrólise parcial ou completa do grupo acetato, a partir do acetato de polivinila, sendo que suas cadeias poliméricas são responsáveis pela natureza amorfa e sua cristalinidade é conferida pelas ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxila (WEI *et al.*, 2020). Na **Figura 11**, está apresentado a estrutura química do álcool polivinílico.

Figura 11 – Fórmula estrutural do álcool polivinílico



Fonte: (ONISHI, 2017).

O PVA apresenta termoplasticidade notável e exibe variadas características dependentes do grau de hidrólise, como por exemplo temperatura de fusão e viscosidade (CRISAN *et al.*, 2021). Além disso, o álcool polivinílico é biodegradável, não tóxico, não cumulativo no corpo e pouco absorvido no trato gastrointestinal quando administrado por via oral (NIKNIA; KADKHODAE, 2017).

Ele é frequentemente utilizado como excipiente farmacêutico, principalmente como aglutinante, filme de revestimento e formador de matriz na liberação sustentada de fármacos, sendo um dos polímeros com segurança e compatibilidade comprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (SHLIEOUT, 2000; YANG *et al.*, 2014). Há vários relatos da utilização do álcool polivinílico como polímero adesivo, inclusive em processos por compressão direta, sendo que ele pode ser utilizado sozinho ou em combinação com outros polímeros (IKEUCHI-TAKAHASHI; ISHIHARA; ONISHI, 2017; NIKNIA; KADKHODAE, 2017; TAKAHASHI, 2017).

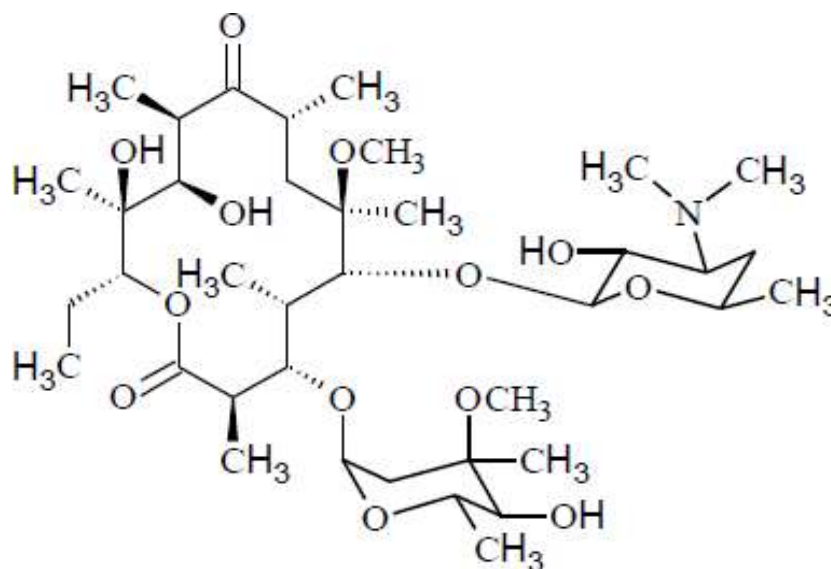
A junção de polímeros como o PVA e o quitosana podem, assim, conduzir a uma mistura de excipientes que possibilitem a interação adesiva no local de aplicação. Faltaria, para a obtenção do comprimido, a escolha do agente antimicrobiano. Dentre os antimicrobianos utilizados no tratamento da *H. Pylori*, como dito anteriormente, encontra-se a claritromicina, fármaco com disponibilidade nos laboratórios de tecnologia farmacêutica da Faculdade de Farmácia.

2.5.3 Claritromicina

A claritromicina é um IFA pertencente à classe dos antibióticos macrolídeos semissintéticos derivados da eritromicina, sendo formada por um anel lactona de 14 membros (KANFER *et al.*, 1998). Ela difere da eritromicina apenas pela substituição do grupo O-metil pelo grupo hidroxila na posição seis do anel lactona (ALKHALIDE *et al.*, 2019). Essa diferença estrutural resulta em melhor estabilidade no ácido gástrico e conseqüentemente aumento da tolerância gastrointestinal (GAN *et al.*, 1992). Em pH abaixo de 3, a claritromicina degrada

em 5-O-desoxiaminil-6-O-metileritronolida A, perdendo o açúcar cladinose (ALKHALIDE *et al.*, 2019). A fórmula estrutural da claritromicina pode ser observada na **Figura 12**.

Figura 12 – Fórmula estrutural da claritromicina



Fonte: (BRASIL, 2019)

A claritromicina (6-O-Metileritromicina) é um pó cristalino, branco ou quase branco, que possui fórmula molecular $C_{38}H_{69}NO_{13}$ e massa molar de 747,95 g/mol. Ela é praticamente insolúvel em água, ligeiramente solúvel em acetonitrila e pouco solúvel em álcool etílico absoluto, álcool metílico e tampões fosfato com pH entre 2,0 e 5,0, e possui faixa de fusão de 217°C a 225°C, com decomposição (BRASIL, 2019). Ela é um fármaco Classe II, pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), ou seja, possui baixa solubilidade e alta permeabilidade (ALKHALIDE *et al.*, 2019).

O efeito antibacteriano deste fármaco ocorre por intermédio da ligação irreversível à subunidade 50s do ribossomo bacteriano, o que leva a uma inibição da síntese proteica dependente de ácido ribonucleico devido a prevenção de reações de transpeptidação e translocação. A claritromicina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, porém sua biodisponibilidade sistêmica é reduzida substancialmente (aproximadamente 55%) devido ao metabolismo de primeira

passagem. Sua concentração plasmática máxima é atingida após 3 horas (DAVIDSON *et al.*, 2019). A claritromicina é instável em pH baixo 1,6 - 1,8 e sua atividade antimicrobiana diminui em pH abaixo de 7,5 (ERAH *et al.*, 1997). Por não possuir uma dupla ligação conjugada no anel lactona uma absorção no UV significativa é obtida apenas em comprimentos de onda próximos ao limite inferior da região espectral no ultravioleta (KANFERI *et al.*, 1998).

3 JUSTIFICATIVA

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria que infecta aproximadamente 50% da população mundial, podendo causar inflamações e complicações gastrointestinais, inclusive o câncer gástrico. O tratamento para a erradicação da *H. pylori* é difícil, devido, também, ao esvaziamento gástrico que contribui para a retirada do fármaco no local de ação e assim, impedindo o contato do mesmo com o microrganismo. Logo, o desenvolvimento de novas formulações, como comprimidos mucoadesivos, podem melhorar a disponibilidade do fármaco, visto que aumentam seu tempo de contato no local de ação. Além disso, essa forma farmacêutica pode ser fabricada por processos escalonáveis e reprodutíveis, tornando-se uma opção comercial interessante.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Desenvolvimento e caracterização de comprimidos mucoadesivos para o tratamento de infecções causadas por *Helicobacter pylori*, que possam liberar o fármaco claritromicina na superfície da mucosa gástrica.

4.2 Objetivos específicos

- Desenvolver formulações de comprimidos mucoadesivos;
- Caracterizar o granulado por intermédio de testes como: densidade aparente e compactada, índice de Carr, fator de Hausner e ângulo de repouso;

- Caracterizar os comprimidos por intermédio de testes como: friabilidade, determinação de peso, determinação de dureza, espessura, micrografia eletrônica de varredura, doseamento, uniformidade de doses unitárias, perfil de liberação *in vitro*, espectroscopia na região do infravermelho, curvas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e difração de raios X;
- Verificar a capacidade de mucoadesão dos comprimidos *in vitro*.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Materiais

- Claritromicina insumo farmacêutico ativo
- Quitosana (sigma aldrich - São Paulo)
- Álcool polivinílico (sigma aldrich - São Paulo)
- Ácido acético
- Compressora Piccola - Riva equipamentos
- Determinador de densidade Erweka
- Durômetro Erweka TBH 30
- Friabilômetro Nova Ética
- Microscópio eletrônico de varredura (Microscópio eletrônico marca JEOL modelo 8900 - Centro de Microscopia - UFMG)
- Espectrofotômetro Spectrum One (Siemens - CEDAFAR - UFMG)
- Aparelho de DSC Netzsch STA 449 F3 Nevio (UFG-Goiás)
- Difratômetro Bruker D8 Discovery (UFG-Goiás)
- Cromatógrafo líquido de alta eficiência
- Coluna C18 5 µm 4,6 x 150 mm
- Dissolutor Hanson Vision Elite 8
- Reômetro Brookfield DV-III Ultra

5.2 Métodos

5.2.1 Produção dos comprimidos mucoadesivos de claritromicina

Os comprimidos foram preparados pelo processo de granulação via úmida, utilizando diferentes proporções de quitosana e álcool polivinílico escolhidas a

fim de resultar em proporções de 1:3; 1:1 e 3:1 dos polímeros quitosana e álcool polivinílico, respectivamente. Em contrapartida, a porcentagem de claritromicina utilizada nos comprimidos foi igual em todas as formulações desenvolvidas. Para o processo de umectação foi utilizada como agente de umectação uma dispersão de quitosana 0,5% p/v em ácido acético 1,5% v/v. O processo de granulação foi realizado da mesma forma, como apresentado a seguir, para as três formulações.

Na **Tabela 1**, estão descritas as formulações qualitativas e quantitativas dos comprimidos desenvolvidos.

Tabela 2 – Formulações qualitativas e quantitativas dos comprimidos mucoadesivos

Matérias-primas	Formulação 1 (F1)		Formulação 2 (F2)		Formulação 3 (F3)		Formulação 4 (Branco)	
	Fórmula unitária (mg/com)	Porcentagem na formulação(%)	Fórmula unitária (mg/com)	Porcentagem na formulação(%)	Fórmula unitária (mg/com)	Porcentagem na formulação(%)	Fórmula unitária (mg/com)	Porcentagem na formulação(%)
Claritromicina	43,75	43,75	61,75	43,75	50,75	43,75	0,00	0,00
Quitosana	37,50	37,50	26,25	18,75	32,63	28,13	80,00	50,00
Álcool polivinílico	18,75	18,75	52,50	37,50	32,63	28,13	80,00	50,00
Peso médio	100,00	100,00	140,00	100,00	116,00	100,00	160,00	100,00

5.2.2 Processo de fabricação dos comprimidos mucoadesivos contendo fármaco

Pesou-se e misturou-se todos os ingredientes da fórmula (ácido polivinílico, quitosana e claritromicina) utilizando método de diluição geométrica. Posteriormente foi adicionado, paulatinamente, a solução aglutinante sobre a massa de pós até completa umectação. A solução aglutinante foi previamente preparada pela adição de 0,5% p/v de quitosana a uma solução de ácido acético 1,5% v/v em água miliQ. A massa úmida foi granulada manualmente em tamis com malha de 6 mm. Os granulados úmidos, de cada formulação, foram espalhados em bandejas de aço inox e colocados em estufa de convecção para secagem em temperatura de 40°C. A secagem foi interrompida quando o produto atingiu umidade inferior a 10% utilizando balança com infravermelho nesta determinação. O granulado seco foi, então, normalizado em granulador vertical montado com malha 2 mm.

O granulado normalizado foi comprimido na compressora Picolla, montada com punção circular, bicôncavo, sem sulco, com diâmetro de 6,5 mm, para obtenção dos comprimidos.

5.2.3 Processo de fabricação dos comprimidos mucoadesivos sem fármaco

O processo utilizado para a produção dos comprimidos brancos, sem fármaco, foi exatamente realizado como descrito no *item 5.2.2*, para os comprimidos com fármacos. Assim, os pós foram misturados e subsequentemente umectados com solução aglutinante de quitosana em ácido acético. Após umectação, a massa úmida foi granulada e posteriormente seca a fim de retirar o alto teor de água da preparação. Posteriormente a massa seca de granulados foi padronizada em tamis de malha 2 mm e submetida a compressão em compressora Piccola montada com punção circular, bicôncavo, sem sulco, com diâmetro de 6,5 mm, para obtenção dos comprimidos.

5.3 Caracterização dos granulados

5.3.1 Densidade aparente e compactada

A densidade aparente (d_a) é a razão entre a massa de um pó ou granulado pelo volume ocupado, incluindo o volume vazio interparticulado (PONTES, 2022; UNITED STATES OF AMERICA, 2022). Abaixo segue a equação que descreve o cálculo:

$$d_a = m/v$$

Onde m é a massa medida em gramas e v o volume ocupado em mililitros.

Para medição da densidade aparente dos granulados desenvolvidos, foi colocada uma massa conhecida de cada formulação em uma proveta graduada e o volume ocupado foi anotado. Após realização desse procedimento, foi realizado o cálculo, conforme equação descrita anteriormente.

Já a densidade compactada (d_c) é uma densidade obtida após processo mecânico, onde um cilindro graduado sofre batidas de forma a compactar o pó ou granulado contido nele (UNITED STATES OF AMERICA, 2022).

Para análise da densidade compactada dos granulados desenvolvidos, uma quantidade conhecida do granulado de cada formulação foi colocada em uma proveta graduada e fixada em equipamento determinador de densidades Erweka. Este equipamento é capaz de realizar batidas controladas com movimentos verticais, de forma a compactar o material inserido na proveta utilizada no teste. A proveta com o granulado foi submetida a 1250 batidas no total, sendo que leituras do volume ocupado foram realizadas após 10, 500 e 1250 batidas. O volume final corresponde aquele anotado após 1250 batidas. A densidade compactada foi calculada da mesma forma que a densidade aparente.

5.3.2 Índice de Carr

A fluidez de pós ou granulados é uma característica importante nos processos farmacêuticos de obtenção dos comprimidos (AL-ALI *et al.*, 2021). A sua determinação é relativamente difícil devido à complexidade dos materiais particulados (HAO, 2015). O Índice de Carr (I_{Carr}) é utilizado para se avaliar as características de compactabilidade e compressibilidade do pó ou granulado. Este índice é expresso em porcentagem e para ser considerado um granulado com fluxo excelente ou bom, os resultados devem estar entre 10 e 15% (CARR, 1965). Para se calcular o Índice de Carr foi utilizada a seguinte equação:

$$I_{Carr} = (d_c - d_a) * 100 / d_c$$

Onde d_c é a densidade compactada e d_a a densidade aparente.

5.3.3 Fator de Hausner

O Fator de Hausner ($F_{Hausner}$) também é utilizado para avaliação das características de fluxo dos pós e granulados. Quando são encontrados valores menores que 1,18 entende-se que o material possui um fluxo bom, já valores maiores que 1,34 demonstram que o material possui um fluxo mais coeso. Valores entre 1,26 e 1,34 indicam que é necessário a adição de matérias-primas que auxiliem no escoamento do material (HAUSNER, 1967). A equação utilizada para cálculo do Fator de Hausner é descrita como:

$$F_{Hausner} = d_c / d_a$$

Onde d_c é a densidade compactada e d_a a densidade aparente.

5.3.4 Ângulo de repouso

Outro teste que nos fornece informações referentes a fluidez de pós e granulados é a medição do ângulo de repouso (Θ) do material quando este é vertido sobre uma superfície horizontal formando um montículo na forma de cone. O valor do ângulo de repouso será maior, se o material for coesivo, ou menor, caso não seja coesivo

(AULTON, 2016). Assim como para os valores relacionados aos testes de compactabilidade, a determinação do ângulo de repouso apresenta valores de bom fluxo ($\Theta < 30^\circ$), fluxo ruim ($\Theta > 40^\circ$), e fluxo intermediário ($40^\circ < \Theta < 30^\circ$).

O teste para avaliação do ângulo de repouso foi realizado, como descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. Brevemente, quantidade do granulado foi vertida em um funil suspenso em suporte universal. Após passagem do granulado pelo orifício do funil, o material formou um cone que teve seu ápice distando do término do funil entre 2 e 4 cm. Após verificação desta distância, foi determinado a altura e o diâmetro da base do cone (BRASIL, 2019). O ângulo de repouso (Θ) foi calculado utilizando as seguintes expressões matemáticas:

$$\operatorname{tg}(\Theta) = h/r \qquad \operatorname{arctg}(\Theta) = \operatorname{tg}^{-1}(\Theta) \qquad (\Theta) = \operatorname{arctg}(\Theta)$$

Onde tg = tangente; h = altura do cone; r = raio do cone; arctg = arco tangente.

5.4 Caracterização dos comprimidos mucoadesivos

No sentido de avaliar as características físicas dos comprimidos obtidos durante o processo produtivo, foram utilizados os seguintes parâmetros: determinação de peso, determinação de dureza, determinação de espessura, determinação de diâmetro e friabilidade.

Para caracterização físico-química foram utilizadas técnicas de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia na região do infravermelho, curvas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e difração de raios X (DRX), além de avaliação do doseamento, uniformidade de doses unitárias, perfil de liberação *in vitro* e estudo de mucoadesão *in vitro*.

5.4.1 Determinação de peso

A determinação de peso é um teste realizado em formas farmacêuticas em dose unitária, como comprimidos simples, comprimidos revestidos, cápsulas, pastilhas e

supositórios, além de formas farmacêuticas sólidas e semissólidas acondicionadas em recipiente para dose unitária e doses múltiplas (BRASIL, 2019).

Em produtos em dose unitária, como é o caso dos comprimidos não revestidos, este teste possibilita verificar se há uniformidade de peso nas unidades do mesmo lote (BRASIL, 2019).

Para os comprimidos mucoadesivos de claritromicina foi utilizado o procedimento para comprimidos não revestidos ou revestidos com filme, descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. Para o teste, foram pesados 20 comprimidos e determinado seu peso médio. Como critério de aceitação, pode-se tolerar, no máximo duas unidades fora dos limites especificados, em relação ao peso médio e nenhuma das unidades poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Para comprimidos com peso médio entre 80 mg e 250 mg, como é o caso dos comprimidos desenvolvidos, os limites de variação aceitáveis são de $\pm 7,5\%$ (BRASIL, 2019).

5.4.2 Determinação de dureza, espessura e diâmetro

O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. Vale ressaltar que, a dureza é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade. Este teste é aplicável a comprimidos não revestidos, onde eles são submetidos à ação de um aparelho que mede a força aplicada diametralmente, necessária para esmagá-los. Esta força é medida em newtons (N) (BRASIL, 2019).

Para medição da dureza dos comprimidos mucoadesivos desenvolvidos foi utilizado o durômetro Erweka TBH 30 que exerce a força de forma mecânica sobre o comprimido que fica apoiado em uma base fixa. O teste foi realizado com 10 comprimidos, eliminando qualquer resíduo superficial antes de cada determinação, assim como determinado na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. Os comprimidos foram testados individualmente, obedecendo sempre à mesma orientação. Os resultados foram expressos como a média dos valores e não há uma especificação definida, sendo o resultado informativo (BRASIL, 2019).

O aparelho utilizado para determinação da dureza também permite a medição da espessura e diâmetro dos comprimidos. Sendo assim, essas análises também foram realizadas de forma a complementar a caracterização dos comprimidos desenvolvidos.

5.4.3 Friabilidade

O teste de friabilidade possibilita determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando são submetidos à ação mecânica de uma aparelhagem específica, sendo aplicável apenas a comprimidos não revestidos (BRASIL, 2019).

A realização do teste foi conforme procedimento da Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. Foram pesados 20 comprimidos, os quais foram submetidos a 100 rotações em um friabilômetro da Nova Ética. Em seguida, os comprimidos foram novamente pesados, após a remoção de resíduos de pó. A diferença entre o peso inicial e o final em porcentagem, representa a medida de friabilidade, e esta não pode ser superior a 1,5% (BRASIL, 2019).

5.4.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura fornece imagens precisas da superfície do material, mas não produzem informações quantitativas (SETAVUOPIO; RANTANEN, YLIRUUSI, 2003). Nessa técnica, um feixe de elétrons interage com a matéria gerando diferentes tipos de sinais que podem oferecer informações da morfologia e composição química da amostra analisada (BOGNER *et al.*, 2007).

Os comprimidos mucoadesivos desenvolvidos foram analisados por MEV, com o objetivo de avaliá-los morfologicamente. As amostras foram analisadas diretamente no equipamento Microscópio eletrônico marca JEOL modelo 8900. Aumentos de 25, 30, 50, 100, 250, 500 e 1000 vezes foram utilizados para a obtenção das imagens.

5.4.5 Espectrometria de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier e reflectância total atenuada (ATR-FTIR)

A espectrometria de absorção na região do infravermelho é uma técnica de identificação capaz de diferenciar substâncias com diferenças estruturais. Das três regiões do infravermelho (próximo, médio e distante), a região do infravermelho médio (entre 4000 e 400 cm^{-1}) é a mais empregada (BRASIL, 2019). Nessa técnica, as amostras podem absorver partes da radiação infravermelha incidente, resultando em uma impressão digital ou espectro específico. A espectroscopia de reflexão total atenuada permite a análise das amostras sem que haja necessidade de um pré-tratamento (HUCK, 2016).

Os polímeros quitosana e álcool polivinílico, o IFA claritromicina, as misturas físicas, os granulados e os comprimidos mucoadesivos desenvolvidos foram analisados por ATR-FTIR para avaliação e caracterização das alterações moleculares decorrentes do processo de fabricação dos comprimidos. Para análise os materiais foram avaliados diretamente em espectrofotômetro Spectrum One – CEDAFAR-UFMG. Os comprimidos foram macerados para a realização da análise.

5.4.6 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A calorimetria exploratória diferencial é um método eficaz e frequentemente utilizado para fornecer informações sobre as propriedades físicas e energéticas de uma substância (CLAS; DALTON; HANCOCK, 1999). Ela permite a determinação de fusão, cristalização, temperaturas de transição, além de mudanças de entalpia e entropia correspondentes (DRZEZDZON *et al.*, 2019; SCHICK, 2009).

O comportamento térmico dos comprimidos mucoadesivos desenvolvidos foi avaliado por meio da calorimetria exploratória diferencial. As curvas de DSC foram obtidas no equipamento Netzsch STA 449 F3 Nevio em cadinho de alumina 85mL, aberto com intervalo de temperatura de 30 a 400°C com fluxo de Nitrogênio como gás refrigerador de 60 mL/min e taxa de aquecimento de 10K/min.

5.4.7 Difração de raio-X (DRX)

Uma das principais ferramentas de pesquisa e diagnóstico da estrutura atômica, composição de fases, morfologia de partículas e uma série de outras características estruturais de vários materiais é o método de difração de raios-X (FETISOV, 2020). Essa técnica é baseada na interferência construtiva de raios-X monocromáticos em uma amostra cristalina e possui uma ampla gama de aplicações em vários estágios de desenvolvimento e fabricação de medicamentos, como por exemplo a caracterização e identificação de IFAs (BUNACIU; UDRISTIOUI, ABOUL-ENEIN, 2015).

Os componentes isolados (quitosana, álcool polivinílico e claritromicina) e comprimidos mucoadesivos desenvolvidos foram analisados pela técnica de difração de raios-X pelo equipamento Difractômetro Bruker D8 Discovery, utilizando-se radiação monocromática de um tubo com anodo de cobre acoplado a um monocromador Johansson para $K\alpha_1$ operando em 40kV e 40mA, configuração Bragg-Brentano θ - 2θ , detector unidimensional Lynxeye®, intervalo de 2θ de 2° a 70° , com passo de $0,01^\circ$. As amostras foram mantidas em rotação de 15 rpm durante a medida.

5.4.8 Doseamento

Um comprimido, além de precisar de propriedades físicas aceitáveis, deve produzir os efeitos desejáveis ao organismo. Um dos atributos que está diretamente a produção desses efeitos é a quantidade de fármaco existente no medicamento. Portanto, o doseamento está ligado diretamente a eficácia e segurança do medicamento, sendo considerado um atributo crítico de qualidade, que deve ser avaliado e estar dentro dos valores especificados (JAKUBOWSKA; CIEPLUCH, 2021; LACHMAN, 2001).

Para a análise de doseamento dos comprimidos de claritromicina desenvolvidos utilizou-se o método farmacopeico descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. O método utiliza cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano (C18) e tamanho de partícula de 5

micras, mantida à temperatura de 50°C. O fluxo da fase móvel adotado foi de 1,0 mL/minuto. O volume de injeção foi de 20 µL.

Para o preparo da fase móvel, realizou-se a mistura de álcool etílico e fosfato de potássio monobásico 0,067 M (65:35). O pH foi ajustado para 4,0, utilizando ácido fosfórico.

Já o preparo da solução padrão foram pesados 50 mg de padrão de claritromicina e transferido para um balão volumétrico de 50 mL. O volume foi completado com a fase móvel e homogeneizado. Pipetou-se 5 mL desta solução e transferiu para o balão volumétrico de 25 mL. Completou o volume novamente com a fase móvel e homogeneizou. Por fim, a solução foi filtrada utilizando filtro de celulose regenerada de 45 µm.

A solução amostra foi preparada pesando e pulverizando 20 comprimidos e transferindo a quantidade de pó equivalente a 25 mg de claritrocimina para o balão volumétrico de 25 mL. Em seguida adicionou-se 15 mL de álcool metílico e o balão permaneceu em ultrassom por 30 minutos. Então, foi realizada agitação por 30 minutos, de forma mecânica, e o volume completado com álcool metílico. A solução foi então homogeneizada e filtrada. Dessa solução filtrada, foram transferidos 5 mL para um balão volumétrico de 25 mL, que por fim teve o volume completado, de forma a se obter uma solução a 200 µg/mL.

$$\% \text{ de claritromicina dissolvida} = \frac{APc \times \text{Peso padrão (mg)} \times 5 \times 900 \times P \times 100}{APc \times 100 \times 10 \times 1 \times 100 \times VR}$$

Onde:

APc = área do pico de claritromicina obtidos nos cromatogramas da solução amostra.

APa = média das áreas do pico de claritromicina obtidos nos cromatogramas da solução padrão.

P = potência do padrão de claritromicina.

VR = valor rotulado de claritromicina.

Conforme critério de aceitação da Farmacopeia Brasileira 6ª edição, os comprimidos mucoadesivos desenvolvidos devem conter no mínimo 90,0% e, no máximo 110,0% da quantidade declarada de claritromicina.

5.4.9 Uniformidade de doses unitárias

A uniformidade também é um atributo importante para garantir que os padrões de qualidade do produto sejam atendidos, pois por meio deste teste é possível avaliar se cada unidade do medicamento possui quantidade do componente ativo próximo ao declarado, assegurando a administração de doses corretas ao paciente (ALLEN, ANSEL, 2013; BRASIL, 2019).

Conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed, a uniformidade de doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos distintos: variação de peso e uniformidade de conteúdo, sendo que o método a ser escolhido depende da forma farmacêutica, dose e proporção do fármaco (BRASIL, 2019).

Como os comprimidos mucoadesivos desenvolvidos não são revestidos e possuem mais de 25 mg e 25% de fármaco por dose, o método considerado foi o de variação de peso. Para determinar a uniformidade de doses por esse método, foram pesados individualmente 10 comprimidos. A partir do resultado de doseamento e do peso individual de cada comprimido, foi estimado a quantidade de componente ativo em cada unidade e os resultados foram expressos em porcentagem da quantidade declarada. Em seguida, foi realizado o cálculo do Valor de Aceitação (VA), conforme equação abaixo:

$$VA = (M - X) + ks$$

Onde:

X = média dos conteúdos individuais expressa como porcentagem da quantidade declarada

M = valor de referência, ou seja 100%

k = constante de aceitabilidade, como foram utilizados 10 comprimidos para o cálculo essa constante equivale a 2,4

s = é o desvio padrão da amostra.

Segundo critério da Farmacopeia Brasileira 6 Ed, o produto cumpre o teste de uniformidade de doses unitárias se o VA calculado não foi maior que 15.

5.4.10 Perfil de liberação *in vitro*

A dissolução *in vitro* tem sido reconhecida como um elemento importante no desenvolvimento de fármacos, sendo que para o estudo de liberação *in vitro* se faz necessária a escolha de uma metodologia analítica capaz de detectar baixas concentrações do fármaco no meio de liberação (COSTA; LOBO, 2001; LIMA, 2008).

Para a análise de dissolução dos comprimidos de claritromicina desenvolvidos utilizou-se o método farmacopeico descrito na Farmacopeia Brasileira 6^a Ed. O método utiliza cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 210 nm; coluna de 150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada ao grupo octadecilsilano (C18) e tamanho de partícula de 5 micras, mantida à temperatura de 50 °C. O fluxo da fase móvel adotado foi de 1,0 mL/minuto. O volume de injeção foi de 20 µL e o diluente foi o meio de dissolução.

Para o preparo da fase móvel, realizou-se a mistura de álcool etílico e fosfato de potássio monobásico 0,067 M (65:35). O pH foi ajustado para 4,0, utilizando ácido fosfórico, se necessário.

Como trata-se de um comprimido mucoadesivo que tem como local de ação a mucosa gástrica, o meio de dissolução escolhido foi o HCl 0,1 N (pH 1,2), e não o meio descrito na Farmacopeia Brasileira, de forma a simular melhor o meio ácido do estômago. Para preparo do meio foi transferido, quantitativamente, 51,0 mL de ácido clorídrico PA para um balão volumétrico de 6L, contendo 4L de água purificada. Após diluição, completou-se o volume do balão volumétrico com água purificada e homogeneizou-se.

Para o preparo da solução padrão foram pesados 25 mg de padrão de claritromicina e transferido para um balão volumétrico de 25 mL. O volume foi completado com o meio de dissolução e homogeneizado. Pipetou-se 2 mL desta solução e transferiu para o balão volumétrico de 25,0 mL. Completou o volume novamente com o meio de

dissolução e homogeneizou. Por fim, a solução foi filtrada utilizando filtro de celulose regenerada de 45 µm.

Para a solução amostra foram pesados 6 comprimidos individualmente e colocados cada um em uma das cubas de dissolução contendo 900 mL do meio de dissolução. Em cada tempo de coleta (5,15, 20, 30, 60, 120 minutos), foram retiradas manualmente alíquotas da cuba e filtradas em filtro de celulose regenerada 45 µm. A aparelhagem utilizada na dissolução foi aparato 2 (pá) a uma velocidade de 50 rpm. Após injeção das amostras, padrão e diluente, os cromatogramas foram registrados e os picos de claritromicina avaliados. O cálculo utilizado para quantificação foi o seguinte:

$$\% \text{ de claritromicina dissolvida} = \frac{APc \times \text{Peso padrão (mg)} \times 5 \times 900 \times P \times 100}{APc \times 100 \times 10 \times 1 \times 100 \times VR}$$

Onde:

APc = área do pico de claritromicina obtidos nos cromatogramas da solução amostra.

APa = média das áreas do pico de claritromicina obtidos nos cromatogramas da solução padrão.

P = potência do padrão de claritromicina.

VR = valor rotulado de claritromicina.

5.4.11 Estudo de mucoadesão *in vitro*

A determinação da força de ligação bioadesiva é importante no desenvolvimento de sistemas bioadesivos de administração de fármacos (HASSAN; GALLO, 1990). Uma das formas de medir essa força é por meio de medidas de viscosidade, visto que as alterações conformacionais do entrelaçamento das cadeias e interações químicas que ocorrem entre um polímero mucoadesivo e o muco (mucina) produz alterações nas propriedades de fluxo em relação aos componentes individuais (HASSAN; GALLO, 1990; ROSSI *et al.*, 2001).

Sendo assim, para avaliar a mucoadesão dos comprimidos desenvolvidos, foram realizadas medições da taxa de cisalhamento e viscosidade em reômetro Brookfield

DV-III Ultra, em diferentes velocidades. As leituras foram realizadas na mucina e em cada formulação isoladamente, bem como nas misturas de mucina e comprimido. Para as leituras a mucina e os comprimidos foram solubilizados em solução de HCl 0,1 mol/L, sendo que os comprimidos foram macerados durante a preparação.

Após análises foram realizados cálculos para determinar o componente de bioadesão (n_b) e a força de bioadesão (F), conforme equações abaixo e descritas por MACKIE *et al.*, 2017:

$$n_b = n_t - n_m - n_p$$

Onde n_t é a viscosidade medida da mistura, n_p e n_m as viscosidades individuais medidas para o polímero e a mucina, respectivamente.

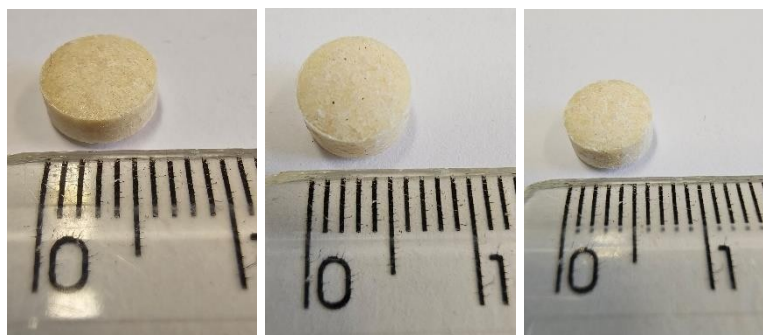
$$F = n_b \times t_c$$

Onde n_b é o componente de bioadesão e t_c a taxa de cisalhamento.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os comprimidos obtidos apresentaram formato circular, biconvexo e leve coloração amarelada devido a presença da quitosana, conforme **Figura 13**.

Figura 13 – Comprimidos mucoadesivos de claritromicina das formulações 1, 2 e 3, respectivamente.



6.1 Caracterização dos granulados

6.1.1 Densidade aparente e compactada

A densidade aparente e compactada são valiosos indicadores do comportamento do pó ou granulado durante o processo de fabricação. A densidade aparente fornece informações importantes sobre a fluidez do material e a densidade compactada permite avaliar sua capacidade de compactação durante o processo de compressão (VASILENKO *et al.*, 2013).

As densidades aparente e compactada foram medidas conforme procedimento descrito no *item 5.3.1*. Na **Tabela 2**, estão descritos as massas e volumes dos testes e a densidade calculada para os granulados das três formulações desenvolvidas.

Tabela 2 – Resultados encontrados para densidade aparente e compactada dos granulados desenvolvidos (Formulações 1, 2 e 3)

Resultados	F1	F2	F3
Massa (g)	13,95	21,26	13,25
Volume inicial (mL)	55,00	47,00	42,00
Volume final (mL)	48,00	46,00	39,00
Densidade aparente (g/mL)	0,25	0,45	0,32
Densidade compactada (g/mL)	0,29	0,46	0,34

Pelos resultados, observa-se que o granulado da Formulação 2 possui maior densidade, seguida da Formulação 3 e Formulação 1, respectivamente. Esses resultados demonstram que os granulados com maior densidade possuem grânulos menores e com maior área superficial, conseqüentemente eles se acomodam melhor no aparato utilizado para realização do teste.

Esses valores de densidade são importantes para a formação dos comprimidos, pois quanto menor a densidade do granulado, maior será o volume ocupado, o que impacta no tamanho e espessura final do produto, ou seja, o granulado da Formulação 1 tende a formar comprimidos com maior espessura que os da Formulação 3 e 2, respectivamente.

Vale ressaltar que, os valores de densidade encontrados são semelhantes aos de outros trabalhos, como o de Khan e Thakur (2018), que utilizaram a quitosana como polímero no desenvolvimento de comprimidos mucoadesivos vaginais nas diferentes proporções utilizadas pelos autores (KHAN; THAKUR, 2018).

6.1.2 Índice de Carr

O Índice de Carr é importante para avaliação da fluidez de pós e granulados (ARABI *et al.*, 2020). Ele foi calculado conforme fórmula do item 5.3.2. Os dados de densidade utilizados foram os mesmos obtidos do *item 6.1.1*. Na **Tabela 3**, estão os resultados obtidos para as três formulações.

Tabela 3 – Resultados encontrados para o índice de Carr dos granulados desenvolvidos (Formulações 1, 2 e 3)

Resultados	F1	F2	F3
Densidade aparente (g/mL)	0,25	0,45	0,32
Densidade compactada (g/mL)	0,29	0,46	0,34
Índice de Carr (%)	12,73	2,13	7,14

Conforme classificação de Carr, materiais que possuem índice entre 1 e 10% possuem fluxo excelente. Sendo assim, as formulações 2 e 3 possuem fluidez excelente. Já o granulado da formulação 1 possui fluidez boa, conforme essa classificação, que descreve que materiais com índice entre 10 e 15 possuem fluxo bom.

Arabi *et al.* (2020) descreveram o desenvolvimento de comprimidos mucoadesivos, utilizando polímeros com esta propriedade e obtiveram índice de Carr de 27, necessitando de agentes de deslizamento na formulação do comprimido proposto. Ao contrário dos comprimidos mucoadesivos bucais desenvolvidos por Arabi *et al.* (2020), os comprimidos desenvolvidos no presente trabalho apresentaram índice de Carr menor que 16, ou seja, resultados desejáveis para uma fluidez adequada, não sendo necessário a adição de excipientes para melhoria dessa propriedade (ARABI *et al.*, 2020).

6.1.3 Fator de Hausner

O fator de Hausner é outra ferramenta aplicada para avaliação da fluidez de materiais e normalmente é utilizada em conjunto com o índice de Carr (JUAREZ-ENRIQUEZ *et al.*, 2022). Ele foi calculado conforme fórmula do *item 5.3.3*. Os dados de densidade utilizados foram os mesmos obtidos do *item 6.1.1*. Na **Tabela 4**, estão os resultados encontrados para as três formulações.

Tabela 4 – Resultados encontrados para o fator de Hausner dos granulados desenvolvidos (Formulações 1, 2 e 3).

Resultados	F1	F2	F3
Densidade aparente (g/mL)	0,25	0,45	0,32
Densidade compactada (g/mL)	0,29	0,46	0,34
Fator de Hausner (%)	1,15	1,02	1,08

Pela classificação de Hausner, o fluxo é considerado excelente quando os valores encontrados são de 1,00 a 1,11 e bom quando os valores ficam entre 1,12 e 1,18. Portanto, assim como na classificação de Carr, os granulados das Formulações 2 e 3 apresentaram fluxo excelente e o granulado da Formulação 1 apresentou fluxo bom.

Em trabalho realizado por Ceschel e colaboradores (Ceschel *et al.* 2001), foram desenvolvidos comprimidos bucais com propriedades adesivas, utilizando os polímeros de carboxivinil, policarbofila e hidroxipropilmetilcelulose e avaliado o fator de Hausner. Neste trabalho, este índice apresentou resultado maior que 1,20%, demonstrando características de fluidez e compressibilidade inferiores aos comprimidos mucoadesivos desenvolvidos no presente trabalho, onde foi utilizado os polímeros quitosana e álcool polivinílico. Diferenças entre os resultados encontrados são esperados pois se trata de trabalhos completamente diferentes onde variaram não só o polímero como as condições de produção do comprimido. Assim, dados isolados em relação aos índices testados não repercutem em uma melhor ou pior formulação e sim, que para a formulação testada com o respectivo processo de obtenção o resultado foi melhor, por exemplo, neste trabalho em detrimento do apresentado da literatura.

6.1.4 Ângulo de repouso

Em adição ao índice de Carr e fator de Hausner, a medição do ângulo de repouso também auxilia na avaliação das propriedades de fluxo de um material granular, visto que ele geralmente está ligado a fluidez deste material. Portanto, ele também é importante para avaliar o comportamento do granulado durante o processo de fabricação de comprimidos (AL-HASHEMI; AL-AMOUDI, 2018).

O teste para avaliação do ângulo de repouso foi realizado conforme *item 5.3.4*. Os resultados encontrados estão descritos na **Tabela 5**.

Tabela 5 – Resultados encontrados para o ângulo de repouso dos granulados desenvolvidos (Formulações 1, 2, e 3)

Resultados	F1	F2	F3
Altura (cm)	2,40	2,00	2,00
Raio (cm)	4,15	4,15	4,00
Tangente (°)	0,58	0,48	0,50
Ângulo de repouso (°)	30,14	25,73	26,57

Conforme já mencionado, quanto menor o ângulo de repouso, melhor a fluidez do material. Sendo assim, os resultados de ângulo de repouso apresentados na **Tabela 5**, corroboram com os obtidos no índice de Carr e fator de Hausner, pois a Formulação 2 apresentou menor ângulo de repouso, conseqüentemente melhor fluidez, seguida da Formulação 3 e Formulação 1. Vale ressaltar que, apesar das três formulações apresentarem valores distintos de ângulo de repouso, todos esses resultados garantem fluidez satisfatória para o processo de fabricação de comprimidos.

Determinações para o ângulo de repouso também são descritas na literatura e indicam que uma formulação pode prosseguir para o processo produtivo de compressão. Os dados geralmente apresentados na literatura são aqueles inferiores ao ângulo de 40°, onde não haja um comprometimento efetivo do processo de escoamento do pó ou granulado. Assim, analogamente ao descrito na literatura, as formulações testadas neste trabalho apresentaram dados de ângulo de repouso condizentes ao esperado

para formulações de comprimidos que poderão ir para a próxima etapa, ou seja, a compactação.

6.2 Caracterização dos comprimidos

6.2.1 Determinação de peso

A homogeneidade de peso foi determinada, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. e parâmetros apresentados no *item 5.4.1*. Os limites de variação considerados são $\pm 7,5\%$ em relação ao peso médio das amostras testadas. Na **Tabela 6**, é possível observar os pesos dos comprimidos obtidos bem como suas variações unitárias, em porcentagem, em relação aos pesos médios.

Tabela 6 – Resultados encontrados para determinação de peso para os comprimidos desenvolvidos (Formulações 1, 2 e 3)

Amostra	Peso (mg)			Desvio em função do peso médio (%)		
	F1	F2	F3	F1	F2	F3
1	97,00	141,00	115,00	1,87	0,64	0,53
2	105,00	145,00	115,00	3,78	3,46	0,53
3	103,00	139,00	112,00	2,37	0,78	2,65
4	99,00	136,00	111,00	0,46	2,90	3,36
5	97,00	148,00	118,00	1,87	5,59	1,59
6	95,00	131,00	117,00	3,29	6,43	0,88
7	94,00	140,00	115,00	4,00	0,07	0,53
8	98,00	143,00	119,00	1,17	2,05	2,30
9	97,00	134,00	116,00	1,87	4,31	0,18
10	96,00	140,00	115,00	2,58	0,07	0,53
11	100,00	137,00	116,00	0,25	2,19	0,18
12	101,00	138,00	115,00	0,95	1,48	0,53
13	106,00	140,00	116,00	4,49	0,07	0,18
14	102,00	149,00	115,00	1,66	6,29	0,53
15	103,00	136,00	118,00	2,37	2,90	1,59
16	97,00	139,00	115,00	1,887	0,78	0,53
17	92,00	135,00	113,00	5,41	3,61	1,94
18	100,00	140,00	118,00	0,25	0,07	1,59
19	103,00	142,00	118,00	2,37	1,34	1,59
20	108,00	149,00	118,00	5,90	6,29	1,59
Peso médio	99,65	140,10	115,75			

Conforme observado na **Tabela 6**, os pesos médios encontrados para os comprimidos das Formulações 1, 2 e 3 foram, respectivamente de 99,65; 140,10 e 115,75 mg.

Para a Formulação 1, o menor desvio em relação ao peso médio foi de 0,25% para a amostra 11 e o maior desvio foi de 5,90% para a amostra 20. Já na Formulação 2, os menores desvios em relação ao peso médio foram observados nas amostras 7,13 e 18 (0,07%) e o maior desvio encontrado foi de 6,29% na amostra 20. Por fim, na Formulação 3, tem-se os menores desvios nas amostras 9, 11 e 13, no valor de 0,18% e o maior desvio na amostra 4, com o valor de 3,36%. Portanto, para as três formulações, em todas as amostras testadas não foi observado variação superior a $\pm 7,5\%$ em relação ao peso médio.

Estes resultados demonstram que os comprimidos apresentam uniformidade de massa e estão em acordo com o limite descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. e utilizado neste trabalho. Ainda, é possível observar que a Formulação 3 apresentou melhor uniformidade de massa em relação as demais formulações avaliadas. Tais resultados, demonstram que os granulados desenvolvidos apresentam boas características de compressibilidade, principalmente fluidez, o que permite um processo de compressão satisfatório e com pouca variabilidade, conforme já havia sido evidenciado nas análises de caracterização do granulado, apresentados no *item 6.1*.

6.2.2 Determinação de dureza, espessura e diâmetro

O teste de dureza é importante, pois fornece uma estimativa quantitativa da força de ligação interna de compactação do granulado (MAY *et al.*, 2013). Além disso, os comprimidos requerem uma certa resistência para suportar choques mecânicos durante o manuseio, as etapas de fabricação, armazenamento e transporte (REDDY; SRI; SHOBHA, 2018).

Conforme descrito no *item 5.4.2*, a dureza foi determinada conforme procedimento da Farmacopeia Brasileira em 10 amostras de cada formulação. Além da dureza, foi

realizada a leitura da espessura e diâmetro nas mesmas amostras. Os resultados podem ser visualizados na **Tabela 7**.

Tabela 7 – Resultados encontrados de dureza, espessura e diâmetro para os comprimidos desenvolvidos (Formulações 1, 2 e 3)

Amostras	Dureza (N)			Espessura (mm)			Diâmetro (mm)		
	F1	F2	F3	F1	F2	F3	F1	F2	F3
1	132	156	52	3,35	3,76	3,67	6,49	6,51	6,47
2	132	143	64	3,34	3,77	3,53	6,50	6,51	6,47
3	126	128	70	3,38	3,61	3,49	6,49	6,45	6,45
4	100	117	67	3,41	3,70	3,55	6,50	6,46	6,47
5	135	164	48	3,33	3,82	3,42	6,51	6,45	6,50
6	112	114	49	3,42	3,69	3,50	6,50	6,46	6,48
7	102	127	65	3,34	3,70	3,72	6,52	6,50	6,52
8	124	148	52	3,36	3,68	3,52	6,50	6,43	6,48
9	143	124	58	3,44	3,60	3,51	6,49	6,50	6,47
10	131	95	56	3,36	3,59	3,61	6,50	6,45	6,52
Média	123,70	131,60	58,10	3,37	3,69	3,55	6,50	6,47	6,48
Desvio Padrão	14,40	14,40	7,93	0,04	0,07	0,08	0,01	0,03	0,02

Os resultados de dureza demonstram que os comprimidos da Formulação 3, possuem valores bem menores que das outras duas formulações. Esses resultados baixos de dureza refletem em uma maior porosidade dos comprimidos, essa característica pode ser evidenciada nas imagens de microscopia eletrônica de varredura que serão apresentadas no *item 6.2.4*. Porém, todas as formulações possuem resultados satisfatórios de dureza, resultando em comprimidos com resistência adequada.

Já os resultados de espessura corroboram com os resultados de densidade apresentados no *item 6.1.1*, pois os granulados com densidades maiores originaram comprimidos com maiores valores de espessura, conforme esperado.

Os resultados de diâmetro demonstram que todos os comprimidos apresentam valores de diâmetro semelhantes, visto que foi utilizado o mesmo punção, de 6,5 mm de diâmetro, para o processo de compressão de todas as formulações.

6.2.3 Friabilidade

A friabilidade é importante para avaliar a susceptibilidade dos comprimidos à abrasão. Assim como na determinação de dureza, ela permite testar a resistência do comprimido durante o manuseio e transporte (KARALIA *et al.*, 2021). O teste foi realizado conforme procedimento da Farmacopeia Brasileira e descrito no *item 5.4.3*. Os resultados encontrados para as três formulações desenvolvidas podem ser visualizados na **Tabela 8**.

Tabela 8 – Resultados encontrados de friabilidade para os comprimidos mucoadesivos desenvolvidos (Formulações 1, 2 e 3)

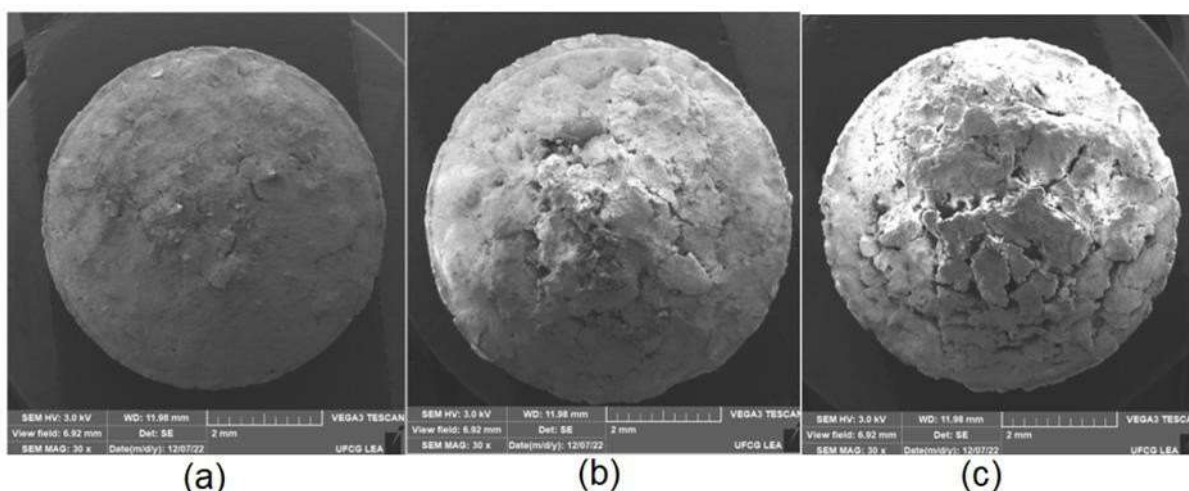
Resultados	F1	F2	F3
Peso dos comprimidos antes do teste (g)	2,495	2,750	2,302
Peso dos comprimidos após o teste (g)	2,494	2,750	2,300
Friabilidade (%)	0,04	0,00	0,09

Conforme apresentado na **Tabela 8**, os comprimidos desenvolvidos (F1, F2 e F3) apresentaram valores menores que 1,5%, atendendo a especificação de friabilidade descrita na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. (BRASIL, 2019). Vale ressaltar que, outros trabalhos como o de Milind *et al.* (2018), sugerem que valores de friabilidade menores que 1%, como é o caso dos comprimidos desenvolvidos, resultam em um produto com ótima resistência mecânica para suportar choques durante o manuseio e transporte (MILIND, YOGESH, YADAV, 2018).

6.2.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A caracterização morfológica dos comprimidos mucoadesivos foi realizada por MEV. As micrografias eletrônicas de varredura obtidas estão apresentadas na **Figura 14**.

Figura 14 – Micrografias eletrônicas de varredura dos comprimidos da Formulação 1 (a), Formulação 2 (b) e Formulação 3 (c)



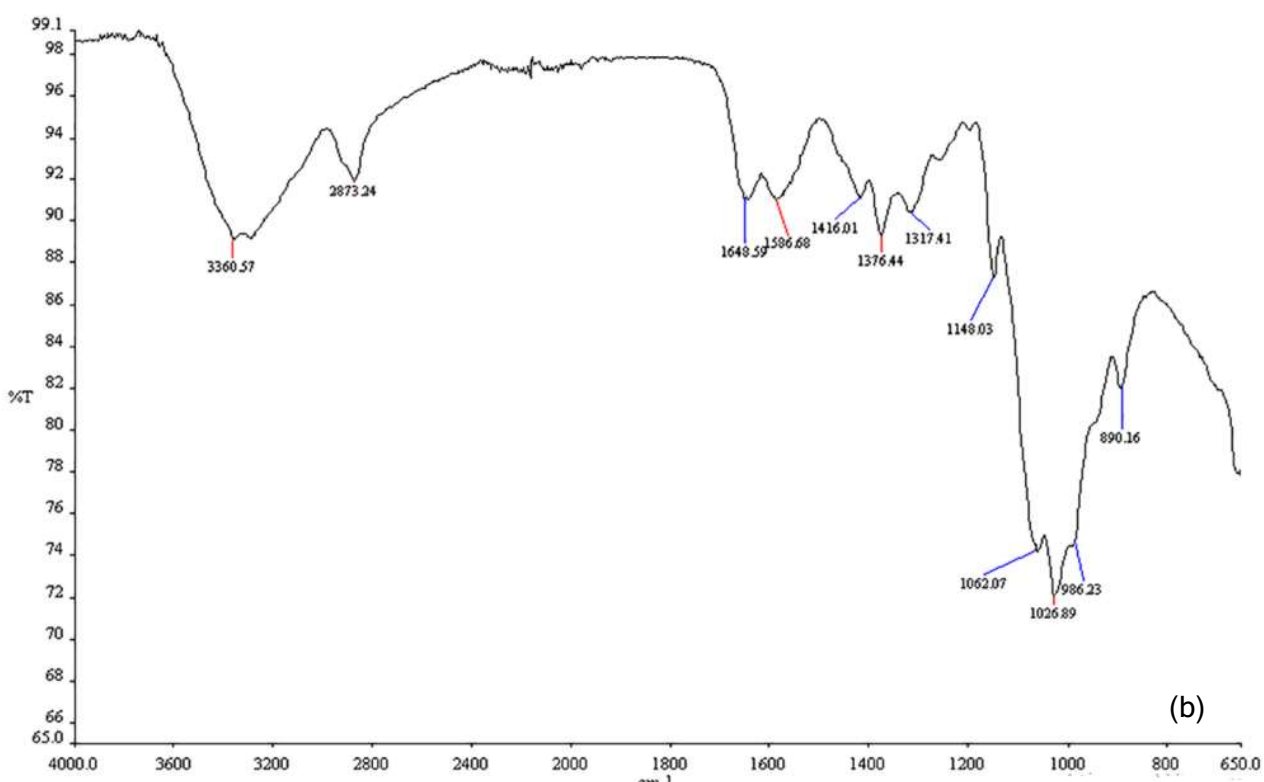
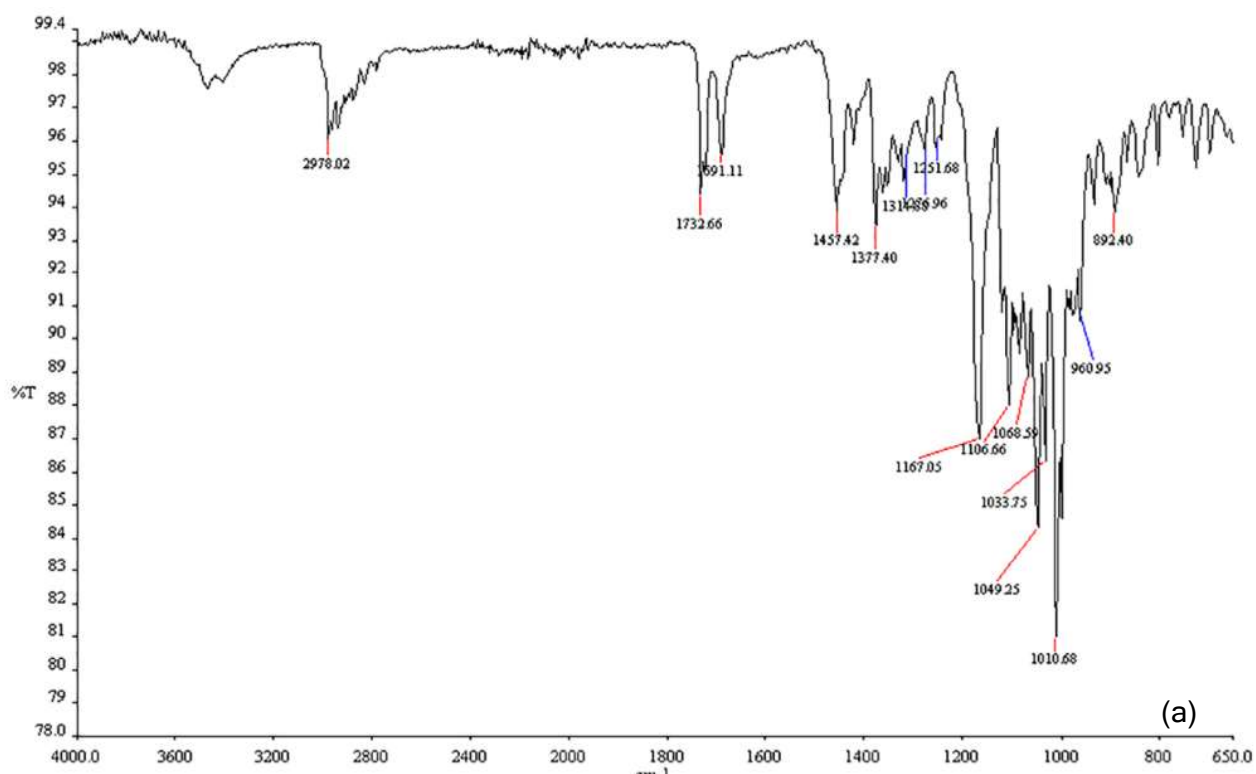
Os três comprimidos apresentaram forma circular e diâmetro de 6,5 a 7,0 mm aproximadamente, corroborando com os resultados apresentados no *item 6.2.3*. A porosidade do comprimido referente a Formulação 3 (**Figura 13c**), foi bem maior que a das outras formulações, provavelmente devido a menor dureza obtida, conforme dados apresentados no *item 6.2.2*. A dureza está associada às interações intermoleculares entre os ingredientes da formulação e, também, à força de compressão utilizada. Como este último item foi idêntico para todas as formulações, pode-se inferir que, neste caso, o comprimido da Formulação 3 apresenta menos interações do que os demais. Este dado é corroborado pelo resultado de friabilidade das formulações, em que a formulação 3 apresentou o maior valor de friabilidade. É possível visualizar também, que houve compactação satisfatória do granulado com adequada formação dos comprimidos nas três formulações.

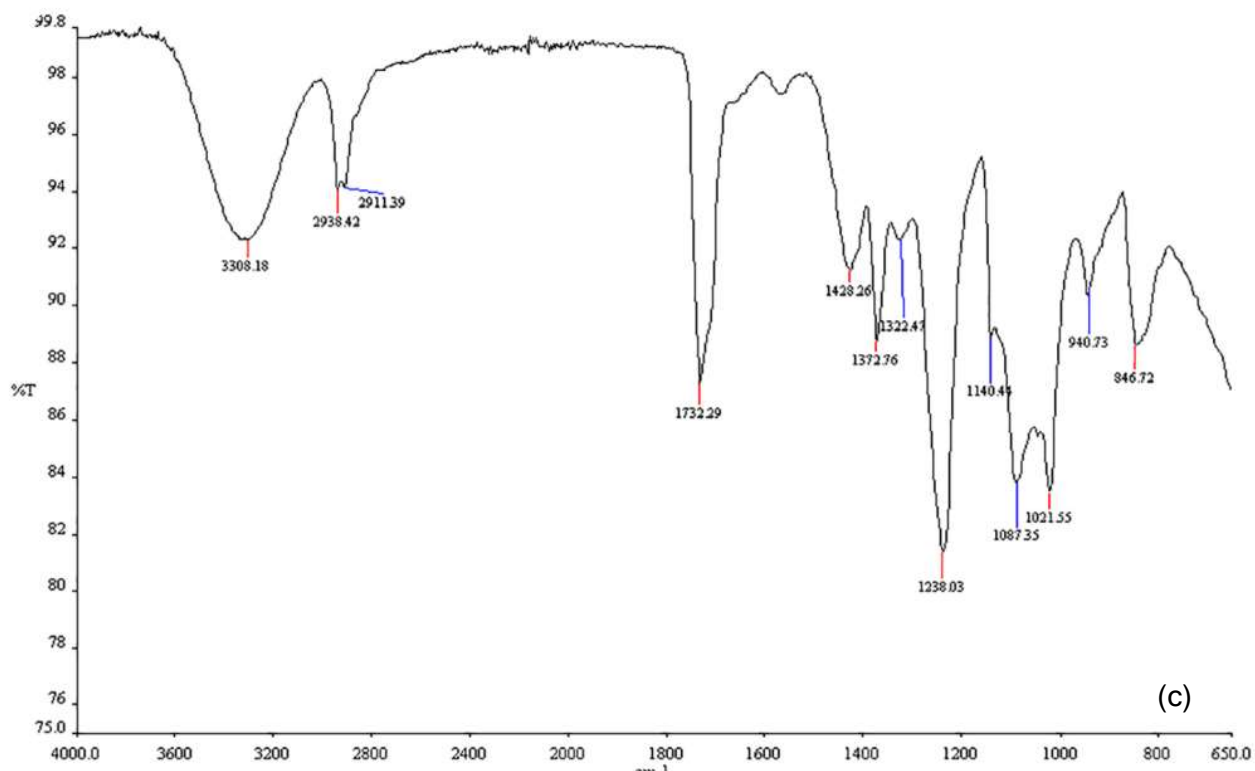
6.2.5 Espectrometria de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier e reflectância total atenuada

Conforme já mencionado no *item 5.4.5*, a espectroscopia na região do infravermelho fornece uma impressão digital única para cada composto, sendo possível a identificação de bandas características dos grupos funcionais presentes na amostra e possíveis interações intra e intermoleculares (PAVIA *et al.*, 2014).

Os espectros obtidos para os componentes da formulação na região do infravermelho, bem como os espectros para os comprimidos desenvolvidos, podem ser visualizados na **Figura 15**.

Figura 15 – Espectros de absorção da região do infravermelho de (a) claritromicina, (b) quitosana e (c) álcool polivinílico



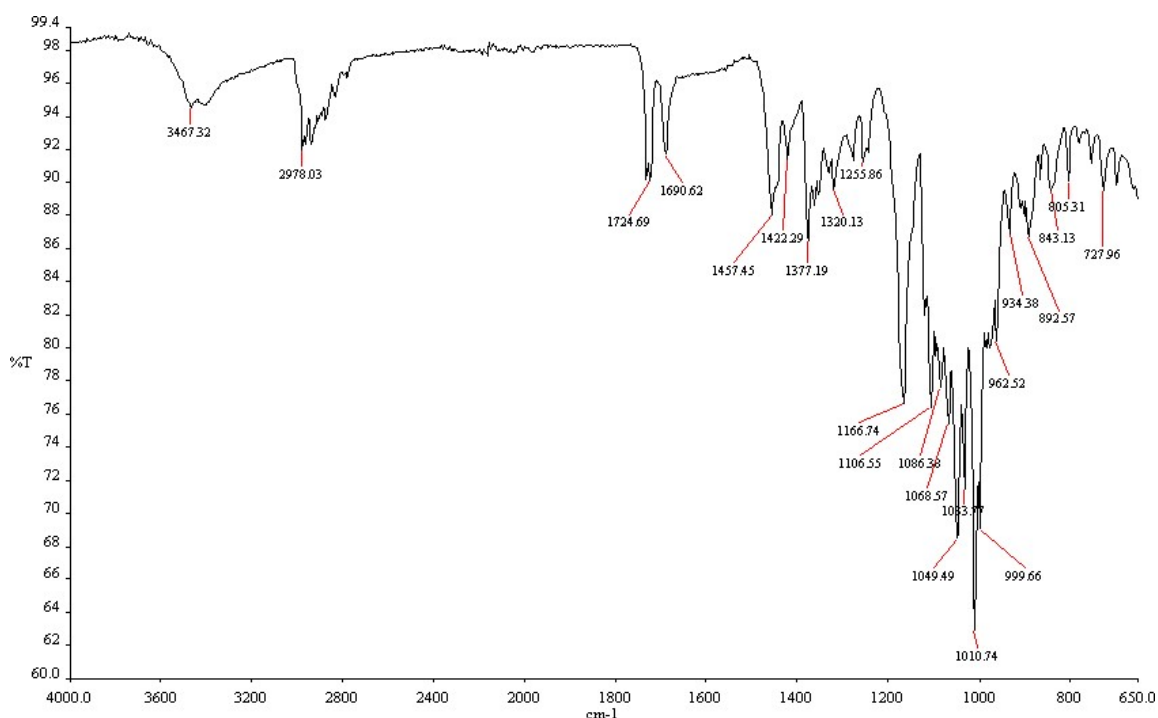


É possível observar na **Figura 15a** o espectro correspondente a claritromicina, além de outras bandas, aquelas características do fármaco, como: banda da ligação C-O-C da função éter em 1010 cm^{-1} ; duas vibrações de estiramento da ligação C=O, a primeira em 1732 cm^{-1} e a segunda em 1691 , características das carbonilas da lactona e da cetona, respectivamente, presentes no anel macrolactônico; banda de estiramento C-H em 2978 , característico de grupos alquila e duas bandas características de estiramento O-H em aproximadamente 3500 cm^{-1} (IJAZ *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2007). No espectro da quitosana (**Figura 15b**) observam-se, além de outras bandas características da substância, as bandas de estiramento correspondente as ligações O-H e N-H, que se encontram sobrepostas em 3360 cm^{-1} , banda atribuída ao estiramento assimétrico da ligação C-H em 2834 cm^{-1} , além das bandas de amida em 1648 e 1586 cm^{-1} (banda de amida I e banda de amida II, da carbonila e do estiramento N-H, respectivamente) (DAL PIZZOL, 2009; GAO *et al.*,

2014; ZEMLYAKOVA *et al.*, 2019). No espectro do álcool polivinílico (**Figura 15c**) é possível observar uma banda larga e forte, característica de ligações O-H em 3308,18 cm^{-1} , vibrações de estiramento assimétrico de CH_2 em 2938,42 cm^{-1} e 2911,39 cm^{-1} e uma banda em 1732,29 cm^{-1} atribuído ao estiramento C=O no grupo acetato residual do polímero (ABD-ELRAHMAN, 2013; GUZMAN-PUYOL *et al.*, 2015; UDREA *et al.*, 2011). Todos os dados relatados estão coerentes com os dados encontrados na literatura para as respectivas substâncias puras.

Após a escolha dos excipientes, foi necessário verificar se houve ou não interação entre estas substâncias e o fármaco e se esta interação, caso houvesse, levou ou não a reação entre os ingredientes da fórmula inativando-os. Este processo foi verificado mediante a obtenção de espectros com a mistura física (**Figura 16**) dos componentes da fórmula e com os espectros obtidos após cada etapa de processo (granulação e compressão, **Figuras 17 e 18**, respectivamente) para obtenção dos comprimidos. Assim, o espectro da mistura física entre a claritromicina, quitosana e álcool polivinílico são apresentados na figura 16.

Figura 16 - Espectro da mistura física entre os componentes da fórmula.



Pode ser observado na **Figura 16** que todas as bandas relacionadas às substâncias puras são mantidas, sem o aparecimento de novas bandas. Este resultado é

compatível com uma estabilidade química entre os ingredientes utilizados e estão em acordo com o descrito na literatura.

Nashar e colaboradores (Nashar *et al* 2017), relataram a produção de uma formulação contendo claritromicina e polímeros como álcool polivinílico, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e polivinilpirrolidona e não observaram nenhum tipo de interação entre esse fármaco e os polímeros testados relatando que a ausência de qualquer mudança nos espectros indica que não houve interações entre as substâncias utilizadas.

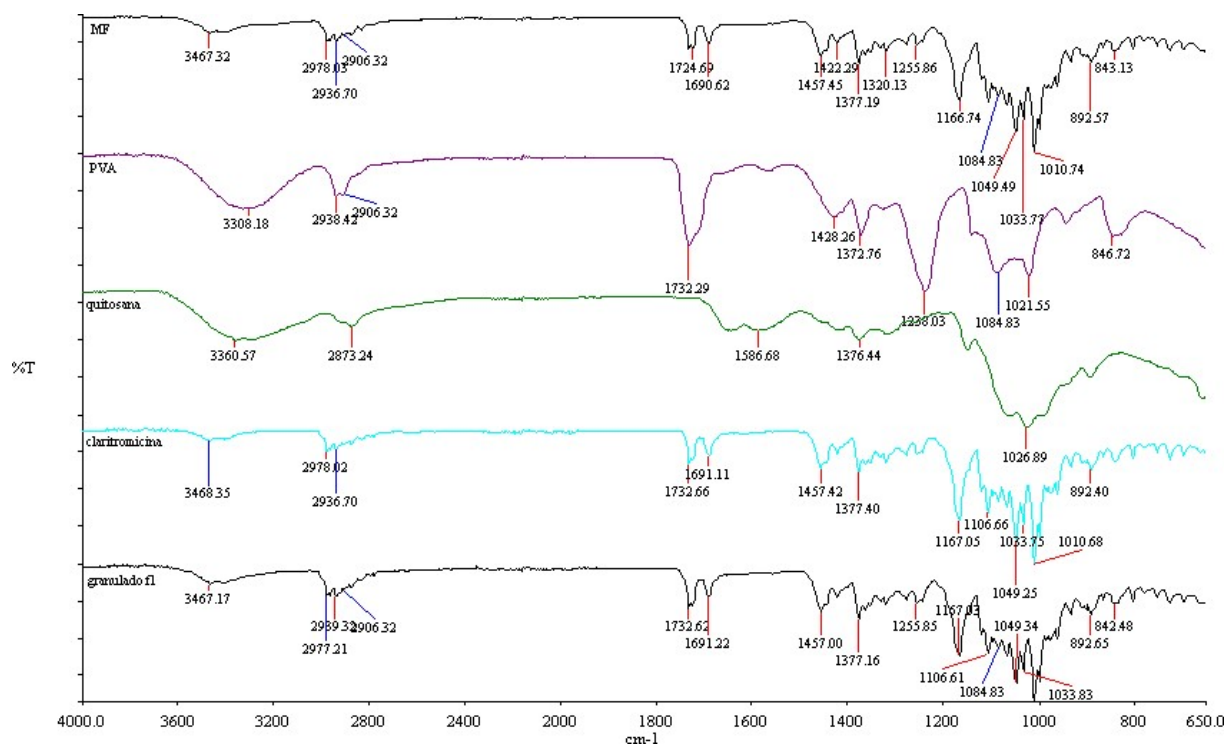
Este trabalho não relata a presença do polímero quitosana na fórmula mas, em artigo relatado por Burgaz-Gomez e colaboradores (Burgaz-Gomez, 2009), os autores desenvolveram mini-matrizes sólidas com quitosana e carboximetilcelulose para veiculação da claritromicina. Assim como Nashar e colaboradores, Burgaz-Gomez também não observou diferenças entre os espectros da claritromicina e os polímero quitosana e carboximetilcelulose.

Neste sentido, os dados obtidos neste trabalho corroboram com os descritos na literatura para misturas feitas com quitosana, claritromicina e álcool polivinílico demonstrando sua compatibilidade.

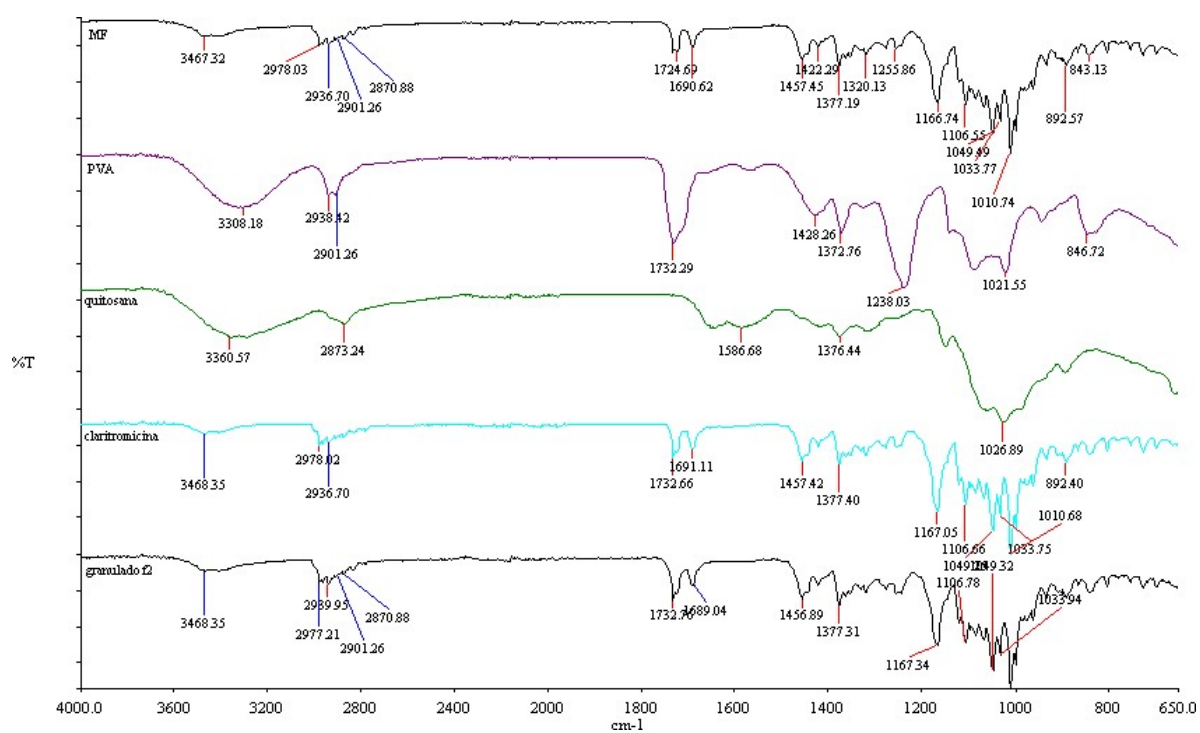
Por outro lado, após a esta verificação, o processo de obtenção dos comprimidos continua com uma etapa de umectação na qual há a utilização de soluções ácidas e posteriormente um processo de secagem em estufa. Estas etapas podem ocasionar degradação dos ingredientes utilizados nas formulações.

Neste sentido, com o intuito de verificar se houve ou não algum tipo de degradação após o processo de umectação e secagem, foram adquiridos espectros no infravermelho dos granulados, produto final destas etapas, correspondentes a todas as formulações testadas (**Figura 17**).

Figura 17 - Espectros dos granulados das fórmulas 1, 2 e 3, respectivamente, após o processo de umectação e secagem em comparação com os dados dos ingredientes puros e mistura física.

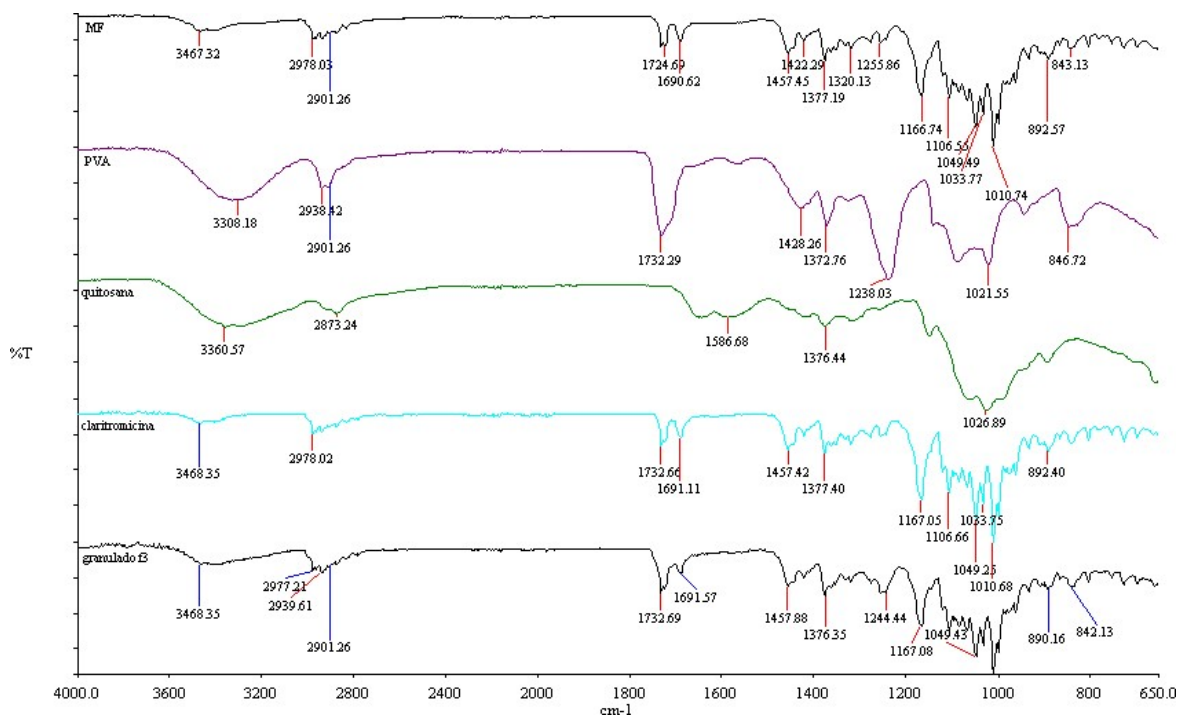


(a)



(b)

...continuação figura 17



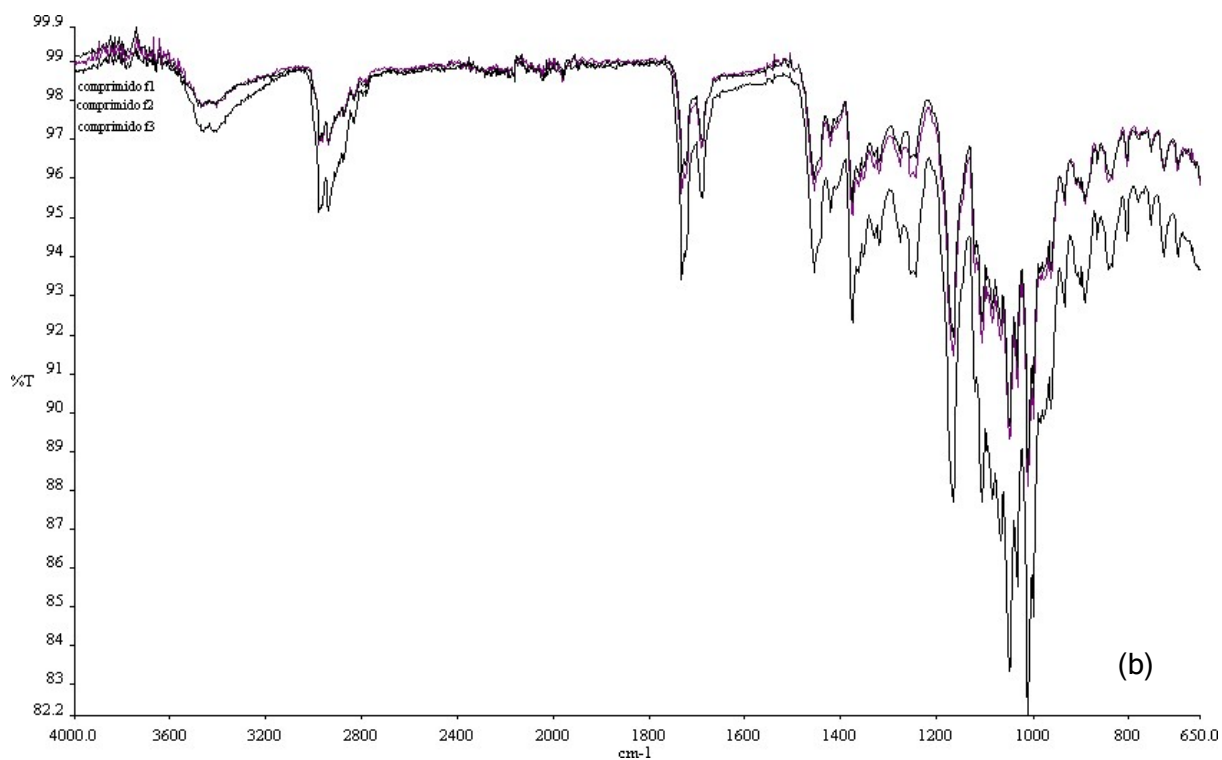
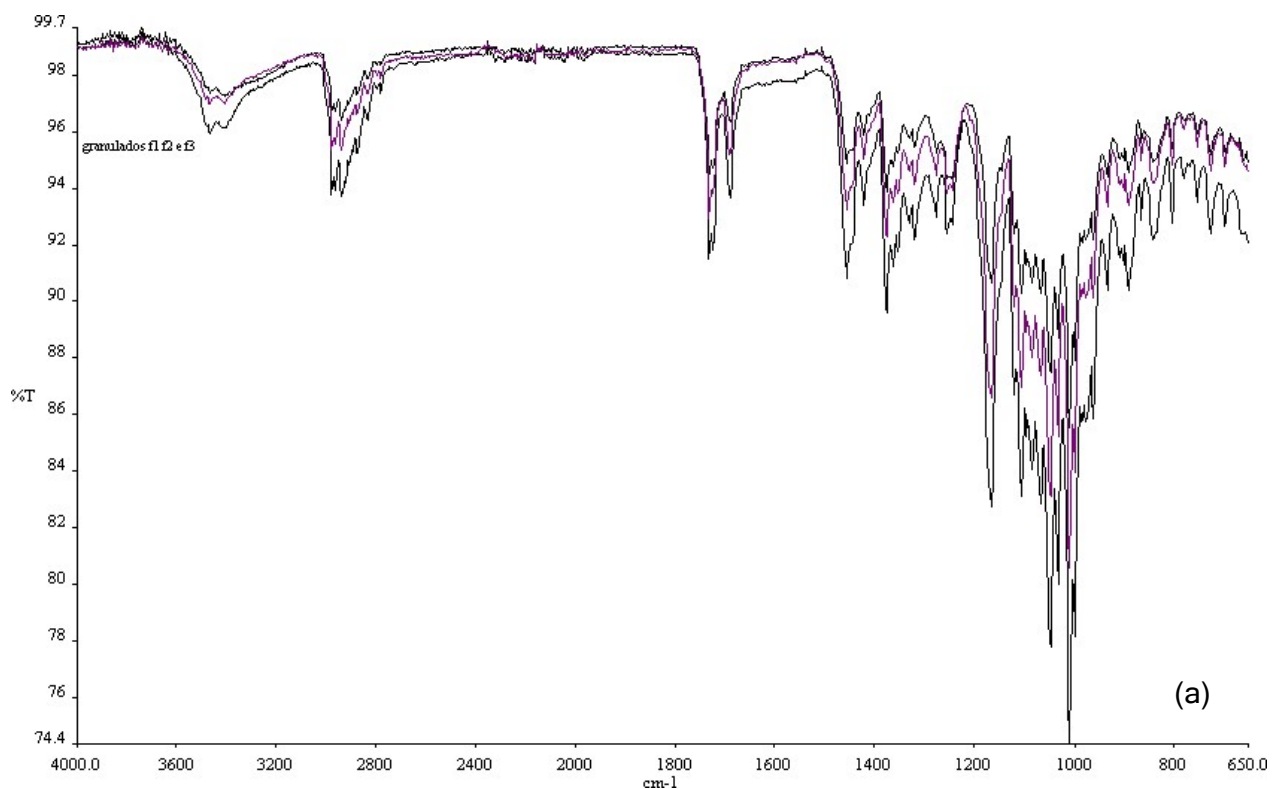
(c)

Nas **figuras 17 a, b e c** podem ser observados os espectros sobrepostos dos granulados das Formulações 1, 2 e 3, respectivamente com os espectros da mistura física, do álcool polivinílico (PVA), da quitosana e da claritromicina. Os espectros dos granulados permitem afirmar que não há diferença entre estes e os relacionados aos das misturas físicas. Além disso, podem ser observados que as bandas relacionadas ao espectro do granulado são compatíveis com as dos polímeros e ao fármaco utilizados nas formulações.

Novamente, assim como realizado para a verificação de compatibilidade após a etapa de granulação, a etapa de compressão também pode acarretar modificações na estabilidade das substâncias utilizadas para produção dos comprimidos. A compressão, uma vez realizada, pode conduzir a um processo em que a temperatura nas matrizes de compressão chegue a centenas de graus. Esta variação ocorre em poucos milissegundos mas pode ocasionar alterações nas formulações. Por exemplo, compressão com a utilização de ácido esteárico pode ocasionar a fusão do mesmo levando a obtenção de comprimidos defeituosos (PRISTA, 2004).

Os espectros na região do infravermelho foram novamente utilizados para verificar se houve ou não qualquer tipo de degradação durante o processo de compressão. Como os granulados não demonstraram nenhuma incompatibilidade, os espectros dos comprimidos foram comparados com seus precursores conforme pode ser observado na **figura 18**.

Figura 18 - Espectros sobrepostos dos granulados (a) e dos comprimidos (b) das fórmulas 1, 2 e 3, respectivamente.



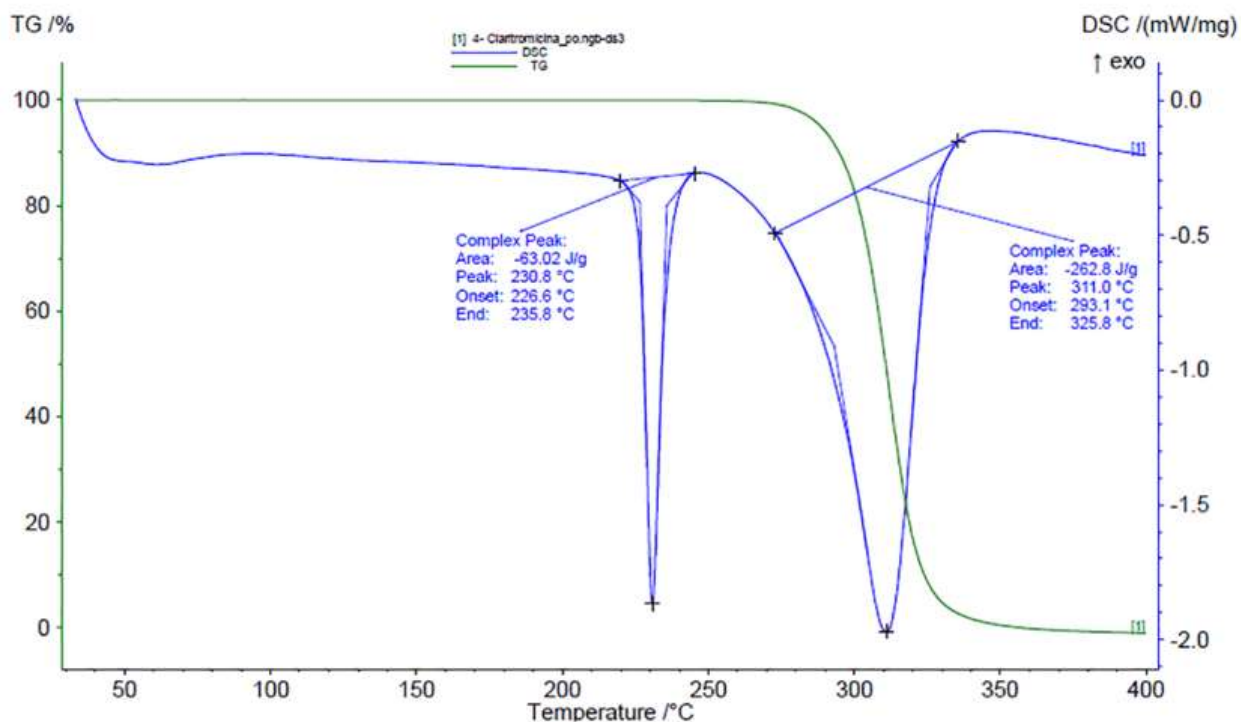
Com pode ser observado na **Figura 18 a**, os granulados referentes às formulações 1, 2 e 3 apresentam o mesmo perfil de espectro assim como é visualizado para os comprimidos (**Figura 18 b**).

Este dado permite inferir que após o processo de compressão, os ingredientes da formulação não estão modificados quimicamente, demonstrando sua compatibilidade e resistência química após a compactação dos mesmos.

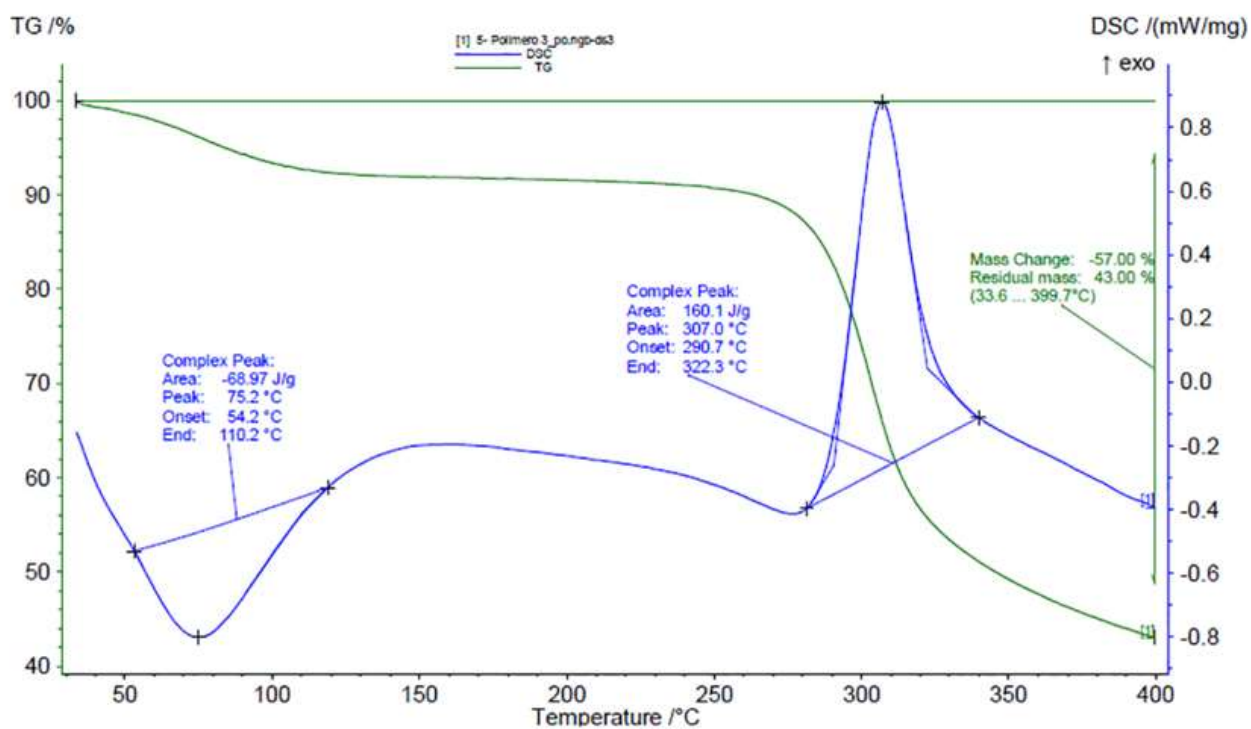
6.2.6 Calorimetria exploratória diferencial

A calorimetria diferencial de varredura (DSC) é um método rápido para se obter informações confiáveis sobre as características térmicas de amostras de substâncias em geral. Conforme já mencionado no *item 5.4.6*, pela DSC é possível avaliar as temperaturas e energias associadas com eventos como fusão, oxidação, transição vítrea, ebulição, decomposição e cristalização. Os efeitos térmicos encontrados para as amostras do IFA, dos excipientes e das misturas binárias determinam sua identidade térmica, a qual pode ser utilizada para caracterizar o comportamento da amostra (CLAS; DALTON; HANCOCK, 1999; DRZEZDZON *et al.*, 2019; SCHICK, 2009). Na **Figura 19**, pode-se visualizar os termogramas dos componentes isolados e dos três comprimidos mucoadesivos desenvolvidos.

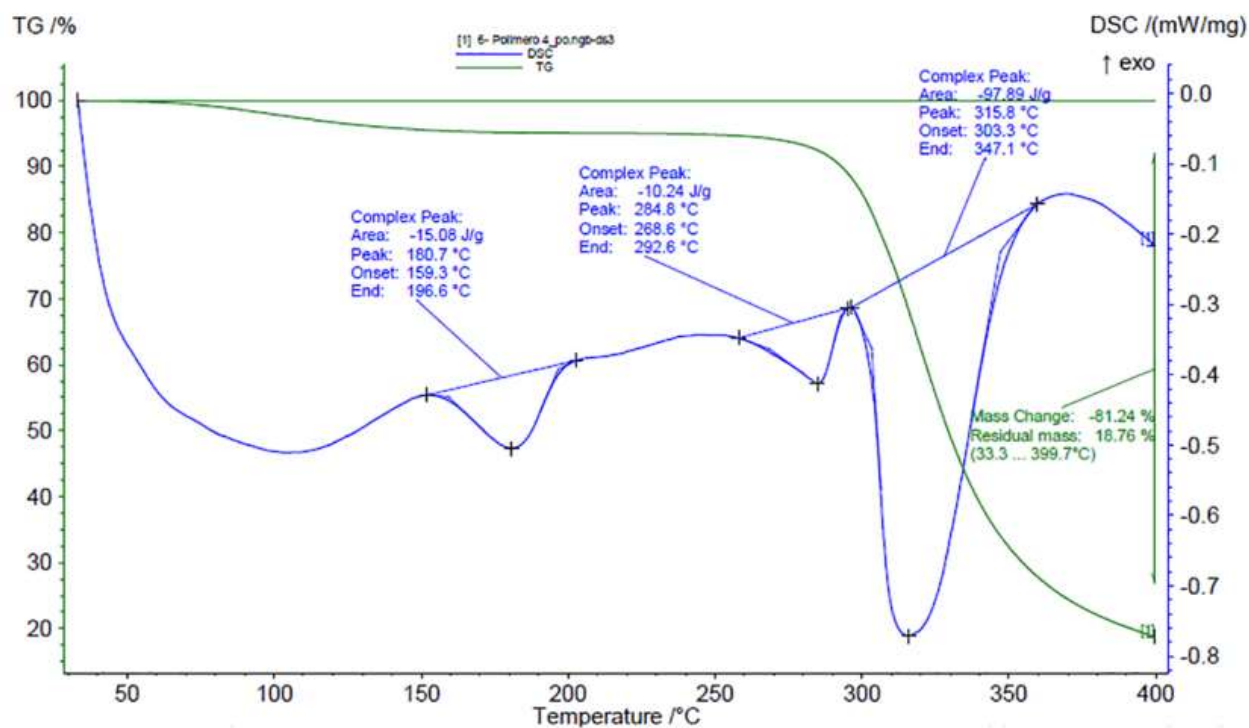
Figura 19 – Termogramas de absorção da região do infravermelho de (a) claritromicina, (b) quitosana, (c) álcool polivinílico, (d) F1, (e) F2 e (f) F3



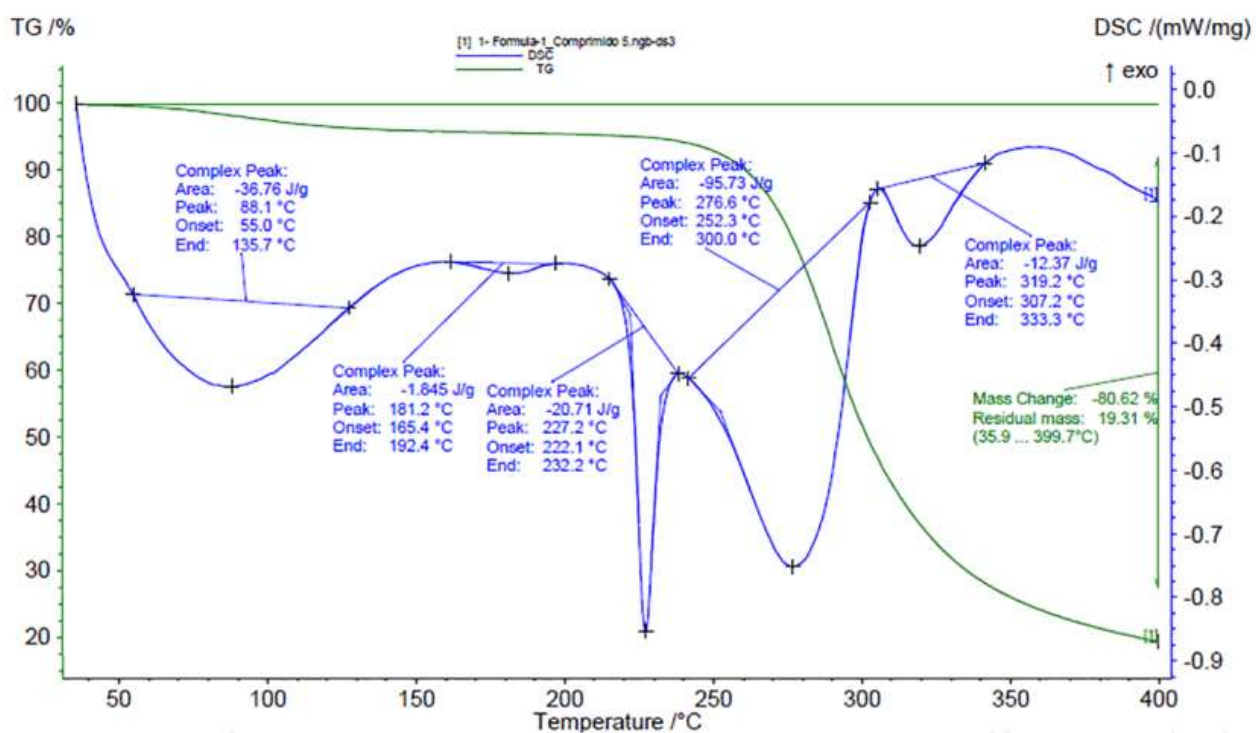
(a)



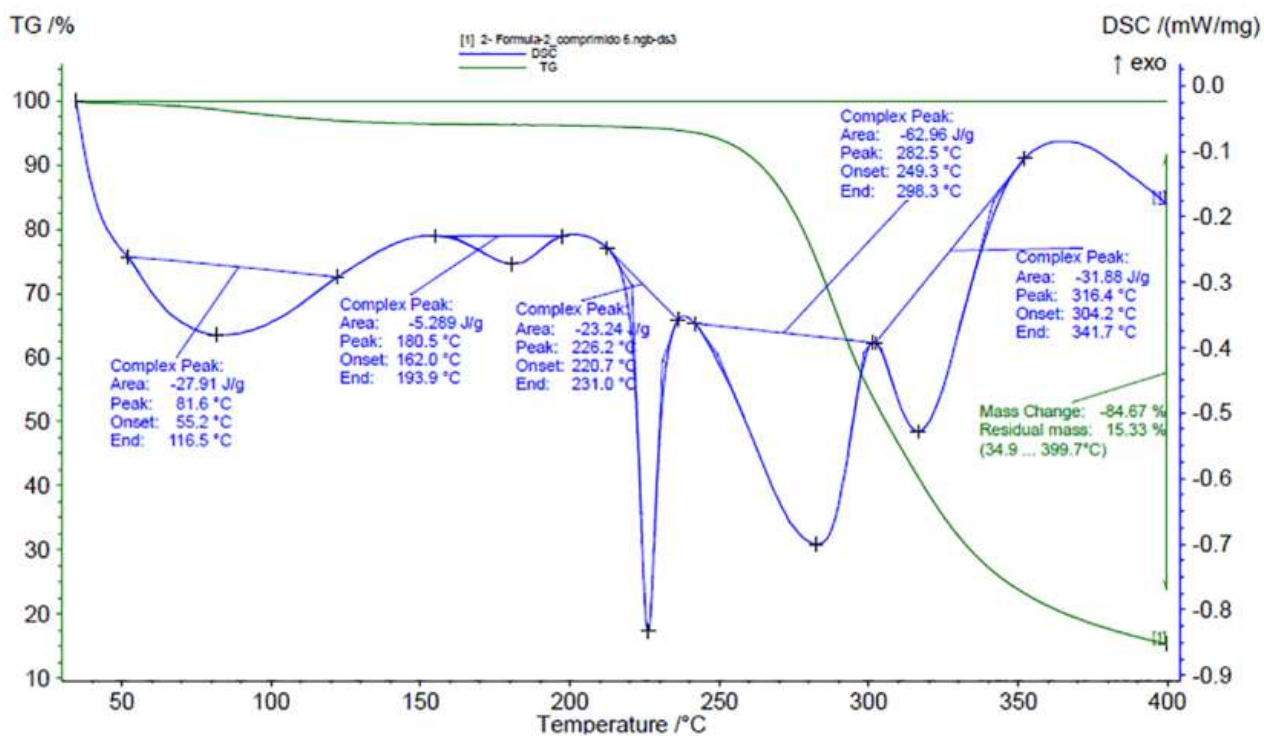
(b)



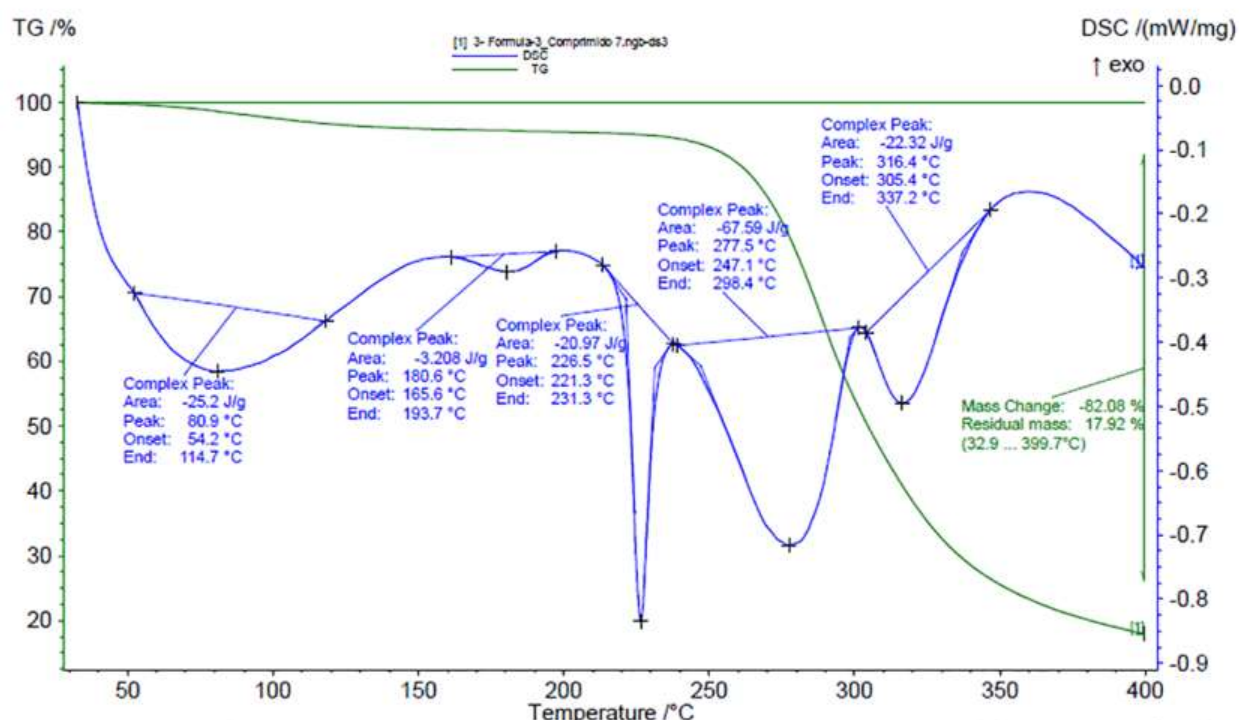
(c)



(d)



(e)



(f)

A **Figura 19a** mostra o termograma obtido para amostra de claritromicina. Nele constata-se a presença de dois eventos térmicos endotérmicos. O primeiro, um pico que ocorre 230,8°C, correspondente à fusão da claritromicina (MOHAMMADI *et al.*, 2014; XU *et al.*, 2016; WATANABE *et al.*, 2016). O segundo evento térmico ocorre na faixa de temperatura de 293,1°C a 325,8°C, aproximadamente, e corresponde a degradação do IFA. Conforme descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed., a fusão da claritromicina é seguida por decomposição (BRASIL, 2019). Em adição, a curva de

TG para a claritromicina demonstra que após a temperatura de degradação há perda de 100 % da massa do material analisado.

A claritromicina apresenta três formas cristalinas, as forma I, II e O, onde a forma II é a mais estável termodinamicamente e é obtida a partir do aquecimento da forma I, sob vácuo, em temperatura acima de 80°C. Por outro lado, a forma O só é possível de ser obtida mediante solvatação com diferentes solventes como acetato de isopropila, isopropanol e tetrahidrofurano. O resultado encontrado neste trabalho para a curva de DSC da claritromicina é compatível com a Forma II, a qual é a forma polimórfica mais estável (SOHN, RHEE, IM, 2000), não sendo possível identificar nesta curva o pico exotérmico em 110°C, aproximadamente compatível com a forma I desta substância.

Na **Figura 19b** é possível observar no termograma da quitosana, um pico endotérmico de baixa intensidade em 75,2°C, correspondente a perda de água, o que normalmente é observado em sistemas poliméricos hidrofílicos (AGRAWAL *et al.*, 2004). Em aproximadamente 307,0°C há um pico exotérmico, que corresponde a degradação da cadeia principal da quitosana. Por outro lado, é possível observar na curva de TG para o quitosana, sua perda de massa de 57 % após a temperatura de degradação sendo compatível com os dados registrados na literatura.

O termograma do álcool polivinílico está ilustrado na **Figura 19c**, onde é possível observar três eventos endotérmicos bem determinados na curva de DSC. O primeiro é de baixa intensidade e ocorre em 180,7°C, correspondendo a fusão do PVA (HANDBOOK; KRASINSKYI *et al.*, 2021). O segundo pico, também de baixa intensidade, em 284°C, e o terceiro pico de alta intensidade, em 315°C, correspondem a decomposição em duas etapas do PVA (KRASINSKYI *et al.* 2021). A curva de perda de massa (TG %) demonstra a perda de 81,2 % de perda de massa nestes dois últimos eventos térmicos, sendo compatível com a decomposição do polímero

Já nas **Figuras 19d, 19e e 19f**, temos os termogramas das três formulações desenvolvidas (F1, F2 e F3, respectivamente) que apresentaram eventos térmicos semelhantes àqueles relacionados aos respectivos ingredientes em sua forma pura. Em todas elas é possível observar um evento endotérmico abaixo de 100°C, referente a perda de água compatível com o observado para o quitosana. Em 180°C observam-se, nas três curvas de DSC para as formulações, um pico endotérmico de baixa intensidade referente a fusão do PVA. Em aproximadamente 230°C observa-se um

pico endotérmico de alta intensidade, referente a fusão da claritromicina. Em 276°C, aproximadamente, há um evento endotérmico relacionado à primeira fase da degradação do PVA. Observa-se em 319°, aproximadamente, dois eventos endotérmicos sobrepostos referentes a degradação da claritromicina e a segunda fase da degradação do PVA. Por outro lado, não marcado na curva de DSC, mas possível de observar, há o evento térmico relacionado a decomposição do quitosana em aproximadamente 300 °C. A redução da intensidade do pico é devido ao somatório de eventos endotérmicos (PVA e claritromicina) e exotérmico (quitosana) que acontecem nas três substâncias dificultando sua visualização. Em adição aos dados obtidos da curva de DSC, as curvas de TG permitem verificar perda de material da ordem de 80 % ao término de 350°C sendo compatível com a degradação de todos os materiais constantes da formulação. Estes dados aqui relatados são muito semelhantes para todas as formulações obtidas

Sendo assim, ao comparar os termogramas de DSC dos comprimidos e dos componentes isolados da formulação, observa-se que não houve alterações significativas, ou seja, o aparecimento ou a supressão de eventos térmicos que caracterizem uma interação química e incompatibilidade entre os compostos. Esses resultados corroboram com os apresentados nos espectros de absorção na região do infravermelho do *item* 6.2.5, onde também não foram visualizados indícios de incompatibilidade entre o IFA e os excipientes da formulação.

Assim como relatado anteriormente para a os dados referentes aos espectros no infravermelho, Nashar e colaboradores (Nashar et al 2017), também realizaram curvas de DSC para formulação contendo claritromicina e polímeros como álcool polivinílico, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e polivinilpirrolidona. Novamente, como descrito para os espectros no infravermelho, não foram observadas nenhum tipo de interação entre esse fármaco e os polímero testados. Por outro lado, os autores observaram que o pico relacionado ao ponto de fusão da claritromicina havia desaparecido fazendo com que os pesquisadores relacionassem este evento ao fato de que a claritromicina não estava mais em sua estrutura cristalina e sim na forma de dispersão molecular. Em nosso trabalho, como foi possível observar o ponto de fusão da claritromicina afirma-se que a mesma encontra-se na sua forma cristalina e mantendo sua forma II de polimorfo já que também não foi possível observar o pico exotérmico em 110°C compatível com a forma cristalina I deste fármaco.

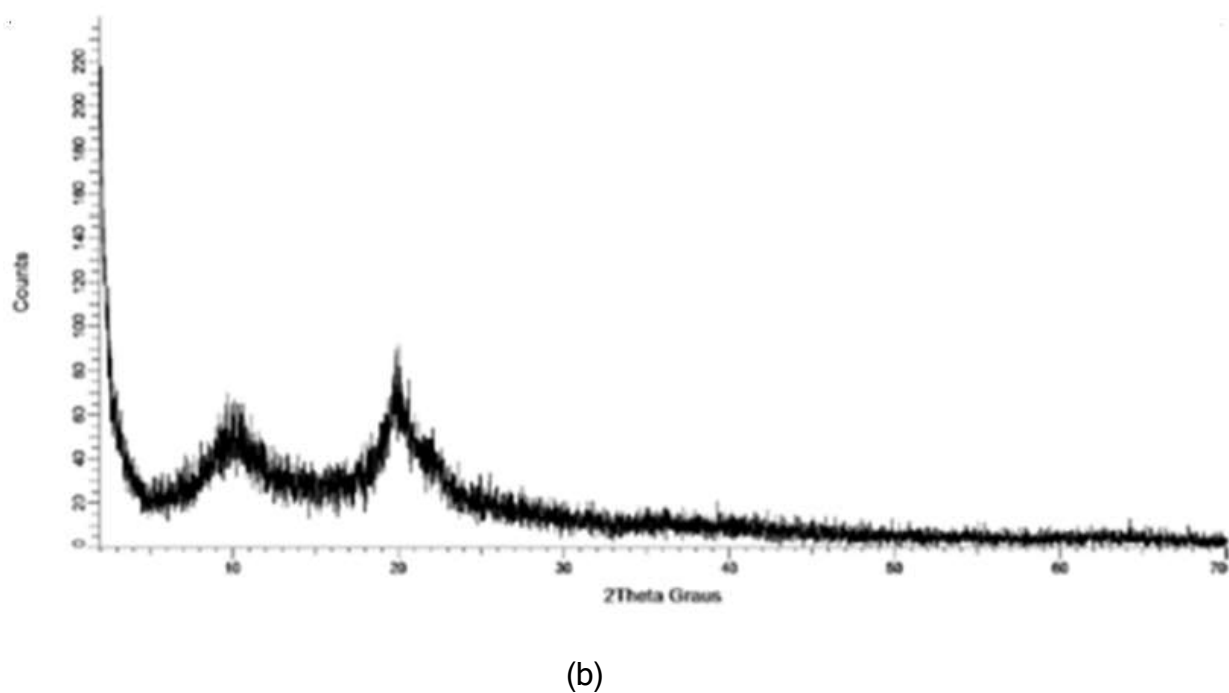
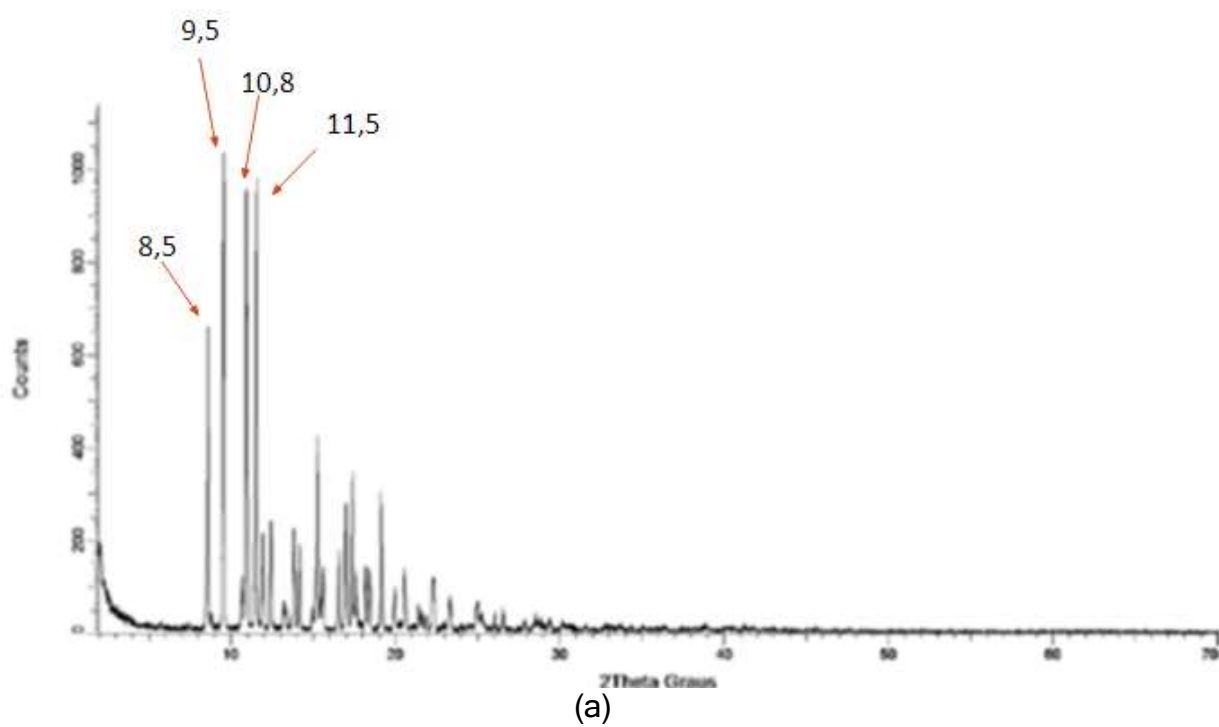
Quando estudamos o trabalho relatado por Burgaz-Gomez e colaboradores (Burgaz-Gomez, 2009), há diferenças nos dados relacionados às curvas de DSC para os materiais utilizados. No caso deste trabalho, os autores desenvolveram mini-matrizes sólidas com quitosana e carboximetilcelulose para veiculação da claritromicina como anteriormente já relatado na caracterização pela espectroscopia no infravermelho. Os dados obtidos por estes pesquisadores apresentaram, não só os dados semelhantes aos nossos mas, também, a presença do polimorfo forma O em detrimento da forma II da claritromicina, observada em nosso trabalho. A explicação reside no fato de que Burgaz-Gomez e colaboradores utilizaram o meio com sais de acetato, que, após contato com o fármaco, iniciou-se um processo de solvatação do mesmo pelo solvente levando a formação da forma O. Como em nosso trabalho não foi realizada nenhuma análise com derivados acetatos, não obtivemos a presença da forma O.

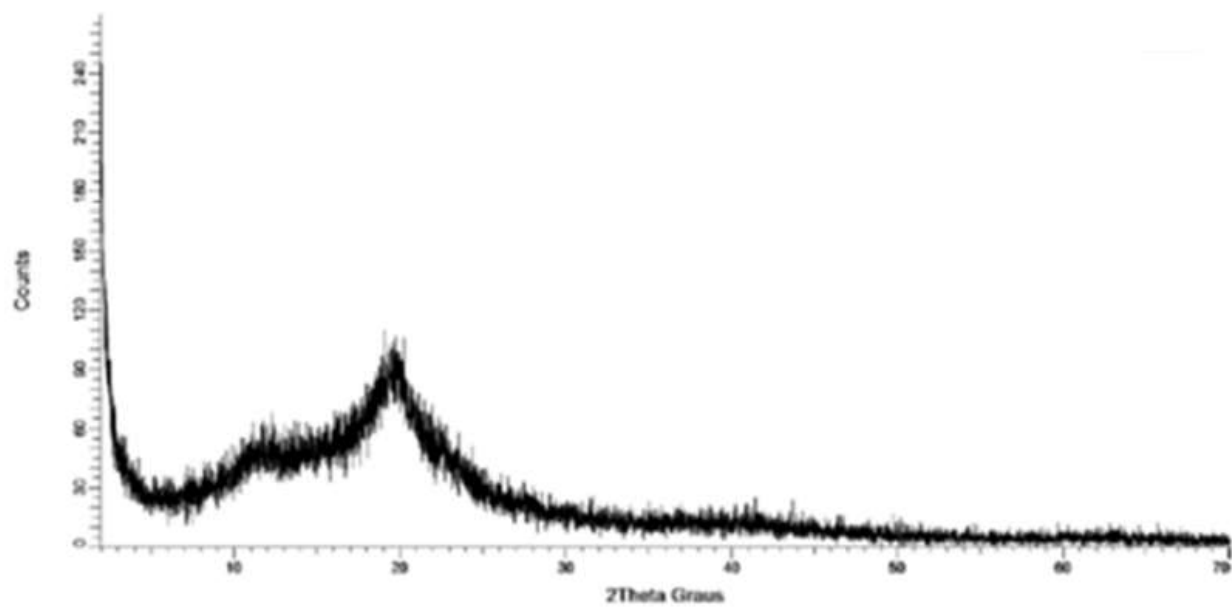
Neste sentido, os dados obtidos neste trabalho corroboram com os descritos na literatura para misturas feitas com quitosana, claritromicina e álcool polivinílico como relatado para a técnica de espectroscopia no infravermelho.

6.2.7 Difração de raio-X (DRX)

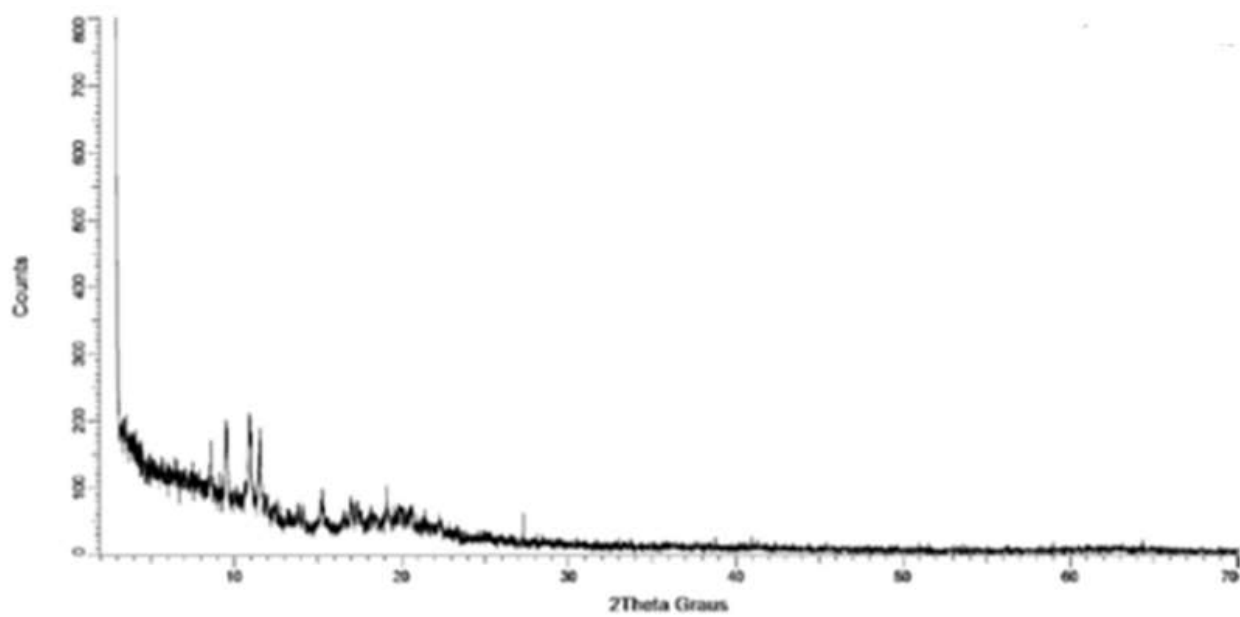
A difração de raio-X, conforme já descrito no *item 5.4.7*, consiste em uma técnica de incidência de radiação em uma amostra e detecção das difrações do feixe de fótons incidido. O feixe de raio-X ao ser incidido em uma amostra cristalina é difratado e essa difração é captada gerando um padrão para a amostra. Se a amostra é amorfa, não existirá a difração de fótons. Essa técnica vem sendo utilizada como complementar as análises térmica e permite avaliar se houve ou não interações entre os componentes da formulação (MATOS, 2013). Na **Figura 20**, é possível observar o difratograma da claritromicina, quitosana, álcool polivinílico e das três formulações.

Figura 20 – Difractogramas da (a) claritromicina, (b) quitosana, (c) álcool polivinílico(d) F1, (e) F2 e (f) F3

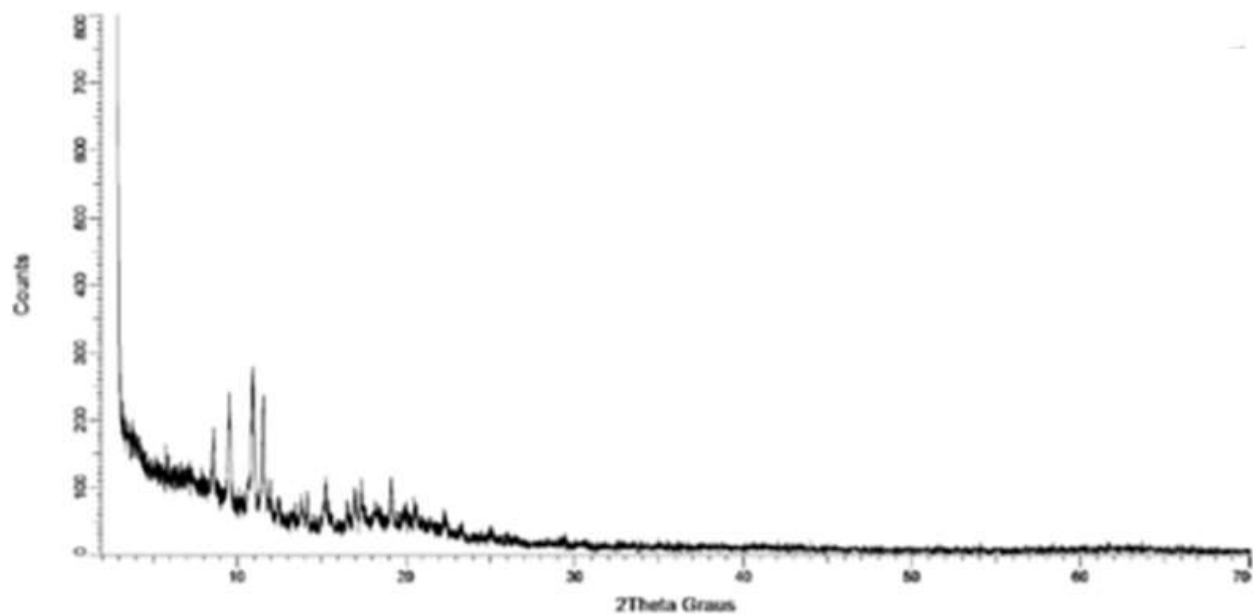




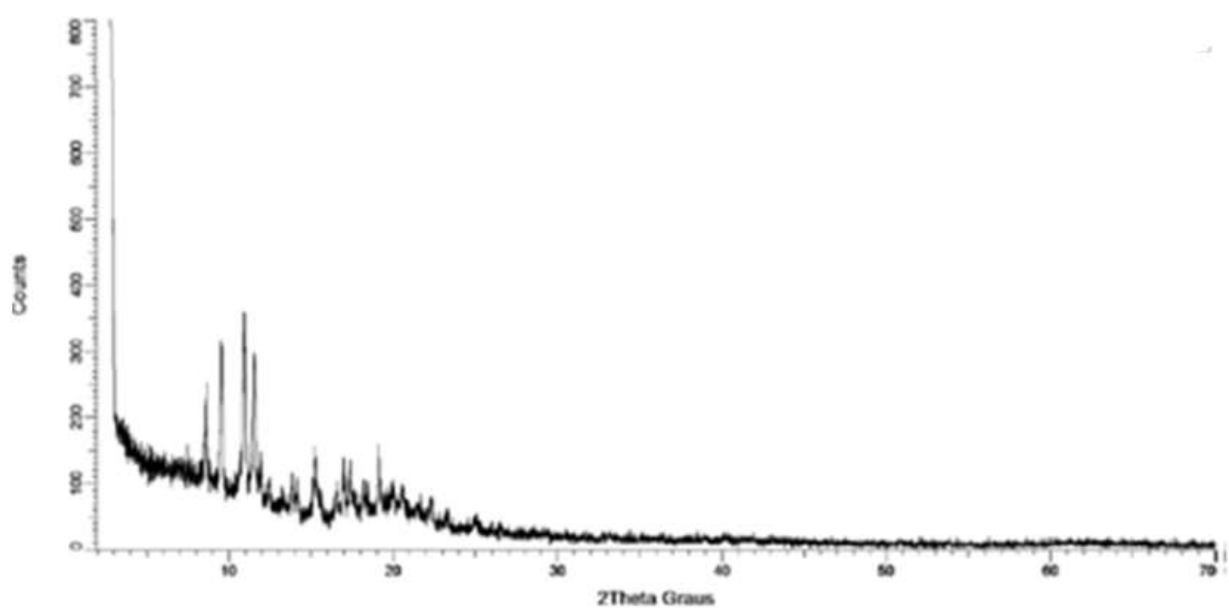
(c)



(d)



(e)



(f)

Primeiramente, ao avaliar o difratograma do IFA, **Figura 20a**, observam-se as posições em relação ao ângulo 2θ características da Forma II da claritromicina em $8,5 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$ e $11,5 \pm 0,2$ além de uma semelhança com difratograma da Forma II, descritos na literatura (NOGUCHI *et al.*; 2014; Gómez-Burgaz *et al.*, 2009). Estes dados corroboram com os resultados encontrados nas curvas de DSC apresentados no *item 5.4.5*, que também evidenciam essa forma polimórfica da claritromicina. Em adição, os difratogramas da quitosana e do PVA, **Figuras 20b e c**,

evidenciam a natureza amorfa e semicristalina, respectivamente, dessas substâncias (LOBO-GUERRERO, 2020; MUANGSIN *et al*, 2004).

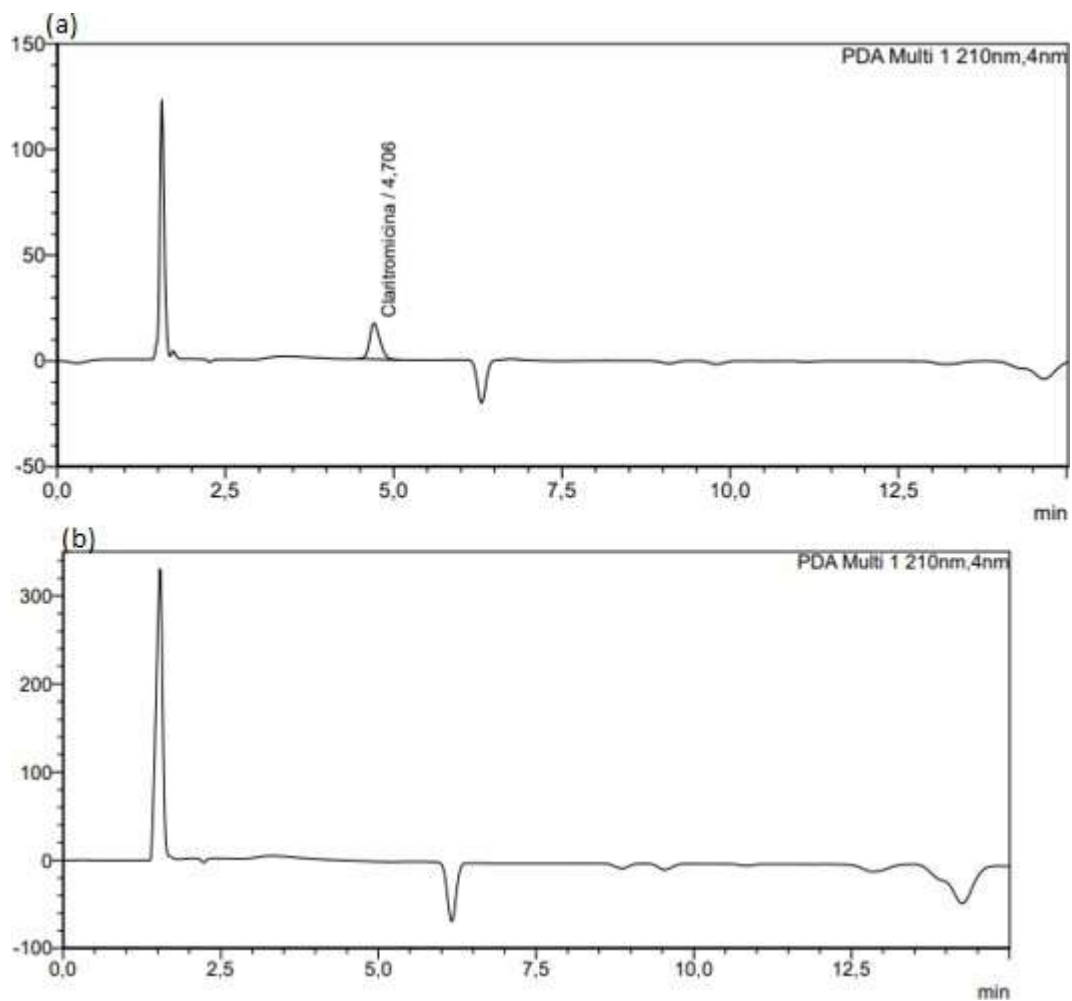
Por outro lado, em relação aos difratogramas das três formulações testadas, é possível observar, na figura **20d**, **e** e **f** que o padrão de difração de raio-X da claritromicina mantiveram as posições em relação ao ângulo 2θ , ou seja, as posições em 8,5; 9,5; 10,8 e 11,5 característicos da Forma II da claritromicina se mantiveram além de outras posições sobrepostas aos perfis dos difratogramas do quitosana e do PVA. Neste sentido, pode-se afirmar que não foram observadas as posições relacionadas à *Forma I* ou à *Forma O* da claritromicina. Neste caso, a posição em relação ao ângulo 2θ em 1,5 para a Forma I e nem àquelas relacionadas a solvatação em solventes como acetato de isopropila, isopropanol e tetrahidrofurano pois os mesmos não foram utilizados neste trabalho. Estes dados demonstram que não houve conversão da forma polimórfica do IFA, ou seja, o processo de granulação, assim como o de compressão, não afetaram a cristalinidade da claritromicina. Vale ressaltar que, apesar de ter ocorrido mudança na intensidade dos picos, essa alteração provavelmente não é devido a interações destrutivas, visto que, os resultados de DSC e espectroscopia de absorção no infravermelho também demonstraram que não houve incompatibilidade entre os componentes.

6.2.8 Doseamento

Conforme mencionado o *item 5.4.8*, o doseamento é importante para avaliar se o produto possui a dose adequada para um tratamento eficaz ao paciente. Sendo assim, a técnica empregada na determinação do teor da claritromicina nos comprimidos mucoadesivos desenvolvidos foi baseada no método farmacopeico do comprimido, descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed.

Primeiramente, foram obtidos os cromatogramas do padrão (**Figura 21a**), de forma a avaliar o tempo de retenção da claritromicina; e do diluente (**Figura 21b**), para avaliar a especificidade do método frente a fase móvel. Conforme observado na **Figura 21**, o diluente não apresentou interferentes na região de retenção da claritromicina, nas condições empregadas.

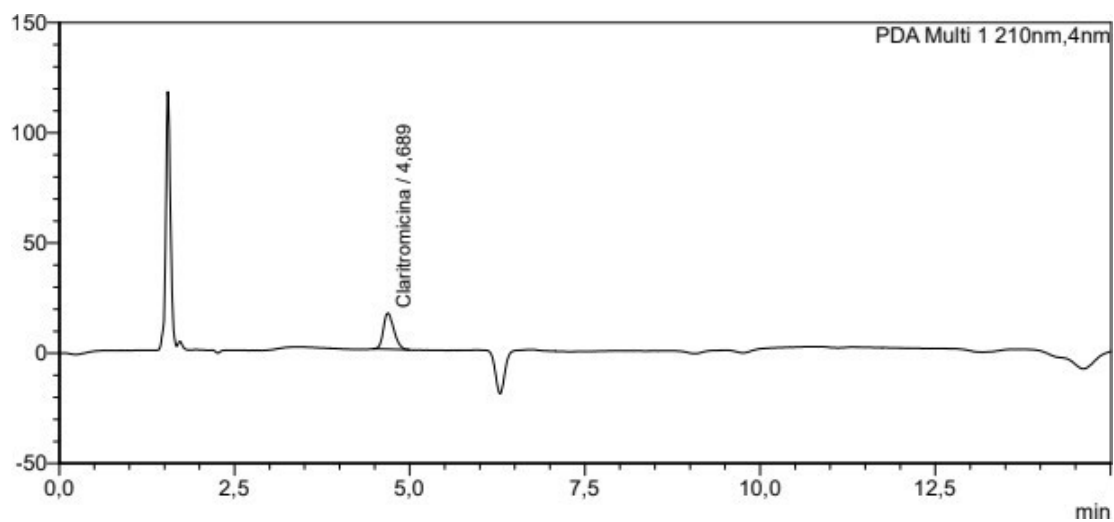
Figura 21 – Cromatogramas do padrão de (a) claritromicina e (b) diluente.



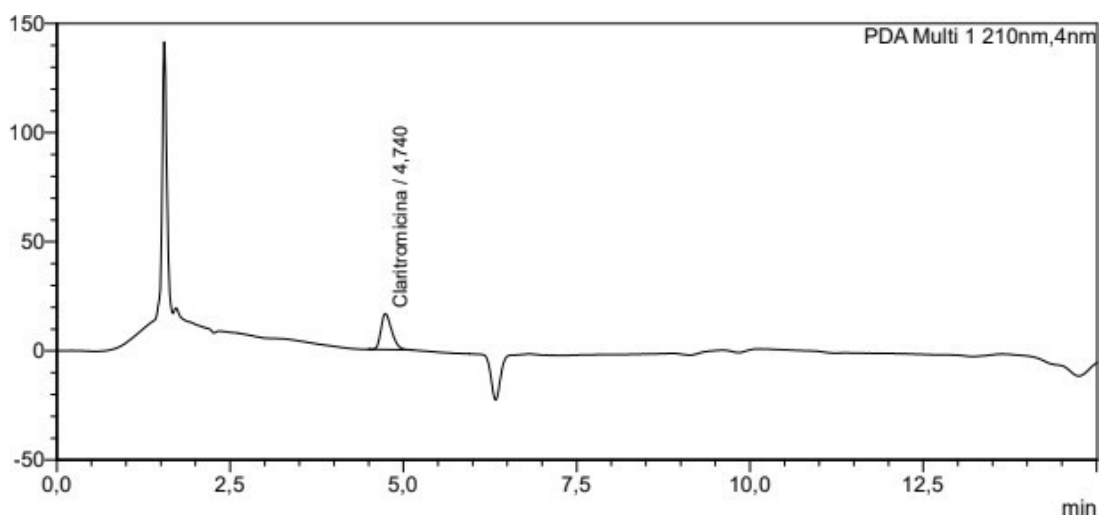
Em seguida, foram obtidos os cromatogramas das soluções amostra (**Figura 22**), referente as três formulações desenvolvidas. As áreas dos picos do padrão e das soluções amostras foram medidas, de forma a se calcular o teor de claritromicina dos comprimidos desenvolvidos, conforme fórmula descrita no *item 5.4.8*. Os doseamentos encontrados para as três formulações, estão apresentadas na **Tabela 9**.

Figura 22 – Cromatogramas das soluções amostras (a) F1; (b) F2 e (c) F3

(a)



(b)



(c)

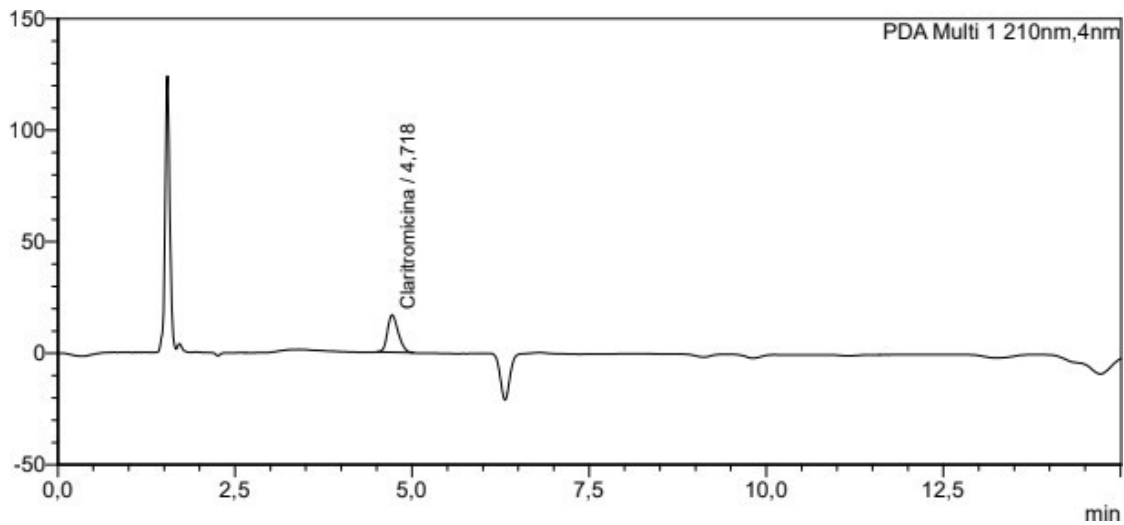


Tabela 9 – Resultado de doseamento dos comprimidos desenvolvidos.

Medidas	Padrão	F1	F2	F3
Área	179296	170777	177439	175818
Teor (%)	100,00	95,25	98,96	98,06

Observa-se pelos resultados que, todas as formulações apresentaram doseamento de claritromicina dentro do especificado pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição, ou seja, teor entre 90 e 110%. O doseamento menor da Formulação 1, pode ser devido a perda do IFA durante o processo ou variação do método analítico, porém ainda assim é um resultado satisfatório para o produto em questão.

6.2.9 Uniformidade de doses unitárias

A uniformidade de doses unitárias dos comprimidos desenvolvidos foi avaliada pelo método de variação de peso, conforme preconizado para o produto e detalhado no *item 5.4.9*. Para isso, foram pesados 10 comprimidos de cada formulação e calculado o teor de cada dose individual, utilizando como base os resultados de doseamento apresentados no *item 6.2.8*. Por fim, foi calculado o valor de aceitação, conforme fórmula descrita no *item 5.4.9*. Os resultados de uniformidade de doses unitárias dos comprimidos desenvolvidos, estão apresentados na **Tabela 10**.

Tabela 10 - Resultados de uniformidade de doses unitárias dos comprimidos mucoadesivos desenvolvidos.

Resultados	F1	F2	F3
	98,11	98,76	98,96
	93,35	100,86	101,54
	92,39	102,26	101,54
	91,44	97,36	99,82
Teor das doses unitárias (%)	96,20	95,96	97,24
	98,11	95,96	100,68
	94,30	98,06	101,54
	95,25	99,46	98,96
	97,16	101,56	96,38
	92,39	100,16	100,68
Média (%)	99,60	99,04	99,73
Desvio padrão (%)	2,47	2,22	1,83
Valor de aceitação (VA)	0,79	5,49	5,08

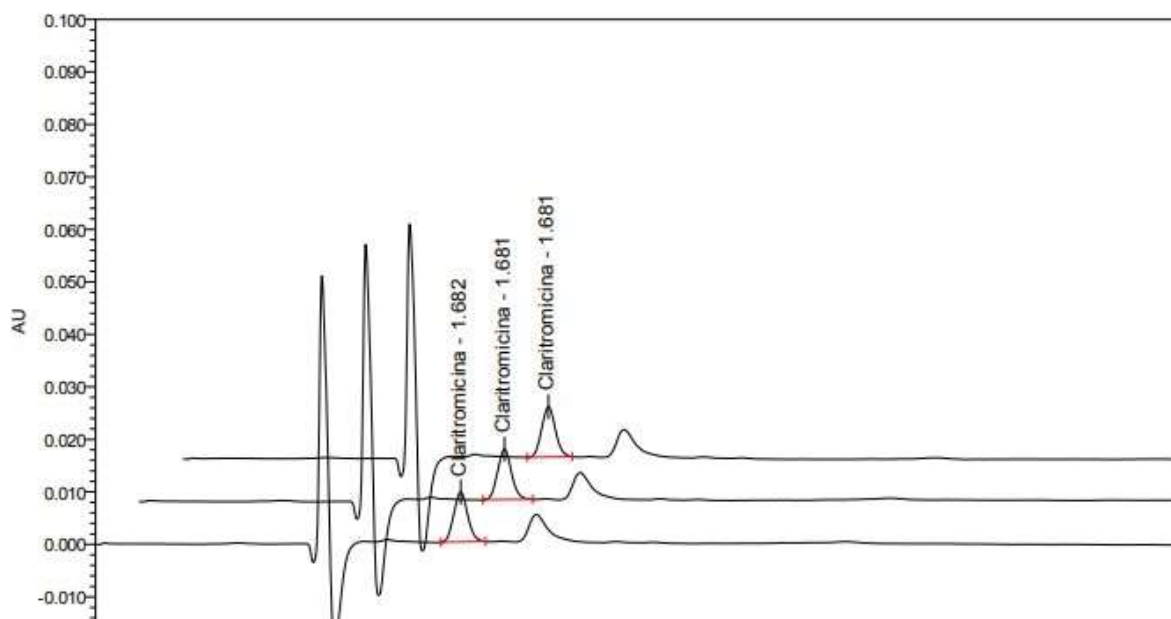
É sabido que quanto menor o VA, mais uniforme é o produto. Sendo assim, ao avaliar os resultados apresentados na **Tabela 10**, verifica-se que a Formulação 1 apresentou teor por dose mais uniforme que as demais formulações. Porém, as Formulações 2 e 3 também apresentaram valores de VA menores que 15, conforme critério de aceitação para esse teste. Esses resultados demonstram que o processo de granulação via úmida utilizado na produção dos comprimidos, demonstrou ser adequado para se obter um produto homogêneo e com o atributo de qualidade uniformidade dentro do especificado.

6.2.10 Perfil de dissolução *in vitro*

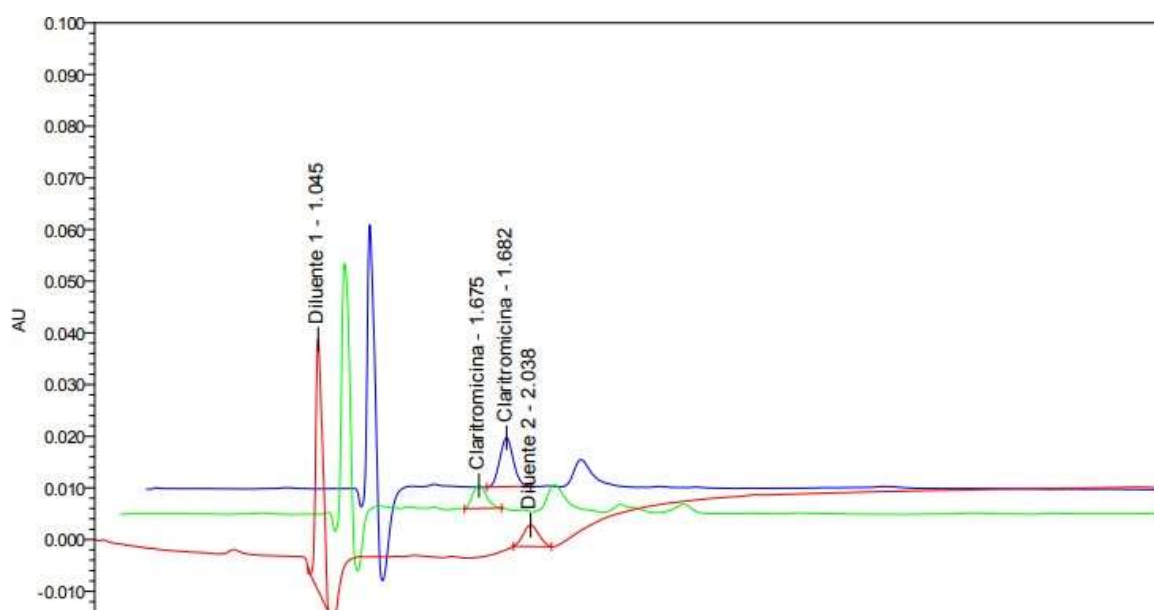
A dissolução/liberação de medicamentos é um fenômeno em que o fármaco no seu estado sólido é liberado da forma farmacêutica e entra em solução, de forma a estar pronto para realizar a ação desejada (AMIDON *et al.*, 1995). Sendo assim, os estudos de dissolução constituem uma ferramenta importante para avaliar variações no processo de liberação provocadas pelo processo de fabricação do produto, além de estabelecer uma correlação *in vitro/in vivo* (PIZZOL, 2009).

No presente estudo, a técnica empregada na determinação do perfil de dissolução da claritromicina nos comprimidos mucoadesivos desenvolvidos foi baseada no método farmacopeico do comprimido, descrito na Farmacopeia Brasileira 6ª Ed. e detalhado no *item 5.4.10*. Sendo que, o meio de dissolução escolhido foi o HCl, de forma a simular o pH do estômago, onde será o local de ação do fármaco em questão.

Na **Figura 23**, é apresentado o cromatograma obtido para o padrão onde é possível visualizar o tempo de retenção da claritromicina. A análise foi realizada em triplicata.

Figura 23 – Cromatograma do padrão de claritromicina

Em um primeiro momento, para avaliar a especificidade do método frente ao meio de dissolução, uma alíquota desse meio foi injetada no cromatógrafo, juntamente com o padrão e a amostra. Na **Figura 24**, observa-se o cromatograma com a sobreposição do meio de dissolução, padrão e amostra.

Figura 24 – Sobreposição dos cromatogramas do padrão (azul), amostra (verde) e meio de dissolução (vermelho).

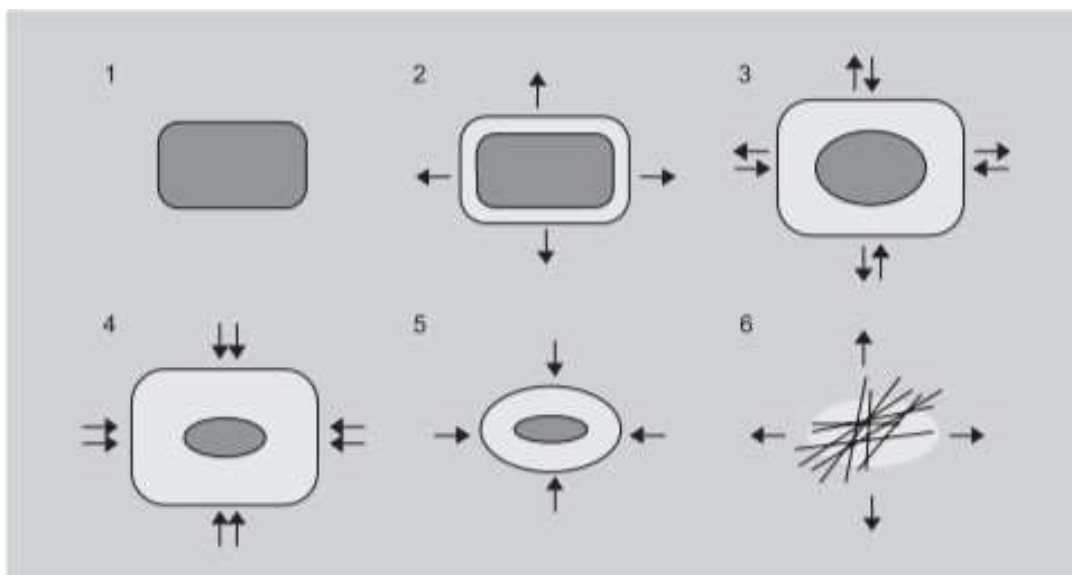
Conforme observado na **Figura 24**, o meio de dissolução não apresentou interferentes na região de retenção da claritromicina, nas condições empregadas. Portanto, o método demonstrou ser específico, uma vez que nenhum componente do meio de dissolução interferiu na quantificação do IFA. Como as três formulações desenvolvidas estão sendo avaliadas, não se faz necessário a avaliação dos demais parâmetros de validação nesse momento, visto que é preconizado a validação do método analítico apenas quando se tem uma formulação fechada, ou seja, após a formulação promissora ter sido selecionada.

A velocidade de liberação de fármacos em comprimidos contendo polímeros hidrofílicos, como é o caso do álcool polivinílico e da quitosana, é condicionada por um ou mais dos seguintes mecanismos (LOPES; LOBO; COSTA, 2005):

- Transporte por meio de dissolução da matriz polimérica;
- Intumescimento do polímero com formação de uma camada de gel;
- Difusão do fármaco através da camada de polímero intumescido;
- Erosão do polímero intumescido.

A liberação do fármaco envolve várias fases conforme ilustrado na **Figura 25**. Primeiramente a matriz polimérica absorve água ao entrar com o meio de dissolução e conseqüentemente ocorre a liberação imediata do fármaco que está contido na superfície do comprimido. Com isso, ocorre o intumescimento e relaxamento das cadeias poliméricas e forma-se uma camada gelatinosa do polímero. A água então continua a penetrar e o núcleo vai hidratando, fazendo com que a camada exterior sofra erosão. Com o tempo a taxa de erosão supera a de hidratação resultando em uma separação cada vez maior das cadeias poliméricas até que elas deixam de estar interligadas e o sistema se desintegra totalmente (LOPES; LOBO; COSTA, 2005):

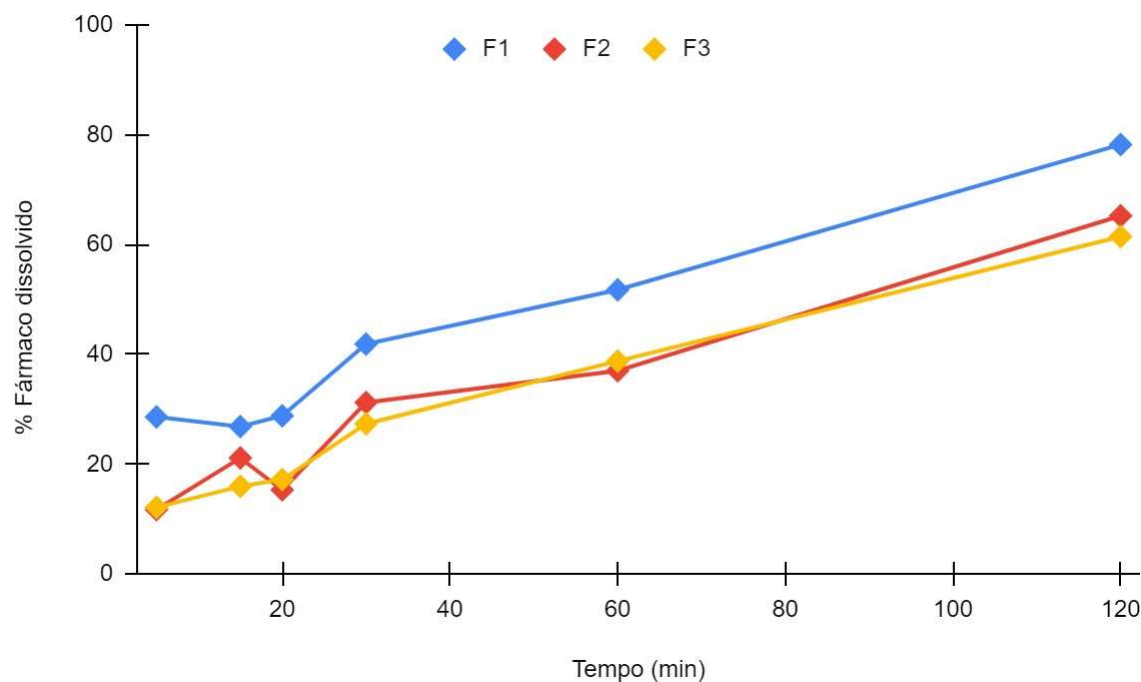
Figura 25 – Alterações observadas nos sistemas hidrofílicos que intumescem e sofrem erosão: 1) matriz no estado seco; 2) início da hidratação e intumescimento; 3) e 4) aumento da hidratação e intumescimento com redução do núcleo devido a erosão das cadeias poliméricas; 5) aumento da erosão das cadeias poliméricas; 6) separação das cadeias poliméricas e liberação do fármaco restante.



Fonte: (LOPES; LOBO; COSTA, 2005)

Sendo assim, a liberação do IFA a partir de sistemas constituídos por polímeros hidrofílicos resulta da interação complexa entre dissolução, difusão e os mecanismos de erosão (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

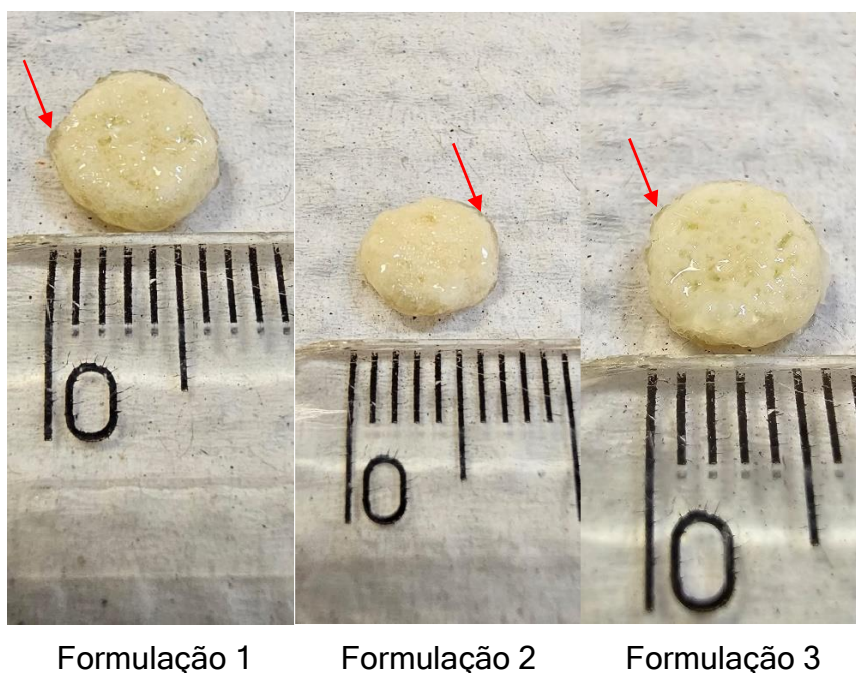
Os três comprimidos mucoadesivos desenvolvidos foram avaliados quanto ao seu perfil de dissolução, conforme apresentado na **Figura 26**. Vale ressaltar que, a Formulação 1 apresentou uma liberação um pouco mais rápida que as demais.

Figura 26 – Perfil de dissolução dos comprimidos mucoadesivos desenvolvidos.

Nos primeiros cinco minutos de dissolução, os comprimidos já apresentaram uma liberação de mais de 10% do fármaco, provavelmente essa quantidade se refere ao IFA presente na superfície dos comprimidos. Já no início do processo de dissolução os comprimidos intumescem e aos poucos, vão reduzindo seu tamanho. Posteriormente a essa liberação mais rápida que ocorre no início, a velocidade de dissolução diminui e o fármaco começa a ser liberado de forma mais gradual. Isso pode ser devido à baixa velocidade de penetração da água no sistema.

Esta baixa penetração de água no sistema pode ser devido à formação de uma camada de gel quando os comprimidos iniciam seu processo de desintegração. Esta camada de gel dificulta o influxo de água para o interior do comprimido ocasionando um tempo maior de liberação quando comparado à forma farmacêutica convencional. Esta camada foi observada em todas as formulações testadas e é apresentada na **Figura 27**.

Figura 27 - Comprimidos com formação de camada de gel (seta vermelha) após início do processo de desintegração para as formulações 1, 2 e 3, respectivamente.



Inukai et al, 2017 também observou a formação desta camada de gel quando da produção de comprimidos utilizando claritromicina e Perfiller 101, um agente aglutinante constituído de silicato de alumínio, hidroxipropilamido e celulose cristalina. No trabalho relatado os autores verificaram a formação de gel após o início do processo de desintegração e uma alteração no perfil de dissolução do comprimido em relação ao convencional liberando a claritromicina em até 120 minutos dependente do tipo de meio de dissolução empregado.

Neste trabalho foram utilizados dois polímeros, quitosana e álcool polivinílico, ambos capazes de formar gel em contato com meio hidrofílico. O primeiro em pH ácido e o segundo em qualquer meio. Estes polímeros têm sido usados como agentes de liberação prolongada pela literatura, como discutido na introdução deste trabalho. Como a solução para a realização dos testes de desintegração e dissolução foi HCl 0,1 mol/L, a quitosana prontamente é protonada aumentando a capacidade de solvatação e formando, assim o gel visualizado na **Figura 27**.

Neste trabalho foi tentado atribuir uma justificativa para a liberação diferenciada do comprimido produzido. Neste sentido, a formação do gel com diminuição da

penetração de líquido na forma farmacêutica vai ao encontro do descrito por Inukai e colaboradores, descrito anteriormente.

Por outro lado, apesar da complexidade dos fenômenos envolvidos na liberação de fármacos a partir sistemas matriciais hidrofílicos, alguns modelos matemáticos são extensivamente utilizados para analisar a liberação da substância ativa. Este trabalho propôs a utilização destes modelos para melhor entender a forma de liberação do comprimido produzido.

Os modelos descritos e utilizados foram: modelos de ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Hixson-Crowell (BOYAPALLY; NUKALA; DOUROUMIS, 2009; LOPES; LOBO; COSTA, 2005; PATEL; CHAVDA, 2010; YONEZAWA; ISHIDA; SUNADA, 2005). As equações que descrevem esses quatro modelos matemáticos estão descritas na **Tabela 11**.

Tabela 11 – Modelos de dissolução aplicados

Modelo	Equação
Ordem zero	$D = k^0 \times t$
Primeira ordem	$D = 100(1 - e^{-k_1 t})$
Higuchi	$D = k_H \sqrt{t}$
Hixson-Crowell	$D = 100 [1 - k_{HC} t]^3$

Onde D é a quantidade de fármaco dissolvida no tempo t e k_0 , k_1 , k_H e k_{HC} são as constantes da taxa de dissolução

Fonte: (Adaptado de BOYAPALLY; NUKALA; DOUROUMIS, 2009)

O modelo de ordem zero se baseia na liberação lenta da substância ativa a partir de formas farmacêuticas que não se desagregam (LOPES; LOBO; COSTA, 2005). De maneira ideal, as preparações destinadas a veicular substâncias ativas segundo liberação prolongada apresentam um perfil de liberação de ordem zero, onde a velocidade de difusão do fármaco, do interior para o exterior da matriz, é menor que a respectiva velocidade de dissolução, formando uma solução saturada, que permite a cedência constante do fármaco, além disso a taxa de eliminação corresponde a de cedência (HARDY *et al*, 2007; VARELAS; DIXON; STEINER, 1995). Nesse tipo de

modelo, a taxa de liberação do fármaco é independente da sua concentração (ABDELBARY; EL-GAZAYERLY; EL-GENDY; ALI, 2010).

No modelo de cinética de primeira ordem o fármaco é liberado de forma proporcional a quantidade que permanece na forma farmacêutica (COSTA; LOBO, 2001).

Outro modelo é a equação de Higuchi, utilizada para descrever a velocidade de liberação controlada do fármaco a baseada em sua difusão (NUR; ZHANG, 2000; RAVI; GANGA; SAHA, 2007). Este modelo normalmente é utilizado para estudar a liberação de fármacos hidrossolúveis ou pouco solúveis incorporados em matrizes semi-sólidas ou sólidas (LOPES; LOBO; COSTA, 2005). Neste modelo, a taxa de dissolução é dependente da raiz quadrada do tempo (ARNAUD; ELKOUBI; RENAUX; HIR, 1992).

Já no modelo de Hixson-Crowell a área da superfície do comprimido exposto ao meio dissolução varia ao longo do processo em função da raiz cúbica do quadrado do volume do sólido (MONZON; CANDIOTI; SARNO; DELFINO, 2014). Este modelo é útil para descrever o processo de dissolução de comprimidos, onde há uma mudança na área da superfície no diâmetro do comprimido, sendo que as dimensões do comprimido diminuem proporcionalmente, de tal maneira que a forma geométrica inicial permanece constante o tempo todo (PAN *et al.*, 2017).

Considerando o exposto acima, os quatro modelos matemáticos mencionados anteriormente foram examinados para estimar a cinética de liberação da claritromicina nos comprimidos mucoadesivos desenvolvidos. Para isso, as equações descritas na **Tabela 11** foram utilizadas com o modelo de regressão não linear do RStudio®. Constantes estimadas por esses modelos e os coeficientes de determinação (R^2) obtidos estão resumidos na **Tabela 12**. O ajuste de cada modelo foi previsto dependendo dessas estimativas.

Tabela 12 – Constantes estimadas (k) e coeficientes de determinação (R²) dos modelos das formulações desenvolvidas

Modelos	F1		F2		F3	
	k	R ²	k	R ²	k	R ²
Ordem zero	0,7605	0,8447	0,59667	0,9117	0,57102	0,9246
Primeira ordem	0,015259	0,9114	0,009272	0,9456	0,0086954	0,9676
Higuchi	7,1341	0,9427	5,3931	0,8794	5,1548	0,9200
Hixson-Crowell	0,004229	0,9035	0,0027015	0,9397	0,0025476	0,9577

Conforme dados apresentados na **Tabela 12**, o melhor ajuste dos perfis de dissolução da claritromicina nas Formulações 2 e 3 foram obtidos com o modelo de primeira ordem e de Hixson-Crowell, visto que esses dois modelos apresentaram coeficientes de determinação bem semelhantes e os maiores entre os demais modelos avaliados. Sendo assim, sugere-se que a taxa de liberação da claritromicina é proporcional ao restante da forma farmacêutica. Além disso, há uma mudança da dimensão do comprimido à medida que a dissolução acontece. Vale ressaltar que, durante a execução do teste de dissolução foi possível observar uma redução do tamanho dos comprimidos das Formulações 2 e 3, presentes na cuba, à medida que o tempo passava, o que não ocorreu de forma tão evidente nos comprimidos da Formulação 1.

Para a Formulação 1 o modelo que melhor se ajustou foi o de Higuchi, com coeficiente de determinação de 0,9427. Isso sugere que para os comprimidos dessa formulação, que a claritromicina é liberada predominantemente pelo mecanismo de difusão. Essa diferença de liberação em relação as outras duas formulações desenvolvidas, provavelmente se deve ao fato da Formulação 1 apresentar uma quantidade maior de quitosana, o que demonstra uma forte influência desse polímero no mecanismo de liberação do fármaco. Este dado está em acordo com a teoria levantada anteriormente da qual a formação do gel pode contribuir para uma menor liberação do fármaco. Uma vez formado o fármaco teria uma dificuldade maior de ser liberado da forma farmacêutica pois deveria passar pela camada gelificada, provavelmente e mediante os resultados encontrados de modelos matemáticos, por difusão.

6.2.9 Estudo de mucoadesão *in vitro*

A determinação da força de ligação mucoadesiva é importante no desenvolvimento de sistemas mucoadesivos, pois pode comparar quantitativamente diferentes materiais bioadesivos (THIRAWONG; KENNEDY; SRIAMORNSAK, 2007). Além disso, o perfil reológico de misturas de muco-polímero, podem funcionar como um parâmetro analítico para prever as propriedades mucoadesivas *in vivo* de um polímero. Essa avaliação é realizada analisando o sinergismo reológico da mistura, o qual atua como um modelo representativo de mucoadesividade (RUIZ-PULIDO; MEDINA, 2021).

Sendo assim, para avaliação da força de ligação mucoadesiva e conseqüentemente do sinergismo reológico das formulações desenvolvidas, os componentes de bioadesão (*nb*) foram calculados, conforme equação proposta por Hassan e Gallo (1990), e descrita abaixo (HASSAN; GALLO, 1990; MACKIE *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2017; THIRAWONG; KENNEDY; SRIAMORNSAK, 2007):

$$nb = nt - nm - np$$

Onde *nt* é a viscosidade medida da mistura, *np* e *nm* as viscosidades individuais medidas para o polímero e a mucina, respectivamente.

A força de bioadesão (*F*), que representa a força de atrito intermolecular adicional por unidade de área, também foi calculada, conforme equação abaixo (MACKIE *et al.*, 2017; RUIZ-PULIDO; MEDINA, 2021; SILVA *et al.*, 2017; THIRAWONG; KENNEDY; SRIAMORNSAK, 2007):

$$F = nb \times t_c$$

Onde *t_c* é a taxa de cisalhamento. O componente de bioadesão (*nb*) é baseado em valores medidos experimentalmente na mesma concentração, temperatura, tempo e taxa de cisalhamento. Estes dois parâmetros dão uma estimativa direta das interações polímero-mucina que ocorrem na mucoadesão (THIRAWONG; KENNEDY;

SRIAMORNSAK, 2007). Os resultados do componente de bioadesão e da força de bioadesão das formulações desenvolvidas podem ser visualizados nas **Tabelas 13, 14 e 15**.

Tabela 13 - Resultados encontrados do componente de bioadesão (nb) e força de bioadesão (F) da Formulação 1.

Velocidades	Viscosidades (cP)			nb	F
	nm	np	nt		
34	4,97	5,93	5,40	- 5,49	- 1420,53
43	4,52	5,17	4,55	- 5,14	- 1661,74
52	3,98	4,68	4,09	- 4,57	- 1773,06
60	4,00	4,51	3,98	- 4,52	- 2047,60
69	3,89	4,46	3,67	- 4,68	- 2420,97
78	3,80	4,29	3,85	- 4,24	- 2468,85
86	3,50	4,10	3,42	- 4,18	- 2700,40
95	3,43	3,97	3,30	- 4,09	- 2909,58
104	3,51	3,83	3,15	- 4,19	- 3256,01
112	3,46	3,69	3,09	- 4,06	- 3411,76
121	3,15	3,50	2,97	- 3,68	- 3333,86
129	3,10	3,45	2,80	- 3,75	- 3635,70
138	3,13	3,41	2,75	- 3,79	- 3923,90
147	3,16	3,38	2,70	- 3,84	- 4218,35
155	3,07	3,34	2,23	- 4,18	- 4865,13
164	3,02	3,30	2,09	- 4,23	- 5197,92
172	3,00	3,26	2,11	- 4,15	- 5366,85
181	3,02	3,22	2,06	- 4,18	- 5677,43
190	3,04	3,20	2,04	- 4,20	- 5980,60
198	2,94	3,18	2,00	- 4,12	- 6134,23
207	2,92	3,16	1,98	- 4,10	- 6366,40
216	2,92	3,14	1,97	- 4,09	- 6616,05
224	2,92	3,13	1,94	- 4,11	- 6902,49
233	2,84	3,12	1,91	- 4,04	- 7055,53
241	2,83	3,11	1,88	- 4,06	- 7351,40
250	2,86	3,12	1,91	- 4,07	-7635,15

Tabela 14 - Resultados encontrados do componente de bioadesão (nb) e força de bioadesão (F) da Formulação 2.

Velocidades	Viscosidades (cP)			nb	F
	nm	np	nt		
34	4,97	6,98	2,34	- 9,61	- 2485,91
43	4,52	6,84	2,43	- 8,93	- 2887,34
52	3,98	6,67	2,40	- 8,25	- 3200,84
60	4,00	6,57	2,37	- 8,20	- 3711,57
69	3,89	6,48	2,32	- 8,05	- 4164,10
78	3,80	6,39	2,34	- 7,85	- 4568,15
86	3,50	6,20	2,31	-7,39	- 4778,23
95	3,43	6,19	2,28	- 7,34	- 5220,43
104	3,51	6,08	2,27	- 7,32	- 5682,15
112	3,46	6,07	2,26	- 7,27	- 6112,25
121	3,15	5,98	2,25	- 6,88	- 6204,00
129	3,10	5,94	2,23	- 6,81	- 6604,00
138	3,13	5,90	2,23	- 6,80	- 7032,90
147	3,16	5,86	2,21	- 6,81	- 7487,60
155	3,07	5,81	2,20	- 6,68	- 7775,52
164	3,02	5,79	2,18	- 6,63	- 8144,96
172	3,00	5,76	2,17	- 6,59	- 8520,87
181	3,02	5,75	2,20	- 6,57	- 8918,78
190	3,04	5,72	2,17	- 6,59	- 9375,92
198	2,94	5,70	2,17	- 6,47	- 9622,51
207	2,92	5,68	2,16	- 6,44	- 9993,27
216	2,92	5,66	2,16	- 6,42	- 10376,33
224	2,92	5,64	2,15	- 6,41	- 10773,61
233	2,84	5,61	2,14	- 6,31	- 11017,26
241	2,83	5,59	2,14	- 6,28	- 11369,94
250	2,86	5,58	2,17	- 6,27	- 11756,25

Tabela 15 - Resultados encontrados do componente de bioadesão (nb) e força de bioadesão (F) da Formulação 3.

Velocidades	Viscosidades (cP)			nb	F
	nm	np	nt		
34	4,97	9,80	2,04	- 12,73	- 3292,64
43	4,52	9,16	1,92	- 11,76	- 3802,81
52	3,98	9,26	1,97	- 11,27	- 4372,75
60	4,00	9,11	1,92	- 11,19	- 5064,21
69	3,89	8,90	1,89	- 10,90	- 5637,87
78	3,80	8,77	1,88	- 10,69	- 6221,21
86	3,50	8,67	1,87	- 10,30	- 6657,13
95	3,43	8,51	1,89	- 10,06	- 7152,44
104	3,51	8,43	1,86	- 10,08	- 7821,75
112	3,46	8,31	1,86	- 9,91	- 8333,11
121	3,15	8,21	1,85	- 9,51	- 8606,74
129	3,10	8,11	1,87	- 9,34	- 9055,73
138	3,13	8,04	1,85	- 9,32	- 9638,23
147	3,16	7,96	1,84	- 9,29	- 10210,62
155	3,07	7,89	1,83	- 9,13	- 10628,51
164	3,02	7,83	1,83	- 9,02	- 11083,92
172	3,00	7,76	1,84	- 8,92	- 11538,92
181	3,02	7,71	1,84	- 8,89	- 12066,19
190	3,04	7,66	1,83	- 8,87	- 12622,79
198	2,94	7,60	1,84	- 8,71	- 12948,09
207	2,92	7,57	1,83	- 8,66	- 13441,86
216	2,92	7,52	1,83	- 8,61	- 13912,24
224	2,92	7,48	1,83	- 8,56	- 14394,88
233	2,84	7,44	1,84	- 8,45	- 14748,20
241	2,83	7,39	1,84	- 8,38	- 15174,88
250	2,86	7,36	1,84	- 8,38	- 15720,23

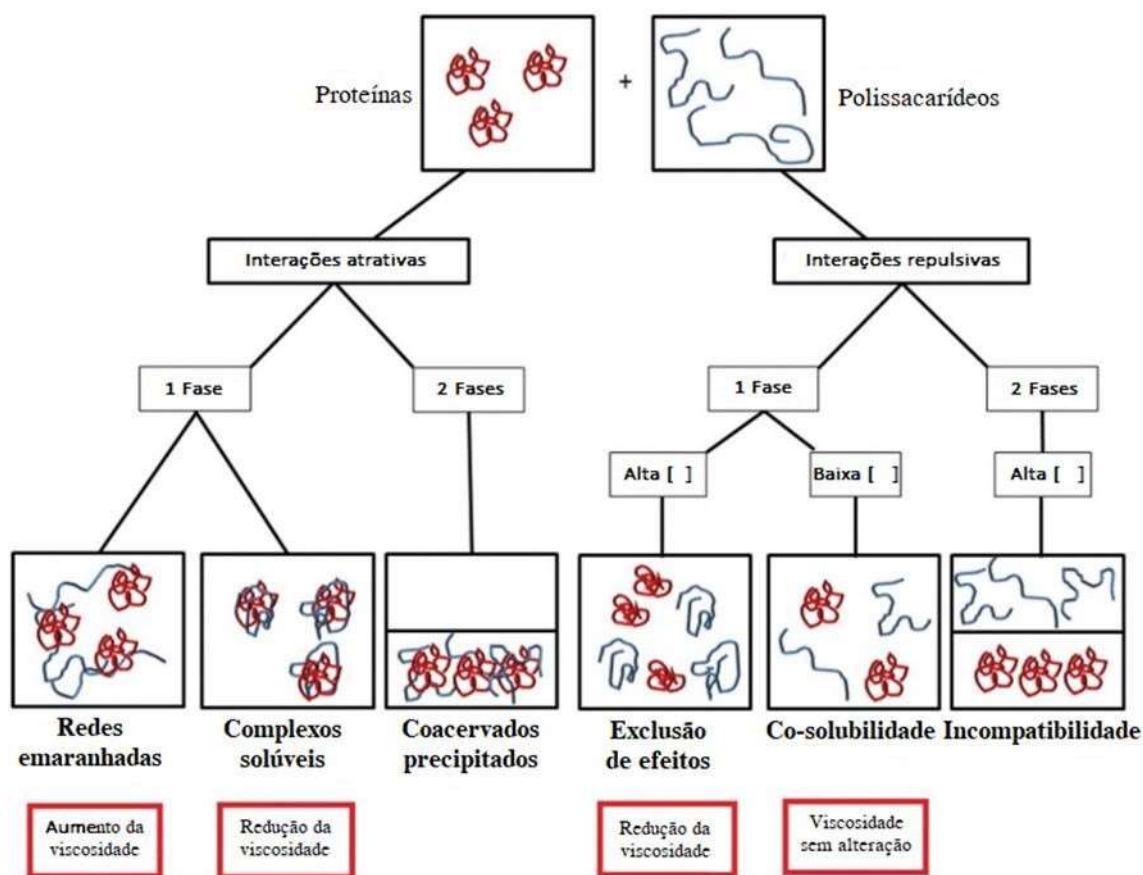
Surpreendentemente, os resultados apresentados demonstraram que houve um sinergismo reológico negativo nas formulações testadas, sendo que o mais negativo foi observado na Formulação 3. Um dos motivos para isso ter ocorrido pode ser devido a concentração de mucina (p/v) utilizada que impossibilitou uma interação adequada com os polímeros que permitisse um sinergismo reológico positivo, isso também foi observado no trabalho de SILVA *et al.* (2017), onde foram realizados testes entre

quitosana e mucina e os resultados também demonstraram um sinergismo reológico negativo (SILVA *et al.*, 2017).

Outros estudos também têm demonstrado que a quitosana pode perder parte da sua força mucoadesiva com a super-hidratação e produzir apenas um fortalecimento do gel, limitado quando misturado com a mucina, o que também pode explicar o sinergismo negativo apresentado (THIRAWONG; KENNEDY; SRIAMORNSAK, 2007).

Além da força de mucoadesão e do sinergismo reológico, as análises de viscosidade também foram utilizadas para avaliação das interações entre polímero e mucina. Em geral, quando duas espécies macromoleculares diferentes, como por exemplo um polissacarídeo e uma proteína, são misturadas em solução, podem ocorrer atrações atrativas ou repulsivas. Interações atrativas podem formar complexos solúveis ou que precipitam como um coacervado. Interações repulsivas podem levar a separação de fases ou co-solubilidade. Quando temos interações associativas, a viscosidade aparente de soluções mistas diminui devido à redução geral do volume hidrodinâmico das macromoléculas quando são combinados. Em outros casos, a interação cooperativa intra e interpolímero pode induzir um aumento na viscosidade que é maior do que a soma esperada da contribuição individual, até a gelificação física. Em interações repulsivas, espera-se que a viscosidade de soluções mistas permaneça semelhante das ações individuais. No entanto, se a conformação de uma das moléculas muda devido à exclusão em uma fase segregada, então a viscosidade da mistura também pode desviar da linha aditiva esperada (**Figura 28**) (MICKIE *et al.*, 2017; ROSSI *et al.*, 2001).

Figura 28 – Representação esquemática dos tipos de interação que podem ocorrer em misturas diluídas de proteínas e polissacarídeos



Fonte: (Adaptado de MICKIE *et al.*, 2017)

Nesse sentido, foram avaliados os resultados de viscosidade das soluções de mucina, de cada formulação isolada e da mistura das formulações com a mucina, todos medidos nas mesmas condições de temperatura e velocidade. Os resultados para avaliação do comportamento das espécies foram plotados nos gráficos apresentados nas **Figuras 28, 29 e 30**.

Figura 29 – Resultados de viscosidade da Formulação 1

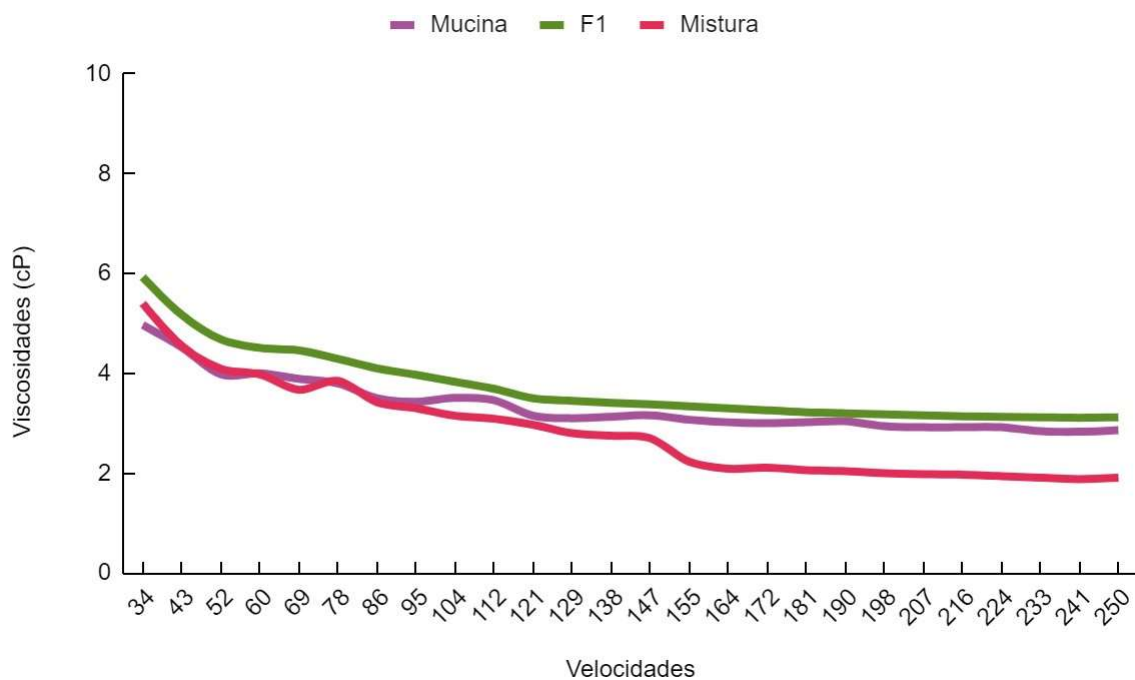


Figura 30 – Resultados de viscosidade da Formulação 2

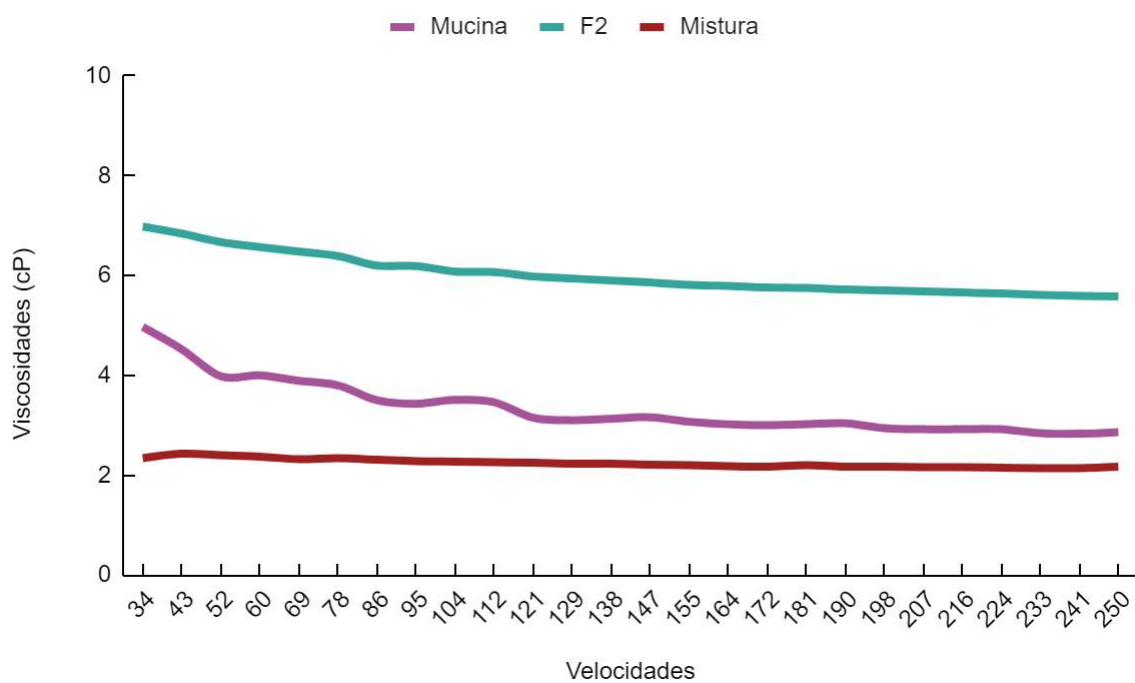
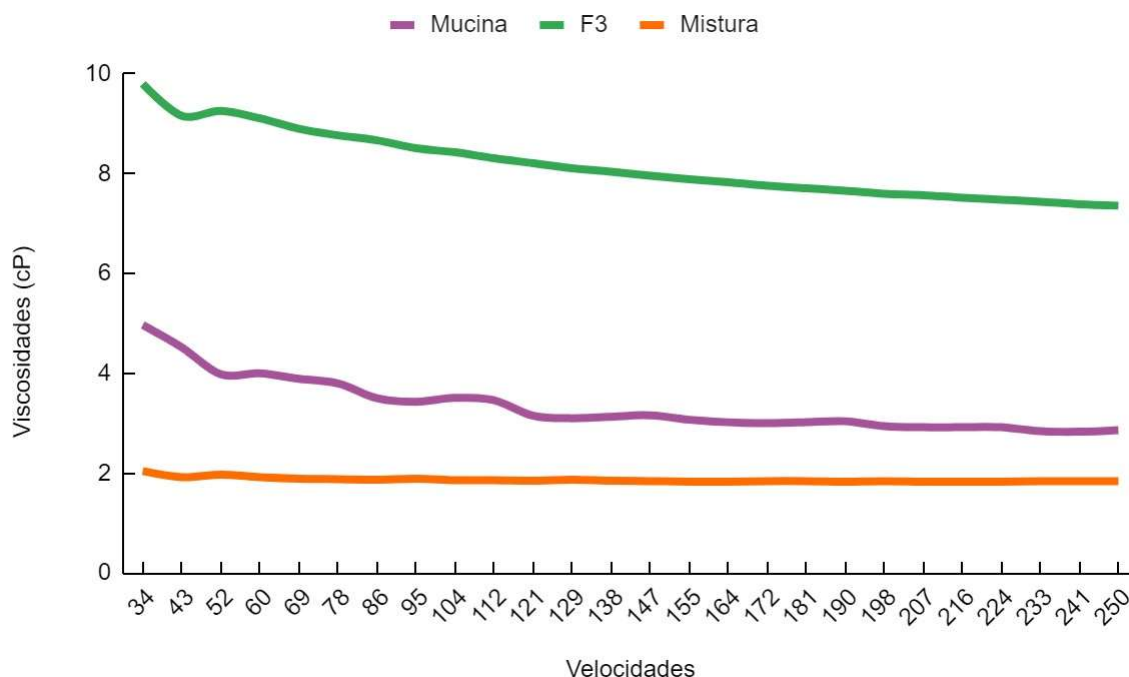


Figura 31 – Resultados de viscosidade da Formulação 3

Conforme observado nos gráficos, houve uma redução da viscosidade da mistura em relação a viscosidade dos componentes isolados. Considerando que as soluções avaliadas não formaram duas fases e que os componentes estavam em baixa concentração, sugere-se que houve uma interação atrativa entre as três formulações e a mucina, formando complexos solúveis que reduzem a viscosidade do sistema (MICKIE *et al.*, 2017). Outra hipótese que explica o decréscimo da viscosidade na mistura, é a interação forte que ocorre entre o polímero e a mucina que pode perturbar a formação do gel, fazendo com que a viscosidade reduza. (HAGERSTROM; PAULSSON; EDDSMAN, 2000).

Portanto, apesar de ter sido observado um sinergismo reológico negativo, e isso muitas vezes ser mal interpretado como o polímero em questão não ter propriedades mucoadesivas, as formulações desenvolvidas e a mucina apresentaram interações atrativas, o que é desejável para aumentar o tempo de retenção maior do fármaco no local de ação e consequentemente melhorar sua absorção (HAGERSTROM; PAULSSON; EDDSMAN, 2000; MADSEN; EBERTH; SMART, 1998).

Vale ressaltar que, os métodos reológicos não fornecem informações completas dos fenômenos mucoadesivos, e nem devem ser considerados métodos autônomos,

porém eles são úteis para avaliação inicial das interações entre polímeros e o muco. (MADSEN; EBERTH; SMART, 1998; SILVA et al., 2017). Entende-se, neste caso, que a utilização de outras técnicas e testes *in vivo*, são interessantes para uma investigação mais aprofundada das propriedades mucoadesivas das formulações desenvolvidas.

7 CONCLUSÕES

Foi possível obter comprimidos mucoadesivos utilizando uma mistura de polímeros, até o momento inédita para esta forma farmacêutica.

A caracterização dos granulados das formulações desenvolvidas com diferentes proporções dos polímeros quitosana e álcool polivinílico, apresentaram propriedades de fluxo e compactabilidade adequadas para a fabricação de comprimidos. Isso foi confirmado nos testes físicos de peso, dureza e friabilidade, que demonstram uma baixa variabilidade de peso, aspecto adequado e resistência satisfatória, sendo todos testes aprovados conforme especificações farmacopeicas.

A caracterização dos comprimidos por meio das técnicas de microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia de absorção na região do infravermelho, difração de raio-X e calorimetria exploratória diferencial demonstrou que o processo de granulação e de compressão não modificou as características de cristalinidade da claritromicina e que o IFA e os excipientes da formulação não apresentaram indícios de incompatibilidade e/ou interações destrutivas.

O doseamento e uniformidade de doses unitárias dos comprimidos apresentaram resultados satisfatórios, demonstrando que o processo produtivo foi robusto, resultando em um produto com atributos de qualidade dentro do especificado.

Em relação ao perfil de liberação dos comprimidos, observou-se que a formulação com maior concentração de quitosana apresentou mecanismo de liberação predominantemente por difusão, sendo que os demais comprimidos têm sua liberação proporcional a redução do seu tamanho. Vale ressaltar que, o método de dissolução deve ser validado após definição da melhor formulação.

Apesar das formulações terem apresentado sinergismo reológico negativo, houve uma interação associativa com a mucina, sendo um indício da existência de propriedades mucoadesivas dos comprimidos desenvolvidos. Essas propriedades devem ser melhor investigadas e confirmadas por meio de outras técnicas e estudos *in vivo*.

8 REFERÊNCIAS

ABDELBARY, Ahmed et al. Floating tablet of trimetazidine dihidricloride an approach for extended release with zero-order kinetics. **Aaps Pharmscitech**, v. 11, p. 1058-1067, 2010.

ABD-ELRAHMAN, M. I. Synthesis of polyvinyl alcohol-zinc oxide composite by mechanical milling: thermal and infrared studies. **Nanoscale microscale thermophysical engineering**, v. 17, n. 3, p. 194-203, 2013.

ABOU YOUSSEF, Nancy Abdel Hamid et al. Development of gastroretentive metronidazole floating raft system for targeting Helicobacter pylori. **International journal of pharmaceuticals**, v. 486, n. 1-2, p. 297-305, 2015.

ADEBISI, Adeola O.; CONWAY, Barbara R. Lectin-conjugated microspheres for eradication of Helicobacter pylori infection and interaction with mucus. **International journal of pharmaceuticals**, v. 470, n. 1-2, p. 28-40, 2014.

ALLEN, Loyd; ANSEL, Howard C. **Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

AGRAWAL, Anjali M. et al. Water distribution studies within microcrystalline cellulose and chitosan using differential scanning calorimetry and dynamic vapor sorption analysis. **Journal of Pharmaceutical sciences**, v. 93, n. 7, p. 1766-1779, 2004.

AL-HASHEMI, Hamzah M. Beakawi; AL-AMOUDI, Omar S. Baghabra. A review on the angle of repose of granular materials. **Powder technology**, v. 330, p. 397-417, 2018.

AL-ALI, Maha; ALSAMARRAE, Abdulqahar; ALIALI, Laith. Evaluation of the drying methods influences on the flowability of multi-components formulation. **Materials Today: Proceedings**, v. 42, p. 2927-2934, 2021.

ALKHALIDE, Bashar A. et al. Claritromycin laurate salt physicochemical properties and pharmacokinetics after oral administration in humans. **Pharmaceutical development and technology**, v. 24, n. 5, p. 607-615, 2019.

AL-SAFFAR, Ahmad et al. Utility of animal gastrointestinal motility and transit models in functional gastrointestinal disorders. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 40, p. 101633, 2019.

AMIEVA, Manuel R.; EL-OMAR, Emad M. Host-bacterial interactions interactions in Helicobacter pylori infection. **Gastroenterology**, v. 134, n. 1, p. 306-323, 2008.

ANDREWS, Gavin P.; LAVERTY, Thomas P.; JONES, David S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics**, v. 71, n. 3, p. 505-518, 2009.

ARABI, Mahshid et al. Fabrication and in-vitro evaluation of buccal mucoadhesive tablet of meloxicam. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR**, v. 19, n. 3, p. 63, 2020.

ARNAUD, P. et al, Computerized linearization test for tablet dissolution kinetics. **International journal of pharmaceuticals**, v. 80, n. 1-3, p. 129-133, 1992.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M.G. Aulton delineamento de formas farmacêuticas. 4 a Edição. 2016.

BANSIL, Rama; TURNER, Bradley S. The biology of mucus: Composition, synthesis and organization. **Advanced drug delivery reviews**, v. 124, p. 3-15, 2018.

BOGNER, Agnes et al. A history of scanning electron microscopy developments: Towards "wet-STEM" imaging. **Micron**, v. 38, n. 4, p. 390-401, 2007.

BOYAPALLY, Harikrishna; NUKALA, Ravi Kumar, DOUROUMIS, Dionysios. Development and release mechanism of diltiazem HCl prolonged release matrix tablets. *Drug Delivery*, v. 16, n. 2, p. 67-74, 2009.

BUNACIU, Andrei A.; UDRISTIOIU, Elena Gabriela; ABOUL-ENEIN, Hassan Y. X-ray diffraction: instrumentation and applications. **Critical reviews in analytical chemistry**, v. 45, n. 4, p. 289-299, 2015.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6 ed. Brasília: Anvisa, 2019.

CARR, Ralph L. Evaluating flow properties of solids. **Chemical engineering**, v. 72, p. 163-168, 1965.

ÇELİK, Burak. Risperidone mucoadhesive buccal tablets: formulation design, optimization and evaluation. **Drug Design, Development and Therapy**, p. 3355-3365, 2017.

CESCHEL, G. C. et al. Design and evaluation of buccal adhesive hydrocortisone acetate (HCA) tablets. **Drug Delivery**, v. 8, n. 3, p. 161-171, 2001.

CHAVANPATIL, Mahesh D. et al. Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin. **International journal of pharmaceuticals**, v. 316, n. 1-2, p. 86-92, 2006.

CHOI, Changyong, NAM, Joung-Pyo; NAH, Jae-Woon. Application of chitosan and chitosan derivatives as biomaterials. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 33, p. 1-10, 2016.

CLAS, Sophie-Dorothee, DALTON, Chad R., HANCOCK, Bruno C. Differential scanning calorimetry applications in drug development. **Pharmaceutical science & technology today**, v. 2, n. 8, p. 311-320, 1999.

COSTA, Paulo; LOBO, Jose Manuel Sousa. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 13, n. 2, p. 123-133, 2001.

COSTA, P.; SOUSA LOBO, J. M. Divisibility of diltiazem matrix sustained-release tablets. **Pharmaceutical development and technology**, v. 6, n. 3, p. 343-351, 2001.

CRISAN, Andrea Gabriela et al. Polyvinyl alcohol-based 3D printed tablets: novel insight into the influence of polymer particle size on filament preparation and drug release performance. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 5, p. 418, 2021.

DAL PIZZOL, Carine et al. Desenvolvimento de comprimidos mucoadesivos contendo extrato de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DD-Marcela. 2009.

DASH, Mamoni et al. Chitosan – A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. **Progress in polymer science**, v. 36, n. 8, p. 981-1014, 2011.

DAVIDSON, Ross J. In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of claritromycin and azithromycin: why they matter in the treatment of respiratory tract infections. **Infection and drug resistance**, p. 585-596, 2019.

DE SOUZA, Maurício Palmeira Chaves et al. Highlighting the impact of chitosan on the development of gastroretentive drug delivery systems. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 159, p. 804-822, 2020.

DRZEZDZON, Joanna et al. Characterization of polymers based on differential scanning calorimetry based techniques. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 110, p. 51-56, 2019.

ERAH, P. O. et al. The stability of amoxicilin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: relevance to the treatment of Helicobacter pylori infection. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 39, n. 1, p. 5-12, 1997.

FETISOV, Gennady Vladimirovich. X-ray diffraction methods for structural diagnostics of materials: progress and achievements. **Physics-Uspekhi**, v. 63, n. 1, p. 2, 2020.

FIGUEIRAS, Ana Rita. Desenvolvimento de sistemas mucoadesivos para administração controlada de fármacos. **Boletim Informativo Geum**, v. 7, n. 2, p. 63, 2016.

GAJDZIOK, Jan et al. Oxycellulose as mucoadhesive polymer in buccal tablets. Drug development in buccal tablets. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 36, n. 9. 1115-1130, 2010.

GAN, V. N. et al. Pharmacokinetics of a clarithromycin suspension in infants and children. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 36, n. 11, p. 2478-2480, 1992.

GAO, Ling et al. Chitosan phase change fiber rheology and its performance study. **Advanced Materials Research**, v. 1048, p. 130-133, 2014.

GODINHO, Soraiya et al. Formulation and characterization of gastroretentive mucoadhesive tablets for treatment of gastroparesis. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 53, p. 230-238, 2019.

GUPTA, N. Vishal; SHIVAKUMAR, H. G. Development of a gastroretentive drug delivery system based on superporous hydrogel. **Tropical journal of pharmaceutical research**, v. 9, n. 3, 2010.

GUZMAN-PUYOL, Susana et al. Effect of trifluoroacetic acid on the properties of polyvinyl alcohol and polyvinyl alcohol-cellulose composites. **Chemical Engineering Journal**, v. 277, p. 242-251, 2015.

HAGERSTROM, Helene; PAULSSON, Mattias; EDSMAN, Katarina. Evaluation of mucoadhesion for two polyelectrolyte gels in simulated physiological conditions using a rheological method. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 3, p. 301-309, 2000.

HAO, Tian. Understanding empirical powder flowability criteria scaled by Hausner ratio Carr index with analogous viscosity concept. **RSC advances**, v. 5, n. 70, p. 57212-57215, 2015.

HARDY, Ian J. et al. Modulation of drug release kinetics from hydroxypropyl methyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone. **International journal of pharmaceuticals**, v. 337, n. 1-2, p. 246-253, 2007.

HASSAN, Emad Eldin; GALLO, James M. A simple rheological method for the in vitro assessment of mucin- polymer bioadhesive bond strength. **Pharmaceutical research**, v. 7, p. 491-495, 1990.

HAUSNER, Henry H. **Friction conditions in a mass of metal powder**. Polytechnic Inst. of Brooklyn. Univ. of California, Los Angeles, 1967.

HIRUKAWA, Sayaka et al. Characterization of morphological conversion of Helicobacter pylori under anaerobic conditions. **Microbiology and immunology**, v. 62, n. 4, p. 221-228, 2018.

HUCK, Christian W. Recent developments in solid-phase extraction for near and attenuated total reflection infrared spectroscopic analysis. **Molecules**, v. 21, n. 5, p. 633, 2016.

IJAZ, Qazi Amir et al. Preparation and characterization of pH-independent sustained-release tablets containing hot melt extruded solid dispersions of clarithromycin: tablets containing solid dispersions of clarithromycin. **AAPS PharmSciTech**, v. 22, p. 1-12, 2021.

IKEUCHI-TAKAHASHI, Yuri; ISHIHARA, Chizuko; ONISHU, Hiraku. Evaluation of polyvinyl alcohols as mucoadhesive polymers for mucoadhesive buccal tablets

prepared by direct compression. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 43, n. 9, p. 1489-1500, 2017.

JAKUBOWSKA, Emilia; CIEPLUCH, Natalia. Blend segregation in tablets manufacturing and its effect on drug content uniformity—a review. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 11, p. 1909, 2021.

JUAREZ-ENRIQUEZ, Edmundo et al. A review on the influence of water on food powder flowability. **Journal of Food Process Engineering**, v. 45, n. 5, p. e14031, 2022.

KANFER, Isadore; SKINNER, Michael F.; WALKER, Roderick B. Analysis of macrolide antibiotics. **Journal of Chromatography A**, v. 812, n. 1-2, p. 255-286, 1998.

KARALIA, Danae et al. 3D-Printed oral dosage forms: mechanical properties, computational approaches and applications. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 1404, 2021.

KHAN, Arshad Bashir, THAKUR, Ram Sharnagat. Design and evaluation of mucoadhesive vaginal tablets of tenofovir disoproxil fumarate for pre-exposure prophylaxis of HIV. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 44, n. 3, p. 472-483, 2018.

KIM, Seonggyu et al. Preparation and evaluation of non-effervescent gastroretentive tablets containing pregabalin for once-daily administration and dose proportional pharmacokinetics. **International journal pharmaceuticals**, v. 550, n. 1-2, p. 160-169, 2018.

KITAZAWA, Taikio; KAIYA, Hiroyuki. Motilin comparative study structure, distribution, receptors, and gastrointestinal motility. **Frontiers in endocrinology**, v. 12, p. 700884, 2021.

KITTUR, F. S. et al. Characterization of chitin, chitosan and their carboxymethyl derivatives by differential scanning calorimetry. **Carbohydrate polymers**, v. 49, n. 2, p. 185-193, 2002.

KOCEVAR-NARED, Jasna; KRISTL, Julijana; SMID-KORBAR, Jelka. Comparative rheological investigation of crude gastric mucin and natural gastric mucus. **Biomaterials**, v. 18, n. 9, p. 677-681, 1997.

KRASINSKYI, Volodymyr et al. Study of the structure and thermal characteristics of nanocomposites based on polyvinyl alcohol and intercalated montmorillonite. **Journal of Thermoplastic Composite Materials**, v. 34, n. 12, p. 1680-1691, 2021.

LACHMAN, Leon et al. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 2001.

LI, Cheng et al. Current in vitro digestion systems for understanding food digestion in human upper gastrointestinal tract. **Trends in food science & technology**, v. 96, p. 114-126, 2020.

LOBÃO, Paulo Alexandre Lourenço. Desenvolvimento e caracterização de comprimidos de liberação prolongada de captopril. 2004.

LOBO-GUERRERO, A. X-ray analysis and Rietveld refinement of polyvinyl alcohol. **Materials Letters**, v. 265, p. 127434, 2020.

LOCK, Jaclyn Y.; CARLSON, Taylor L.; CARRIER, Rebecca L. Mucus models to evaluate the diffusion of drugs and particles. **Advanced drug delivery reviews**, v. 124, p. 34-49, 2018.

LOPES, Carla M., et al. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. **International journal of pharmaceutics**, v. 510, n. 1, p. 144-158, 2016.

LOPES, Carla Martins; LOBO, José Manuel Sousa; COSTA, Paulo. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, p. 143-154, 2005.

MACKIE, Alan R. et al. Innovative methods and applications in mucoadhesive research. **Macromolecular bioscience**, v. 17, n. 8, p. 1600534, 2017.

MADSEN, Flemming; EBERTH, Kirsten; SMART, John D. A rheological assessment of the nature of interactions between mucoadhesive polymers and a homogenised mucus gel. **Biomaterials**, v. 19, n. 11-12, p.1083-1092, 1998.

MALLADI, Madhusudhan; JUKANTI, Raju. Formulation development and evaluation of a novel bi-dependent clarithromycin gastroretentive drug delivery system using Box-Behnken design. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 35, p. 134-145, 2016.

MANSURI, Shakir et al. Lyophilized mucoadhesive-dendrimer enclosed matrix tablet for extended oral delivery of albendazole. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 102, p. 202-213, 2016.

MATOS, Ana Paula dos Santos et al. Estudos de compatibilidade fármaco-excipiente e sua importância no desenvolvimento de formulações farmacêuticas. 2013.

MATSUMOTO, Hiroshi; SHIOTANI, Akiko; GRAHAM, David Y. Current and future treatment of Helicobacter pylory infections. **Helicobacter pylory in Human Diseases: Advances in Microbiology, Infections Diseades and Public Health Volume 11**, p. 211-225, 2019.

MAY, Robert K. et al. Hardness and density distributions of pharmaceuticals tablets measured by terahertz pulsed imaging. **Journal of Pharmaceutics Sciences**, v. 102, n. 7, p. 2179-2186, 2013.

MELOCCHI, Alice et al. Expandable drug delivery system for gastric retention based on shape memory polymers: Development via 4D printing and extrusion. **International journal of pharmaceuticals**, v. 571, p. 118700, 2019.

MILIND, Gore Meghana; YOGESH, Gurav; YADAV, Adhikrao. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal tablets of propranolol prepared using natural polymer. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 9, n. 7, p. 2905-2913, 2018.

M MONZON, Celina et al. Fast and efficient monitoring of diclofenac dissolution profile by CE. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 10, n. 1, p. 38-43, 2014.

MOHAMMADI, Ghobad et al. In vitro and in vivo evaluation of clarithromycin-urea solid dispersions prepared by solvent evaporation, electro spraying and freeze drying methods. **Powder technology**, v. 257, p. 168-174, 2014.

MUANGSIN, Nongnuj et al. Structure determination of diclofenac-containing chitosan matrix using conventional X-ray powder diffraction data. **Journal of Applied Crystallography**, v. 37, n. 2, p. 288-294, 2004.

NAFEE, Noha Adel et al. Mucoadhesive delivery systems. I. Evaluation of mucoadhesive polymers for buccal tablet formulation. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 30, n. 9, p. 985-993, 2004.

NELSON, Alfred; BI, Yan; HARRIS, Dana.: a comprehensive review for primary care providers. **Romanian Journal of Internal Medicine**, v. 59, n.2, p. 112-118, 2021.

NIKNIA, Nushin; KADKHODAEI, Rassoul. Gum tragacanth-polyvinyl alcohol cryogel and xerogel blends for oral delivery of silymarin. Structural characterization and mucoadhesive property. **Carbohydrate polymers**, v. 177, p. 315-323, 2017.

NOGUCHI, Shuji et al. Polymorphic transformation of antibiotic clarithromycin under acidic condition. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 2, p. 580-586, 2014.

NUR, Abubakr O.; ZHANG, Jun S. Captopril floating and/or bioadhesive tablets: design and release kinetics. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 26, n. 9, p. 965-969, 2000.

PALIWAL, Rishi; BABU, R. Jayachandra; PALAKURTHI, Srinath. Nanomedicine scale-up technologies: feasibilities and challenges. **Aaps Pharmscitech**, v. 15, n. 6, p. 1527-1534, 2014.

PAN, Bochen et al. Insights into the dissolution kinetics of nasal tablets. **Journal of Surfactants and Detergents**, v. 20, p. 1433-1441, 2017.

PATEL, Jayvadan K.; CHAVDA, Jayant R. Formulation and evaluation of glipizide floating-bioadhesive tablets. **Brazilian archives of biology and technology**, v. 53, p. 1073-1085, 2010.

PAVIA, Donald L. et al. **Introduction to spectroscopy**. Cengage learning, 2014.

PONTES, Rodrigo Thiago Ribeiro de. **Estudos de pré-formulação para desenvolvimento de um produto fitoterápico como auxílio na perda de peso**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

PRAJAPATI, Vipul D. et al. Raft forming system – Na upcoming approach of gastroretentive drug delivery system. **Journal of controlled release**, v. 168, n. 2, p. 151-165, 2013.

RAVI, Punna Rao; GANGA, Sindhura; SAHA, Ranendra Narayan. Design and study of lamivudine oral controlled release tablets. **AAPS pharmscitech**, v. 8, p. 167-175, 2007.

REDDY, Y. Krishna; SRI, S. Ramya; SHOBHA, Yasarapu. Formulation and evaluation of cefadroxil mucoadhesive tablets. **Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 4, p. 2047-2064, 2018.

RICCARDI, Carla dos Santos; GUASTALDI, Antonio Carlos. Nanoregulação: Avaliação dos cenários internacional e brasileiro. **Revista Laborativa**, p. 135-162, 2013.

ROSA, Caio Constantini; DE MORAES, Jessé Rodrigues. Tratamento das infecções por *Helicobacter pylori*: revisão de ensaios clínicos. **Journal of Medical Residency Review**, v. 1, n. 1, p. e021-e021, 2022.

ROSSI, Silvia et al. Characterization of chitosan hydrochloride-mucin rheological interaction: influence of polymer concentration and polymer: mucin weight ratio. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 12, n. 4, p. 479-485, 2001.

RUIZ-PULIDO, Gustavo; MEDINA, Dora I. An overview of gastrointestinal mucus rheological under different pH conditions and introduction to pH-dependent rheological interactions with PLGA and chitosan nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 159, p. 123-136, 2021.

SABOURIAN, Parinaz, FROUNCHI, Masoud; DADBIN, Susan. Polyvinyl alcohol and polyvinyl alcohol/polyvinyl pyrrolidone biomedical foams crosslinked by gamma irradiation. **Journal of Cellular Plastics**, v. 53, n. 4, p. 359-372, 2017.

SADIPAN, Nagare Hrishkesh; RAOSAHEB, Shendge S.; VISHAL, Halnor V. Review on Gastroretentive drug delivery system. **Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 3, p. 1439-1447, 2018.

SAHATSAPAN, Nitjawan et al. 6-Maleimidohexanoic acid-grafted chitosan: A new generations mucoadhesive polymer. **Carbohydrate polymers**, v. 202, p. 258-264, 2018.

SCHICK, C. Differential scanning calorimetry (DSC) of semicrystalline polymers. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 395, p. 1589-1611, 2009.

SEITAVUOPIO, Paulus; RANTANEN, Jukka; YLIRUUSI, Jouko. Tablet surface characterization by various imaging techniques. **International journal of pharmaceutics**, v. 254, n. 2, p. 281-286, 2003.

SHAHBAZ, Umar et al. Chitosan: a multipurpose polymer in food industry. **Polymer Bulletin**, v. 80, n. 4, p. 3547-3569, 2023.

SHLIEOUT, G. Investigation of the mechanical properties of two polyvinyl alcohols and their influence on drug release. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 199-505, 2000.

SILVA, Mariana M. et al. Chitosan nanoparticles as a mucoadhesive drug delivery system for ocular administrations. **Marine drugs**, v. 15, n. 12, p. 370, 2017.

SMART, John D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. **Advanced drug delivery reviews**, v. 57, n. 11, p. 1556-1568, 2005.

SOGIAS, Ioannis A.; WILLIAMS, Adrian C.; KHUTORYANSKIY, Vitaliy V. Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen. **International journal of pharmaceuticals**, v. 436, n. 1-2, p. 602-610, 2012.

SOHN, Young-Taek, RHEE, Jae-Keo; IM, Weon-Bin. Polymorphism of clarithromycin. **Archives of Pharmacal Research**, v. 23, p. 381-384, 2000.

SOUZA, Ana Luiza Ribeiro de. Desenvolvimento de nanopartículas lipídicas sólidas contendo praziquantel. 2011.

SVIRSKIS, Darren et al. Development of mucoadhesive floating hollow beads of acyclovir with gastroretentive properties. **Pharmaceutical development and technology**, v. 19, n. 5, p. 571-576, 2013.

TALUKDER, R.; FASSIHI, R. Gastroretentive delivery systems: A mini review. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 30, n. 10, p. 1019-1028, 2004.

TAY, Alfred; WISE, Michael J.; MARSHALL, Barry J. Helicobacteriology update. **Microbiology Australia**, v. 42, n 2, p. 92-95, 2021.

THIMMARAJU, Manish K. et al. Formulation and evaluation of mucoadhesive tablets of furosemide by design of experiment. **Egyptian Pharmaceutical Journal**, v. 20, n. 4, p. 270, 2021.

THIRAWONG, Nartaya; KENNEDY, Ross A.; SRIAMORNSAK, Pornsak. Viscometric study of pectin-mucin interaction and its mucoadhesive bond strength. **Carbohydrate Polymers**, v. 71, n. 2, p. 170-179, 2008.

TRIPATHI, Julu et al. Current state and future perspectives on gastroretentive drug delivery systems. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 4, p. 193, 2019.

UDREA, Laura Elena et al. Preparation and characterization of polyvinyl alcohol – chitosan biocompatible magnetic microparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 323, n. 1, p. 7-13, 2011.

UNITED STATES OF AMERICA. United States Pharmacopeia. 44.ed. The National Formulary. 38.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2022.

VARELAS, Charalambos G.; DIXON, David G.; STEINER, Carol A. Zero-order release from biphasic Polymer hydrogels. **Journal of controlled release**, v. 34, n. 3, p. 185-192, 1995.

VASILENKO, Alisa et al. Role of consolidation state in the measurement of bulk density and cohesion. **Powder technology**, v. 239, p. 366-373, 2013.

VINCHURKAR, Kuldeep et al. Features and facts of a gastroretentive drug delivery system - a review. **Turkish journal of pharmaceutical sciences**, v. 19, n. 4, 2022.

VUKAJLOVIC, Djurdja et al. Chitosan based polymer/bioglass composites for tissue engineering applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 96, p. 955-967, 2019.

WATANABE, Miteki et al. Saturated fatty acids and fatty acid esters promote the polymorphic transition of clarithromycin metastable form I Crystal. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 512, n. 1, p. 108-117, 2016.

WEI, Can et al. Development of 3D printed tablets by fused deposition modeling using polyvinyl alcohol as polymeric matrix for rapid drug release. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 109, n. 4, p. 1558-1572, 2020.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. Diretrizes mundiais da Organización Mundial de Gastroenterología. Maio de 2021.

XU, Jinghua et al. Preparation, characterization and pharmacokinetics evaluation of clarithromycin-loaded Eudragit L-100 microspheres. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 41, p. 287-293, 2016.

YANG, Desirée C. et al. A genome-wide *Helicobacter pylori* morphology screen uncovers a membrane-spanning helical cell shape complex. **Journal of bacteriology**, v. 201, n. 14, p. e00724-18, 2019.

YANG, Ming et al. Nanoparticle penetration of human cervicovaginal mucus: The effect of polyvinyl alcohol. **Journal of controlled release**, v. 192, p. 202-208, 2014.

YONEZAWA, Yorinobu; ISHIDA, Sumio; SUNADA, Hisakazu. Release from or through a wax matrix system. VI. Analysis and prediction of the entire release process of the wax matrix tablet. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 53, n. 8, p. 915-918, 2005.

ZAHG, Chungang et al. Design and evaluation of an innovative floating and bioadhesive multiparticulate drug delivery system based on hollow structure. **International journal of pharmaceutics**, v. 503, n. 1-2, p. 41-55, 2016.

ZEMLYAKIVA, Evgeniya S. et al. The infrared spectroscopy of chitosan films doped with silver and gold nanoparticles. **Journal of Polymer Engineering**, v. 39, n. 5, p. 415-421, 2019.

ZHANG, Xiangrong et al. Investigation and physicochemical characterization of clarithromycin-citric acid-cyclodextrins ternary complexes. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 33, n. 2, p. 163-171, 2007.

ZHAO, Shan et al. Gastroretentive drug delivery systems for the treatment of *Helicobacter pylori*. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 28, p. 9321, 2014.