

## Forma farmacêutica de liberação modificada: bomba osmótica

*Pharmaceutical liberation form modified: osmotic bomb*

**Fábio Cezar Ferreira**  
Professor Doutor – FAI

**Rodrigo Silva Cavalcante**  
Aluno do 8º Termo do Curso de Farmácia Generalista - FAI

### Resumo

Os sistemas de liberação de fármacos são partes integrantes da investigação farmacêutica. A tecnologia associada à modificação da liberação de fármacos, ou outras substâncias bioativas, a partir de preparações farmacêuticas sofreram um incremento notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas de liberação modificada. Ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação na área da indústria farmacêutica. Entre estes sistemas estão incluídos os lipossomas, as bombas osmóticas, os revestimentos entéricos, os sistemas transdérmicos, os pró-fármacos, os sistemas matriciais poliméricos, entre outros. De maneira particular, a utilização de sistemas de liberação osmótica foi selecionado como sendo os medicamentos de liberação controlada com maior participação no mercado mundial. O atraso na liberação é efetuado pela lenta solubilização do revestimento situado entre a substância ativa e a membrana externa semipermeável. O sistema pioneiro de bomba osmótica é o sistema OROS, desenvolvido pela Alza. Ele é composto de um núcleo circundado por uma membrana semipermeável contendo um orifício na qual funciona pelo princípio da pressão osmótica. O futuro destes sistemas osmóticos parece ser muito promissor devido as grandes vantagens no mercado potencial.

**Palavra-chave:** Bomba osmótica. Sistema osmótico. Sistema de liberação modificada. Administração oral.

### Abstract

The pharmaco-liberation systems are integrant part of the pharmaceutical investigation. The technology associated to the pharmaco-liberation modification, or other bioactive substances, from the pharmaceutical

preparations suffered a significant increase on the last decades trying to maximize the advantages related to the modified pharmaceutical liberation forms. A large variety of systems, aiming to condition the velocity and the local of pharmaco liberation, have been object of investigation on the pharmaceutical industry area. In these systems are included the liposome, the osmotic bombs, the enteric coating, the transdermal systems, the pro-pharmacos, the matrical polymeral systems, among others. In a particular way, the usage of the osmotic liberation systems was selected as being the remedies of controlled liberation with more participation on the global market. The delay on the liberation is made by the slow solubilization of the coating located between the active substance and the external semi permeable membrane. The pioneer osmotic bomb system is the OROS system, developed by Alza. It is composed by a nucleus rounded by a membrane semi permeable containing a hole which works by osmotic pressure system. The futures of these osmotic systems appear to be very promising due to larges advantages on the potential market.

**Keywords:** Osmotic bomb. Osmotic system. Modified liberation system. Oral administration.

### Introdução

Nos últimos anos, tem-se constatado um notável crescimento em torno da criação de novos sistemas de liberação de fármacos (LOPES, 2005). A liberação modificada tornou-se um termo geral para descrever formas farmacêuticas apresentando características de liberação com base no tempo, duração e/ou localização, desenvolvidas para alcançar os objetivos terapêuticos e conveniências não oferecidas pelas formas de liberação imediata ou convencional. Para o produto de liberação prolongada ser bem sucedido, o fármaco deve ser liberado da forma farmacêutica em velocidade predeterminada,

dissolver nos fluidos gastrintestinais, ter um tempo de residência gastrintestinal grande o suficiente e ser absorvido numa velocidade que reponha a quantidade que está sendo metabolizada e excretada. No sistema de liberação OROS (Osmótico Oral) um núcleo contendo o fármaco é circundado por uma membrana semipermeável que é perfurada por um pequeno orifício feito a laser (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007). Após a ingestão, a água presente no trato digestivo entra para o interior do comprimido por osmose, quando a água penetra no núcleo do comprimido, o fármaco é gradualmente dissolvido, a solução é empurrada para fora, através do pequeno orifício, numa velocidade controlada de cerca de 1 a 2 gotas por hora. Uma das vantagens do sistema é que a velocidade de liberação do fármaco é independente de certos fatores como o pH, a presença de alimentos e outros de tipo fisiológico que afetam a liberação, possibilitando a obtenção de uma cinética de ordem zero (BAENA, 2006).

### Conceitos gerais

Os comprimidos osmóticos são formas farmacêuticas revestidas de liberação controlada com as características de designo e operações especiais. Neste tipo de sistema a pressão osmótica controla a liberação dos fármacos, na qual é constituído por um comprimido (núcleo) que contém o fármaco circundado por uma membrana semipermeável. A liberação do princípio ativo é obtido pela pressão deste através de um orifício na membrana de 0,4 mm de diâmetro. Se formulados de maneira adequada tanto o núcleo como a membrana, obtém-se um processo independente do pH do meio e das condições de agitação. Os sistemas osmóticos de administração oral são classificados em diferentes tipos dependendo da sua complexidade (BAENA, 2006).

### Bomba osmótica

O sistema mais simples, conhecido como OROS® (Osmotic Release Oral System) é o pioneiro dos sistemas de liberação de fármaco em forma de bomba osmótica oral. Ele é composto de um núcleo circundado por uma membrana semipermeável contendo um orifício. O comprimido possui duas camadas, uma contendo o fármaco (a camada ativa) e a outra contendo um agente polimérico osmótico (a camada propulsora), funcionando o sistema pelo princípio da pressão osmótica.

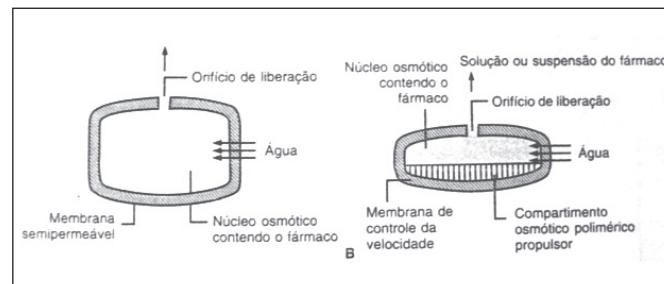


Figura 1 - Sistema de liberação de fármacos do tipo bomba osmótica. Fonte: Allen (2007), p. 291

Quando o comprimido é ingerido, a membrana semipermeável permite que a água do estômago do paciente penetre no núcleo do comprimido, dissolvendo ou suspendendo o fármaco, assim à medida que a pressão aumenta na camada osmótica, bombeia a solução do fármaco para fora, através do orifício presente em um dos lados do comprimido. Somente a solução do fármaco e não o fármaco não-dissolvido é capaz de passar através da abertura do comprimido. O sistema é desenvolvido de modo que somente algumas poucas gotas de água sejam retiradas do comprimido a cada hora, sendo assim que a velocidade de influxo da água e o funcionamento da bomba dependem do gradiente osmótico entre o conteúdo da bicamada do núcleo e do fluido do trato gastrintestinal. A liberação do fármaco é essencialmente constante enquanto o gradiente osmótico permanecer constante (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2007). A velocidade de liberação do fármaco pode ser alterada mudando a área de superfície, espessura ou composição da membrana e/ou o diâmetro do orifício para a liberação do fármaco, não sendo afetada pela acidez gastrintestinal, alcalinidade, condições alimentares ou motilidade gastrintestinal. Os componentes biologicamente inertes do comprimido permanecem intactos durante o trânsito gastrintestinal, sendo eliminados nas fezes como um inóculo insolúvel.

### Solubilidade

A cinética de liberação do fármaco em um sistema osmótico está diretamente relacionada com sua solubilidade em água para a formação da solução saturada correspondente dentro do núcleo. A importância de considerar o valor da solubilidade intrínseca de um fármaco está direcionada em buscar novas alternativas para a formulação, como incluir ingredientes auxiliares que permitam modular sua solubilidade no núcleo. Como exemplos podem ser citados os seguintes: a formação do sal de um fármaco contido em seu núcleo, que por modificação do pH do

meio interno leva a um aumento da solubilidade e por conseqüência a um aumento da velocidade de liberação; incorporação de um polímero que retarde a velocidade de liberação de uma droga, controlando eficientemente a liberação do fármaco (ordem zero), graças à mudança em sua alta solubilização; a formação de complexos inclusos com uma droga permite aumentar a velocidade de liberação de fármacos pouco solúveis em água. Para o projeto de bombas osmóticas recomendam-se solubilidades intermediárias (50-300 mg/ml) seja intrínsecas ou obtidas por adição de outras substâncias.

### Pressão osmótica

A liberação de um fármaco num sistema osmótico está diretamente proporcional à pressão osmótica do núcleo. Para se garantir uma liberação adequada é necessário otimizar o gradiente de pressão osmótica entre o núcleo e o exterior, que é obtido com uma solução saturada do fármaco. Nos casos em que a solubilidade seja muita baixa deve-se adicionar um composto osmoticamente ativo, mas farmacologicamente inerte, até se alcançar a concentração saturada adequada, conseguindo desta maneira se ter uma pressão osmótica maior e constante. Alguns dos compostos osmoticamente ativos mais utilizados são os sais de ácidos inorgânicos solúveis em água como cloreto ou sulfato de magnésio, cloreto de lítio, potássio ou sódico, entre outros; os sais de ácidos orgânicos solúveis em água como acetato de sódio ou potássio, succinato de magnésio, benzoato de sódio, entre outros; os carboidratos como arabinose, ribose, glicose, frutose, sacarose, lactose, etc; os aminoácidos solúveis em água como glicina, leucina, alanina, metionina, etc e os polímeros orgânicos como carboximetilcelulose sódica, HPMC, carbômeros, etc.

Sendo a pressão osmótica a força impulsora da liberação, é necessário se ter em conta que a osmolaridade ao longo do trato digestivo se considera, para efeitos práticos, constante, com um valor de aproximadamente 300 mOsmol/kg (que corresponde a quase 8 atm) que em comparação com uma solução saturada de um composto dentro do núcleo, por exemplo 245 atm para KCl, envolve uma diferença líquida de pressão osmótica de 237atm, suficiente para causar a liberação de um fármaco a uma velocidade constante, contanto que exista em seu interior uma solução saturada (BAENA, 2006).

### Orifício de liberação

Os sistemas de liberação osmótica contêm pelo menos um orifício na sua membrana semipermeável para que ocorra a liberação do fármaco, onde o diâmetro do orifício deve ser otimizado para garantir uma liberação com cinética de ordem zero. Um tamanho menor que 200 $\mu$  aumenta a pressão hidrostática no núcleo variando a cinética de liberação e um tamanho maior que 1000 $\mu$  pode permitir a difusão do fármaco modificando também sua cinética. Existem cálculos matemáticos que permitem estabelecer o tamanho ideal do orifício de liberação, portanto são métodos particulares adequados para cada sistema.

Alguns dos métodos empregados para criar um orifício de liberação são os raios de laser, a broca mecânica, parafusos modificados, o uso de substâncias solúveis que permitem a formação de um orifício in situ e de identificação.

### Membrana de revestimento

Este é um dos parâmetros mais críticos nos sistemas osmóticos, pois a membrana deve ser semipermeável, quer dizer, permeável à água e impermeável ao princípio ativo e aos agentes osmóticos contidos no núcleo e deve ser capaz de manter estável a forma e a dimensão do dispositivo para garantir que seu volume seja constante; além de ter que resistir às agressões mecânicas e enzimáticas do trato gastrointestinal, assim como as relacionadas com o pH. Para assegurar a resistência mecânica, a espessura da membrana deve estar entre 200 e 300 $\mu$ m. Entre os principais polímeros utilizados, para este fim, estão os ésteres de celulose (acetato, triacetato, propionato, butirato de celulose, entre outros), etilcelulose e copolímeros derivados de ácido metacrílico. Enquanto os derivados de celulose podem aumentar sua permeabilidade em água com adição de agentes plastificantes ou de agentes hidrofílicos como os PEG, a etilcelulose pura tem um uso limitado como membrana de revestimento de sistemas osmóticos, devido a sua baixa permeabilidade em água, mas combinada melhora esta propriedade. Com os copolímeros derivados do ácido metacrílico se têm realizado estudos usando-os como películas de revestimento, em combinação com diferentes tipos e várias composições de polímeros, comprovando sua aplicação e estabelecendo a possibilidade da utilização de dispersões aquosas em vez de orgânicas, comumente empregadas (BAENA, 2006). Na literatura se relata o emprego de um novo tipo de membranas, chamadas assimétricas que consistem em um substrato poroso que têm como características um fluxo elevado

e altas velocidades de liberação para fármacos poucos solúveis em água. A permeabilidade pode ser ajustada controlando a estrutura e a porosidade da membrana e este tipo de membrana pode ser aplicado a comprimidos, cápsulas ou formulações multiparticuladas.

### Vantagens dos sistemas osmóticos

A maior vantagem desse tipo de sistema é a possibilidade de conseguir uma cinética de ordem zero que não são afetadas pelas condições fisiológicas como o pH, a presença de alimentos, as condições hidrodinâmicas e as enzimas do meio, aspectos que são indiferentes contanto que haja sempre uma correta participação da membrana semipermeável. Estes sistemas permitem formular fármacos de uma ampla escala de solubilidades devido a sua grande versatilidade. Cabe ressaltar que as velocidades de liberação para este sistema são maiores comparados com aqueles cujo mecanismo é de liberação convencional, e altamente previsível e programado devido às possibilidades de modulação (BAENA, 2006).

### Conclusão

Existem diferentes tipos de sistemas osmóticos de administração oral ressaltando sua versatilidade. A liberação de fármacos que emprega a pressão osmótica como força propulsora, considerando um adequado desenho desse sistema, permite garantir uma liberação do ativo com cinética de ordem zero, oferecendo vantagens frente a outras formas de liberação modificada. A solubilidade, associada à pressão osmótica do núcleo, a natureza da membrana e o diâmetro do orifício, são os fatores que afetam e controlam sua liberação. Devido ao vencimento de várias patentes relacionadas com este tipo de sistema, nos últimos anos tem se aumentado notavelmente o estudo nesse campo promissório para serem desenvolvidos ainda mais nos próximos anos.

### Referências

ALLEN JR, L.V; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H.C. **Formas Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos**. 8. ed. São Paulo: Artmed, 2007, p.283-298.

BAENA, Y. Sistemas osmóticos de administração oral. **Revista Colombiana de Ciências Químico**

**Farmacêuticas**. Colômbia. 35(2): 192-211, out-dez. 2006.

LOPES, C.M. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo. 41(2): 143-54, abr-jun. 2005.