



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**AVALIAÇÃO DE SISTEMAS NANOPARTICULADOS
BASEADOS EM BENTONITA SÓDICA PURIFICADA COMO
INCREMENTADORES DE DISSOLUÇÃO EM
COMPRIMIDOS PREPARADOS POR GRANULAÇÃO ÚMIDA
E COMPRESSÃO DIRETA**

Luiz Marcelo Lira

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral

Rio de Janeiro

Julho de 2004

**AVALIAÇÃO DE SISTEMAS NANOPARTICULADOS
BASEADOS EM BENTONITA SÓDICA PURIFICADA COMO
INCREMENTADORES DE DISSOLUÇÃO EM
COMPRIMIDOS PREPARADOS POR GRANULAÇÃO ÚMIDA
E COMPRESSÃO DIRETA**

Luiz Marcelo Lira

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral

Dissertação submetida ao corpo docente do curso de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Ciências.

Aprovada em _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Carlos Rangel Rodrigues. FF -UFRJ

Prof. Dr. Giulio Massarani. COOPE - UFRJ

Prof. Dr. Mauro Sola Penna. FF –UFRJ

SUPLENTE:

Dra. Teresa Cristina dos Santos. INCQS - FIOCRUZ

LIRA, Luiz Marcelo. Avaliação de sistemas nanoparticulados baseados em bentonita sódica purificada como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta. Rio de Janeiro, UFRJ, Faculdade de Farmácia, 2004.

xxv, 112 p. il.

Dissertação (Mestrado). Faculdade de Farmácia, 2004.

1. Incrementadores de Dissolução. 2. Fármacos classe II. 3. Dispersões Sólidas. 4. Bentonita Sódica Purificada. 5. Bentonita Intercalada. 6. Tecnologia Farmacêutica –Tese. I. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia. II. Avaliação de sistemas nanoparticulados baseados em bentonita sódica purificada como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta

Dedico este trabalho a todos que acreditaram e acreditam na ciência como instrumento transformador da sociedade e principalmente naqueles que possibilitaram a mim a conclusão de todo projeto de vida que vim e venha a desenvolver: Meus queridos Pais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a meus Pais e demais da minha família que me apoiaram em tudo que já fiz pela minha pessoa e profissão.

Agradeço ao meu Orientador, Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral, pela orientação, ajuda nas questões técnicas e compreensão, a despeito das minhas outras atividades profissionais.

Agradeço aos meus amigos que, sem dúvida me incentivaram a me dedicar à carreira científica e concluir este trabalho.

Agradeço aos meus amigos do Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica e principalmente às colegas do curso de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Kellen Soares e Sandra Solange Coutinho por todo apoio dado.

Agradeço a minha estagiária de Iniciação Científica, Diana G. Nunes pela ajuda imprescindível na parte experimental deste trabalho. Sem ela este não estaria concluído.

Agradeço ao Professor Dr. Carlos Rangel Rodrigues pela ajuda dada na confecção desta dissertação, principalmente nos textos e na utilização do software de desenho molecular.

Agradeço a todos os professores do curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pelas dúvidas esclarecidas e aulas ministradas, desenvolvendo em muito as minhas habilidades como Farmacêutico.

Agradeço a Dra. Maria Elisabeth F. Garcia do Programa de Engenharia Química da COPPE / UFRJ, Laboratório de Processos com Membranas (PAM) pela cedência dos equipamentos de Análise Calorimétrica de Varredura e Análise Termogravimétrica para análises, principais técnicas analíticas qualitativas utilizadas neste trabalho.

Agradeço ao Capitão Átila Torres de Castro do Laboratório Farmacêutico da Marinha do Brasil pela cedência do equipamento de Análise Calorimétrica de Varredura para análises prévias.

“O futuro tem muitos nomes. Para os Fracos, ele é o inatingível. Para os temerosos, é o desconhecido. Para os corajosos, é a chance”

Victor Hugo (1802 / 1885)

“[É] mais freqüente que a confiança seja gerada pela ignorância do que pelo conhecimento: são os que conhecem pouco, e não os que conhecem muito, os que afirmam tão positivamente que este ou aquele problema nunca será solucionado pela ciência.

Charles Darwin, introdução, *The Descent of man* (1871)

“Toda a nossa ciência, comparada com a realidade, é primitiva e infantil – e, no entanto, é a coisa mais preciosa que temos.”

Albert Einstein (1879 – 1955)

RESUMO

A utilização de inúmeros excipientes como incrementadores de dissolução de fármacos pouco solúveis em água é bem descrito na literatura, sendo estes excipientes na sua maioria polímeros ou polióis solúveis em água atuando através de uma complexação fármaco-incrementador. Na procura de novos materiais que podem ser usados como incrementadores de dissolução, os materiais inorgânicos nanoparticulados lamelares foram avaliados como novos candidatos. Entretanto, a sua ação ocorre em função do seu enorme potencial em dispersar os fármacos eficazmente devido as suas propriedades desintegantes sem complexá-los. As propriedades de gelificação e captação de água, juntamente com a possível capacidade de dispersão fina do fármaco destes materiais poderiam ser exploradas no intuito de melhorar a solubilidade de fármacos em meio aquoso. Neste trabalho objetivou-se o estudar o uso da bentonita sódica purificada (uma argila nanoparticulada) e da bentonita intercalada com colina como incrementadores de dissolução do hipogliceminante oral Clorpropamida utilizando a granulação úmida como parâmetro farmacotécnico fundamental. Para isso foram preparados sistemas físicos de interação fármaco-incrementador – granulados, empastamentos e misturas físicas – a fim de prever o comportamento dos incrementadores em comparação com os incrementadores solúveis em água clássicos, o PVP e PEG. Os sistemas de interação e os comprimidos foram preparados com diversas relações fármaco-incrementador. Os estudos de análise calorimétrica de varredura e dissolução foram utilizados para avaliação de todos os sistemas e comprimidos preparados. A Intercalação da bentonita com colina teve intuito de tornar a bentonita mais hidrofílica e foi avaliada por Difração de Raios X, Análise Termogravimétrica, Análise Calorimétrica de Varredura e Espectrometria no Infravermelho. Os resultados dos sistemas físicos mostraram o empastamento hidroalcoólico como sistema ideal para interação de fármaco-incrementador entretanto sendo inviável na fabricação rotineira de comprimidos. Os comprimidos preparados por granulação úmida utilizando os dois carreadores de estudo mostraram aumento significativo na dissolução da Clorpropamida (até 78%) em relação ao comprimido padrão sem bentonita purificada ou intercalada (18%) em relação 1:0,25 p/p de fármaco-incrementador. Não houve diferença significativa entre os percentuais de dissolução com comprimidos preparados por granulação úmida com a bentonita

purificada ou intercalada. Os comprimidos preparados por compressão direta mostraram resultados de até 88 % de liberação, o que demonstra a possibilidade do uso da bentonita como excipiente para compressão direta, visto a sua boa compactabilidade no preparo dos comprimidos durante o trabalho. Os estudos de Análise Calorimétrica de Varredura não mostraram evidência de perda de cristalinidade do fármaco e, portanto o aumento da dissolução é devido ao poder desintegrante da bentonita, dependente do grau de interação entre o fármaco e o incrementador no meio de dissolução. Os estudos com comprimidos preparados de outro fármaco pouco solúvel em água, o Cetoconazol, não obtiveram bons resultados, entretanto os melhores valores de dissolução obtidos foram com a relação 1:0,25 p/p de fármaco-incrementador.

ABSTRACT

Literature describes the use of a great number of carriers of solid dispersions to enhance the dissolution rate of drugs. Most of them are water soluble polymers and polyols which acts by the formation of a drug-carrier complex. Lamelated nanoparticulated inorganic molecules has been lately investigated as new candidates as carriers. They acts by a different mechanism where the greater solubilising effect do not involve complex formation but only fine dispersion. Gelification and water captivity and dispersion properties of these molecules can be explored to improve drugs solubility in solution. The aim of this work was the evaluation of purified sodium bentonite (a nanoparticulated clay) and bentonite-choline intercalated as carriers of solid dispersions to increase the dissolution rate of the oral hypoglycaemic drug Chlorpropamide. Wet granulation was the main pharmacotecnical parameter used in this study. On that purpose physics interaction systems drug-carrier (granulations, kneadears, and physical mixtures) were prepared in order to predict the carriers performance in comparison with classical dissolution enhancers, PVP and PEG. These interaction systems and tablets were produced using different drug-carrier proportions, and dispersion were evaluated using differential scanning calorimetry analysis. The bentonite-choline intercalated carrier was prepared on our laboratory in order to turn bentonite more hydrophilic. The final preparation was analyzed by X-ray structure analysis, thermogravimetric analysis, differential scanning calorimetry analysis and infrared spectrophotometry. Our systems results showed that the alchooholic kneading is the ideal system for the interaction of this drug-carrier complex. However, the routine use of this system is difficult to deal in industrial tablets production. The tablets prepared by wet granulation with bentonite carriers showed a significant increase of the solubility of the Chlorpropamide (78%) compared to tablets without purified or interchanged bentonite (18%) in a drug-carrier proportion of 1:0,25 (w/w). The tablets prepared by wet granulation containing purified or interchanged bentonite do not show any different result between them. In addition, bentonite showed to be adequate for using as a carrier in tablets since it liberates 88% of the drug when tested in tablets prepared by direct compression, showing good compactability during tablets manufacturing. The differential scanning calorimetry analysis

did not show any loss of drug crystal crystallinity during compression of tablets. This data indicated that the increase in the drug solubility is due to the dispersion ability of the bentonite, which depends on the degree of interaction between drug and carrier in the solution. Prepared tablets of Ketoconazole, another drug with a poor water-solubility, was also tested in our study but no promising results were revealed. However, interestingly, the best results using this drug were obtained at the same proportion of drug-carrier (w/w) used for Chlorpropamide (1:0,25 w/w respectively).

LISTA DE ABREVIATURAS

- ACV – Análise calorimétrica de varredura
- ATG – Análise termogravimétrica
- BS- bentonita sódica purificada
- BSI –bentonita sódica intercalada com colina
- DRX – Difração de Raios X
- DS – Dispersões sólidas
- EIV – Espectrometria no infravermelho
- HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose
- Meq – miliequivalente
- PEG- Polietilenoglicol
- PVP - Polivinilpirrolidona
- PVA- Álcool polivinílico
- PM - Peso molecular
- SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida. AIDS.
- Tg – Temperatura de transição vítrea
- Ton - Toneladas
- TGI – Trato gastrointestinal
- UR – Umidade relativa
- USP – United states pharmacopeia
- UV – ultravioleta

p/p – peso/peso

v/v – volume/volume

rpm – rotações por minuto

λ - comprimento de onda

μ - micro (a)

qs – Quantidade suficiente

ÍNDICE DE EQUAÇÕES

EQUAÇÃO	PÁGINA
Equação 1 - Equação de Henderson-Hasselbach adaptada	4
Equação 2 - Equação utilizada para cálculo do espaçamento entre lamelas da bentonita purificada e intercalada.	76

ÍNDICE DE QUADROS

QUADRO	PÁGINA
Quadro 1 – Vantagens e desvantagens dos comprimidos.	2
Quadro 2 – Sumário das Características anatômicas e fisiológicas do trato gastrointestinal.	3
Quadro 3 – Fatores que influenciam na biodisponibilidade de fármacos após administração via oral.	5
Quadro 4 – Classificação Biofarmacêutica de AMIDON.	5
Quadro 5- Funções dos modernos excipientes.	8
Quadro 6 - Principais vantagens e desvantagens do processo de granulação úmida.	11
Quadro 7 - Principais vantagens da compressão direta de comprimidos.	12
Quadro 8 - Abordagens para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água.	15
Quadro 9 - – Diferentes substâncias utilizadas como incrementadores de dissolução na formação de Dispersões Sólidas.	18
Quadro 10 - Transições entálpicas reveladas por ACV.	19
Quadro 11 - Métodos para caracterização de Dispersões sólidas.	20
Quadro 12 - área de superfície e capacidade de troca catiônica de diversos grupos de argilas.	24
Quadro 13- Compatibilidade de dispersão 5% de montmorilonita com volumes iguais de alguns agentes ligantes utilizados na fabricação de grânulos por via úmida.	29
Quadro 14 - Medicamentos utilizados no tratamento da DMNID.	33
Quadro 15 - Antifúngicos azólicos utilizados na terapêutica no Brasil.	36

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA	PÁGINA
Tabela 1 - Exemplos de Fármacos com baixa solubilidade em água.	6
Tabela 2 - – Proporções entre Clorpropamida e PVP K-30 e PEG 6000 no preparo dos sistemas de interação fármaco:incrementador de dissolução.	45
Tabela 3 - Proporções entre Clorpropamida e bentonita purificada /bentonita intercalada no preparo dos sistemas de interação fármaco:incrementador de dissolução.	49
Tabela 4 – Formulação básica dos comprimidos de Clorpropamida preparados por via úmida.	52
Tabela 5- Formulações de Clorpropamida preparadas.	53
Tabela 6 – Formulação básica dos comprimidos preparados por compressão direta com bentonita	54
Tabela 7 - Formulação do comprimido padrão de Clorpropamida preparado por compressão direta.	54
Tabela 8 - Formulação básica dos comprimidos de Cetoconazol.	57
Tabela 9 - Formulações de comprimidos de Clorpropamida e Cetoconazol submetidos a ACV.	60
Tabela 10 - Percentuais de Clorpropamida liberados no teste de dissolução nos sistemas de dispersões sólidas com polímeros hidrossolúveis.	64
Tabela 11 - Percentuais de Clorpropamida liberados no teste de dissolução dos sistemas de granulados e empastamentos com Bentonita purificada e Bentonita intercalada com colina.	80
Tabela 12 - Resultados de Friabilidade e dureza de formulações de comprimidos de Clorpropamida preparados por granulação via úmida e compressão direta.	88
Tabela 13 - Percentuais liberados dos comprimidos de Clorpropamida com solução hidroalcoólica 80% como líquido de granulação.	89

Tabela 14 - Percentuais liberados dos comprimidos de Clorpropamida com água como líquido de granulação.	90
Tabela 15 - – Percentuais liberados de comprimidos de mercado de Clorpropamida.	92
Tabela 16 - Percentuais liberados dos comprimidos de Cetoconazol com solução hidroalcoólica 80% como líquido de granulação.	98
Tabela 17 - Percentuais liberados dos comprimidos de Cetoconazol com água como líquido de granulação.	99

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
Figura 1 – Esquema simplificado da desintegração de um comprimido. O fármaco só está disponível para absorção quando está em solução.	4
Figura 2 – Esquema dos três métodos de fabricação de comprimidos, mostrando as operações farmacêuticas em cada um.	13
Figura 3 – Estrutura idealizada para a montmorilonita.	24
Figura 4 – Microestrutura da Montmorilonita.	25
Figura 5 – Ilustração de compósitos após modificação da arquitetura das lamelas da bentonita.	26
Figura 6 – Estrutura química da Clorpropamida.	34
Figura 7 – Estrutura química do Cetoconazol.	37
Figura 8 - Curva padrão de Clorpropamida utilizada para cálculo do percentual liberado nos estudos de dissolução.	50
Figura 9 - Metodologia de preparo dos comprimidos de Clorpropamida por granulação úmida e compressão direta.	55
Figura 10 - Curva padrão de Cetoconazol utilizada para cálculo do percentual liberado nos estudos de dissolução.	59
Figura 11 - ACV da Clorpropamida.	61
Figura 12 - ACV do PEG 6000 evidenciando a endoterma referente ao ponto de fusão do polímero.	62
Figura 13 - ACV do PVP K-30.	63
Figura 14 - ACV da dispersão sólida 1:1 p/p de Clorpropamida : PVP K-30 e a mistura física correspondente.	65
Figura 15 - ACV da dispersão sólida 1:1 p/p de Clorpropamida : PEG 6000 e a mistura física correspondente.	66
Figura 16 - ACV dos granulados 1:1 p/p de Clorpropamida com PVP K-30 (primeiro) e PEG 6000 (segundo).	69

Figura 17 - ACV dos empastamentos 1:2 p/p de Clorpropamida PVP K-30.	70
Figura 18 - ACV dos empastamentos 1:2 p/p de Clorpropamida PEG 6000.	70
Figura 19 - ACV do Cloreto de colina.	72
Figura 20 -- ACV misto da bentonita intercalada.	74
Figura 21 - EIV da bentonita purificada.	74
Figura 22 - EIV do cloreto de colina.	75
Figura 23 - EIV da bentonita submetida a intercalação com colina.	75
Figura 24 -- Difração de raios X para bentonita sódica e bentonita intercalada com colina.	76
Figura 25 - Desenho molecular da colina mostrando o seu tamanho no maior eixo.	77
Figura 26 - ATG da bentonita purificada.	78
Figura 27 - ATG da bentonita submetido a protocolo da intercalação com colina.	79
Figura 28 - ATG misto da bentonita purificada e bentonita intercalada.	79
Figura 29 - ACV misto dos granulados aquoso, hidroalcoólico e mistura física de Clorpropamida com bentonita purificada 1:1 p/p.	83
Figura 30 - ACV misto dos empastamentos aquoso, hidroalcoólico e mistura física de Clorpropamida com bentonita purificada 1:1 p/p.	84
Figura 31 - ACV misto dos granulados aquoso, hidroalcoólico e mistura física de Clorpropamida com bentonita intercalada 1:1 p/p.	85
Figura 32 -- ACV misto dos empastamentos hidroalcoólico, aquoso e mistura física de Clorpropamida com bentonita intercalada 1:1 p/p.	85
Figura 33 - ACV misto dos comprimidos preparados por granulação úmida.	93
Figura 34 - ACV misto dos comprimidos preparados por compressão direta.	94

Figura 35 - ACV misto dos comprimidos preparados por granulação úmida colocados em teste de estabilidade acelerada.	95
Figura 36 - ACV misto dos comprimidos preparados por compressão direta colocados em teste de estabilidade acelerada.	96
Figura 37 - ACV da fórmula 1 de Clorpropamida mostrando eventos de degradação da amostra após 140 °C	97
Figura 38 – ACV do Cetoconazol.	97

SUMÁRIO

	PÁGINA
RESUMO	viii
ABSTRACT	x
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
ÍNDICE DE EQUAÇÕES	xiv
ÍNDICE DE QUADROS	xv
ÍNDICE DE TABELAS	xvi
ÍNDICE DE FIGURAS	xviii
SUMÁRIO	xxi
1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
1.2 – EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS NA FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS	6
1.2.1 – Conceito tradicional de excipiente	6
1.2.2 – Funcionalidade de excipientes	7
1.2.3 – Classe de excipientes utilizados em comprimidos	8
1.2.4 – Processos de fabricação de comprimidos	10
1.2.4.1 - Granulação úmida	10
1.2.4.2 – Granulação seca	10
1.2.4.3 - Compressão direta	11

1.3 – Incrementadores de dissolução e dispersões sólidas	14
1.3.1 – Métodos de preparo das dispersões sólidas	16
1.3.1.1 – Método do solvente	16
1.3.1.2 – Método da fusão	17
1.3.1.3 – Método do solvente-fusão	17
1.3.2 – Caracterização das dispersões sólidas	18
1.3.2.1 Análise calorimétrica de varredura	18
1.3.2.2 – Difração de raios X	19
1.3.2.3 – Espectrometria no infravermelho	19
1.3.2.4 – Experimentos de dissolução	20
1.3.3 – Fatores que influenciam no sucesso das dispersões sólidas	20
1.4 – USO DE BENTONITA COMO MODULADOR DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS – ENFOQUE NO AUMENTO DA DISSOLUÇÃO	22
1.4.1 – Características da bentonita	22
1.4.2 – Intercalação e delaminação da bentonita	25
1.4.3 - Capacidade de troca catiônica da bentonita e agentes de compatibilização	26
1.4.4 – Utilização de bentonita como excipiente para comprimidos	27
1.5 – POLÍMEROS HIDROSSOLÚVEIS UTILIZADOS NO TRABALHO PARA PREPARO DE DISPERSÕES SÓLIDAS	31
1.6 – CLORETO DE COLINA	31
1.7 – EXEMPLOS DE FÁRMACOS DE CLASSE II: CLORPROPAMIDA E CETOCONAZOL	32
1.7.1 – Clorpropamida	32
1.7.1.1 – Propriedades físico-químicas	33

1.7.1.2 – Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas	34
1.7.2 – Cetoconazol	35
1.7.2.1 – Propriedades físico-químicas	36
1.7.2.2 – Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas	37
2- OBJETIVOS	39
2.1 – OBJETIVOS GERAIS	39
2.2 –OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
3- MATERIAIS E MÉTODOS	41
3.1 – MATERIAIS	41
3.1.1 – Equipamentos	41
3.1.2 – Reagentes e matérias primas	41
3.1.3 -Outros	42
3.2 –MÉTODOS	42
3.2.1 – Preparo das dispersões sólidas de Clorpropamida com PVP K-30 e PEG 6000	43
3.2.2 – Preparo dos empastamentos de Clorpropamida com PVP K-30 e PEG 6000	44
3.2.3 – Preparo dos Granulados de Clorpropamida com PVP K-30 e PEG 6000	44
3.2.4 – Preparo das misturas físicas de Clorpropamida e PVP K-30 e PEG 6000	46
3.2.5 –Intercalação da Bentonita com cloreto de colina	46
3.2.6 – Análise da intercalação da bentonita purificada com cloreto de colina.	46

3.2.7 –Preparo dos Empastamentos de Clorpropamida com bentonita purificada e bentonita intercalada	47
3.2.8 – Preparo dos Granulados de Clorpropamida com bentonita purificada e bentonita intercalada	47
3.2.9 – Preparo da misturas físicas de Clorpropamida com bentonita purificada e bentonita intercalada	48
3.2.10 – Análise por ACV de todos os sistemas de interação preparados	49
3.2.11- Estudo de Dissolução dos empastamentos, granulados, dispersões sólidas e misturas físicas de Clorpropamida	49
3.2.12 –Preparo dos comprimidos de Clorpropamida	51
3.2.12.1 – Formulação Padrão de Clorpropamida	56
3.2.12.2 – Formulações com LSS 0,5%	56
3.2.12.3 – Formulações com bentonita / bentonita intercalada	56
3.2.13 –Preparo dos comprimidos de Cetoconazol	57
3.2.14 – Estudo de Dureza e Friabilidade dos comprimidos de Clorpropamida e Cetoconazol	57
3.2.15 – Estudos de Dissolução dos comprimidos de Clorpropamida	58
3.2.16 – Estudos de Dissolução dos comprimidos de Cetoconazol	58
3.2.17 – Análise por ACV dos comprimidos de Clorpropamida e Cetoconazol	59
3.2.18 – Teste de Estabilidade dos comprimidos de Clorpropamida e Cetoconazol	60
3.2.19 – Análise por ACV dos comprimidos de Clorpropamida e Cetoconazol provenientes do teste de estabilidade	60
4- RESULTADOS E DISCUSSÃO	61
4.1 – CLORPROPAMIDA – ACV E PARÂMETROS DE DISSOLUÇÃO	61

4.2 – SISTEMAS DE INTERAÇÃO CLORPROPAMIDA E POLÍMEROS HIDROSSOLUVEIS	63
4.2.1 – Dispersões sólidas	64
4.2.2 – Empastamentos e granulação aquosa	67
4.3 – ESTUDOS DE INTERCALAÇÃO DA BENTONITA PURIFICADA COM CLORETO DE COLINA	71
4.3.1 – Análise calorimétrica de varredura	71
4.3.2 – Espectrometria no infravermelho	73
4.3.3 – Difração de Raios X	75
4.3.4 – Análise Termogravimétrica	77
4.4 – SISTEMAS DE INTERAÇÃO CLORPROPAMIDA E BENTONITA PURIFICADA / BENTONITA INTERCALADA	80
4.5 - COMPRIMIDOS DE CLORPROPAMIDA	86
4.5.1 – Friabilidade e dureza dos comprimidos de Clorpropamida	87
4.5.2 – Estudos de Dissolução e ACV dos comprimidos de Clorpropamida	87
4.6 – COMPRIMIDOS DE CETOCONAZOL	96
5 – CONCLUSÕES	101
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

A ciência, usada como ferramenta de construção e benevolência, é uma arma imprescindível para o progresso a humanidade, como assim o tem sido desde os primórdios da sociedade. Salvo por interesses sem nobreza, mas intrínsecos do ser humano, como usar a ciência buscando construção de material bélico por exemplo, o ser humano chegou ao patamar de evolução moral atual graças ao saber produzido por milênios de estudos de matemáticos, filósofos, alquimistas, botânicos, médicos, farmacêuticos e afins.

A Ciência Farmacêutica já demonstrou a sua suma importância para o desenvolvimento de novos fármacos e esquemas terapêuticos, a qual caminhou junto com o desenvolvimento do pensamento científico médico. Nos dois últimos séculos, em especial com o advento da química moderna, técnicas de síntese química orgânica e a pesquisa na área de tecnologia farmacêutica, demonstrou-se que a industrialização dos medicamentos – formas farmacêuticas industrializadas com parâmetros de qualidade e eficácia comprovados contendo moléculas bioativas (fármacos) - era a principal forma de, em alguns aspectos, tratar enfermos com produtos farmacêuticos com qualidade total.

A administração oral de medicamentos é a mais importante forma de veiculação de fármacos na atualidade, com poucas exceções, como por exemplo na insulino terapia. Dentre as diversas formas farmacêuticas orais existentes (pós, granulados, cápsulas e comprimidos) sem dúvida são os comprimidos as mais utilizadas, produzidas e difundidas no mundo, visto a sua comodidade e segurança de dosagem. No Quadro 1 são mostradas algumas vantagens e desvantagens dos comprimidos em relação a outras formas farmacêuticas (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 1986).

Para uma molécula biologicamente ativa ser farmacologicamente utilizável no tratamento de alguma doença, esta deve estar dissolvida nos fluídos biológicos para absorção e interação com o seu sítio alvo, seja este um receptor, proteína ou qualquer outra biomolécula. Em formas farmacêuticas sólidas, isso quer dizer que o fármaco deverá estar dissolvido para primeiramente conseguir ultrapassar a membrana biológica do Trato gastrointestinal significando que processos como a desintegração, desagregação e

dissolução devem ocorrer com o fármaco a partir da administração do comprimido (figura 1). No Quadro 2 são mostradas as características anatômicas e de trânsito no TGI.

Quadro 1 – Vantagens e desvantagens dos comprimidos (adaptado de LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 1986).

COMPRIMIDOS
<p>VANTAGENS</p> <p>Forma farmacêutica de dose unitária – Precisão de dosagem</p> <p>Tem o menor custo de produção dentre todas as formas farmacêuticas sólidas</p> <p>Forma farmacêutica compacta e de fácil manuseio</p> <p>Fácil embalagem</p> <p>Possibilidade de modulação da liberação do fármaco da sua forma farmacêutica</p> <p>Comodidade e aceitação excelentes por parte dos pacientes</p> <p>Melhor estabilidade e parâmetros microbiológicos de todas as formas farmacêuticas</p>
<p>DESVANTAGENS</p> <p>Nem todos os fármacos apresentam características de compressibilidade adequadas</p> <p>Dificuldade de ajuste de doses para populações especiais – crianças e idosos</p> <p>Alguns fármacos não apresentam características físico-químicas adequadas para administração por via oral.</p>

Existem muitos fatores que influenciam na biodisponibilidade oral de fármacos, os quais se encontram no Quadro 3. Tratando de fatores como a estrutura molecular dos fármacos e sua permeação, a solubilidade de um fármaco em meio aquoso pode ser considerada determinante para a sua biodisponibilidade oral (LEUNER e DRESSMAN, 2000). Portanto fatores físico-químicos, como a lipofilicidade e pKa do fármaco são importantes para prover a sua permeabilidade nas membranas plasmáticas, assim como a solubilidade aquosa necessária para dissolução nos líquidos corporais chegando ao microambiente de absorção membranar quando se considera absorção por via oral.

A lipofilicidade pode ser definida como o coeficiente de partição de uma substância entre a fase aquosa e a fase orgânica. O coeficiente de partição é determinado pelo método “*shake flask*”, medindo-se a concentração de equilíbrio de um fármaco nas fases

orgânica e aquosa, empregando-se o n-octanol como fase orgânica devido a sua semelhança com os fosfolipídeos membranares. Fármacos com coeficiente de partição elevado certamente terão melhor absorção pelo TGI. O pKa seria a medida que refere a solubilização de metade das moléculas de um fármaco em determinado pH dependendo da sua natureza química (ácidos ou bases) solubilizados. Como somente o montante não ionizado do total das moléculas de um fármaco pode ser absorvida pelas membranas plasmáticas no TGI o pH do intestino é importante para, segundo a equação de Handerson-Hasselbalch (equação 1), prevermos a concentração de fármaco ionizado e não ionizado na maior porção absorptiva do TGI, o intestino delgado (BARREIRO e MANSOUR, 2002).

Quadro 2 – Sumário das Características anatômicas e fisiológicas do trato gastrointestinal (WATTS e ILLUM, 1997).

Região do trato gastrointestinal	Características
	<i>Comprimento (cm)</i>
Todo o sistema gastrointestinal	500-700
Intestino delgado	
Duodeno	20-30
Jejuno	150-250
Íleo	200-350
Intestino largo	
Ceco	6-7
Cólon ascendente	20
Cólon transversal	45
Cólon descendente	30
Cólon signóide	40
Reto	12
Canal anal	3
	<i>PH</i>
Estômago	
em jejum	1,5 – 3
Alimentado	2 – 5
Intestino delgado	
Duodeno (em jejum)	~ 6,1
Duodeno (alimentado)	~ 5,4
Íleo	~ 7- 8
Intestino largo	
ceco e cólon	5,5 – 7
Reto	~ 7
	<i>Tempo de trânsito (h)</i>
Estômago	0,25 – 3
Intestino delgado	3-4
Intestino largo	>10*

$$pK_a = -pH - \log \frac{[\text{espécie ionizada}]}{[\text{espécie não ionizada}]}$$

Equação 1 – Equação de Henderson-Hasselbach adaptada (BARREIRO e MANSOUR, 2002).

A absorção de fármacos no TGI segue quatro rotas distintas: a transcelular, a paracelular, a transcelular com incorporação em quilomícrons e transporte ativo. Os fármacos são normalmente absorvidos por transporte paracelular ou transcelular, passivamente (HERVAS, HOLGADO e RABASCO, 1997).

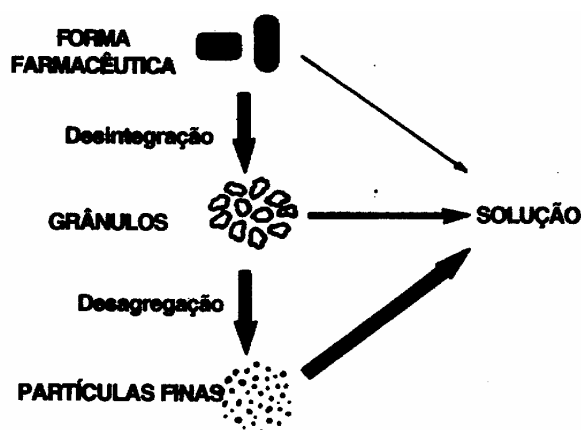


Figura 1 – Esquema simplificado da desintegração de um comprimido. O fármaco só está disponível para absorção quando está em solução (Extraído de ROWLAND e TOZER, 1989).

Levando em conta a importância da solubilidade de um fármaco para o seu processo de desintegração a partir de uma forma farmacêutica sólida e posterior absorção (figura 1) foi elaborada em 1995 por AMIDON e equipe, a chamada Classificação Biofarmacêutica Internacional, que separa os fármacos em 4 classes distintas, levando em conta solubilidade / permeabilidade (Quadro 4). Esta classificação é uma chave importante para prever o comportamento “*in vivo*” de um fármaco formulado levando-se em conta o ensaio de dissolução deste, “*in vitro*” sendo também decisivo no desenvolvimento de metodologias para os testes de dissolução (AMIDON et al, 1995).

Quadro 3 – Fatores que influenciam na biodisponibilidade de fármacos após administração via oral (Adaptado de UNGELL, 1997).

Fatores Físico-Químicos	Fatores Fisiológicos
Lipofilicidade	Superfície de absorção
Solubilidade aquosa	Tempo de transito gastrointestinal
PKa	pH do lúmen
Tamanho molecular	Enzimas
Arranjo tridimensional	Estado alimentado ou jejum
Ligação de hidrogênio	Doença
Polaridade	Fluxo de água
Estabilidade química	Sais biliares
Tamanho de partícula	

Os fármacos de Classe II são o principal alvo de estudos em tecnologia farmacêutica justamente por apresentarem problemas de dissolução e não de permeabilidade membranar em termos de administração via oral de medicamentos. Alterações podem ser feitas na formulação do medicamento para melhorar esta solubilidade, sem partir para modificações moleculares (como síntese de sais ou ésteres solúveis em água).

Quadro 4 – Classificação Biofarmacêutica de AMIDON.

Classe	Solubilidade / Permeabilidade
I	Alta Solubilidade e Alta Permeabilidade
II	Baixa Solubilidade e Alta Permeabilidade
III	Alta Solubilidade e Baixa Permeabilidade
IV	Baixa Solubilidade e Baixa Permeabilidade

Na tabela 1 estão compilados exemplos de fármacos com baixa solubilidade em água que são alvos constantes de pesquisa na área de tecnologia farmacêutica.

1.2 – EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS NA FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS

1.2.1 – Conceito tradicional de excipiente

O conceito tradicional de excipiente farmacêutico postula-os como substâncias inócuas inseridas em uma formulação para facilitar a administração e preservação dos fármacos em formas farmacêuticas. A qualidade destes excipientes está intimamente ligada a qualidade do medicamento em si, como era de se esperar. Embora a quantidade de fármaco em uma formulação seja pequena, principalmente em formulações líquidas diversas, pouca atenção era dada aos excipientes com agentes funcionais.

O termo inocuidade ou inércia deve ser analisado mais profundamente. Assim como os fármacos – princípios ativos – os excipientes possuem certa energia termodinâmica própria (PIFFERI, SANTORO e PEDRANI, 1999), o que pode acarretar, durante a fase farmacotécnica de fabricação alterações com a exposição à luz e altas temperaturas, levando a efeitos adversos na formulação. Alguns excipientes utilizados, como álcool etílico, EDTA, óxido de ferro, flavorizantes e outros podem reagir adversamente na formulação. A inatividade farmacológica e toxicológica também é um fator a ser levado em conta. Álcool etílico, corantes, como a tartrazina, ácido bórico e outros podem, em quantidades inadequadas, apresentarem efeitos adversos se absorvidos. Como será discutido adiante os modernos excipientes farmacêuticos conseguem modular a liberação do fármaco de sua forma farmacêutica em termos de dissolução e, portanto não podem ser considerados “inertes”.

Tabela 1- Exemplos de Fármacos com baixa solubilidade em água.

Fármaco	Atividade Farmacológica
Diazepam	Ansiolítico / Anticonvulsivante
Nifedipina	Antianginoso
Indometacina	Antiinflamatório não esteroideal
Cetoconazol / Itraconazol	Antifúngicos
Clorpropamida/ Glibenclamida	Hipoglicemiantes orais
Dissulfiram	Dissuador do Álcool
Norfloxacino	Antibiótico
Piroxicam	Antiinflamatório não esteroideal
Halofantrina	Antimalárico
Carbamazepina	Anticonvulsivante
Atenolol	Antihipertensivo
Fenitoína	Anticonvulsivante

1.2.2 – Funcionalidade de excipientes

Desta discussão vem o fato de que a qualidade dos excipientes utilizados em farmácia ser de importância semelhante ao do princípio ativo, nos quesitos pureza e inocuidade. Do ponto de vista funcional o conceito de excipiente sem função farmacotécnica já não vigora há tempos (PIFFERI, SANTORO e PEDRANI, 1999). Existem nas mais diversas formulações – os medicamentos são basicamente sólidos, líquidos e semi-sólidos - excipientes que tem por função somente diluir, dissolver ou avolumar os princípios ativos em suas respectivas formas farmacêuticas, estando inseridos na concepção tradicional de excipiente. Entretanto existe uma função mais importante de alguns excipientes, os quais são colocados “intencionalmente” nas formulações para melhorar o desempenho do princípio ativo no medicamento, em termos de liberação, absorção, estabilidade ou características organolépticas.

No caso de comprimidos, existem alguns excipientes que influenciam diretamente no desempenho terapêutico da formulação, a maioria destes listados no Quadro 5. Dentre eles destacam-se os desintegrantes, ligantes e promotores de fluxo, cuja funcionalidade está intimamente ligada ao tipo de fabricação dos comprimidos, em que são necessários excipientes com densidade, escoabilidade e compactação ideais além daqueles que facilitam o acesso do princípio ativo aos líquidos do TGI, como os desintegrantes e incrementadores de dissolução. Atualmente a pesquisa de excipientes se baseia nos chamados excipientes de multifuncionalidade, o que na verdade são misturas de excipientes processados de forma a apresentarem características físico-mecânicas ideais, principalmente para compressão direta (GOTO et al, 1999).

Quadro 5 – Funções dos modernos excipientes (adaptado de PIFFERI, 1999).

Estabilidade	Absorção de fármacos
Antioxidantes	Desintegrantes
Agentes quelantes	Plastificantes
Conservantes	Modificadores da liberação de fármacos
Estabilizantes	Incrementadores de dissolução
Tampões	Molhantes
	Formadores de filmes
	Bioadesivos
	Agentes encapsuladores
	Agentes emulsificadores “in situ”
	Microemulsões
Processo de Fabricação	Necessidades Tecnológicas
Bases diversas para semi sólidos	Agentes Emulsificantes, Gelificantes
Diluentes	Propelentes
Outros	Incrementadores de Compactação
	Lubrificantes, Promotores de Fluxo
	outros

1.2.3 – Classe de excipientes utilizados em comprimidos

A despeito do tipo de processo utilizado na fabricação de comprimidos – granulação úmida, Granulação seca e compressão direta – os excipientes empregados podem ser agrupados segundo a sua função farmacotécnica (PRISTA, ALVES e MORGADO, 1995). Assim temos:

- **Diluentes:** substâncias ordinariamente inativas, que são adicionados aos pós para dar volume ao comprimido, ou seja, originar comprimidos com peso conveniente. Podem ser solúveis em água, como a lactose e o manitol, ou insolúveis, como o amido de milho, celulose microcristalina e carbonato de cálcio.
- **Algutinantés:** substâncias poliméricas que tem função de ajudar na compactação dos pós, pois apresentam poder de densificar a massa de pós, principalmente na granulação úmida. Normalmente são polímeros de cadeia longa, como o PEG, PVP ou ainda a goma de amido, Acácia, Amido pré-gelatinizado. Este grupo é utilizado em porcentagens extremamente controladas na formulação, pois se opõem à dissolução dos comprimidos.

- **Desintegrantes ou desagregantes:** São excipientes que possuem a capacidade de absorver várias vezes o seu volume de água promovendo a quebra macroscópica dos comprimidos. São excipientes importantes na formulação, pois a desintegração / desagregação dos comprimidos expõe o fármaco aos líquidos do TGI com maior rapidez.. Os principais representantes desta classe são substâncias poliméricas derivadas do amido e celulose que são tecnologicamente preparadas para absorver água, por reações químicas de formação de polímeros com ligações cruzadas (“cross linked” em inglês). Como exemplos pode-se citar a crospovidona e croscarmelose sódica. Existem três mecanismos básicos de desintegração propostos para estas substâncias: O inchaço dos desintegrantes em contato com a água sem dissolução; reação química com a água ou ácido clorídrico do estômago formando gás, como no caso dos comprimidos efervescentes e por fim a dissolução rápida destes em água, abrindo canalículos por onde a água penetra rapidamente.
- **Promotores de Fluxo e Antiaderentes (Lubrificantes):** excipientes que têm por função aumentar a escoabilidade dos pós na máquina de compressão e /ou impedir a aderência dos pós que possuam alguma umidade residual nos punções das mesmas. O dióxido de silício coloidal é muito utilizado com promotor de fluxo e também como dessecante em formulações. O estearato de magnésio e o talco são antiaderentes de escolha para comprimidos. Como estas substâncias são insolúveis em água, suas porcentagens na formulação são pequenas e controladas, pois podem retardar a dissolução do fármaco, ao formarem uma película entre os pós e o meio de dissolução. Indiferente da técnica de fabricação de comprimidos (ver adiante) os lubrificantes são adicionados por último, no granulado já seco e imediatamente antes da compressão.
- **Tensoativos (molhantes):** São utilizados para aumentar a molhabilidade dos pós insolúveis em água, inclusive os fármacos. Aumentando o contato do fármaco com o meio, através da diminuição da tensão superficial pó / água, o que contribui para um aumento da solubilidade aquosa de vários fármacos pouco solúveis em água.

1.2.4 – Processos de fabricação de comprimidos

Existem basicamente três formas de fabricação de comprimidos: A granulação úmida, a granulação seca e a compressão direta. Em todas elas os pós são misturados, granulados ou não e comprimidos (LIEBERMAN e LACHMAN, 1990; ANSEL, POPOVICH e ALLEN JR, 2000).

1.2.4.1 - Granulação úmida

Processo de fabricação no qual se processa uma densificação dos pós seguida de uma calibração granulométrica afim tornar os pós compactáveis e com boa escoabilidade. Após a mistura dos excipientes necessários ocorrem as seguintes operações:

- 1) Umedecimento dos pós. Utilização de líquido de granulação aquoso ou orgânico.
- 2) Granulação da massa úmida.
- 3) Secagem do granulado
- 4) Calibração (tamisação) do granulado seco em grânulos de tamanho uniforme.
- 5) Mistura com excipientes de fase externa (desagregantes, promotores de fluxo, antiaderentes).
- 6) Compressão.

Este processo de fabricação de comprimidos possui algumas vantagens e desvantagens, apresentados no Quadro 6, sendo entretanto ainda o método mais utilizado, pois nem todos os pós, sejam eles fármacos ou excipientes, são compressíveis diretamente ou nem todas as formulações são passíveis de serem produzidas por compressão direta (com fármacos em dosagens pequenas, por exemplo).

1.2.4.2 – Granulação seca

Método também conhecido como dupla compressão ou compactação por rolos, onde o grânulo não é formado pela adição de líquido, mas por compactação prévia dos pós, sem lubrificantes, em partículas de tamanho grande e sem preocupação alguma com regularidade de tamanho ou peso. Esses compactados são a seguir quebrados e tamisados a fim de obter pequenos grânulos coesivos e de mesma granulometria. Para este processo o fármaco, diluente e aglutinante devem ter propriedades coesivas suficientes para

compactação sem adesão de líquido. Este processo está em desuso devido ao custo elevado da aquisição de compactadores de rolos e o desenvolvimento de excipientes especiais para compressão direta.

Quadro 6 – Principais vantagens e desvantagens do processo de granulação úmida (LIEBERMAN e LACHMAN, 1990).

<i>VANTAGENS</i>	<i>DESVANTAGENS</i>
<p>As características Físicas do fármaco e dos excipientes não são tão importantes. Existe uma grande quantidade de materiais em pós que podem ser processados. Há um aumento do tamanho da partícula, melhorando assim o fluxo e compressibilidade dos pós unidos pela granulação / calibração. Redução da segregação de pós durante o processo de fabricação. Processo ideal para fabricação de medicamentos com fármacos potentes.</p>	<p>Processo mais caro e complexo Muitas etapas de produção Utilização de solventes orgânicos para a granulação, para dissolver alguns agentes ligantes. Utilização de mais equipamentos – setor de fabricação grande, causando custos secundários excessivos – energia elétrica, mão de obra, limpeza. Menor estabilidade de fármacos sensíveis a umidade ou calor. Podem aumentar o tempo de dissolução em formulações de liberação imediata. Validação de processo complicada Alta perda durante o processo – pelo menos 5%</p>

1.2.4.3 - Compressão direta

Método moderno de fabricação de comprimidos os pós – fármaco e excipientes são misturados e simplesmente comprimidos, sem a modificação física dos materiais, como acontece na granulação. Para isso os excipientes, senão os fármacos, devem apresentar características especiais que proporcionem a compressão direta resultando em comprimidos físico-mecanicamente aceitáveis (dureza e friabilidade).

Os requisitos mais importantes para os materiais compressíveis por via direta são o bom escoamento (fluxo) e compactabilidade. O escoamento é conseguido por características específicas do pó, como granulometria, tamanho da partícula e formato,

parâmetros controlados durante o desenvolvimento de excipientes para compressão direta. A compactabilidade já é uma característica inata do pó se relaciona com a plasticidade do mesmo. O material deve ser frágil o suficiente para, após compressão, não acumular energia plástica que gere alguma alteração na porosidade após a retirada do punção, na máquina de compressão que culmina na quebra do comprimido (MAARSCHALK e BOLHUIS, 1999).

Existem alguns materiais desenvolvidos como cristais ou partículas de granulometria específica para compressão direta. Dentre eles temos a lactose formada por “spray dry”, lactose α monohidratada, celulose microcristalina, e PVP. No Quadro 7 são mostrados as vantagens da compressão direta.

Quadro 7 – Principais vantagens da compressão direta de comprimidos (RUDNIC e SCHWARTZ, 2000).

<i>VANTAGENS</i>	<i>DESVANTAGENS</i>
<p>Eliminação da sensibilidade ao calor e umidade.</p> <p>Permite a desintegração dos comprimidos em partículas primárias do fármaco.</p> <p>Eliminação de solventes orgânicos.</p> <p>Redução do número de operações farmacêuticas.</p> <p>Menos equipamentos, mão de obra, custos secundários.</p> <p>Baixo risco de contaminação cruzada.</p> <p>Permite Validação do método.</p> <p>Perda insignificante durante o processo – 1% em média.</p>	<p>Devem ser conhecidas as granulometrias e a forma cristalina do fármaco e excipientes</p> <p>Quando o fármaco se encontra em concentrações muito altas ocorrem problemas de compactação.</p> <p>Por diferença de densidade dos pós, ocorre segregação durante o enchimento da matriz na máquina compressora.</p>

Nos diversos processos de fabricação de comprimidos (figura 2) existem operações farmacêuticas que pode alterar a desintegração / dissolução do fármaco da formulação, causando alteração na biodisponibilidade final do medicamento. Isto é mais pronunciado na granulação úmida, onde temos muitas operações. Na granulação úmida a formação do granulado com agente ligante pode acarretar aumento no tempo de

desintegração do comprimido. O tempo de secagem pode forçar a mudanças polimórficas em diversas substâncias. A força de compressão também pode alterar a desintegração / dissolução do fármaco, para todos os tipos de métodos de preparo de comprimidos.

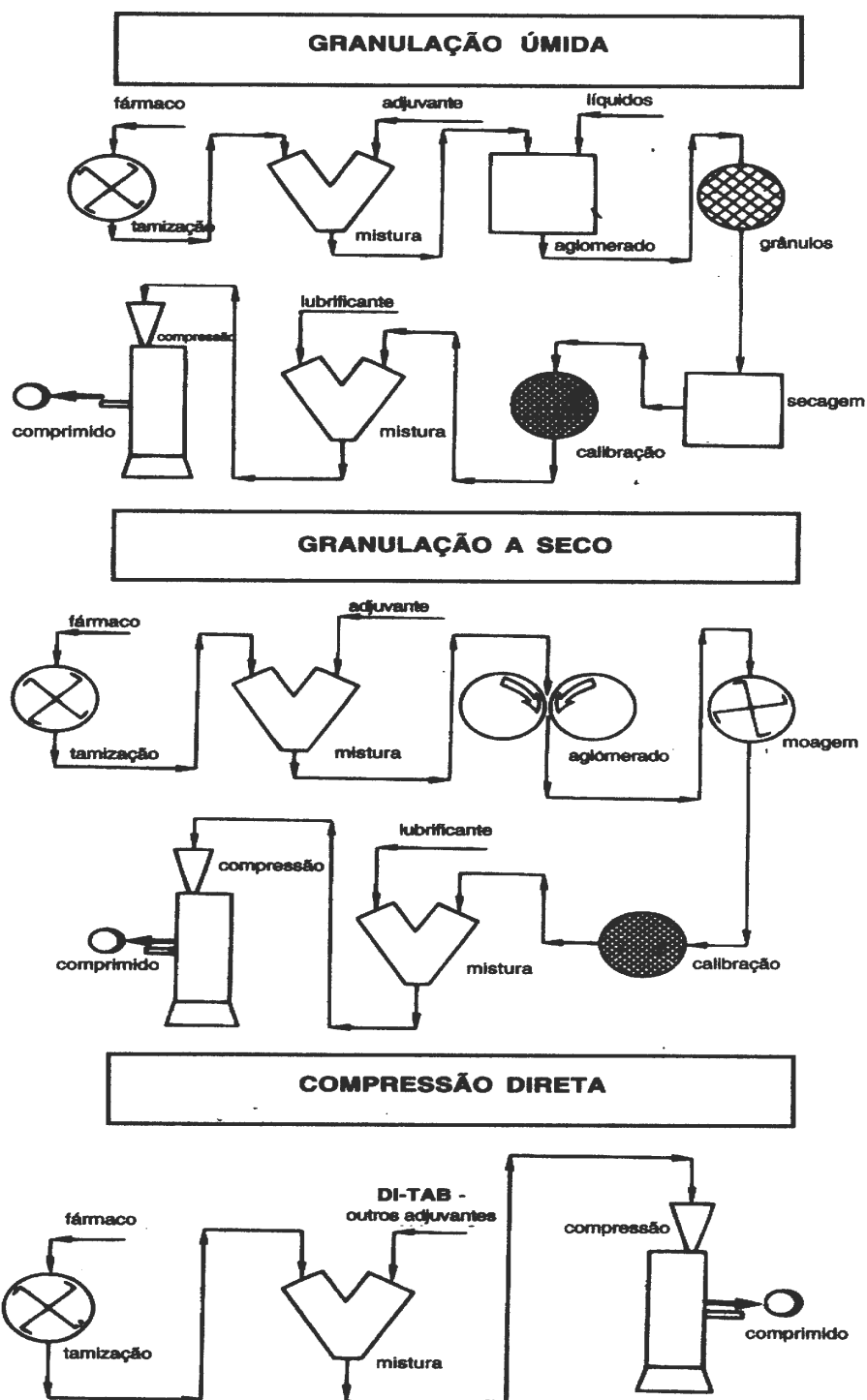


Figura 2 – Resumo dos três métodos de fabricação de comprimidos, mostrando as operações farmacêuticas em cada um (ANSEL,POPOVCH e ALLEN, Jr. 2000).

Dando enfoque ao aumento da biodisponibilidade de fármacos Classe II, um dos desafios mais relevantes no desenvolvimento de formulações seria incorporar tecnologias oriundas das ciências dos materiais e excipientes que se comportem como incrementadores de dissolução. Assim, maximizar a estrutura porosa de uma matriz polimérica solúvel em água ou incorporar super desintegrantes na formulação (RUDNIC e SCHWARTZ, 2000) são abordagens básicas na pesquisa em tecnologia farmacêutica em termos de aumento da dissolução de fármacos pouco solúveis em água

Existem técnicas laboratoriais promissoras em termos da modulação da dissolução e até da absorção de fármacos. O uso de inclusão de fármacos em ciclodextrinas pode modular a liberação deste em formulações orais e tópicas (STELLA et al, 1999; SALTÃO e VEIGA, 2001); a utilização de microemulsões como sistemas que incrementam a absorção de fármacos (KAWAKAMI et al, 2002) e o uso de biopolímeros como o quitosano (THANOU, VERHOEF e JUNGINGER , 2001 ; PORTERO, REMUÑÀN-LOPEZ e VILA-JATO, 1998) para incrementação da dissolução de fármacos também vêm sendo explorados, embora o seu uso como incrementadores de absorção intestinal já seja bastante conhecido. Excipientes baseados em açúcares com propriedades bastante promissoras para compressão direta também vêm sendo explorados (CHANG et al, 2000).

1.3 – Incrementadores de dissolução e dispersões sólidas

Inúmeras substâncias têm sido usadas em formulações farmacêuticas para modificar a solubilidade aquosa de fármacos pouco solúveis em água, como açúcares para compressão direta (Lactose, Maltose, Xilitol, Maltitol, Sorbitol) e polímeros hidrossolúveis ou hidrodispersíveis (PVP, PEG, HPMC, PVA dentre outros). Todas as propostas têm como objetivo comum aumentar a superfície de contato do fármaco pouco solúvel em água com o meio dissolutor (líquidos corpóreos - Quadro 8). Dentre estas tecnologias destacam-se os sistemas nos quais tenta-se modificar a estrutura cristalina de fármacos Classe II, através de possível interação fraca fármaco-incrementador. A possível quebra de cristalinidade pode aumentar a solubilidade aquosa de substâncias cristalinas pouco solúveis em meio aquoso. Este é o mecanismo proposto para o funcionamento das chamadas dispersões sólidas (CRAIG, 2002).

O efeito da redução do tamanho da partícula na dissolução de fármacos é bem conhecido. Por exemplo, a dissolução de Griseofulvina é aumentada em 50% ao usar-se a forma micronizada na formulação (ATKINSON et al, 1962). Modificações químicas nos fármacos têm sido utilizadas, consistindo em sua maioria no preparo de sais solúveis em meio aquoso partindo-se de fármacos insolúveis. A modificação da estrutura cristalina do pó, entretanto, vem sendo estudada pela formação das chamadas dispersões sólidas. O termo dispersão sólida é definido como a dispersão de um ou mais princípios ativos (fármacos) em um carreador inerte no estado sólido, preparado pelos métodos do co-solvente, fusão ou variante de ambos (CHIOU e RIEGELMAN, 1971). A dispersão de fármacos em carreadores na fase sólida não entra nesta definição, pois esta técnica é utilizada corriqueiramente no desenvolvimento de formulações. Alguns autores chamam as dispersões sólidas de co-precipitados. Vários carreadores foram propostos para este tipo de abordagem (Quadro 9), mas os mais utilizados hoje em dia são os polímeros hidrossolúveis como o PEG, PVP, HPMC e seus derivados com ligações cruzadas (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

Quadro 8 – Abordagens para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em água (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

ABORDAGENS	
Modificações Físicas	
	Micronização Nanosuspensões
Modificações no hábito do cristal	
	Polimorfos Pseudopolimorfos
Complexação / solubilização	
	Tensoativos Ciclodextrinas
Dispersão em carreadores	
	Misturas eutéticas Dispersões sólidas
Modificações químicas	
	Pró-fármaco solúveis Sais

Os fatores pelo qual o fármaco tem sua solubilidade aumentada através das dispersões sólidas são:

- Um aumento da solubilidade pode ocorrer se a maioria das partículas do fármaco estiverem sob a forma de cristais extremamente pequenos;
- Um possível efeito solubilizador do carreador no fármaco pode ocorrer na camada de difusão do sistema, pois o carreador se solubiliza imediatamente no meio aquoso, deixando o fármaco em contato com a água por mais tempo;
- A ausência de agregados, que podem ser definidos conjunto de partículas de uma substância que possuem forças de coesão intra e intermoleculares fortes (IRANI e CALLIS, 1963). Os pós micronizados possuem tendência a agregação, ou que constitui a principal desvantagem destes;
- Aumento da molhabilidade do fármaco disperso em uma mistura eutética ou dispersão sólida;
- Cristalização do fármaco (precipitação) em uma forma polimórfica metaestável ou ainda amorfa na matriz carreadora, fenômeno este ligado ao uso de polímeros hidrossolúveis (CHIOU e RIEGELMAN, 1971; BLOCK e SPEISER, 1987) que possam formar ligações de hidrogênio com o fármaco.

É evidente que a escolha do polímero ou substância para o preparo das dispersões sólidas (além da natureza do fármaco) irá determinar a dinâmica de dissolução. Assim a associação de polímeros hidrossolúveis com fármacos pouco solúveis em água determinarão aumento da solubilidade e conseqüente dissolução; já fármacos solúveis em água com polímeros pouco ou insolúveis em água determinarão liberação retardada (BLOCK e SPEISER, 1987).

1.3.1 – Métodos de preparo das dispersões sólidas

1.3.1.1 – Método do solvente

Neste método ambos, fármaco e carreador, são solubilizados em solvente orgânico comum, misturados no mesmo recipiente e processa-se a evaporação do solvente, sempre sob agitação. Pulverização e tamisação são feitas a seguir. Métodos que facilitem a evaporação do solvente e pulverizem o material podem ser utilizados como etapa

subseqüente da mistura, como é o caso da técnica de “spray drying”. Este Método ideal para fármacos com ponto de fusão baixo ou que sejam termosensíveis. A principal desvantagem é o uso de solvente orgânico no processo, pois torna o mesmo caro e com problemas de remoção incompleta do solvente (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

1.3.1.2 – Método da fusão

Neste método o fármaco e carreador são juntamente aquecidos até a fusão de ambos e então, sob agitação, são rapidamente resfriados. O sólido conseguido então é pulverizado e tamisado. Em alguns a mistura dos líquidos quente é feita em um Extrusor a fim de melhorar a eficiência e interação dos líquidos, que apresentam viscosidades diferentes. Este método só pode ser utilizado para carreadores que possuem ponto de fusão baixo, o mesmo para fármacos; ainda a termoestabilidade do fármaco deve ser levada em conta. A principal vantagem deste método é a simplicidade e economia, além do fato de conseguir-se uma saturação de fármaco em relação ao carreador. Estes sistemas de supersaturação também são conseguidos pelo resfriamento rápido de sistemas que formam misturas eutéticas, como os utilizando uréia como carreador (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

1.3.1.3 – Método do solvente-fusão

Neste método o fármaco é solubilizado em quantidade pequena de solvente orgânico que é adicionada ao carreador que está liquefeito devido ao aquecimento até o seu ponto de fusão. A mistura é resfriada rapidamente, dispersando o fármaco no carreador, pois o solvente também é evaporado rapidamente.

Quadro 9 – Diferentes substâncias utilizadas como incrementadores de dissolução na formação de Dispersões Sólidas (Adaptado LEUNER e DRESSMAN, 2000).

CARREADOR	MÉTODO DE PREPARO
Uréia	Solvente ; Fusão
Açúcares, polióis e seus polímeros	Solvente / Solv. com Spray drying
PVP	Solvente
PEG	Solvente, Fusão, Solvente-Fusão
HPMC	Solvente, Fusão com Extrusão
PVA	Solvente
HPMC ftalato	Solvente
Blendas de Polímeros	

1.3.2 – Caracterização das dispersões sólidas

Existem vários métodos para caracterização das dispersões sólidas e seus constituintes, sumarizados no Quadro 11. Dentre estas as mais importantes são as análises térmicas, Difração de raio X (DRX), Espectrometria no Infravermelho (EIV) e experimentos de dissolução.

1.3.2.1 Análise calorimétrica de varredura (ACV)

Técnica que permite análise de substâncias / misturas em relação a mudanças com a temperatura. Em ACV, todas as transições que ocorrem acarretando requerimento ou desprendimento de energia são medidos pelo ACV (Quadro 10). O ponto de fusão de fármacos cristalinos e transição polimórfica destes podem ser vistos no ACV. A perda da endoterma de fusão, ou seu deslocamento significa perda de cristalinidade da substância analisada, o que é bastante útil nos estudos das dispersões sólidas, tanto para evidenciação como nos estudos de estabilidade (CLAS et al, 1999).

Quadro 10 – Transições entálpicas reveladas por ACV (Adaptado de CLAS et al, 1999).

Endotérmicos	Exotérmicos
Fusão	Cristalização
Vaporização	Condensação
Sublimação	Solidificação
Desolvatação	Adsorção
Decomposição	Solvatação
Degradação	Decomposição
Transição vítrea	Oxidação
Relaxamento Vítreo	Degradação

1.3.2.2 – Difração de raios X (DRX)

O princípio desta técnica baseia-se na dispersão de raios X que se chocam em diferentes camadas de átomos que são estruturados sob forma cristalina. Então em determinado ângulo incidente os raios X difratados nas diferentes camadas da estrutura cristalina irão responder como um padrão. Isto é importante pois consegue-se assim diferenciar fármacos cristalinos e carreadores antes e depois da formação das dispersões sólidas além de evidenciar assim a perda ou não de cristalinidade de fármacos. A DFX é uma técnica auxiliar, junto com a ACV nos estudos de estabilidade com o tempo das dispersões sólidas (CHIOU e RIEGELMAN, 1971).

1.3.2.3 – Espectrometria no infravermelho (EIV)

As deformações vibro-rotacionais resultantes da inserção de radiação infravermelha em uma amostra são particulares as diferentes ligações químicas entre átomos iguais ou diferentes e podem ser medidas. Assim carbonilas, aminas, amidas, grupamentos saturados e insaturados diversos irão absorver esta radiação em números de ondas diversos (SLIVERSTEIN, BASSLER e MORRIL, 1994). No caso da formação das dispersões sólidas, mudanças estruturais devido a perda de cristalinidade de fármacos dispersos em carreadores podem levar a mudanças nas ligações intramoleculares e novas ligações intermoleculares entre fármaco e carreadores podem ser detectados por EIV.

1.3.2.4 – Experimentos de dissolução

Estes são essenciais pois medem a porcentagem de fármaco dissolvido no meio de dissolução, seja este água ou sucos gástrico e intestinal simulado (USP XXVI, 2003a). O teste consiste na utilização de aparelho que simula as condições do TGI em termos de temperatura e agitação para medir o quanto de fármaco está dissolvido no meio em determinado espaço de tempo (USP XXVI, 2003b). Estes experimentos podem medir a taxa de dissolução, coletando-se amostras em tempos variados ou simplesmente medir a porcentagem em determinado tempo por medição única segundo monografia específica.

Quadro 11 – Métodos para caracterização de Dispersões sólidas (adaptado de LEUNER e DRESSMAN, 2000).

Teste de Dissolução Análise Térmica: Termoanálise diferencial (ACV) e Microscopia e estágio quente Análise de entalpia da fusão afim de cálculos da mudança de entropia Difração de Raios X (DRX) Métodos Espectrométricos – Infravermelho (EIV) Métodos microscópicos – Microscopia por varredura eletrônica
--

1.3.3 – Fatores que influenciam no sucesso das dispersões sólidas

Vários autores vêm se dedicando ao preparo de dispersões sólidas com os mais diversos polímeros hidrossolúveis com intuito de conseguir a quebra da cristalinidade dos fármacos pouco solúveis em água, fator essencial para o aumento da solubilidade aquosa. Evidencia-se que o principal mecanismo de sucesso das dispersões sólidas se relaciona à capacidade do fármaco de formar ligações fracas como ligações de hidrogênio (“pontes”) e ligações de Van der Waals com o polímero, como acontece com o PVP (BROMAN, HOO e TAYLOR, 2001). Assim o PVP pode inibir a recristalização de fármaco, como comprovado em estudo com o fármaco de classe II Cetoconazol e PVP K 25 (VAN DER MOOTER et al, 2001). Com o PEG estudos mostram que devido a natureza cristalina deste (ao contrario do PVP que é um polímero amorfo) menos locais para ligações de hidrogênio estarão presentes (VERHEYEN et al, 2002).

Os fatores ligados principalmente a natureza do carreador que impactam no sucesso desta tecnologia são o tamanho da cadeia polimérica e a relação fármaco : carreador.

Foi demonstrado com o PVP que o tamanho da cadeia impacta de modo negativo, pois o aumento da viscosidade do polímero em processo de dissolução diminui a taxa de liberação do fármaco nos meios biológicos (SIMONELLI, METHA e HIGUCHI, 1969; JACHOWICZ, 1987). A viscosidade do PVP está ligado ao valor K, que por sua vez é diretamente proporcional ao peso molecular. Existem PVP com diversos graus de viscosidade (WALKING, 1994), que estão compreendidos entre K-12 e K 120 (peso molecular entre 2500 e 3000000). Na maioria dos estudos o PVP mais utilizado em dispersões sólidas é o PVP K-30 (AHMAD- FATTAH e BHARGAVA, 2002; MONEGHINI et al, 1998; PARADKAR et al, 2004).

Outro fator relevante quanto ao uso do PVP é a proporção peso/peso (p/p) com diversos fármacos. Um aumento significativo da solubilidade e dissolução de fármacos só e conseguido com altas quantidades de polímero em relação aos fármacos estudados, o que acarreta dificuldade no preparo de comprimidos por via úmida, ou até mesmo nos comprimidos preparados por compressão direta. Com o Atenolol ficou evidenciado que a proporção 1:5 p/p fármaco: incrementador foi dado como ideal(MONEGHINI et al, 1998). Igualmente para estudo com Piroxicam, a melhor proporção foi de 1:6 p/p (TANTISHAIYAKUL et al, 1999). Estudos mostraram vantagem tecnológica na utilização de “spray-drying” no preparo de dispersões sólidas de Curcumina com PVP. Neste estudo também a relação ideal encontrada para aumento razoável na dissolução do fármaco foi de 1:10 p/p fármaco: carreador (PARADKAR et al, 2004).

As dispersões sólidas preparadas com PEG exibem dificuldades tecnológicas parecidas com as preparadas com PVP. PEG 4000-6000 são os mais comumente utilizados para preparo de dispersões sólidas, pois nesta faixa de PM são altamente solúveis em água.

A sua higroscopicidade não é um problema e o ponto de fusão gira em torno de 50 - 70°C. Estudos com Fenitoína mostraram que dispersões sólidas de PVP K 30 e PEG 6000 aumentaram a porcentagem de dissolução do fármaco em uma relação de 1:20 p/p e que o tempo de estocagem influenciava na estabilidade da dispersão. Os sistemas perderam a capacidade de manter o fármaco sob forma amorfa sendo isso constatado por estudos de ACV (FRANCO et al, 2001). Em outro estudo com Itraconazol foram formulados e preparados comprimidos por compressão direta utilizando Explotab® (Glicolato amido sódico) como agente desintegrante. Mais uma vez porcentagens de dissolução maiores que 80% foram atingidos com relações 0,1:10: p/p de fármaco:PEG 8000 e 0,1 % de Explotab® na formulação(KAPSI e AYRES, 2001).

Resumindo, existem basicamente três problemas com a tecnologia das dispersões sólidas, tanto que poucos produtos comerciais com esta tecnologia estão no mercado:

- Metodologia de preparo: Os métodos introduzidos aqui não são industrialmente viáveis pelo uso de altas temperaturas ou solvente orgânicos. Processos industriais como moldagem e Extrusão seguida de granulação ou compressão foram desenvolvidas (BROMAN, KHOO e TAYLOR, 2001). Técnicas que utilizam misturas a seco também estão sendo utilizadas, através de co-mistura em moinhos de rolos (MASATAKA et al, 2002).
- A relação fármaco : carreador normalmente é muito alta. Isto acarreta dizer que o peso e o volume dos comprimidos preparados com a dose necessária do fármaco para ação biológica seria muito grande. Para cápsulas gelatinosas o problema seria o mesmo. Outra consideração é que para o processo de fabricação de comprimidos por granulação úmida problemas físico-mecânicos poderiam estar presentes (excesso de dureza, dificuldade de compressão) comprometendo a dissolução do comprimido resultante.
- Estabilidade: As formas metaestáveis ou amorfas conseguidas com a metodologia das dispersões sólidas estão sujeitas ao tempo de estocagem de forma adversa. Normalmente estes polimorfos menos estáveis se transformam no polimorfo estável, comprometendo assim o sucesso destes sistemas (CHIOU e RIEGELMAN, 1971). Análises de dissolução, ACV e DRX podem ser úteis durante o desenvolvimento de comprimidos que utilizaram esta técnica para prever comportamento em prateleira.

1.4 – USO DE BENTONITA COMO MODULADOR DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS – ENFOQUE NO AUMENTO DA DISSOLUÇÃO

1.4.1 – Características da bentonita

A bentonita é um mineral inorgânico que faz parte do conhecido grupo das argilas, pertencente à família das smectitas que contém cerca de 60% de montmorilonita e traços

de quartzo, feldspato e cátions diversos, provindos de rochas vulcânicas. A fórmula estrutural da montmorilonita, principal constituinte da bentonita, cujo nome é intercambiável em diversos trabalhos, seria $(\text{Na}, \text{Ca})(\text{Al}, \text{Mg})_6(\text{Si}_4\text{O}_{10})_3(\text{OH})_6 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, silicato hidratado de sódio-cálcio-magnésio e alumínio hidróxido. A estrutura básica de uma argila consiste em camadas de octaedros de alumínio e magnésio em combinação com tetraedros de sílica, formando camadas com espaço interlamelar onde são encontrados cátions e moléculas de água. O arranjo espacial entre os octaedros e tetraedros determina o tipo de argila. Substituições isomorfas de cátions nas argilas como sílica por alumínio e alumínio por magnésio provêm a estes compostos carga superficial negativa, o que impacta na característica de troca catiônica destes (KORNMANN, 2001). As argilas podem ser classificadas morfológicamente como estruturas lamelares ou fibrosas. Os grupos da Kaolina e da Smectita são lamelares e diferem entre si pelo arranjo dos seus constituintes. No grupo da Kaolina, cujo exemplo mais conhecido é a kaolinita, as folhas de tetraedros de sílica e octaedros de alumínio estão em uma razão 1:1. Como há pouca substituição isomórfica nas camadas, possuem baixa capacidade de intumescimento em água. O grupo da Smectita, cuja montmorilonita é o mineral mais conhecido, possui uma razão de 2:1 entre os grupos octaédricos e tetraédricos (figura 3). Neste grupo os octaedros de alumínio e magnésio estão entre dois tetraedros de sílica. Diz-se que estas estruturas são lamelares pois em ambos os grupos existem tetraedros e sílica ligados através dos cátions sódio e cálcio e de moléculas de água, por ligações fracas, as folhas descritas acima. No grupo da smectita a capacidade de troca catiônica é grande, devido haver mais íons para substituição isomórfica (WHITE e HEM, 1983).

As argilas lamelares deste grupo possuem capacidade de intumescimento em água variado, apresentando características úteis como excipientes farmacêuticos para incremento de viscosidade em formulações líquidas ou ainda como agente desintegrante em comprimidos.

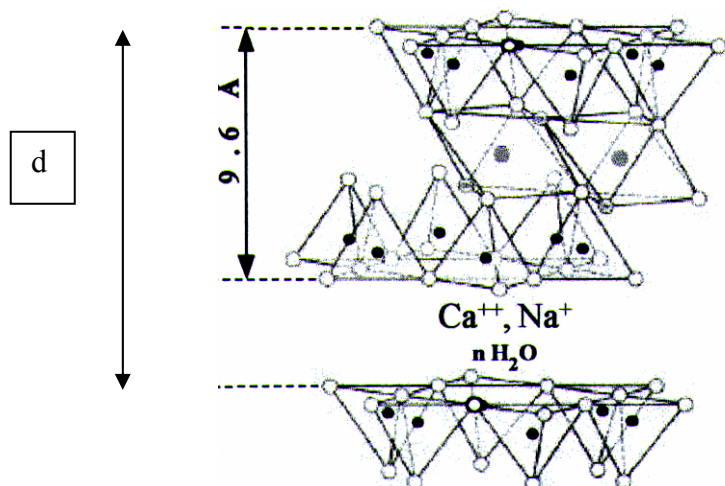


Figura 3 – Estrutura idealizada para a montmorilonita (KORNMANN, 2001). \circ Oxigênio ; \bullet Sílica ou Alumínio; \circ Alumínio, Magnésio e outros cátions. O d significa espaçamento entre as duas folhas ou lamelas da montmorilonita.

As argilas fibrosas como a sepiolita e atapulgita também apresentam estrutura 2:1, entretanto as folhas não estão dispostas somente em um eixo, formando estruturas cruzadas que, embora apresentem área superficial grande, não dão a estas argilas capacidade de intumescimento em água (Quadro 12). A morfologia dos diferentes tipos de argila influencia na capacidade de adsorção de solutos diversos. Nas argilas lamelares a capacidade de troca catiônica é grande devido a geometria do espaço interlamelar ser adequado, o que não ocorre nas argilas fibrosas.

Quadro 12 – área de superfície e capacidade de troca catiônica de diversos grupos de argilas (WHITE e HEM, 1983).

Classe	Exemplo	Área de Superfície (m^2/g)
Lamelar 1:1	Kaolinita	3-15
Fibrosa	Atapulgita	200-400
Lamelar 2:1	Montmorilonita	600-800

Com relação a microestrutura cada partícula lamelar da bentonita pode ser vista como uma estrutura de 100 a 200nm de comprimento por 1nm de largura, sendo considerada por isso um material nanoparticulado. Na natureza esta estrutura está agregada em uma partícula primária formada por 5 a 10 lamelas que se mantêm juntas por íons

interlamelares, que possuem 8 a 10 nm de largura. Estas partículas primárias formam grandes agregados estratificados visíveis de 0,1 a 10 μm . (figura 4).

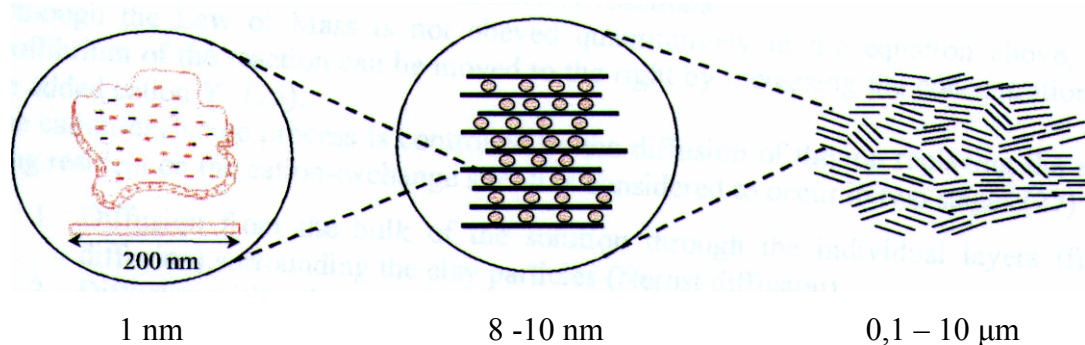


Figura 4 – Microestrutura da Montmorilonita (KORNMANN, 2001).

1.4.2 – Intercalação e delaminação da bentonita

Existem vários métodos de modificação da estrutura da bentonita: adsorção na superfície, troca iônica com moléculas inorgânicas e orgânicas dentre outras (BERGAYA e LAGALY, 2001). A capacidade das argilas em trocar os cátions existentes entre as lamelas é uma propriedade única. As trocas catiônicas com fármacos são de interesse especial nas ciências farmacêuticas e médicas. A interação entre fármaco-argila modifica a ação do fármaco de diversos modos, tais como aumento da estabilidade; liberação prolongada ou aumento da dissolução; melhor palatabilidade. Entretanto alguma reação de decomposição pode ocorrer na superfície da argila devido a presença de cátions catalisadores como o ferro e alumínio. É sabido que qualquer cátion intercalado dentro do espaço interlamelar da bentonita pode ser trocado. Normalmente os cátions intercambiáveis são Na^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , H^+ , K^+ e NH_4^+ . O Processo de intercalação de substâncias baseia-se nesta capacidade de intercambiação de íons. Cátions positivos, moléculas orgânicas carregadas ou carregáveis e fármacos afins são candidatos da intercalação. A delaminação da bentonita é um processo onde as lamelas estão completamente separadas, normalmente por um polímero de grande peso molecular produzido “in situ” ou não, formando os chamados nanocompósitos (Figura 5). O chamado processo de adsorção na bentonita ocorre superficialmente nas lamelas, não

havendo modificação do espaço interlamelar, o que pronunciadamente ocorre nos outros processos (McGINITY e HARRIS, 1980a).

1.4.3 - Capacidade de troca catiônica da bentonita e agentes de compatibilização

A capacidade de troca iônica da bentonita é expressa, assim como para outras argilas, em miliequivalentes por grama (meq/g) ou mais freqüentemente por 100 g (KORNMAN, 2001, WHITE e HEM, 1983). Para a bentonita varia entre 80 a 150 meq / 100g. Isto significa dizer que se consegue intercalar no mínimo 80 meq de substância em 100 g de bentonita.

Os agentes de compatibilização seriam substâncias que tem capacidade de fazer a troca pelos cátions presentes no espaço interlamelar da bentonita (SIMON, 2001). Aminoácidos em meio ácido pode formar os grupamentos COO^- e NH_3^+ sendo portanto intercambiável com cátions presentes na bentonita. Íons alquilamônio (R-NH_4^+) de longa cadeia podem também ser intercalados, aumentando o espaço “d” interlamelar em alguns nanômetros. Os silanos também vem sendo utilizados na síntese de compósitos com bentonitas, mas o processo de intercalação se relaciona a possibilidade de formação de ligações entre o silício dos silanos com os grupos hidroxilas interlamelares da bentonita e outras argilas e não por troca catiônica.

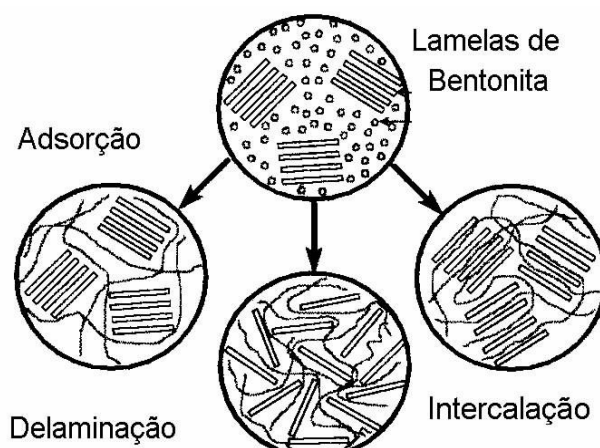


Figura 5 – Ilustração de compósitos após modificação da arquitetura das lamelas da bentonita (Adaptado de KORNMAN, 2001).

Após o primeiro relato de adsorção de íons orgânicos na bentonita (GIESKING, 1939) e de moléculas orgânicas com características polares (MC EWAN, 1944), estudos da adsorção de fármacos para modulação da liberação foram relatados.

Com relação a fármacos, estudos com 5-fluouracila demonstraram a possibilidade de intercalação deste na montmorilonita com alguma adsorção superficial (LIN et al, 2002). Estudos com digoxina mostraram um aumento do espaço interlamelar de 4,6 Angstroms (PORUBCAN et al, 1979). Como o tamanho mínimo da digoxina é de 5,6 Angstroms é evidente que a intercalação pode ocorrer em diversos eixos da molécula, ou seja, paralelamente ou não ao mesmo. Com outros fármacos estudados este comportamento também ocorre. No caso da tetraciclina, o espaço interlamelar aumentou para 6,8 Angstroms enquanto a dimensão da molécula é de 6,3 (PORUBCAN, 1978), mostrando provável intercalação não plana.

As técnicas normalmente empregadas para estudo da intercalação são a DRX, EIV e ATG. Na DRX os padrões de reflexão dos raios são diferentes quando da intercalação de moléculas no espaço interlamelar. O aumento do espaçamento pode ser comparado com o tamanho molecular do agente de compatibilização para elucidação da orientação da molécula intercalada ou ainda o número de camadas intercaladas. A EIV evidencia algum tipo de ligação química fraca, perturbando assim o perfil vibracional de grupamentos químicos, alterando os números de ondas padrões. A ATG dá uma noção da quantidade de material orgânico liberado durante uma combustão da bentonita intercalada, mostrando assim a quantidade de substância provavelmente intercalada.

Este tipo de estrutura é interessante no preparo de excipientes de liberação modificada pela indústria farmoquímica para utilização diversa na indústria farmacêutica, se o processo de intercalação for reprodutível.

1.4.4 – Utilização de bentonita como excipiente para comprimidos

A utilização de argilas como excipientes para preparações líquidas é um fato. As propriedades tixotrópicas da bentonita a torna ideal como agente suspensor em medicamentos sob a forma de suspensões (VISERAS e LOPES-GALINDO, 1999). Como excipiente para comprimidos alguns estudos foram feitos nos anos 50 e 60. A bentonita é uma substância com propriedades promissoras para utilização como excipiente funcional em comprimidos visto a sua capacidade de formar geles em concentrações baixas por

intumescimento em água, sendo apropriado ser utilizado como agente ligante e desintegrante.

Um estudo bem detalhado da utilização da montmorilonita como agente ligante / desintegrante em comprimidos produzidos por granulação úmida foi realizado por WAI, DeKAY e BANKER em 1966 mostrando a interação entre a argila com diversos outros agentes ligantes / desintegrantes comumente utilizados em granulação (Quadro 13). Ainda, a argila foi testada em diversas etapas do processo de fabricação dos comprimidos a fim de observar se a relação entre tempo de desintegração e fase de adição da argila. Nestes experimentos uma suspensão de 1% p/p de montmorilonita foi utilizada como líquido de granulação ou a mesma quantidade de montmorilonita foi misturada com agente diluente e a mistura granulada.

A suspensão de quantidades iguais de montmorilonita com diversos agentes ligantes produziu misturas homogêneas ou que aglomeraram. O aparecimento de aglomerados pode significar interação adversa entre a argila testada e os agentes ligantes, comprometendo a qualidade do líquido de granulação. A partir dos experimentos realizados algumas conclusões podem ser tiradas das propriedades ligantes / desintegrantes desta argila:

- Quando adicionada junto com outros excipientes comumente utilizados como agentes ligantes podem ocorrer interações que aglomeram o líquido de granulação, dificultando ou impedindo a granulação úmida;
- A montmorilonita em pequenas concentrações (1% p/p) quando suspensa como líquido de granulação produz grânulos fracos em diluente INSOLÚVEL em água. A dureza dos comprimidos também é baixa. O Tempo de desintegração é aumentado em relação a outros agentes ligantes;
- Como era de se esperar a montmorilonita forma grânulos fortes quando o diluente é SOLÚVEL em água, como a lactose; O tempo de desintegração é reduzido;
- Não é vantajosa a combinação de montmorilonita com agentes ligantes no líquido de granulação na formação dos grânulos e conseqüente propriedades de comprimidos preparados;

- Quando a montmorilonita é adicionada na mistura pré-granulação com diluente em quantidades de até 25% p/p o tempo de desintegração dos comprimidos não é diminuído; os grânulos, entretanto, possuem dureza adequada;
- A montmorilonita é um bom agente desintegrante quando colocada na fase externa, pós-calibração, nos granulados.

Quadro 13 – Compatibilidade de dispersão 5% de montmorilonita com volumes iguais de alguns agentes ligantes utilizados na fabricação de grânulos por via úmida (Adaptado de WAI, DeKAY e BANKER, 1966).

Agente Granulante	pH do agente granulante	pH do agente granulante com argila	Aparência da mistura
Água destilada	5	8	Homogênea
Goma de amido 5%	6	8	Homogênea
Goma de amido 2%	5	8	Homogênea
Alginato 1%	7	9	Homogênea
Alginato de Sódio 1%	5	8.5	Homogênea
Xarope Simples	5	7	Homogênea
Acácia 10%	5	7	Pouco Aglomerada
Carboximetilcelulose 2,5%	5	8	Pouco Aglomerada
Gelatina 1%	5	8	Aglomerada
Metilcelulose 4000 1%	5	9	Aglomerada
PVP 5%	5	9	Separada

Estudos do aumento da dissolução com fármacos pouco solúveis em água através de mecanismo de adsorção superficial na montmorilonita foram realizados. Um estudo de formação de adsorvatos com Griseofulvina, Indometacina e Prednisona em diversos solventes orgânicos mostrou aumento na dissolução destes fármacos em relação forma pura(McGINITY e HARRIS, 1980b). Além disso, um aumento da temperatura parece aumentar a taxa de dissolução, sendo que em 37 °C tem-se um percentual de dissolução maior em relação a temperaturas mais baixas.

Estes adsorvatos podem ser entendidos como a dispersão na argila do fármaco previamente solubilizado em solvente orgânico. Neste caso, formação de ligações fracas entre o fármaco – argila na superfície da mesma como, por exemplo, ligações de Van der

Walls pode diminuir a cristalinidade do fármaco a ponto de deixá-lo amorfo e aumentar a sua solubilidade no teste de dissolução.

O estudo não contemplou o preparo de comprimidos com os adsorvatos. Com isso não se levou em consideração interações com outros constituintes de uma formulação além de que no teste de dissolução foi adicionado polissorbato 80, reconhecido agente molhante em formulações com comprimidos pouco solúveis em água. O único fármaco com 100% de liberação em teste de dissolução foi a Prednisona que apresentou proporção de fármaco: argila de 1:4 p/p mostrando mais uma vez a dificuldade de transpor este tipo de sistema para escala industrial.

Comprimidos produzidos pela técnica da compressão direta utilizando adsorvatos de montmorilonita: griseofulvina 1:1 p/p foram preparados e estudados em teste de dissolução com os comprimidos macerados em meio contendo polissorbato 80, comparando-se o perfil de dissolução com produtos de mercado na mesma concentração de griseofulvina. Os resultados mostraram claramente que:

- Os comprimidos produzidos por compressão direta aumentam a taxa de dissolução do fármaco pouco solúvel em água em comparação com outros produtos;
- Em comparação com os adsorvatos não comprimidos a taxa de dissolução é menor. Isto indica que a pulverização pode alterar o equilíbrio de ligações fracas existentes nos adsorvatos.
- Estudos com os comprimidos intactos seriam mais interessantes para comprovar estes resultados.

Outros materiais baseados em silício vem sendo estudados como carreadores de fármacos a fim de aumentar a dissolução como, por exemplo, partículas de sílica. Foi demonstrado que a Indometacina co-moída com partículas de sílica apresentam estrutura amorfa estável (WATANABE et al, 2001) e que, em comparação com dispersões sólidas preparadas pelo método do solvente com PVP, a quebra da cristalinidade é bem maior (WATANABE et al, 2003).

1.5 – POLÍMEROS HIDROSSOLÚVEIS UTILIZADOS NO TRABALHO PARA PREPARO DE DISPERSÕES SÓLIDAS

Os polímeros mais utilizados na tecnologia das dispersões sólidas são a Polivinilpirrolidona (PVP) e o polietilenoglicol. Ambos os polímeros são hidrossolúveis e têm capacidade de fazer ligações fracas e pontes de hidrogênio com diversas substâncias que possuam grupos aceptores de hidrogênio.

O PVP, também chamado de Povidona, é um homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidona muito utilizado em tecnologia farmacêutica como agente ligante e desintegrante para comprimidos, agente suspensor para formas farmacêuticas líquidas. Este polímero é caracterizado por sua viscosidade dinâmica, cujo valor, K, é diretamente proporcional ao peso molecular (grau de polimerização). É um pó branco higroscópico e amolece a 150 °C (KIBBE, 2000a).

O PEG, também chamado de Macrogol, é um polímero muito utilizado em tecnologia farmacêutica por suas propriedades umectantes e não irritantes. Existem no mercado vários tipos de PEG, diferindo no grau de polimerização. Dependendo do tamanho molecular o polímero pode ser sólido ou líquido. O PEG 6000 é um sólido deliquescente que funde da 55-63 °C e é muito solúvel nos solventes orgânicos usuais. Os diversos PEGs são utilizados como bases para pomadas laváveis, bases para supositórios (principalmente as misturas de diversos PEGs), veículos para produtos parenterais e em comprimidos possuindo utilidade diversa: agente ligante, plastificante em sistemas de revestimentos e ainda como lubrificante (KIBBE, 2000b).

1.6 – CLORETO DE COLINA

A colina é um aminoálcool quaternário de importância biológica imprescindível. É precursor da acetilcolina, importante neurotransmissor dos sistemas nervoso autônomo e somático (PARFITT, 1999) além de ser doador de metilas em processos metabólicos e de fazer parte dos fosfolídeos membranares (STRYER, 1996). É importante ainda na síntese do fator de ativação de plaquetas (PAF) e possui ação lipotrópica(MARCUS e COULSTON, 1996). Qualitativamente possui as mesmas propriedades que a acetilcolina

porém bem menos efetiva (MARCUS e COULSTON, 1996). É utilizado como suplemento dietético em humanos e animais junto com outros cofatores, aminoácidos e vitaminas hidrossolúveis importantes.

Quimicamente o cloreto de colina é o cloreto de 2-hidroxiethyltrimetilamônio. É pó higroscópico branco deliquescente de PM de 139,6 g/mol. Possui Ponto de fusão de 67-70 °C (THE INDEX MERCK, 1999a).

1.7 – EXEMPLOS DE FÁRMACOS DE CLASSE II: CLORPROPAMIDA E CETOCONAZOL

1.7.1 – Clorpropamida

Em contraste com os estudos sistemáticos que levaram ao isolamento da insulina as sulfoniluréias foram descobertas ao acaso quando pesquisadores notaram que algumas sulfonamidas causavam hipoglicemia em cobaias (DAVIS e GRANNER, 1996). Logo a carbutamida foi isolada e utilizada para o tratamento da diabetes melitus não insulino dependente (DMNID). A partir deste protótipo outros fármacos foram sintetizados e testados. A Clorpropamida faz parte dos chamados fármacos de 1ª geração das sulfoniluréias (Quadro 14).

Quadro 14 – Medicamentos utilizados no tratamento da DMNID (Adaptado de WEISSMAN, 2002).

FÁRMACO	CLASSIFICAÇÃO	EFEITO
Tolbutamida Clorpropamida Tolazamida	Sulfoniluréia de 1ª geração	Estimula a liberação de insulina pelas células β pancreáticas
Glibenclamida Gliclazida Glipizida	Sulfoniluréia de 2ª geração	
Repaglinida	Meglitinidas	
Metformina Fenformina	Biguanidas	Inibição da gliconeogênese; estímulo do uso de insulina nos tecidos periféricos.
Ciglitazona Pioglitazona	Tiazolidinadionas	Reduz a resistência do fígado e tecidos periféricos à insulina.
Arcabose	Inibidor de α 1 glicosilase	Lentifica a absorção de amido, dextrinas e Inibe a enzima responsável pela quebra destes. Inibe também a sacarase e glicoamilase

1.7.1.1 – Propriedades físico-químicas

- O nome químico da Clorpropamida é a 4-cloro-N-[(propilamino)-carbonil]benzenosulfonamida ou ainda N-propil- N'- (p-clorobenzonosulfonil)uréia (THE MERCK INDEX, 1999b). A sua estrutura molecular está apresentada na figura 6. A fórmula escrita é $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ e possui peso molecular de 276,74 g/mol (USP XXVI, 2003c).
- Visualmente consiste em cristais brancos praticamente insolúvel em água que apresenta polimorfismo (BRITISH PHARMACOPEIA, 1998). Solubilidade em pH 6,0: 2,2mg/ml. Praticamente insolúvel em pH 7,3. Solúvel em álcool etílico e cloreto de metileno. Pouco solúvel em éter e benzeno. Ponto de Fusão: 127-139 °C (THE INDEX MERCK, 1999b).
- É um ácido fraco com $pK_a = 5,0$ a 20 °C (CLARKE'S, 1986).

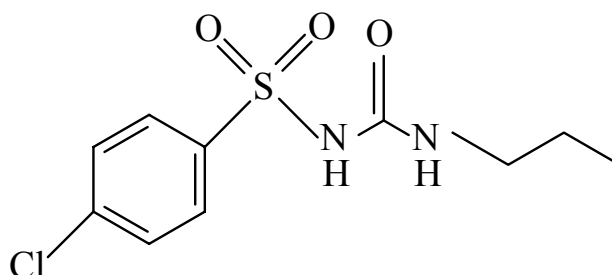


Figura 6 – Estrutura química da Clorpropamida.

1.7.1.2 – Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas

A Clorpropamida é bem absorvida a partir do TGI com concentração máxima atingida de 1 a 6 horas o que demonstra variação importante. Em média o pico de concentração plasmática é de 30µg/ml (TAYLOR, 1972). A absorção é diminuída pelo alimento (SARTOR et al, 1980) e depende do pH (TAYLOR et al, 1977). Como o fármaco é um ácido fraco com pKa de 5,0, em pH maiores que 6,0 ocorre diminuição da fração não ionizada do fármaco. O volume de distribuição da Clorpropamida é similar ao da Tobultamida, cerca de 10 Litros (BALANT, 1981).

O metabolismo hepático da Clorpropamida é extenso, entretanto o anel p-clorobenzênio permanece intacto nos metabólitos hidrossolúveis. Quanto à eliminação, cerca de 20% de uma dose única são eliminados intactos. A meia vida de eliminação é de 35 horas (JACKSON e BRESSLER, 1981). Urina básica aumenta a excreção da forma não intacta, sendo portanto útil no tratamento emergencial de intoxicações (NEUVONEN e KARKKAINEN, 1983). A Clorpropamida é considerada a sulfoniluréia de ação mais longa, de até 72 horas (TAYLOR, 1972). Como a excreção hepática é grande e os metabólitos apresentam atividade hipoglicemiante notável, pacientes com alguma disfunção renal podem ter acumulação do fármaco no plasma causando aumento do efeito hipoglicemiante. Em estudo com 56 pacientes com casos de hipoglicemia, 27 tinham insuficiência renal (HARROWER, 1996).

A ação farmacológica das sulfoniluréias é aumentar a secreção de insulina pelas células β das ilhotas de Langerhans no pâncreas e reduzir a depuração hepática do Hormônio (DAVIS e GRANNER, 1996). Esta ação está molecularmente ligada a inibição

de um canal de Potássio ATP sensível presente nas células de Langerhans (BOYD, 1988). A inibição destes canais despolarizam a membrana plasmática aumentando a excitabilidade celular através da entrada de Cálcio, assemelhando-se aos secretagogos naturais (glicose, leucina) (EDWARDS e WESTON, 1995).

O efeito clínico mais estudado da Clorpropamida é o seu efeito colateral principal que é o de causar hipoglicemia prolongada devido em parte a suas propriedades farmacocinéticas. O longo tempo de duração e acúmulo potencial do fármaco em pacientes com falência hepática ou renal fazem da Clorpropamida uma sulfoniluréia com capacidade de causar hipoglicemia prolongada e as vezes efeitos colaterais fatais podem acontecer (SELTZER, 1972). A Clorpropamida pode ter como efeitos colaterais ainda reações alérgicas e prurido, reações do tipo Dissulfiram e distúrbios hematológicos (KOROLKOVAS, 1998a).

1.7.2 – Cetoconazol

Desde que Wooley em 1944 descobriu que o benzimidazol apresentava propriedades antimicóticas foram realizadas pesquisas visando a obtenção de derivados azólicos com utilidade terapêutica das micoses. Apesar a boa atividade antimicótica “*in vitro*” dos imidazóis, sua atividade *in vivo* permaneceu limitada à terapêutica das micoses superficiais devido a sua pequena absorção via oral e elevada lipofilia e intensa metabolização que sofrem.

Os antifúngicos azólicos estão agrupados em derivados imidazólicos e triazólicos. O Cetoconazol é um derivado imidazólico (Quadro 15) que representou um avanço significativo na terapia das micoses sistêmicas pela boa biodisponibilidade oral. Os derivados triazólicos possuem características superiores aos imidazólicos, pois possuem meia vida plasmática maior e ótima absorção por via oral (BENNET, 1996).

Quadro 15 – Antifúngicos azólicos utilizados na terapêutica no Brasil (Adaptado de KOROLKOVAS, 1998b).

Antifúngicos Azólicos	Tópico / Sistêmico
Imidazólicos	
Miconazol	Sistêmico/Tópico
Clotrimazol	Tópico
Econazol	Tópico
Isoconazol	Tópico
Bifonazol	Tópico
Oxiconazol	Tópico
Bifonazol	Tópico
Sertaconazol	Tópico
Cetoconazol	Sistêmico / Tópico
Triazólicos	
Fluconazol	Sistêmico
Itraconazol	Sistêmico
Terconazol	Tópico

1.7.2.1 – Propriedades físico-químicas

- O nome químico do Cetoconazol é cis-1- acetil-4-[4{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol -1 -ilmetil) -1,3 dioxalano -4 -il }metoxifenil]-piperazina, de fórmula $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ e peso molecular de 531,44g/mol (PARFITT, 2002; THE MERCK INDEX, 1999c) (figura 7);
- O fármaco é um pó cristalino branco ou quase branco com ponto de fusão de 148-150 °C (THE MERCK INDEX, 1999c);
- O Cetoconazol é uma base fraca dibásica com $pK_a = 6,5$ e $pK_a = 2,9$ (DRESSMAN e REPPAS, 2000);
- $\text{LogP} = 4,3$ (GALIA et al, 1998).

- É praticamente insolúvel em água (THE INDEX MERCK, 1999c) com solubilidade intrínseca em água de 4,5 µg/ml (GALIA et al, 1998); é solúvel 1:54 em etanol, 1:2 em clorofórmio, 1:9 em metanol e muito pouco solúvel em éter (THE INDEX MERCK, 1999c).

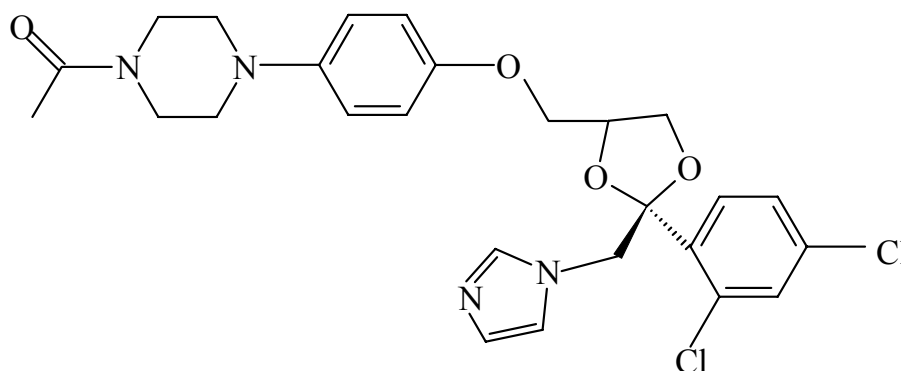


Figura 7 – Estrutura química do Cetoconazol.

1.7.2.2 – Propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas

O Cetoconazol é rapidamente absorvido por via oral. Após administração de doses de 200, 400 e 800 mg o pico de concentração plasmática são aproximadamente de 4, 8 e 20 µg/ml em 2 a 3 horas (TAVARES, 1996). Por ser uma base fraca o pH baixo aumenta a sua absorção – dissolução aumentada – portanto em diversas ocasiões onde o pH estomacal esteja alterado pela presença de antiácidos diversos a absorção do Cetoconazol está comprometida (DIAZ et al, 2001). Pacientes submetidos a gastrectomia e com SIDA podem ter a acidez gástrica diminuída, sendo portanto imperativo que estes administrem o Cetoconazol com sucos ácidos (LELAWONGS et al, 1988).

Distribui-se de modo adequado pelos líquidos e tecidos orgânicos com exceção do líquido cefalorraquidiano e na urina (TAVARES, 1996). Seu volume de distribuição é de 2,4 l/Kg (BENNET, 1996). Tem ligação a albumina de cerca de 84% (BENNET, 1996). Possui tempo de meia vida plasmática de 6 a 10 horas (BENNET, 1996). É extensamente metabolizado pelo fígado sendo hepatotóxico em até 5% dos pacientes utilizando doses terapêuticas. Os metabólitos hidrossolúveis não apresentam atividade antifúngica (metabólitos hidroxilados e conjugados). É excretado sob a forma de metabólitos inativos na urina, 1% e o restante na bile e fezes (TAVARES, 1996).

Como os demais antifúngicos da classe, o Cetoconazol age na membrana celular dos agentes patológicos. Ele inibe a 14- α -desmetilase, enzima microsomal dependente do Citocromo P450. Esta enzima está envolvida na síntese de ergosterol membranar, esteróide que têm função de modular a permeabilidade membranar dos fungos. O acúmulo de metilesteróis podem desarranjar o arranjo compacto dos fosfolipídios prejudicando assim as funções de determinados sistemas enzimáticos ligados à membrana, como a ATPase e sistema de transporte de elétrons, prejudicando o crescimento dos fungos (BENNET, 1996). Além deste mecanismo é proposto que o Cetoconazol pode alterar a síntese de triglicerídeos e fosfolipídios membranares e ainda inibição da enzima peroxidase fúngica, causando morte por stress oxidativo por H₂O₂.

Como efeitos colaterais do Cetoconazol alguns pacientes sentem náuseas e vômitos, alopecia, diminuição da libido e diarreia.

2- OBJETIVOS

2.1 – OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a utilização da bentonita sódica purificada e seu derivado intercalado como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta utilizando a Clorpropamida como fármaco-modelo em relações fármaco-incrementador viáveis a realidade industrial de produção, visando o desenvolvimento de novos excipientes funcionais como alternativa aos polímeros hidrossolúveis comumente utilizados como incrementadores de dissolução.

2.2 –OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a utilização dos polímeros hidrossolúveis PVP K-30 e PEG 6000 como incrementadores de dissolução com proporções de polímeros menores visando futuro escalonamento industrial através da formação de dispersões sólidas com o fármaco modelo a Clorpropamida.
- Preparar e Avaliar sistemas alternativos às dispersões sólidas – empastamentos, granulados entre o fármaco-modelo e o PVP K30 e PEG 6000 nas mesmas relações fármaco: incrementadores visando o escalonamento industrial do processo.
- Investigar a intercalação da bentonita purificada com cloreto de colina, o sal do aminoácido hidrofílico, formando novo excipiente baseado em bentonita para ser utilizado como incrementador de dissolução por tornar a bentonita mais hidrofílica em relação aos excipientes intercalados com alquilamônios;
- Preparar e Avaliar os empastamentos e granulados utilizando como alternativa aos polímeros hidrossolúveis originalmente propostos, a bentonita sódica purificada e bentonita intercalada com colina, visando avaliar a possibilidade de quebra de

crystalinidade do fármaco-modelo e possível melhora da dissolução, por meio da interação lamela nanométrica-fármaco modelo.

- Preparar e avaliar comprimidos por granulação úmida e compressão direta do fármaco-modelo com a bentonita e bentonita intercalada com relações fármaco: incrementadores passíveis de visando o escalonamento industrial do processo e determinar o possível mecanismo de promoção da dissolução.
- Avaliar a intercambialidade dos resultados obtidos preparando comprimidos por granulação úmida e compressão direta de outro fármaco classe II, o Cetoconazol.
- Comparar os valores de dissolução dos fármacos estudados com medicamentos de mercado;
- Avaliar previamente alguma degradação dos princípios ativos após estudo de estabilidade acelerada com formulações dos dois fármacos.

3- MATERIAS E MÉTODOS

3.1 – MATERIAIS

3.1.1 – Equipamentos

- Agitador mecânico marca FISATON -713D;
- Balança analítica METTLER TOLEDO – AG 204;
- Balança para medida de umidade SARTORIUS NA 30;
- Banho de Ultra-som THORNTON – T14;
- Calorímetro de Varredura DSC PERKIN ELMER – DSC 7;
- Centrífuga QUIMIS;
- Difratorômetro de Raios-X RIGAKU, modelo Miniflex;
- Dissolutor NOVA ÉTICA mod. 299;
- Durômetro SCHLEUNIGER 2E/205;
- Espectrofotômetro no infravermelho com transformada de Fourier SHIMADZU FTIR 8300;
- Espectrofotômetro UV-Vis VARIAN 634S;
- Estufa FABBE com controle de Temperatura;
- Estufa para estudo de Estabilidade –SANYO CALLEN KAMP – PLC mod. PSC 061 série 9300;
- Friabilômetro Nova Ética NT 240;
- Gral e Pistilo de vidro;
- Placa de aquecimento com agitador CORNING PC-230;
- Potenciômetro QUIMIS Q 400-A;
- Prensa Hidráulica SCHULZ PHS 15t;
- Termogravímetro de Varredura PERKIN ELMER – TGA 7;

3.1.2 – Reagentes e matérias primas

- Acetato de sódio trihidratado – MERCK
- Ácido acético PA - REAGEN
- Ácido clorídrico PA (37%)- REAGEN
- Álcool etílico PA – Fornecedor VETEC
- Argila sódica – Fornecedor BENTEC
- Cetoconazol – Fornecedor BASF
- Cloreto de colina – Fornecedor EMELFAFAR Comercial
- Cloreto de Metileno PA – Fornecedor VETEC
- Clorpropamida – Fornecedor BASF
- Croscarmelose sódica (AC DI SOL®) fornecedor FMC
- Dióxido de silício –fornecedor GALENA
- Estearato de magnésio – fornecedor FARMOS
- Lactose –fornecedor GRUPO QUÍMICA
- Laurilsulfato de sódio – Fornecedor MERCK
- PEG 6000 – Fornecedor SIGMA
- PVP K-30 –Fornecedor SIGMA

3.1.3 -Outros

- Água Destilada produzida no laboratório por destilador BioCristal
- Cubeta de Quartzo para espectrofotometria no UV Vis
- Filtro descartável 0,45µm Millipore
- Vidraria geral de laboratório PIREX

3.2 –MÉTODOS

A parte experimental deste trabalho consiste resumidamente em:

- Preparo das dispersões sólidas com PVP e PEG;
- Preparo dos empastamentos e granulados com PVP e PEG;
- Intercalação da bentonita com cloreto de colina;
- Análise da intercalação da bentonita;
- Preparo dos empastamentos e granulados com bentonita e bentonita intercalada;

- Análise por ACV das dispersões sólidas, empastamentos, granulados e misturas físicas com o PVP, PEG, bentonita e bentonita intercalada;
- Estudo de dissolução dos pós resultantes dos sistemas de interação;
- Preparo dos comprimidos de Clorpropamida por granulação úmida;
- Análise dos comprimidos por ACV;
- Estudo de Dissolução dos comprimidos de Clorpropamida;
- Preparo de comprimidos de Cetoconazol por granulação úmida;
- Análise e dissolução dos comprimidos de Cetoconazol;
- Análise da cristalinidade da Clorpropamida e Cetoconazol;
- Análise dos comprimidos testados quanto a estabilidade acelerada;

3.2.1 – Preparo das dispersões sólidas de Clorpropamida com PVP K-30 e PEG 6000

Nesta primeira parte do trabalho avaliou-se a possibilidade da utilização dos polímeros hidrossolúveis PVP e PEG como incrementadores de dissolução utilizando a Clorpropamida como fármaco-modelo em proporções fármaco:incrementador p/p menores possíveis.

As dispersões sólidas foram preparadas nas proporções de Clorpropamida: PVP K-30 e Clorpropamida:PEG 6000 de 1:2; 1:1 e 1:0,5 p/p segundo a metodologia do solvente (CHIOU e RIEGELMAN, 1971) . O procedimento experimental foi o seguinte:

- Pesou-se em balança analítica quantidade suficiente de incrementador de dissolução para fazer proporções 1:2; 1:1 e 1:0,5 com a Clorpropamida, fixando o peso padrão do fármaco em 250 mg¹. Pesou-se o fármaco e incrementadores de dissolução em becheres separados (Tabela 2);
- Procedeu-se a solubilização dos pós com a menor quantidade possível de Cloreto de Metileno, utilizando o aparelho de banho de ultra-som para completa dissolução quando necessário. Misturaram-se os solubilizados em um recipiente só;
- O solvente foi evaporado em placa de aquecimento sob agitação magnética de 50° C.

¹ Esta quantidade de Clorpropamida é constante por unidade de sistemas de interação ou comprimidos por dois motivos: os comprimidos comerciais de Clorpropamida possuem 250 mg de princípio ativo como dose terapêutica e a padronização facilita as análises de dissolução no trabalho.

- O evaporado foi colocado em dessecador sob vácuo por 48 horas;
- O pó resultante (dispersão sólida) foi pulverizado, calibrado em tamis de malha 100 mesh e guardado em dessecador sob vácuo para posterior análise.

3.2.2 – Preparo dos empastamentos de Clorpropamida com PVP K-30 e PEG 6000

O termo empastamento (“Kneading” em inglês) refere-se ao procedimento tecnológico em escala laboratorial da formação de uma pasta homogênea entre o fármaco e incrementador utilizando solvente orgânico, misturas de solvente e água ou água. No trabalho foram utilizadas água e solução hidroalcoólica 20/80 v/v como líquidos de empastamento. O procedimento de empastamento da Clorpropamida: PVP K-30 e Clorpropamida: PEG 6000 foi o seguinte:

- Pesou-se em balança analítica quantidade suficiente de cada matéria prima para perfazer as proporções de 1:2; 1:1 e 1:0,5 p/p fármaco:incrementador (Tabela 2);
- Misturaram-se os pós em gral de vidro com ajuda de pistilo de vidro com a técnica da progressão geométrica;
- Adicionou-se quantidade suficiente de líquido de empastamento aos poucos misturando-se a massa com ajuda do pistilo até se formar uma pasta consistente;
- Após 5 minutos de mistura vigorosa com pistilo o material foi transferido para um bécher e seco em dessecador sob vácuo até completa retirada de água, verificada na balança de umidade por infravermelho; A faixa de umidade estabelecida como adequada foi de menos de 1,5% para todos os sistemas.
- O pó resultante foi pulverizado, calibrado em tamis de malha 100 mesh e guardado em dessecador sob vácuo para posterior análise.

3.2.3 – Preparo dos Granulados de Clorpropamida com PVP K-30 e PEG 6000

O granulado consiste em molhar uma mistura de pós até o ponto em que a pasta formada fique firme mas não pastosa de modo que possa ser passada em um tamis com abertura de malha conhecida e homogênea, formando assim o granulado úmido. No

trabalho foram preparados granulados com água como líquido de granulação. O procedimento para preparo dos granulados foi:

- Pesou em balança analítica quantidade suficiente de cada matéria prima para perfazer as proporções de 1:2; 1:1 e 1:0,5 p/p fármaco:incrementador (Tabela 17);
- Misturaram-se os pós em gral de vidro com ajuda de pistilo de vidro através de progressão geométrica;
- Adicionou-se, sob gotejamento e mistura constante a água (líquido de granulação) até o ponto de granulação;
- O pó molhado foi passado em um tamis de malha 20 mesh;
- O granulado então formado foi seco em dessecador sob vácuo até completa secagem, verificada na balança de umidade por infravermelho;
- Os granulados assim preparados foram guardados em dessecador sob vácuo para posterior análise.

Tabela 2 – Proporções entre Clorpropamida e PVP K-30 e PEG 6000 no preparo dos sistemas de interação fármaco:incrementador de dissolução. O TOTAL significa quantidade de pó preparado de cada sistema.

p/p	DISPERSÕES SÓLIDAS		
	Clorpropamida	PVP/PEG	TOTAL
1:2	250g	500g	4g
1:1	250g	250g	3g
1:0,5	250g	125g	2g
	EMPASTAMENTOS AQUOSO e HIDROALCOÓLICO		
	Clorpropamida	PVP/PEG	TOTAL
1:2	250mg	500mg	5g
1:1	250mg	250mg	4g
1:0,5	250mg	125mg	3g
	GRANULADO AQUOSO		
	Clorpropamida	PVP/PEG	TOTAL
1:2	250mg	500mg	5g
1:1	250mg	250mg	4g
1:0,5	250mg	125mg	3g

3.2.4 – Preparo das misturas físicas de Clorpropamida e PVP K-30 e PEG 6000

Foram preparadas misturas físicas nas mesmas proporções dos sistemas de interação fármaco: incrementador descritas nos itens 3.2.2 e 3.2.3 com quantidades em pós iguais aquelas apresentadas na tabela 2 e armazenadas para análise da mesma forma que os empastamentos e granulados. As misturas físicas seriam misturas dos pós envolvidos após calibração dos mesmos em tamis de malha 100 mesh.

3.2.5 –Intercalação da Bentonita com cloreto de colina

O cloreto de colina, aminoálcool quaternário possui carga positiva no nitrogênio, sendo candidato para troca catiônica com os íons sódio da bentonita purificada utilizada no trabalho e, por ser uma molécula solúvel em água, poderia adicionar caráter hidrofílico a bentonita. Os excipientes baseados em bentonita / montmorilonita atualmente preparados são intrcalados com moléculas grandes, alquilamônios onde a cadeia alquila varia, chegando a 18 átomos, provendo assim lipofilicidade aos novos excipientes.

Estudos com intercalação da montmorilonita com diversos aminoácidos já foram conduzidos, para diversas aplicações na área de química quiral (FUDALA, PÁLINKÓ e KIRICSI, 1999; KOLLAR et al, 2003). A intercalação da bentonita purificada com cloreto de colina foi conduzida da seguinte maneira (USUKI et al, 1993; KORNMANN, 1991):

- Preparou-se suspensão aquosa 10% de bentonita;
- Foi pesado 5g de cloreto de colina e dissolvido em água destilada;
- Adicionou-se à suspensão a colina;
- O sistema foi deixado sob agitação por 48 horas à temperatura ambiente;
- Após o tempo de agitação, a suspensão foi centrifugada e o sobrenadante descartado;
- O material resultante foi lavado por 5 vezes, com centrifugações entre as lavagens com água destilada;
- O pellet da última lavagem foi colocado para secagem em dessecador até secura total;
- A umidade foi medida na balança de infravermelho;

3.2.6 – Análise da intercalação da bentonita purificada com cloreto de colina

A análise da intercalação da bentonita purificada foi feita por diversas técnicas. A EIV foi utilizada na tentativa de evidenciar alguma alteração em bandas características da argila e/ou cloreto de colina. A DRX foi utilizada no intuito de evidenciar um aumento do espaçamento entre as lamelas da bentonita, comparando-se com o tamanho molecular da colina. A ATG foi utilizada para calcular a quantidade de massa orgânica perdida em aquecimento da bentonita intercalada até determinada temperatura e a ACV foi utilizada para evidenciar possível interação da colina com a bentonita.

3.2.7 –Preparo dos Empastamentos de Clorpropamida com bentonita purificada e bentonita intercalada

Os estudos da interação Clorpropamida-bentonita foram feitos de modo semelhante ao PVP K-30 e PEG 6000, entretanto as relações p/p foram reduzidas segundo os objetivos primordiais do trabalho. Foram feitos empastamento com água e solução hidroalcoólica 20/80 v/v como líquidos de empastamento. O protocolo utilizado foi o seguinte:

- Pesou em balança analítica quantidade suficiente de cada matéria prima para perfazer as proporções de 1:2; 1:1; 1:0,5; 1:0,25 e 1:0,1 p/p fármaco:incrementador (Tabela 3);
- Misturaram-se os pós em gral de vidro com ajuda de pistilo de vidro com a técnica da progressão geométrica;
- Adicionou-se quantidade suficiente de água ou solução hidroalcoólica 80% v/v como líquido de empastamento aos poucos até se formar uma pasta consistente, sob vigorosa agitação manual;
- Após 5 minutos de agitação o material foi transferido para um bécher e seco em dessecador sob vácuo até completa retirada de água, verificada na balança de umidade por infravermelho;
- O pó resultante foi pulverizado, calibrado em tamis de malha 100 mesh e guardado em dessecador sob vácuo para posterior análise.

3.2.8 – Preparo dos Granulados de Clorpropamida com bentonita purificada e bentonita intercalada

Os granulados foram preparados de forma idêntica aos preparados com o PVP K-30 e PEG 6000. Utilizaram-se também água e solução hidroalcoólica 20/80 v/v como líquidos de granulação. O protocolo de preparo foi o seguinte:

- Pesou em balança analítica quantidade suficiente de cada matéria prima para perfazer as proporções de 1:2; 1:1; 1:0,5; 1:0,25 e 1:0,1 p/p fármaco:incrementador (Tabela 3);
- Misturaram-se os pós em gral de vidro com ajuda de pistilo de vidro através de progressão geométrica;
- Adicionou-se, sob gotejamento e mistura constante a água ou solução hidroalcoólica 80% v/v até o ponto de granulação;
- O pó molhado foi passado em um tamis de malha 20 mesh;
- O granulado então formado foi seco em dessecador sob vácuo até completa secagem, verificado na balança de umidade por infravermelho;
- Os granulados assim feitos foram guardados em dessecador sob vácuo para posterior análise.

3.2.9 – Preparo da misturas físicas de Clorpropamida com bentonita purificada e bentonita intercalada

Foram preparadas misturas físicas nas proporções de Clorpropamida : incrementadores descritas nos itens 3.2.7 e 3.2.8 e com quantidades em pó semelhante as apresentadas na tabela 3 sendo armazenadas da mesma maneira que os empastamentos e granulados.

Tabela 3 - Proporções entre Clorpropamida e bentonita purificada /bentonita intercalada no preparo dos sistemas de interação fármaco:incrementador de dissolução. O TOTAL significa quantidade de pó preparado de cada sistema.

p/p	EMPASTAMENTOS AQUOSO E ALCOÓLICO		
	Clorpropamida	Bentonita /Bentonita intercalada	TOTAL
1:2	250 mg	500 mg	4 g
1:1	250 mg	250 mg	3 g
1:0,5	250 mg	125 mg	2 g
1:0,25	250 mg	62,5 mg	2 g
1:0,1	250 mg	25mg	2 g
	GRANULADOS AQUOSO E ALCOÓLICO		
	Clorpropamida	Bentonita /Bentonita intercalada	TOTAL
1;2	250 mg	500 mg	4 g
1:1	250 mg	250 mg	3 g
1;0,5	250 mg	125 mg	2 g
1:0,25	250 mg	62,5 mg	2 g
1:0,1	250 mg	25mg	2 g

3.2.10 – Análise por ACV de todos os sistemas de interação preparados

Todos os empastamentos, granulados, dispersões sólidas e misturas físicas foram analisados por ACV. Os parâmetros de análise foram:

- Aparelhagem com “intracooler” em ambiente inerte (fluxo de N₂ de 20 ml/min);
- Recipiente de análise (“panelinha”) de alumínio;
- Aumento linear de temperatura de 0 a 200 °C;
- Taxa de aquecimento de 10°C/min;

3.2.11- Estudo de Dissolução dos empastamentos, granulados, dispersões sólidas e misturas físicas de Clorpropamida

Os estudos de dissolução foram realizados segundo o capítulo da USP referente a comprimidos de Clorpropamida (USP XXVI, 2003d). O aparato utilizado foi o de número 2 descrito na mesma farmacopéia e os parâmetros de análise foram os seguintes:

- Meio de dissolução: água destilada;
- Volume da cuba de dissolução: 900 ml;
- Temperatura: $37 \pm 0,5$ °C;
- Velocidade: 50 rpm;
- Tempo de dissolução: 1 hora;
- Análise por UV em λ de 230 nm;
- Solução de leitura: HCl 0,1 N.
- Quantidade Q de fármaco liberado: $Q \geq 75\%$

As amostras em pó (com exceção dos granulados que não foram pulverizados) foram adequadamente pesadas de modo que em cada cuba houvesse 250 mg de Clorpropamida. Após 1 hora de experimento alíquota de cada cuba ($n = 3$) foi retirada, filtrada em filtro 0,45 μ m e do filtrado foi feita uma diluição de 1:100 em HCl 0,1N. As amostras foram degaseficadas em ultra-som e medida absorvância em espectrofotômetro em λ de 230 nm. O branco do aparelho foi a solução de HCl 0,1 N preparado no mesmo dia.

O percentual liberado foi calculado a partir da interpolação da média dos valores de absorvância em equação da reta feita a partir da construção de uma reta padrão de Clorpropamida com a mesma matéria prima utilizada no preparo dos sistemas (Figura 8).

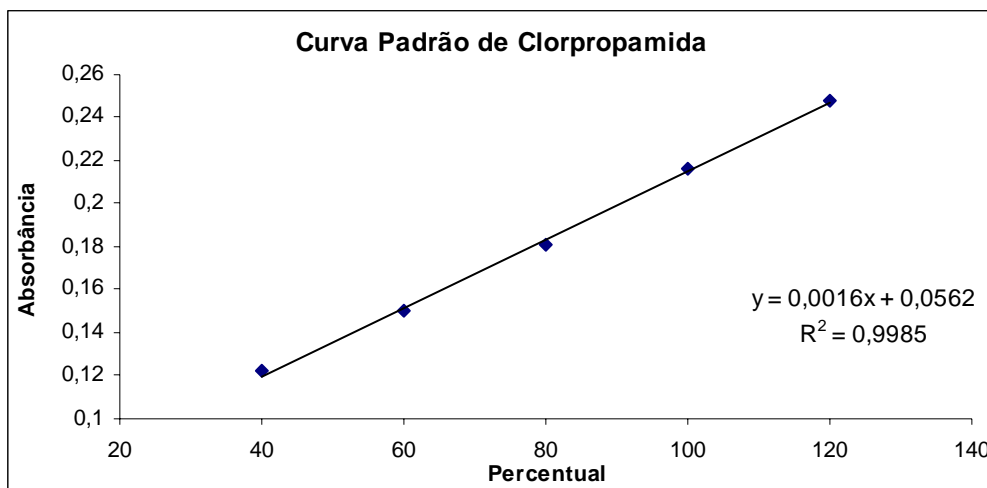


Figura 8 – Curva padrão de Clorpropamida utilizada para cálculo do percentual liberado nos estudos de dissolução.

A reta padrão foi construída a partir da concentração hipotética de liberação de 100% de Clorpropamida (250 mg/ 900ml), sendo sido feitos 5 soluções padrões com concentrações de 333 μ g/ml (120%); 270 μ g/ml (100%); 200 μ g/ml (80%); 150 μ g/ml (60%) e 100 μ g/ml (40%). As soluções padrão foram preparadas a partir de solução mãe em HCl 0,1 N em triplicatas cada uma.

3.2.12 –Preparo dos comprimidos de Clorpropamida

A segunda etapa do trabalho constituiu no preparo de comprimidos por via úmida com o fármaco modelo a partir dos resultados encontrados com os sistemas de interação fármaco- incrementadores. Na tabela 4 é mostrada a formulação básica de todos os comprimidos de Clorpropamida preparados por via úmida. A partir desta formulação são variadas as quantidades dos excipientes da fase interna para se chegar a relação fármaco:incrementador desejada. O desenho das formulações foi feito de modo que os comprimidos ficassem com peso de aproximadamente 530 mg, sendo que a fase interna sempre ficasse com 500mg, onde 250mg são de princípio ativo igualando assim a quantidade terapêutica da Clorpropamida nos comprimidos comerciais. Foram utilizadas soluções aquosa e hidroalcoólica 80%(ambas com 1% p/v de PVP K-30) como líquidos de granulação. Todas as formulações com as relações Clorpropamida: bentonita/ bentonita intercalada e os respectivos líquidos de granulação são mostrados na tabela 5. Foram

preparados para comparação comprimidos por compressão direta do fármaco: incrementador. No total foram preparadas 24 formulações de comprimidos de Clorpropamida por via úmida e 5 formulações por compressão direta. Na figura 9 pode-se observar esquematicamente as etapas farmacotécnicas envolvidas no preparo dos comprimidos por via úmida e compressão direta.

Tabela 4 – Formulação básica dos comprimidos de Clorpropamida preparados por via úmida.

EXCIPIENTE	FASE	FUNÇÃO	QUANTIDADE
Clorpropamida	Interna	Princípio ativo	250mg
Lactose	Interna	Diluyente	qs
Bentonita ou bentonita intercalada	Interna	Incrementador / ligante	qs
Croscarmelose sódica	Externa	Desintegrante	3% p/p da fase interna
Dióxido de silício	Externa	Promotor de fluxo	0,5% p/p da fase interna
Estearato de magnésio	Externa	Antiaderente	0,5% p/p da fase interna

Ao todo foram preparados quantidade suficiente de comprimidos (n = 25) para os testes de friabilidade, dureza, dissolução , ACV e estabilidade para cada formulação. O modo de preparo dos comprimidos por via úmida foi o seguinte:

FASE INTERNA: O princípio ativo e outros excipientes foram tamisados em tamis de malha 100 mesh antes da mistura;

- Os excipientes foram então misturados por progressão geométrica em gral de vidro com ajuda de pistilo;
- O líquido de granulação foi adicionado manualmente gota a gota na mistura de pós, sendo continuamente misturada com o pistilo até o ponto de granulação;
- A massa foi então granulada em tamis de malha 12 mesh;
- O granulado foi seco por tempo necessário em estufa a 55 °C;
- A umidade foi verificada; o tempo de secagem foi o necessário para que a umidade do granulado ficasse na faixa de 0,5-1,5% (cerca de 30 minutos);
- Ao atingir umidade adequada, o granulado foi retirado da estufa e calibrado em tamis malha 14 mesh;

- O granulado calibrado foi pesado e o peso, anotado.

FASE EXTERNA: a partir do peso do granulado calibrado foram feitos os cálculos das quantidades dos excipientes a serem pesados;

- Os excipientes foram tamisados em tamis malha 100 mesh, pesados e adicionados ao granulado calibrado na seguinte ordem: Croscarmelose sódica, dióxido de silício e estearato de magnésio;
- Sucedeu-se uma mistura final;
- Pesou-se em balança a quantidade suficiente para preparo de 1 comprimido e então prensado em prensa sob pressão variável conforme a formulação para produzir comprimidos com dureza adequada.

Tabela 5- Formulações de Clorpropamida preparadas.

MÉTODO DE PREPARO	FORMULAÇÕES	
GRANULAÇÃO ÚMIDA com SOL. AQUOSA 1%PVP ou SOL HIDROALCOÓLICA 1% PVP	▪ Padrão	
	▪ Padrão com LSS 0,5 % na fase interna em pó	
	▪ Padrão com LSS 0,5% líquido na fase interna	
	▪ Padrão com LSS 0,5% na fase externa	
	Clorpropamida: bentonita p/p	
	Purificada	Intercalada
	▪ 1:1	▪ 1:1
	▪ 1:0,5	▪ 1;0,5
	▪ 1:0,25	▪ 1:0,25
	▪ 1:0,1	▪ 1:0,1
COMPRESSÃO DIRETA	▪ Padrão	
	Clorpropamida: bentonita p/p	
	Purificada	Intercalada
	▪ 1:0,5	▪ 1:0,5
	▪ 1:0,25	▪ 1:0,25

O modo de preparo dos comprimidos por compressão direta (tabelas 6 e 7) foi o seguinte:

- Todos os excipientes foram tamisados em tamis de malha 100 mesh;
- Todos os excipientes com exceção do estearato de magnésio forma misturados;
- O estearato de magnésio foi adicionado e nova mistura realizada;
- Foi pesada quantidade suficiente para 1 comprimido e comprimido em prensa em pressão variável a fim de produzir comprimidos com dureza próxima.

Tabela 6- Formulação básica dos comprimidos preparados por compressão direta com bentonita.

EXCIPIENTE	FUNÇÃO	QUANTIDADE
Clorpropamida	Princípio ativo	250mg
Lactose	Diluyente	qs
Bentonita ou bentonita intercalada	Incrementador / ligante	qs
Croscarmelose sódica	Desintegrante	3%
Dióxido de silício	Promotor de fluxo	0,5%
Estearato de magnésio	Antiaderente	0,5%

Tabela 7 – Formulação do comprimido padrão de Clorpropamida preparado por compressão direta.

EXCIPIENTE	FUNÇÃO	QUANTIDADE
Clorpropamida	Princípio ativo	250mg
Lactose	Diluyente	225 mg
Celulose microcristalina	Ligante para CD	25mg
Croscarmelose sódica	Desintegrante	15 mg
Dióxido de silício	Promotor de fluxo	2,5 mg
Estearato de magnésio	Antiaderente	2,5 mg

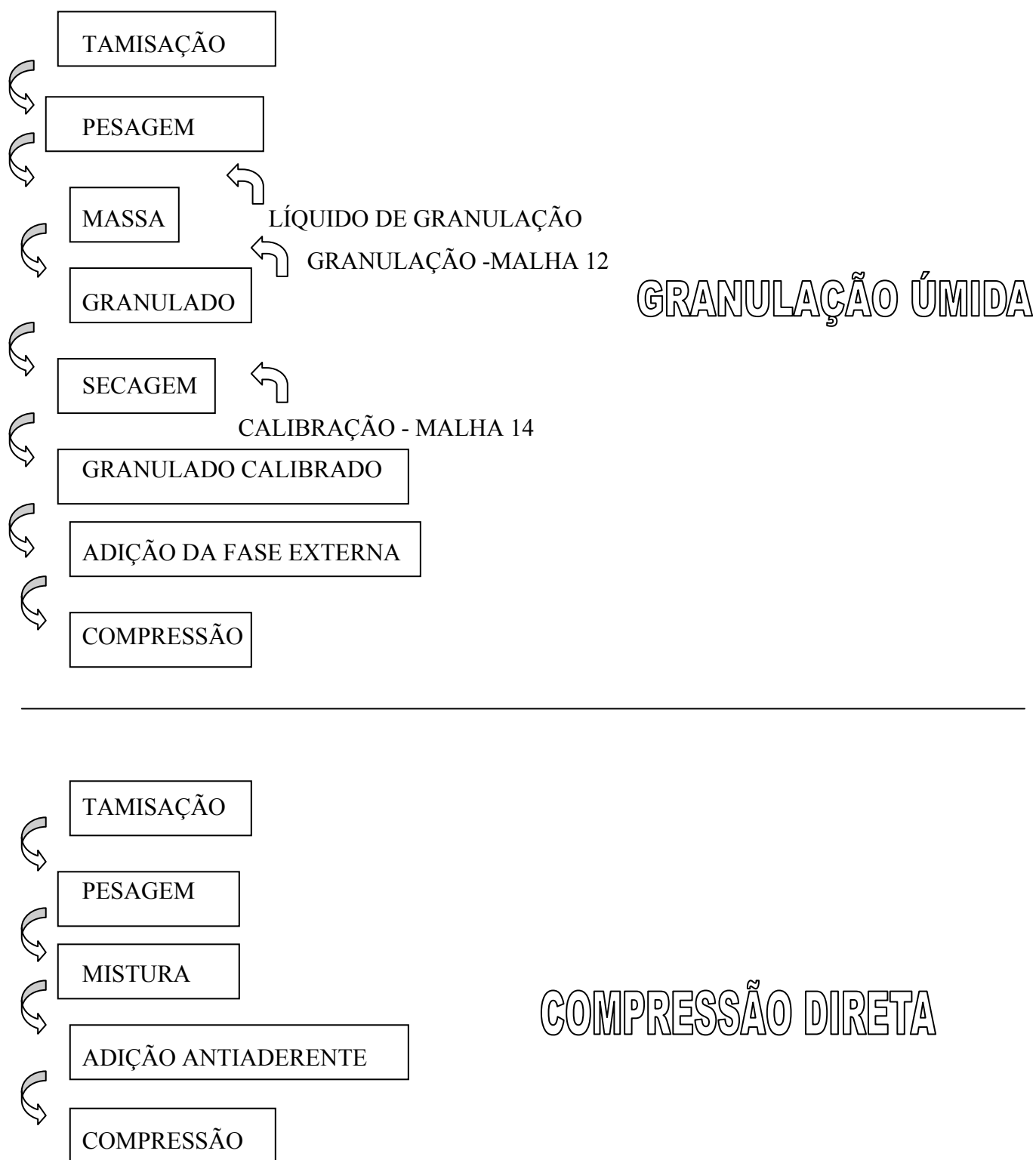


Figura 9 – Metodologia de preparo dos comprimidos de Clorpropamida por granulação úmida e compressão direta.

3.2.12.1 – Formulação Padrão de Clorpropamida

Foram preparados comprimidos utilizando os dois líquidos de granulação já citados com a formulação descrita abaixo:

FASE INTERNA

Clorpropamida ----- 250 mg

Lactose ----- 250 mg

FASE EXTERNA – tabela 19

3.2.12.2 – Formulações com LSS 0,5%

Nestas formulações foi adicionado LSS nas fases interna e externa dos comprimidos.

LSS na FASE INTERNA (em pó ou dissolvido no líquido de granulação):

Clorpropamida----- 250 mg

LSS -----0,5% p/p

LACTOSE -----qs 500mg

LSS na FASE EXTERNA

LSS 0,5% do peso da fase interna

3.2.12.3 – Formulações com bentonita / bentonita intercalada

Nestas formulações foram variadas as quantidades de lactose e incrementadores a fim de manter as proporções entre a Clorpropamida : incrementador.

FASE INTERNA

Clorpropamida -----250 mg

Bentonita / bentonita intercalada ----- qs para diversas relações p/p

Lactose -----qs 500mg

FASE EXTERNA – tabela 4.

3.2.13 –Preparo dos comprimidos de Cetoconazol

Foram preparados comprimidos por via úmida e compressão direta de Cetoconazol utilizando-se os mesmos excipientes, quantidades e metodologia de preparo já descritos para a Clorpropamida com exceção da quantidade de princípio ativo nos comprimidos que foi de 200 mg por comprimido (tabela 8) e formulações com bentonita/bentonita intercalada, cujas proporções feitas foram somente 1:0,5 p/p e 1:0,25 p/p. A quantidade de ativo nas formulações é a mesma dos comprimidos de Cetoconazol do mercado.

Tabela 8 – Formulação básica dos comprimidos de Cetoconazol.

EXCIPIENTE	FASE	FUNÇÃO	QUANTIDADE
Cetoconazol	Interna	Princípio ativo	200mg
Lactose	Interna	Diluyente	qs
Bentonita ou bentonita intercalada	Interna	Incrementador / ligante	qs
Croscarmelose sódica	Externa	Desintegrante	3% p/p da fase interna
Dióxido de silício	Externa	Promotor de fluxo	0,5% p/p da fase interna
Estearato de magnésio	Externa	Antiaderente	0,5% p/p da fase interna

3.2.14 – Estudo de Dureza e Friabilidade dos comprimidos de Clorpropamida e Cetoconazol

Os comprimidos foram avaliados quanto a resistência ao choque (friabilidade) e resistência mecânica (dureza) em aparelhagem adequada. Foram utilizados 10 comprimidos de cada formulação para o estudo de friabilidade e a mesma quantidade para obter-se os valores de dureza adequada. Para o teste de friabilidade os comprimidos são pesados e colocados no friabilômetro. Após o teste os comprimidos foram repesados e a

diferença dos pesos anotadas e mensuradas em percentual. O teste de dureza consiste em colocar os comprimidos recém prensados no durômetro e avaliar a dureza obtida.

Os valores ideais de friabilidade devem ser menores que 1,5%. Os valores de dureza ideais não devem ficar abaixo de 3 Kpa (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1998).

3.2.15 – Estudos de Dissolução dos comprimidos de Clorpropamida

O ensaio de dissolução dos comprimidos foi feito de modo semelhante ao descrito no item 3.2.11 com a diferença que neste ensaio a dissolução foi feita com os comprimidos íntegros e não de sistemas pulverizados.

3.2.16 – Estudos de Dissolução dos comprimidos de Cetoconazol

Os estudos de dissolução foram realizados em aparato número 2 descrito na USP. Como nesta farmacopéia não há metodologia descrita para dissolução de comprimidos de Cetoconazol e por isso foi utilizado neste trabalho metodologia desenvolvida recentemente (VIÇOSA, 2003). Os parâmetros utilizados são descritos abaixo:

- Meio de dissolução: Solução tampão acetato pH 4,5²
- Volume da cuba de dissolução: 900 ml;
- Temperatura: $37 \pm 0,5$ °C;
- Velocidade: 50 rpm;
- Tempo de dissolução: 1 hora;
- Análise por UV em λ de 230 nm;
- Solução de leitura: tampão acetato pH 4,5

As cubas foram cheias com o tampão adequado preparado no mesmo dia do ensaio. Os comprimidos foram colocados nas cubas quando a temperatura atingiu 37°C e depois de 1 hora de ensaio alíquota foi retirada de cada cuba ($n = 3$), filtrada com filtro 0,45 μ m e do filtrado foi feita uma diluição 1:10 em tampão pH 4,5 sendo medida a absorbância em UV. O percentual liberado foi calculado a partir da interpolação da média dos valores de

² Tampão acetato USP XXV: 2,99 gramas de acetato de sódio trihidratado em água purificada q.s 1000 ml. Ajuste de pH a $4,5 \pm 0,05$ com ácido acético 2N.

absorbância em equação da reta feita a partir da construção de uma curva padrão de Cetoconazol com a mesma matéria prima utilizada no preparo dos comprimidos(figura 10).

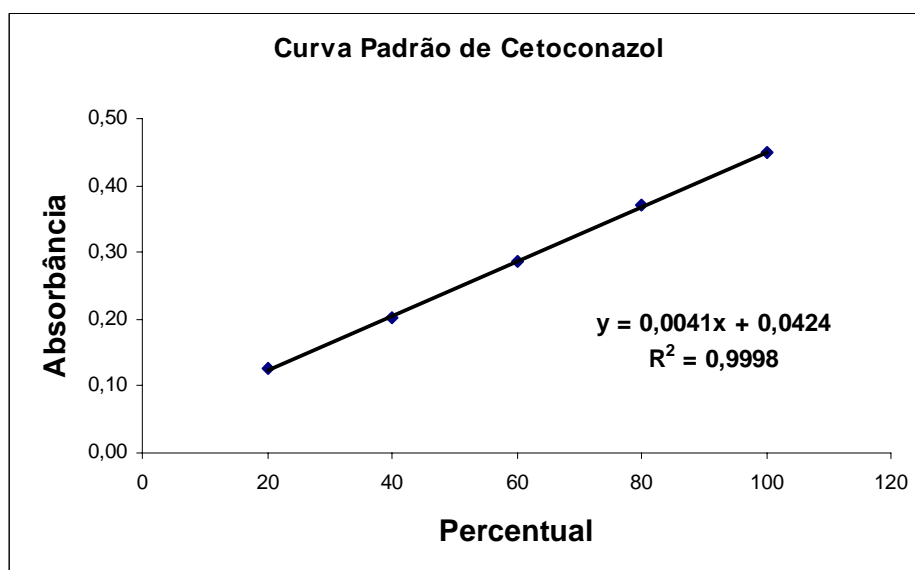


Figura 10 – Curva padrão de Cetoconazol utilizada para cálculo do percentual liberado nos estudos de dissolução.

A curva padrão foi construída a partir da concentração hipotética de liberação de 100% de Cetoconazol (200 mg/ 900ml), sendo sido feitos 5 soluções padrões com concentrações de 222 µg/ml (100%); 160 µg/ml (80%); 120 µg/ml (60%); 80 µg/ml (40%) e 40 µg/ml (20%) tendo sido preparadas em triplicata cada uma a partir de solução mãe diluída em tampão pH 4,5 com adição de 1% de metanol para solubilização do Cetoconazol em banho de ultra-som.

3.2.17 – Análise por ACV dos comprimidos de Clorpropamida e Cetoconazol

Algumas formulações (tabela 9) foram analisadas por ACV nas condições descritas no item 3.2.10 com exceção da faixa de temperatura que foi de 30-140 °C. As formulações de Cetoconazol mostradas na tabela 9 não puderam ser analisadas devido a problemas na análise como será discutido adiante.

Tabela 9 – Formulações de comprimidos de Clorpropamida e Cetoconazol submetidos a ACV.

FORMULAÇÕES ANALISADAS POR ACV	
Clorpropamida	Cetoconazol
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Formulação Padrão ▪ Clorpropamida: bentonita 1:1 p/p granulação aquosa ▪ Clorpropamida : bentonita 1:1 p/p granulação hidroalcoólica ▪ Clorpropamida: bentonita intercalada 1:1 p/p granulação aquosa ▪ Clorpropamida: bentonita intercalada 1:1 p/p granulação hidroalcoólica ▪ Formulação compressão direta padrão ▪ Formulação compressão direta com bentonita 1:0,5 p/p ▪ Formulação compressão direta com bentonita intercalada 1:0,5 p/p 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Formulação Padrão ▪ Cetoconazol: bentonita 1:0,5 p/p granulação aquosa ▪ Cetoconazol : bentonita 1:0,5 p/p granulação hidroalcoólica ▪ Cetoconazol: bentonita intercalada 1:0,5 p/p granulação aquosa ▪ Cetoconazol : bentonita intercalada 1:0,5 p/p granulação hidroalcoólica ▪ Formulação padrão compressão direta ▪ Formulação compressão direta com bentonita 1;0,5 p/p ▪ Formulação compressão direta com bentonita intercalada 1:0,5 p/p

3.2.18 – Teste de Estabilidade dos comprimidos de Clorpropamida e Cetoconazol

Comprimidos das formulações apresentadas na tabela 9 foram acondicionados em frascos de vidros com tampa de rosca de polietieno de alta densidade e estocados em estufa de estabilidade para formas farmacêuticas em condições de ensaio de estabilidade acelerada (50 ± 2 °C e $90 \pm 5\%$ UR) (BRASIL, 2002) por 60 dias. Após este tempo de estudo uma análise prévia de possível interação fármaco: bentonita / bentonita intercalada foi acompanhada por ACV.

3.2.19 – Análise por ACV dos comprimidos de Clorpropamida e Cetoconazol provenientes do teste de estabilidade

Os comprimidos das formulações mostradas na tabela 9 referentes a Clorpropamida foram analisados por ACV nas mesmas condições do item 3.2.17.

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 – CLORPROPAMIDA – ACV E PARÂMETROS DE DISSOLUÇÃO

A Clorpropamida, fármaco de classe II da classificação Biofarmacêutica, foi escolhida como fármaco modelo para avaliação dos incrementadores de dissolução utilizando em todo o estudo o meio e parâmetros padronizados por compêndio oficial, a USP. Nesta farmacopéia o teste de dissolução se enquadra no descrito no item 3.2.11 sendo que a quantidade Q mínima liberada após 1 hora de teste deve ser $\geq 75\%$ (USP XXVI, 2003d). Portanto este é o parâmetro fundamental de trabalho. Na figura 11 é mostrado o termograma da matéria-prima Clorpropamida utilizada durante todo o trabalho mostrando o seu ponto de fusão e seus 2 polimorfos (BRITISH PHARMACOPEIA, 1998).

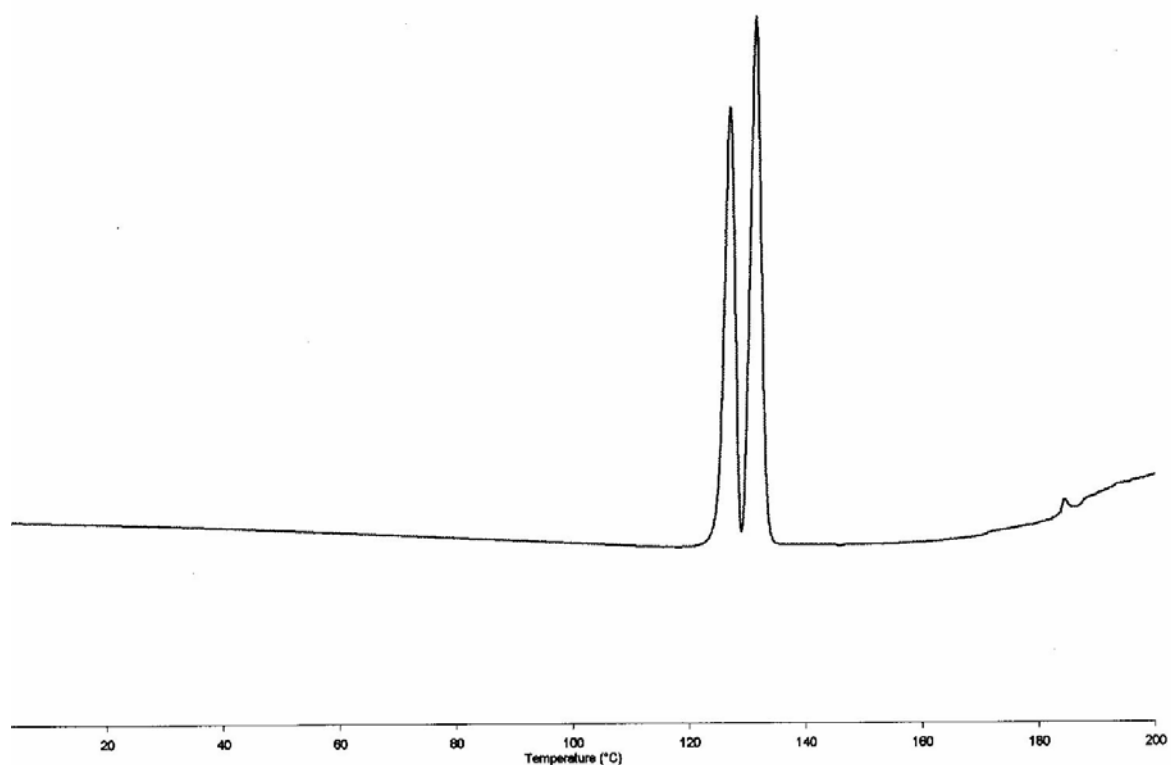


Figura 11 – ACV da Clorpropamida. Endoterma para cima.

No termograma é possível ver os dois polimorfos da Clorpropamida, com pontos de fusão em 127 e 129 °C. Após 200°C a linha de base sobe com possível degradação do fármaco. Como temperaturas desta magnitude não são atingidas durante a fabricação e estocagem da matéria prima ou produto acabado durante o seu tempo de prateleira nenhuma atenção em especial foi dada a este fato.

Nas figuras 12 e 13 são mostrados os termogramas do PVP K-30 e PEG 6000 respectivamente. Evidencia-se o ponto de fusão do PEG 6000 em 58 °C. O termograma do PVP K-30 mostrado na figura 13 corresponde a 2ª corrida até 200 °C. Na 1ª corrida observou-se endoterma larga em torno de 100 °C devido a grande quantidade de água presente na amostra.

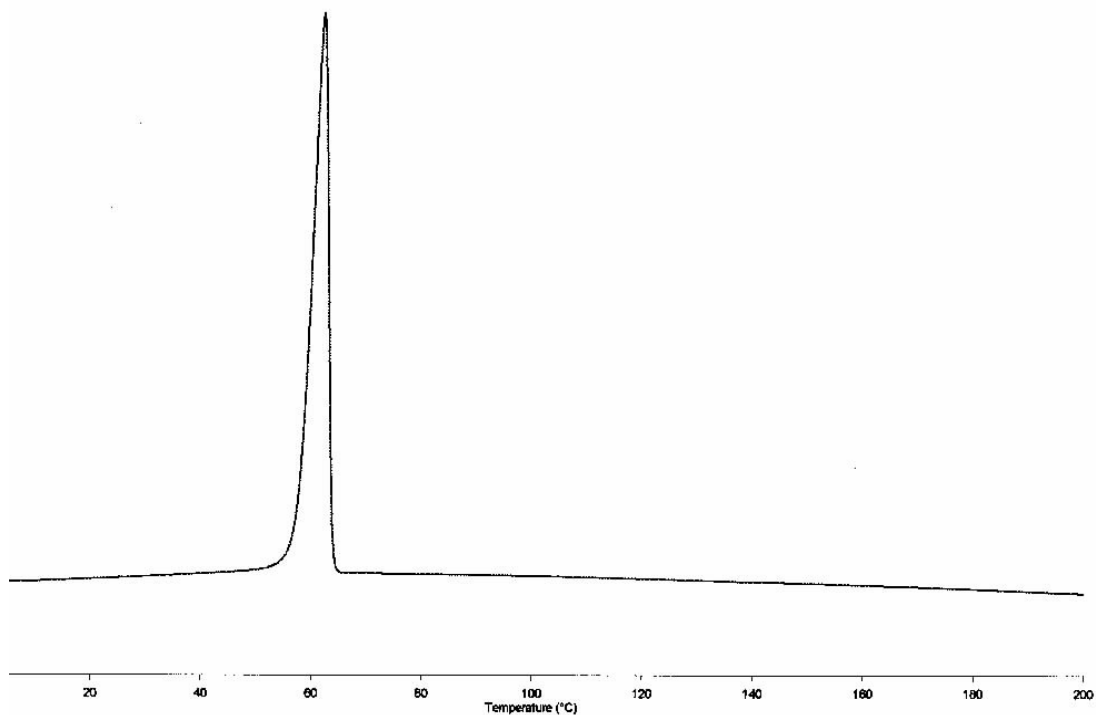


Figura 12 – ACV do PEG 6000 evidenciando a endoterma (para cima) referente ao ponto de fusão do polímero.

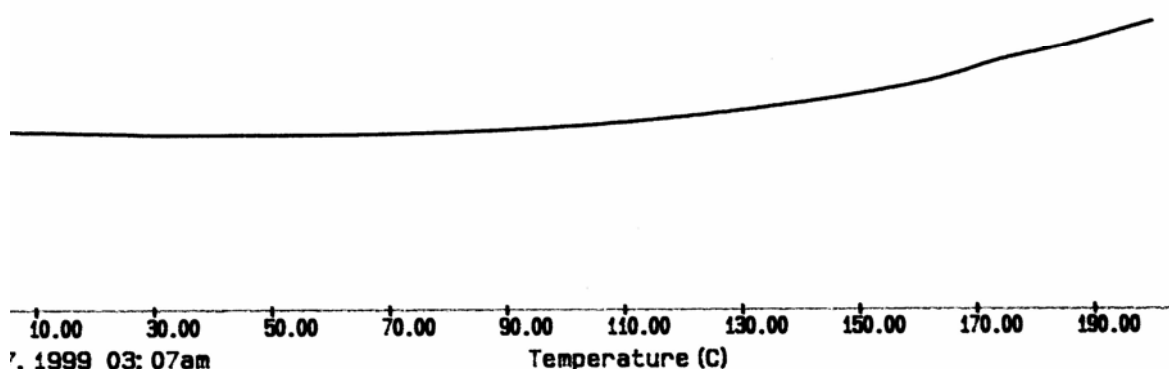


Figura 13 –ACV do PVP K-30. Endoterma para cima.

4.2 – SISTEMAS DE INTERAÇÃO CLORPROPAMIDA E POLÍMEROS HIDROSSOLUVEIS

4.2.1 –Dispersões sólidas

As dispersões sólidas pulverizadas provenientes de Clorpropamida e PVP K-30 e PEG 6000 foram estudadas quanto a possibilidade da quebra de cristalinidade da Clorpropamida devido a interações fracas entre os polímeros e o fármaco. Estas interações poderiam ser ligações de hidrogênio ou ligações mais fracas como Van der Waals. O objetivo principal desta fase do trabalho foi avaliar a possibilidade da utilização desses polímeros em quantidades pequenas na formulação considerando-se os fatores farmacotécnicos pertinentes. Concentrações grandes de PEG ou PVP inviabilizam o preparo de comprimidos por via úmida devido a problemas no preparo do granulado; a captação de muita água pelos polímeros torna o sistema de difícil mistura e granulação. O

granulado seco apresenta dureza excessiva tornando-se de difícil calibração e gerando grande quantidade de pó quando é possível a calibração, o que acarreta problemas de laminação dos comprimidos posteriormente preparados.

Na tabela 10 são mostrados os percentuais de liberação de fármaco nas dispersões sólidas preparadas e analisadas em teste de dissolução segundo o item 3.2.11.

Tabela 10 – Percentuais de Clorpropamida liberados no teste de dissolução nos sistemas de dispersões sólidas com polímeros hidrossolúveis.

	DISPERSÕES SÓLIDAS	MISTURAS FÍSICAS
PVP K 30		
1:2 p/p	66,42%	77,53%
1:1 p/p	63,87%	77,10%
1:0,5 p/p	58,64%	68,64%
PEG 6000		
1:2 p/p	79,25%	61,31%
1:1 p/p	54,15%	55,10%
1:0,5 p/p	49,53%	51,53%

Os resultados acima apontam que em relação viável para possível uso em preparo de comprimidos (1:0,5 p/p), tanto o PVP K-30 como o PEG 6000 não foram eficazes em aumentar a dissolução da Clorpropamida visto que as misturas físicas obtiveram percentual de liberação maiores que as dispersões sólidas com todas as relações com o PVP K-30 e nas relações 1:1 e 1:0,5 p/p com o PEG 6000.

Nas figuras 14 e 15 são mostrados os termogramas da dispersão sólida de PVP K-30 e PEG 6000 1:1 p/p e misturas físicas correspondentes.

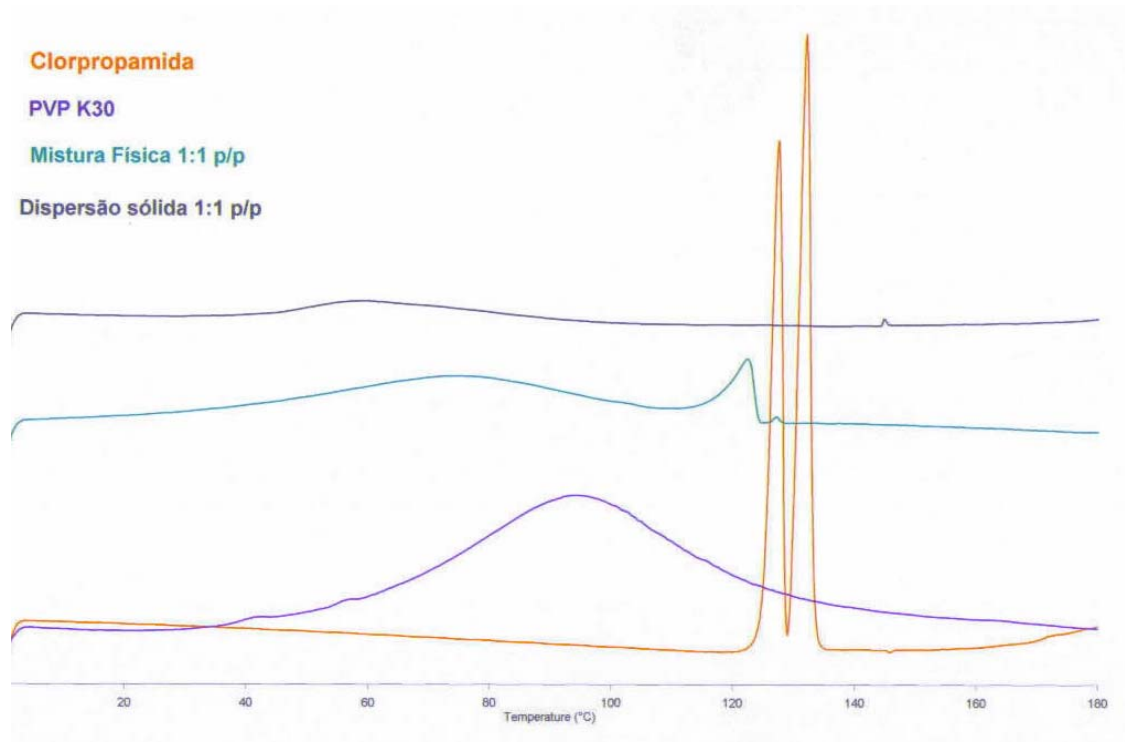


Figura 14 –ACV da dispersão sólida 1:1 p/p de Clorpropamida : PVP K-30. Endoterma para cima

Pode-se observar que a endoterma correspondente ao ponto de fusão da Clorpropamida não está presente no termograma da dispersão sólida, evidenciando interação entre o fármaco e o polímero e quebra de cristalinidade. Na mistura física a endoterma está presente, mas com evidencia de transformação polimórfica, mostrando talvez a interação entre um dos polimorfos da Clorpropamida com o PVP K-30. A endoterma do ponto de fusão da Clorpropamida está menor na mistura física provavelmente pela interação do fármaco e incrementador na mistura física devido a presença de água no PVP K-30 utilizado. Ainda, descolamento no ponto de fusão dos polimorfos na mistura física indica que ocorre interação entre a Clorpropamida e o PVP K-30 na mistura física, o que pode explicar os valores encontrados na dissolução (PARADKAR et al, 2004).

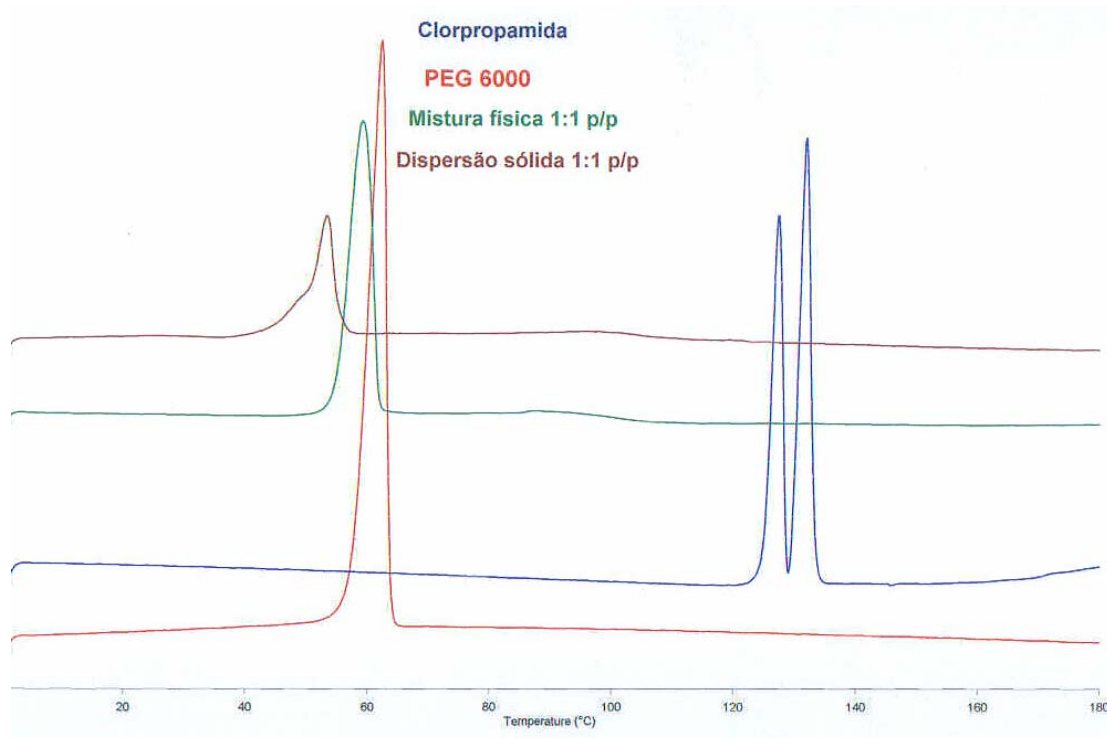


Figura 15 – ACV da dispersão sólida 1:1 p/p de Clorpropamida : PEG 6000 e a mistura física correspondente. Endoterma para cima

No caso do PEG 6000, em ambos os termogramas não aparecem o ponto de fusão da Clorpropamida. Isto se deve à interação do fármaco com o PEG 6000 durante o processo de aquecimento da amostra no ACV, visto que a mistura física apresenta comportamento igual a dispersão sólida, uma vez que sendo o ponto de fusão do PEG 6000 em torno de 58-60°C, a fusão do mesmo durante a análise de ACV simula o processo de formação de dispersão sólida pelo método da fusão. Entretanto ocorre um deslocamento para a esquerda da endoterma de fusão do PEG 6000 o que indica interação maior na dispersão sólida preparada do que na mistura física (ABDUL-FATTAH e BHARGAVA, 2002). É possível portanto evidenciar a formação da dispersão sólida com os dois polímeros estudados em quantidades que tornaria o processo de preparo de comprimidos por via úmida viável, mas não se evidenciou nenhuma melhora no perfil de dissolução do fármaco. Tais resultados indicam a dificuldade de se utilizar o PVP e PEG como incrementadores de dissolução em processos industriais usuais.

4.2.2 – Empastamentos e granulação aquosa

Com os polímeros hidrossolúveis foram preparados empastamentos com solução hidroalcoólica e água como líquido para molhagem dos sistemas segundo descrito no item 3.2.2. Buscando simular em menor escala o que aconteceria no processo de granulação por via úmida e devido a tendência industrial de destituir solventes orgânicos dos processos de fabricação de comprimidos somente foram preparados granulados aquosos (item 3.2.3). Nestes sistemas o grau de interação entre polímero e fármaco é variável, sendo teoricamente maior nos empastamentos. Na tabela 11 são mostrados os resultados do teste de dissolução destes sistemas.

Tabela 11 – Percentuais de Clorpropamida liberados no teste de dissolução dos sistemas de empastamentos e granulados com polímeros hidrossolúveis.

	EMPASTAMENTOS		GRANULADO	MISTURA FÍSICA
	Hidroalcoólico	Aquoso	Aquoso	
PVP K-30				
1:2 p/p	79,98%	81,20%	> 100%	77,53%
1:1 p/p	45,75%	59,86%	95,0%	77,10%
1:0,5 p/p	49,10%	51,76%	90,05%	68,64%
PEG 6000				
1:2 p/p	62,64%	94,42%	89,75%	61,31%
1:1 p/p	49,53%	75,09%	79,73%	55,10%
1:0,5 p/p	48,20%	45,08%	42,86%	51,53%

Os resultados devem ser agrupados em termos do comportamento individual de cada polímero. Com o PVP K-30 o granulado aquoso se mostrou eficaz no aumento da dissolução da Clorpropamida em relação ao empastamento embora teoricamente o grau de interação com o fármaco seja menor, pois menos líquido para molhar a mistura é utilizado durante o preparo deste sistema de interação em relação ao empastamento. Nos empastamentos não houve diferença significativa entre os preparados com solução hidroalcoólica e com água entre si e os valores estão muito próximos, se não abaixo, até

em relação aos valores das misturas físicas. Os resultados mostram que para um aumento de dissolução são necessárias proporções altas de polímeros e que os percentuais de liberação no caso dos empastamentos só foram maiores com relação de no mínimo 1:1 p/p. Como o processo de granulação aquosa com quantidades menores de PVP já estão descritas na literatura (WALKING,1994) este resultado já era esperado e portanto não agrega valor algum ao trabalho. Assim nenhuma formulação de comprimidos foi preparada.

Os resultados com os empastamentos e granulados aquosos mostram ainda que embora a utilização de solução hidroalcoólica no preparo dos empastamentos teoricamente dissolveria a Clorpropamida em grau maior, os valores na dissolução foram sempre menores que com os sistemas que utilizam água. Isto comprova que a maior dissolução dos polímeros hidrossolúveis no meio de dissolução influenciam no processo de dissolução do fármaco ainda porque as misturas físicas obtiveram resultados bem parecidos com os sistemas, sejam eles empastamentos ou granulados (com exceção do granulado aquoso). Esta sutileza comprova que a utilização de solventes orgânicos em tecnologia farmacêutica em diversos casos não apresenta vantagens.

Os resultados encontrados podem ser explicados na própria dinâmica do preparo dos sistemas e na capacidade de dispersão destes pós na cuba de dissolução. Os empastamentos preparados segundo o item 3.2.3 provavelmente apresentaram densidade excessiva o que pode dificultar a desintegração durante o teste de dissolução pois há acúmulo de pó no fundo da cuba de dissolução, fato que não é compensado pelo efeito de incrementar a dissolução das dispersões sólidas, visto os resultados baixos destes sistemas. Com os grânulos a dispersão na cuba é bem melhor; além disso, a própria porosidade das partículas provenientes do granulado facilitaria a maior mobilidade no meio de dissolução, aumentando assim a eficácia da desintegração na cuba de dissolução.

Com o PEG 6000 uma certa regularidade foi demonstrada com os diversos sistemas de interação. Os empastamentos e granulados aquosos mostraram melhores resultados em relação ao empastamento hidroalcoólico, mostrando a superioridade da água no preparo dos sistemas. Isto vem reforçar que a utilização de solventes orgânicos industrialmente na fabricação de comprimidos deve-se restringir a granulação de fármacos instáveis ou na solubilização de excipientes formadores de revestimentos para comprimidos por exemplo. Mais uma vez foi demonstrado que as relações mais eficientes de massa são de 1:2 p/p com o PEG 6000. Em vista dos resultados encontrados com a relação 1:0,5 p/p com PEG 6000

não se justifica o preparo de comprimidos com este polímero como incrementador de dissolução. Na técnica de preparo dos empastamentos notou-se que aumentando-se a quantidade de polímero o preparado apresentava resistência a agitação manual o que outro ponto negativo ao seu escalonamento industrial.

Os estudos de ACV destes sistemas são mostrados nas figuras 16 a 18.

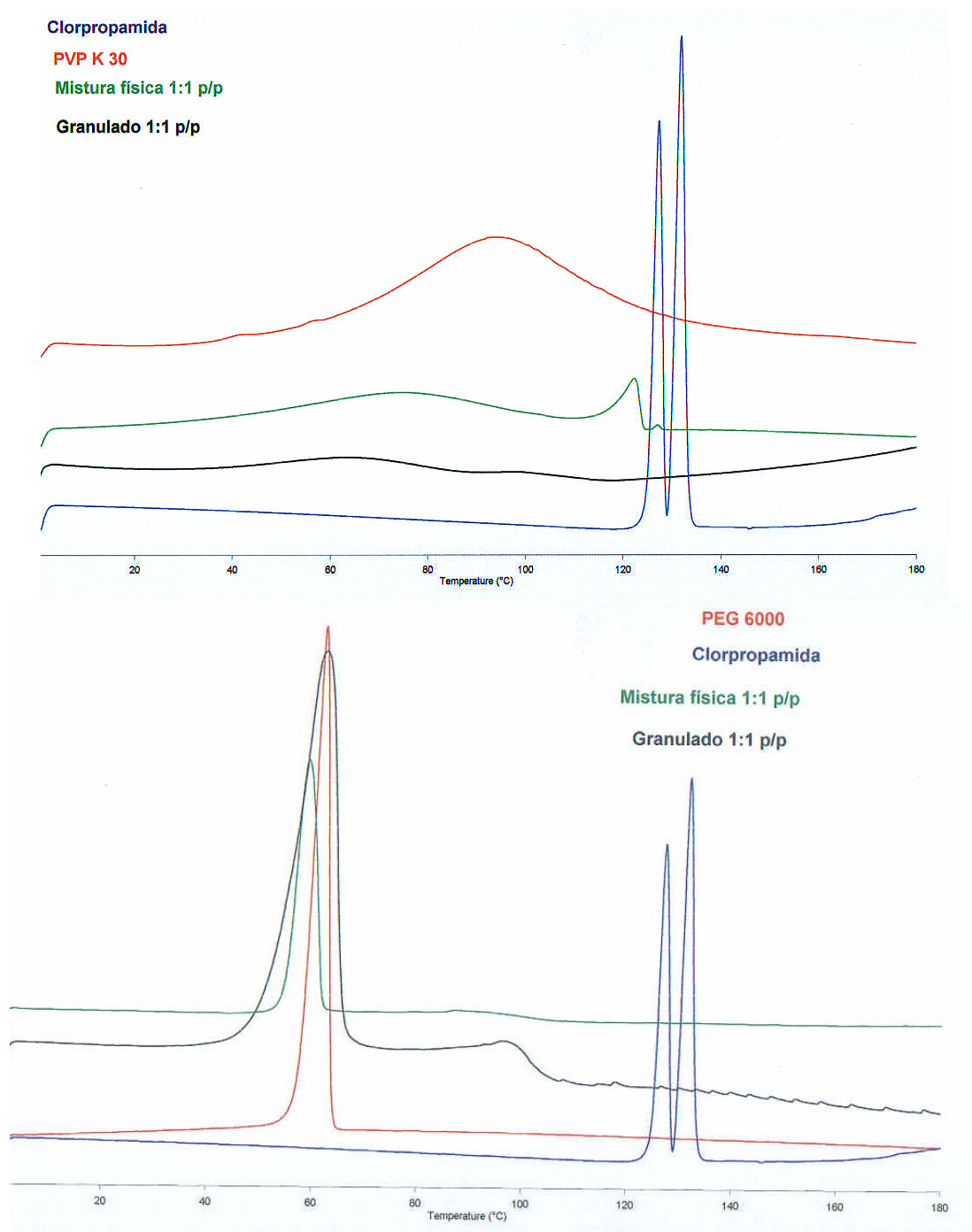


Figura 16 – ACV dos granulados 1:1 p/p de Clorpropamida com PVP K-30 (primeiro) e PEG 6000 (segundo). Emdoterma para cima.

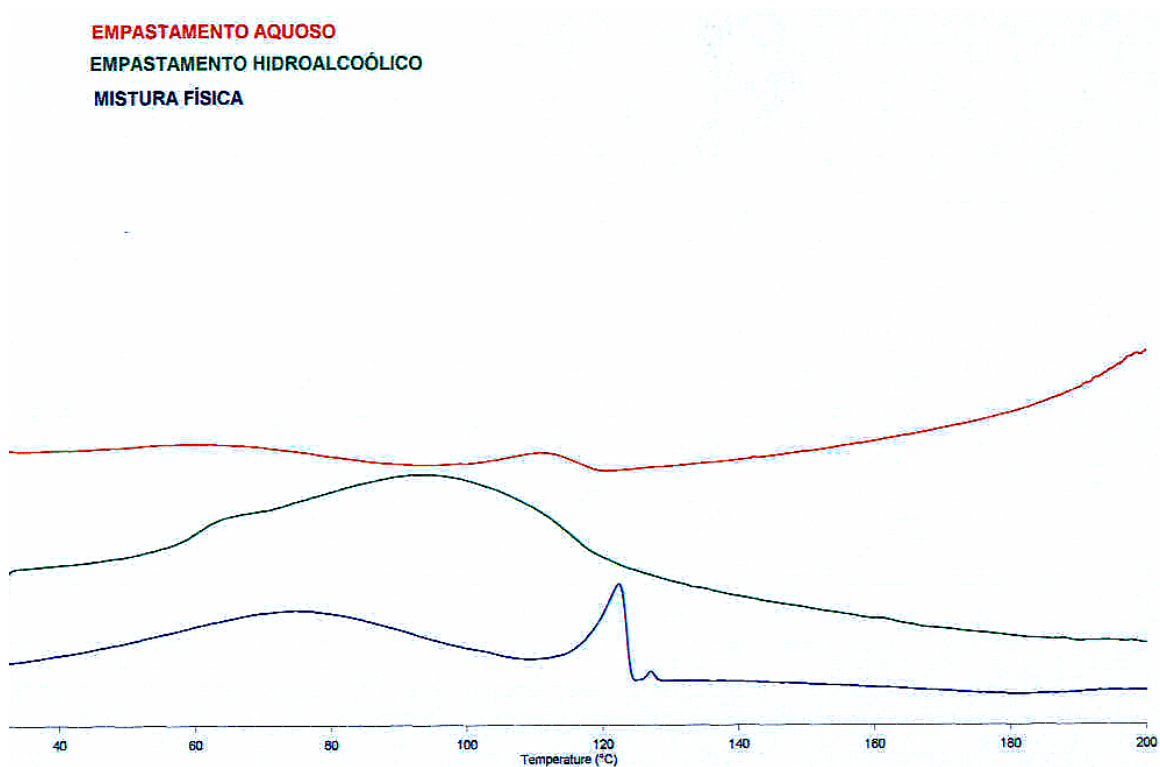


Figura 17- ACV dos empastamentos 1:2 p/p de Clorpropamida PVP K-30. Endoterma para cima.

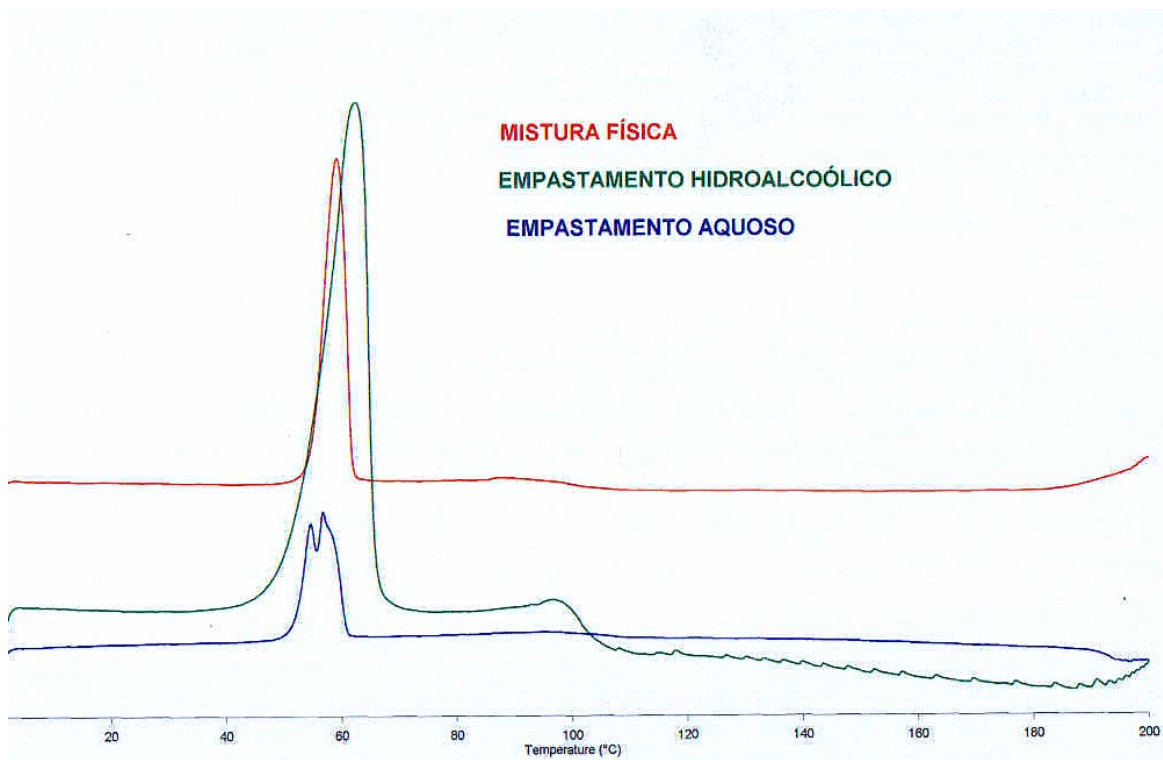


Figura 18 –ACV dos empastamentos 1:2 p/p de Clorpropamida PEG 6000. Endoterma para cima

O comportamento térmico das amostras foi semelhante ao das dispersões sólidas. No caso do PEG 6000 ocorreu possivelmente uma interação entre o fármaco e o polímero durante o aquecimento no ACV visto a fusão total do polímero que quebrou a cristalinidade da Clorpropamida de modo que o seu ponto de fusão está ausente nas amostras. Com o PVP K-30 em todos os sistemas ficou evidenciada a perda de cristalinidade da Clorpropamida uma que não há a endoterma de ponto de fusão. Entretanto como não ocorre a fusão do PVP K-30 durante a análise de ACV pode-se afirmar que a perda de cristalinidade observada se refere a interações químicas entre o fármaco e o polímero. Os resultados do ACV vêm a mostrar que o aumento da dissolução nos sistemas formados em relação as misturas físicas são devido a quebra de cristalinidade / interação fármaco:polímero hidrossolúvel.

4.3 – ESTUDOS DE INTERCALAÇÃO DA BENTONITA PURIFICADA COM CLORETO DE COLINA

A utilização de uma substância inorgânica insolúvel em água, a bentonita purificada, a intercalação desta com cloreto de colina, o preparo de empastamentos e granulados e por fim o desenvolvimento de formulações e preparo de comprimidos utilizando a bentonita purificada e intercalada são descritos deste ponto em diante como a alternativa tecnológica à utilização dos polímeros hidrossolúveis. O protocolo de intercalação da bentonita purificada com cloreto de colina foi descrito no item 3.2.5.

4.3.1 – Análise calorimétrica de varredura

Foram realizadas análises em ACV do cloreto de colina, da BS e da BSI, além da mistura física de cloreto de colina com BS. No termograma do cloreto de colina evidencia-se o seu ponto de fusão em torno de 68 °C como é mostrado na figura 19. Os termogramas mostrados na figura 20 são os correspondentes a mistura física entre a BS e o cloreto de colina, a BS, a BS (1º aquecimento, por isso a endoterma larga em torno de 100 °C) e do próprio cloreto de colina. O segundo aquecimento da bentonita purificada mostrou ausência de endotermas.

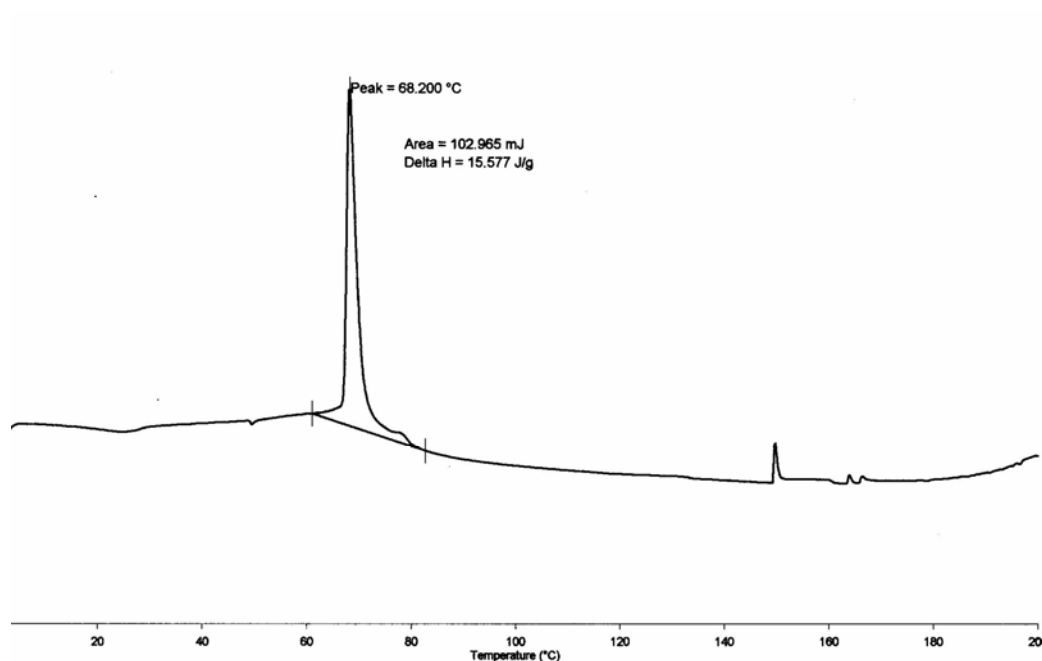


Figura 19 – ACV do Cloreto de colina. Endoterma para cima

Na análise do termograma misto (figura 20) não se evidenciou a presença da endoterma de fusão do cloreto de colina no termograma da BSI. No termograma da mistura física observou-se endoterma em temperatura correspondente ao ponto de fusão do cloreto de colina (figura 19) além de pequena exoterma a 50°C, também presente no termograma do cloreto de colina. Este resultado não foi conclusivo quanto a presença ou não de colina interlamelar. Estudos de EIV, DRX e ATG colaboraram para a análise da intercalação ou não da colina nas lamelas da BS, lembrando que a colina poderia ter sofrido adsorção na superfície da lamela também, entretanto os resultados de ACV não comprovaram isto, pois provavelmente apareceria no termograma correspondente evidência da presença da colina.

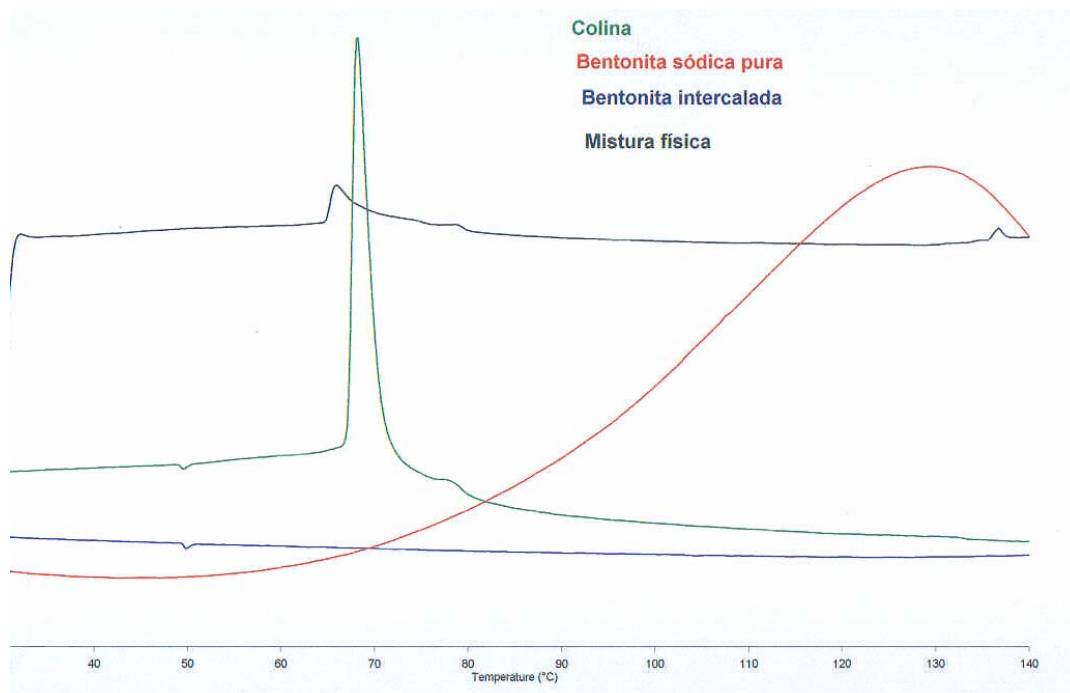


Figura 20 – ACV misto da bentonita intercalada. Endoterma para cima.

4.3.2 – Espectrometria no infravermelho

Nas figuras 21 a 23 são mostrados respectivamente os EIV da BS, cloreto de colina e BSI após 5 lavagens. O espectro da bentonita purificada (figura 21) pode ser facilmente interpretado: a banda forte e larga em 3446 cm^{-1} se deve a vibração de OH da estrutura e hidroxilas de água envolvidas em pontes de hidrogênio. A banda anterior fina em 3627 cm^{-1} se deve a vibração axial dos grupamentos OH estruturais (FARMER, 1974). A deformação das moléculas de água é responsável pela intensidade média da banda observada em 1636 cm^{-1} . As bandas que decorrem das vibrações das lamelas do silicato podem ser observadas entre $1100 - 450\text{ cm}^{-1}$ (FARMER, 1974). A banda de alta intensidade em 1049 cm^{-1} é devida ao estiramento Si-O-Si. A banda fraca em 800 cm^{-1} corresponde ao estiramento Si-O.

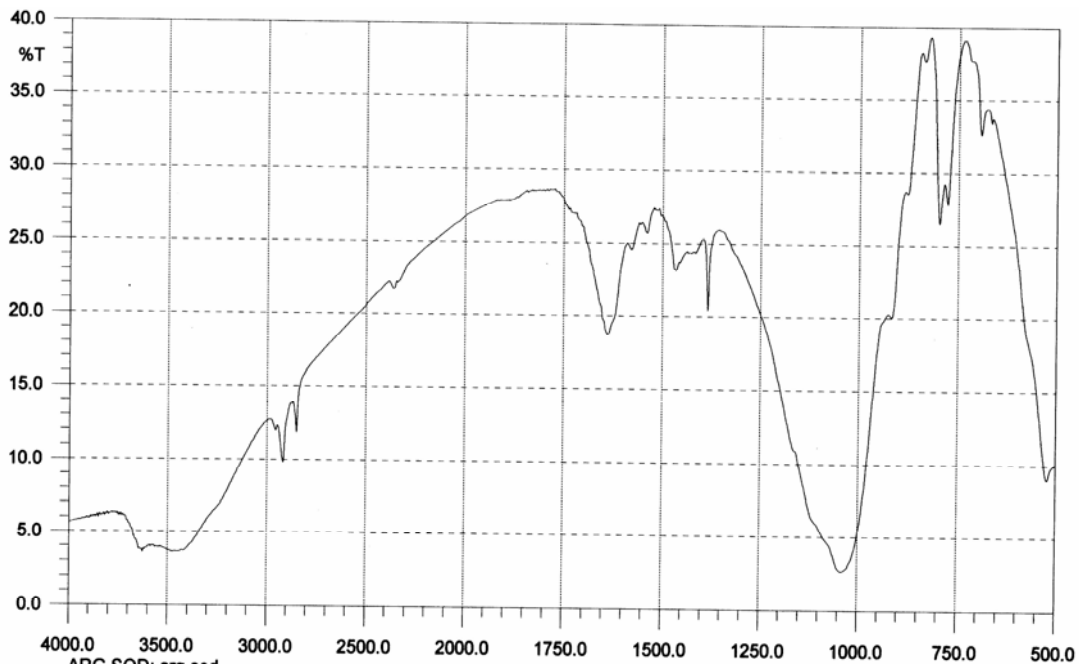


Figura 21 – EIV da bentonita purificada.

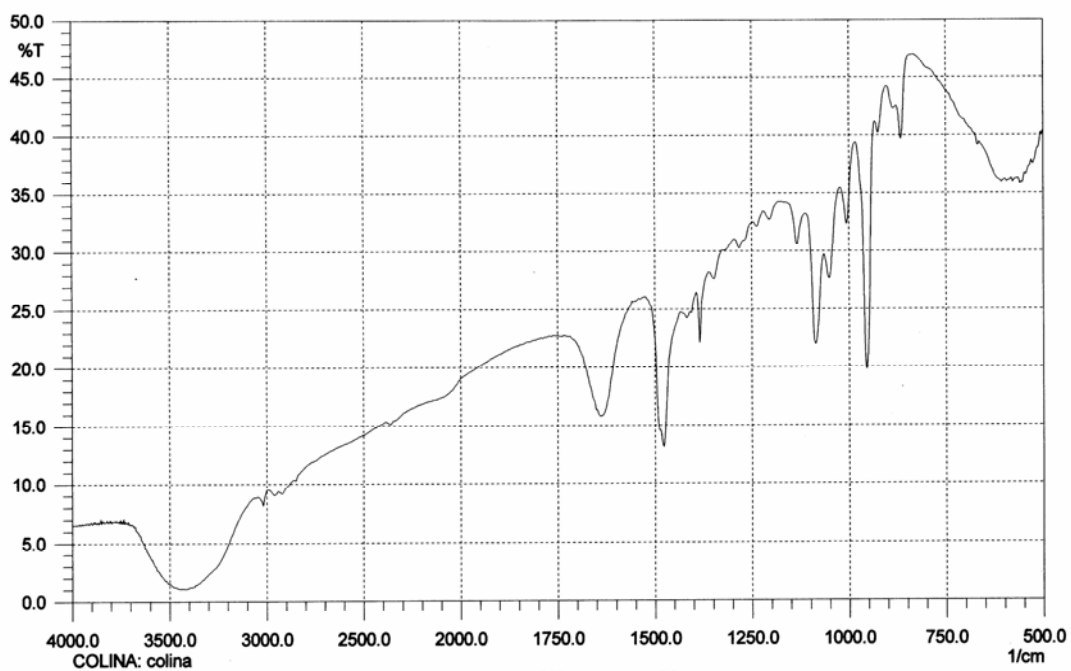


Figura 22 –EIV do cloreto de colina.

O espectro do cloreto de colina mostrou banda larga em 3500 cm^{-1} devido a pontes de hidrogênio intermolecular; As bandas em $1000\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ se referem a deformação

axial C-N (SILVERSTEIN, 1994) A banda em torno de 1490 cm^{-1} corresponde a deformação simétrica de CH_2 . A banda em 1636 cm^{-1} corresponde a deformação axial C-H

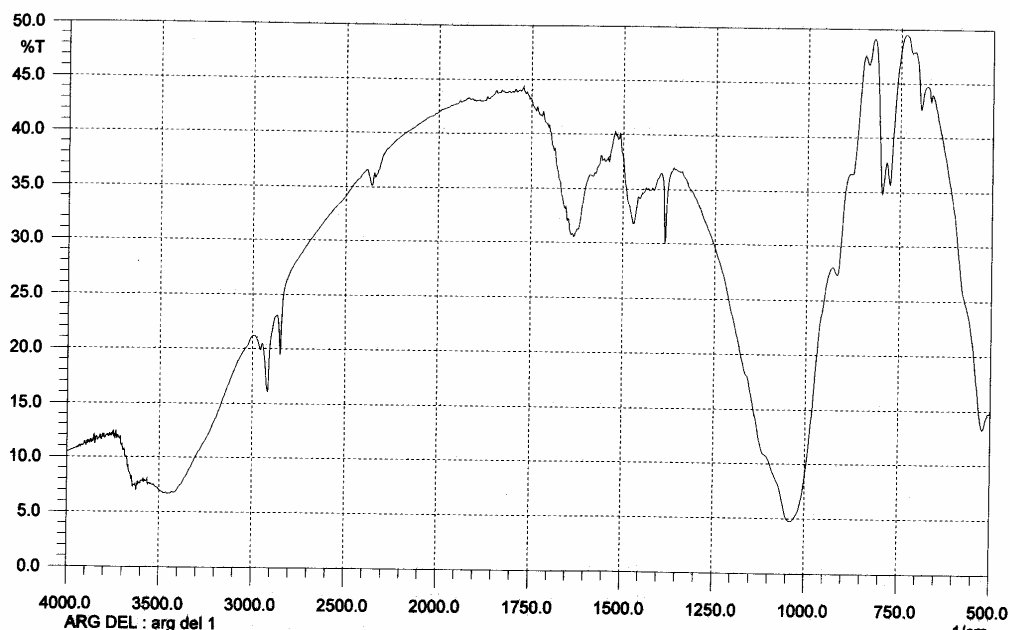


Figura 23 – EIV da bentonita submetida a intercalação com colina.

No espectro da bentonita intercalada notou-se a quase total superposição em relação ao espectro do cloreto de colina sem alteração nas bandas fundamentais da bentonita, mostrando que a interação é provavelmente de natureza fraca como a adsorção. A banda larga em 3446 cm^{-1} que aparece no espectro da bentonita purificada está menos evidente aqui, provavelmente pelo deslocamento das moléculas de água do interior da lamela. A banda característica da colina em 1490 cm^{-1} aparece no espectro da bentonita intercalada em intensidade maior do que no espectro da bentonita purificada, confirmando a presença de colina intercalada no interior da lamelas da bentonita purificada.

4.3.3 –Difração de Raios X

O difratograma de raios X misto da BS e da BSI é mostrado na figura 24. Com este resultado foi possível calcular o aumento da lamela resultante da entrada da colina através da seguinte equação (KORNMAN, 2001):

$$d = \lambda / 2\text{sen}\theta$$

onde

d – espaço interlamelar

λ - 1,541

θ – ângulo difratado

Equação 2 –Equação utilizada para cálculo do espaçamento entre lamelas da bentonita purificada e intercalada.

O valor encontrado como maior ângulo difratado no espectro é na verdade 2θ , portanto ao substituir na fórmula o valor está dividido por 2. O espaçamento calculado da bentonita purificada foi de 13,59 Angstroms. O espaçamento calculado da bentonita intercalada foi de 14,36 Angstroms, uma diferença de 0,77Angstroms.

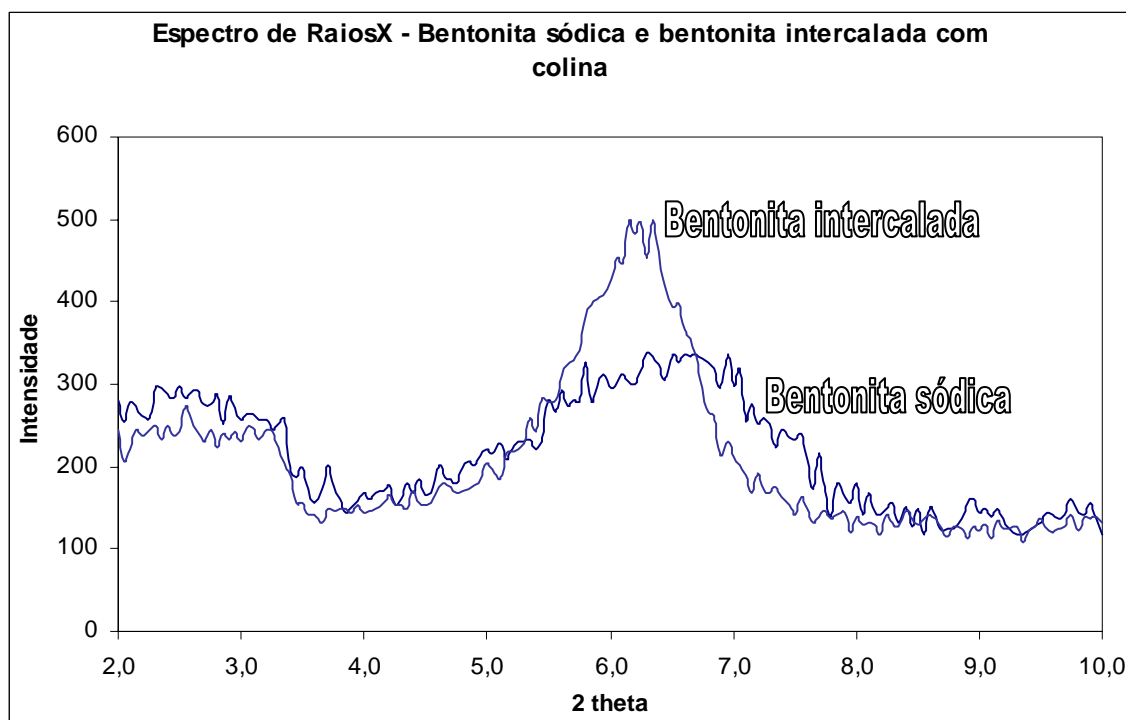


Figura 24 – Difração de raios X para bentonita purificada e bentonita intercalada com colina.

O tamanho molecular máximo da colina, mostrada na figura 25, é de 5,83 Angstrons. Como o espaço interlamelar da bentonita é de 13,9 angstrons com moléculas de água em seu interior, o aumento pequeno do espaço interlamelar significa que a colina deslocou as moléculas de água e mesmo assim as lamelas aumentaram em 0,77 angstrons (7,7 nm) Estudos recentes mostraram aumento de espaçamento nas lamelas da montmorilonita de 0,26 nm como evidência de intercalação (FUDALA, PÁLINKÓ e KIRICSI, 1999b). O eixo horizontal da molecular da colina mede 5, 83 Angstrons.

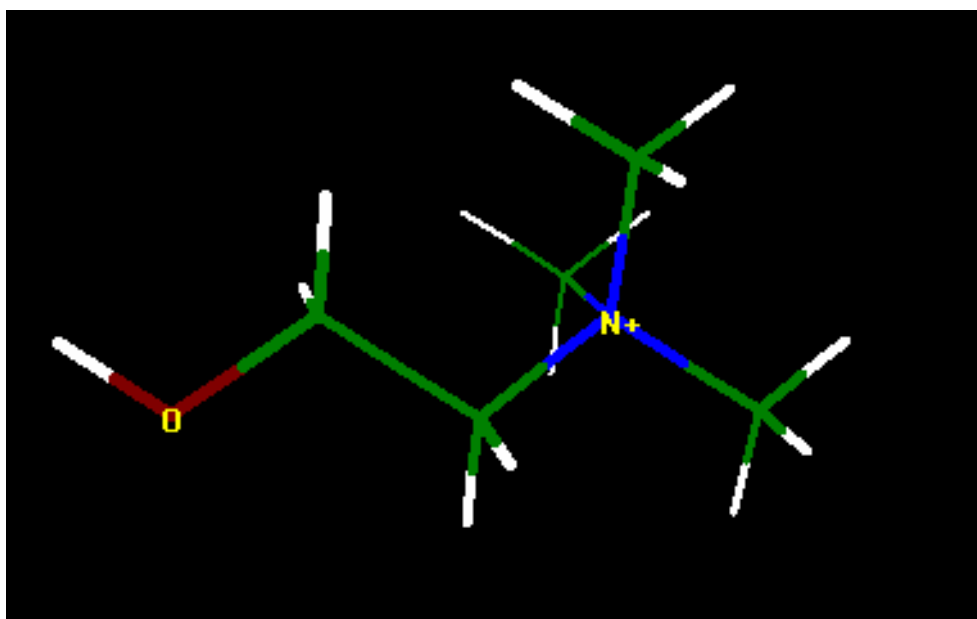


Figura 25 –Desenho molecular da colina mostrando o seu tamanho no maior eixo.

4.3.4 – Análise Termogravimétrica

Foram realizadas ATG da BS e da bentonita e da BSI. A ATG da bentonita purificada é mostrada na figura 26. Existem até 500 °C praticamente dois patamares de perda de massa que somam 8,9975%. Como 6,0592% de amostra seriam perda de água a perda de material orgânico, provavelmente o percentual referente a contaminantes seria de 2,9383%.

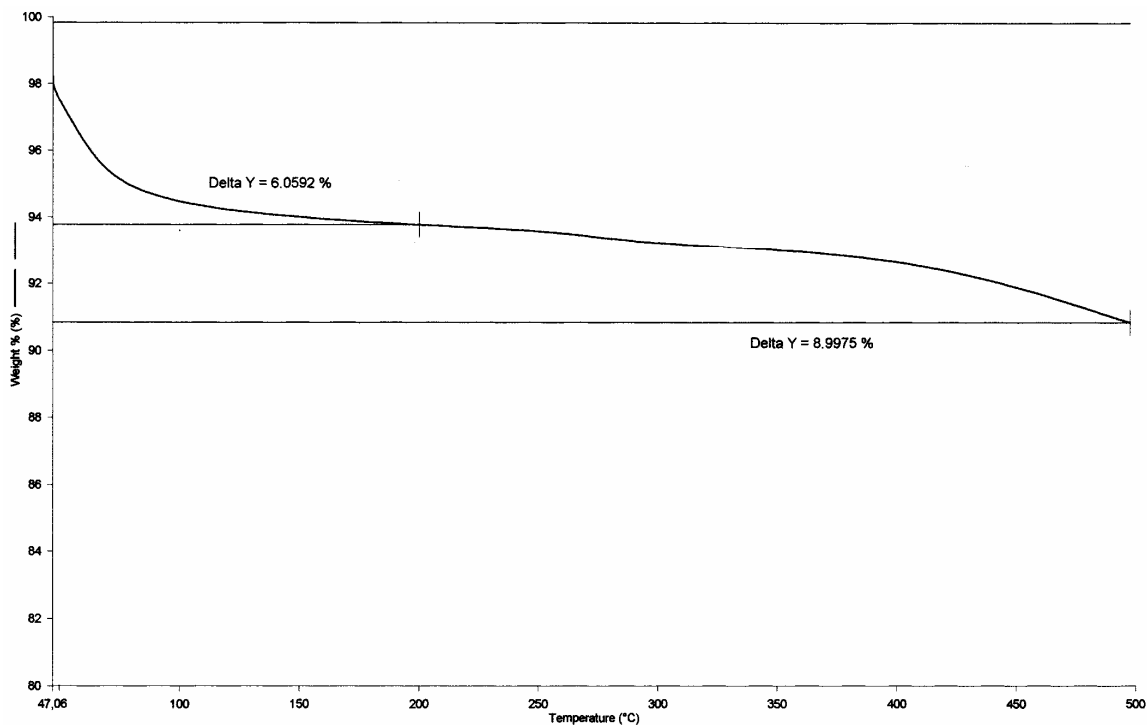


Figura 26 – ATG da bentonita purificada.

A ATG de amostra de BSI mostrou uma perda total de material até 500 °C de 20,9154% do peso da amostra (figura 27). Como a perda de amostra até 200 °C foi de 6,2059 %, os 14,7095% seriam referentes a perda de material orgânico. Levando-se em conta que o material inorgânico da bentonita não é degradado nesta faixa de temperatura este material seria exclusivamente do material intercalado. Na figura 28 são mostrados os ATG da bentonita purificada e bentonita intercalada juntos, mostrando a diferença marcante entre as análises.

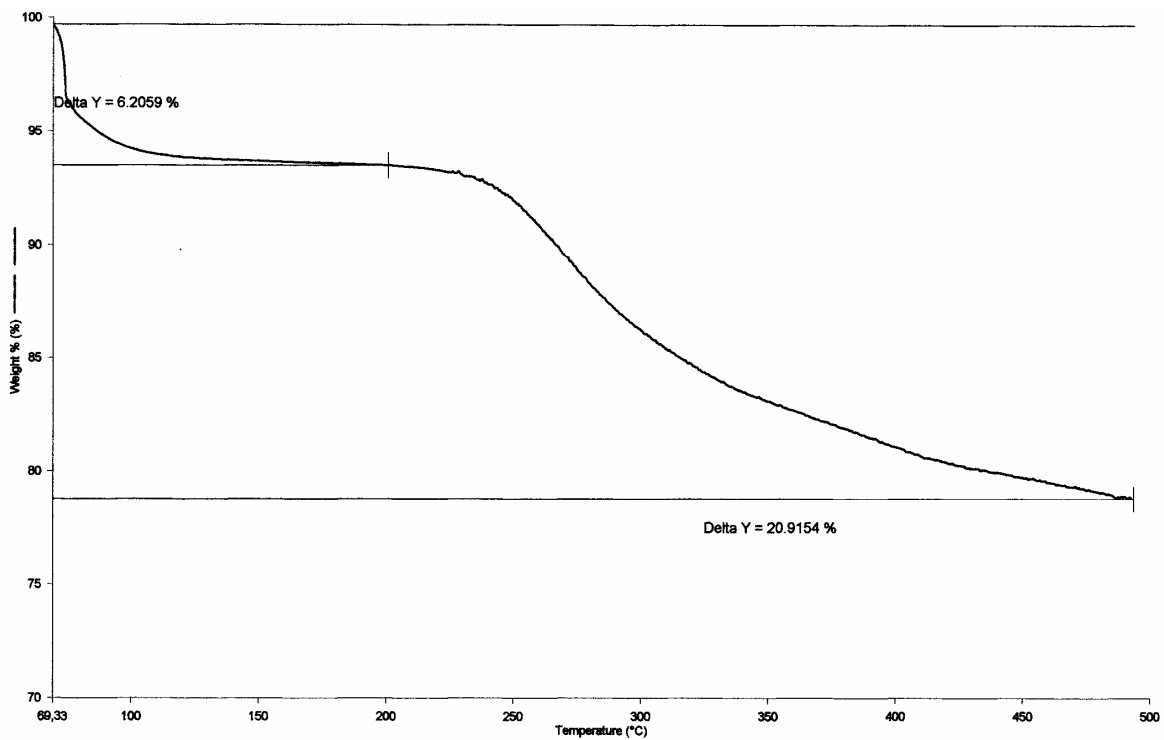


Figura 27 – ATG da bentonita submetido a protocolo da intercalação com colina.

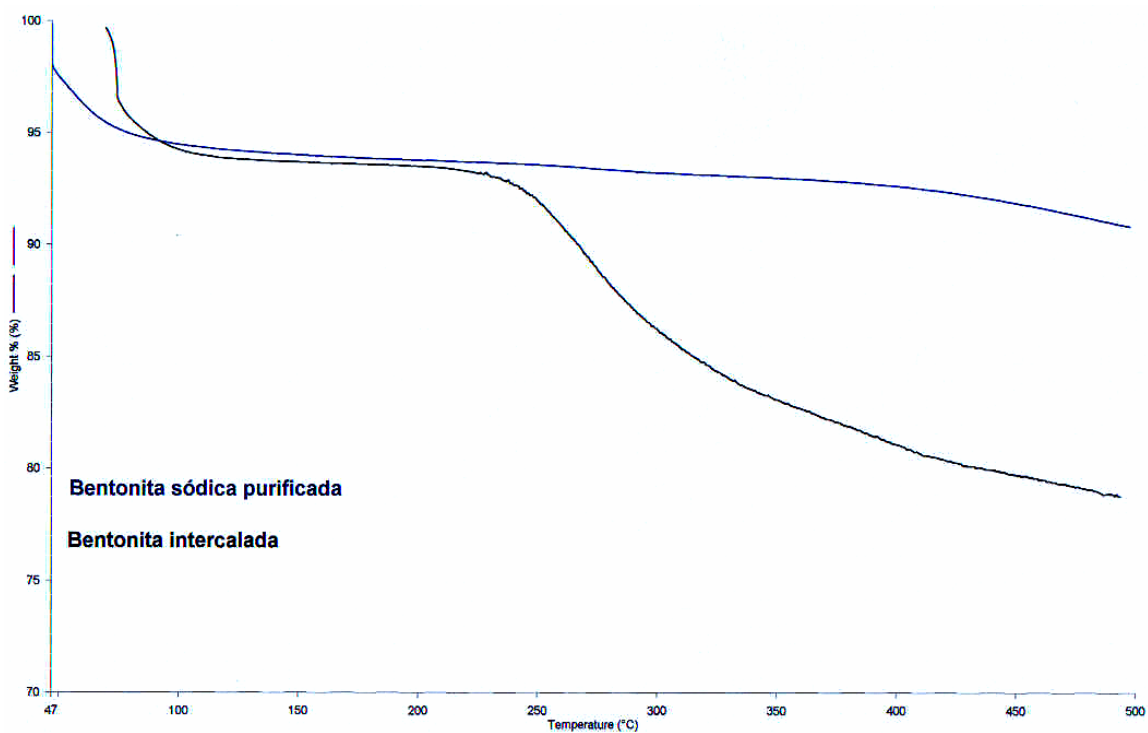


Figura 28 – ATG misto da bentonita purificada e bentonita intercalada.

4.4 – SISTEMAS DE INTERAÇÃO CLORPROPAMIDA E BENTONITA PURIFICADA / BENTONITA INTERCALADA

Os resultados dos testes de dissolução realizados com os granulados e empastamentos de Clorpropamida com BS e BSI são mostrados na tabela 11. Com estes candidatos a novos excipientes incrementadores de dissolução foram feitos granulados e empastamentos aquosos e hidroalcoólicos 80% como descrito nos itens 3.2.7 e 3.2.8.

Tabela 11 – Percentuais de Clorpropamida liberados no teste de dissolução dos sistemas de granulados e empastamentos com Bentonita purificada e Bentonita intercalada com colina.

	Relação p/p	GRANULADOS		EMPASTAMENTOS		MISTURAS FÍSICAS
		Aquoso	Hidroalcoólico	Aquoso	Hidroalcoólico	
BENTONITA PURIFICADA	1:2	75,50%	69,84%	101,05%	102,00%	49,87%
	1:1	74,86%	60,50%	80,29%	100,98%	41,96%
	1:0,5	73,62%	53,62%	80,08%	89,87%	41,75%
	1:0,25	66,96%	68,41%	81,02%	90,08%	20,05%
	1:0,1	45,00%	53,21%	81,96%	71,33%	15,00%
BENTONITA INTERCALADA	1:2	60,50%	72,00%	74,64%	102,2%	39,75%
	1:1	59,77%	58,09%	74,01%	96,42%	32,62%
	1:0,5	59,75%	55,65%	73,10%	99,31%	35,53%
	1:0,25	41,75%	41,98%	62,58%	87,54%	12,16%
	1:0,1	44,50%	43,76%	59,46%	72,79%	12,07%

Os estudos com as bentonitas contemplaram relações menores de incrementador a fim de verificar a possibilidade de aumento de dissolução da Clorpropamida com quantidades pequenas de bentonita, o que seria ideal para o preparo de comprimidos com características físico mecânicas viáveis.

Tendo como base os valores encontrados nestes estudos os seguintes pontos podem ser colocados:

- Todos os valores de dissolução da bentonita purificada e bentonita intercalada foram bem superiores aos das misturas físicas;

- Os percentuais de liberação de Clorpropamida nos empastamentos em geral foram maiores que os granulados, o que é de se esperar visto que o grau de interação com o líquido molhante é maior. Os resultados mostraram que não há diferença substancial entre os dois tipos de empastamentos, ou seja, o fato do álcool ser um dos agentes molhantes não aumentou a quebra por si só da cristalinidade da Clorpropamida, o que era esperado devido a maior solubilidade do fármaco neste solvente, o que é melhor para o esperado uso industrial da bentonita, ou seja, a não utilização de solventes orgânicos durante o processo de fabricação de comprimidos. O processo de empastamento significaria industrialmente um beneficiamento prévio de princípios ativos utilizados com as bentonitas. Como este não é o escopo deste trabalho, o preparo de comprimidos com os empastamentos não foi cogitado.
- Os empastamentos e granulados apresentaram-se viáveis do ponto de vista da técnica de preparo, não apresentando resistência à agitação manual. Isto significa dizer que o escalonamento industrial seria possível, ou seja, não acarretando stress mecânico a granuladores e leitos fluidizados industriais.
- Os valores de dissolução com os granulados são menores do que para os empastamentos. Isto pode estar acontecendo devido a não densificação suficiente do granulado com as bentonitas de modo que a desintegração dos mesmos é mais demorada.
- Comparando-se os líquidos de granulação os valores são maiores para os granulados aquosos, mais uma vez indo de encontro aos anseios da não utilização de solventes orgânicos no preparo de comprimidos. O comportamento na dissolução dos granulados foi diferente dos resultados encontrados com o PVP K-30 onde os granulados apresentaram maiores percentuais de liberação, devido ao fato da bentonita ser um excipiente insolúvel em meio aquoso enquanto o PVP K-30 é bem solúvel, portanto não há dissolução da bentonita no meio de dissolução.
- Para a bentonita intercalada foram encontrados valores menores no geral, principalmente no empastamento aquoso, talvez pelo fato da própria água ter sido

adsorvida na superfície e nos pontos de ligação de hidrogênio da colina limitando assim pontos de interação do excipiente e do fármaco com o meio de dissolução.

- As diferenças de percentual de dissolução da Clorpropamida entre os granulados e as misturas físicas indicam que a granulação pode ser válida no preparo de comprimidos. Ainda o preparo de comprimidos por compressão direta deve ser testado a fim de concluir sobre o processo de compressão direta e interação íntima entre fármaco e excipientes (LACHMAN, LIEBERMAN e KANIG, 1986). Como a consolidação dos grânulos durante o processo de compressão de pós significa quebra dos granulados, a superfície de contato entre as bentonitas purificada/intercalada aumentaria nos comprimidos, o que pode acarretar aumento da dissolução. Sob mais este aspecto o preparo de comprimidos de Clorpropamida seria válido.
- Os resultados mostraram que a interação entre a BS e BSI com a Clorpropamida é imprescindível para o aumento da dissolução do fármaco, visto a diferença marcante entre os sistemas de interação e as misturas físicas.

Os resultados com os estudos de ACV são mostrados abaixo. Na figura 29 são mostrados os termogramas dos granulados com bentonita purificada. Ocorre alguma perda da cristalinidade da Clorpropamida, mas não significativa, pois ainda se verifica a endoterma de ponto de fusão do fármaco, um pouco deslocada. Um dos polimorfos está menos evidente mostrando que existe interação do fármaco com os excipientes.

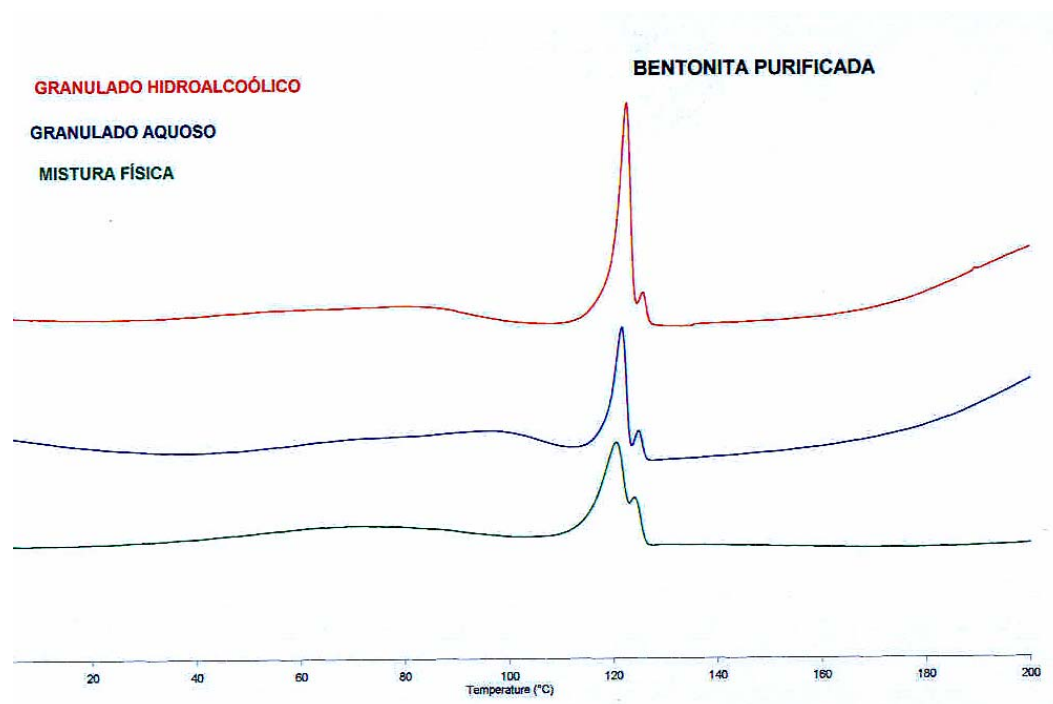


Figura 29 –ACV misto dos granulados hidroalcoólico, aquoso e mistura física de Clorpropamida com bentonita purificada 1:1 p/p. Endoterma para cima.

Na figura 30 são mostrados os termogramas dos empastamentos com bentonita purificada. Mais uma vez a endoterma do ponto de fusão da Clorpropamida com deslocamento de temperatura e evidência de um polimorfo sobre o outro foram presentes. Os resultados demonstraram que o comportamento da Clorpropamida nos empastamentos e granulados foram parecidos e, portanto a perda de cristalinidade não foi o principal fator no aumento da dissolução do fármaco e sim o poder desintegrante da bentonita e o fato dos empastamentos estarem em granulometria menor e com densificação maior em relação aos granulados – acarretando maior interação com o meio de dissolução (WAI, DEKAY e BANKER, 1966).

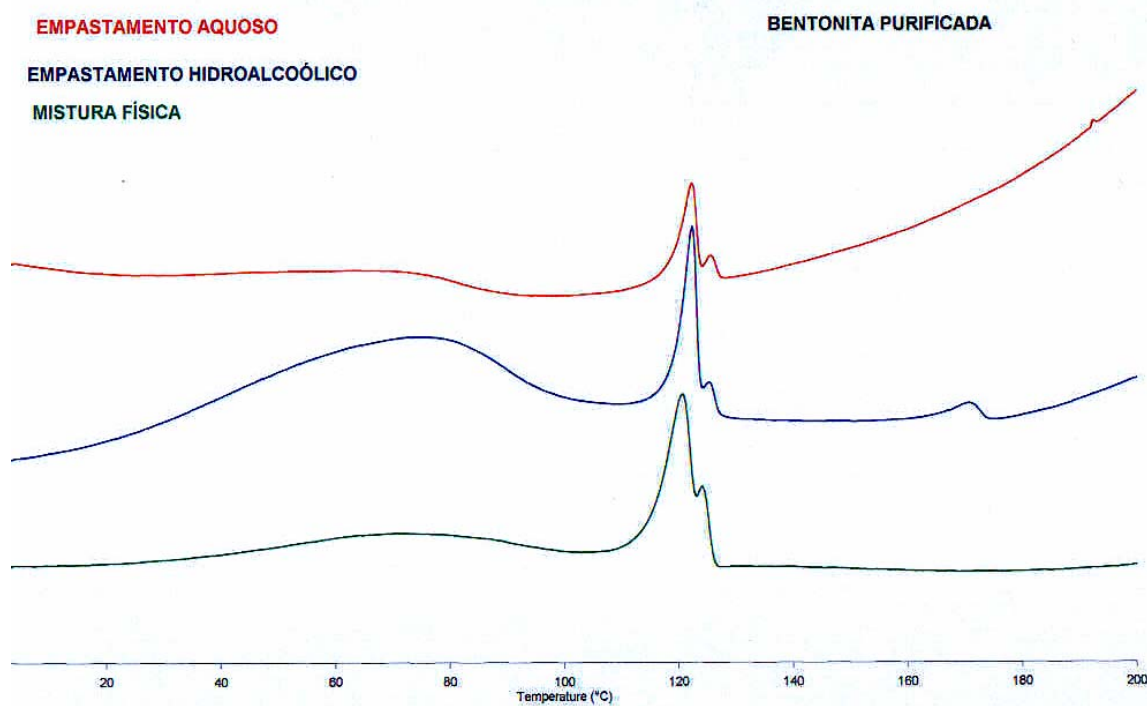


Figura 30 – ACV misto dos empastamentos aquoso, hidroalcoólico e mistura física de Clorpropamida com bentonita purificada 1:1 p/p. Endoterma para cima.

Os termogramas dos granulados com BSI na relação 1:1 p/p são mostrados na figura 31. Mais uma vez a endoterma do ponto de fusão da Clorpropamida está presente com certo deslocamento e alargamento, significando interação com a BSI (CLAS et al, 1999). Não foi evidenciado a presença dos polimorfos da Clorpropamida nestes sistemas. Interessantemente os valores de dissolução foram menores para a BSI, mostrando mais uma vez que existe o fato da bentonita ser um desintegrante potente no aumento da dissolução da Clorpropamida e não somente a quebra da cristalinidade, não totalmente evidente nos ACVs.

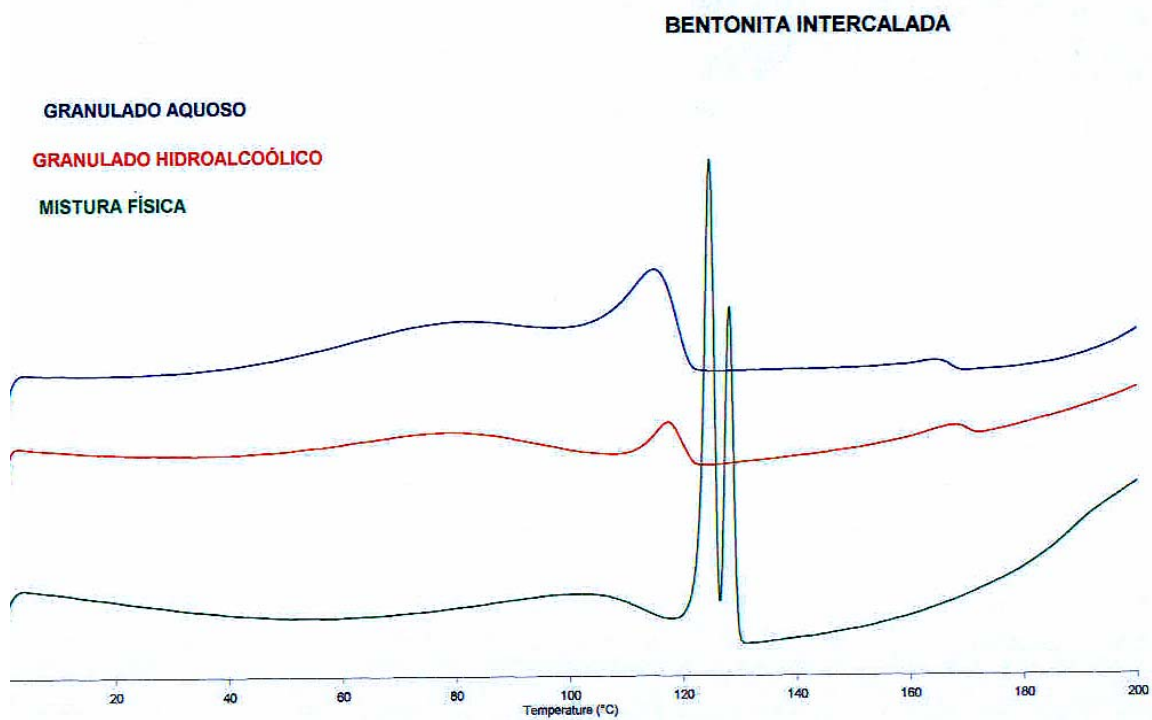


Figura 31 – ACV misto dos granulados aquoso, hidroalcoólico e mistura física de Clorpropamida com bentonita intercalada 1:1 p/p. Endoterma para cima.

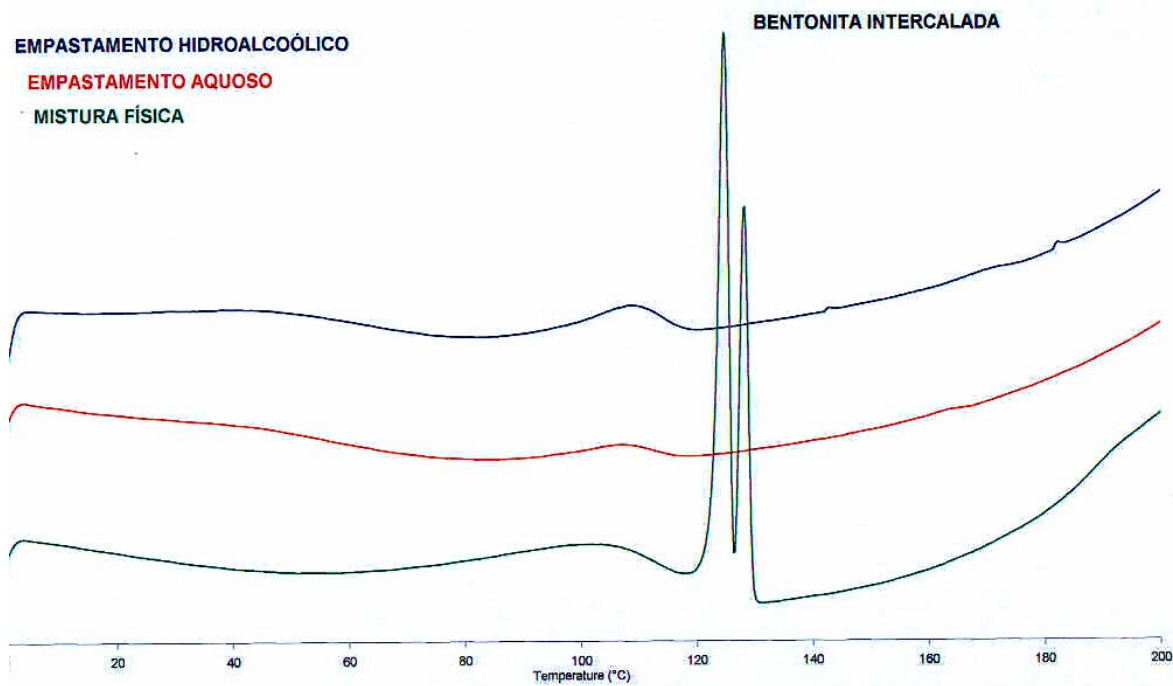


Figura 32 – ACV misto dos empastamentos hidroalcoólico, aquoso e mistura física de Clorpropamida com bentonita intercalada 1:1 p/p. Endoterma para cima.

Os termogramas dos empastamentos com bentonita intercalada são mostrados na figura 32. Neste sistema ocorreu perda quase total da cristalinidade da Clorpropamida mostrando que se houver perda de cristalinidade de um fármaco durante o beneficiamento deste com excipientes desintegrantes um aumento na dissolução será alcançado (FOSTER, RADES e HEMPESNTAIL, 2003).

4.5 - COMPRIMIDOS DE CLORPROPAMIDA

Com os resultados prévios obtidos com os sistemas de interação, algumas considerações foram feitas para o preparo dos comprimidos. Na prática industrial seria inviável rotineiramente processar empastamentos prévios entre fármacos e bentonita antes da mistura para compressão, devido a um aumento no número de etapas farmacotécnicas na fabricação de comprimidos, o que acarretaria diretamente um aumento de tempo e custo na produção. Os granulados não obtiveram aumento na dissolução da Clorpropamida em porcentagens maiores que 80%. Entretanto a granulação é o procedimento padrão para densificação e uniformização de partículas no preparo de comprimidos e foi visto que os granulados aumentaram a dissolução da Clorpropamida em relação as misturas físicas nos estudos prévios do trabalho. Ainda como já descrito anteriormente, a consolidação dos pós na compressão na presença das bentonitas poderia aumentar a dissolução do fármaco.

Como o objetivo principal do trabalho foi o preparo de comprimidos segundo métodos industriais foi pertinente o preparo de comprimidos por granulação úmida (aquosa e hidroalcoólica) utilizando a BS e BSI como incrementadores de dissolução e compará-los com comprimidos produzidos por compressão direta, pois ao longo do trabalho especulou-se que a superfície de contato entre a Clorpropamida e as bentonitas purificada/intercalada seria importante para a dissolução do fármaco.

As relações entre fármaco:incrementador foram iguais as utilizadas nos estudos prévios com a bentonita purificada e intercalada com exceção da relação 1:2 p/p. Esta relação produziria comprimidos com peso muito alto (cerca de 770 mg) o que foge do objetivo geral do trabalho, pois para todos os comprimidos preparados foi uniformizado o peso de 500 mg de fase interna, visto que os comprimidos de mercado também utilizam excipientes nesta ordem de grandeza de forma que o peso total dos comprimidos não ultrapassem 550 mg.

4.5.1 – Friabilidade e dureza dos comprimidos de Clorpropamida

Todas as formulações de comprimidos de Clorpropamida, sejam eles preparados por granulação úmida ou compressão direta tiveram friabilidade na faixa de 1,5 -0,5%. Os resultados estão de acordo com a Farmacopéia Brasileira 4ª edição, que preconiza comprimidos com friabilidade de no máximo 1,5%.

A força utilizada na compressão dos comprimidos foi variável a fim de uniformizar a dureza dos comprimidos, pois esta é fundamental para o estudo comparativo de dissolução. A faixa de dureza escolhida para os comprimidos foi de 6 - 8 Kpa. Surpreendentemente para atingir tais durezas e até valores maiores a força de compressão utilizada (expressa em ton/min) foi pequena, na faixa de 0,75 a 4 ton/min. Os resultados das formulações padrões e formulações com maior quantidade de BS e BSI estão compilados na tabela 12.

Os valores uniformes com baixos valores de força de compressão nas formulações utilizando bentonita indica compactabilidade aceitável para a BS e BSI, o que é um dos fatores primordiais para um excipiente de compressão direta.

4.5.2 – Estudos de Dissolução e ACV dos comprimidos de Clorpropamida

Os percentuais de Clorpropamida dissolvida em teste de dissolução realizado conforme descrito no item 3.2.15 estão mostrados a seguir. Na tabela 13 estão os valores encontrados com a granulação úmida utilizando solução hidroalcoólica 80% como líquido de granulação e comprimidos preparados por compressão direta.

Tabela 12 – Resultados de Friabilidade e dureza de formulações de comprimidos de Clorpropamida preparados por granulação via úmida e compressão direta.

Formulações	Friabilidade / dureza	Força de compressão
GRANULAÇÃO HIDROALCOÓLICA		
Padrão de Clorpropamida	1,4% / 7,0 Kpa	2 ton, 2 min
Padrão com LSS 0,5% em pó na fase interna	1,3% / 7,1 Kpa	2 ton, 2 min
Clorpropamida : Bentonita purificada 1:1 p/p	1,0 % / 7,5 Kpa	1,5 ton, 2 min
Clorpropamida : Bentonita intercalada 1:1 p/p	0,97% / 6,8 Kpa	1,5 ton, 2 min
GRANULAÇÃO AQUOSA		
Padrão de Clorpropamida	1,1% / 7,0 Kpa	2 ton, 2 min
Padrão com LSS 0,5% em pó na fase interna	1,25% / 6,9 Kpa	2 ton, 2 min
Clorpropamida : Bentonita purificada 1:1 p/p	1,2 % / 7,0 Kpa	1,5 ton, 2 min
Clorpropamida : Bentonita intercalada 1:1 p/p	0,8% / 8,0 Kpa	1,5 ton, 1,5 min
COMPRESSÃO DIRETA		
Padrão de Clorpropamida	0,78% / 6,5 Kpa	1,5 ton, 0,5 min
Clorpropamida: bentonita purificada 1:0,5 p/p	1,10% / 7,5 Kpa	2 ton, 1 min
Clorpropamida: bentonita intercalada 1:0,5 p/p	1,0% / 7,3 Kpa	1 ton, 1 min

Tabela 13 – Percentuais liberados dos comprimidos de Clorpropamida com solução hidroalcoólica 80% como líquido de granulação.

Formulação	Percentual Liberado
GRANULAÇÃO HIDROALCOÓLICA	
1 - Padrão de Clorpropamida	15,05%
2 - Padrão com LSS 0,5% em pó na fase interna	22,79%
3 - Padrão com LSS 0,5% dissolvido na fase interna	12,78%
4 - Padrão com LSS 0,5% na fase externa	12,45 %
5 - Clorpropamida : Bentonita purificada 1:1 p/p	58,41%
6 - Clorpropamida : Bentonita purificada 1:0,5 p/p	50,08%
7 - Clorpropamida : Bentonita purificada 1:0,25 p/p	70,70%
8 - Clorpropamida : Bentonita purificada 1:0,1 p/p	55,71%
9 - Clorpropamida : Bentonita intercalada 1:1 p/p	58,62%
10 - Clorpropamida : Bentonita intercalada 1:0,5 p/p	54,04%
11 - Clorpropamida : Bentonita intercalada 1:0,25 p/p	67,95%
12 - Clorpropamida : Bentonita intercalada 1:0,1 p/p	54,87%
COMPRESSÃO DIRETA	
13 – Padrão de Clorpropamida	64,25%
14 - Clorpropamida: bentonita purificada 1:0,5 p/p	86,80%
15 - Clorpropamida: bentonita purificada 1:0,25 p/p	87.79%
16 - Clorpropamida: bentonita intercalada 1:0,5 p/p	85,98%
17 - Clorpropamida: bentonita intercalada 1:0,25 p/p	88,90%

Na tabela 14 estão os resultados encontrados quando se utilizou água como líquido de granulação.

Tabela 14 - Percentuais liberados dos comprimidos de Clorpropamida com água como líquido de granulação.

Formulação	Percentual Liberado
GRANULAÇÃO AQUOSA	
18- Padrão de Clorpropamida	17,10%
19-Padrão com LSS 0,5% em pó na fase interna	22,37%
20 - Padrão com LSS 0,5% dissolvido na fase interna	13,69%
21 - Padrão com LSS 0,5% na fase externa	15,43%
22- Clorpropamida : Bentonita purificada 1:1 p/p	38,20%
23 - Clorpropamida : Bentonita purificada 1:0,5 p/p	53,00%
24 - Clorpropamida : Bentonita purificada 1:0,25 p/p	71,95%
25 - Clorpropamida : Bentonita purificada 1:0,1 p/p	54,25%
26 - Clorpropamida : Bentonita intercalada 1:1 p/p	40,98%
27 - Clorpropamida : Bentonita intercalada 1:0,5 p/p	70,91%
28 - Clorpropamida : Bentonita intercalada 1:0,25 p/p	78,41%
29 - Clorpropamida : Bentonita intercalada 1:0,1 p/p	35,81%
COMPRESSÃO DIRETA	
13 –Padrão de Clorpropamida	64,25%
14 - Clorpropamida: bentonita purificada 1:0,5 p/p	86,80%
15 - Clorpropamida: bentonita purificada 1:0,25 p/p	87,79%
16 - Clorpropamida: bentonita intercalada 1:0,5 p/p	85,98%
17 - Clorpropamida: bentonita intercalada 1:0,25 p/p	88,90%

Os resultados apontaram que ocorre um aumento da dissolução da Clorpropamida em comprimidos preparados por granulação úmida e por compressão direta comparando-se os valores percentuais com os obtidos na formulação padrão. A formulação padrão foi desenvolvida com excipientes modernos e solúveis em água (lactose como diluente e croscarmelose sódica como desintegrante) de modo a desintegrar e dissolver o comprimido o mais rápido possível no meio de dissolução.

O LSS foi utilizado para aumentar a molhabilidade do fármaco no meio de dissolução, visto que é tensoativo muito utilizado na prática farmacêutica para este fim (LIEBERMAN e LACHMAN, 1990) e não se mostrou eficaz na tentativa de solubilização da Clorpropamida, como evidenciado nas formulações 2, 3, 4, 18, 19, 20 e 21. Não foi evidenciado diferença significativa entre os percentuais de dissolução quando se mudou o líquido de granulação. Isto deixa claro que o álcool não contribui para perda de cristalinidade da Clorpropamida durante a granulação, como já havia sido proposto nos resultados encontrados para os sistemas de interação prévios.

Evidenciou-se existirem relações ótimas de Clorpropamida: bentonita onde o aumento da dissolução chega perto ao especificado na USP ($Q \geq 75\%$) e estas relações seriam as 1:0,5 e 1:0,25 p/p (formulações 6, 7, 10, 11, 23, 24, 27 e 28). As formulações com relação 1:0,25 p/p foram as que obtiveram melhores resultados. As formulações com BSI obtiveram os melhores resultados justamente pelo caráter hidrofílico maior dado ao novo excipiente (TVARDOVSKI et al, 1999).

Este comportamento pode ser explicado no tocante de haver um balanço entre a desintegração rápida e a formação de estruturas tipo gel com elevada viscosidade pela bentonita na cuba de dissolução. Este fenômeno pode estar ocorrendo em relações altas de bentonita nas formulações (1:1 p/p) onde o excesso de excipiente que embora aumente a porção solúvel de Clorpropamida possa atrasar a liberação do fármaco no meio de dissolução. Com relações baixas (1: 0,1 p/p) a quantidade de bentonita não é suficiente para formar tais sistemas viscosos e somente as propriedades desintegrantes/incrementadoras seriam responsáveis pelo aumento na dissolução da Clorpropamida vistos nos experimentos.

Os resultados encontrados com os comprimidos preparados por compressão direta demonstraram já serem esperados, em vista que a interação física entre o fármaco e a bentonita durante o processo de compressão é maior do que no processo de granulação, visto que até a formulação padrão de compressão direta (formulação 13) onde não há

bentonita (tabela 13) teve dissolução maior que a correspondente preparado por granulação úmida. O fato da BS e BSI possuírem boa compactabilidade e propriedades desintegrantes excelentes pode fazer destes materiais excipientes para uso na compressão direta de comprimidos em máquinas industriais, cabendo ainda avaliar a sua granulometria, propriedades ligantes e de fluxo devem ser investigados (MAARSCHALK e BOLHULS, 1999). Os resultados encontrados foram comparados com ensaios de dissolução de dois comprimidos de mercado de Clorpropamida, (tabela 15), no qual o medicamento M2 é o Diabinese® (referência da ANVISA para o fármaco) mostrando que as formulações destes não atingem o especificado pela USP. Os comprimidos nas formulações 7, 24, 27 e 28 obtiveram melhores resultados comparativamente.

Tabela 15 – Percentuais liberados de comprimidos de mercado de Clorpropamida.

Formulações de Mercado	Percentual Liberado
M1	27,79%
M2	66,95%

A granulação úmida torna pós não compactáveis e com propriedades de fluxo inadequados compatíveis para o uso nas modernas máquinas compressoras existentes. Com os resultados encontrados para os comprimidos preparados por granulação úmida pode-se esperar que com modificações farmacotécnicas na formulação, como a partição do total de bentonita nas fases interna e externa ou ainda utilizá-la somente na fase externa (WAI, DEKAY e BANKER, 1966) ocorra um aumento ainda maior na dissolução, em especial se considerando que o mecanismo pelo qual a bentonita aumenta a dissolução da Clorpropamida consista tanto em uma rápida desintegração quanto na perda parcial da cristalinidade da mesma, como acontece com os empastamentos.

As formulações que foram analisadas por ACV e posteriormente colocadas em estudo de estabilidade acelerada (BRASIL, 2002) foram as de número 1, 5, 9, 13, 14, 16, 18, 22 e 26. Como teoricamente poderia ocorrer interação entre o fármaco com incrementadores em relações maiores de excipientes foram escolhidas as relações 1:1 p/p para análise nos comprimidos preparados por via úmida. Nos comprimidos preparados por compressão direta foi feita a análise da relação 1:0,5 p/p. Os termogramas das formulações preparadas por granulação úmida são mostrados na figura 33. Os termogramas dos comprimidos preparados por compressão direta são mostrados na figura 34. Os

termogramas dos comprimidos colocados sob condições extremas para teste de estabilidade acelerada são mostrados nas figuras 35 e 36.

Durante a análise das formulações estudadas, após 140 °C verificaram-se endotermas de degradação que inviabilizaram a análise até 200 °C devido a efeito deletério no analisador da aparelhagem de ACV (figura 37). Como nenhuma endoterma ou exoterma foi verificada em temperaturas baixas em todas as análises realizadas no trabalho, as análises dos comprimidos foram realizadas à temperatura inicial de 30 °C e final de 140 °C.

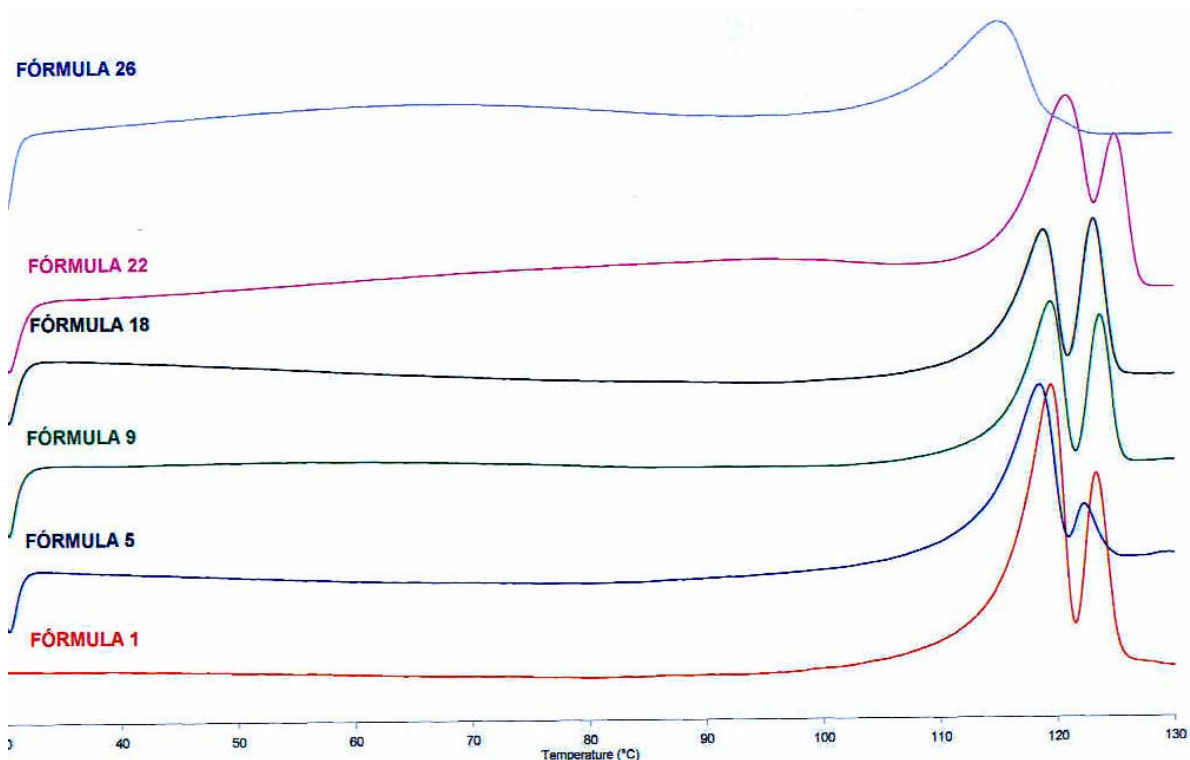


Figura 33- ACV misto dos comprimidos preparados por granulação úmida. Endoterma para cima.

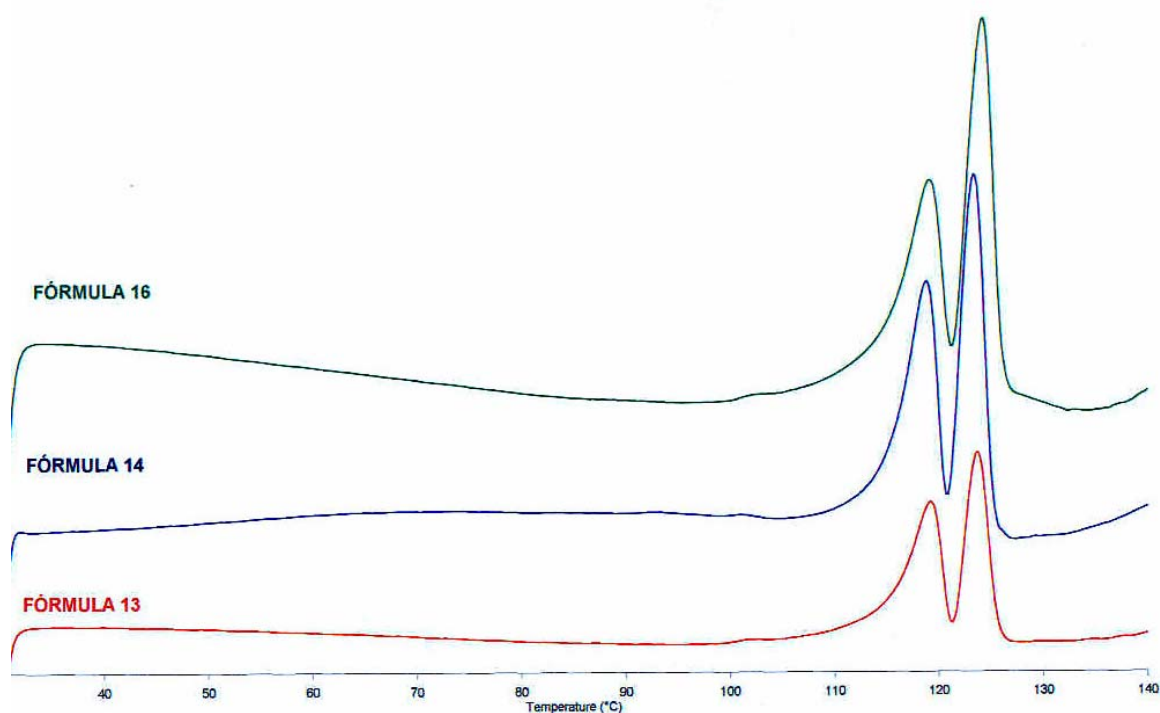


Figura 34- ACV misto dos comprimidos preparados por compressão direta. Endoterma para cima.

Os resultados mostraram que os processos de granulação úmida (indiferente do tipo de líquido de granulação utilizado) e a compressão direta não são capazes de quebrar totalmente a cristalinidade da Clorpropamida e portanto o aumento na dissolução nas formulações provavelmente se dá em parte pela propriedade desintegrante da bentonita (WAI, DEKAY e BANKER, 1966), visto que em todos os comprimidos persiste parcialmente a endoterma do ponto de fusão da Clorpropamida, mostrando inclusive os seus polimorfos, entretanto com deslocamento do ponto de fusão nas fórmulas com bentonita (fórmulas 9, 18, 22 e 26). A fórmula 26 não apresentou os polimorfos da Clorpropamida sendo justamente a formulação com BSI. Os termogramas dos comprimidos preparados por compressão direta são bem parecidos mostrando que a granulação é essencial para a perda, parcial que seja, da cristalinidade da Clorpropamida. Isto evidenciou que durante a compressão dos comprimidos não houve perda de cristalinidade do fármaco em estudo.

Os estudos de estabilidade acelerada de caráter prévio buscavam apenas identificar alguma degradação da Clorpropamida. Visualmente os comprimidos retirados da estufa climática não apresentaram qualquer alteração de cor. Os termogramas se mostraram muito parecidos com os respectivos termogramas das formulações não colocadas em estudo de

estabilidade, não mostrando evidência de degradação do fármaco. Entretanto em algumas formulações foi verificado pequenos distúrbios em torno de 50°C (formulação 18, exoterma) e 80°C (formulação 26, endoterma), possivelmente devido a algum evento entálpico do fármaco ou excipientes.

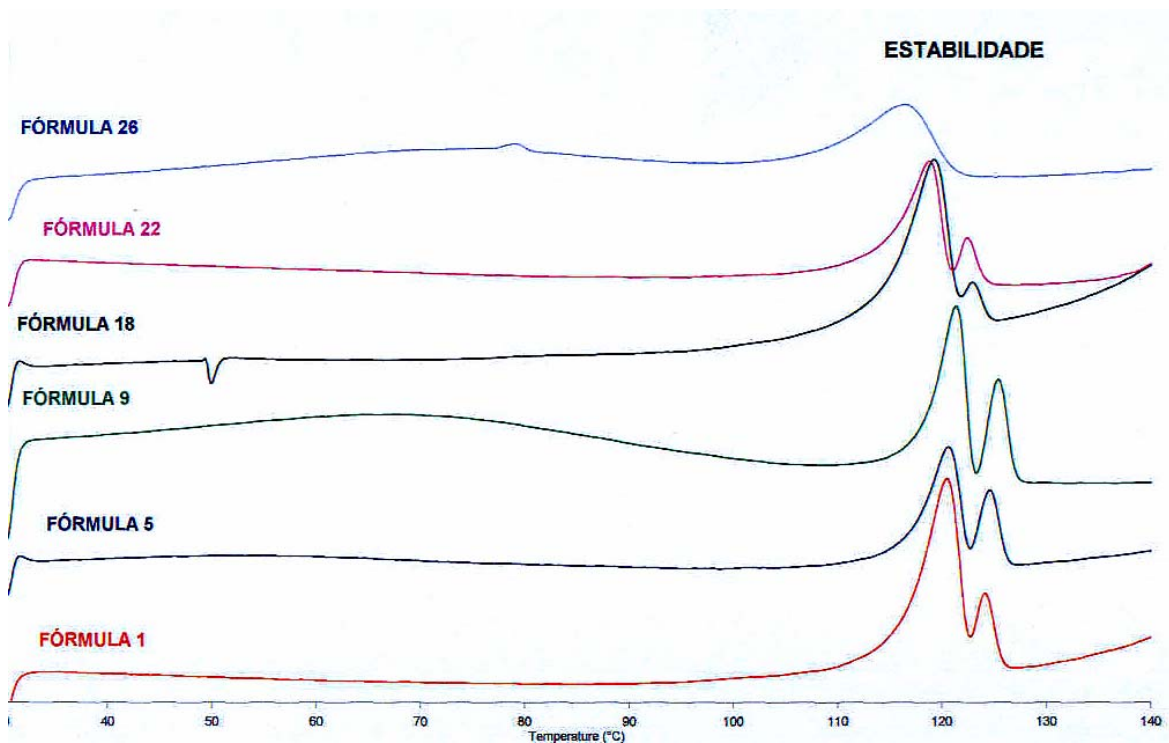


Figura 35 - ACV misto dos comprimidos preparados por granulação úmida colocados em teste de estabilidade acelerada. Endoterma para cima.

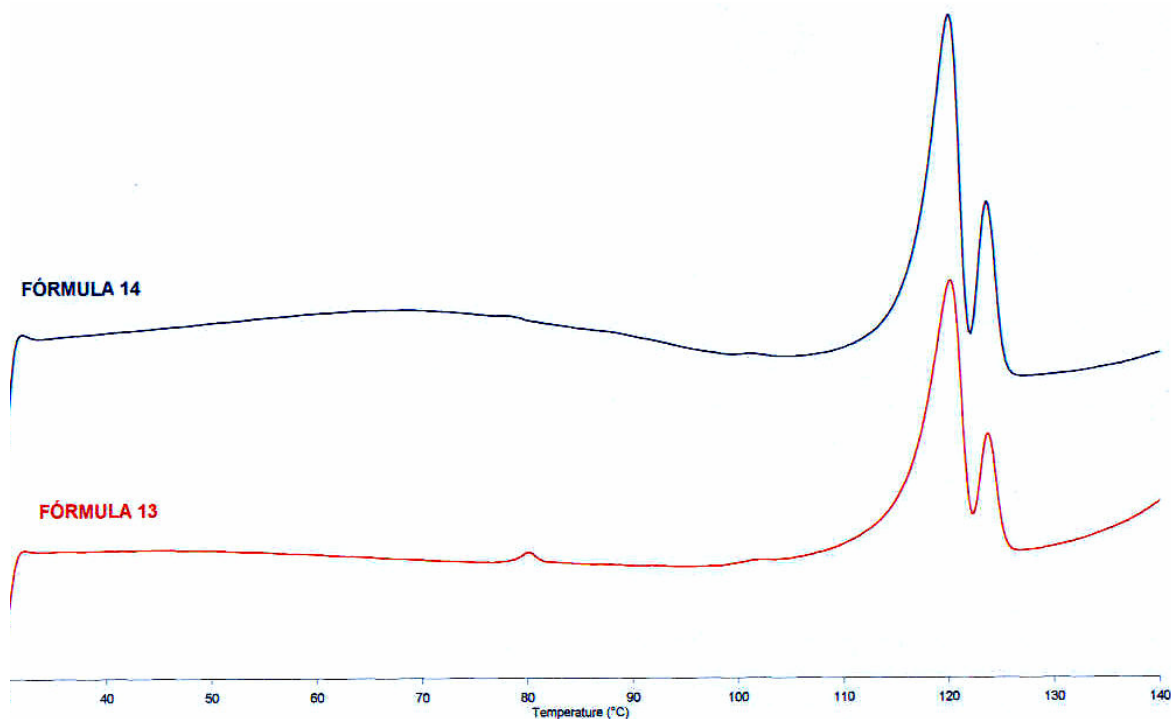


Figura 36 - ACV misto dos comprimidos preparados por compressão direta colocados em teste de estabilidade acelerada. Endoterma para cima.

4.6 – COMPRIMIDOS DE CETOCONAZOL

O Cetoconazol, fármaco também classificado com Classe II na classificação Biofarmacêutica de Amidon também foi utilizado como modelo no preparo de comprimidos por granulação úmida e compressão direta como já discutido anteriormente, somente para salientar a intercambialidade dos resultados obtidos com a Clorpropamida. O ACV do Cetoconazol é mostrado na figura 38. A endoterma característica do ponto de fusão está evidente a 146 °C.

Os resultados da dissolução dos comprimidos de Cetoconazol estão apresentados na tabela 16 e 17. Os resultados mostram claramente que o LSS aumenta a dissolução do Cetoconazol, independente da fase de fabricação que este é adicionado à formulação; Independentemente do líquido de granulação utilizado, os percentuais de dissolução do Cetoconazol variaram de 40-55% para todas as relações com as BS e BSI. Como o comprimido padrão de compressão direta (Formulação 38) obteve percentual de liberação comparável com os maiores percentuais com bentonita purificada /intercalada – 1:0,25 p/p (formulações 35, 37, 40, 42, 48 e 50) pode-se dizer que as bentonitas purificada / intercalada não foram eficazes em aumentar a dissolução do fármaco.

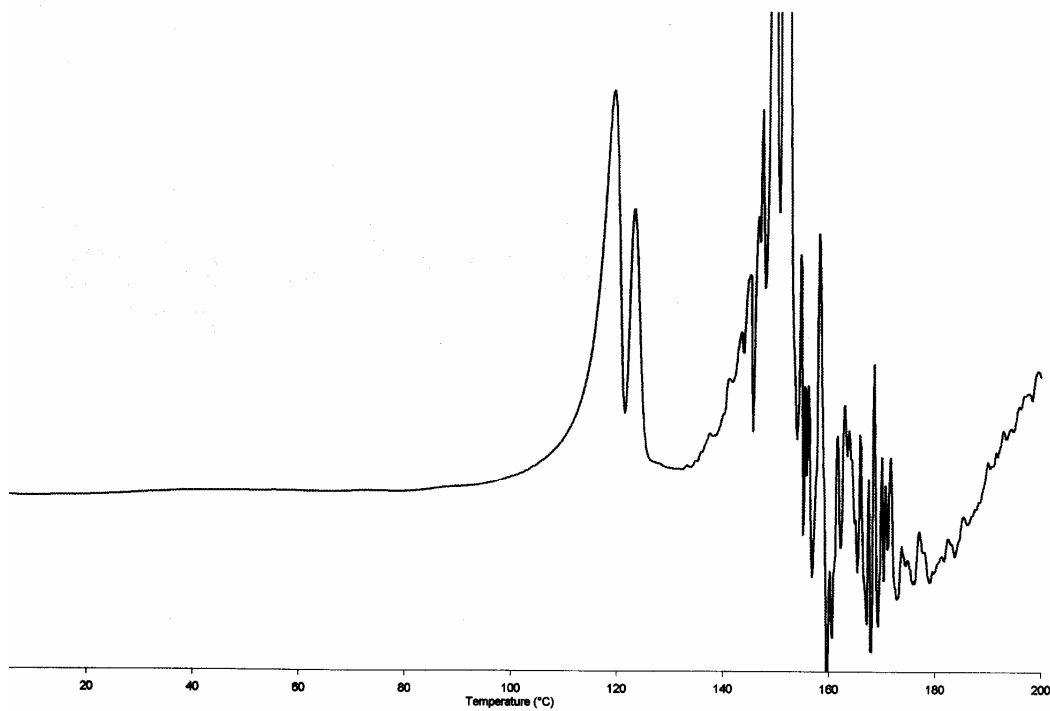


Figura 37 – ACV da fórmula 1 de Clorpropamida mostrando eventos de degradação da amostra após 140 °C. Endoterma para cima

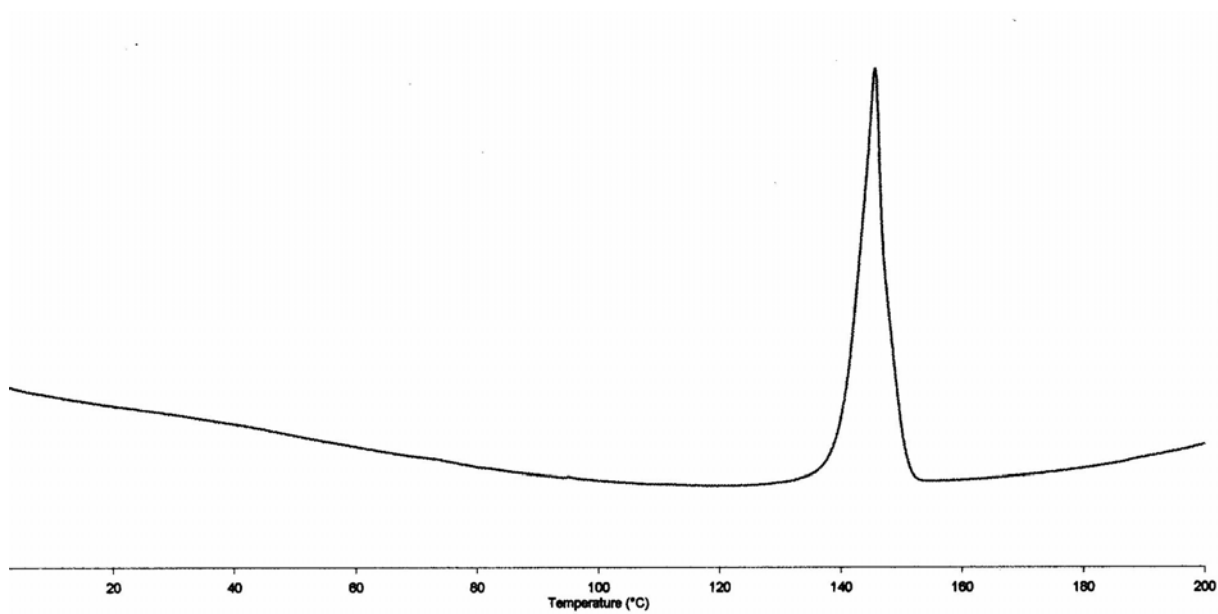


Figura 38 –ACV do Cetoconazol. Endoterma para cima.

Tabela 16 - Percentuais liberados dos comprimidos de Cetoconazol com solução hidroalcoólica 80% como líquido de granulação.

Formulação	Percentual Liberado
GRANULAÇÃO HIDROALCOÓLICA	
30- Padrão de Cetoconazol	37,14%
31 -Padrão com LSS 0,5% em pó na fase interna	62,00%
32 - Padrão com LSS 0,5% dissolvido na fase interna	60,45%
33 - Padrão com LSS 0,5% na fase externa	65,22%
34 - Cetoconazol : Bentonita purificada 1:0,5 p/p	39,90%
35 - Cetoconazol : Bentonita purificada 1:0,25 p/p	52,78%
36 - Cetoconazol : Bentonita intercalada 1:0,5 p/p	47,14%
37 - Cetoconazol : Bentonita intercalada 1:0,25 p/p	54,53%
COMPRESSÃO DIRETA	
38 –Padrão de Cetoconazol	54,70%
39 - Cetoconazol: bentonita purificada 1:0,5 p/p	45,43%
40 - Cetoconazol: bentonita purificada 1:0,25 p/p	54,53%
41 - Cetoconazol: bentonita intercalada 1:0,5 p/p	50,15%
42 - Cetoconazol: bentonita intercalada 1:0,25 p/p	55,27%

Tabela 17 - Percentuais liberados dos comprimidos de Cetoconazol com água como líquido de granulação.

Formulação	Percentual Liberado
GRANULAÇÃO AQUOSA	
43- Padrão de Cetoconazol	41,20%
44 -Padrão com LSS 0,5% em pó na fase interna	60,80%
45 - Padrão com LSS 0,5% dissolvido na fase interna	59,98%
46 - Padrão com LSS 0,5% na fase externa	66,37%
47 - Cetoconazol : Bentonita purificada 1:0,5 p/p	45,67%
48 - Cetoconazol : Bentonita purificada 1:0,25 p/p	52,26%
49 - Cetoconazol : Bentonita intercalada 1:0,5 p/p	46,81%
50 - Cetoconazol : Bentonita intercalada 1:0,25 p/p	53,15%
COMPRESSÃO DIRETA	
38 –Padrão de Cetoconazol	54,70%
39 - Cetoconazol: bentonita purificada 1:0,5 p/p	45,43%
40 - Cetoconazol: bentonita purificada 1:0,25 p/p	54,53%
41 - Cetoconazol: bentonita intercalada 1:0,5 p/p	50,15%
42 - Cetoconazol: bentonita intercalada 1:0,25 p/p	55,27%

As formulações com LSS (formulações 31, 32, 33, 44, 45 e 46) obtiveram percentuais de liberação maiores do que as formulações com bentonitas purificada/intercalada independente do liquido de granulação e relação fármaco: incrementador, diferente do que foi observado para a Clorpropamida.

O percentual de liberação do comprimido de mercado (Nizoral ®) foi de 86,40%, mostrando-se a formulação mais eficaz que todas as obtidas neste trabalho. Os estudos de ACV não puderam ser realizados por motivos de interferência de um dos excipientes, provavelmente a lactose, na análise dos comprimidos, visto que eventos de degradação na região de 140-200 °C nos comprimidos de Clorpropamida foram registrados (figura 38). Como o ponto de fusão do Cetoconazol está incluído nesta faixa a análise não foi realizada.

Um ponto interessante nos comprimidos de Cetoconazol se relaciona com o fato de todas as formulações com relação 1:0,25 p/p, independente do líquido de granulação utilizado levarem a percentual de liberação maior o que confirma os resultados obtidos pela Clorpropamida. Ainda, as formulações com BSI obtiveram os melhores resultados, mais uma vez mostrando que o caráter hidrofílico conferido a este excipiente de alguma forma melhora a sua performance. O fato da bentonita intercalada com colina ser um excipiente preparado para este trabalho e de ter obtido os melhores resultados, independente do fármaco utilizado, mostra que possíveis intercalações com os mais diversos aminoácidos poderiam ser úteis no preparo de novos excipientes farmacêuticos para comprimidos.

Pode-se finalmente afirmar que o incremento na desintegração dos comprimidos é um mecanismo importante para o incremento da dissolução dos fármacos estudados, sendo a quebra da cristalinidade mais acentuada na Clorpropamida, mas não no Cetoconazol, que apresenta um cristal mais grosseiro (RADENBAUGH e ANDO, 2000). Por fim pode-se afirmar que ambos os mecanismos, desintegração, quebra de cristalinidade e aumento da superfície de contato entre o fármaco e excipiente baseado em bentonita estão presentes e são responsáveis pela funcionalidade desta nova classe de excipientes para preparo de comprimidos. A natureza ácida ou básica dos fármacos também interfere no processo de interação do fármaco com a BS e BSI. Fármacos básicos, como o Cetoconazol interagem mais eficientemente com as bentonitas – devido as cargas opostas do fármaco e bentonitas – acarretando uma menor liberação no meio de dissolução. Fármacos neutros ou ácidos, como é o caso da Clorpropamida, possuem interação física menor, o que acarreta uma maior liberação deste no meio de dissolução devido aos mecanismos já mencionados.

5 – CONCLUSÕES

Os resultados encontrados no trabalho mostraram algumas peculiaridades da utilização de bentonita purificada e bentonita intercalada com colina como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta. Em resumo as conclusões do trabalho foram:

- As dispersões sólidas não são boas alternativas para processamento industrial de fármacos com intuito de transformá-los em entidades com cristalinidade reduzida e maior solubilidade aquosa em especial em relações de massa necessárias para o preparo de comprimidos;
- Os estudos de ACV mostraram perda de cristalinidade da Clorpropamida, mas mesmo assim as dispersões sólidas não foram eficazes em aumentar a solubilidade da Clorpropamida em teste de dissolução de comprimidos;
- O granulado aquoso se mostrou eficaz no aumento da dissolução da Clorpropamida utilizando-se os polímeros hidrossolúveis, em especial o PVP K-30;
- Os empastamentos aquosos obtiveram resultados encorajadores com os polímeros hidrossolúveis. Entretanto estes seriam sistemas candidatos a processamento de fármacos para obtenção de sistemas funcionais fármaco/incrementador. Para isto deveriam ser feito estudos com relações menores de incrementador e validação da metodologia de empastamento e ainda a intercambialidade destes sistemas para outros fármacos
- Os estudos de intercalação da colina, um novo candidato a excipiente farmacêutico mostraram evidências em DRX e ATG que comprovam a intercalação.
- Tanto a bentonita purificada como a bentonita intercalada com colina aumentaram a dissolução da Clorpropamida em comprimidos preparados por granulação úmida. Os resultados mostraram que a melhor relação entre a Clorpropamida e incrementadores seria a de 1:0,25 p/p e que o excipiente intercalado s mostrou mais eficaz.
- Os comprimidos preparados por compressão direta obtiveram os melhores resultados dentre todas as formulações concluindo-se portanto que a superfície de contato para

interação entre a Clorpropamida e os incrementadores é fundamental para o aumento da dissolução.

- Os estudos de ACV não mostraram evidências conclusivas de perda total de cristalinidade da Clorpropamida nos comprimidos e portanto o mecanismo de incrementação das bentonitas purificada/intercalada seriam a soma do poder desintegrante do material nanoparticulado, (proporcional a quantidade de incrementador na formulação e ao grau de interação com o fármaco), a perda de cristalinidade do fármaco e o grau de interação entre a bentonita e o fármaco.
- A bentonita purificada e seu derivado intercalado apresentam características organolépticas agradáveis, do ponto de vista tecnológico é excelente desintegrante, possui boa compactabilidade e mostra ser eficiente na dispersão e aumento da dissolução de Clorpropamida em comprimidos preparados por compressão direta, logo é candidato a ser tecnologicamente preparado para se tornar um excipiente para compressão direta, com propriedades de ligação e fluxo correspondentes.
- Os resultados preliminares com o Cetoconazol mostraram que a melhor relação de fármaco com incrementadores também foi de 1:0,25 p/p entretanto os valores não foram melhores do que os comprimidos padrões. Isto significa que estudos com outros fármacos devem ser realizados a fim de comprovar a intercambialidade da utilização destes excipientes, o que de certa forma fazem parte de qualquer estudo de validação de metodologia farmacotécnica abrangente.
- A natureza química dos fármacos de Classe II parecem ter influência no perfil de liberação. Fármacos neutros ou ácidos têm sua solubilidade aumentada com excipientes baseados em bentonita; já fármacos básicos não são eficientemente liberados no meio de dissolução e portanto não têm incrementada a sua solubilidade aquosa.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, M., FATTAH-A., HRIDAYA, N., BHARGAYA, N. Preparation and in vitro evaluation of solid dispersions of Halofantrine. *International Journal of Pharmaceutics*. 235, p.17-33, 2002.

ANSEL, H.C., POPOVICH N.G., ALLEN Jr., L.V. Farmacotécnica – Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 6ª edição, editorial Premier. 2000.

BALANT, L. Clinical Pharmacokinetics of Sulphonylurea Hypoglycaemic drugs. *Clinical Pharmacokinetics*. 6, p. 215-241. 1981.

BARREIRO, E.J., MANSSOUR FRAGA, C.A. Química Medicinal – As bases moleculares da ação dos fármacos, 1ª reimpressão, Artmed editora LTDA. Pág 30-34. 2002.

BENNET, J.E. Fármacos Antimicrobianos – Fármacos antifúngicos. Em: GOODMAN & GILMAN – As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9ª ed. Mac Graw-Hill editora. Capítulo 49. 1996.

BERGAYA, F., LAGALY, G. Surface Modification of Clay Minerals. *Applied Clay Science*. 19, p.1-3. 2001.

BLOCH, D.W., SPEISER, P.P. Solid Dispersions – Fundamental and Examples. *Pharm. Acta Helv.* 62(1), 23-27. 1987.

BOYD, A.E. Sulphonylurea Receptors, Ion Channel and Fruit Flies. *Diabetes*. 37, p.847-850. 1988.

BRASIL, Resolução RDC nº 560 de 2 de abril de 2002. Guia para Estudos de Estabilidade. Disponível:http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genéricos/legis/resoluções/2002/560_02re.htm

BRITISH PHARMACOPEIA VOL I – CD ROM. General Notices. 1998.

BROMAN, E., KHOO, C., TAYLOR, L.S. A comparison of alternative polymer excipient and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug. *International Journal of Pharmaceutics*. 222, p. 139-151. 2001.

CHANG, R.K., GUO, X., BURNSIDE, B.A., COUCH, R.A. Comprimidos de dissolução rápida. *Pharmaceutical Technology*, 4 (5), 11-14. 2000

CHIOU, W.L., e RIEGELMAN, S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 60 (9), 1281-1302. 1971.

CLARKE'S ISOLATION and IDENTIFICATION of DRUGS. In *Pharmaceuticals, Body Fluids and Post-mortem Material*. 2nd edition. The Pharmaceutical Press, London. 1986.

CRAIG, D.Q.M. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *International Journal of Pharmaceutics*. 231, 131-144. 2002.

DAVIS, N.D., GRANNER, D.K. Insulina, Fármacos Hipoglicemiantes Orais e a Farmacologia do Pâncreas Endócrino. Em GOODMAN & GILMAN – As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9^a ed. Mac Graw-Hill editora. Capítulo 60. 1996.

DIAZ, D.C., DIAZ, M.C., AWAD, S., BORRENGO, M.C. Effect of Pharmacotechnical design on the *in vitro* interaction of Ketoconazole tablets with non-systemic antiacids. *International Journal of Pharmaceutics*. 226, p. 61-68. 2001.

DRESSMAN, J.B., REPPAS, C. In vitro-In vivo correlations for lipophilic, poorly water soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 11 (suppl 2), p. 73-80. 2000.

EDWARDS, G., WESTON, A.H. The Role of Potassium Channels in Excitable Cells. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 28 suppl., p.57-66. 1995.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, parte 1, V.1.3 – Determinação de resistência mecânica em comprimidos. 4ª edição, São Paulo. Editora Atheneu. 1998.

FARMER, V., C. In: Infrared spectra of Minerals. Mineralogical Society. Monograph, 4, 1974.

FRANCO, M., TRAPANI, G., LATROFA, A., TULLIO, C., PROVENZANO, M.R., SERRA, M., MUGGIRONI, M., BIGGIO, G., LISO, G. Dissolution properties and anticonvulsivant activity of phenitoin-polyethylene glycol 6000 and –polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 225, p. 63-73.2001.

FOSTER, A., RADES, T., HEMPENSTAIL, J. Seleção de drogas e excipientes adequados para o prepare de dispersões sólidas por extrusão a quente para formulações de liberação imediata. *Pharmaceutical Technology Brasil*. (7), 2; 22-34. 2003.

FUDALA, Á., PALINKO, I., KIRICSI, I. Amino acids, precursors for cationic and anionic intercalation synthesis and characterization of amino acid pillared materials. *Journal of Molecular Structure*, 482-483, p. 33-37, 1999.

FUDALA, Á., PALINKO, I., KIRICSI, I. Preparation and characterization of hybrid organic-inorganic composite materials using the amphoteric property of amino acids: amino acid intercalated layered double hydroxide and montmorillonite. *Inorganic Chemistry*, 38, p. 4653-4658, 1999b.

GALIA, E., NICOLAIDES, E., HORTER, D., LOBENBERG, R., REPPAS, C., DRESSMAN, J.B. Evaluation of various dissolution media for predicting *in vivo* performance of class I and II drugs. *Pharmaceutical Research*. 15 (5), p. 698-705. 1998.

GOTO, K., SUNADA, H., DANJO, S., YONEZAWA, Y. Pharmaceutical Evaluation of Multipurpose Excipients for Direct Compressed Tablet Manufacture: Comparsons of the Capabilities of Multipurpose Excipients with those in General Use. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 25 (8), 869-878, 1999.

HARROWER, A.D.B. Pharmacokinetics of Oral Antihyperglycaemic Agents in Patients with Renal Insufficiency. *Clinical Pharmacokinetics*. 31 (2), p. 111-119. 1996.

HERVÁS, M.J.F., HOLGADO, M.A., RABASCO, A.M. El Colon como lugar de administración de fármacos. *Ciencia Pharmaceutica*, 7 (4), 161-169, 1997.

IRANI, R.R., CALLIS, C., F. Particle Size: Measurement, Interpretation and Application. Ed. Wiley, New York, N.Y. p. 17-18. 1963.

JACHOWICZ, R. Dissolution rates of partially soluble drugs from Solid Dispersions systems, II. Phenytoin. *International Journal of Pharmaceutics*. 35, p.7-12. 1987.

JACKSON, J.E., BRESSLER, R. Clinical Pharmacology of Sulphonylurea Hypoglycaemic agents part one. *Drugs*. 22, p. 211-244. 1981.

KAPSI, S.G., AYRES, J.W. Processing factors in development of solid solution formulation of itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*. 229, p. 193-203. 2001.

KAWAKAMI, K., YOSHIKAWA, T., HAYASHI, T., NISHIHARA, Y., MASUDA, T. Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs II. In vivo study. *Journal of Controlled Release*. 81, p. 75-82, 2002.

KIBBE, A.,H. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3rd edition, p. 440. 2000a.

KIBBE, A.,H. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3rd edition, p. 399. 2000b.

KOLLÁR, T., PÁLIKÓ, I., KÓNYA, Z., KIRICSI, I. Intercalating amino acids guests into montmorillonite host. *Journal of Molecular Structure*,, p. 1-6, 2003.

KORNMANN X. Disponível em

http://www.mb.luth.se/a_mpp_staff/Xavier.Kornmann/introduction.pdf. Acessado em 28/09/2003. 2001.

KOROLKOVAS, A. Antiinfeciosos / Preparações para a pele e membranas mucosas. Em: Dicionário Terapêutico Guanabara. Edição 1998/1999. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ. Capítulos 18 e 19. 1998b.

KOROLKOVAS, A. Metabolismo e Nutrição. Em: Dicionário Terapêutico Guanabara. Edição 1998/1999. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro –RJ. Capítulo 13. 1998a.

LACHAMAN, L., LIEBERMAN, H., KANIG, J. The Teory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd edition, Philadelphia, Lea & Febiger, pag 293-294. 1986.

LELAWONGS, P., BARONE, J.A., COLAIZZI, J.L., HSUAN, A.T., MECHLINSKI, W., LEGENDRE, R., GUARNIERI, J. Effect of food and gastric acidity on absorption of orally administered Ketoconazole. *Clinical Pharmacy*. 7, p. 228-235.1998.

LEUNER, C., DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 47-60, 2000.

LIN, F.,H. LEE Y.H., JIAN C.H., WONG, J-M., SHIEH, M-J., WANG, C-Y. A study of purified montmorillonite intercalated with 5-fluouracil as drug carrier. *Biomaterials*. 23 (9), p. 1981-1987. 2002.

MAARSCHALK K. VAN DER VOORT., BOLHUIS, G.K. Aprimoramento das propriedades de materiais para compressão direta. *Pharmaceutical Technology Brasil*. Vol 3(8), 17 -25. 1999.

MAARSCHALK, K., VAN DER VORT. BOLHULS, G.,K. Aprimoramento das propriedades de materiais para compressão direta. *Pharmaceutical tehnology Brasil*. 3 (7), p. 17-25. 1999.

MARCUS, R. COULSTON, A.,M. Capítulo 62: Vitaminas Hidrossolúveis. Em As bases farmacológicas da terapêutica. 9ª edição. Mc Graw-Hill editora. México –DF, p. 1158-1159. 1996.

MASATAKA, S., UGAJIN, T., NOZAWA, Y., SADZUKA Y., MIYAGISHIMA, A., SONOBE, T. Preparation and dissolution characteristics of griseovulvin solid dispersion with saccharides. *International Journal of Pharmaceutics*. 249, p. 71-79. 2002.

Mc GINITY, J. W., HARRIS, M. R. Increasing Dissolution Rates of Poorly Soluble Drugs by Adsorption to Montmorillonite. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 6 (1), p. 35-48. 1980a.

Mc GINITY, J.W., HARRIS, M.R. Influence of a Montmorillonite Clay on the Properties of Griseofulvin Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 6 (1), P. 49-59. 1980b.

MONEGHINI, M., CARCANO, A., ZINGONE, G., PERISSUTI, B. Studies in dissolution enhancement of atenolol. Part I. *International Journal of Pharmaceutics*. 175, p. 177-183. 1998.

NEUVONEN, P.K., KARKKAINEN, S. Effects of Charcoal, sodium Bicarbonate and ammonium Chloride on Chlorpropamide Ketics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 33, p. 386-393. 1983.

PARADKAR, A., AMBIKE, A.A., JADHAV, B.K., MAHADIK, K.R. Characterization of curcumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying. *International Journal of Pharmaceutics*. 271, p. 281-286. 2004.

PARFITT, K. (ED), in MARTINDALE, the complete drug reference, 33rd ed. London. Pharmaceutical Press, p. 389-390. 2002.

PARFITT, K. (ED), in MARTINDALE, the complete drug reference, 32nd ed. London. Pharmaceutical Press, p. 1999.

PIFFERI, G., SANTORO, P., PEDRANI M. Quality and Funcionality fo Excipients. *Il Farmaco*. 54, 1-14. 1999.

PORTERO, A., REMUÑÁN-LOPEZ, C., VILA-JATO, J.L. Effect for chitosan and chitosan glutamate enhancing the dissolution properties of the poorly water soluble drug nifedipine. *International Journal of Pharmaceutics*. 175. p. 75-84, 1998.

PORUBCAN, L., S. *Journal of pharmaceutical sciences*. 68, p. 358-369. 1979.

PORUBCAN, L.S. Mechanism of adsorption of Clindamycin and Tetracycline by Montmorillonite. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 67 (8), p. 1081-1087. 1978.

PRISTA, L. N., ALVES, A. C., MORGADO, R. Tecnologia Farmacêutica. 5ª edição, Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, v.1, p 325 -340. 1995.

RADEBAUGH, G.W., ANDO, H.Y. Preformulation. In: Remington: The science and practice of Pharmacy. 20th ed. Lippincott Williams & Williams. P. 700-720. 2000.

ROWLAND, M., TOZER, T.N. Clinical Pharmacokinetics, 2nd ed, Philadelphia Lea & Febiger, 1989.

RUDNIC, E.M., SCHWARTZ, J.D. Oral solid dosage forms, In: Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20 ed. Lippincott Williams & Williams, p. 858-893, 2000.

SALTÃO, R., VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 37 (1), pág. 1-17, 2001.

SARTOR, G., MELANDER, A., SCHERSTEN, B., WAHLIN-BOLL, E. Influence of Food and Age on the single-dose Kinetics and Effects of Tolbutamide and Chlorpropamide. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 17, p. 285-293, 1980.

SELTZER, H.S. Drug-induced Hypoglycaemia: A Review Based on 473 cases. *Diabetes*. 31, p. 955-966. 1972.

SILVERSTEIN, R.M., BASSIER, G.C., MORRILL, T.C. Espectrometria no Infravermelho. Em: Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 5ª ed. Editora Guanabara Koogan. Pág. 86-89. 1994.

SIMON, S. Adsorption of cellulose derivatives onto Montmorillonite: a SEC/MALLF study of molar masses influence. *Colloids and Surfaces*, 203, p.77-86.2001.

SIMONELLI, A. P., METHA, S.C., HIGUCHI W.J. Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone (PVP)-Sulfathiazole co-precipitadas. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 58, p.538-549. 1969.

STELLA, V.J., RAO, V.M., ZANNOU, E.A., ZIA, V. Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 36, p.3-16. 1999.

STRYER, L. Capítulo 11: Estrutura e dinâmica de membranas. Em: BIOQUÍMICA. 4ª edição. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro- RJ, p. 247-248.1996.

TANTISHAIYAKU, V., KAEWNOPPARAT, N., INGKATAWORNWONG, S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone. *International Journal of Pharmaceutics*. 181, p. 143-151. 1999.

TAVARES,W. Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos, 2ª edição, Editora Atheneu, São Paulo-SP, p. 601-603.

TAYLOR, J.A. Pharmacokinetics and Biotransformation of Chlorpropamide in Man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 13, p.710-718.1972.

TAYLOR, T., ASSINDER, D.F., CHASSEAND, L.F., BRADFORD, P.M., BURTON, J.S. Bioavailability and Dissolution of Chlorpropamide. *European Journal of Pharmacology*. 11, p. 207-212. 1977.

THANOU, M., VERHOEF, J.C., JUNGINGER, H.E. Oral drug absorption enhancement by chitosan and its derivatives. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 52, p.117-126. 2001.

THE INDEX MERCK, 11th ed. New Jersey, p. 342.1999a.

THE MERCK INDEX, 11th ed. New Jersey, p. 365.1999b.

THE MERCK INDEX, 11th ed. New Jersey, p.450.1999c.

TVARDOVSKI, A.V., FOMKIN, A.A., TARASEVICH, Y.I., ZHUKOVA, A.I. Adsorptive deformation of organo-substituted laminar silicates. *Journal of Colloid and Interface Science*. 212, p.426-430. 1999.

UNGELL, A-L. In Vitro Absorption Studies and Their Relevance to Absorption from the GI Tract. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23 (9), p. 879-892, 1997.

USP - UNITED STATES PHARMACOPEIA XXVI – CD-ROM. Test Solutions (TS). 2003a.

USP - UNITED STATES PHARMACOPEIA XXVI – CD-ROM. Physical tests and Determinations. <711 > DISSOLUTION. 2003b.

USP - UNITED STATES PHARMACOPEIA XXVI, CD-ROM. USP Monographs: Chlorpropamide. 2003c.

USP –UNITED STATES PHARMACOPEIA XXVI, CD-ROM. USP Monographs: Chlorpropamide Tablets. 2003d.

VAN DER MOOTER, G., WUYTS, M., BALTON, N., BUSSON, R., GROBET, P., AUGUSTIJNS, P., KINGET, B. Physical stabilization of amorphous Ketoconazole in solid dispersion with polyvinylpyrrolidone K 25. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 12, p.261-269. 2001.

VERHEYEN, S., BLATON, N.,KINGET, R., VAN DER MOOTER, G. Mechanism of increase dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 249, p.45-58. 2002.

VIÇOSA, A.L. Estudo da utilização de incrementadores de dissolução para compressão direta: Enfoque no desenvolvimento de medicamentos genéricos. Tese de Mestrado. Faculdade de Farmácia UFRJ, p. 55-94. 2003.

VISERAS, C., LOPEZ-GALINDO, A. Pharmaceutical applications of some spanish clays (sepiolite, palygorskite, bentonite): some preformulations studies. *Applied Clay Science*. 14, p. 69-82. 1999.

WAI, K-N., DeKAY, G.H., BANKER, G.S. Applications of the Montmorillonites in Tablet Making. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 55, p. 1244-1248. 1966.

WALKING, W.D. Povidone. In: A. WADE. P.J. WELLER (eds). Handbook of Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association / The Pharmaceutical Press. Washington, DC / London, p. 392-399. 1994.

WATANABE, T., HASEGAWA, S., WAKIYAMA, N., KUSAI, A., SENNA, M. Comparison between Polyvinylpyrrolidone and Silica nanoparticles as carries for Indomethacin in a solid state dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*. 250, p. 283-286. 2003.

WATANABE, T., WAKIYAMA, N., USUI, F., IKEDA, M., ISOBE, T., SENNA, M. Stability of Amorphous Indomethacin compounded with sílica. *International Journal of Pharmaceutics*. 226, p. 81-91. 2001.

WATTS, P. J., ILLUM L. Colonic drug delivery, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23 (9), p.893-913, 1997.

WHITE, J. L., HEM, S.L. Pharmaceutical Aspects of Clay-Organic Interactions. *Industrial Engenering Chemistry Production Research and Development*. V.22, p. 665-671. 1983.

WIESSMAN, P.N. Reappraisal of the Pharmacologic Approach to Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *American Journal of Cardiology*. 90 (suppl), p. 42-50. 2002.