

FLÁVIA ALMADA DO CARMO

PREPARO E AVALIAÇÃO DE NOVAS FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE  
LIBERAÇÃO PROLONGADA DE NANOCOMPÓSITOS DE ACICLOVIR E DAPSONA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadores: Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral

Prof. Dr. Carlos Rangel Rodrigues

Rio de Janeiro

2009

C287p Carmo, Flávia Almada do.

Preparo e avaliação de novas formulações farmacêuticas de liberação prolongada de nanocompósitos de aciclovir e dapsona / Flávia Almada do Carmo ; orientadores Lúcio Mendes Cabral , Carlos Rangel Rodrigues . – Rio de Janeiro: UFRJ, 2009.

xvii, 83f. : il. col. ; 30cm.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Faculdade de Farmácia, 2009.

Inclui bibliografia.

1. Nanocompósito. 2. Argila. 3. Aciclovir. 4. Dapsona 5. Formulações de liberação prolongada.

CDD 615.19

FLÁVIA ALMADA DO CARMO

PREPARO E AVALIAÇÃO DE NOVAS FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE  
LIBERAÇÃO PROLONGADA DE NANOCOMPÓSITOS DE ACICLOVIR E DAPSONA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em:

Orientadores:

---

Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral  
Faculdade de Farmácia – UFRJ

---

Prof. Dr. Carlos Rangel Rodrigues  
Faculdade de Farmácia – UFRJ

Banca Examinadora:

---

Prof. Dra. Valéria Pereira de Sousa  
Faculdade de Farmácia – UFRJ

---

Prof. Dra. Gisela Maria Dellamora Ortiz  
Faculdade de Farmácia – UFRJ

---

Prof. Dra. Luiza Rosária Sousa Dias  
Faculdade de Farmácia – UFF

*Aos meus pais, Marco e Rosane,  
e a minha avó, Wanda.*

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço, primeiramente, a **DEUS**, por estar presente em todos os momentos de minha vida, me carregando em Seu colo, principalmente, nas situações mais difíceis.*

*Aos meus pais, **Marco e Rosane**, por tornarem tudo isso possível, por todo amor e confiança, pela grande torcida e por serem essenciais em minha vida.*

*A minha avó, **Wanda**, minha segunda mãe, por todas as orações, pelo carinho e pela ajuda para que eu chegasse até aqui.*

*A minha irmã, **Marcela**, que me ensina a cada dia o que é amar, partilhar e principalmente, o que é preciso para ser feliz.*

*Ao meu namorado, **Felipe**, pelo amor incondicional, pelo carinho e compreensão. Agradeço por entender o motivo de minhas ausências e por estar sempre ao meu lado.*

*Ao meu orientador, **Prof. Dr. Lúcio Mendes Cabral**, por ter me acolhido em seu laboratório e pela confiança. Agradeço por TODA a ajuda, pelos ensinamentos e por estar tornando possível a realização deste sonho.*

*A minha tia madrinha, **Joseane**, e a minha prima, **Carolina**, que me acolheram em sua casa com tanto carinho.*

*A todos os **AMIGOS** do Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica, pela amizade, pela força, por confiarem em mim e pelas várias ajudas. Agradeço a **Camila Dornelas** e a **Daniel Resende**, por todos os ensinamentos e pela grande amizade.*

*As minhas amigas **Lidiane Mota, Geisa Sartori, Natalia Bousquet, Natalia Daflon, Marcilaine Pinheiro e Isabel Cunha** pela amizade inquestionável.*

*A todos os meus familiares pelo apoio, pela torcida e pelo carinho.*

*A banca examinadora que gentilmente aceitou o convite de participar na defesa desta dissertação.*

*A banca de acompanhamento por todo o auxílio.*

*A CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro para a realização da pesquisa.*

**“Nesta vida, não podemos realizar grandes coisas.  
Podemos apenas fazer pequenas coisas com um grande amor.”**

(Madre Teresa de Calcutá)

## RESUMO

CARMO, Flávia Almada do. **Preparo e avaliação de novas formulações farmacêuticas de liberação prolongada de nanocompósitos de aciclovir e dapsona.** Rio de Janeiro, 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

Os fármacos de elevada toxicidade e baixa solubilidade podem ser considerados como um dos principais alvos de estudo em tecnologia farmacêutica, pois apresentam severos problemas de biodisponibilidade e severos efeitos colaterais, especialmente, quando administrados por via oral. O aciclovir, um antiviral, e a dapsona, um agente anti-infeccioso, apresentam problemas desta natureza, o que torna problemática sua formulação. Como alternativas para este problema, considera-se como a mais evidente a escolha correta dos excipientes, ou ainda, do sistema de liberação de fármacos no qual estes são veiculados. Atualmente, a nanotecnologia, em especial, o uso de excipientes à base de nanocompósitos de “silicato lamelar” figura entre as melhores alternativas tecnológicas disponíveis. Dentre as diferentes fontes de nanomateriais de origem natural, destacam-se as argilas minerais, em especial, a bentonita. A proposta deste estudo foi a elaboração de nanocompósitos de argila sódica/argila organofílica – fármaco, através da intercalação das moléculas do fármaco nas lamelas da argila, variando-se a concentração do material intercalante, o tempo e a temperatura de reação. Os materiais obtidos foram caracterizados pelas técnicas de espectrofotometria de ultravioleta - visível, espectrofotometria de infravermelho, difração de raios X, análise calorimétrica de varredura e microscopia eletrônica de transmissão, evidenciando a intercalação do fármaco entre as lamelas da argila. Os nanocompósitos obtidos podem ser utilizados no desenvolvimento de formulações farmacêuticas para uso tópico e de comprimidos de liberação prolongada, devido à capacidade deste material liberar o fármaco prolongadamente de suas lamelas. Foram preparados comprimidos de nanocompósito argila sódica/argila organofílica – aciclovir e de nanocompósito argila sódica – dapsona. Foram também preparados comprimidos de liberação prolongada tradicionais de dapsona, para fins de comparação. Os comprimidos foram avaliados quanto ao seu perfil de liberação em suco gástrico e em suco entérico simulados. Os comprimidos tradicionais de dapsona mostraram melhor perfil de liberação prolongada em comparação aos comprimidos contendo o nanocompósito. Os nanocompósitos obtidos poderão ser utilizados na preparação de formulações tópicas de liberação prolongada e os comprimidos tradicionais de dapsona podem ser considerados como uma alternativa promissora para a formulação deste fármaco em um sistema de liberação prolongada.

Palavras-chave: nanocompósito, argila, aciclovir, dapsona, formulações de liberação prolongada.

## ABSTRACT

CARMO, Flávia Almada do. **Preparation and evaluation of new prolonged release pharmaceutical formulations of acyclovir and dapsone nanocomposites.** Rio de Janeiro, 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

Drugs of high toxicity and low solubility can be considered a major drawback for studies in pharmaceutical technology, due to their severe problems of bioavailability and severe side effects, especially when administered orally. The acyclovir, an antiviral, and dapsone, an anti-infective agent, present such problems, making their formulation problematic. As alternatives to this problem, one could choose some different excipients or system of drug release in which they are running. Currently, nanotechnology, in particular, the use of excipients based on nanocomposites of “lamellar silicate” is among the best available technological alternatives. Among the various sources of natural nanomaterials, mineral clay is very important, especially, bentonite. The purpose of this study was the preparation of clay sodium/organophilic - drug nanocomposites through the intercalation of drug molecules in the clay lamella, varying material concentration, time and temperature of reaction. The obtained material was characterized by ultraviolet - visible spectrophotometry, infrared spectrophotometry, X-ray powder diffraction, differential scanning calorimetry and transmission electron microscopy, showing the intercalation of the drug on the clay lamella. The obtained nanocomposites can be used in the development of pharmaceutical formulations for topical use and of prolonged release tablets due to the ability of the material to release the drug for a prolonged time from their lamellas. Tablets of sodium clay / organophilic clay - acyclovir nanocomposites and of sodium clay - dapsone nanocomposites were prepared. Traditional prolonged release dapsone tablets were also prepared for comparison. The tablets had its release profile in simulated gastric fluid and in simulated intestinal fluid established. The traditional dapsone tablets showed better prolonged release profile in comparison with the nanocomposites tablets. The obtained nanocomposites can be used for the preparation of topic prolonged release formulations and the traditional dapsone tablets can be considered as a promising alternative for the formulation of this drug in a prolonged release system.

Key-words: nanocomposites, clay, acyclovir, dapsone, prolonged release formulations.



Parte desta Dissertação de Mestrado foi apresentada no seguinte congresso:

II Congresso de Ciências Farmacêuticas de Ouro Preto (II Concifop), 2009.Ouro Preto, MG.  
**Preparação e avaliação de novos nanosistemas terapêuticos biologicamente ativos de aciclovir e estudos de sua utilização.**

Carmo, F.A.; Monteiro, L.M.; Pupe, C.G.; Cabral, L.M.  
Apresentação em forma de pôster.

**Preparação e avaliação de sistemas de liberação modificada de dapsona.**

Monteiro, L.M.; Pupe, C.G.; Carmo, F.A.; Cabral, L.M.  
Apresentação em forma de pôster.

Parte deste trabalho foi publicada nos seguintes periódicos:

Polymer-Plastics Technology and Engineering

**Studies towards the preparation and evaluation of sodium and alkylammonium montmorillonite and polysaccharides nanocomposites as sustained release excipients.**

Rocha, H.V.A.; Gomes, A.S.; Dornelas, C.B.; **Carmo, F.A.**; Rodrigues, C.R.; Castro, H.; Santos, T.C.; Cabral, L.M.

Revista Processos Químicos

**Preparação e avaliação de novos nanosistemas terapêuticos de liberação prolongada de bentonita – aciclovir.**

**Carmo, F.A.**; Cabral, L.M.; Dornelas, C.B.; Villardi, M.

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>xii</b>
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b>	<b>xiii</b>
<b>LISTA DE QUADROS</b>	<b>xiii</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	<b>xiv</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS</b>	<b>xvi</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1 NANOCOMPÓSITOS DE SILICATOS LAMELARES	1
1.2 MODULAÇÃO DA LIBERAÇÃO E DA FARMACOCINÉTICA DE FÁRMACOS	6
1.2.1 PERÍODO DE LIBERAÇÃO GÁSTRICA E TRÂNSITO INTESTINAL	10
1.3 ACICLOVIR	11
1.4 DAPSONA	12
<b>2 OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>16</b>
3.1 MATERIAL	16
3.2 MÉTODOS	17
3.2.1 PREPARO DOS NANOCOMPÓSITOS DE SILICATO LAMELAR – ACICLOVIR	17
3.2.1.1 PREPARO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DO ACICLOVIR	18
3.2.2 CARACTERIZAÇÃO DOS NANOCOMPÓSITOS DE SILICATO LAMELAR – ACICLOVIR	18
3.2.2.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)	19
3.2.2.2 ANÁLISE POR INFRAVERMELHO (IV)	20
3.2.2.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO (MET)	21
3.2.3 PREPARO DOS COMPRIMIDOS DE NANOCOMPÓSITO SILICATO LAMELAR – ACICLOVIR	22
3.2.4 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE NANOCOMPÓSITOS SILICATO LAMELAR – ACICLOVIR	22
3.2.4.1 PESO MÉDIO	22
3.2.4.2 DUREZA	23

3.2.4.3 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO	23
3.2.5 PREPARO DOS NANOCOMPÓSITOS DE SILICATO LAMELAR - DAPSONA	24
3.2.5.1 PREPARO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA DAPSONA	25
3.2.6 CARACTERIZAÇÃO DOS NANOCOMPÓSITOS DE SILICATO LAMELAR – DAPSONA	27
3.2.6.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)	28
3.2.6.2 ANÁLISE POR INFRAVERMELHO (IV)	28
3.2.6.3 ANÁLISE CALORIMÉTRICA DE VARREDURA (DSC)	28
3.2.7 PREPARO DOS COMPRIMIDOS DE NANOCOMPÓSITO SILICATO LAMELAR – DAPSONA	28
3.2.8 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE NANOCOMPÓSITO SILICATO LAMELAR - DAPSONA	29
3.2.8.1 PESO MÉDIO	29
3.2.8.2 DUREZA	29
3.2.8.3 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO	29
3.2.9 DETERMINAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULA	30
3.2.10 DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DOS COMPRIMIDOS DE DAPSONA COM O USO DE HPMC	31
3.2.11 ANÁLISE DA FORMA FARMACÉUTICA A GRANEL	33
3.2.11.1 PESO MÉDIO	33
3.2.11.2 DUREZA	34
3.2.11.3 TEOR	34
3.2.11.4 COMPRESSÃO	34
3.2.11.4.1 COMPRESSÃO DIRETA	34
3.2.11.4.2 POR GRANULAÇÃO ÚMIDA	34
3.2.11.5 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO	35
3.2.11.6 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO - PACOTE PARA ANÁLISE ESTATÍSTICA DENOMINADO STATISTICA DA STAT SOFT COMPANY – USA	36
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	37
4.1 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS NANOCOMPÓSITOS DE SILICATO LAMELAR – ACICLOVIR	37
4.2 PREPARO DOS COMPRIMIDOS DE NANOCOMPÓSITOS SILICATO LAMELAR - ACICLOVIR	47
4.3 NANOCOMPÓSITOS DE SILICATO LAMELAR – DAPSONA	48
4.4 COMPRIMIDOS DE NANOCOMPÓSITOS SILICATO LAMELAR – DAPSONA	52
4.5 DETERMINAÇÃO DO TAMANHO DE PARTÍCULA	54

4.6 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE DAPSONA COM O USO DE HPMC	56
4.6.1 ESCOLHA DO PROCESSO IDEAL DE PREPARO DOS COMPRIMIDOS DE DAPSONA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	57
4.6.2 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO	72
<b>5 CONCLUSÕES</b>	74
<b>6 PERSPECTIVAS FUTURAS</b>	74
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	75
<b>8 ANEXOS</b>	83

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Estruturas idealizadas de nanocompósitos	2
Figura 2 - Estrutura idealizada da montmorilonita	4
Figura 3 - Intercalação de íons alquilamônio e formação de uma argila modificada	5
Figura 4 - Estrutura química da HPMC	8
Figura 5 - Estrutura química do aciclovir	11
Figura 6 - Estrutura química da dapsona	13
Figura 7 - Princípio da difração de raios X na argila	20
Figura 8 - Difratoograma da intercalação argila sódica - aciclovir em comparação à bentonita sódica isolada	39
Figura 9 - Análise por difração de raios X da intercalação argila sódica – aciclovir	40
Figura 10 - Difratoograma da intercalação argila organofílica - aciclovir em comparação à bentonita organofílica isolada	41
Figura 11 - Espectros de infravermelho da bentonita sódica pura, aciclovir e bentonita sódica intercalada com aciclovir	42
Figura 12 - Espectros de infravermelho da bentonita organofílica pura, aciclovir e bentonita organofílica intercalada com aciclovir	43
Figura 13 - Bentonita sódica com aumento de 100.000x	44
Figura 14 - Bentonita organofílica com aumento de 100.000x	45
Figura 15 - Bentonita organofílica + aciclovir com aumento de 100.000x	45
Figura 16 - Difração de raios X – formação de nanocompósito argila sódica – dapsona	49
Figura 17 - Espectro de infravermelho do nanocompósito de bentonita sódica – dapsona	51
Figura 18 - Espectro de infravermelho da bentonita sódica pura	51
Figura 19 - Análise em duplicata por DSC do nanocompósito bentonita sódica – dapsona (60% de inclusão em relação à capacidade de troca catiônica da argila)	52
Figura 20 - Microscopia ótica (300 x). Amostras de dapsona : (a) Fornecedor A (b) Fornecedor B (c) Fornecedor C.	55

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Curva de calibração aciclovir	18
Gráfico 2 - Curva de calibração da dapsona em etanol:água (1:20)	25
Gráfico 3 - Curva de calibração da dapsona em suco gástrico simulado	26
Gráfico 4 - Curva de calibração da dapsona em suco entérico simulado	27
Gráfico 5 - Efeitos da argila sódica e organofílica na liberação do aciclovir	48
Gráfico 6 - Perfil de liberação dos comprimidos de nanocompósito argila sódica – dapsona em SGF	53
Gráfico 7 - Perfil de liberação dos comprimidos de nanocompósito argila sódica – dapsona em SIF	53
Gráfico 8 - Perfil de liberação em SGF das formulações obtidas por compressão direta	70
Gráfico 9 - Perfil de liberação em SIF das formulações obtidas por compressão direta	71
Gráfico 10 - Perfil de liberação em SGF das formulações contendo 125mg de dapsona e MEG, obtidas por granulação	71
Gráfico 11 - Perfil de liberação em SIF das formulações contendo 125mg de dapsona e MEG, obtidas por granulação	72

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação sistemática das argilas cristalinas	3
Quadro 2 - Capacidade de troca catiônica (CTC) de aluminossilicatos	4

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Formulação base dos comprimidos de nanocompósito argila – aciclovir	22
Tabela 2 - Preparo da curva de calibração da dapsona (SGF)	26
Tabela 3 - Preparo da curva de calibração da dapsona (SIF)	27
Tabela 4 - Formulação base dos comprimidos de nanocompósito argila – dapsona	29
Tabela 5 - Formulações de dapsona obtidas por compressão direta	32
Tabela 6 - Formulações de dapsona obtidas por granulação úmida	33
Tabela 7 - Funções dos componentes nas diferentes formulações	33
Tabela 8 - Rendimento da intercalação e quantidade de aciclovir intercalado em relação à temperatura	37
Tabela 9 - Influência da concentração de aciclovir no processo	38
Tabela 10 - Valores de espaçamento basal ( $d_{001}$ ) e variação do espaçamento basal ( $\Delta d_{001}$ ) encontrado por difração de raios X	46
Tabela 11 - Espaçamento interlamelar e rendimento do processo de intercalação bentonita sódica – dapsona	49
Tabela 12 - Tamanho médio de partícula das amostras de dapsona	54
Tabela 13 - Caracterização do peso médio e dureza dos comprimidos de dapsona	56
Tabela 14 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 01 Lote 0107 em meio SGF em percentagem (%)	58
Tabela 15 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 01 Lote 0207 em meio SGF em percentagem (%)	58
Tabela 16 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 01 Lote 0107 em meio SIF em percentagem (%)	59
Tabela 17 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 02 Lote 0107 em meio SGF em percentagem (%)	60
Tabela 18 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 02 Lote 0107 em meio SIF em percentagem (%)	60
Tabela 19 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 03 Lote 0107 em meio SGF em percentagem (%)	61
Tabela 20 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 04 Lote 0107 em meio SGF em percentagem (%)	62
Tabela 21 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 04 Lote 0207 em meio SGF em percentagem (%)	62
Tabela 22 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 04 Lote 0207 em meio SIF em percentagem (%)	63

Tabela 23 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 05 Lote 0107 em meio SGF em percentagem (%)	64
Tabela 24 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 05 Lote 0107 em meio SIF em percentagem (%)	65
Tabela 25 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 06 HPMC/MEG – via úmida Lote 0107 em meio SGF em percentagem (%)	67
Tabela 26 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 06 HPMC/MEG – via úmida Lote 0107 em meio SIF em percentagem (%)	67
Tabela 27 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 07 HPMC/MEG – via úmida Lote 0107 em meio SGF em percentagem (%)	68
Tabela 28 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 08 HPMC/MEG – via úmida Lote 0107 em meio SGF em percentagem (%)	68
Tabela 29 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 07 HPMC/MEG – via úmida Lote 0107 em meio SIF em percentagem (%)	69
Tabela 30 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 08 HPMC/MEG – via úmida Lote 0107 em meio SIF em percentagem (%)	70
Tabela 31 - Liberação exponencial ( $n$ ) da formulação Dapsona 06 em SGF e SIF	73
Tabela 32 - Demais cinéticas estudadas para a formulação Dapsona 06 em SGF e SIF	73



**LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS**

Abs.	Absorbância
HCl	Ácido Clorídrico
Å	Angstrom (s)
CTC	Capacidade de Troca Catiônica
cm	Centímetro (s)
cps	Centipoise
NaCl	Cloreto de sódio
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
DRX	Difração de Raios X
g	Grama (s)
°C	Graus Celsius
HIV-I	<i>Herpes simplex</i> tipo I
HSV-II	<i>Herpes simplex</i> tipo II
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
h	Hora
IV	Infravermelho
kgf	Kilogramaforça
kV	Kilovolt (s)
m	Metro (s)
µg	Micrograma (s)
µm	Micrômetro (s)
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
mA	Miliampere
mEq	MiliEquivalente (s)
mg	Miligrama (s)
mL	Mililitros
mm	Milímetro (s)
min.	Minutos
M	Molar
MEG	Monoestearato de glicerila
MMT	Montmorilonita
nm	Nanômetro (s)
N	Normal

%	Percentual
q.s.p.	Quantidade suficiente para
r.p.m.	Rotações por minuto
SGF	<i>Simulated Gastric Fluid</i>
SIF	<i>Simulated Intestinal Fluid</i>
$\theta$	Theta
<i>T</i>	Transmitância
UV	Ultra Violeta
Vis	Visível

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 NANOCOMPÓSITOS DE SILICATOS LAMELARES

A nanotecnologia compreende a síntese, processamento, caracterização e utilização de materiais com dimensões da ordem de 0,1 a 100 nm, podendo-se obter melhoras nas propriedades físicas, químicas e biológicas dos mesmos (THONSTENSON, LI & CHOW, 2005).

Os compósitos são materiais obtidos pela combinação entre duas ou mais substâncias, sendo que o material obtido apresenta características funcionais e estruturais diferentes daquelas dos materiais de origem. Nanocompósitos são os compósitos obtidos em uma escala nanométrica ( $10^{-9}$  m) (MANO & MENDES, 1999; KORNMAN, 2000). Nanocompósitos normalmente exibem melhores propriedades de desempenho comparadas com as de compósitos convencionais, devido à sua morfologia de fase única e às suas propriedades interfaciais melhoradas (WANG *et al.*, 2000).

Podem ser obtidos três diferentes tipos de nanocompósitos (Figura 1). Os nanocompósitos convencionais são aqueles em que o silicato age como um enchimento convencional. Os nanocompósitos intercalados se caracterizam por uma morfologia multilamelar formada por lamelas inorgânicas intercaladas com polímeros. Os nanocompósitos delaminados apresentam as lamelas dispersas na matriz, formando uma estrutura da ordem microescala. Nanocompósitos delaminados mostram maior homogeneidade de fase que os intercalados. Mais importante ainda, cada nanocamada em um nanocompósito delaminado contribui para interações interfaciais com a matriz. (LEBARON, WANG & PINNAVAIA, 1999; ALEXANDRE & DUBOIS, 2000; KORNMAN, 2000). Esta classificação é importante, pois a eficiência das argilas na modificação das propriedades do polímero é primariamente determinada pelo grau de dispersão na matriz polimérica (AKELAH *et al.*, 1995).

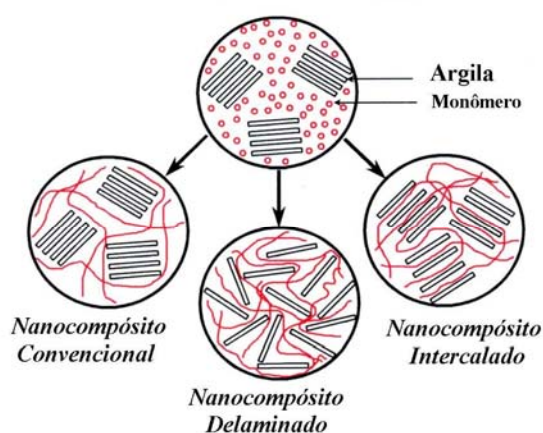


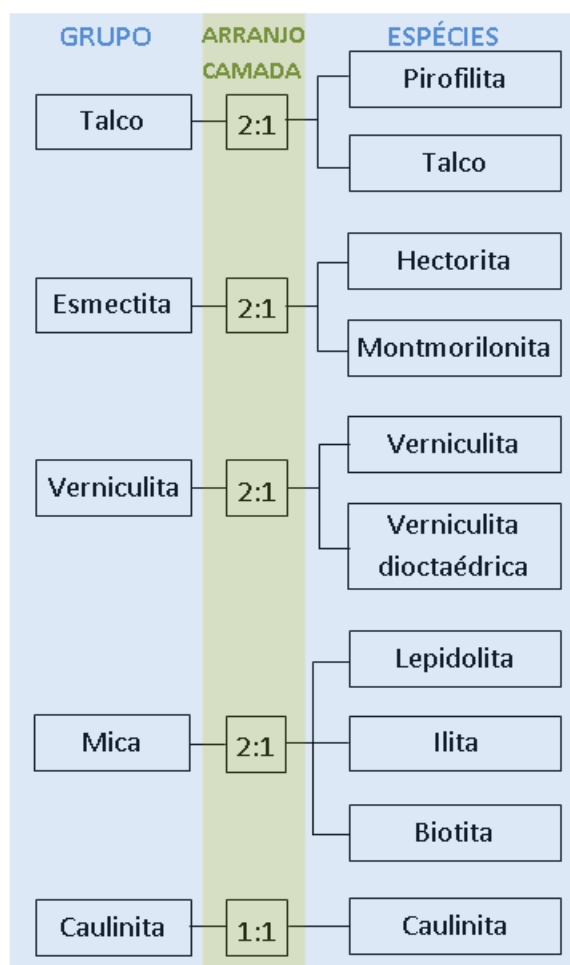
Figura 1 - Estruturas idealizadas de nanocompósitos (silicato lamelar - polímero) (adaptado de KORNMANN, 2000).

Os nanocompósitos podem ser constituídos por materiais de diferentes naturezas: inorgânica/inorgânica, inorgânica/orgânica ou, ainda, orgânica/orgânica (ESTEVES, BARROS-TIMMONS & TRINDADE, 2004). Os nanocompósitos poliméricos têm se destacado como uma classe promissora de materiais, demonstrando possibilidade de incremento e modificação em uma série de propriedades, como: incremento nas propriedades mecânicas e/ou de barreira; elevação da temperatura de transição térmica; redução da flamabilidade; aumento de transparência (WANG *et al.*, 2001; ARAÚJO *et al.*, 2004). No entanto, existe uma outra classe de nanocompósitos, as argilas (silicatos) minerais, que apresentam diversas vantagens pois são pré-formadas, obtidas naturalmente e, portanto são mais baratas.

As argilas minerais apresentam inúmeras aplicações e ampla diversidade de uso, o que se deve à facilidade com que esses silicatos são modificados (BERGAYA & LAGALY, 2001; LEE & KIM, 2004; LEROUX, 2006; COELHO *et al.*, 2008). Em formulações, as argilas minerais podem atuar como excipiente, podendo melhorar as propriedades de um princípio ativo, facilitando a formulação do mesmo. As argilas podem atuar como excipientes melhorando tanto propriedades organolépticas, como gosto, cheiro e cor, quanto propriedades físico-químicas, como viscosidade, podendo atuar como promotores de dissolução em administrações orais, além de ser encontrado uso em cosméticos e como lubrificantes. Estes silicatos apresentam algumas propriedades interessantes, como: elevada área específica e propriedades

absorptivas, propriedades reológicas, inércia química e baixa ou nenhuma toxicidade para o paciente (CARRETERO, 2002).

O uso de argilas minerais é de interesse nas indústrias de produtos farmacêuticos e veterinários, como também nas indústrias de plásticos, tintas e inseticidas, principalmente devido ao seu baixo custo. Há diferentes tipos de argilas minerais que apresentam estruturas do tipo lamelar, como é demonstrado no Quadro 1, sendo que, dentre as diferentes alternativas, a argila de uso farmacêutico mais relevante é a bentonita, devido a sua alta capacidade de troca catiônica (80-200 mEq/100 g), como é demonstrado no Quadro 2 (AGUIAR & NOVAES, 2002). A bentonita é constituída de aproximadamente 60% de montmorilonita, uma argila esmectita natural, contendo também quartzo, cristobalita, feldspato, ilita, caolinita, mica, clorita e diferentes cátions, sendo suas características funcionais derivadas de seu maior constituinte, ou seja, da montmorilonita (KAUFHOLD *et al.*, 2002).



Quadro 1 – Classificação sistemática das argilas cristalinas (Adaptado de AGUIAR & NOVAES, 2002).

Argila	CTC (mEq/ 100 g da argila)
Caulinita 2H <sub>2</sub> O	3-15
Haloisita 4H <sub>2</sub> O	5-10
Haloisita	10-40
Ilita	10-40
Clorita	10-40
Sepiolita-atapulgita	20-35
Esmectita	80-150
Montmorilonita	80-200
Vermiculita	100-150

Quadro 2 – Capacidade de troca catiônica (CTC) de aluminossilicatos (Adaptado de AGUIAR & NOVAES, 2002).

Em relação à microestrutura da montmorilonita, a lamela apresenta um diâmetro aproximado entre 100 a 200 nm e 1 nm de espessura. De 5 a 10 lamelas estão associadas pela presença de íons entre essas na partícula primária (posição transversal de 8 a 10 nm), as quais formam grandes agregados irregulares (diâmetro de 0,1 a 10 µm) levando a uma estrutura estratificada na argila (KORNMANN, 2000). A estrutura básica desta argila (Figura 2) consiste de um octaedro de alumínio e magnésio em combinação com um tetraedro de sílica, que são arranjos de diferentes formas produzindo a superfície de carga, morfologia e superfície de área característica desta classe de argila (ALEXANDRE & DUBOIS, 2000).

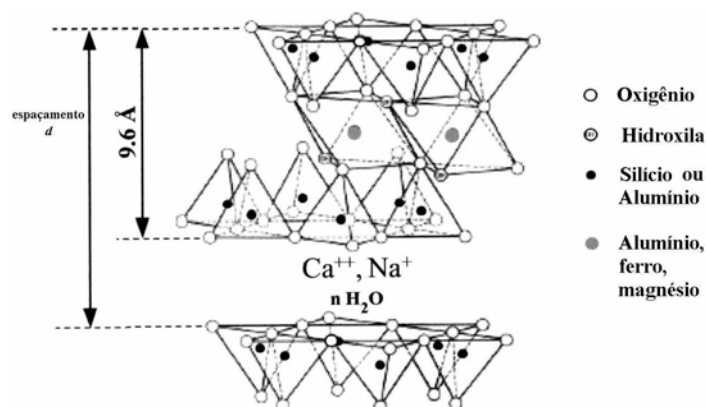


Figura 2 – Estrutura idealizada da montmorilonita (Adaptado de KORNMANN, 2000).

A superfície de carga pode ser resultante tanto da substituição isomorfa (por exemplo, magnésio em lugar do alumínio) ou da quebra de ligações nas extremidades da argila. A superfície de carga resultante de uma substituição isomorfa é negativa, sendo esta contrabalanceada por cátions, como cálcio e

magnésio, e caracterizada pela capacidade de troca catiônica (CTC), que é expressa em mEq/100 g de argila (ALEXANDRE & DUBOIS, 2000).

Existem diferentes modos de se modificar argilas minerais: adsorção, troca iônica com cátions inorgânicos e complexos catiônicos, troca iônica com cátions orgânicos, enxerto de compostos orgânicos, reação com ácidos, polimerização interlamelar ou intraparticular e interparticular, calcinação, delaminação e reagregação da argila mineral esmectita, e tratamentos físicos como liofilização e ultrassom (BERGAYA & LAGALY, 2001).

O viscogel B8® é uma argila organicamente modificada pela intercalação de íons alquilamônio na estrutura da argila (Figura 3). O material obtido combina capacidade de intumescimento, característica da bentonita, com a ação tensoativa do sal de alquilamônio (COUTINHO, 2004; BENTEC, 2009). O tratamento das argilas com moléculas orgânicas catiônicas resulta em uma superfície hidrofóbica, que leva à modificação de inúmeras de suas propriedades iniciais (KATZ & MILEWSKI, 1987; KORNMANN, 2000). Estes silicatos são usualmente conhecidos como organoargilas.

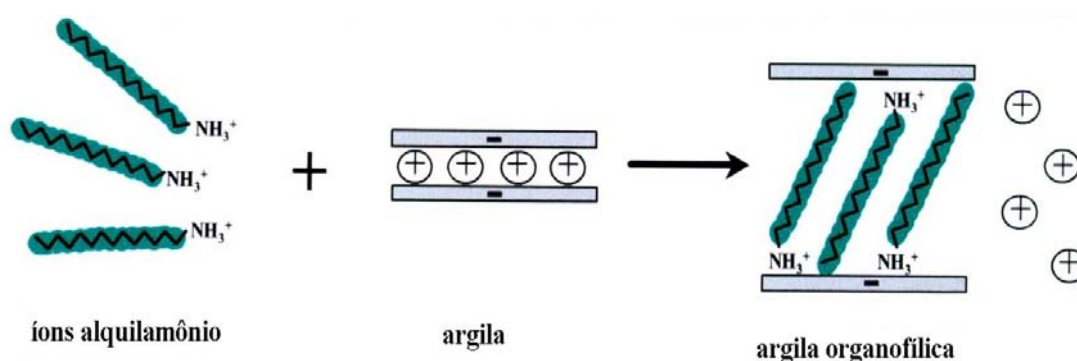


Figura 3 - Intercalação de íons alquilamônio e formação de uma argila modificada (Adaptado de KORNMANN, 2000).

Outros dois tipos de argila organicamente modificadas pela intercalação de íons alquilamônio em sua estrutura que podem ser citadas são: a Viscogel S4® e a Viscogel S7® (BENTEC, 2009).

## 1.2 MODULAÇÃO DA LIBERAÇÃO E DA FARMACOCINÉTICA DE FÁRMACOS

Observam-se, cada vez mais, os esforços da indústria farmacêutica na tentativa de se obter sistemas terapêuticos que apresentem melhor perfil farmacológico, ou seja, melhores propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas. A melhora nas propriedades farmacodinâmicas é alvo de estudo da Química Farmacêutica, enquanto a melhora na biodisponibilidade e nas características farmacocinéticas é objeto de estudo da Tecnologia Farmacêutica. As propriedades farmacocinéticas estão relacionadas aos processos físico-químicos que ocorrem desde a administração e dissolução do ativo de sua forma farmacêutica originária até o processo de absorção no organismo. As propriedades farmacocinéticas de sólidos orais podem ser relacionadas aos processos de desintegração do comprimido, dissolução e absorção do fármaco (ANSEL, ALLEN & POPOVICH, 2000).

Pode-se destacar a busca por sistemas terapêuticos capazes de modular de forma satisfatória a cinética, o tempo e o local de liberação de um fármaco, possibilitando, desta maneira, a obtenção de uma resposta farmacológica mais específica. Assim, melhora-se a sua biodisponibilidade, reduzindo os efeitos colaterais que possam ser observados pela liberação irregular dos fármacos (FAHR & LIU, 2007).

A melhora da biodisponibilidade e a diminuição na incidência de efeitos colaterais podem ser obtidas através da administração do fármaco em sistemas de liberação modificada, obtendo-se a liberação gradual do fármaco. Desta forma, se obtêm os efeitos farmacológicos desejados por um tempo prolongado com apenas uma ou duas doses diárias (DESHPANDE, RODHES & SHAH, 1996). Este controle da liberação de fármacos pode ainda ser obtido por sua vetorização (JAIN, 2008).

O sistema de vetorização de fármacos é um conceito específico enquadrado em um contexto mais amplo, que é o de liberação controlada de fármacos. A liberação controlada tem por base dois aspectos: temporal e espacial (JAIN, 2008). Neste contexto, destaca-se a utilização de sistemas nanométricos embasados em um dos princípios mais promissores da ciência atual, a nanotecnologia.



O conceito de nanotecnologia em aplicações farmacêuticas, mais especificamente na liberação de fármacos, está baseado na produção de nanopartículas que contêm moléculas do fármaco a serem depositadas exclusivamente no órgão alvo (JAIN, 2008; MERISKO-LIVERSIDGE & LIVERSIDGE, 2008).

Alternativas tecnológicas mais simples podem ser utilizadas para a obtenção de sistemas de liberação modificada. Dentre os sistemas de liberação modificada, podem ser citados os sistemas de liberação prolongada, de liberação retardada e de liberação sustentada. Destas, as formas farmacêuticas de liberação prolongada são modeladas para liberarem o fármaco de maneira controlada, a uma taxa pré-determinada, com duração e localização para alcançar e manter os níveis sanguíneos terapêuticos ótimos do fármaco. As formulações de liberação prolongada fornecem uma liberação imediata que produz prontamente o efeito terapêutico desejado, o qual, então, é seguido pela liberação contínua e gradual de quantidades adicionais para manter seu efeito sobre um período pré-determinado de tempo (ANSEL, ALLEN & POPOVICH, 2000).

A liberação prolongada apresenta como vantagens: a redução da frequência de administração, com o conseqüente aumento de adesão do paciente ao regime terapêutico, redução das flutuações de níveis sanguíneos de fármaco, redução dos efeitos adversos e redução dos custos do tratamento. Cabendo ainda ressaltar a maior acessibilidade e o menor custo de preparação dos sistemas tradicionais de liberação prolongada. Entretanto, algumas desvantagens podem ser observadas, como: menor flexibilidade no ajuste de regime de doses e não permite trocas imediatas das terapias medicamentosas (ANSEL, ALLEN & POPOVICH, 2000).

As formas farmacêuticas de liberação prolongada controlam a liberação do fármaco principalmente por dois tipos de mecanismo. No primeiro, o fármaco é disperso em uma matriz de material retardante, influenciando na liberação do mesmo, seja na forma de cápsula ou comprimido. No segundo, tem-se a formação de uma barreira (material retardante) entre o fármaco e o meio de dissolução. Em ambos os casos, torna-se necessária a permeação de líquido na forma farmacêutica, havendo difusão do fármaco, ou a ocorrência de erosão da matriz/barreira (LORDI, 2001).

Os comprimidos matriciais são uma das propostas mais práticas para manufatura de formas farmacêuticas de liberação prolongada e envolvem a compressão direta de uma mistura de fármaco, material retardante e aditivos para formar um comprimido no qual o fármaco está disperso numa matriz central de retardante (LORDI, 2001). Eventualmente, pode-se optar pelo uso da técnica de granulação via úmida.

Existem três classes de materiais retardantes, usados para formulação de comprimidos matriciais. Cada classe demonstra uma diferente proposta para o conceito de matriz. A primeira classe consiste de retardantes que formam matrizes insolúveis, podendo ser citados: polietileno, poli (cloreto de vinila), copolímero metacrilato/metil acrilato e etilcelulose. A segunda classe representa materiais insolúveis em água que são potencialmente erosíveis, como por exemplo: polietilenoglicol, monoestearato de polietilenoglicol, triglicerídeos. A terceira classe consiste de polímeros que são matrizes hidrofílicas, sendo citados: a hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, quitosano, ácido poliacrílico, poli (álcool vinílico), carboximetilcelulose sódica, goma xantana e amido modificado (LORDI, 2001).

Um dos polímeros mais utilizados em tecnologia farmacêutica, que representa uma das matrizes hidrofílicas, é a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), dotado de capacidade gelificante (LORDI, 2001). A HPMC é uma celulose parcialmente metilada e hidroxipropilada (Figura 4), sendo um derivado solúvel da celulose, não iônico e disponível em vários graus, variando em viscosidade e extensão de substituição, sendo usado em formulações orais, apresentando propriedades aglutinantes, de revestimento, de agente suspensor, entre outras (GUO *et al.*, 1998).

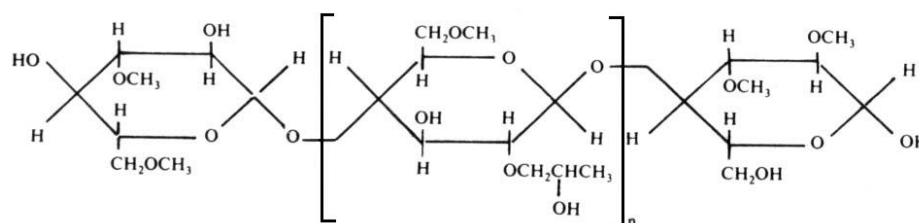


Figura 4 - Estrutura química da HPMC (GUO *et al.*, 1998).

Dentro da classe das matrizes de liberação prolongada, pode-se inserir os silicatos lamelares, entre eles, a bentonita. Devido à elevada hidrofilicidade da bentonita, uma grande quantidade de moléculas de água é imobilizada entre suas lamelas, conferindo maior viscosidade e capacidade de expansão e intumescimento ao grupo das esmectitas e seus derivados. Dessa forma, esses minerais podem ser utilizados como agentes desintegrantes de comprimidos e outros tipos de excipientes farmacêuticos devido a sua propriedade de expansão (WHITE & HEM, 1983; LEE & KIM, 2004). Elas também são efetivos agentes incrementadores de viscosidade, pois suas fibras se arranjam em emaranhados, levando a gelificação das dispersões onde estão contidas, podendo ser consideradas como sistemas nanométricos pré-formados.

A bentonita tem sido utilizada para o preparo de sistemas de liberação prolongada devido a sua capacidade adsorviva elevada (MCGINITY & LACH, 1977). A presença de argila no trato gastrointestinal é de interesse farmacêutico devido ao resultante aumento na biodisponibilidade dos fármacos administrados oralmente e na possibilidade de uma ação contínua decorrente de uma velocidade de absorção controlada, assegurando, desta forma, níveis plasmáticos eficientes por longos períodos de tempo (CAMAZANO *et al.*, 1980).

A capacidade desintegrante, aglutinante e lubrificante da montmorilonita foi avaliada incorporando-se várias proporções da mesma em formas farmacêuticas sólidas. Entretanto, estudos recentes têm avaliado sua habilidade de formar complexos com moléculas orgânicas de interesse farmacêutico (interação fármaco-montmorilonita), existindo a possibilidade de seu uso em formulações de liberação sustentada com uma liberação lenta e progressiva da dose (FORTEZA, GALÁN & CORNEJO, 1989).

A montmorilonita, constituinte majoritário da bentonita, apresenta excelente capacidade de intumescimento e de adsorção, capacidade de formar suspensão e gel sustentado, estabilidade térmica a uma ampla faixa de temperatura e inércia química (WAI, DeKAY & BANKER, 1966; FORTEZA, GALÁN & CORNEJO, 1989). Tendo em vista essas características, poderia ser proposta a associação deste material a excipientes poliméricos que apresentassem eficácia na promoção de dissolução, como é o caso da HPMC e quitosana. Os nanocompósitos polímero –

silicato lamelar são notáveis por geralmente apresentarem ganho nas propriedades térmica, mecânica e de barreira, se comparadas ao dos seus componentes sozinhos.

Já foram observados indícios de intercalação da montmorilonita com moléculas orgânicas aminadas. JOSHI e colaboradores (2009) relatam a intercalação da montmorilonita com maleato de timolol, observando-se um perfil de liberação controlada, tanto em suco gástrico, quanto em suco entérico, quando este sistema foi submetido a ensaios de liberação *in vitro*. LIN e colaboradores (2002) realizaram a intercalação da montmorilonita com 5-fluorouracil, NUNES e colaboradores (2007) intercalaram sertralina em montmorilonita e ZHENG e colaboradores (2007) investigaram a intercalação da montmorilonita com ibuprofeno, observando-se a possibilidade de utilização da montmorilonita como um sistema carreador para estes fármacos, obtendo-se um sistema de liberação controlada.

Assim, torna-se evidente a possibilidade de inserção de moléculas de fármacos no interior das lamelas, viabilizando a exploração de sua estrutura nanométrica pré-formada como um sistema de vetorização. Obtém-se um efeito semelhante ao observado com o uso de microemulsões, sem, contudo, apresentar os mesmos custos de preparação, viabilizando sua utilização tanto por via oral como em preparações de uso tópico.

### 1.2.1 PERÍODO DE LIBERAÇÃO GÁSTRICA E TRÂNSITO INTESTINAL

O tempo de permanência das formas farmacêuticas no trato gastrointestinal é distinto entre as formas farmacêuticas unitárias (comprimidos e cápsulas) e multiunitárias (*pellets* e micropartículas) e este tempo influencia a desintegração e a dissolução da forma farmacêutica sólida e, conseqüentemente, a absorção do fármaco (VARUM *et al.*, 2008). O tempo de trânsito da forma farmacêutica pelo esôfago é estimado entre 10 a 14 segundos, podendo sofrer alterações dependendo da postura corpórea e do volume de água ingerido (BATCHELOR, 2005).

VALADARES e colaboradores (2006), por meio de estudo ultra-sonográfico do esvaziamento gástrico em 14 voluntários sadios, observaram que o conteúdo

gástrico é eliminado para o intestino delgado de forma gradual e contínua, havendo o esvaziamento completo do estômago em média de 150 minutos.

O intervalo de trânsito de formas farmacêuticas através do intestino delgado é considerado como sendo, em média, de 3 a 4 ( $\pm 1$ ) horas, podendo-se ter variações entre os indivíduos (COUPE *et al.*, 1991; WILDING, 1995; TULEU *et al.*, 2002). Este tempo se demonstra indiferente à idade, situações patológicas e ao tipo de forma farmacêutica. Entre o intestino delgado e o cólon, se encontra a região ileo-cecal, funcionando como uma válvula. O tempo de trânsito de formas farmacêuticas no cólon pode oscilar de 20 a 40 horas (VARUM *et al.*, 2008).

### 1.3 ACICLOVIR

O aciclovir (Figura 5) é um antiviral análogo de nucleosídeo, ativo contra o vírus causador do herpes dos tipos I (HSV-I) e II (HSV-II), utilizado com sucesso na terapêutica desde 1977 (HARDMAN, LIMBIRD & GILMAN, 2007).

Este fármaco, no entanto, apresenta as mesmas restrições dos quimioterápicos, somando-se a estas sua baixa estabilidade, o que torna ainda mais problemática a sua formulação, em especial para uso tópico (LUPI, 2000). A modulação de sua absorção tem sido estudada, sendo pouco explorado, todavia, o controle de sua liberação (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003). O aciclovir apresenta peso molecular igual a 225,20 g/mol, tempo de meia vida de 3 horas, apresentando baixa solubilidade em água e alta permeabilidade nas membranas biológicas, sendo um fármaco de Classe Biofarmacêutica tipo II (AMIDON *et al.*, 1995).

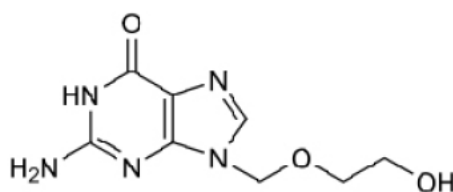


Figura 5 – Estrutura química do aciclovir (STULZER *et al.*, 2007).

O vírus *Herpes simplex* tipo II (HSV-II) é o causador mais comum de úlceras genitais e de infecções sexualmente transmissíveis. Após a realização de alguns

estudos, pôde-se observar que a infecção por HSV-II pode aumentar o risco de infecção por HIV-I (CELUM *et al.*, 2008).

O aciclovir apresenta-se na forma de pó cristalino branco, pouco solúvel em água, tal qual a dapsona, insolúvel em etanol e parcialmente solúvel em álcali ou ácidos. Administrado oralmente, apenas uma parte da dose é absorvida no trato gastrointestinal e as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em cerca de 1 ou 2 horas, sendo necessárias várias administrações durante o dia (STULZER *et al.*, 2007). Desta forma, torna-se interessante formular este fármaco em um sistema de liberação prolongada, simplificando-se, com isto, o esquema posológico empregado.

STULZER e colaboradores (2007) desenvolveram micropartículas de aciclovir e quitosana pelo método de *spray-drying*, visando liberar o fármaco prolongadamente e aumentar a sua solubilidade. Desta forma, uma alternativa evidente seria a utilização da bentonita e seus derivados para a preparação de novos sistemas de liberação prolongada de aciclovir, obtendo-se ainda a possibilidade de aumentar a estabilidade do fármaco com a inserção nas argilas.

A formulação do aciclovir em preparações tópicas e em comprimidos de liberação prolongada permitiria o tratamento do herpes, sendo possível minimizar o número de administrações do medicamento durante o dia.

#### 1.4 DAPSONA

A dapsona (Figura 6) é um dos fármacos de escolha para a terapia da hanseníase, podendo também ser utilizada para o tratamento de patologias infectivas do trato gastrointestinal, como no caso do megacólon chagásico e para a profilaxia de infecções oportunistas por *Pneumocystis carinii* e por *Toxoplasma gondii* em pacientes infectados por HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; AGRAWAL & AGARWALLA, 2005). Este fármaco, também denominado diaminodifenilssulfona, é um agente anti-infeccioso, de peso molecular igual a 248,31 g/mol (HARDMAN, LIMBIRD & GILMAN, 2007). A dapsona apresenta alta permeabilidade nas membranas biológicas e baixa solubilidade em água, desta forma, está categorizada

como fármaco de Classe Biofarmacêutica II (AMIDON *et al.*, 1995; LINDENBERG *et al.*, 2004).

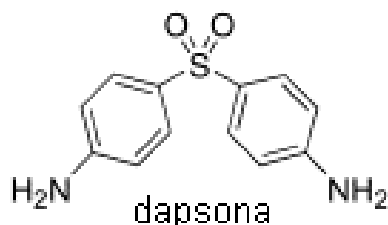


Figura 6 – Estrutura química da dapsona (SANTELLI-ROUVIER *et al.*, 2004).

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*. Embora se tenha firmado um acordo mundial, mediado pela Organização Mundial da Saúde, para sua erradicação, estima-se que na próxima década serão registrados mais de 5 milhões de novos casos e cerca de 1 milhão de pessoas com problemas neuromotores irreversíveis (RICHARDUS & HABBEMA, 2007). O contágio ocorre através da liberação do microrganismo pelas vias aéreas e gotículas do trato respiratório de pacientes infectados em fase avançada da doença, ou pelo contato da pele (WHO, 2008).

A hanseníase alcança extrema importância devido ao tropismo do microrganismo pelos nervos periféricos, causando incapacidades neuromotoras e deformidades, que são responsáveis pelo medo e preconceito que envolve a doença (DE FREITAS, 2007). Atualmente, a maior prevalência da hanseníase se encontra no Sudeste Asiático, seguido de regiões da África e das Américas. O Brasil é o segundo país com o maior número de casos registrados, estando atrás apenas da Índia (WHO, 2008).

A doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, é uma doença endêmica na América Central e América do Sul (WENDEL & GONZAGA, 1993), sendo caracterizada pelo desenvolvimento de febre e miocardites. Após grande período assintomático, alguns pacientes podem desenvolver a doença de Chagas crônica, que se caracteriza pelo desenvolvimento de cardiomiopatia e pelo aumento dos órgãos do trato gastrointestinal, desenvolvendo, principalmente, o megacólon (SILVEIRA *et al.*, 2007).

O megacólon chagásico é caracterizado por distúrbios de motilidade e constipação no trato gastrointestinal. Lesões inflamatórias na inervação do trato gastrointestinal estão associadas com uma grande redução do número de neurônios deste sistema, ressaltando a gravidade desta patologia (SILVEIRA *et al.*, 2007).

O tempo de meia vida de eliminação da dapsona é de 20 a 30 horas, sendo que este fármaco pode permanecer por maiores períodos no fígado, nos rins, na pele e nos músculos. Foi observado que a dapsona provoca reações adversas, tais como: anemia hemolítica, agranulocitose, metemoglobinemia, anorexia e outras. Estes efeitos são ampliados por sua administração em associação com outros fármacos (AGRAWAL & AGARWALLA 2005; DEPS *et al.*, 2007). Sabe-se que o mecanismo para a ocorrência das reações adversas deste fármaco envolve metabólitos oxidados, sendo a N-hidroxil dapsona o principal metabólito responsável pelas mesmas. Este metabólito é formado por ação do complexo enzimático do citocromo P-450 (reações de fase I) (COLEMAN, 1995; PANIKER & LEVINE, 2001).

A dapsona possui uma baixa solubilidade em água, tornando difícil e ainda mais problemática sua formulação. Observa-se, também, que o produto de oxidação da dapsona pode ser obtido tanto em formulações sólidas, como em produtos semi-sólidos de uso tópico, especialmente se o sistema de embalagem primário utilizado não se mostrar adequado para inibir reações de oxidação (HEATCHCOCK *et al.*, 1985; GREENHILL & MCLELLAND, 1990), sendo mais provável a formação do nitro derivado, que seria reduzido a N-hidroxil amina *in vivo*.

A formulação da dapsona em comprimidos de liberação prolongada, utilizando-se a bentonita, teria como maior aplicabilidade o tratamento de patologias infectivas do trato gastrointestinal, como é o caso do megacólon chagásico, ao mesmo tempo em que se obteria menores efeitos colaterais quando comparado a sistemas orais de liberação imediata deste fármaco. Já a preparação deste mesmo fármaco em formulações tópicas de liberação prolongada permitiria o tratamento de lesões cutâneas da hanseníase.



## 2 OBJETIVOS

O objetivo principal desse estudo consistiu na aplicação dos conceitos de liberação prolongada de fármacos para a formulação da dapsona e do aciclovir, fármacos de uso terapêutico consagrado. Assim, buscou-se utilizar nanocompósitos de bentonita sódica e seu derivado organofílico (viscogel B8®) como novos sistemas carreadores para estes fármacos em estudo, buscando-se as mesmas vantagens observadas para os comprimidos obtidos com matrizes tradicionais, como o HPMC.

Como objetivos específicos foram considerados os seguintes aspectos:

- Avaliar as propriedades do viscogel B8® e da bentonita sódica como sistemas nanométricos carreadores de aciclovir e de dapsona para uso oral ou tópico, caracterizando-se a formação destes sistemas por técnicas analíticas adequadas;
- Avaliar, do ponto de vista industrial, a utilização dos sistemas terapêuticos nanométricos preparados de modo a direcionar o preparo de formulações orais (comprimidos) dos ativos estudados; e
- Preparar comprimidos de liberação prolongada tradicionais de dapsona para fins de comparação, buscando-se desenvolver uma nova alternativa terapêutica para o megacólon chagásico.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 MATERIAL

##### EQUIPAMENTOS:

- Balança analítica METTLER TOLEDO – AG 204
- Balança para determinação de umidade SARTORIUS MA 30
- Banho de ultrassom UNIQUE
- Calorímetro de Varredura Diferencial PERKIN ELMER – DSC 7
- Centrífuga SIGMA 6 - 15
- Compressora excêntrica FABBE
- Difrator de Raios X RIGAKU, modelo Miniflex
- Dissolutor NOVA ÉTICA mod. 299
- Durômetro NOVA ÉTICA
- Espectrofotômetro de absorção no infravermelho com transformada de Fourier PERKIN ELMER
- Espectrofotômetro de absorção no ultravioleta – visível (UV–Vis) BIOESPECTRO SP 220
- Estufa de secagem LAWES
- Microscópio eletrônico de transmissão JEOL
- Microscópio ótico OLYMPUS com máquina fotográfica acoplada
- Misturador cúbico ERLI
- Placa de agitação e aquecimento CORNING PC-230
- Potenciômetro QUIMIS
- Softwear Statistica (STATSOFT Company)
- Vidraria Calibrada Pyrex

##### MATÉRIAS-PRIMAS E REAGENTES:

- Aciclovir (CIEL)
- Ácido clorídrico 37% (TEDIA)
- Água destilada
- Bentonita sódica (BENTEC)
- Celulose microcristalina ph 102 - Viva Pur – (MEEGLUM)

- Cloreto de sódio (SPECTRUM)
- Dapsona - Fornecedor A (ALMU – ESPANHA)
- Dapsona - Fornecedor B (IMPEX - ESPANHA)
- Dapsona - Fornecedor C (UQUIFA - ESPANHA)
- Estearato de magnésio (FARMOS)
- Fosfato de potássio monobásico PA (CONTROLTEC)
- Hidróxido de sódio PA (VETEC)
- Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 150.000 cps (SIGMA ALDRICH)
- Lactose alfa monoidratada *spray dryer* (JRC)
- Monoestearato de glicerila (SIGMA)
- Viscogel B8<sup>®</sup> (BENTEC) – argila modificada com sal de octadecilamina.

## 3.2 MÉTODOS

### 3.2.1 PREPARO DOS NANOCOMPÓSITOS DE SILICATO LAMELAR – ACICLOVIR

Foram realizados experimentos de intercalação aciclovir - bentonita sódica e aciclovir - argila organofílica (Viscogel B8<sup>®</sup>), variando-se temperatura, realizou-se experimentos a temperatura ambiente e sob refluxo; concentração de aciclovir, 66 mEq, 88 mEq, 150 mEq, 444 mEq e 888 mEq/100 g de argila; e tempo, 30 minutos, 12 horas, 24 horas, 48 horas e 72 horas; empregando-se solução de HCl 0,1 N como solvente.

Os nanocompósitos foram preparados adicionando-se a argila pré-intumescida em água destilada (1 g/50 mL) por 24 horas à solução do fármaco, e o sistema foi mantido sob agitação contínua. A separação do material intercalado e não intercalado foi feita através de centrifugação a 4.000 r.p.m. por 1 hora. O rendimento foi estimado pela quantificação indireta da quantidade do fármaco presente no sobrenadante através de espectrofotometria de absorção na região do UV-Vis, baseando-se nos valores da curva de calibração elaborada com aciclovir em HCl 0,1 N no comprimento de onda de 270 nm.

Estes nanocompósitos podem ser utilizados no preparo de formulações tópicas e de comprimidos de liberação prolongada deste fármaco.

### 3.2.1.1 PREPARO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DO ACICLOVIR

A curva de calibração foi elaborada com as concentrações de 2 µg/mL, 4 µg/mL, 6 µg/mL, 8 µg/mL, 10 µg/mL e 12 µg/mL, utilizando como solvente HCl 0,1N e comprimento de onda de 270 nm (Gráfico 1). As absorvâncias lidas e o coeficiente de correlação calculado mostram a adequação da reta obtida para o estudo realizado.

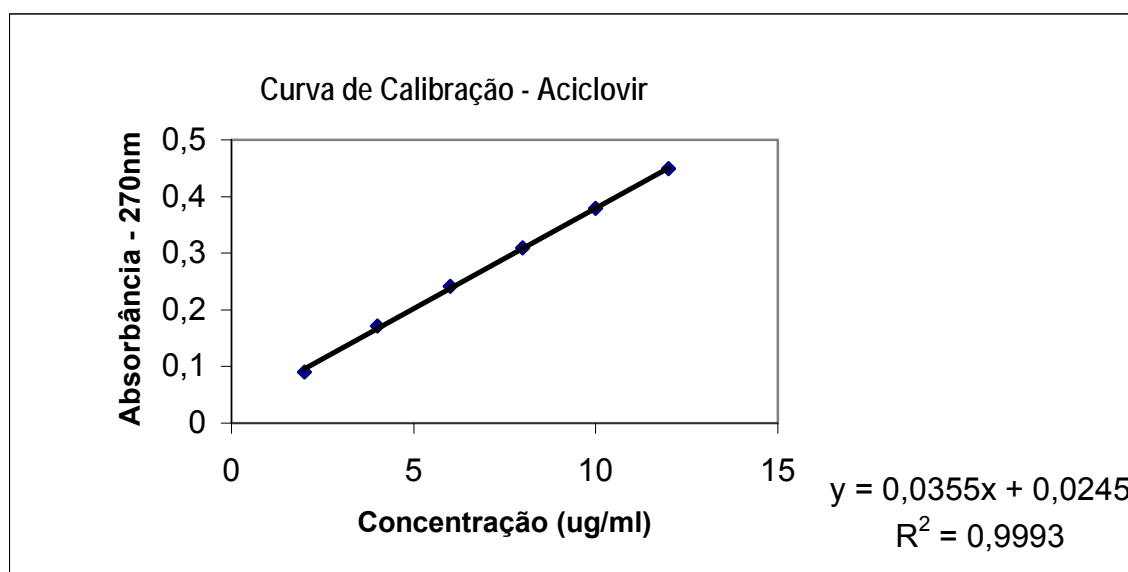


Gráfico 1 - Curva de calibração aciclovir.

### 3.2.2 CARACTERIZAÇÃO DOS NANOCOMPÓSITOS DE SILICATO LAMELAR – ACICLOVIR

Os materiais resultantes das intercalações foram submetidos à centrifugação a 4.000 r.p.m., durante 1 hora, sendo o sedimento recolhido e seco em estufa com temperatura entre 55 e 60°C. Os materiais obtidos foram triturados e caracterizados por difração de raios X (DRX), por espectrofotometria de infravermelho (IV) e por microscopia eletrônica de transmissão (MET), de forma a se evidenciar a inserção do fármaco no espaço interlamelar dos silicatos lamelares estudados (NIKKHAH *et al.*, 2009).

### 3.2.2.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)

As amostras previamente secas em estufa de aquecimento, obtidas pelo ensaio de interação, foram analisadas em um difratômetro de raios X. O ângulo de difração ( $2\theta$ ) foi registrado de  $2^\circ$  a  $10^\circ$  em temperatura ambiente. Radiação  $\text{CuK}_\alpha$  foi utilizada como fonte do raios X, que foi operado a 40 kV e 30 mA.

Na DRX ocorre a interação entre o vetor elétrico de radiação X e os elétrons do material submetido à análise, gerando uma dispersão. Então, quando os raios X sofrem essa dispersão, devido à estrutura organizada presente no cristal, ambas as interferências, construtivas e destrutivas, surgem entre os raios dispersos, uma vez que as distâncias entre os centros de dispersão são de mesma ordem de magnitude do comprimento de onda da radiação, resultando neste modo na difração (SKOOG, HOLLER & NIELMAN, 1998a).

Quando um feixe de raios X atinge uma superfície cristalina a um mesmo ângulo  $\theta$ , uma parte destes raios é dispersa pela camada de átomos na superfície. A porção do feixe que não sofreu dispersão penetra na segunda camada de átomos, onde novamente é dispersa, sendo que uma parte remanescente passa para uma terceira camada. Esse efeito cumulativo do espalhamento nos centros regularmente espaçados do cristal resulta na difração do feixe, em sua grande parte do mesmo modo que a radiação visível é difratada pela reflexão reticular (SKOOG, HOLLER & NIELMAN, 1998a).

A Figura 7 mostra a difração que ocorre entre duas lamelas consecutivas de argila separadas por uma distância  $d$  (espaçamento interlamelar). Os raios X de comprimento de onda  $\lambda$  interceptam a argila no ângulo incidente  $\theta$ . O valor experimental  $2\theta$  é correspondente ao ângulo entre a onda difratada e a onda que entra na argila. As ondas normais conectam dois pontos idênticos entre duas ondas incidentes e duas ondas difratadas de duas lamelas consecutivas. Para que essas duas ondas sejam consecutivas, a distância  $A+B$  (espaço que difere o caminho percorrido pelas duas ondas) deve ser igual a um número inteiro de comprimento de onda ( $A+B = n\lambda$ ). Uma vez que a distância  $d$  é normal (forma um ângulo de  $90^\circ$ ) aos planos e a onda normal traçada na figura é normal aos raios incidentes e difratados,

os ângulos opostos a A e B também são  $\theta$ . Sendo assim  $A = d \sin \theta$  e  $B = d \sin \theta$ . Logo,  $A+B = 2d \sin \theta$ , devendo a interferência construtiva ocorrer quando  $n\lambda = 2d \sin \theta$ , que corresponde à Equação de Bragg (KORNMAN, 2000).

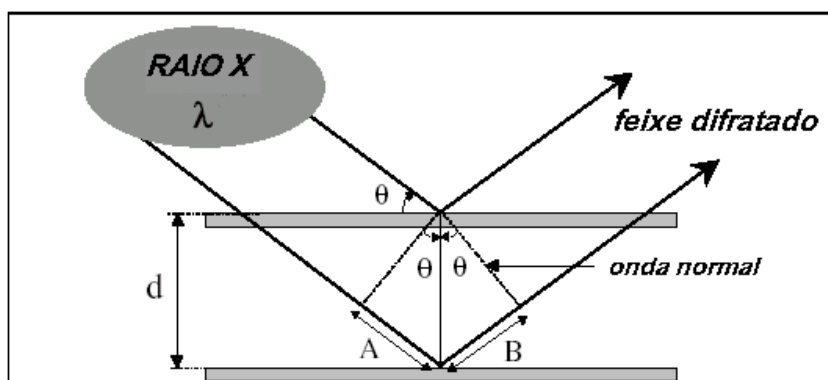


Figura 7 - Princípio da difração de raios X na argila (Adaptado de KORNMAN, 2000).

A análise de difração de raios X foi utilizada com o objetivo de se observar a variação do tamanho das lamelas da argila após as reações de intercalação de nanocompósitos, tendo em vista que essa técnica permite obter informações importantes e conclusivas a respeito da obtenção do tamanho das lamelas (KORNMAN, 2000).

### 3.2.2.2 ANÁLISE POR INFRAVERMELHO (IV)

Foram feitas análises dos nanocompósitos obtidos preparando-se pastilhas de KBr com amostras de cada produto das melhores reações. As posições das bandas nos espectros são apresentadas em número de ondas ( $\nu$ ) cuja unidade é o centímetro inverso ( $\text{cm}^{-1}$ ) e as intensidades das bandas estão expressas como transmitância ( $T$ ). A radiação IV corresponde à parte do espectro situada entre as regiões do visível e das microondas, sendo, para aqueles que trabalham com moléculas orgânicas, a região de maior interesse na identificação de estruturas situada entre  $4.000$  e  $400 \text{ cm}^{-1}$ . A IV em frequência menor do que aproximadamente  $100 \text{ cm}^{-1}$ , quando absorvida, converte-se em energia de rotação molecular. Esse processo é quantizado e, conseqüentemente, o espectro de rotação das moléculas consiste em uma série de linhas (SILVERSTEIN, BASSLER & MORRIL, 1994).

### 3.2.2.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE TRANSMISSÃO (MET)

A interpretação dos resultados das análises, obtidos pela difração de raios X, deve ser feita com cuidado, uma vez que a sensibilidade e os limites do equipamento podem levar a conclusões erradas. Desta forma, a microscopia eletrônica de transmissão é uma técnica necessária para complementar as análises por difração de raios X, fornecendo uma medida direta da distribuição espacial das lamelas (KORNMANN, 2000).

A MET é uma técnica poderosa para se estudar estruturas na escala nanométrica, podendo logo ser utilizada para confirmar os resultados obtidos pela difração de raios X sobre a organização lamelar das argilas (NIKKHAH *et al.*, 2009).

Na MET, a formação da imagem se deve ao espalhamento de quando um feixe de elétrons atravessa a amostra. Pode ser dividida em três componentes: o sistema de iluminação, as lentes objetivas e o sistema de imagem. O sistema de iluminação compreende a fonte, que produz os elétrons, e as lentes equipadas com um diafragma, o qual direciona o feixe de elétrons para a amostra. A lente usa um campo eletromagnético para focalizar o feixe de elétrons. Os elétrons são espalhados após passarem pela amostra. Eles são, então, transferidos para as lentes objetivas. A primeira imagem da amostra é formada pelas lentes objetivas. A abertura da objetiva controla o espalhamento do feixe de elétrons e dá o contraste da imagem. O sistema de imagem utiliza diferentes lentes (lentes intermediárias e lentes projetoras) para ampliar a imagem e focá-la na tela de visualização onde o operador pode observar a imagem ampliada da amostra (KORNMANN, 2000).

Para o preparo das amostras, uma pequena quantidade de pó dos nanocompósitos foi dispersa em álcool etílico numa cuba de ultrassom por 2 minutos. Duas gotas da dispersão foi então gotejada numa grade de cobre recoberta com filme de carbono especial para MET. Após secagem ao ar durante 24 horas, as amostras foram observadas no microscópio eletrônico de transmissão.

### 3.2.3 PREPARO DOS COMPRIMIDOS DE NANOCOMPÓSITO SILICATO LAMELAR – ACICLOVIR

Foram produzidos comprimidos, em compressora excêntrica, por compressão direta (Tabela 1) contendo aciclovir intercalado com bentonita sódica e com argila delaminada (Viscogel B8®) e suas respectivas misturas físicas (aciclovir + bentonita sódica e aciclovir + argila delaminada), na mesma proporção utilizada no teste de interação (444 mEq/100 g argila). Utilizou-se apenas o estearato de magnésio e celulose microcristalina como excipientes.

Tabela 1 – Formulação base dos comprimidos de nanocompósito argila – aciclovir.

<b>Componente</b>	<b>Quantidade</b>
Complexo argila - aciclovir	q.s.p. 100 mg de aciclovir
Celulose microcristalina	20%
Estearato de magnésio	1,5%

### 3.2.4 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE NANOCOMPÓSITOS SILICATO LAMELAR – ACICLOVIR

Com os comprimidos preparados foram realizados testes de dissolução para sistemas de liberação modificada, peso médio e dureza, segundo especificações farmacopéicas (F. Bras. 4<sup>a</sup> Ed., 1988; USP 30, 2007).

#### 3.2.4.1 PESO MÉDIO

Este ensaio foi conduzido de acordo com a metodologia geral descrita na Farmacopéia Brasileira 4<sup>a</sup> Ed. (1988). Para tal, foram pesados individualmente 20 comprimidos e o peso médio destes calculado, admitindo-se uma variação de  $\pm 5,0\%$  sobre o peso médio teórico.



### 3.2.4.2 DUREZA

Segundo a Farmacopéia Brasileira 4<sup>a</sup> Ed. (1988), “dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial”. A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional a sua porosidade. A dureza dos comprimidos foi medida adicionando 10 comprimidos de cada formulação produzida na cavidade do durômetro, segundo a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira, a qual preconiza que a dureza de um comprimido deve ser superior a 30 N (aproximadamente 3 kgf). Uma força foi, então, imposta ao comprimido até a sua quebra, sendo anotado o valor da força utilizada. O valor de dureza do comprimido foi a média de dureza obtida.

### 3.2.4.3 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

Em um total de 4 cubas do dissolutor (3 para o ensaio e uma para reposição), foram colocados 900 mL de SGF (do inglês, Suco Gástrico Simulado), mantido a 37°C, sob uma agitação de 50 r.p.m., durante 120 minutos (intervalo de tempo médio para o esvaziamento gástrico) utilizando o aparato pá para o ensaio.

O suco gástrico simulado foi preparado segundo a Farmacopéia Americana 30 (USP 30, 2007), dissolvendo-se 2 gramas de NaCl em quantidade suficiente de água para solubilizar o sal. Foi adicionado 7 mL de HCl à solução, ajustando o volume final para 1 L, com água destilada. O pH da solução foi monitorado através de potenciômetro previamente calibrado, durante a adição do ácido, ajustando para  $1,2 \pm 0,1$  o valor medido.

Um comprimido foi adicionado em cada uma das cubas respeitando um intervalo de 1 minuto entre as cubas. Alíquotas de 10 mL foram recolhidas de 10 em 10 minutos, de cada uma das cubas, até um tempo final de 120 minutos de ensaio, sendo o volume repostado após o recolhimento de cada alíquota, com igual volume de suco gástrico, a 37 °C.

As alíquotas foram diluídas com suco gástrico de forma apropriada, segundo a curva de calibração, para realização da análise por espectrofotometria no comprimento de onda de 270 nm.

### 3.2.5 PREPARO DOS NANOCOMPÓSITOS DE SILICATO LAMELAR - DAPSONA

Vista a lipofilicidade apresentada por este fármaco, foram preparados nanocompósitos de dapsona apenas com bentonita sódica pré-intumescida em água destilada (1 g/50 mL) por 24 h, à temperatura ambiente, sob agitação magnética. A dapsona foi solubilizada em água destilada com a adição de HCl 0,1 N até a obtenção de um pH abaixo do seu pKa (sendo o pKa da dapsona igual a 2,41), medindo o pH da solução em potenciômetro previamente calibrado.

A argila pré-intumescida foi adicionada à solução do fármaco e o sistema foi mantido sob agitação contínua por mais 24 horas. Após o término da intercalação, o sistema foi centrifugado a 4.000 r.p.m., por 1 h. O sedimento foi separado, liofilizado, triturado e caracterizado.

O rendimento da intercalação foi calculado de maneira indireta, com a filtração e diluição do sobrenadante e leitura por espectrofotometria no ultravioleta em 290 nm, utilizando-se uma mistura etanol:água (1:20) para dapsona. O cálculo do rendimento das reações com dapsona foi realizado com base na reta de calibração observada no Gráfico 2, a qual foi preparada no mesmo solvente (nas concentrações 2, 4, 6, 8, 10 e 12 µg/mL).

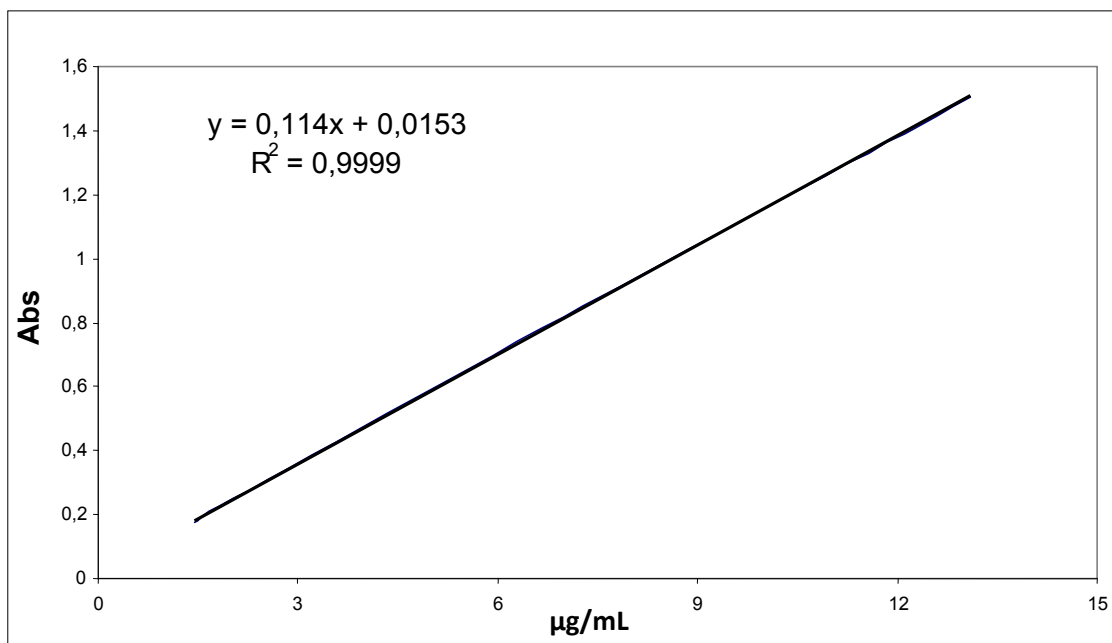


Gráfico 2 – Curva de Calibração da dapsona em etanol:água (1:20).

Visando a otimização do rendimento da intercalação, diferentes concentrações de dapsona foram testadas, tendo como base a capacidade de troca catiônica da argila (80 - 200 mEq/100 g).

### 3.2.5.1 PREPARO DA CURVA DE CALIBRAÇÃO DA DAPSONA

As curvas de calibração foram preparadas utilizando-se como solventes SGF e SIF (do inglês, Suco Entérico Simulado), segundo a Farmacopéia Americana 30 (USP 30, 2007) e o fármaco modelo dapsona nas concentrações indicadas pelas Tabelas 2 e 3. Utilizou-se espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda 290 nm para confecção das curvas de calibração, que estão descritas nos Gráficos 3 e 4.

Tabela 2 – Dados da curva de calibração da dapsona (SGF).

C (mcg/ml)	Absorbância
1,110	0,102
2,219	0,218
4,438	0,462
6,658	0,684
8,877	0,890

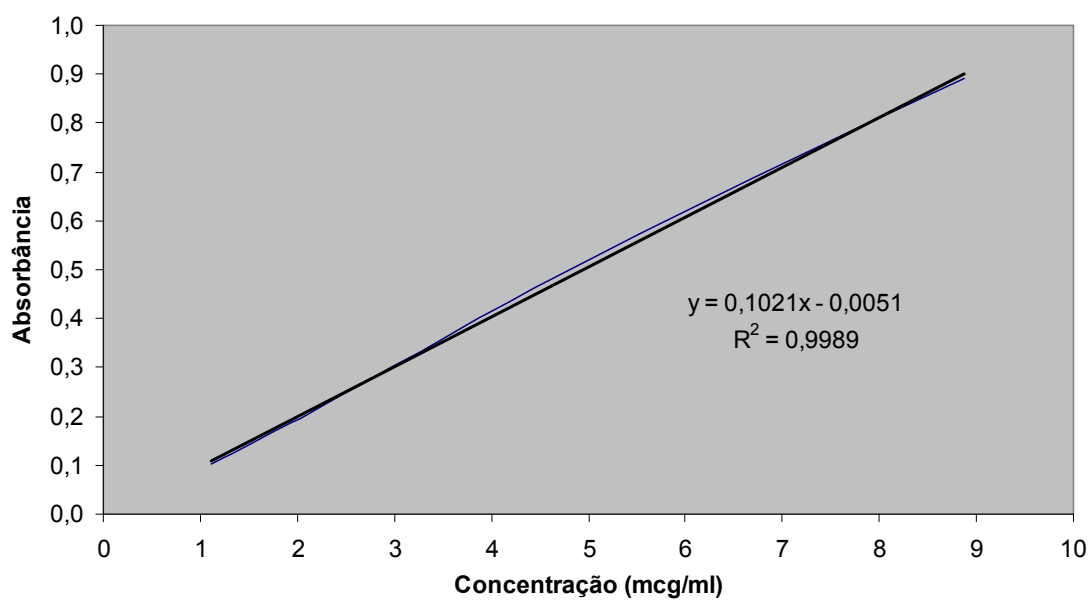


Gráfico 3 – Curva de calibração da dapsona em suco gástrico simulado.

Tabela 3 – Dados da curva de calibração da dapsona (SIF).

C (mcg/ml)	Absorbância
0,9050	0,1020
1,8100	0,1640
3,6200	0,3240
5,4300	0,4830
7,2400	0,6400

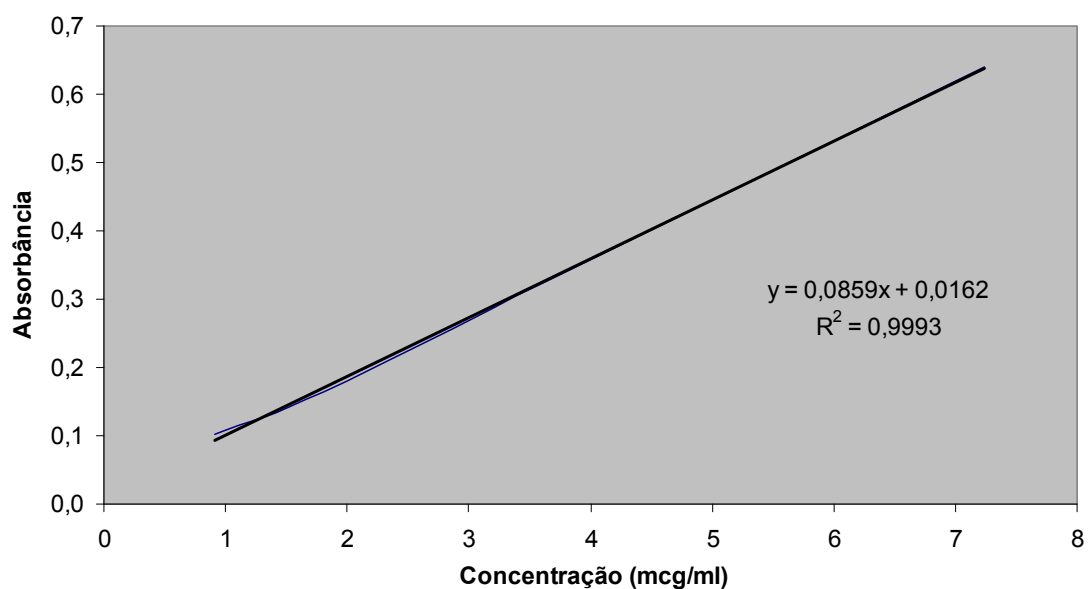


Gráfico 4 – Curva de calibração da dapsona em suco entérico simulado.

### 3.2.6 CARACTERIZAÇÃO DOS NANOCOMPÓSITOS DE SILICATO LAMELAR – DAPSONA

Os nanocompósitos obtidos foram caracterizados por difração de raios X (DRX), espectrofotometria de infravermelho (IV) e análise calorimétrica de varredura (DSC).

### 3.2.6.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)

As amostras obtidas foram analisadas, segundo descrito no item 3.2.2.1, em um Difratorômetro de raios X operado a 30 kV, 15 mA, 0,05 mm, 1 °C/min, em temperatura ambiente. Utilizou-se radiação  $\text{CuK}_\alpha$  como fonte de raios X (comprimento de onda de 0,15418 nm), enquanto que a faixa de difração foi ajustada de acordo com o principal propósito de cada análise. Para identificar a formação do nanocompósito foi registrada faixa de  $2\theta$  de 2° a 10°.

### 3.2.6.2 ANÁLISE POR INFRAVERMELHO (IV)

Com os nanocompósitos obtidos foram preparadas pastilhas com KBr e estas foram analisadas em espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier, segundo descrito no item 3.2.2.2.

### 3.2.6.3 ANÁLISE CALORIMÉTRICA DE VARREDURA (DSC)

As amostras foram analisadas em Calorímetro de Varredura Diferencial, em fluxo de nitrogênio com vazão de 22,5 mL/min, com taxa de aquecimento de 20°C/min, de 0 a 150 °C.

Na técnica de DSC, as diferenças no fluxo de calor dentro de uma amostra e uma referência são medidas em função da temperatura da amostra, enquanto ambas são submetidas a um controle de temperatura. Dois métodos são utilizados para obter dados de DSC (SKOOG, HOLLER & NIELMAN, 1998): (1) análise calorimétrica de varredura de energia compensada, em que a amostra e referência são aquecidas separadamente de forma igual e linear; e (2) análise calorimétrica de varredura com fluxo de aquecimento, na qual a diferença no fluxo de aquecimento dentro da amostra e da referência é medida conforme a temperatura da amostra aumente ou diminua, linearmente.

### 3.2.7 PREPARO DOS COMPRIMIDOS DE NANOCOMPÓSITO SILICATO LAMELAR – DAPSONA

Foram preparados comprimidos com o nanocompósito argila - dapsona na concentração de 60% da capacidade de troca catiônica. Adicionou-se 20% de

celulose microcristalina ph 102 para modular a liberação e facilitar a compressão e 1,5% de estearato de magnésio (Tabela 4). A compressão foi realizada por compressão direta.

Tabela 4 – Formulação base dos comprimidos de nanocompósito argila – dapsona.

<b>Componente</b>	<b>Quantidade</b>
Complexo argila - dapsona	q.s.p. 100 mg de dapsona
Celulose microcristalina	20%
Estearato de magnésio	1,5%

### 3.2.8 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE NANOCOMPÓSITO SILICATO LAMELAR - DAPSONA

Os comprimidos obtidos foram submetidos ao teste de peso médio e de dureza e ao ensaio de dissolução, para sistemas de liberação modificada, segundo especificações farmacopéicas (F. Bras. 4ª Ed., 1988; USP 30, 2007).

#### 3.2.8.1 PESO MÉDIO

Este ensaio foi conduzido de acordo com a metodologia geral descrita na Farmacopéia Brasileira, como foi descrito no item 3.2.4.1.

#### 3.2.8.2 DUREZA

A dureza dos comprimidos foi medida segundo a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira, como foi descrito no item 3.2.4.2.

#### 3.2.8.3 ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

Foram realizados ensaios de dissolução tanto em suco gástrico, quanto em suco entérico simulados. Para cada ensaio foi utilizado o total de 4 cubas (sendo uma cuba utilizada para a reposição do meio) com 900 mL do meio mantido a 37 °C e sob uma agitação de 75 r.p.m., utilizando o aparato pá para o ensaio.

O suco gástrico foi preparado segundo descrito no item 3.2.4.3.

O suco entérico foi também preparado segundo descrito na Farmacopéia Americana (USP 30, 2007), dissolvendo-se 6,8 g de fosfato monobásico de potássio em quantidade suficiente de água para solubilizá-lo. Preparou-se uma solução 0,2 N de hidróxido de sódio e acrescentou-se 77 mL desta na solução em que foi dissolvido o fosfato monobásico de potássio, avolumando-se a mesma com água até 1 L. O pH da solução foi medido em potenciômetro previamente calibrado, ajustando-se o pH da solução para  $6,8 \pm 0,1$ .

Para o ensaio em suco gástrico, em cada uma das cubas foi adicionado um comprimido, com o intervalo de 1 minuto de adição entre as cubas. Alíquotas de 10 mL foram coletadas de 10 em 10 minutos, de cada uma das cubas, sendo o volume repostado com igual volume de meio a 37 °C. O estudo foi conduzido até o limite de 120 minutos, período médio de retenção gástrica de formas farmacêuticas de tamanho considerável ou que tenham sido administradas via oral concomitantemente com alimentos, antes que as mesmas cheguem ao intestino delgado (VALADARES *et al.*, 2006).

No ensaio utilizando suco entérico, cada comprimido foi adicionado em uma das cubas, com o intervalo de 1 minuto e, em intervalos de 20 minutos, foram coletadas alíquotas de 10 mL de cada cuba, havendo a reposição do meio de dissolução a 37 °C com volume equivalente ao retirado. O ensaio foi conduzido até 420 minutos, período que levou em consideração o tempo considerado como normal para trânsito intestinal (VARUM *et al.*, 2008).

As alíquotas foram diluídas respectivamente com suco gástrico ou com suco entérico de forma apropriada, segundo a curva de calibração, para realização da análise por espectrofotometria no comprimento de onda de 290 nm.

### 3.2.9 DETERMINAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULA

A distribuição granulométrica de um fármaco, de forma similar ao que se observa em termos de seu *habit* de cristal, exerce uma influência definitiva no fluxo e na sua mistura. Quanto mais estreita esta distribuição, mais reprodutíveis e uniformes serão os processos decorrentes desta propriedade, tais como o enchimento de matrizes durante a compressão e o escoamento do pó em um



alimentador metálico, o que determina uniformidade de peso do comprimido ou cápsula com ele preparado (MOSHARRAF & NYSTROM, 1995; RADEBAUGH & ANDO, 2000).

A distribuição granulométrica das amostras de dapsona dos 3 fornecedores foi também determinada pela análise microscópica dos cristais e através do tratamento de imagem das fotografias de pelo menos 10 campos diferentes da mesma lâmina através do programa analisador de imagens *Global Lab*. A partir deste parâmetro, pode-se calcular o tamanho médio da partícula de cada uma das amostras de ativo dos fornecedores em estudo.

### 3.2.10 DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO DOS COMPRIMIDOS DE DAPSONA COM O USO DE HPMC

Foram propostas oito formulações de dapsona elaboradas por compressão direta ou granulação por via úmida. As cinco formulações inicialmente propostas (formulação Dapsona 01 à formulação Dapsona 05) foram preparadas por compressão direta da mistura de fármaco e excipientes e tinham como única matriz de controle da liberação o HPMC 150.000 cps, tradicionalmente utilizado para esta finalidade. As formulações Dapsona 06, Dapsona 07 e Dapsona 08 foram preparadas por granulação úmida e, além do HPMC solubilizado no líquido de granulação, foi adicionado como matriz de controle da liberação o monoestearato de glicerila (MEG). Todas as formulações foram comprimidas utilizando máquina de compressão excêntrica. O peso médio dos comprimidos pertencentes a cada uma das formulações variou de acordo com os componentes e respectivas proporções nas diferentes formulações.

Nas formulações produzidas por compressão direta, a massa de HPMC utilizada como matriz de liberação variou de 50 a 150 mg. Do mesmo modo, variou-se os excipientes utilizados e suas proporções de forma a se investigar a influência da inserção de substâncias de diferentes solubilidades na resposta de liberação da formulação. Os excipientes utilizados como aglutinantes foram a celulose microcristalina ph 102 e a lactose  $\alpha$ -monoidrato *spray dryer*, além do estearato de magnésio que foi adicionado a todas as formulações como lubrificante, de forma a

se manter as alternativas estudadas mais facilmente transponíveis para escala industrial.

As formulações Dapsona 06, Dapsona 07 e Dapsona 08 foram obtidas por granulação úmida. Foi transformada em grânulos a mistura de dapsona e MEG umectados por solução aquosa de HPMC a 1,0% p/v. Os grânulos obtidos, chamados de fase interna, foram então secos em estufa de secagem até obtenção de teor de umidade que favorecesse o processo de compressão (ou seja, de no máximo 3,0 a 4,0%). O teor de umidade dos grânulos destas formulações foi medido com balança de determinação de umidade. À fase interna, posteriormente, foram adicionados mais uma carga de dapsona, celulose microcristalina e estearato de magnésio, constituindo então a fase externa. A mistura resultante foi submetida à compressão nas mesmas condições e equipamentos citados para as formulações de Dapsona 01 a Dapsona 05.

As Tabelas 5 e 6 mostram as formulações elaboradas por compressão direta e por granulação via úmida, contendo dapsona.

Tabela 5 – Formulações de dapsona obtidas por compressão direta.

	Dapsona 01	Dapsona 02	Dapsona 03	Dapsona 04	Dapsona 05
Dapsona	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	125 mg
HPMC 150.000 cps	150 mg	100 mg	50 mg	100 mg	93,45 mg
Celulose microcristalina	200 mg	250 mg	300 mg	-	125 mg
Estearato de magnésio 1,5%	5,5 mg	5,5 mg	5,5 mg	5,5 mg	3,437 mg
Lactose <i>spray drier</i>	-	-	-	250 mg	-

Tabela 6 – Formulações de dapsona obtidas por granulação úmida.

	Dapsona 06	Dapsona 07	Dapsona 08
<b>Fase Interna</b>			
Dapsona	75 mg	75 mg	75 mg
MEG	50 mg	10 mg	20 mg
HPMC 1,0% em água (p/v)	1,4 mL	1,5 mL	1,0 mL
<b>Fase Externa</b>			
Dapsona	50 mg	50 mg	50 mg
Estearato de magnésio 1,5%	4,875 mg	4,27 mg	4,43 mg
Celulose microcristalina	150 mg	150 mg	150 mg

A Tabela 7 lista as funções dos excipientes utilizados para o preparo dos comprimidos.

Tabela 7 – Funções dos componentes nas diferentes formulações.

<b>Componente</b>	<b>Função</b>
Dapsona	Princípio ativo
HPMC 150.000 cps	Matriz de liberação hidrofílica
MEG	Matriz de liberação lipofílica
Celulose microcristalina	Diluyente e aglutinante não solúvel em água
Lactose monohidratada <i>spray drier</i>	Diluyente e aglutinante solúvel em água
Estearato de magnésio	Lubrificante

### 3.2.11 ANÁLISE DA FORMA FARMACÊUTICA A GRANEL

#### 3.2.11.1 PESO MÉDIO

Este ensaio foi conduzido de acordo com a metodologia geral descrita na Farmacopéia Brasileira 4ª Ed. (1988), como descrito no item 3.2.4.1.

### 3.2.11.2 DUREZA

A dureza dos comprimidos foi medida segundo a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira 4ª Ed. (1988), como é descrito no item 3.2.4.2.

### 3.2.11.3 TEOR

Para a determinação do teor dos comprimidos de dapsona foram triturados 10 comprimidos. Foi pesada quantidade de pó referente ao peso médio de um comprimido. Este foi transferido para balão volumétrico contendo etanol, deixado em banho de ultrassom por 15 minutos e avolumou-se o balão com água destilada, realizando-se as diluições necessárias. Realizou-se a leitura, em triplicata, em espectrofotômetro a 290 nm, obtendo-se o valor do teor a partir da curva de calibração da dapsona em solução etanol:água (Gráfico 2).

### 3.2.11.4 COMPRESSÃO

#### 3.2.11.4.1 COMPRESSÃO DIRETA

O processo de fabricação inicialmente avaliado foi o de compressão direta. O seguinte procedimento foi utilizado:

- 1 – Adicionou-se ao misturador cúbico o fármaco e o lubrificante, peneirados previamente em peneira manual 0,8 mm. Misturou-se por 10 minutos.
- 2 – Descarregou-se o misturador e comprimiu-se a mistura obtida em máquina de compressão excêntrica, em punção apropriado, até o peso médio estabelecido para cada formulação, com uma faixa de controle de peso de  $\pm 5,0$  %.

#### 3.2.11.4.2 POR GRANULAÇÃO ÚMIDA

O processo de granulação via úmida foi empregado como forma alternativa. O seguinte procedimento foi utilizado:

- 1 – Adicionou-se ao misturador cúbico o fármaco e o aglutinante. Misturou-se durante 10 minutos. Adicionou-se a solução granulante (HPMC 1,0% p/v em água)

até ser obtido o ponto de granulação. A massa úmida foi passada por peneira manual de 5 mm.

2 – Secou-se a massa obtida em estufa até se obter umidade máxima final de 3,0 a 4,0%.

3 – O granulado seco foi calibrado em peneira de 1 mm.

4 – Adicionou-se ao granulado seco os constituintes da fase externa e levou-se ao misturador cúbico, misturando-se por 5 minutos.

5 - Descarregou-se o misturador e realizou-se a compressão da mistura obtida em compressora excêntrica, em punção adequado, utilizando-se o peso médio de cada formulação com uma faixa de controle de peso de  $\pm 5,0$  %.

#### 3.2.11.5 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO

Os comprimidos obtidos a partir das diferentes formulações propostas foram submetidos a ensaios de dissolução para verificação da liberação do princípio ativo ao longo do tempo, a partir da forma farmacêutica produzida. Para este fim, foram utilizados como meio de dissolução o SGF e o SIF.

O suco gástrico e o suco entérico foram preparados segundo descrito no item 3.2.8.3.

Os experimentos de dissolução foram executados segundo descrito no item 3.2.8.3.

As soluções foram analisadas em triplicata, após diluição apropriada, em comprimento de onda igual a 290 nm. Os dados foram tratados estatisticamente com o *software* Statística (STATSOFT Company) e traçadas as curvas de liberação do fármaco obtidas *in vitro*, ao longo do período proposto para cada estudo. Os valores de liberação foram calculados com base nas curvas de calibração previamente elaboradas (Gráficos 3 e 4).

### 3.2.11.6 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO - PACOTE PARA ANÁLISE ESTATÍSTICA STATISTICA DA STAT SOFT COMPANY – USA

Os dados foram colocados em gráficos de acordo com as seguintes equações que descrevem as diferentes cinéticas de liberação de fármacos:

Zero Ordem:	$%F = a_1 + b_1 \cdot t$
Primeira Ordem:	$\ln (100 - \%F) = a_2 - b_2 \cdot t$
Higuchi:	$Mt / M_\infty = K_H \sqrt{t} + b$
Exponencial:	$Mt / M_\infty = Kt^n$

Onde:

$%F$  = percentual de liberação de fármaco;

$t$  = tempo (min.);

$a_1, a_2,$  = interseções ao eixo do y;

$b_1, b_2,$  = curvaturas das retas;

$Mt$  e  $M_\infty$  = a quantidade cumulativa absoluta de fármaco liberado no tempo  $t$  e no infinito, respectivamente;

$b$  = é a quantidade inicial de fármaco na solução;

$K_H$  = constante de liberação de Higuchi (características estruturais e geométricas do sistema);

$n$  = expoente de liberação, indicativo do mecanismo de liberação do fármaco.

O teste *One Way ANOVA* foi utilizado para avaliar a influência dos diferentes parâmetros da formulação na liberação do fármaco da matriz. A melhor adequação dos dados em gráfico em relação às diferentes equações citadas foi obtida pela observação do valor de  $R$  (coeficiente de correlação obtido por regressão linear).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS NANOCOMPÓSITOS DE SILICATO LAMELAR – ACICLOVIR

O processo de intercalação fármaco – argila sódica foi estudado variando-se três parâmetros: temperatura, concentração de fármaco e tempo. Inicialmente, variou-se o parâmetro temperatura, objetivando-se avaliar sua influência sobre o processo de intercalação, visto que, ao se elevar a temperatura, há maior fornecimento de energia ao sistema, podendo-se aumentar o rendimento do processo. As temperaturas utilizadas foram: 30°C (temperatura ambiente) e 110°C (temperatura obtida quando o sistema foi submetido a refluxo). O rendimento da intercalação foi medido através da leitura do sobrenadante, podendo-se quantificar, de maneira indireta, a quantidade de fármaco intercalado na argila. Os valores obtidos são apresentados na Tabela 8. Pode-se observar que não houve diferença significativa entre as condições de temperatura testadas, ou seja, o aumento de temperatura para este processo não mostrou qualquer vantagem (PAVLIDOU & PAPASPYRIDES, 2008; SOUNDARARAJAH, KARUNARATNE & RAJAPAKSE, 2009). Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

Tabela 8 – Rendimento da intercalação e quantidade de aciclovir intercalado em relação à temperatura.

Temperatura	Abs. 270nm	Massa fixada(mg)	Rendimento de intercalação(%)	mEq fix/100g Arg	P
30 °C	0,462	10,7	18,2	12,0	--
	0,476	9,2	15,1	10,0	
	0,439	13,3	22,7	15,0	
110 °C	0,420	15,5	25,7	17,0	0,1333
	0,422	15,2	25,7	17,0	
	0,430	14,3	24,2	16,0	

Após a avaliação da influência da temperatura, observou-se que a temperatura ideal de trabalho seria 30 °C (temperatura ambiente), pelos resultados positivos obtidos em termos de rendimento e, principalmente, pela facilidade e pelas

vantagens de se trabalhar nesta condição de temperatura. Após este estudo, foi realizada a avaliação da influência da concentração de aciclovir no processo, através de quantificação indireta pela leitura do sobrenadante. Desta forma, variou-se a massa do fármaco, de modo a obter: 66 mEq, 88 mEq, 150 mEq, 444 mEq e 888 mEq/100 g de argila, respectivamente, 66%, 88%, 150%, 444% e 888% da capacidade de troca catiônica (CTC) da argila, conservando-se a condição previamente descrita como ótima (temperatura ambiente).

A concentração considerada como ótima foi a de 444 mEq/100 g de argila sódica, ou seja, 444% da CTC, segundo os resultados apresentados pela Tabela 9, visto que esta resultou em uma maior massa de aciclovir fixada na argila em comparação com as menores concentrações utilizadas e apresentou maior reprodutibilidade de resultados do que os observados com o uso de 888 mEq/100 g de argila, o que indica a prevalência da intercalação, em detrimento ao processo de adsorção (BERGAYA & LAGALY, 2001).

Tabela 9 – Influência da concentração de aciclovir no processo de intercalação.

Relação ativo:argila	mEq/100g Arg	Abs. 270nm	Massa fixada(mg)	Rendimento de intercalação(%)	mEq fix/100g Arg
1:6,67	66	0,462	10,7	18,2	12,0
		0,476	9,2	15,1	10,0
		0,439	13,3	22,7	15,0
1:5	88	0,592	16,1	20,2	17,8
		0,517	24,5	30,9	27,2
		0,610	14	17,6	15,5
1:3	150	0,110	53,7	39,7	59,6
		0,096	69,4	51,3	77,0
		0,115	33	24,4	36,6
1:1	444	0,078	38,6	38,5	171,0
		0,078	38,6	38,5	171,0
		0,079	39,7	39,6	176,0
2:1	888	0,079	27	17,9	159,0
		0,072	43	28,6	154,0
		0,070	47	31,3	278,0



Após a avaliação da influência da temperatura e da concentração de fármaco, avaliou-se a influência do tempo de reação, realizando-se reações de intercalação entre argila sódica e aciclovir utilizando-se os seguintes tempos: 30 minutos (Figura 8), 12 horas, 24 horas, 48 horas e 72 horas. Os materiais obtidos foram analisados por difração de raios X (Figura 9), verificando-se os valores de espaçamento interlamelar obtidos após a intercalação. Não foram observadas diferenças significativas quanto ao espaçamento basal nos diferentes tempos considerados, visto que estes variaram entre 12,7 e 12,9 Å, sendo considerado 30 minutos como melhor tempo para trabalho.

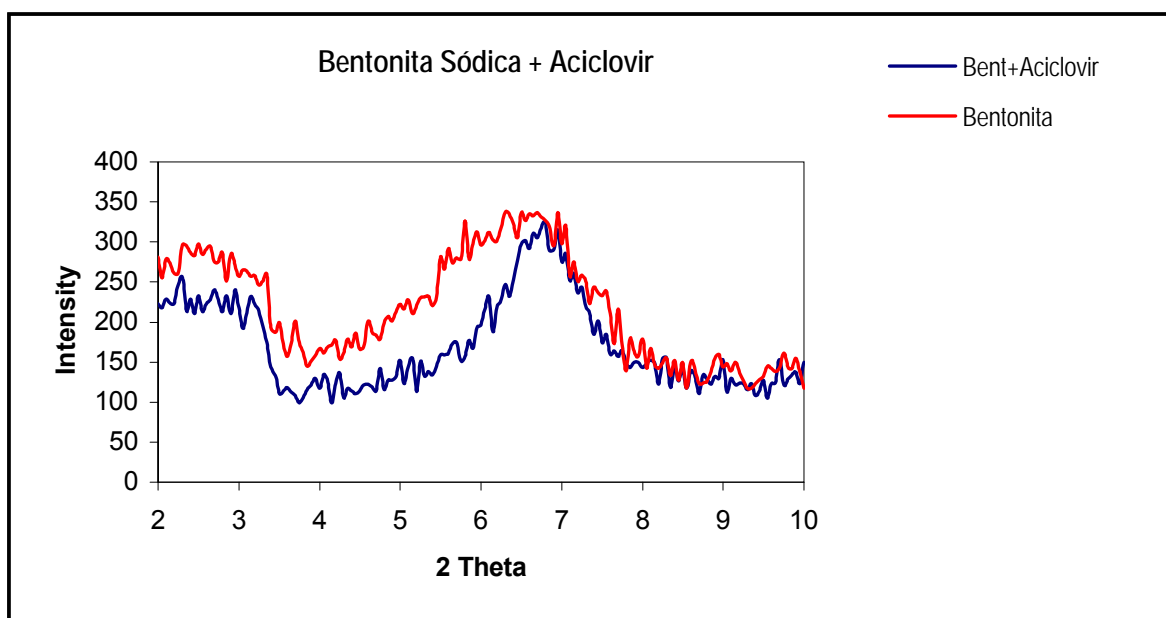


Figura 8 - Difratograma da intercalação argila sódica - aciclovir em comparação à bentonita sódica isolada.

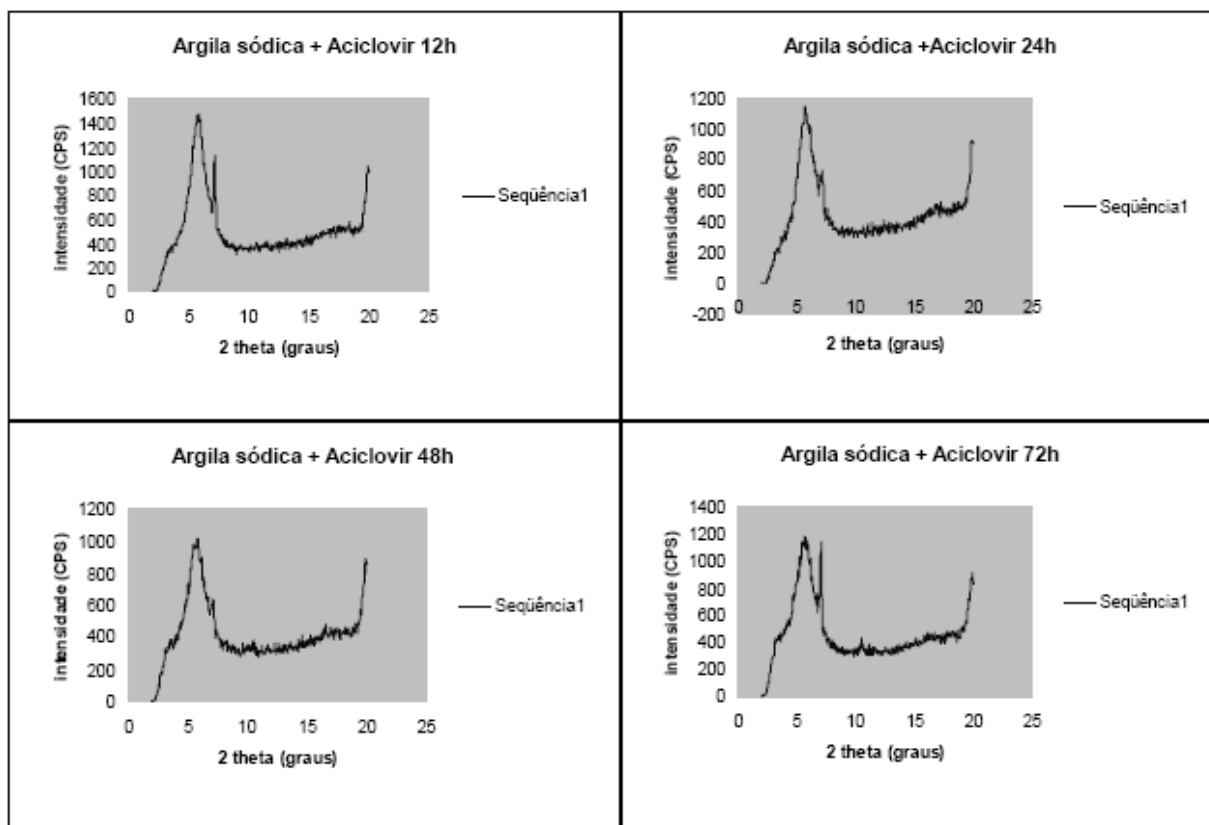


Figura 9 – Análise por difração de raios X da intercalação argila sódica – aciclovir.

O ensaio de intercalação do aciclovir com bentonita organofílica (Viscogel B8®) seguiu as condições previamente estabelecidas como ótimas no ensaio de intercalação de aciclovir com bentonita sódica: 30°C (temperatura ambiente), concentração de 444 mEq (aciclovir)/ 100 g de argila e 30 minutos de reação.

Foi verificada redução significativa na quantidade de fármaco intercalada (84 mEq fix/100 g argila), como consequência da baixa lipofilicidade do mesmo, apresentando menor afinidade pela argila organofílica frente à argila sódica, visto ser a Viscogel B8® muito pouco solúvel em água. O difratograma obtido é exibido na Figura 10. Com estes resultados, descartou-se o uso da Viscogel B8® para a realização de futuros experimentos de intercalação com a dapsona.

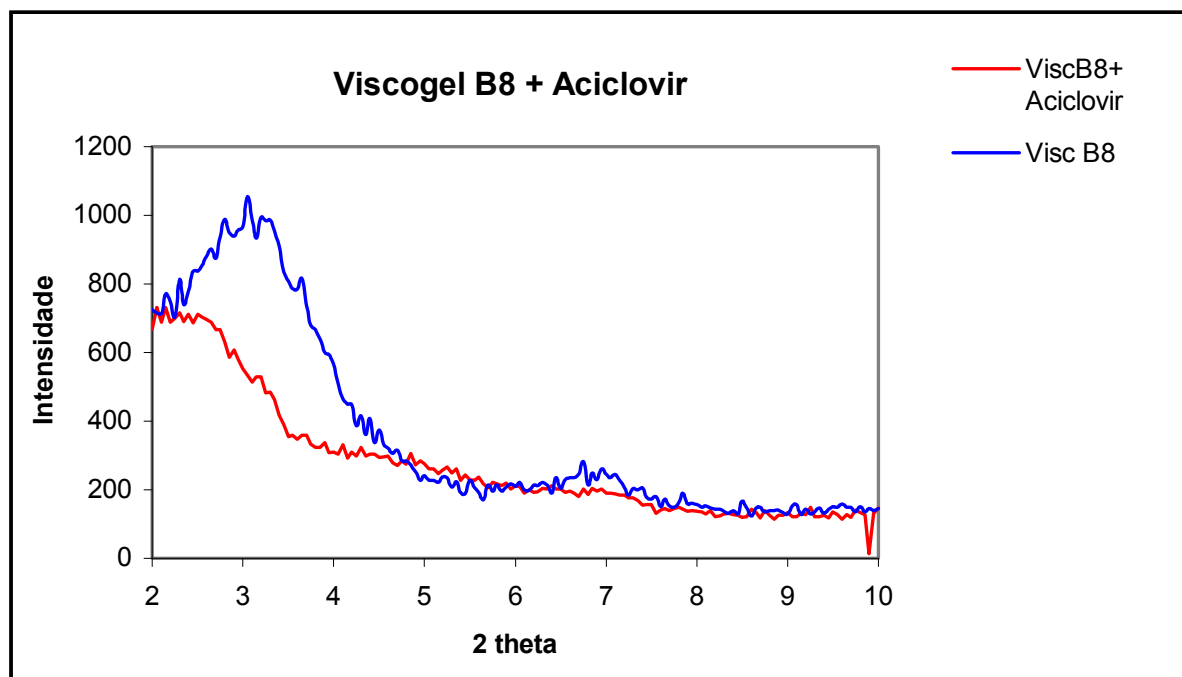


Figura 10 - Difratograma da intercalação argila organofílica - aciclovir em comparação à bentonita organofílica isolada.

O nanocompósito que apresentou o melhor resultado de intercalação foi caracterizado adicionalmente por IV e MET. De acordo com os espectros de IV (Figuras 11 e 12), pode-se observar que não houve qualquer deslocamento significativo dos sinais observados nos materiais de partida, em ambos os casos, de onde conclui-se que a técnica não se mostra efetiva na elucidação da formação de nanocompósitos, mas se mostra adequada para identificar a presença de aciclovir na constituição do nanomaterial.

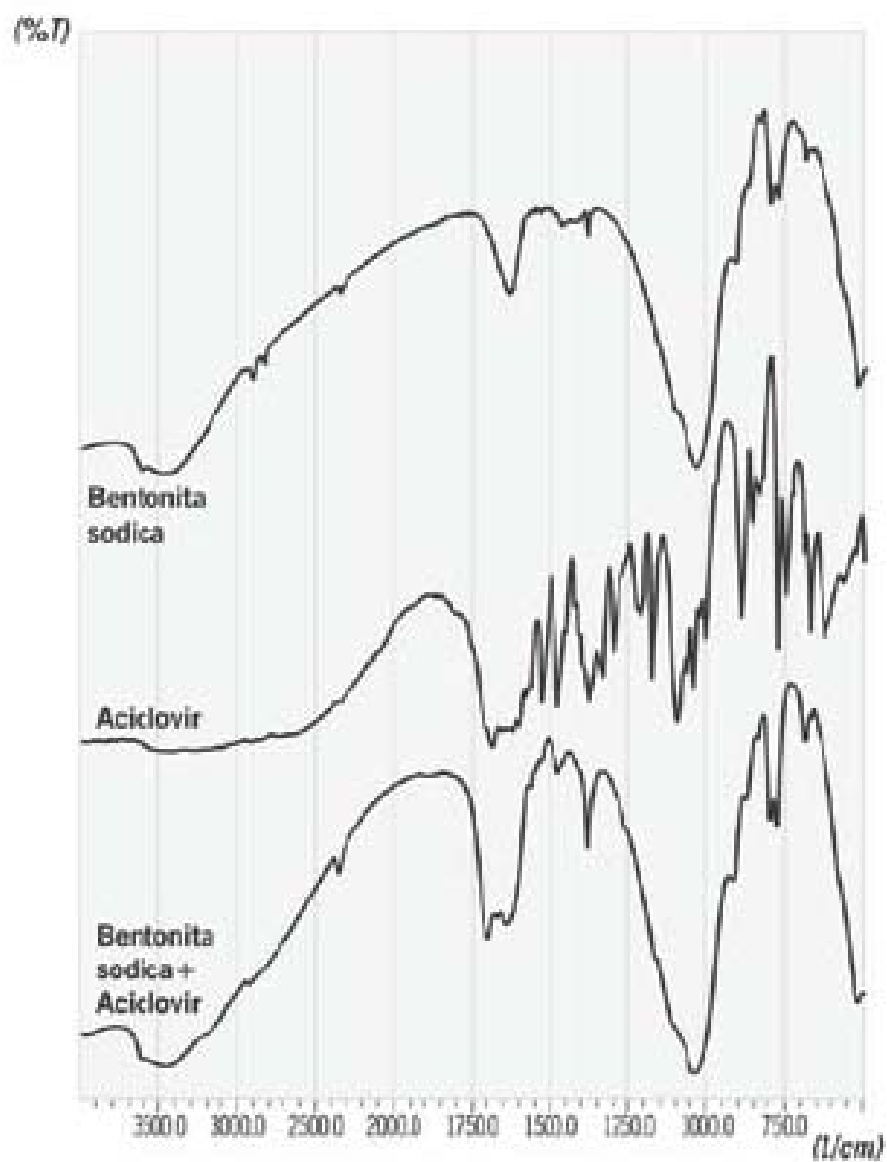


Figura 11 - Espectros de infravermelho da bentonita sódica pura, aciclovir e bentonita sódica intercalada com aciclovir.

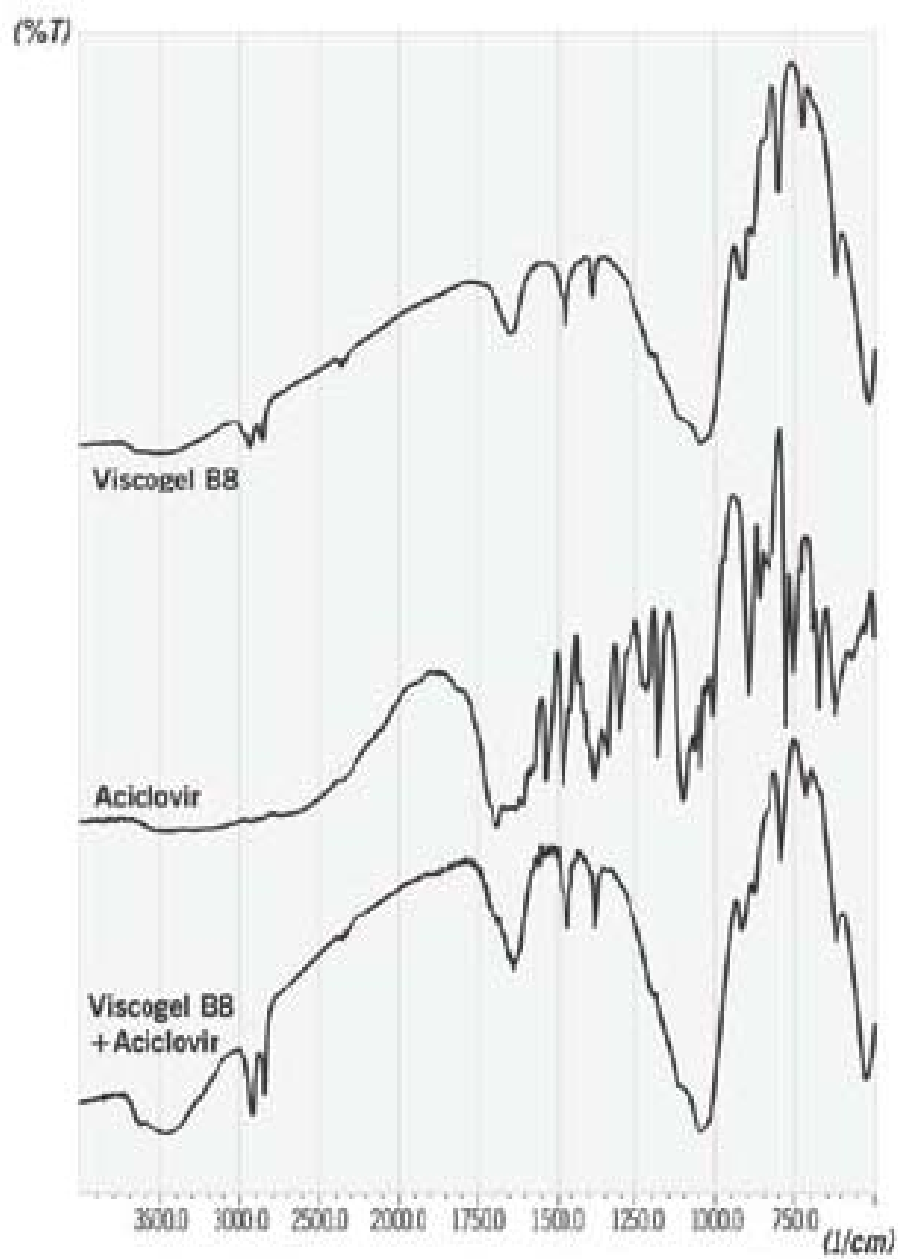


Figura 12 - Espectros de infravermelho da bentonita organofílica pura, aciclovir e bentonita organofílica intercalada com aciclovir.

De forma a se confirmar a intercalação do aciclovir entre as lamelas da argila, foi proposta a caracterização dos produtos obtidos por MET. Esta análise, assim como as análises por DRX, demonstrou que o fármaco é intercalado na bentonita, o que provocou um deslocamento das lamelas da argila, aumentando o espaço interlamelar (Figuras 14 e 15).

Os espaçamentos obtidos pela análise de MET foram alcançados com a análise de 2 a 3 áreas apenas e, portanto, as fotos podem indicar apenas a tendência ao aumento do espaçamento, sendo o valor real do espaço interlamelar obtido pelas análises por DRX, na qual a distância é obtida utilizando valores médios de espaçamento. Sendo assim, foram analisadas por esta técnica apenas as amostras das bentonitas (sódica e organofílica) puras e o produto de intercalação da bentonita organofílica.

As fotos dos materiais analisados se encontram ilustradas nas Figuras 13 a 15.

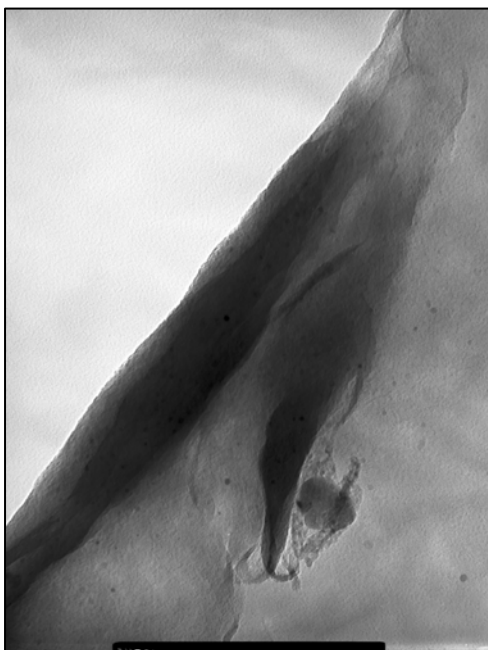


Figura 13 - Bentonita sódica com aumento de 100.000 x.

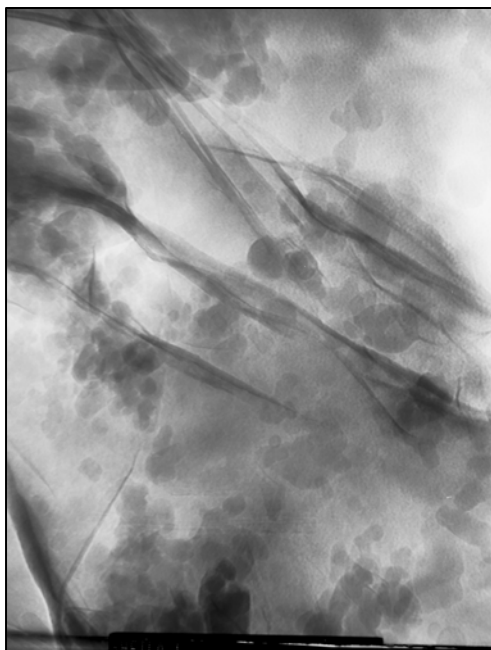


Figura 14 - Bentonita organofílica com aumento de 100.000 x.



Figura 15 - Bentonita organofílica + aciclovir com aumento de 100.000 x.

A sobreposição dos resultados das difrações de raios X das argilas puras com a dos materiais intercalados (Figuras 8 e 10), permite verificar se há aumento do espaçamento basal das argilas nos materiais obtidos a partir da intercalação, o que é ratificado com o cálculo destes aumentos (aproximadamente 0,0 Å e 10,3 Å para argila sódica e organofílica, respectivamente), de acordo com a equação de Bragg (Tabela 10).

Tabela 10 – Valores de espaçamento basal ( $d_{001}$ ) e variação do espaçamento basal ( $\Delta d_{001}$ ) encontrado por difração de raios X.

Amostra	$d_{001}$	$\Delta d_{001}$
Bentonita Sódica	13,9 Å	-
Bentonita Organofílica	28,95 Å	-
Bentonita Sódica + Aciclovir	12,9 Å	Aproximadamente 0,0 Å
Bentonita Organofílica + Aciclovir	39,25 Å	10,3 Å

Considerando-se o espaçamento original das argilas estudadas, observa-se que o fármaco provavelmente se inseriu no interior do espaço interlamelar, originando um nanocompósito intercalado, possivelmente orientado na forma de uma monocamada. Nota-se que houve um rendimento médio de intercalação de aproximadamente 35%, em ambos os casos. Os resultados são melhores que os descritos para o trabalho em que se avalia a saturação máxima da argila modificada B34 por poli(óxido de etileno) e também melhores que o máximo encontrado para a formação dos nanocompósitos de PEO e montmorilonita sódica que foi de 28% (SHEN, SIMON & CHENG, 2003).

FRESTA e colaboradores (1999) e GIANNAVOLA e colaboradores (2003) prepararam nanoesferas de aciclovir com poli etilenoglicol e observaram melhora na biodisponibilidade do fármaco. Resultado semelhante pode ser obtido com a formulação do mesmo em nanocompósitos de silicato lamelar, sendo este um processo mais simples e mais barato.



## 4.2 PREPARO DOS COMPRIMIDOS DE NANOCOMPÓSITOS SILICATO LAMELAR – ACICLOVIR

Os comprimidos obtidos se encontravam dentro das especificações farmacopéicas, possuindo 9,5 kgf de dureza e 311,54 mg de peso médio. As curvas de calibração em SGF e em SIF se apresentaram lineares com coeficientes de correlação ( $R^2$ ) adequados.

Os comprimidos de nanocompósitos, obtidos a partir da argila sódica e da argila organofílica, foram submetidos ao ensaio de dissolução em suco gástrico simulado, demonstrando um evidente retardo na dissolução do aciclovir, como pode ser observado no Gráfico 5.

Quando o aciclovir foi intercalado com a bentonita organofílica, apenas 2% do aciclovir contido na formulação foi liberado para o meio de dissolução, ao passo que uma quantidade próxima a 70% foi liberada na ausência de bentonita. A mistura física destes componentes também promoveu o retardo da liberação do ativo, porém de forma menos eficiente do que quando o ativo foi intercalado, liberando 56% do fármaco para o meio de dissolução.

A intercalação do ativo com a bentonita sódica também retardou eficientemente a liberação do fármaco para o meio de dissolução, promovendo a liberação de apenas 10% do ativo durante todo o ensaio. A mistura física destes componentes também gerou retardo na liberação de aciclovir, porém tênue quando comparada à formulação contendo o nanocompósito, visto que a primeira promoveu uma liberação de 62% do fármaco para o meio de dissolução.

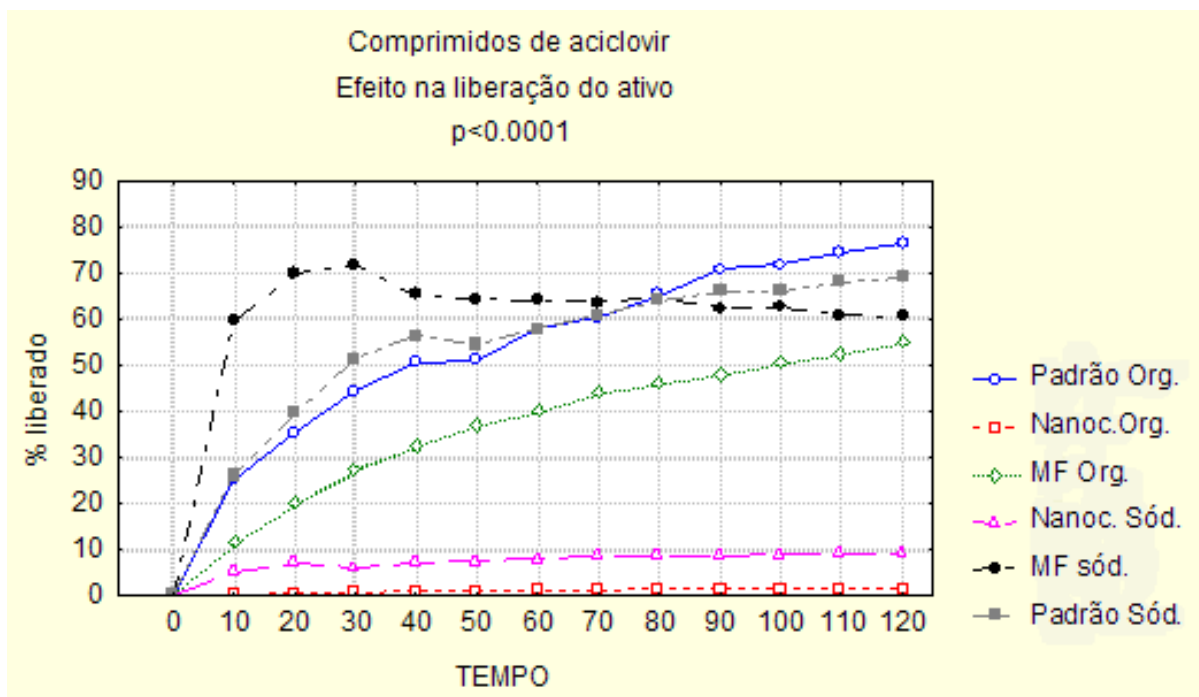


Gráfico 5 - Efeitos da argila sódica e organofílica na liberação do aciclovir.

#### 4.3 NANOCOMPÓSITOS DE SILICATO LAMELAR – DAPSONA

As análises realizadas indicaram a formação do nanocompósito a partir da reação de intercalação entre bentonita sódica e dapsona. Observou-se que o tempo de 24 horas foi suficiente para que houvesse a intercalação do fármaco nas lamelas da argila, como pode ser observado quando há alterações na proporção (em relação à CTC da argila) de dapsona utilizada, utilizando-se esse intervalo de tempo de reação (Tabela 11).

Variou-se a concentração de dapsona utilizada, estudando-se valores de 10 a 120% da CTC da argila (Tabela 11). O melhor resultado obtido em termos de espaçamento/rendimento foi com o uso de 60% da CTC da argila. Esse resultado foi confirmado pela observação da análise de DRX do material seco resultante da intercalação com 60% da CTC da argila (Figura 16).

Tabela 11 – Espaçamento interlamelar e rendimento do processo de intercalação bentonita sódica – dapsona.

Proporção de dapsona(%) - CTC	Espaçamento $\Delta d$ (Å)	Rendimento (%)
0 (Bentonita sódica)	13.90	---
10	7.56	98.17
20	7.20	98.49
30	7.25	98.11
40	7.40	92.76
50	7.82	88.81
60	8.19	83.03
80	7.97	78.77
100	7.90	86.13
120	7.63	89.46

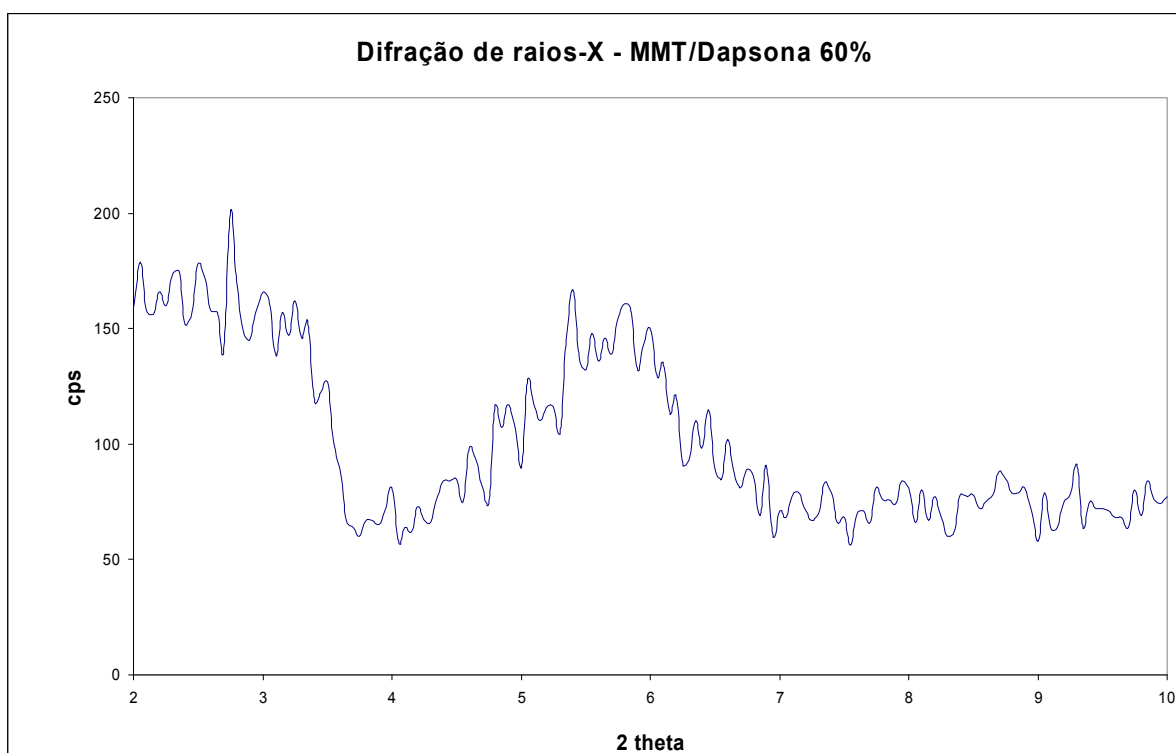


Figura 16 - Difração de raios X – formação de nanocompósito argila sódica – dapsona.

O espaçamento interlamelar da argila cresceu progressivamente com o aumento das concentrações de dapsona até um limite que correspondeu a 60% da capacidade de troca catiônica da argila. Após esta concentração, houve redução do espaço interlamelar, sem haver aumento do rendimento da reação, o que leva a crer que, a partir desta concentração, pode ocorrer adsorção do fármaco na argila, e não um processo de intercalação. Então, a concentração de 60% da capacidade de troca catiônica da argila foi escolhida como a ideal.

O espectro de IV do material mostrou picos em 1.150 e 1.276  $\text{cm}^{-1}$  relacionados à absorção da sulfona (Figura 17). Comparando-se este espectro com o da bentonita sódica pura (Figura 18), observa-se que o deslocamento indica a interação da dapsona com o interior das lamelas da bentonita, sendo este resultado uma das evidências da formação do novo material.

As análises de DSC do material de intercalação entre a bentonita sódica e dapsona mostraram um evento endotérmico entre 450 e 470 °C relacionado à remoção das moléculas de dapsona intercaladas (Figura 19). Isto está de acordo com o observado na análise de DSC para a argila viscogel B8<sup>®</sup>, com a qual ocorre um evento endotérmico relacionado à remoção do íon alquilamônio entre 300 e 400°C (DORNELAS, 2006).

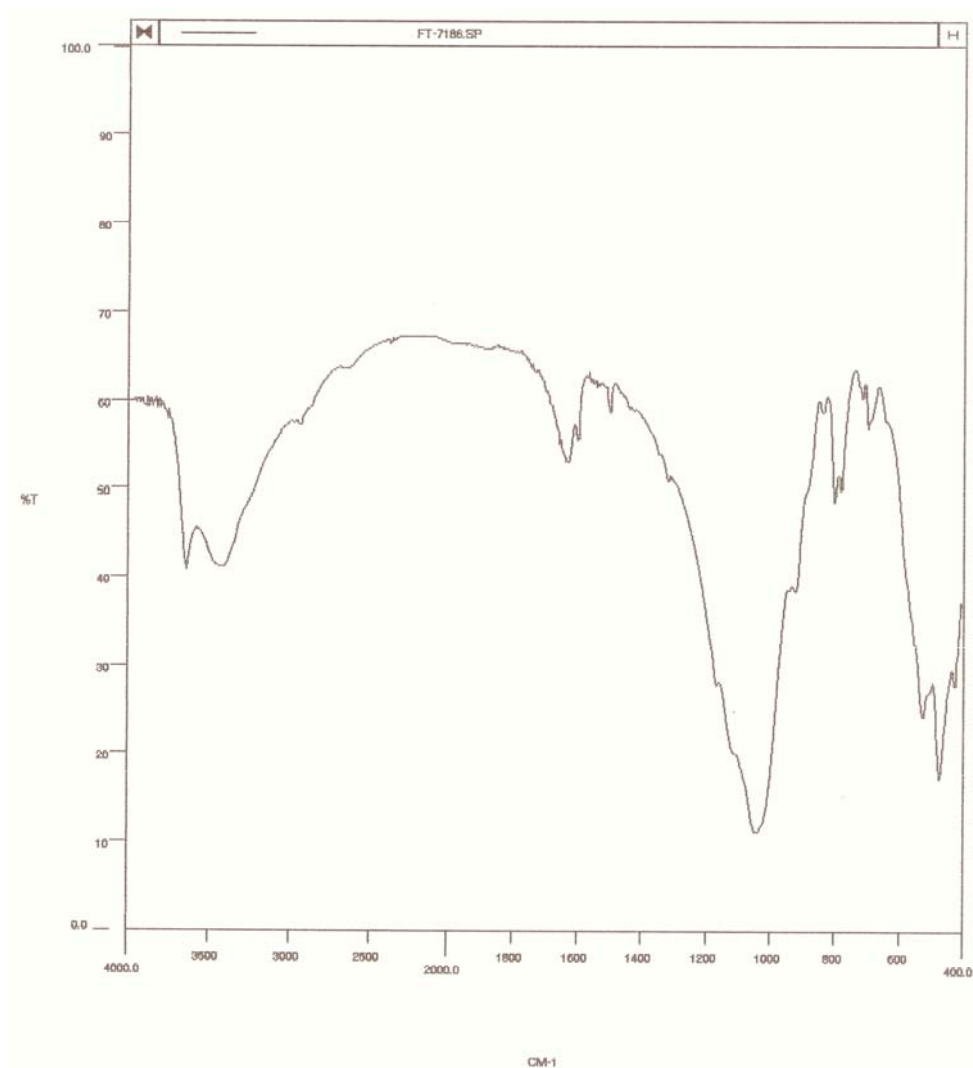


Figura 17 – Espectro de infravermelho do nanocompósito de bentonita sódica – dapsona.

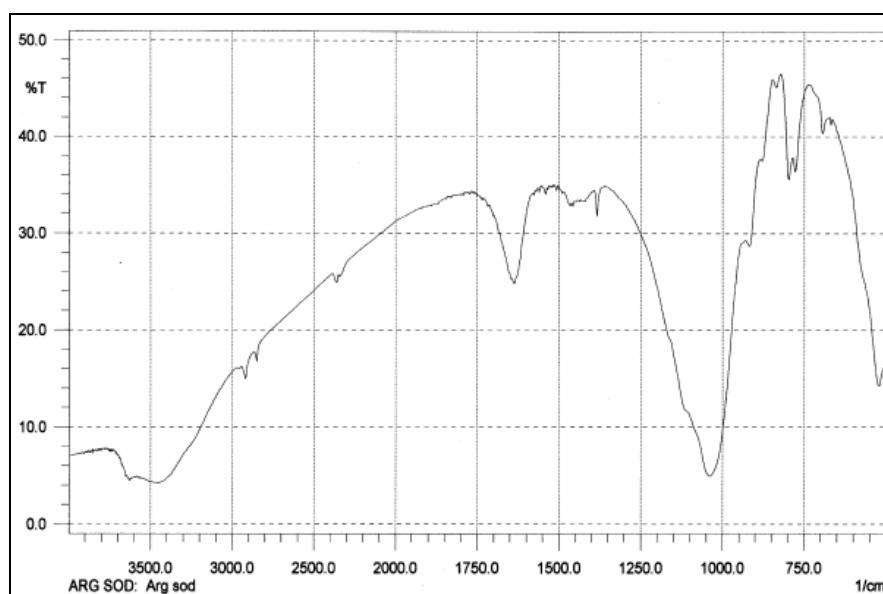


Figura 18 – Espectro de infravermelho da bentonita sódica pura.

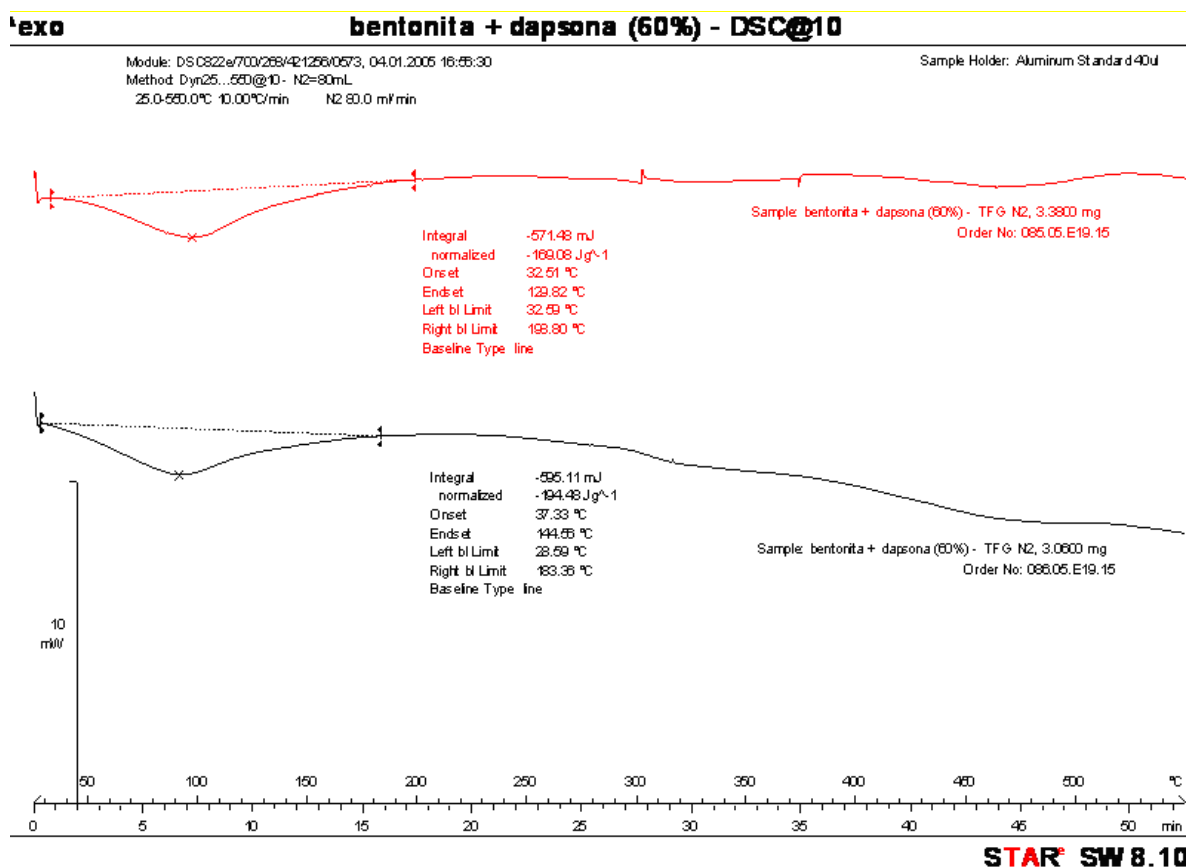


Figura 19 – Análise em duplicata por DSC do nanocompósito bentonita sódica – dapsona (60% de inclusão em relação à capacidade de troca catiônica da argila).

#### 4.4 COMPRIMIDOS DE NANOCOMPÓSITOS SILICATO LAMELAR – DAPSONA

Os comprimidos obtidos apresentaram peso médio igual a 826,6 mg e dureza média igual a 9,2 kgf, tendo sido preparados por compressão direta.

O perfil de liberação obtido em SGF e em SIF é mostrado nos Gráficos 6 e 7. Pôde-se observar um *burst effect* inicial de aproximadamente 10% em SGF, havendo a liberação final de apenas 12,75% do fármaco em 120 minutos de ensaio. Já em SIF, observou-se liberação de 55,47% do fármaco ao final de 420 minutos de ensaio. Essa maior liberação de ativo em SIF pode ser justificada pelo fato de haver maior inchamento do comprimido e desestruturação das lamelas da argila neste meio, culminando em uma maior liberação do fármaco. Um *burst effect* altíssimo (aproximadamente 50%) foi verificado para o nanocompósito em SIF, o que inviabiliza seu uso para liberação controlada.

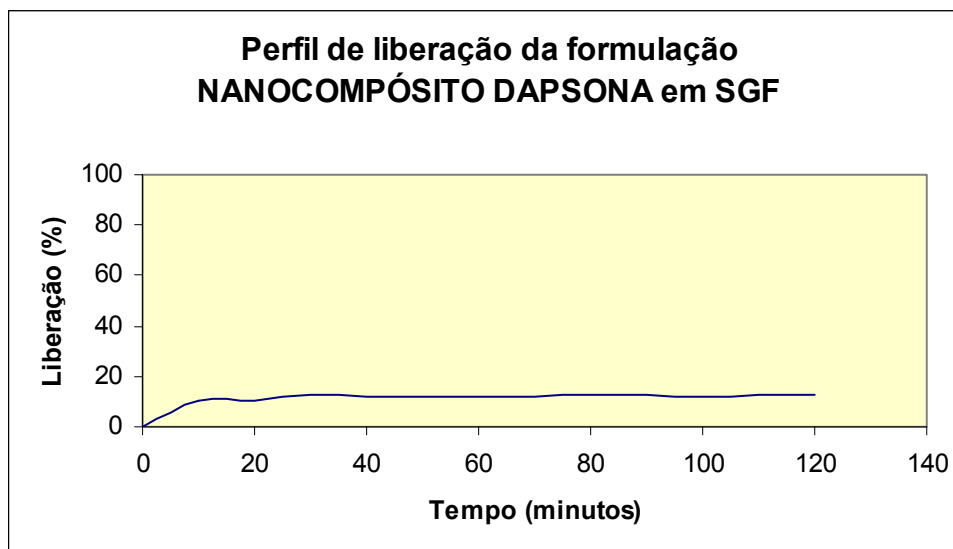


Gráfico 6 – Perfil de liberação dos comprimidos de nanocompósito argila sódica – dapsona em SGF.

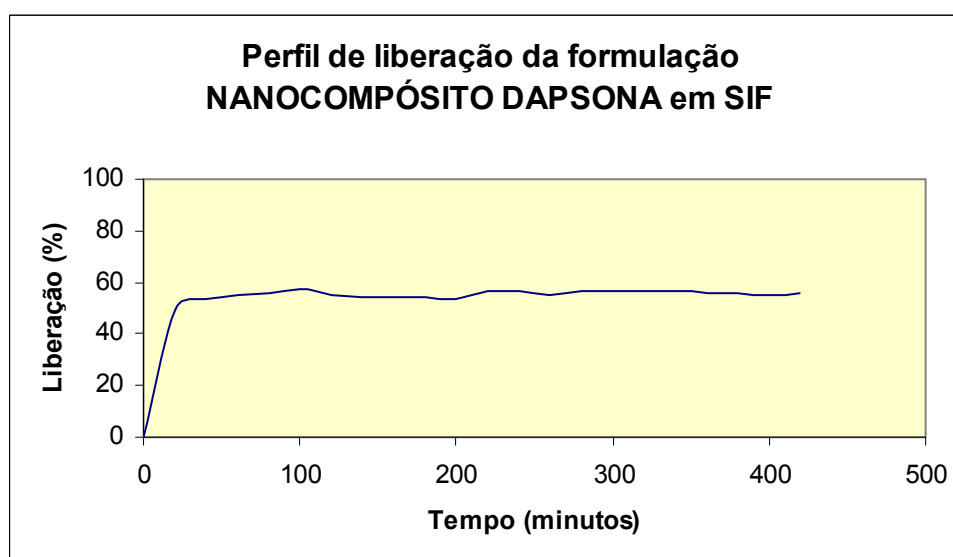


Gráfico 7 – Perfil de liberação dos comprimidos de nanocompósito argila sódica – dapsona em SIF.

Considerando-se a inadequação dos materiais intercalados para a preparação de comprimidos de liberação controlada de aciclovir e de dapsona, indica-se o potencial destas formulações para preparações transdérmicas. Comportamento semelhante já havia sido relatado, principalmente para a intercalação da teofilina (COUTINHO, 2004) Desta forma, vista a maior relevância da preparação de sistemas orais de dapsona, se iniciou a investigação da preparação de comprimidos de liberação prolongada com o uso de matrizes tradicionais. O primeiro passo para tal consistiu na avaliação da distribuição de tamanho do ativo.

#### 4.5 DETERMINAÇÃO DO TAMANHO DE PARTÍCULA

A determinação do tamanho de partícula das amostras de dapsona de três diferentes fornecedores foi estudada e realizada por microscopia. Os resultados obtidos a partir do tratamento das imagens microscópicas estão representados na Tabela 12 e Figura 20.

Tabela 12: Tamanho médio de partícula das amostras de dapsona.

<b>Fornecedor</b>	<b>Tamanho médio de partícula (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
A	61
B	90
C	50

Esta propriedade indica o provável enchimento uniforme das matrizes durante a compressão e baixa variação de peso dos comprimidos preparados (RADEBAUGH & ANDO, 2000). No processo de compressão direta, o tamanho de partícula e a geometria do fármaco são de extrema importância. Com isso, a dapsona do fornecedor B mostrou-se a mais adequada para o objetivo do trabalho, já que seu maior tamanho de partícula em relação aos demais fornecedores facilitaria o fluxo, e sua forma cristalina bem definida favoreceria o processo de compressão.



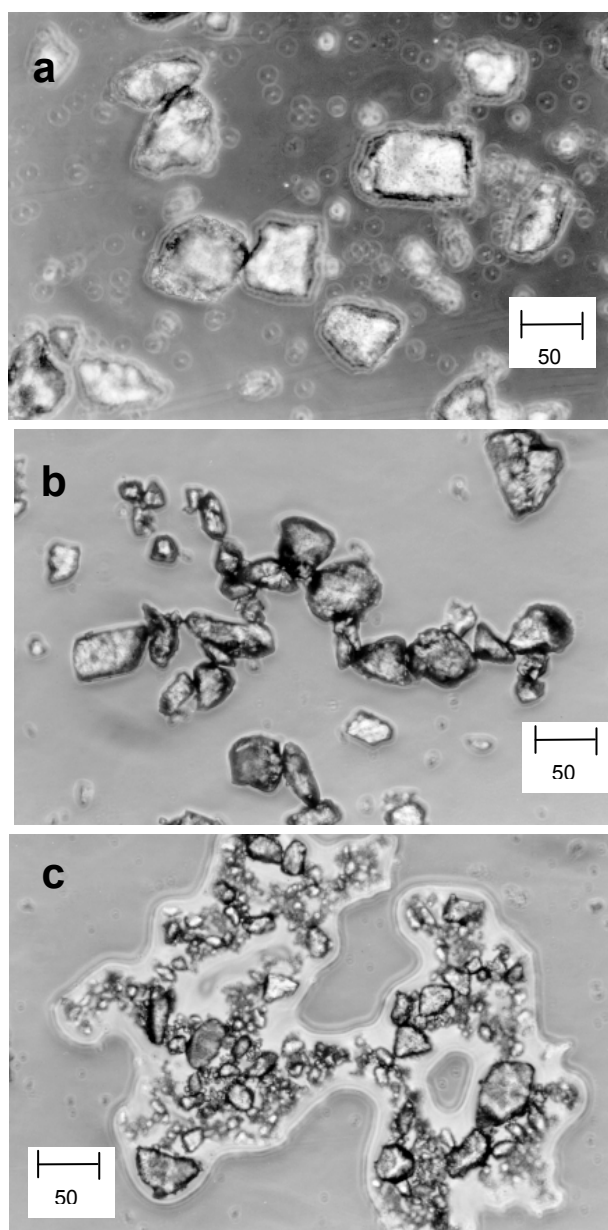


Figura 20 – Microscopia ótica (300 x). Amostras de dapsona : (a) Fornecedor A (b) Fornecedor B (c) Fornecedor C.

#### 4.6 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE DAPSONA COM O USO DE HPMC

As formulações Dapsona 01 a Dapsona 08 foram obtidas segundo os procedimentos experimentais propostos em material e métodos (Tabelas 5 e 6). Os comprimidos apresentaram peso médio, dureza e teor dentro dos valores esperados, sendo os resultados listados na Tabela 13.

Tabela 13 – Caracterização do peso médio e dureza dos comprimidos de dapsona.

	<b>Peso Médio</b>	<b>Dureza</b>	<b>Teor</b>
Formulação Dapsona 01	553,5 mg	9,7 kgf	98,7%
Formulação Dapsona 02	547,5 mg	9,0 kgf	98,5%
Formulação Dapsona 03	553,5 mg	10,3 kgf	99,3%
Formulação Dapsona 04	548,2 mg	7,4 kgf	98,7%
Formulação Dapsona 05	344,29 mg	5,8 kgf	99,4%
Formulação Dapsona 06	329,87 mg	5,8 kgf	99,5%
Formulação Dapsona 07	289,28 mg	5,3 kgf	99,1%
Formulação Dapsona 08	299,43 mg	6,5 kgf	98,9%

O peso médio e a dureza dos comprimidos variaram de acordo com os componentes e respectivas proporções nas diferentes formulações, como pode ser verificado nas Tabelas 5 e 6. Considerando-se que os comprimidos se destinam a liberação prolongada de fármacos, os mesmos não foram avaliados em termos de seu tempo de desintegração.

#### 4.6.1 ESCOLHA DO PROCESSO IDEAL DE PREPARO DOS COMPRIMIDOS DE DAPSONA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

A princípio, dois diferentes processos de preparo de comprimidos de dapsona foram idealizados: a compressão direta e a granulação via úmida. Utilizou-se como primeira tentativa a abordagem de compressão direta. A dosagem inicialmente trabalhada foi de 200 mg. Esta foi proposta com base na dosagem máxima diária da dapsona administrada em pacientes com hanseníase e outras parasitoses, 200 a 300 mg por dia (WOLF *et al.*, 2000). Estes dados, associados aos diversos efeitos adversos deste fármaco, em especial sua hepatotoxicidade, tornariam sua liberação prolongada extremamente interessante, ainda mais ao considerar que a menor dose terapêutica diária recomendada é de 25 mg, o que pode ser possivelmente obtido nos momentos iniciais de liberação dos comprimidos de liberação prolongada a serem preparados (COLEMAN, 1995).

Desta forma, comprimidos contendo HPMC 150.000 cps (50, 100 e 150 mg por comprimido) e dapsona foram formulados, inserindo-se, todavia, quantidades variáveis de celulose microcristalina ph 102 ou lactose *spray dryer* como excipientes para ajuste do peso do comprimido, estudando-se desta forma a influência destas substâncias na liberação do ativo. A escolha do excipiente foi baseada na maior compactabilidade da celulose microcristalina e maior solubilidade da lactose (PIFFERI, SANTORO & PEDRANI, 1999), indicando-se quais destes dois processos influenciam mais significativamente no controle da liberação do ativo. Para estas formulações foram realizados os ensaios de dissolução em meios de SGF e SIF (USP 30, 2007), e posteriormente traçadas as curvas de liberação do fármaco em relação ao tempo.

Nas Tabelas 14, 15 e 16 estão listados os perfis de liberação da formulação Dapsona 01 em SGF e em SIF.

Tabela 14 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 01 Lote 0107 em meio SGF (%).

Perfil de liberação			
1:10- 7,17%	1:40- 10,32%	1:70- 9,93%	1:100- 14,19%
2:10- 7,29%	2:40- 12,03%	2:70- 11,0%	2:100- 12,5%
3:10- 10,68%	3:40- 17,38%	3:70- 18,7%	3:100- 17,38%
1:20- 8,81%	1:50- 12,05%	1:80- 11,77%	1:110- 14,27%
2:20- 8,81%	2:50- 11,88%	2:80- 12,32%	2:110- 13,59%
3:20- 14,39%	3:50- 17,93%	3:80- 20,62%	3:110- 22,98%
1:30- 9,38%	1:60- 11,56%	1:90- 13,69%	1:120- 13,84%
2:30- 10,13%	2:60- 12,27%	2:90- 13,84%	2:120- 13,27%
3:30- 13,90%	3:60- 18,97%	3:90- 17,05%	3:120- 22,83%

Tabela 15 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 01 Lote 0207 em meio SGF (%).

Perfil de liberação			
1:10- 11,70%	1:40- 18,50%	1:70- 21,87%	1:100- 24,91%
2:10- 10,88%	2:40- 15,82%	2:70- 20,32%	2:100- 23,62%
3:10- 11,79%	3:40- 17,62%	3:70- 21,81%	3:100- 24,92%
1:20- 13,12%	1:50- 18,16%	1:80- 22,82%	1:110- 25,80%
2:20- 12,11%	2:50- 16,79%	2:80- 22,05%	2:110- 24,35%
3:20- 14,80%	3:50- 18,65%	3:80- 22,48%	3:110- 26,41%
1:30- 15,73%	1:60- 19,70%	1:90- 23,37%	1:120- 26,55%
2:30- 14,95%	2:60- 19,01%	2:90- 22,15%	2:120- 25,57%
3:30- 16,20%	3:60- 20,18%	3:90- 24,26%	3:120- 27,70%

Tabela 16 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 01 Lote 0107 em meio SIF (%).

Perfil de liberação			
1:20- 16,23%	2:120- 17,75%	3:220- 27,82%	1:340- 35,94%
2:20- 8,36%	3:120- 23,11%	1:240- 31,54%	2:340- 27,45%
3:20- 19,22%	1:140- 26,69%	2:240- 23,47%	3:340- 33,84%
1:40- 19,91%	2:140- 18,47%	3:240- 28,88%	1:360- 35,90%
2:40- 11,74%	3:140- 24,27%	1:260- 31,29%	2:360- 28,06%
3:40- 15,52%	1:160- 27,49%	2:260- 22,83%	3:360- 33,94%
1:60- 20,51%	2:160- 19,58%	3:260- 29,48%	1:380- 36,23%
2:60- 13,06%	3:160- 25,69%	1:280- 31,77%	2:380- 27,76%
3:60- 18,04%	1:180- 28,81%	2:280- 25,30%	3:380- 34,28%
1:80- 22,42%	2:180- 20,05%	3:280- 30,91%	1:400- 36,96%
2:80- 14,91%	3:180- 26,48%	1:300- 33,42%	2:400- 28,49%
3:80- 19,80%	1:200- 30,02%	2:300- 25,41%	3:400- 34,36%
1:100- 24,34%	2:200- 21,18%	3:300- 31,29%	1:420- 36,51%
2:100- 16,26%	3:200- 26,76%	1:320- 35,58%	2:420- 28,30%
3:100- 21,45%	1:220- 30,45%	2:320- 26,69%	3:420- 34,69%
1:120- 25,90%	2:220- 22,19%	3:320- 33,47%	

Como pode ser observado com a formulação Dapsona 01, com a qual dois lotes foram fabricados, os resultados de liberação obtidos levaram a cerca de 27% de liberação da dapsona em meio SGF ao longo de 2 horas e de 35% em meio SIF ao longo das 7 horas de estudo, evidenciando-se a viabilidade da utilização de HPMC 150.000 cps como matriz retardante no processo de liberação do ativo dos comprimidos. Entretanto, o valor liberado ainda se mostrava muito baixo (Tabelas 14, 15 e 16), sendo proposta a redução da concentração de matriz. Foi então preparada a formulação Dapsona 02, na qual se reduziu a quantidade de HPMC para 100 mg, buscando-se aumentar o percentual de dapsona liberado. Para suprir a redução na massa da matriz, sem variações de área superficial, e manter o peso médio dos comprimidos semelhante à formulação Dapsona 01, aumentou-se a quantidade de celulose microcristalina de 200 mg para 250 mg. Os resultados de dissolução realizados nos meios SGF e SIF estão dispostos nas Tabelas 17 e 18, respectivamente.

Tabela 17 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 02 Lote 0107 em meio SGF (%).

Perfil de liberação			
1:10- 21,38%	1:40- 29,86%	1:70- 33,59%	1:100- 36,25%
2:10- 13,66%	2:40- 27,15%	2:70- 26,04%	2:100- 33,83%
3:10- 23,25%	3:40- 30,05%	3:70- 28,95%	3:100- 36,34%
1:20- 26,76%	1:50- 32,20%	1:80- 37,73%	1:110- 36,62%
2:20- 21,23%	2:50- 27,11%	2:80- 30,64%	2:110- 33,40%
3:20- 25,50%	3:50- 30,71%	3:80- 31,25%	3:110- 37,71%
1:30- 31,57%	1:60- 25,08%	1:90- 36,21%	1:120- 39,45%
2:30- 22,58%	2:60- 28,95%	2:90- 30,85%	2:120- 35,63%
3:30- 26,01%	3:60- 33,14%	3:90- 33,45%	3:120- 38,98%

Tabela 18 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 02 Lote 0107 em meio SIF (%).

Perfil de liberação			
1:20- 36,55%	1:120- 54,11%	1:220- 59,65%	1:320- 62,67%
2:20- 36,01%	2:120- 58,43%	2:220- 63,20%	2:320- 69,00%
3:20- 34,34%	3:120- 51,25%	3:220- 55,60%	3:320- 58,67%
1:40- 41,48%	1:140- 55,72%	1:240- 60,26%	1:340- 62,67%
2:40- 45,63%	2:140- 60,37%	2:240- 66,47%	2:340- 69,00%
3:40- 38,63%	3:140- 53,10%	3:240- 59,29%	3:340- 58,67%
1:60- 44,52%	1:160- 57,08%	1:260- 62,52%	1:360- 62,68%
2:60- 50,61%	2:160- 61,26%	2:260- 67,79%	2:360- 69,00%
3:60- 42,70%	3:160- 53,14%	3:260- 58,46%	3:360- 60,27%
1:80- 49,41%	1:180- 58,45%	1:280- 62,60%	1:380- 62,68%
2:80- 55,64%	2:180- 64,01%	2:280- 67,81%	2:380- 69,06%
3:80- 47,86%	3:180- 55,25%	3:280- 58,51%	3:380- 60,27%
1:100- 50,98%	1:200- 58,80%	1:300- 62,67%	1:420- 62,77%
2:100- 56,77%	2:200- 63,09%	2:300- 69,00%	2:420- 69,89%
3:100- 49,68%	3:200- 54,78%	3:300- 58,67%	3:420- 60,91%

Em relação à formulação Dapsona 01, observou-se aumento significativo nas liberações iniciais (*burst effect*) do ativo para os dois meios (SGF  $p= 0,0023$  e SIF  $p= 0,0012$ ).

O aumento da liberação foi mais efetivamente notado em pH básico, o que poderia ser explicado pela maior solubilidade do ativo nesta faixa de pH (SANTELLI-ROUVIER *et al.*, 2004). Como pode ser observado nos resultados de dissolução para o suco entérico simulado, a liberação inicial mostrou-se consideravelmente maior do que em suco gástrico simulado, indicando, novamente, a sensibilidade da matriz a variação de pH quando o fármaco se mostra ionizável.

Na formulação Dapsona 03 (Tabela 19), verificou-se maior redução na carga de matriz, o que levou a uma taxa de liberação do ativo muito grande já no início do estudo de dissolução para o meio SGF (62,5%), demonstrando a inviabilidade da utilização da formulação em questão para obtenção de um sistema de liberação modificada, objetivo deste estudo. Uma vez que os resultados preliminares do ensaio em meio SGF não foram satisfatórios, não se realizou o respectivo ensaio para o meio SIF.

Tabela 19 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 03 Lote 0107 em meio SGF (%).

Perfil de liberação			
1:10- 62,5%	1:40- 72,12%	1:70- 74,08%	1:100- 78,38%
2:10- 61,72%	2:40- 65,44%	2:70- 71,53%	2:100- 75,04%
3:10- 57,38%	3:40- 66,75%	3:70- 68,84%	3:100- 72,68%
1:20- 69,93%	1:50- 71,46%	1:80- 75,65%	1:110- 79,00%
2:20- 68,94%	2:50- 70,25%	2:80- 72,91%	2:110- 76,00%
3:20- 62,61%	3:50- 67,41%	3:80- 69,63%	3:110- 73,00%
1:30- 71,46%	1:60- 73,21%	1:90- 78,23%	1:120- 79,00%
2:30- 67,63%	2:60- 70,69%	2:90- 73,0%	2:120- 76,00%
3:30- 64,57%	3:60- 67,54%	3:90- 70,8%	3:120- 73,00%

Considerando-se que entre as formulações Dapsona 01 e Dapsona 02, aquela que continha 100 mg de HMPC (formulação Dapsona 02), foi aquela com a qual se observou maior liberação de ativo, esta foi eleita para se estudar a influência da inserção de um excipiente mais solúvel na liberação de dapsona. Para tal, foi utilizada a lactose *spray dryer*, em substituição à celulose microcristalina, sabidamente insolúvel (PIFFERI, SANTORO & PEDRANI, 1999). Foi então proposta a formulação Dapsona 04, como descrito em material e métodos. Abaixo, nas

Tabelas 20, 21 e 22, estão representados os resultados de liberação obtidos nos meios SGF e SIF, respectivamente, para a formulação Dapsona 04.

Tabela 20 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 04 Lote 0107 em meio SGF (%).

<b>Perfil de liberação</b>			
1:10- 15,68%	1:40- 20,74%	1:70- 24,62%	1:100- 28,12%
2:10- 12,66%	2:40- 20,91%	2:70- 23,89%	2:100- 28,26%
3:10- 8,54%	3:40- 15,84%	3:70- 20,39%	3:100- 22,86%
1:20- 17,87%	1:50- 23,42%	1:80- 26,22%	1:110- 29,97%
2:20- 13,91%	2:50- 25,57%	2:80- 25,47%	2:110- 31,21%
3:20- 9,19%	3:50- 17,78%	3:80- 21,05%	3:110- 24,64%
1:30- 19,63%	1:60- 25,68%	1:90- 27,61%	1:120- 34,30%
2:30- 18,49%	2:60- 24,30%	2:90- 29,06%	2:120- 32,20%
3:30- 12,39%	3:60- 19,08%	3:90- 24,37%	3:120- 28,66%

Tabela 21 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 04 Lote 0207 em meio SGF (%).

<b>Perfil de liberação</b>			
1:10- 16,57%	1:40- 26,51%	1:70- 32,27%	1:100- 37,04%
2:10- 13,21%	2:40- 23,19%	2:70- 29,75%	2:100- 34,29%
3:10- 10,86%	3:40- 18,63%	3:70- 25,53%	3:100- 29,81%
1:20- 20,00%	1:50- 28,47%	1:80- 33,95%	1:110- 38,09%
2:20- 16,46%	2:50- 25,21%	2:80- 31,73%	2:110- 35,98%
3:20- 14,41%	3:50- 21,37%	3:80- 27,68%	3:110- 31,78%
1:30- 22,79%	1:60- 30,12%	1:90- 36,32%	1:120- 39,82%
2:30- 20,41%	2:60- 26,70%	2:90- 32,84%	2:120- 37,23%
3:30- 16,68%	3:60- 23,41%	3:90- 28,63%	3:120- 32,65%



Tabela 22 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 04 Lote 0207 em meio SIF (%).

Perfil de liberação			
1:20- 22,18%	3:60- 41,68%	2:120- 76,14%	1:180- 55,78%
2:20- 26,66%	1:80- 39,20%	3:120- 58,31%	2:180- 98,07%
3:20- 14,27%	2:80- 54,80%	1:140- 50,29%	3:180- 94,47%
1:40- 30,84%	3:80- 46,44%	2:140- 86,84%	1:200- 59,73%
2:40- 40,65%	1:100- 42,99%	3:140- 72,75%	2:200- 99,76%
3:40- 36,97%	2:100- 67,77%	1:160- 53,67%	3:200- 97,42%
1:60- 35,19%	3:100- 50,98%	2:160- 90,92%	1:220- 61,77%
2:60- 48,34%	1:120- 46,81%	3:160- 82,26%	2:220- 100,00%
			3:220- 100,00%

Resultados similares de liberação, apesar de estatisticamente diferentes, foram encontrados para a formulação Dapsona 02 em meio SGF ( $p= 0,0067$ ), em comparação com a formulação Dapsona 04 quando da utilização da lactose em substituição à celulose microcristalina, o que corrobora o fato de que, sendo o fármaco pouco solúvel em água, a característica de solubilidade dos excipientes utilizados como diluentes influencia a cinética de liberação (PIFFERI, SANTORO & PEDRANI, 1999). Apesar dos resultados de liberação em meio SGF para a formulação Dapsona 04 se apresentarem relativamente semelhantes aos da formulação Dapsona 02 o mesmo não ocorreu na avaliação da liberação utilizando-se meio SIF. A formulação Dapsona 04 mostra claramente liberação superior em comparação à formulação Dapsona 02 em SIF, pois houve liberação total do ativo a partir do tempo de 220 minutos.

Além da liberação do ativo, o uso da lactose em detrimento da celulose microcristalina impactou também em parâmetros físicos, críticos para o processo de compressão, pois a fluidez da mistura e os valores para dureza final dos comprimidos obtidos se mostraram inferiores aos observados para a formulação Dapsona 02 (Tabela 13). Deste modo, foi excluída dos próximos estudos a utilização de lactose *spray dryer* como aglutinante da mistura submetida à compressão direta.

Foi avaliado, então, na formulação Dapsona 05 a influência da redução da carga de ativo na liberação do mesmo a partir dos comprimidos preparados. Levou-se em consideração os resultados obtidos para a formulação Dapsona 01: liberação

inicial em meio SGF de aproximadamente 10% (20 mg) e, ao fim de duas horas, liberação aproximada de 27% (50 mg); liberação final de 35% (76 mg) em meio SIF. Desta maneira, ao se manter os resultados próximos aos inicialmente observados, teria-se menor *burst effect* com a redução da carga de ativo, cerca de 20 a 30% de liberação em SGF e a liberação de até 100 mg no decorrer da avaliação em SIF, observando-se um esquema posológico similar ao anteriormente descrito para a posologia diária máxima de entre 25 a 200 mg (COLEMAN, 1995; WOLF *et al.*, 2000).

Os resultados obtidos (Tabela 23) demonstram redução significativa na resposta de liberação da formulação Dapsona 05 proposta em comparação com a formulação Dapsona 01. Observa-se a eliminação do *burst effect* anteriormente detectado e a liberação final, após 2 horas de estudo, de aproximadamente 15% (19 mg) da carga de ativo inicialmente veiculada.

Tabela 23 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 05 Lote 0107 em meio SGF (%).

Perfil de liberação			
1:10- 5,97%	1:40- 9,75%	1:70- 13,32%	1:100- 16,71%
2:10- 3,82%	2:40- 6,82%	2:70- 9,01%	2:100- 11,05%
3:10- 5,29%	3:40- 8,70%	3:70- 11,07%	3:100- 13,23%
1:20- 7,10%	1:50- 10,91%	1:80- 14,62%	1:110- 17,62%
2:20- 4,96%	2:50- 7,53%	2:80- 9,88%	2:110- 11,81%
3:20- 6,24%	3:50- 7,16%	3:80- 11,90%	3:110- 13,61%
1:30- 8,56%	1:60- 12,27%	1:90- 15,56%	1:120- 18,55%
2:30- 5,69%	2:60- 8,21%	2:90- 10,69%	2:120- 12,32%
3:30- 7,69%	3:60- 10,32%	3:90- 12,67%	3:120- 14,53%

O ensaio de dissolução em suco entérico, conforme Tabela 24, mostrou liberação inicial de cerca 15% do ativo veiculado e valor final de aproximadamente 44%, ou seja, cerca de 74 mg de ativo, isto é, cerca 50% da carga total.

Tabela 24 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 05 Lote 0107 em meio SIF (%).

Perfil de liberação			
1:20- 16,05%	2:120- 32,04%	3:220- 32,50%	1:340- 44,00%
2:20- 16,04%	3:120- 25,60%	1:240- 40,0%	2:340- 43,80%
3:20- 11,72%	1:140- 34,37%	2:240- 39,88%	3:340- 37,79%
1:40- 21,00%	2:140- 34,24%	3:240- 33,45%	1:360- 44,58%
2:40- 20,99%	3:140- 26,71%	1:260- 40,98%	2:360- 44,43%
3:40- 16,01%	1:160- 34,80%	2:260- 41,14%	3:360- 39,34%
1:60- 24,89%%	2:160- 34,61%	3:260- 34,49%	1:380- 46,04%
2:60- 24,53%	3:160- 28,44%	1:280- 42,23%	2:380- 45,43%
3:60- 19,50%	1:180- 36,89%	2:280- 42,15%	3:380- 39,04%
1:80- 27,80%	2:180- 36,42%	3:280- 35,91%	1:400- 44,99%
2:80- 27,28%	3:180- 29,78%	1:300- 43,25%	2:400- 45,73%
3:80- 21,79%	1:200- 38,80%	2:300- 43,13%	3:400- 39,13%
1:100- 29,66%	2:200- 38,45%	3:300- 37,10%	1:420- 47,01%
2:100- 29,65%	3:200- 31,96%	1:320- 44,00%	2:420- 46,43%
3:100- 23,48%	1:220- 39,87%	2:320- 43,27%	3:420- 40,05%
1:120- 33,01%	2:220- 39,47%	3:320- 38,27%	

Considerando-se a necessidade da liberação imediata de 25 a 50mg de ativo, após administração, e de controlar a liberação de mais 50 a 100 mg de modo a se manter as concentrações plasmáticas do fármaco constantes ao longo do tempo, aproximando-se da posologia máxima diária, torna-se necessário investigar a possibilidade de um sistema misto de liberação imediata/prolongada. A proposta utilizada foi a de formular um sistema que permitisse veicular 50 mg de dapsona para liberação imediata somado a mais 75 mg deste ativo para liberação prolongada e manutenção constante da taxa de dissolução.

Para que se pudessem combinar as duas formas de liberação em uma única forma farmacêutica, obrigatoriamente deveria se pensar em preparar um sistema de liberação controlada obtido por granulação via úmida (BASAK, KUMAR & RAMALINGAM, 2008). Por este processo, há a possibilidade de preparação de grânulos matriciais (granulação do fármaco associado a polímeros capazes de modular sua liberação), que posteriormente seriam misturados a outra carga de ativo e outros excipientes para a obtenção dos comprimidos. Os grânulos matriciais

comporiam a chamada “fase interna” e seriam responsáveis pela liberação prolongada do ativo, e os demais componentes comporiam a “fase externa” do sistema que seria responsável pela liberação imediata da dose desejada de fármaco.

Seguindo esse raciocínio, foram elaboradas as formulações Dapsona 06, Dapsona 07 e Dapsona 08 (Tabela 6) contendo 75 mg de dapsona e diferentes proporções de MEG (agente retardante lipofílico) e HPMC 150.000 cps adicionado aos anteriormente citados dissolvido a 1,0% p/v em água, para obtenção dos grânulos que constituíram a “fase interna”.

Na “fase externa” foram adicionadas quantidades iguais de dapsona e de celulose microcristalina, respectivamente, iguais a 50 e 150 mg. Nesta fase, também foi adicionado estearato de magnésio (1,5%), que variou em quantidade devido aos diferentes pesos médios obtidos para as formulações Dapsona 06 – Dapsona 08.

O ensaio de dissolução da formulação Dapsona 06 em suco gástrico simulado mostrou liberação média de aproximadamente 60% ao fim de 120 minutos, o que indica a total liberação da dose de liberação imediata e cerca de 30% da dose de liberação prolongada (Tabela 25). No ensaio em desintegrador observou-se que, após desintegração dos comprimidos, os grânulos (fase interna) permaneceram praticamente intactos, o que seria necessário para a liberação prolongada desejada ao longo do trânsito intestinal.

O ensaio de dissolução em suco entérico simulado da formulação Dapsona 06 mostrou uma liberação final média de 73% da carga do ativo, indicando a total liberação da dose de liberação imediata e a liberação de aproximadamente 55% da dose de liberação prolongada (Tabela 26).

Tabela 25 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 06 HPMC/MEG – via úmida Lote 0107 em meio SGF (%).

Perfil de liberação			
1:10- 31,84%	1:40- 45,95%	1:70- 49,97%	1:100- 54,07%
2:10- 35,95%	2:40- 48,40%	2:70- 53,60%	2:100- 57,30%
3:10- 35,60%	3:40- 51,85%	3:70- 57,51%	3:100- 60,04%
1:20- 38,99%	1:50- 46,98%	1:80- 50,68%	1:110- 54,62%
2:20- 42,96%	2:50- 50,89%	2:80- 56,30%	2:110- 60,21%
3:20- 44,39%	3:50- 54,20%	3:80- 57,58%	3:110- 62,44%
1:30- 41,74%	1:60- 49,45%	1:90- 52,45%	1:120- 56,42%
2:30- 45,58%	2:60- 52,15%	2:90- 57,42%	2:120- 59,93%
3:30- 49,17%	3:60- 56,03%	3:90- 59,43%	3:120- 62,90%

Tabela 26 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 06 HPMC/MEG – via úmida Lote 0107 em meio SIF (%).

Perfil de liberação			
1:20- 36,13%	2:120- 57,60%	3:220- 69,20%	1:340- 71,12%
2:20- 37,39%	3:120- 58,55%	1:240- 67,51%	2:340- 70,27%
3:20- 39,69%	1:140- 59,76%	2:240- 65,89%	3:340- 72,05%
1:40- 44,32%	2:140- 59,68%	3:240- 68,85%	1:360- 70,80%
2:40- 44,51%	3:140- 60,86%	1:260- 68,84%	2:360- 70,56%
3:40- 42,03%	1:160- 61,86%	2:260- 68,44%	3:360- 72,36%
1:60- 48,81%	2:160- 61,98%	3:260- 70,15%	1:380- 72,35%
2:60- 48,35%	3:160- 62,55%	1:280- 69,25%	2:380- 70,85%
3:60- 48,81%	1:180- 63,35%	2:280- 68,63%	3:380- 72,44%
1:80- 53,77%	2:180- 63,67%	3:280- 70,50%	1:400- 72,63%
2:80- 51,61%	3:180- 65,52%	1:300- 69,62%	2:400- 70,91%
3:80- 53,98%	1:200- 65,06%	2:300- 69,63%	3:400- 73,77%
1:100- 54,77%	2:200- 65,38%	3:300- 71,20%	1:420- 72,49%
2:100- 57,61%	3:200- 67,04%	1:320- 70,37%	2:420- 70,95%
3:100- 57,72%	1:220- 72,25%	2:320- 69,98%	3:420- 74,46%
1:120- 57,05%	2:220- 66,89%	3:320- 71,96%	

Foi, então, investigado o efeito da redução da concentração de MEG na liberação do ativo em meio SGF, sendo preparadas formulações contendo 10 e 20 mg de MEG, formulações Dapsona 07 e Dapsona 08, respectivamente, conforme

descrito em material e métodos. As Tabelas 27 e 28 demonstram a liberação das formulações Dapsona 07 e Dapsona 08 em meio SGF.

Tabela 27 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 07 HPMC/MEG – via úmida Lote 0107 em meio SGF (%).

Perfil de liberação			
1:10- 39,70%	1:40- 58,24%	1:70- 64,96%	1:100- 68,07%
2:10- 33,97%	2:40- 53,51%	2:70- 59,21%	2:100- 65,93%
3:10- 36,04%	3:40- 55,93%	3:70- 61,50%	3:100- 65,96%
1:20- 51,21%	1:50- 59,93%	1:80- 66,17%	1:110- 67,53%
2:20- 43,95%	2:50- 56,04%	2:80- 61,61%	2:110- 66,25%
3:20- 47,04%	3:50- 57,42%	3:80- 63,74%	3:110- 67,17%
1:30- 56,56%	1:60- 61,99%	1:90- 66,50%	1:120- 70,16%
2:30- 50,12%	2:60- 58,24%	2:90- 63,50%	2:120- 69,06%
3:30- 52,69%	3:60- 59,80%	3:90- 64,94%	3:120- 69,44%

Tabela 28 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 08 HPMC/MEG – via úmida Lote 0107 em meio SGF (%).

Perfil de liberação			
1:10- 27,40%	1:40- 52,87%	1:70- 59,41%	1:100- 65,86%
2:10- 26,62%	2:40- 47,91%	2:70- 56,22%	2:100- 60,68%
3:10- 23,44%	3:40- 50,78%	3:70- 60,25%	3:100- 66,94%
1:20- 38,34%	1:50- 56,76%	1:80- 61,08%	1:110- 66,71%
2:20- 36,71%	2:50- 53,15%	2:80- 58,39%	2:110- 63,23%
3:20- 36,09%	3:50- 56,74%	3:80- 62,81%	3:110- 67,62%
1:30- 47,30%	1:60- 60,33%	1:90- 63,98%	1:120- 68,09%
2:30- 42,89%	2:60- 54,07%	2:90- 61,10%	2:120- 64,75%
3:30- 44,70%	3:60- 58,75%	3:90- 64,86%	3:120- 69,01%

Os ensaios de dissolução das formulações Dapsona 07 e Dapsona 08 em meio SGF indicaram aumento de cerca 10% ( $P= 0,00334$ ), em média, no valor dissolvido ao final de 120 minutos de estudo. A liberação acima do requerido, para as formulações Dapsona 07 e Dapsona 08 confirma 50 mg de MEG como concentração aparentemente ideal de matriz para liberação prolongada conforme formulação Dapsona 06.

Diferentemente da observação feita nos estudos em meio SGF para as formulações Dapsona 06, Dapsona 07 e Dapsona 08, os estudos em meio SIF demonstraram resultados de liberação semelhantes para estas formulações ( $p=0,089$  - 06 e 07;  $p=0,065$  - 06 e 08 e  $p= 0,099$  - 08 e 07), conforme evidenciado nas Tabelas 29 e 30 comparados com os dados da Tabela 26.

Tabela 29 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 07 HPMC/MEG – via úmida Lote 0107 em meio SIF (%).

Perfil de liberação			
1:20- 34,56%	2:120- 57,75%	3:220- 63,95%	1:340- 70,21%
2:20- 31,81%	3:120- 56,32%	1:240- 67,72%	2:340- 69,685
3:20- 31,26%	1:140- 61,91%	2:240- 67,59%	3:340- 68,83%
1:40- 44,49%	2:140- 59,40%	3:240- 64,18%	1:360- 70,48%
2:40- 42,73%	3:140- 56,71%	1:260- 68,64%	2:360- 69,76%
3:40- 40,54%	1:160- 63,39%	2:260- 67,30%	3:360- 68,91%
1:60- 50,59%	2:160- 61,48%	3:260- 65,73%	1:380- 70,73%
2:60- 49,21%	3:160- 57,93%	1:280- 69,88%	2:380- 69,62%
3:60- 46,39%	1:180- 64,05%	2:280- 67,29%	3:380- 70,46%
1:80- 54,67%	2:180- 61,91%	3:280- 66,155	1:400- 70,77%
2:80- 52,65%	3:180- 60,20%	1:300- 68,98%	2:400- 69,26%
3:80- 50,22%	1:200- 65,75%	2:300- 67,43%	3:400- 69,93%
1:100- 57,33%	2:200- 64,00%	3:300- 66,72%	1:420- 70,81%
2:100- 55,50%	3:200- 62,06%	1:320-70,74%	2:420- 70,14%
3:100- 53,05%	1:220- 67,25%	2:320- 67,94%	3:420- 71,25%
1:120- 59,82%	2:220- 64,45%	3:320- 68,71%	

Tabela 30 - Perfil de liberação Formulação Dapsona 08 HPMC/MEG – via úmida Lote 0107 em meio SIF (%).

Perfil de liberação			
1:20- 35,11%	2:120- 57,57%	3:220- 65,21%	1:340- 69,58%
2:20- 32,33%	3:120- 57,32%	1:240- 67,73%	2:340- 69,52%
3:20- 31,09%	1:140- 60,72%	2:240- 66,57%	3:340- 69,49%
1:40- 43,16%	2:140- 59,22%	3:240- 66,49%	1:360- 70,07%
2:40- 41,98%	3:140- 58,55%	1:260- 68,22%	2:360- 69,80%
3:40- 40,94%	1:160- 62,18%	2:260- 67,08%	3:360- 69,37%
1:60- 52,34%	2:160- 60,46%	3:260- 67,44%	1:380- 70,54%
2:60- 49,26%	3:160- 59,78%	1:280- 68,85%	2:380- 69,87%
3:60- 47,58%	1:180- 63,45%	2:280- 68,12%	3:380- 69,85%
1:80- 53,53%	2:180- 61,92%	3:280- 68,08%	1:400- 70,59%
2:80- 52,49%	3:180- 62,06%	1:300- 69,58%	2:400- 70,35%
3:80- 52,44%	1:200- 65,14%	2:300- 69,09%	3:400- 70,34%
1:100- 55,77%	2:200- 64,41%	3:300- 68,86%	1:420- 71,26%
2:100- 55,33%	3:200- 63,73%	1:320- 69,49%	2:420- 70,41%
3:100- 54,87%	1:220- 66,64%	2:320- 69,62%	3:420- 71,43%
1:120- 58,64%	2:220- 65,49%	3:320- 69,18%	

Os gráficos 8 a 11 demonstram as taxas de liberação do ativo nas diferentes formulações comparadas entre si para os meios SGF e SIF.

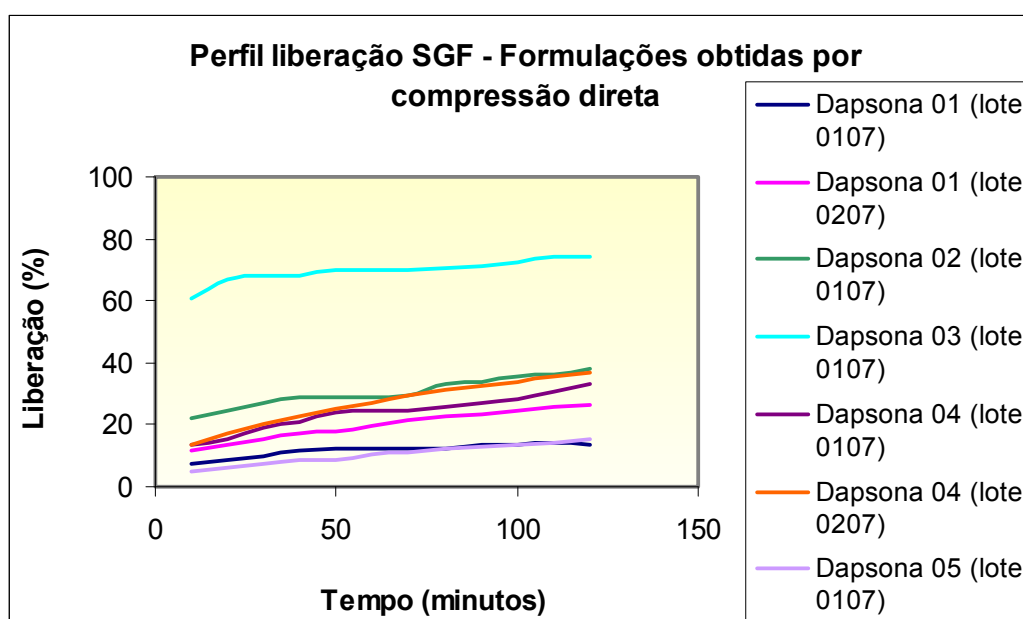


Gráfico 8 - Perfil de liberação em SGF das formulações obtidas por compressão direta.



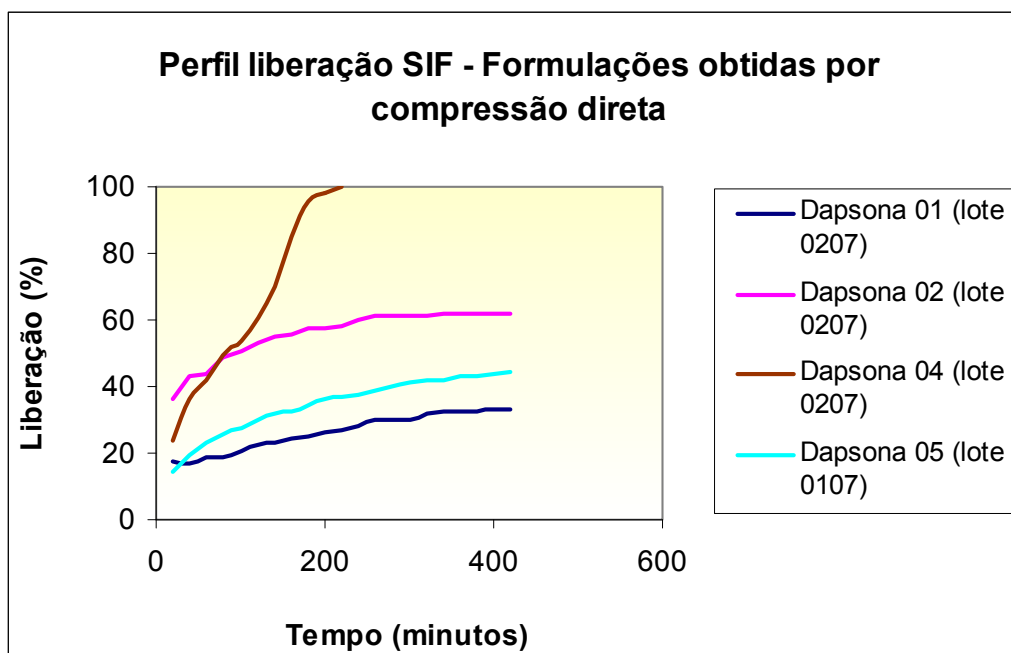


Gráfico 9 - Perfil de liberação em SIF das formulações obtidas por compressão direta.

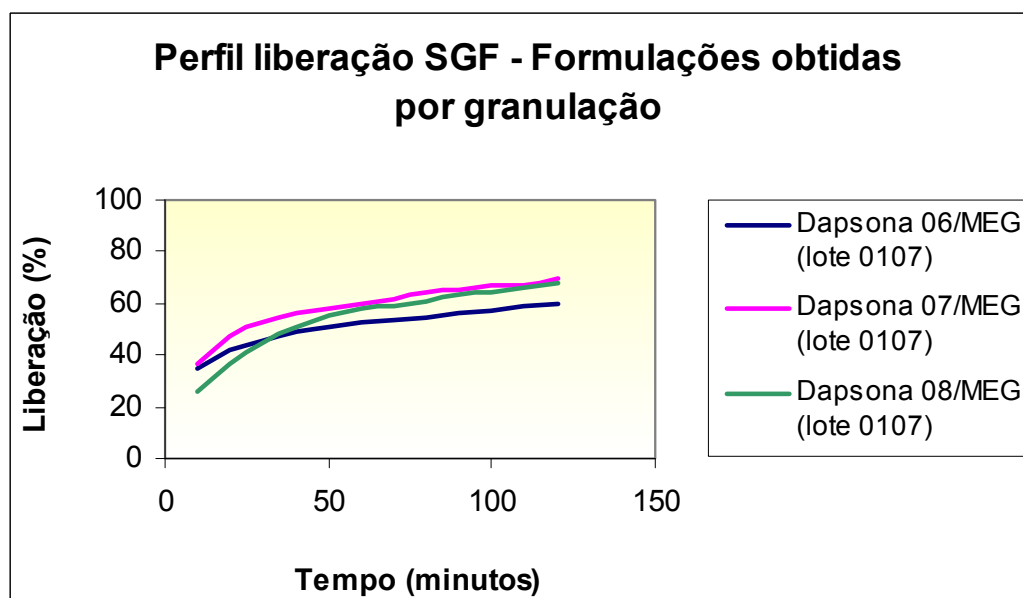


Gráfico 10 - Perfil de liberação em SGF das formulações contendo 125mg de dapsona e MEG, obtidas por granulação.

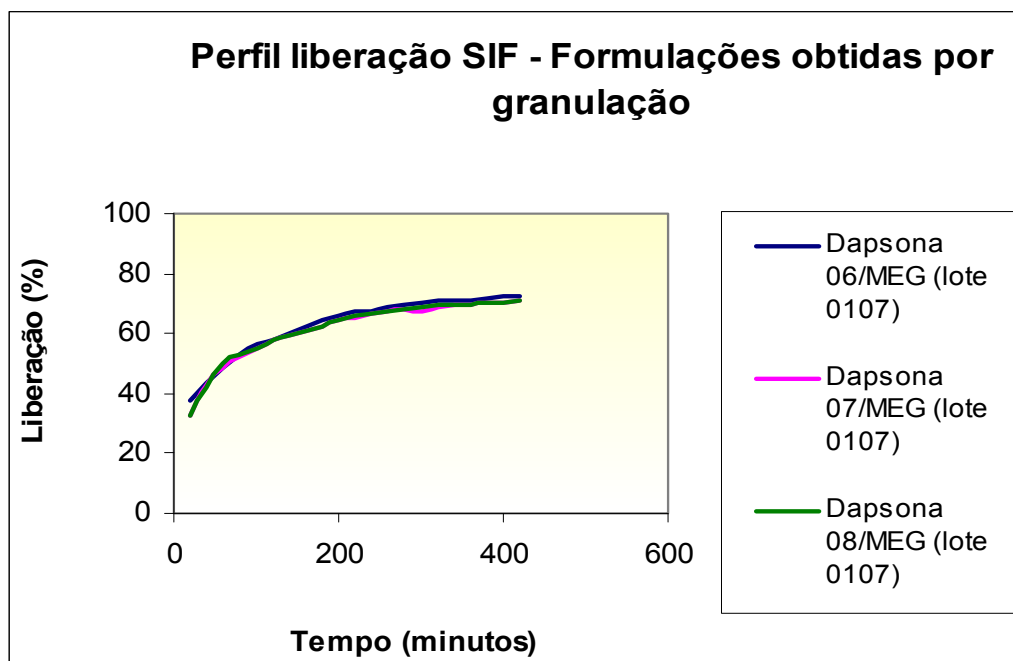


Gráfico 11 - Perfil de liberação em SIF das formulações contendo 125mg de dapsona e MEG, obtidas por granulação.

#### 4.6.2 AVALIAÇÃO DA CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

Com a melhor formulação obtida, ou seja, a formulação Dapsona 06, diferentes equações cinéticas (Higuchi, zero ordem e primeira ordem) foram aplicadas para interpretar a taxa de liberação da matriz de HPMC 150.000 cps. A melhor adequação se dá com o modelo que apresentar maior coeficiente de correlação. Os primeiros 60% de liberação de dapsona a partir de comprimidos preparados também foram adequados na equação exponencial ( $Mt/M_{\infty} = Kt^n$ ), de forma a se determinar a mais provável cinética de liberação do ativo a partir desta matriz. Na equação exponencial,  $n$  é uma cinética constante que depende do mecanismo de transporte e é utilizada para caracterizá-lo (TALUKDAR & KINGET, 1997).

A cinética de liberação assumiu um valor “aberrante” de liberação exponencial ( $n$ ) (Tabela 31) em ambos os meios, não estando clara a dedução a ser feita a respeito da cinética de liberação. A correlação observada se mostrou próxima a 1,0, adequando-se a este modelo cinético. Os resultados obtidos em SGF e SIF para as

outras diferentes cinéticas estudadas apontam para a “ordem um” como outro mecanismo de controle provável (Tabela 32).

Tabela 31 – Liberação exponencial ( $n$ ) da formulação Dapsona 06 em SGF e SIF.

<b>Formulação</b>	<b>Meio</b>	<b>Expoente (<math>n</math>)</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
Formulação Dapsona 06	SGF	0,212	0,9809
	SIF	0,214	0,9700

Tabela 32 – Demais cinéticas estudadas para a formulação Dapsona 06 em SGF e SIF.

<b>Formulação</b>	<b>Meio</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
Higuchi	SGF	0,8772
	SIF	0,8118
Ordem zero	SGF	0,8975
	SIF	0,9516
Primeira ordem	SGF	0,9833
	SIF	0,9881

## 5 CONCLUSÕES

Foi possível intercalar tanto o aciclovir quanto a dapsona nos silicatos lamelares propostos, obtendo-se sistemas nanométricos para a liberação destes fármacos. A partir dos nanocompósitos obtidos, pode-se realizar a formulação de comprimidos, avaliando-se o perfil de liberação destes. O material obtido, no entanto, não se mostrou como uma eficaz matriz de liberação prolongada no preparo de comprimidos para tais fármacos, podendo-se tomar como um próximo passo o estudo da utilização dessas matrizes para o preparo de formulações tópicas e transdérmicas.

Pôde-se, ainda, formular comprimidos de liberação prolongada tradicionais de dapsona, sendo que estes se mostraram promissores em prolongar a liberação do fármaco, tanto em SGF, quanto em SIF. Estes dados possibilitam sugerir o uso de tal material para o tratamento de patologias infectivas do trato gastrointestinal, como o megacólon chagásico. A formulação que apresentou melhor perfil de liberação foi a Dapsona 06, que apresenta tanto uma cinética de liberação de primeira ordem quanto exponencial ( $n$ ), tendo a difusão como principal mecanismo de controle da liberação.

## 6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Os resultados obtidos no presente trabalho permitem que sejam formuladas preparações tópicas e transdérmicas de liberação prolongada a partir dos nanocompósitos obtidos. Estas formulações devem ser caracterizadas e testadas quanto ao seu perfil de permeação cutânea. Estudos posteriores deverão ser realizados para a verificação de estabilidade da melhor formulação de comprimido obtida, ou seja, da formulação Dapsona 06, assim como a possível avaliação de sua biodisponibilidade.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, S.; AGARWALLA, A. **Dapsone hypersensitivity syndrome: A clinico-epidemiological review.** *Journal of Dermatology*, v. 32, p. 883-889, 2005.

AGUIAR, M.R.M.P.; NOVAES, A.C. **Remoção de metais pesados de efluentes industriais por aluminossilicatos.** *Quim. Nova*, v. 25, n. 6B, p.1145-1154, 2002.

AKELAH, A.; EL-DEEN, N.S.; HILTNER, A.; BAER, E.; MOET, A. **Organophilic rubber-montmorillonite nanocomposites.** *Materials Letters*, v. 22, p. 97-102, 1995.

ALEXANDRE, M.; DUBOIS, P. **Polymer-layered silicate nanocomposites: preparation, properties and uses of a new class of materials.** *Materials Science and Engineering*, v. 28, p. 1-63, 2000.

AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. **A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability.** *Pharm. Res.*, v.12, n.3, p.413-420, 1995.

ANSARI, M.J.; KOHLI, K.; DIXIT, N. **Microemulsions as potential drug delivery systems: A review.** *PDA J Pharm Sci Technol.*, v.62, p.66-79, 2008.

ANSEL, H.C.; ALLEN, L.V.; POPOVICH, N.G. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.** 6ª ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000. p. 185-201.

ARAÚJO, E.M.; MELO, T.J.A.; SANTANA, L.N.L.; NEVES, G.A.; FERREIRA, H.C.; LIRA, H.L.; CARVALHO, L.H.; ÁVILA JR., M.M., PONTES, M.K.G; ARAÚJO, I.S. **The influence of organo-bentonite clay on the processing and mechanical properties of nylon 6 and polystyrene composites.** *Materials Science and Engineering: B*, v. 112, n. 2-3, p. 175-178, 2004.

BASAK, S.C.; KUMAR, K.S.; RAMALINGAM, M. **Planejamento e características de liberação de comprimidos de liberação controlada de cloridrato de metformina.** *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v. 44, n. 3, p. 477-483, 2008.

BATCHELOR, H. **Bioadhesive dosage forms for esophageal drug delivery.** *Pharm. Res.*, v.22, n.2, p.175-181, 2005.

BENTEC BY LAVIOSA CHIMICA MINERARIA. Disponível em: <<http://www.bentec.it>>. Acesso: 15/05/2009.

BERGAYA, F.; LAGALY, G. **Surface modification of clay minerals.** *Applied Clay Science*, v.19, p.1-3, 2001.

CAMAZANO, M. S. *et al.* **IR and X-ray diffraction study of chlorpheniramine maleate-montmorillonite interaction.** *Journal of Pharmaceutical Science*, v. 69, n. 10, p. 1142-1144, 1980.

CARRETERO, M.I. **Clay minerals and their beneficial effects upon human health: A review.** *Applied Clay Science*, v. 21, p. 155-163, 2002

CELUM, C.; WALD, A.; HUGHES, J.; SANCHEZ, J.; REID, S.; DELANY-MORETIWE, S.; COWAN, F.; CASAPIA, M.; ORTIZ, A.; FUCHS, J.; BUCHBINDER, S.; KOBLIN, B.; ZWERSKI, S.; ROSE, S.; WANG, J.; COREY, L. **Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** *Lancet*, v. 371, p. 2109-2119, 2008.

COELHO, G.L.N. ; DORNELAS, C.B. ; SOARES, K.C.C.; SANTOS, E.P.; VERGNANINI, A.L.; SANTOS, T.C.; RODRIGUES, C.R.; CASTRO, H.C.; DIAS, L.R.S.; CABRAL, L.M. **Preparation and Evaluation of Inclusion Complexes of Commercial Sunscreens in Cyclodextrins and Montmorillonites: Performance and Substantivity Studies.** *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 34 , n. 5, p. 536-546, 2008.

COLEMAN, M.D. **Dapsone Toxicity: Some Current Perspectives.** *Gen. Pharmac.*, v. 26, n. 7, p. 1461-1467, 1995.

COUPE, A.J.; DAVIS, S.S.; WILDING, I.R. **Variation in gastrointestinal transit of pharmaceutical dosage forms in healthy subjects.** *Pharm. Res.*, v.8, n.3, p.360-364, 1991.

COUTINHO, S.S. **Estudo do desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada de blendas polissacarídicas de montmorillonita. Avaliação do uso de Monoestearato de glicerila, quitosano e HPMC.** Rio de Janeiro, 2004. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

DE FREITAS, M.R.G. **Infectious neuropathy.** *Current Opinion in Neurology*, v. 20, p. 548-552, 2007.

DEPS, P.D.; NASSER, S.; GUERRA, P.; SIMON, M.; BIRSHNER, R.; RODRIGUES, L.C. **Adverse effects from Multi-drug therapy in leprosy: A Brazilian study.** *Leprosy Review*, v. 78, n. 3, p. 216-222, 2007.

DESHPANDE, A.A.; RHODES, C.T.; SHAH, N.H. **Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: An overview.** *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 22, n. 6, p. 531, 1996.

DORNELAS, C.B. **Preparação e caracterização de novos nanocompósitos de PVP–montmorilonita organofílica como excipiente farmacêutico.** Rio de Janeiro, 2006. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Polímeros) – Instituto de Macromoléculas Professora Eloísa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

ESTEVES, A.C.; BARROS-TIMMONS, A.; TRINDADE, T. **Nanocompósitos de matriz polimérica: estratégias de síntese de materiais híbridos.** *Química Nova*, v. 27, n. 5, p. 798-806, 2004.

FAHR, A.; LIU, X. **Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs.** *Expert Opinion on Drug Delivery*, v.4, n. 4, p. 403-416, 2007.

**FARMACOPÉIA BRASILEIRA.** 4ª Ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

FORTEZA, M.; GALÁN, E.; CORNEJO, J. **Interaction of Dexamethasone and Montmorillonite – Adsorption – Degradation Process.** *Applied Clay Science*, v. 4, p. 437-448, 1989.

FRESTA, M.; PANICO, A.M.; BUCOLO, C.; GIANNAVOLA, C.; PUGLISI, G. **Characterization and *in-vivo* ocular absorption of liposome encapsulated acyclovir.** *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 51, p. 565–576, 1999.

GIANNAVOLA, C.; BUCOLO, C.; MALTESE, A.; VANDELLI, M.A.; PUGLISI, G.; LEE, V.H.L.; FRESTA, M. **Influence of preparation conditions on acyclovir-loaded poly-d,l-lactic acid nanospheres and effect of PEG coating on ocular drug bioavailability.** *Pharm. Res.*, v. 20, p. 584–590, 2003.

GREENHILL, J.V.; MCLELLAND, M.A. **Photodecomposition of drugs.** *Progr. Med. Chem.*, v. 27, p. 51-121, 1990.

GUO, J.H. *et al.* **Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers.** *Pharmaceutical Science & Technology Today*, v. 1, n. 6, p. 254-261, 1998.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G. **Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11 ed., 2007.

HEATCHCOCK, C.H. **Introduction to organic chemistry**. 3 ed., Macmillan Publishing Company, 1985.

JAIN, K.K. **Drug delivery systems - An overview**. *Methods in Molecular Biology*, v. 437, p.1-50, 2008.

JOSHI, G.V.; KEVADIYA, B.D.; PATEL, H.A.; BAJAJ, H.C.; JASRA, R.V. **Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate**. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 374, p. 53–57, 2009.

KATZ, H.S.; MILEWSKI, J.W. **Handbook of Adhesives for plastics**. New York: Van Nostrand Reinhold, 1987.

KAUFHOLD, S. *et al.* **Comparison of methods for the quantification of montmorillonite in bentonites**. *Applied Clay Science*, v. 22, p. 145-151, 2002.

KORNMANN, X. **Synthesis and characterisation of thermoset-clay nanocomposites**. 2000. Disponível em: <<http://www.mb.luth.se/ampp/mppstaff/Xavierkornmann/introduction.pdf>>, Acesso em 10 jan. 2004. 2005.

LEBARON, P.C., WANG, Z., PINNAVAIA, T.J. **Polymer-layered silicate nanocomposites: an overview**. *Applied Clay Science*, v. 15, p. 11-29, 1999.

LEE, S.S; KIM, J. **Surface modification of clay and its effect on the intercalation behavior of the polymer/clay nanocomposites**. *J Polym Sci Pol Phys*, v. 42, n. 12, p. 2367-2372, 2004.

LEROUX, F. **Organo-modified anionic clays into polymer compared to smectite-type nanofiller: Potential applications of the nanocomposites**. *J Nanosci Nanotechnol.*, v. 6, p. 303-315, 2006.

LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J.B. **Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets**. v. 1, 2 ed., Hardcover; 1989.



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-fluorouracil as drug carrier.** *Biomaterials*, v. 23, p.1981, 2002.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. **Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system;** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.58, p. 265 – 278, 2004.

LORDI, N.G. **Formas farmacêuticas de liberação prolongada.** *In:* LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica.** 3 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p. 737-782.

LUPI, O. **Herpes Simplex.** *An. Bras. Dermatol.*, v. 75, n. 3, p. 261-275, 2000.

MANO, E.B.; MENDES, L.C. **Avaliação das propriedades dos polímeros.** *In:* **Introdução a Polímeros.** 2 ed. São Paulo: Edgard Blücher,, 1999. p. 58-64.

MCGINITY, J. W., LACH, J. L. **Sustained release applications of montmorillonite interaction with amphetamine sulfate.** *Journal of Pharmaceutical Science*, v. 66, n. 1, p. 63-66, 1977.

MERISKO-LIVERSIDGE, E M; LIVERSIDGE, G G. **Drug nanoparticles: Formulating poorly water-soluble compounds.** *Toxicol Pathol.*, v. 36, p. 43-8, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria Programa Nacional de DST E AIDS.** Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Brasília, 2004, 49p.

MOSHARRAF, M., NYSTRÖM, C., **The effect of particle size shape on the surface specific dissolution rate of microsized practically insoluble drugs.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 122, p. 35 – 47, 1995.

NUNES, C.D., VAZ, P.D., FERNANDES, A.C., FERREIRA, P., ROMA, C.C., CALHORDA, M.J. **Loading and delivery of sertraline using inorganic micro and mesoporous materials.** *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 66, p. 357, 2007.

NIKKHAH, S.J.; RAMAZANI, A.S.A.; BANIASADI, H.; TAVAKOLZADEH, F. **Investigation of properties of polyethylene/clay nanocomposites prepared by new in situ Ziegler–Natta catalyst.** *Materials and Design*, v. 30, p. 2309–2315, 2009.

PANIKER, U.; LEVINE, N. **Dapsone and Sulfapyridine**. *Dermatol Clin.*, v. 19, p. 79-86, 2001.

PAVLIDOU, S.; PAPASPYRIDES, C.D. **A review on polymer-layered silicate nanocomposites**. *Progress in Polymer Science*, v. 33, p. 1119–1198, 2008.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. **Quality and functionality of excipients**. *IL Farmaco*, v. 54, p.1-14, 1999.

RADEBAUGH, G.W., ANDO, H.Y. **Preformulation**. *In: Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20 ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 700 – 720.

RICHARDUS, J.H.; HABBEMA, J.D. **The impact of leprosy control on the transmission of *M. leprae*: Is elimination being attained?**. *Lepr Rev.*, v. 78, p. 330-337, 2007.

SANTELLI-ROUVIER, C. *et al.* **Arylsulfonyl acridinyl derivatives acting on *Plasmodium falciparum***. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 39, p. 735-744, 2004.

SCHAFFAZICK, S.R.; POHLMANN, A.R.; DALLA-COSTA, T.; GUTERRES S.S. **Freeze-drying polymeric colloidal suspensions: nanocapsules, nanospheres and nanodispersion: A comparative study**. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 56, n. 3, p. 501-505, 2003.

SHEN, Z.; SIMON, G.P.; CHENG, B-Y. **Comparison of solution intercalation and melt intercalation of polymer-clay nanocomposites**. *Polymer*, v. 43, p. 4251-4260, 2003.

SILVEIRA, A.B.M.; LEMOS, E.M.; ADAD, S.J.; CORREA-OLIVEIRA, R.; FURNESS, J.B.; REIS, D.D. **Megacolon in Chagas disease: a study of inflammatory cells, enteric nerves, and glial cells**. *Human Pathology*, v. 38, p. 1256-1264, 2007.

SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, C.G.; MORRIL, T.C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. Cap.3: **Espectrometria no Infravermelho**. p. 85 - 152.

SKOOG, D.A.; HOLLER, F.J.; NIELMAN, T.A. **Principles of Instrumental Analysis**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. Cap.12: **Atomic X-Ray Spectrometry**. p. 272 - 296.

SOUNDARARAJAH, Q.Y.; KARUNARATNE, B.S.B.; RAJAPAKSE, R.M.G. **Montmorillonite polyaniline nanocomposites: Preparation, characterization and investigation of mechanical properties.** *Materials Chemistry and Physics*, v. 113, p. 850–855, 2009.

STULZER, H.K.; TAGLIARI, M.P.; SILVA, M.A.S.; LARANJEIRA, M.C.M. **Desenvolvimento, Avaliação e Caracterização Físico Química de Micropartículas Constituídas de Aciclovir/Quitosana Desenvolvidas pela Técnica de *Spray-drying*.** *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 26, p. 866-871, 2007.

TALUKDAR, M.M.; KINGET, R. **Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethylcellulose as matrices for controlled – release drug delivery. II. Drug diffusion in hydrated matrices.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 151, p. 99-107, 1997.

THOSTENSON, E.T.; LI, C.; CHOW, T-W. **Nanocomposites in context.** *Composites Science and Technology*, v. 65, p. 491-516, 2005.

TULEU, C.; BASIT, A.W.; WADDINGTON, W.A.; ELL, P.J.; NEWTON, J. **Colonic delivery of 4-aminosalicylic acid using amylose–ethylcellulose-coated hydroxypropylmethylcellulose capsules.** *Aliment. Pharmacol. Ther.*, v.16, p.1771-1779, 2002.

**UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP).** 30<sup>a</sup> Ed. Rockivalle: U.S.P. Convention, 2007.

VALADARES, C.P.; SILVA, R.A.P.; TAVARES, W.C.J.; DUARTE, M.A. **Apresentação da técnica de estudo do tempo de esvaziamento gástrico por meio da ultra-sonografia.** *Radiol. Bras.*, v. 39, n. 1, p. 15-18, 2006.

VARUM, F.O.; BASIT, A.W.; SOUSA, J.; VEIGA, F. **Estudos de mucoadesão no trato gastrointestinal para o aumento da biodisponibilidade oral de fármacos.** *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 44, n. 4, p. 535 – 548, 2008.

WAI, K-N.; DeKAY, G.H.; BANKER, G.S. **Applications of the montmorillonites in tablet making.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 55, p. 1244-1248, 1966.

WANG, K.H.; CHOI, M.H.; KOO, C.M.; CHOI, Y.S.; CHUNG, I.J. **Syntesis and characterization of maleated polyethylene/clay nanocomposites.** *Polymer*, v. 42, n. 24, p. 9819-9826, 2001.

WANG, Z.; MASSAM, J.; PINNAVAIA, T.J. **Epoxy-clay nanocomposites**. Capítulo 7. *In Polymer-Clay Nanocomposites*. Editado por T.J. Pinnavaia e G.W. Beall. John Wiley & Sons. 2000.

WENDEL, S.; GONZAGA, A.L. **Chagas' disease and blood transfusion: a newworld problem?**. *Vox Sang*, v. 64, p. 1 – 12, 1993.

WHITE, J.L.; HEM, S.L. **Pharmaceutical aspects of clay-organic interactions**. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, v. 22, p. 665-671, 1983.

WILDING, I.R. **Scintigraphic evaluation of colonic delivery systems**. *S.T.P. Pharma Sci.*, v. 5, n. 1, p. 13-18, 1995.

WOLF, R.; TÜZÜN, B.; TÜZÜN, Y. **Dapsone: Unapproved Uses or indications**. *Clinics in Dermatology*, v. 18, p. 37-53, 2000.

World Health Organization, WHO, **Tuberculosis Fact Sheet**. N°104, 2008.

World Health Organization. WHO Report 2006: **Global Tuberculosis Control - Surveillance, Planning and Financing**. Disponível em: <http://www.who.int/tb>. Acesso em: 02 de agosto de 2008.

ZHENG, J.P., LUAN, L., WANG, H.Y., XI, L.F., YAO, K.D. **Study on ibuprofen/montmorillonite intercalation composites as drug release system**. *Appl. Clay Sci.*, v.36, p. 297, 2007.

**8 ANEXOS**

This article was downloaded by: [Rocha, Helvécio V. A.]

On: 28 November 2008

Access details: Access Details: [subscription number 906051536]

Publisher Taylor & Francis

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Polymer-Plastics Technology and Engineering

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title-content=t713925971>

### The Preparation and Evaluation of Sodium and Alkylammonium Montmorillonite and Polysaccharide Nanocomposites as Sustained Release Excipients

Helvécio V. A. Rocha <sup>ab</sup>; Ailton S. Gomes <sup>a</sup>; Camila B. Dornelas <sup>c</sup>; Flavia Almada do Carmo <sup>c</sup>; Carlos R. Rodrigues <sup>d</sup>; Helena Castro <sup>d</sup>; Tereza C. dos Santos <sup>b</sup>; Lucio M. Cabral <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Macromoléculas Professora Eloísa Mano (IMA), UFRJ, Brasil, <sup>b</sup> Farmanguinhos, FIOCRUZ, Brasil <sup>c</sup> Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil <sup>d</sup> Laboratório de Biologia Molecular, Instituto de Biologia, UFF, Brasil

Online Publication Date: 01 December 2008

**To cite this Article** Rocha, Helvécio V. A., Gomes, Ailton S., Dornelas, Camila B., Almada do Carmo, Flavia, Rodrigues, Carlos R., Castro, Helena, dos Santos, Tereza C. and Cabral, Lucio M.(2008)'The Preparation and Evaluation of Sodium and Alkylammonium Montmorillonite and Polysaccharide Nanocomposites as Sustained Release Excipients', Polymer-Plastics Technology and Engineering, 47:12, 1256 — 1264

**To link to this Article:** DOI: 10.1080/03602550802497727

**URL:** <http://dx.doi.org/10.1080/03602550802497727>

## PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

# The Preparation and Evaluation of Sodium and Alkylammonium Montmorillonite and Polysaccharide Nanocomposites as Sustained Release Excipients

Helvécio V. A. Rocha<sup>1,4</sup>, Ailton S. Gomes<sup>1</sup>, Camila B. Dornelas<sup>2</sup>, Flavia Almada do Carmo<sup>2</sup>, Carlos R. Rodrigues<sup>3</sup>, Helena Castro<sup>3</sup>, Tereza C. dos Santos<sup>4</sup>, and Lucio M. Cabral<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Macromoléculas Professora Eloísa Mano (IMA), UFRJ, Brasil

<sup>2</sup>Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>3</sup>Laboratório de Biologia Molecular, Instituto de Biologia, UFF, Brasil

<sup>4</sup>Farmanguinhos, FIOCRUZ, Brasil

---

Nanotechnology has contributed to the creation of several products and industrial methods. Herein we tested the intercalation of biomaterials into inorganic nanolamellae as pharmaceutical excipients. These materials included sodium and alkylammonium montmorillonite, viscogel B8, ethylcellulose, and chitosan, and the intercalation results success was observed with ethylcellulose and viscogel B8. Thus this nanocomposite was tested with dapsone pills as a model in simulated gastric and enteral fluids and showed a close zero order type kinetics and a higher drug release retardation. This data suggests that this nanocomposite has potential not only for colon specific use but also for prolonged release systems coatings.

---

**Keywords** Biomaterials; Coating; Ethylcellulose; Montmorillonite; Nanocomposites; Nanotechnology; Viscogel B8

## INTRODUCTION

Every day new products and technologies are created using nanoscience and nanotechnology, especially those of biomedical applications. New biomaterials and systems for drugs of controlled release are some of the most common nanosystems studied with several advantages compared to isolated polymers<sup>[1–3]</sup>. Chitosan is an example of an isolated polymer derived from deacetylation of chitin, which is affected by degrading enzymes of human colon microbiota<sup>[4]</sup>. However, chitosan application in drug colon targeting shows an important restriction factor of a deficiency in its mechanical properties. Similar to that observed for ethylcellulose films, this feature makes chitosan physically unstable and difficult to handle, which

compromises its use in tableting coating and prolonged release matrices<sup>[5,6]</sup>.

According to the literature, the intercalation of such materials into inorganic nanolamellae may provide more physically stable films with adequate properties for a pharmaceutical excipient (i.e., compactability and low friability). It may also result in a material with reduced shape memory adequate for coating oral solids of modified release and solutions or suspensions of low viscosity. Importantly, these nanolamellae could be attained in montmorillonite (MMT), a lamellar silicate that comprises 60% of bentonite natural constitution<sup>[7]</sup>.

The development of polysaccharide functionality is not restricted to chitosan; the most common nanocomposites are formed by polymers and organically modified MMT<sup>[8–10]</sup>. The MMT present parallel lamellae with internal anionic surfaces and interlamellar cations for equilibrium or stabilization of charges. Therefore the intercalation reactions occur when polymeric chains enter the interlamellar space, increasing the polymeric system tortuosity and the drug release time. Due to these features, the nanocomposites are interesting materials for producing products of controlled release<sup>[11]</sup>. To that purpose, the clays are advantageous because their plaques are plain and decrease diffusivity by at least tenfold. However, such an effect is not that significant when the particles are spherical<sup>[12]</sup>.

The material selection for new nanocomposites may be based on the ability of ethylcellulose to act as matrix and coating for modified release. Nevertheless, the elevated viscosity of the suspensions or solutions and the low reproducibility of the release kinetics are still important

---

Address correspondence to Helvécio V. A. Rocha, Instituto de Macromoléculas Professora Eloísa Mano (IMA), Brasil. E-mail: helpfarm@gmail.com

restriction factors. Bentonite has been used as a charge of nanocomposites in coating membrane preparation, similar to other polysaccharides<sup>[13]</sup>. For many decades bentonite has been used in pharmaceutical formulations as a tortuosity promoter, increasing the molecule diffusion length and retarding the release of drugs<sup>[14]</sup>. Thus, the increase of bentonite concentration (1:1, clay:polymer) is a different approach used when preparing the matrices.

Chitosan is a hydrophilic polymer whose clay intercalation is facilitated due to the interlamellar structure, which is composed of cations that may be exchanged by chitosan ammonium ions<sup>[15]</sup>. Due to the low affinity to ethylcellulose, negative results are expected from the intercalation of chitosan with sodium clay. A good alternative is viscogel B8 (organoclay), which is formed by inserting an alkylammonium ion with an eighteen carbon chain, which results in bigger spacing and organophilicity. Intercalation of amino acids is another alternative to viscogel B8, which increases the interlamellar space without affecting the organophilicity (i.e., tryptophan)<sup>[16–19]</sup>.

Herein we evaluated the use of new nanometric derivatives of MMT and viscogel B8 as pharmaceutical excipients. Thus, we tested nanomaterial ethylcellulose/viscogel B8 using high concentrations of clay as matrix tablets for prolonged release and in oral solid coated formulations. In addition, chitosan, ethylcellulose, and dapsone were tested as intercalation agents. Our main purpose was to prepare nanocomposite pills with zero order release kinetic and high release retardation, as well as a material with low clay concentration that should maintain the coverings at alkaline pH ranges, which indicates colon specificity potential.

## MATERIAL AND METHODS

### Material

Akros-Chemical sodium montmorillonite with 95 meq/100 g cationic exchange capacity (CEC) measured by X-ray fluorescence; alkylammonium montmorillonite; viscogel B8 (BENTEC); dapsone, chitosan, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, and prednisone (SIGMA); toluene (Tedia); and lactose and magnesium stearate (Farmos, Brazil) were of analytical grade. Testing equipment used was as follows: statistic pack STATISTICA (Stat Soft Company, USA); SPARTAN 1.0.5 (Wavefunction, Inc. Irvine, CA, 2000); pH-meter Quimis; durometer Erweka; diffractometer of X-rays (Rigaku, Miniflex model); Fourier-transformed infrared spectrophotometer, FTIR-8300 (Shimadzu); absorption spectrophotometer UV-Vis VARIAN 734S; thermogravimetric analyzer PERKIN ELMER TGA 7 and PERKIN ELMER DSC 7; and low field RMN spectrophotometer Maran Ultra, 23 MHz resonance. Purified water used in the preparation of all solutions was from a Milli-Q system (Millipore,

MA). A tablet press Fabbe-Brazil was used for preparing tablets.

### Methods

#### *Preparation of Nanocomposites*

*Sodium bentonite with dapsone.* The clay was pre-swollen in distilled water (1 g/50 mL) for 24 h at room temperature (r.t.) and high stirring. Then dapsone was solubilized in water with the addition of HCl 0.1 N until a pH below the  $pK_a$ , using a pH-meter to ensure total ionization of the molecule. We added the clay suspension to the solution under continuous stirring and maintained the system for 24 h and then centrifuged it (6000 rpm). The sediment was separated and lyophilized, and the yield was calculated by measuring dapsone concentration on the supernatant using ultraviolet spectrophotometry and alcohol/water (1:20) mixture as solvent. To optimize the reaction yield, different concentrations of dapsone were tested based on the clay cationic exchange capacity (CEC). The retained material was lyophilized, ground, and sieved in a 200 mesh sieve. The fine powder obtained was used for nanocomposite preparation and characterization.

#### *Nanocomposite of sodium bentonite with Chitosan:*

Montmorillonite/chitosan nanocomposites preparation was performed as described by Lin and collaborators<sup>[20]</sup>. Initially the clay was immersed in water for 24 h at r.t. Chitosan was solubilized during 24 h in a glacial acetic acid/water (2:98) solution at a 1% w/v concentration and r.t. Then, both solutions were mixed by reflux (110°C) for 12, 24, and 72 h (r.t.) at 1:2, 1:1, or 2:1 (clay/polymer) rates. The yield was calculated by nitrogen concentration in the supernatant after centrifuging using the Kjeldahl method<sup>[21]</sup>.

*Ethylcellulose:* The clay was mixed with toluene for swelling for 24 h at r.t., whereas ethylcellulose was kept under stirring with toluene during the same time for solubilization. Both solution and dispersion were then mixed at similar reactional conditions. The yield was calculated by gravimetry after lyophilization.

#### *Sodium bentonite-dapsone composite with Chitosan:*

The clay derived from dapsone intercalation was swollen in water, whereas chitosan was solubilized in an acetic acid solution (1% w/v) both during 24 h at r.t. Then, they were mixed under reflux (110°C) during 12, 24, and 72 h (r.t.), at 1:2, 1:1, or 2:1 (clay/polymer) rate.

*Ethylcellulose:* The clay derived from the dapsone intercalation was swollen in toluene, whereas ethylcellulose was solubilized in toluene during 24 h at r.t. Both solution and dispersion were mixed under reflux (110°C) during 12, 24, and 72 h (r.t.) at 1:2, 1:1, or 2:1 (clay/polymer) rate.



*Viscogel B8 with*

*Chitosan:* Initially, chitosan was solubilized in acetic acid, whereas viscogel B8 was dispersed in the same solvent until the total intumescing at r.t. Reaction conditions used were the same as described previously.

*Ethylcellulose:* Viscogel B8 was swollen with toluene at r.t. and intense stirring, whereas the same procedure was performed with ethylcellulose. Thus, solution and dispersion were mixed using similar reaction conditions and proportion of solids of 1 to 6% used in the previous experiment. At the end of each reaction, the gels formed were placed in porcelain capsules and dried at r.t. The formed material was then pulverized and sieved in a 40 mesh sieve.

*Preparation of Film-Generating Nanocomposites*

Aiming for the formation of film-generating nanocomposites, we conducted the intercalation studies with ethylcellulose and viscogel B8. Different concentrations of clay were studied to evaluate (i) the influence in ethylcellulose film-generating and barrier properties, (ii) the use as polymer charge, or (iii) covering material in different pharmaceutical procedures.

The films were obtained using the casting process<sup>[22]</sup>. The formed material was placed into a Petri dish and submitted to evaporation in a vacuum greenhouse at 55°C. The material was monitored until complete solvent evaporation and a solid film formation was detected after the ideal drying period of 8 h (Table 1). The evaluation was visually determined by searching for materials that were flexible well-structured nonfragile films with no bubbles.

*Formulation of Prolonged Release Tablets*

Direct compression of the powder mixtures was used to prepare tablets (Table 2).

TABLE 1  
Materials and conditions used for preparing film generating nanocomposites

Sample	Viscogel B8: ethylcellulose rate	Conditions*
MB01	10:90	72 h-r.t.
MB02	05:95	72 h-r.t.
MB03	03:97	72 h-r.t.
MB04	10:90	24 h-r.t.
MB05	05:95	24 h-r.t.
MB06	03:97	24 h-r.t.
MB07	03:97	72 h-ref.
MB08	03:97	24 h-ref.

\*r.t.: room temperature; ref: reflux.

TABLE 2

Composition of the formulation for preparing the tablets

Component	Name	Weight (mg)	Proportion (%)
Active	Dapsone	100	56.3
Diluent	Lactose	25	14.1
Matrix	Nanocomposite	50	28.1
Lubricant	Magnesium stearate	2.63	1.5
Total		178.00	100.0

The compression force of 6.5 KgF generated pills with minimal hardness (70 kN). The formulations using the nanocomposites and the physical mixtures as matrix were compared with tablets using hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), which is known as an efficient matrix<sup>[23]</sup>.

*Characterization of Nanocomposites*

The organic content of the polymer/clay nanocomposite was measured by thermogravimetric analysis (TGA). The samples were analyzed under nitrogen flux (outflow = 22.5 mL·min<sup>-1</sup>) in a range of 0 to 150°C (10°C·min<sup>-1</sup>).

Differential scanning calorimetry (DSC) analysis was conducted in nitrogen flux (22.5 mL·min<sup>-1</sup>) in a range of 0 to 150°C (10°C·min<sup>-1</sup>).

The samples obtained from the nanocomposite preparation reactions were analyzed in a X-ray diffractometer operated at 30 KV, 15 mA, 0.05 mm, and 1°C/min at room temperature. X-rays used CuK<sub>α</sub> radiation as source (wavelength of 0.15418 nm), whereas the diffraction range was adjusted according to the main purpose of each analysis. To identify the nanocomposite formation, we registered a diffraction sweep of 2θ between 1 and 10°. The diffraction sweep angle of 1 to 30° was used to verify the material crystallinity. The respective physical mixtures of materials used in the reactions and the starting materials were used as controls for verifying nanocomposite formation.

For infrared analysis KBr tablets were prepared with samples of each product best reaction and compared with dapsone.

The pulse sequence used for the hydrogen nucleus spin-lattice relaxation time (T<sub>1</sub>H) in nuclear magnetic resonance determination was inversion-recovery (180°-τ-90°) in a τ range of 0.01 to 5000 ms with pulse intervals of 5 s.

*Dapsone Release Test of the Prepared Tablets*

The dissolution tests were performed at 37°C using the paddle apparatus (apparatus II, USP 30, 2007) at 50 rpm and 900 mL of dissolution media, including simulated gastric (HCl 0.1 N, pH 1.2) and intestinal fluid (phosphate buffer solution, pH 6.8) conditions. Periodically, samples were taken and the dissolution media was refilled. Then

the samples were filtered and analyzed by spectrophotometry (UV) using dapsone calibration curves in both gastric and enteric media.

## RESULTS AND DISCUSSION

### Intercalation Reactions

The sodium clay with chitosan and ethylcellulose reactions showed no intercalation, whereas the polymers were observed in the supernatant. This result is in contrast to the data of Darder and collaborators<sup>[15]</sup> but in accord with Kampeerappun and collaborators<sup>[13]</sup>, who reported that the increase of the interlamellar space in chitosan is not proportional to a feasible intercalation. This would probably be related to alterations in the solvent molecule insertion in the lamellar interior.

According to X-ray diffraction (XRD), the reaction of sodium montmorillonite and dapsone is an alternative to polysaccharides intercalation without increasing the clay lipophilicity and with a significant yield (Table 3).

In fact the interlamellar space progressively increased with higher concentrations of dapsone until the limit of clay cationic exchange capacity of 60%. After that concentration there is a spacing reduction without a significant yield increase, which mostly suggests a lamellae surface adsorption and not an intercalation process. Therefore the 60% concentration was taken as ideal proportion.

The infrared spectrum of sodium bentonite/dapsone intercalation material showed peaks in 1150 and 1276  $\text{cm}^{-1}$  related to sulfone moiety absorption (Fig. 1). Compared to the spectrum of either the isolated molecule or the physical mixture (not showed here), the displacement indicated the interaction of dapsone with the sodium bentonite lamellae interior and was the main evidence of the new material formation.

The DSC analysis of dapsone/sodium bentonite material showed an endothermic event between 450–470°C related to the removal of the intercalated dapsone molecules (Fig. 2). This is in agreement with the isolated viscogel B8 thermogram because the endothermic event related to the alkylammonium ion removal occurs between 300–400°C<sup>[24]</sup>.

In this work we were not able to obtain intercalated derivatives with ethylcellulose and chitosan despite the different reaction temperatures and times used herein (Fig. 2). Different from that observed for dapsone, the possible increase in interlamellar spacing was not enough to facilitate entering of polysaccharides. Thus to identify if the interlamellar spacing was an important issue we used viscogel B8, which presents an interlamellar spacing value of 13.60 Å<sup>[8]</sup>.

The results using chitosan and viscogel B8 were negative for intercalation, which confirmed the importance of the lamella spacing and hydrophilicity for this cationic exchange process (i.e., intercalation). Based on these data, we may infer that the ethylcellulose intercalation observed in different reactional conditions (Table 4) is probably due to the high lipophilicity of this polysaccharide<sup>[6]</sup>.

The nuclear relaxing time determined by low field nuclear magnetic resonance (NMR) was applied with each isolated material and product obtained from the reaction occurred at a rate of 4:1 (clay/polymer) (Table 5). Our results showed viscogel B8 with a high mobility domain (2.6 ms), the water absorbed by the clay observed at 0.3 ms, and the ethylcellulose with a rigid mobility domain (269.0 ms) attributed to polysaccharidic structure. The product from the reaction of the starting material presented four distinct mobility domains: (i) the free water absorbed by the clay (0.2 ms), as detected in the starting clay, also observed at 1.2 ms, and (ii) two other domains of smaller mobility distinct from the starting material (15.9 ms and 110.3 ms) that pointed to the formation of new material with its own characteristics and probably different properties from the starting materials.

The ethylcellulose/viscogel B8 nanocomposites obtained using high clay concentrations revealed an increase of vibration around 3600  $\text{cm}^{-1}$ . The axial C-O vibration of the polysaccharide that may indicate the intercalation product formation is present in the nanocomposite structure (around 1200  $\text{cm}^{-1}$ ) and is also misplaced compared to that observed for ethylcellulose (Fig. 3).

The TGA/DTG analysis showed the total removal of the alkylammonium ion from the inner lamella (endotherm around 300–400°C), which indicated the substitution by ethylcellulose (Fig. 4). The loss of mass related to ethylcellulose degradation near the alkylammonium ion removal temperature (22%) was used to quantify the intercalation yield.

TABLE 3  
Clay spacing and yield of the intercalation process using MMT and dapsone

Sample	Dapsone proportion (%)	Spacing (Å)	Yield (%)
Sodium bentonite	0	6.46	–
102	10	7.56	98.17
109	20	7.20	98.49
112	30	7.25	98.11
101	40	7.40	92.76
93	50	7.82	88.81
92	60	8.19	83.03
106	80	7.97	78.77
89	100	7.90	86.13
90	120	7.63	89.46

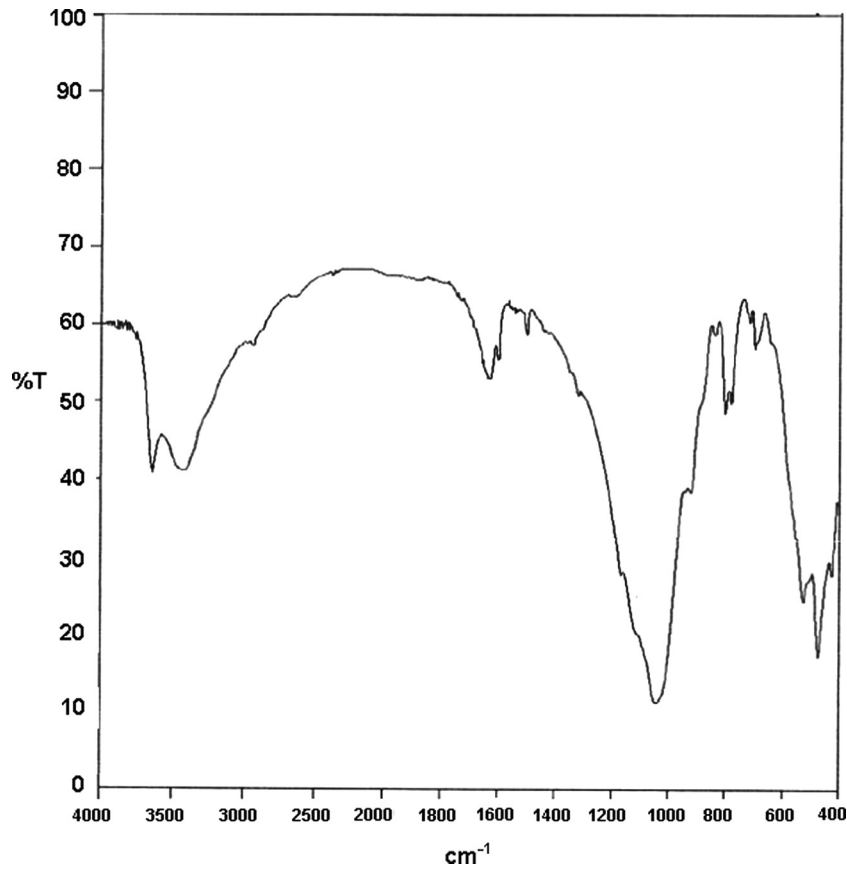


FIG. 1. Infrared spectrum of the sodium bentonite/dapsone intercalation material.

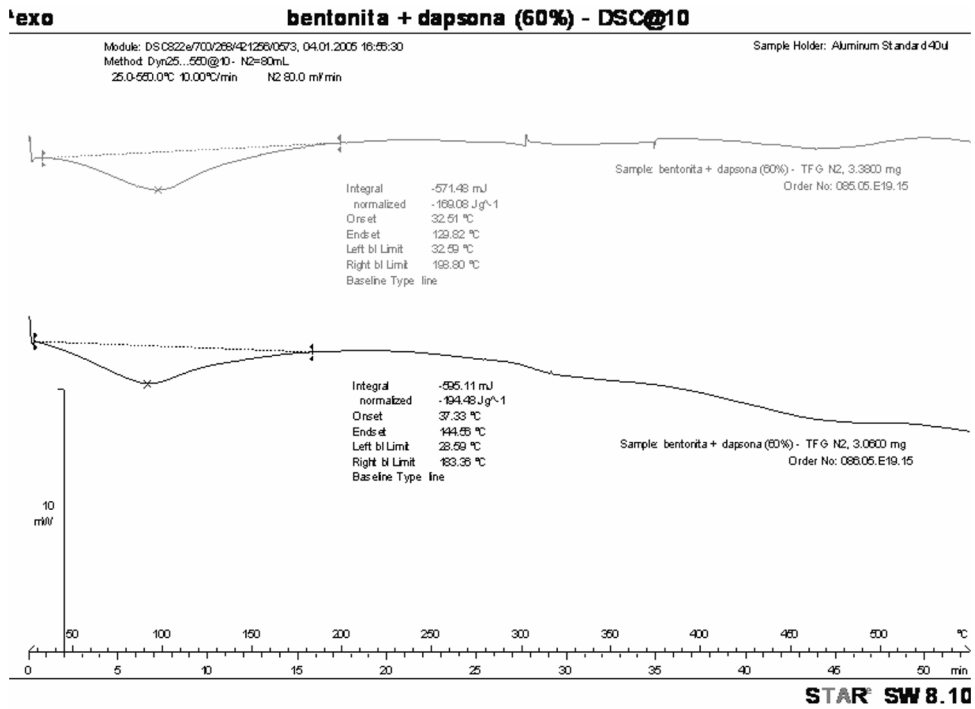


FIG. 2. Duplicated analysis of the intercalation products of dapsone and sodium bentonite by DSC.

TABLE 4  
Comparison of clay spacing, yield, and viscogel B8:ethylcellulose proportion

Sample	Viscogel B8: ethylcellulose proportion	Reaction condition	Yield (%)	Interlamellar spacing (Å)
166	1:2	r.t.	22	13.60
167	2:1	r.t.	21	10.40
178	4:1	r.t.	32	13.00
175	4:1	reflux	29	11.63

TABLE 5  
Comparison of the  $T_1$  for the materials obtained from the reaction between viscogel B8 and ethylcellulose

Material	Relaxation times (ms)			
Ethylcellulose	—	—	—	269.8
Viscogel B8	0.3	2.6	—	—
Viscogel B8: ethylcellulose (4:1)	0.2	1.2	15.9	110.3

### Film-generating Nanocomposites

Because the viscogel B8 and ethylcellulose intercalation presented positive results, we evaluated the use of this clay as a polysaccharide matrix charge. On previous approaches the highest clay concentrations allowed the evaluation of new materials as mixed prolonged release matrices<sup>[25,26]</sup>.

The materials containing viscogel B8 (5 and 10%) were selected as film-generating because these were more flexible and presented shorter memory when wet (see Materials and Methods section). Thus, the membrane containing viscogel B8 at 5% concentration was taken as ideal for the film preparation process. The characterization of the material using XRD showed a peak displacement to smaller angles and thus a higher interlamellar spacing and the formation of a new material (Fig. 5).

### Evaluation of the Nanocomposite as Pharmaceutical Excipient

We selected dapsone as a model-drug for the nanomaterials tests, including considering them (i) as prolonged release matrices or systems with addition of high clay amounts, and their (ii) adverse effects, and (iii) potential

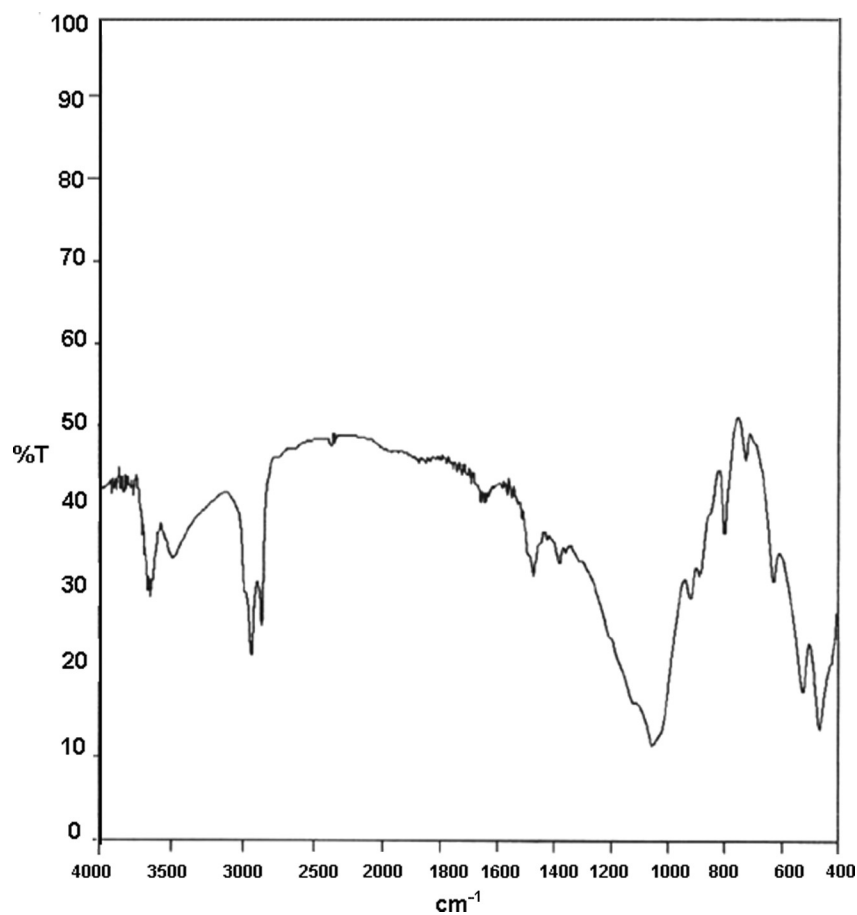


FIG. 3. Infrared spectra of ethylcellulose/viscogel B8.

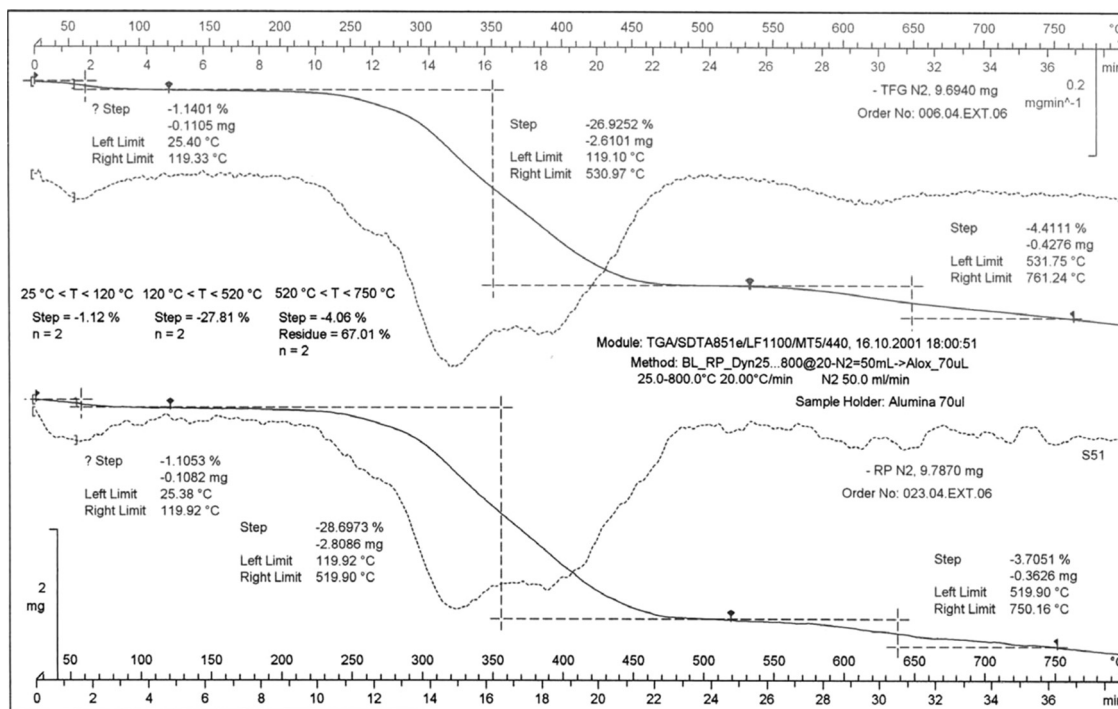


FIG. 4. TGA/DTG analysis of ethylcellulose/viscogel B8 nanocomposite.

use in the therapy of gastro intestinal tract parasitoses. This latest test may justify the use in prolonged release systems to increase the efficacy and reduce the toxicity of the nanomaterials<sup>[27]</sup>.

The tablets prepared with 100 mg of dapsone and 28% matrix were evaluated in terms of drug release in simulated gastric fluid (Fig. 6). This evaluation used the nanocomposite obtained at higher intercalation yields (4 clay:1 ethylcellulose), whereas the matrices used were the nanocomposite, the respective physical mixture, and other known materials.

The new nanocomposite showed a higher retention capacity compared to ethylcellulose and HPMC alone,

which are known as efficient matrices. As these data indicated the potential use of this new material, we evaluated the release kinetic of the drug (Dapsone) in the studied matrices. The nanocomposite showed values close to zero order type kinetic, and the correlation coefficient ( $R^2 = 0.992$ ) was higher than that presented by HPMC ( $R^2 = 0.865$ ).

Prednisone is a corticosteroid used in colon diseases, such as Crohn disease or ulcerative colitis<sup>[28]</sup>. Thus, we selected prednisone as model-drug for systems where clay enter as charge in solid pharmaceutical forms covering analysis of nanomaterials. The nanocomposite obtained with 5% of clay as charge for ethylcellulose was used for

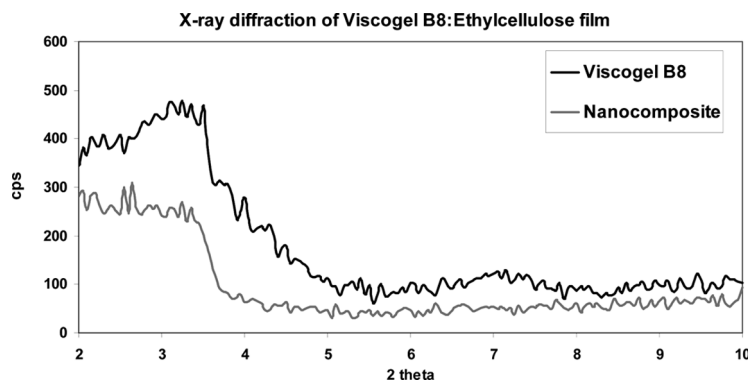


FIG. 5. X-ray diffraction of viscogel B8:ethylcellulose film.

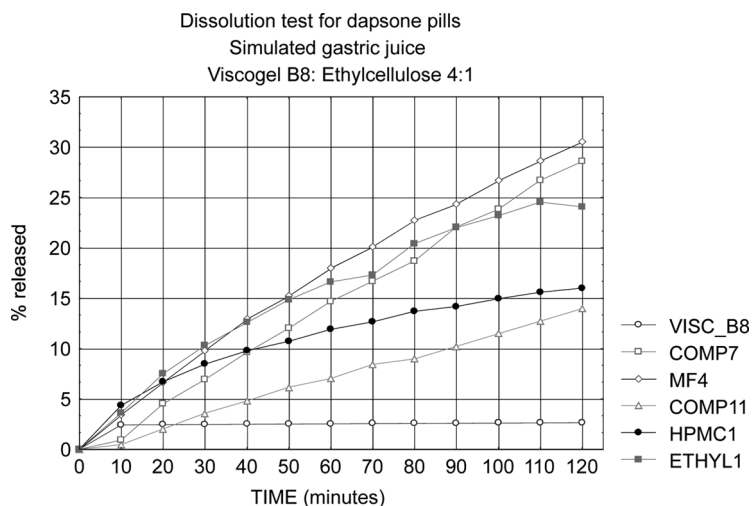


FIG. 6. Dissolution test of the dapsone tablets prepared using viscogel B8:ethylcellulose (4:1) intercalation product.

TABLE 6  
Dissolution tests in SGF and SIF

Coating	Release— SGF (%)	Release— SIF (%)
Ethylcellulose	11.26	3.54
Nanocomposite 4:1	1.25	10.36
—	67.45	89.38

dissolution simulation. The results using gastric fluid (SGF, 20 min) and intestinal fluid (SIF, 420 min) were compared to those of pills without covering or covered with ethylcellulose alone (Table 6).

The data showed that the use of the nanocomposite led to a drug prolonged release, which indicated not only the potential profile of the nanocomposite for use as a colon specific coating but also as a coating for prolonged release systems. The higher selectivity for enteral release than those observed for ethylcellulose facilitates the modulation of releasing time. In addition there was an important reduction of viscosity of the covering liquid with values of 60 cP for the 5% polysaccharide solution, whereas the value is reduced to 12 cP for nanocomposite suspension.

## CONCLUSIONS

The results presented in this paper allow some conclusions about the new material proposed for controlled release of drugs, either as matrices or coating for solid dosage forms. It is also an interesting material for colon targeting, which is a challenge at the moment, both for low molecular weight drugs and proteins. It is possible to conclude that the chemical affinity between the interlamellar species and the intercalating material is of great importance

for the yield of the reaction, as well as the conditions of the reaction media. The new material reinforces the importance that nanomaterials represent to the pharmaceutical field.

## REFERENCES

- Lee, S.C.; Ruegsegger, M.; Barnes, P.D.; Smith, B.R.; Ferrari, M. Therapeutic nanodevices. In: *Springer Handbook of Nanotechnology*, Bhushan, B., Ed., Springer-Verlag: Heidelberg, Germany, pp. 279–322, 2004.
- Nijhara, R.; Balakrishnan, K. Bringing nanomedicines to market: regulatory challenges, opportunities, and uncertainties. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* **2006**, *2* (2), 127–136.
- Soppimath, K.S.; Aminabhavi, T.M.; Kulkarni, A.R.; Rudzinski, W.E. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J. Control. Release* **2001**, *70* (1–2), 1–20.
- Leopold, C.S. Coated dosage forms for colon-specific drug delivery. *Pharm. Sci. Tech. Today* **1999**, *2* (5), 197–204.
- Sabnis, S.; Block, L.H. Chitosan as an enabling excipient for drug delivery systems I. Molecular modifications. *Int. J. Biol. Macromol.* **2000**, *27* (3), 181–186.
- Dahl, T.C. Ethylcellulose. In: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Kibbe, A.H., Ed., Pharmaceutical Press: London, pp. 195–200, 2000.
- Damour, A.; Salvétat, D. Analyses sur un hydrosilicate d'alumine trouvé à Montmorillon. *Ann. Chim. Phys.* **1847**, *3* (21), 376–383.
- Giannelis, E.P. Polymer layered silicate nanocomposites. *Adv. Mater.* **1996**, *8* (1), 29–35.
- Michael, A.; Dubois, P. Polymer-layered silicate nanocomposites: preparation, properties and uses of a new class of materials. *Mater. Sci. Eng. R* **2000**, *28* (1–2), 1–63.
- Gao, F. Clay/polymer composites: The story. *Mater. Today* **2004**, *7* (11), 50–55.
- Chien, Y.W. Fundamentals of controlled-release drug administration. In: *Novel Drug Delivery Systems—Fundamentals, Development Concepts, Biomedical Assessments*, Marcel Dekker: New York, pp. 43–138, 1982.
- Swannack, C.; Cox, C.; Liakos, A.; Hirt, D. A three-dimensional simulation of barrier properties of nanocomposite films. *J. Membrane Sci.* **2005**, *263* (1–2), 47–56.

13. Kampeerappun, P.; Aht-ong, D.; Pentrakoon, D.; Srikulkit, K. Preparation of cassava starch/montmorillonite composite film. *Carbohydr. Polym.* **2007**, *67* (2), 155–163.
14. Cornejo, J. Las arcillas en formulaciones farmacéuticas. In: *Conferencias de IX y X Reuniones de la Sociedad Española de Arcillas*, Galán, E.; Ortega, M, Eds., pp. 51–68, 1990.
15. Darder, M.; Colilla, M.; Ruiz-Hitzky, E. Biopolymer-clay nanocomposites based on chitosan intercalated in montmorillonite. *Chem. Mater.* **2003**, *15* (20), 3774–3780.
16. Jakab, I.N.; Hernadi, K.; Méhn, D.; Kollár, T.; Pálinkó, I. Anchoring copper-amino acid complexes on silica or in montmorillonite—an FT-IR study. *J. Mol. Struct.* **2003**, *651–653*, 109–114.
17. Dashman, T.; Stotzky, G. Adsorption and binding of amino acids on homoionic montmorillonite and kaolinite. *Soil Biol. Biochem.* **1982**, *14* (5), 447–456.
18. Fudala, Á.; Pálinkó, I.; Kiricsi, I. Amino acids, precursors for cationic and anionic intercalation synthesis and characterization of amino acid pillared materials. *J. Mol. Struct.* **1999**, *482–483*, 33–37.
19. Fudala, Á.; Pálinkó, I.; Kiricsi, I. Preparation and characterization of hybrid organic-inorganic composite materials using the amphoteric of amino acids—amino acid intercalated layered double hydroxide and montmorillonite. *Inorg. Chem.* **1999**, *38* (21), 4653–4658.
20. Lin, K.-F.; Hsu, C.-Y.; Huang, T.-S.; Chiu, W.-Y.; Lee, Y.-H.; Young, T.-H. A novel method to prepare chitosan/montmorillonite nanocomposites. *J. Appl. Polym. Sci.* **2005**, *98* (5), 2042–2047.
21. Liu, X.D.; Nishi, N.; Tokura, S.; Sakari, N. Chitosan coated cotton fiber: preparation and physical properties. *Carbohydr. Polym.* **2001**, *44* (3), 233–238.
22. Jones, D.S.; Medicott, N.J. Casting solvent controlled release of chlorhexidine from ethylcellulose films prepared by solvent evaporation. *Int. J. Pharm.* **1995**, *114* (2), 257–261.
23. Harwood, R.J. Hydroxypropyl methylcellulose. In: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Kibbe, A.H., Ed., Pharmaceutical Press: London, pp. 252–255, 2000.
24. Dornelas, C.B. Preparação e caracterização de novos nanocompósitos de PVP–montmorillonita organofílica como excipiente farmacêutico. Master Thesis, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.
25. Rhodes, C.T.; Porter, S.C. Coatings for controlled-release drug delivery systems. *Drug Develop. Ind. Pharm.* **1998**, *24* (12), 1139–1154.
26. Hogan, J.E. Modified release coatings. In: *Pharmaceutical Coating Technology*, Cole, G., Ed., Taylor & Francis: London, pp. 409–439, 1995.
27. Osorio, L.E.; Palacios, R.; Chica, M.E.; Ochoa, M.T. Treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia with dapsone. *The LANCET* **1998**, *351* (9101), 498–499.
28. D’Haens, G.; Sandborn, W.J.; Feagan, B.G.; Geboes, K.; Hanauer, S.B.; Irvine, E.J.; Lémann, M.; Marteau, P.; Rutgeerts, P.; Schölmerich, J.; Sutherland, L.R. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* **2007**, *132* (2), 763–786.

# Preparação e Avaliação de Novos Nanosistemas Terapêuticos de Liberação Prolongada de Bentonita – Aciclovir

Flávia Almada do Carmo, Lúcio Mendes Cabral, Camila Braga Dornelas e Michele Villardi

Fármacos antivirais, em especial aqueles que apresentam baixa estabilidade e destinados ao uso tópico, podem ter sua eficácia farmacológica modulada pelo controle de sua liberação a partir da forma farmacêutica na qual este é veiculado. Como possibilidades para sua formulação, considera-se como mais evidente a preparação de sistemas de liberação modificada de fármacos. A nanotecnologia, em especial, excipientes a base de nanocompósitos fármaco – “silicato lamelar”, figura entre as melhores alternativas tecnológicas disponíveis para esta finalidade. Neste trabalho, tomou-se como objetivo principal o desenvolvimento de novos nanomateriais e nanocompósitos como sistemas carreadores de fármacos, focando-se, em ambos os casos, na otimização da liberação do aciclovir de forma a possibilitar seu uso como um novo sistema de liberação modificada, tanto de uso oral como de uso tópico.

**Palavras-chave:** *liberação modificada; nanocompósito; nanomaterial; aciclovir.*

For antiviral drugs, mainly those that present low stability and intended for topical use, their pharmacological effectiveness can be modulated through release control from the pharmaceutical delivery system in which it is formulated. There are some possibilities, but the preparation of modified release systems is more evident for this. Nanotechnology, with pharmaceutical active compound – silicate based, particularly, represents the best technological alternative available for this purpose. The aim of this work was to develop new nanomaterials and nanocomposites systems as drugs carriers, focusing, in both cases, the optimization of the acyclovir release to allow its use as a new system of modified release.

**Keywords:** *modified release; nanocomposite; nanomaterial; acyclovir.*



# Introdução

Na busca de novas alternativas terapêuticas para combater patologias que assolam a humanidade, novos fármacos têm surgido e outros ainda estão em pesquisa intensa dentro dos laboratórios das maiores indústrias farmacêuticas de todo o mundo<sup>1-3</sup>. Muitos destes novos fármacos, apesar de promissores em termos de sua atividade farmacológica, perdem em eficiência e aceitação visto sua baixa especificidade em relação ao alvo terapêutico, ou, ainda, sua biodisponibilidade reduzida. Ao mesmo tempo, esta mesma abordagem pode ser utilizada para “rejuvenescer” fármacos de uso consagrado em terapia, como o aciclovir, um anti-retroviral utilizado com sucesso em terapêutica desde 1977<sup>4-6</sup>.

Este fármaco apresenta, no entanto, as mesmas restrições da maioria dos quimioterápicos<sup>7</sup>, somando-se a estas sua baixa estabilidade, o que torna ainda mais problemática a sua formulação, em especial para uso tópico. A modulação de sua absorção tem sido estudada, sendo pouco explorado, todavia, o controle de sua liberação<sup>8-9</sup>. Este é um conceito específico enquadrado em um contexto mais amplo, o de liberação controlada de fármacos<sup>10-11</sup>. Para tal, um recurso evidente pode ser visto com o uso da nanotecnologia, podendo-se avaliar o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos com base em silicatos lamelares, em especial a bentonita sódica e seus derivados organofílicos, como forma de modular a liberação deste ativo<sup>12</sup>.

## Materiais e Métodos

Celulose microcristalina PH 102 (Avicel - FMC); aciclovir (Farmex – México), estearato de magnésio (Mallinkrodt); bentonita sódica, 95meq/100g de capacidade de troca catiônica (CEC) (Akros-Chemical); viscogel B8® (Bentec). HCl (Tedia), apresentavam-se em grau analítico. Água MilliQ® foi utilizada para o preparo das soluções. O pacote de software STATISTICA (Stat Soft Company - USA) foi utilizado nas análises estatísticas.

### REAÇÕES DE INTERCALAÇÃO FÁRMACO - SILICATOS LAMELARES

Foram realizados experimentos de intercalação aciclovir - bentonita sódica e aciclovir - argila organofílica, variando-se, uma a uma, temperatura (ambiente e sob refluxo), concentração de aciclovir (66meq, 88meq,

150meq, 444meq e 888meq/100g de argila) e tempo (30min, 12h, 24h, 48h e 72h), empregando-se HCl 0,1N como solvente. Como argila organofílica, foi utilizado viscogel B8®, resultante da inserção de octadecilamina na estrutura da bentonita sódica. A separação do material intercalado e não intercalado foi feita através de centrifugação (Sorvall RC2B), a 4000rpm por 1 hora. O rendimento foi estimado pela quantificação indireta da quantidade do fármaco presente no sobrenadante através de espectrofotometria de ultravioleta-visível (UV-Vis) (Biospectro), baseando-se nos valores da curva de calibração, previamente elaborada com aciclovir SQR em álcool etílico no comprimento de onda de 270nm, segundo compêndio oficial (USP 31).

Os materiais resultantes foram caracterizados por difração de raios X (DRX), em difratômetro Rigaku, modelo Miniflex, e espectrometria de infravermelho, em espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier, FTIR-8300, Shimadzu, de forma a se evidenciar a inserção do fármaco no espaço interlamelar dos silicatos lamelares estudados.

### PREPARAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE ACICLOVIR

Foram produzidos três lotes de comprimidos, em compressora excêntrica, Piccola, por compressão direta (Tabela 1) de aciclovir intercalado com bentonita sódica, e um lote utilizando uma mistura física de aciclovir e bentonita sódica, nas mesmas proporções utilizadas no teste de interação (66meq/100g argila). Com os comprimidos preparados foram realizados testes de dissolução (dissolutor Nova Ética), para sistemas de liberação modificada, e dureza (durômetro Scheleuniger), segundo especificações farmacopeicas (USP31). O mesmo procedimento foi conduzido com os comprimidos obtidos com aciclovir - viscogel B8®.

**Tabela 1:** Formulação-base dos comprimidos de aciclovir

Componente	Quantidade
Complexo Aciclovir + argila	qsp 100mg de aciclovir
Celulose microcristalina	20%
Estearato de magnésio	1,5%
	500mg

## Resultados e Discussão

### REAÇÕES DE INTERCALAÇÃO FÁRMACO – ARGILA SÓDICA

O parâmetro temperatura foi estudado a fim de avaliar sua influência sobre o processo de intercalação. A condição de elevação da temperatura (de 30° C – temperatura ambiente para refluxo, 110°C), objetivou um maior fornecimento de energia, de forma a se buscar um aumento no rendimento do processo. Os valores de rendimento são apresentados pela Tabela 2, a qual não evidencia diferença estatística entre as condições de temperatura testadas, ou seja, o aumento de temperatura para este processo não mostra qualquer vantagem. Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

Após a avaliação da temperatura, foi proposto o estudo da influência da concentração de aciclovir no processo, variando-se, para isso, sua quantidade em massa, de modo a obter: 66meq, 88meq, 150meq, 444meq e 888meq / 100g de argila, conservando-se a condição previamente descrita como ótima (temperatura ambiente).

Segundo os resultados apresentados pela Tabela 3, a concentração considerada ótima foi de 444meq/100g de argila sódica, porque, além de ser a que resultou em uma maior massa da aciclovir fixada na argila em comparação as menores concentrações utilizadas, apresentou a maior reprodutibilidade de resultados do que os observados com o uso de 888meq/100g de argila.

Foram, ainda, realizadas reações de intercalação entre argila sódica e aciclovir utilizando-se os seguintes tempos de reação: 30min (Figura 1), 12h, 24h, 48h e 72h. Os materiais obtidos foram analisados por difração de raios X (Figura 2), onde não foram observadas diferenças significativas quanto ao espaçamento basal nos diferentes tempos considerados.

### REAÇÕES DE INTERCALAÇÃO FÁRMACO – ARGILA ORGANOFÍLICA

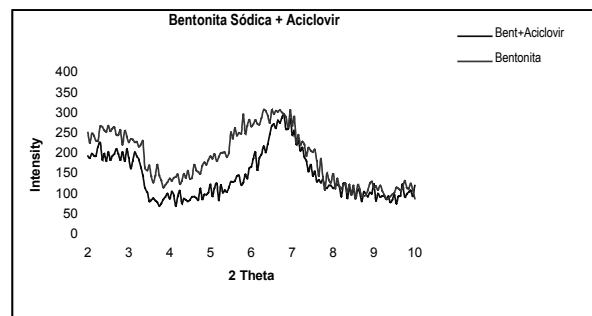
Com relação ao ensaio de intercalação do aciclovir com bentonita organofílica, este seguiu as condições previamente tidas como ótimas de aciclovir e bentonita sódica, ou: a temperatura ambiente, com 444meq/ aciclovir/ 100g de argila em 30 minutos de reação.

**Tabela 2:** Rendimento da intercalação e quantidade de aciclovir intercalado em relação à temperatura

Temperatura	Abs. 270nm	meq fix/100g Arg	Rendimento de intercalação(%)
30°C	0,462	12,0	18,2
	0,476	10,0	15,1
	0,439	15,0	22,7
110°C	0,420	17,0	25,7
	0,422	17,0	25,7
	0,430	16,0	24,2

**Tabela 3:** Influência da concentração de aciclovir no processo

meq/100g arg	Abs. 270nm	meq fix/100g arg	Rendimento de intercalação(%)
66	0,462	12,0	18,2
	0,476	10,0	15,1
	0,439	15,0	22,7
88	0,592	17,8	20,2
	0,517	27,2	30,9
	0,610	15,5	17,6
150	0,110	59,6	39,7
	0,096	77,0	51,3
	0,115	36,6	24,4
444	0,078	171,0	38,5
	0,078	171,0	38,5
	0,079	176,0	39,6
888	0,079	159,0	17,9
	0,072	154,0	28,6
	0,070	278,0	31,3



**Figura 3:** Resultados das reações de intercalação argila sódica aciclovir. Resultados das reações de intercalação viscosgel B8 - aciclovir

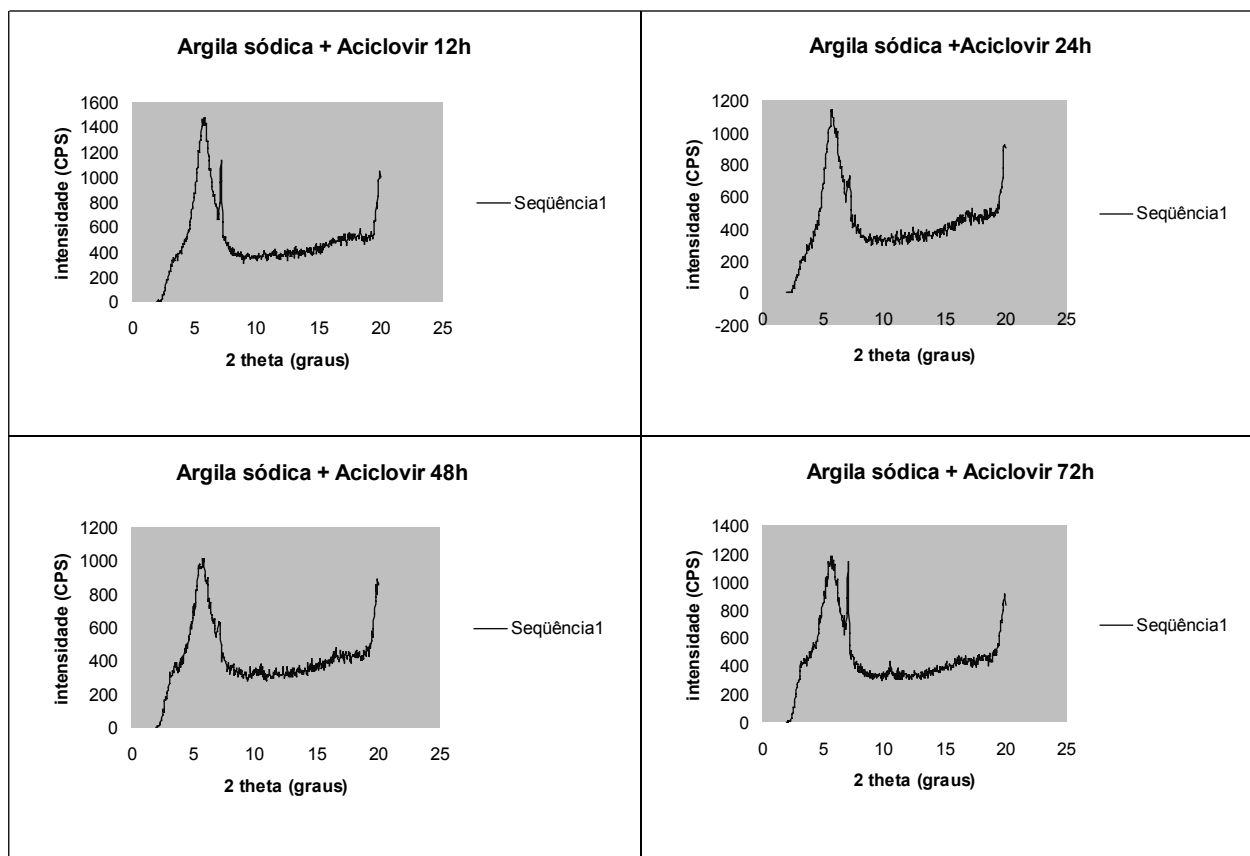


Figura 2: Resultados das reações de intercalação argila sódica aciclovir

Uma redução significativa na quantidade de fármaco intercalada (84 meq fix/100g arg) foi verificada neste caso como consequência da baixa lipofilicidade do mesmo, o que contraria a hipótese inicial de maior afinidade da argila organofílica frente à argila sódica pelo fármaco, visto ser esta muito pouco solúvel em água, sendo o difratograma obtido exibido na Figura 3.

### CARACTERIZAÇÃO DOS NANOCOMPÓSITOS ACICLOVIR – ARGILA SÓDICA E ACICLOVIR – ARGILA ORGANOFÍLICA ELEITOS

De acordo com os espectros de infravermelho (Figuras 4 e 5), não houve qualquer deslocamento significativo dos sinais observados nos materiais de partida, em ambos os casos, de onde conclui-se que a técnica não se mostra efetiva na elucidação da formação de nanocompósitos.

Sobrepondo-se os resultados da difração de raios X das argilas puras com os materiais intercalados (Figuras 6

e 7), pode-se verificar um aumento do espaçamento basal das argilas nos materiais provindo das reações, o que é ratificado com o cálculo destes aumentos (3,4Å e 10,3Å para argila sódica e organofílica, respectivamente), de acordo com a equação de Bragg (Tabela 4).

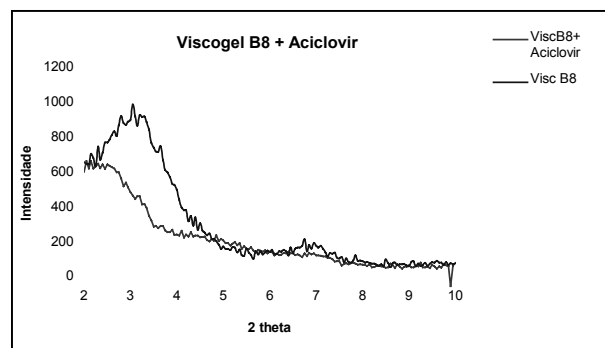


Figura 1: Difratograma da intercalação argila sódica aciclovir em comparação à bentonita sódica isolada.

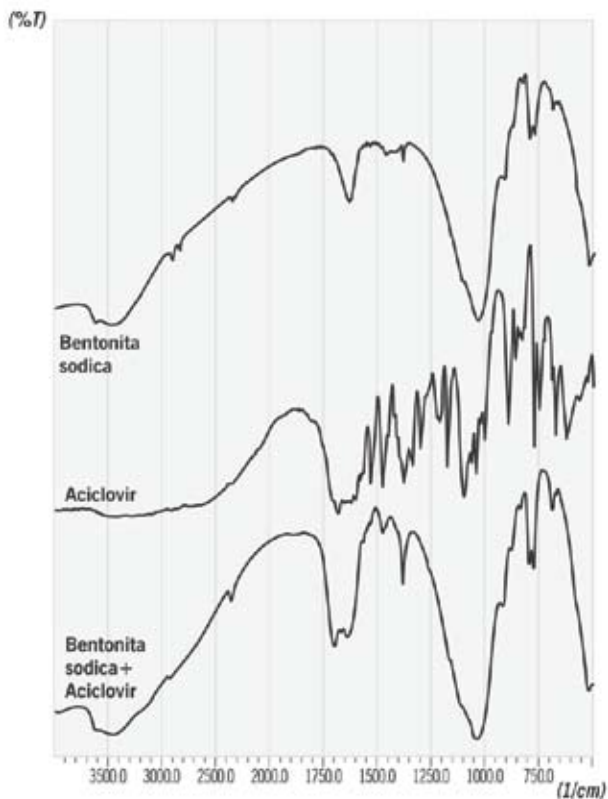


Figura 4: Espectros de infravermelho da bentonita sódica pura, aciclovir e bentonita sódica intercalada com aciclovir

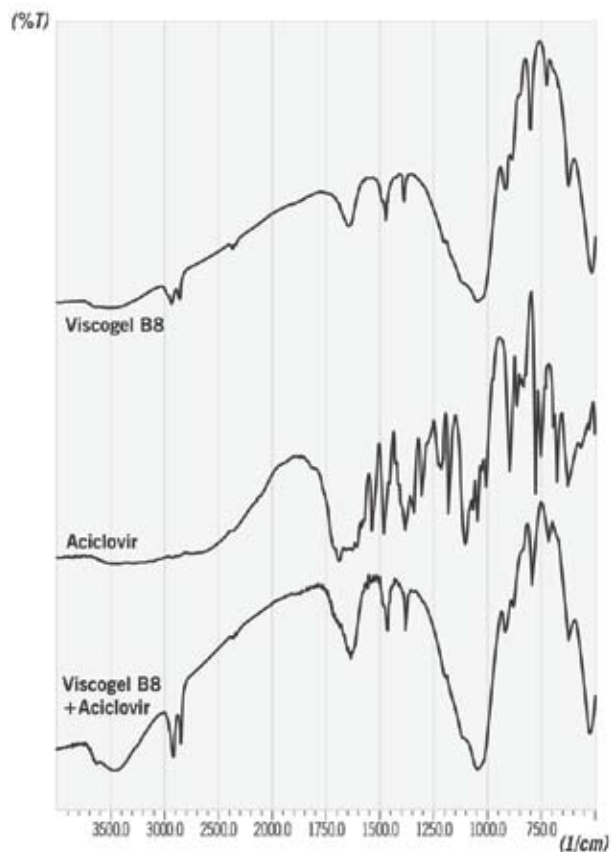


Figura 5: Espectros de infravermelho da bentonita sódica pura, aciclovir e bentonita sódica intercalada com aciclovir

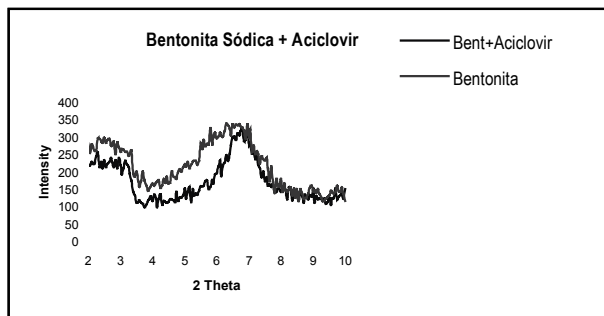


Figura 6: Difratogramas de amostras de bentonita sódica pura e intercalada com aciclovir

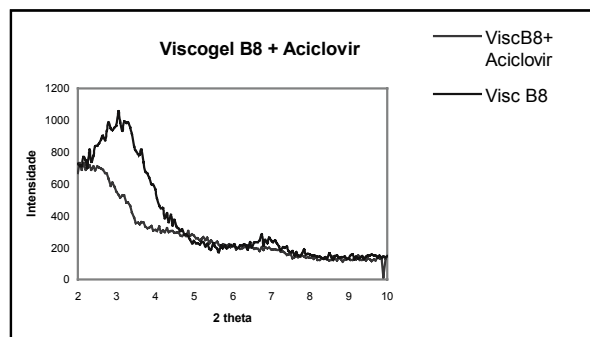


Figura 7: Difratogramas de amostras de viscogel B8® puro e intercalado com aciclovir

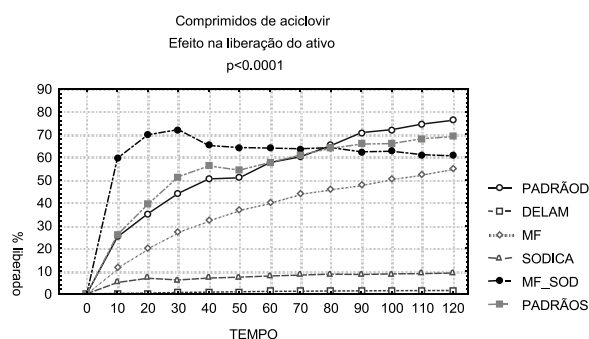
Considerando-se as dimensões moleculares do aciclovir e o espaçamento original das argilas estudadas, pode-se concluir que o fármaco se inseriu no interior do espaço interlamelar, originando, provavelmente, um nanocompósito intercalado, possivelmente orientado na forma de uma monocamada.

## ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO

Os estudos de dissolução realizados com os comprimidos oriundos dos nanocompósitos obtidos demonstraram um evidente retardo na dissolução do aciclovir, com as duas argilas consideradas, como pode ser observado pela Figura 8.

Quando o aciclovir foi intercalado com a bentonita organofílica, apenas 2% do aciclovir contido na formulação foi liberado para o meio de dissolução, ao passo que uma quantidade próxima a 70% é liberada na ausência de bentonita. A mistura física destes componentes também promoveu o retardo da liberação do ativo, porém de forma menos eficiente do que quando o ativo foi intercalado (56% versus 2% de aciclovir liberado, respectivamente).

A intercalação do ativo com a bentonita sódica também retardou eficientemente a liberação do fármaco para o meio de dissolução, promovendo a liberação de apenas 10% do ativo durante todo o ensaio. A mistura física destes componentes também gerou um retardo na liberação de aciclovir, porém tênue quando comparada à formulação contendo o nanocompósito (62% versus 10%, respectivamente).



**Figura 8:** Efeito da bentonita sódica e delaminada na liberação do aciclovir

## Conclusões

Pelos resultados obtidos, mostra-se evidenciada a possibilidade de formular aciclovir em sistemas de liberação modificada, como carreadores nanométricos derivados de silicatos lamelares. O viscogel B8® se mostrou bastante eficaz em retardar a dissolução do ativo testado, o que se deve, possivelmente, ao caráter lipofílico inerente a esse material, apontando o uso desta argila como uma nova matriz para liberação prolongada de fármacos.

Estudos de estabilidade subsequentes deverão ser realizados para se obter novos medicamentos com base nos sistemas aqui desenvolvidos.

**Tabela 4:** Valores de espaçamento basal (d001) e variação do espaçamento basal ( $\Delta d001$ ) dos nanocompósitos obtidos

Amostra	d001	$\Delta d001$
Bentonita Sódica	9,5Å	-
Viscogel B8®	28,95Å	-
Bentonita Sódica + Aciclovir	12,9Å	3,4Å
Viscogel B8® + Aciclovir	39,25Å	10,3Å

## REFERÊNCIAS

1. Afshar, M.; Prescott, C.D.; Varani, G.; *Current Opinion in Biotechnology* **2001**, 10 (1), 59.
2. Lockhart, D. J.; Ho, M. H.; Wodicka, L.; *European Patent Application* **2004**, 418, 244.
3. Albuquerque, U. P.; Hanazaki, N.; *Rev. bras. farmacogn.* **2006**, 16, 678-689.
4. Hardman J. G.; Limbird, L. E.; Gilman, A. G.; *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed., **2007**.
5. Duran, N., De Azevedo, M.M.M.; Rede de Nanobiotecnologia. UNICAMP, www.comciencia.br, acessado em 01/04/2008.

6. Farrel, S. Hesketh, R. P. An introduction to drug delivery for Chemical Engineers. em<http://engineering.eng.rowan.edu/~hesketh/hesketh/cee%20drug%20delivery.pdf Companies involved in polymeric drug delivery.htm> 01/03/2008.
7. Lupi, O.; *An. Bras. Dermatol.* **2000**, 75(3), 261-275.
8. Schaffazick, S. R.; Guterres, S. S.; Freitas, L. L.; Pohlmann, A. R.; *Química Nova* **2003**, 26 (5).
9. Schaffazick, S.R.; Pohlmann, A.R.; Dalla-Costa, T.; Guterres S.S.; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2003**, 56 (3), 501-505.
10. Prista, L. N.; Alves, A. C.; Morgado, R.; *Tecnologia Farmacêutica*, 4th ed. Porto: Calouste Gulbenkian, **1995**.
11. Lopes, C.M.; Lobo, J.M.S.; Costa, P.; *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2005**, 41 (2).
12. Moghimi, S. M.; Hunter, A. C.; Murray, J. C.; *Pharmacological Reviews* **2001**, 53 (2), 283-318.

---

Flávia Almada do Carmo<sup>1</sup>,  
Lúcio Mendes Cabral\*<sup>1</sup>,  
Camila Braga Dornelas<sup>2</sup> e  
Michele Villardi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Farmácia, Departamento de Medicamentos, Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

<sup>2</sup>Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

\*E-mail: lmcabral@pharma.ufrj.br