

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E
SINTÉTICOS BIOATIVOS**

SEVERINO ANTÔNIO DE LIMA NETO

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO ANALÍTICA DE DISPERSÕES
SÓLIDAS CRISTALINAS DE GLIBENCLAMIDA, OBTIDAS ATRAVÉS
DE SECAGEM POR ASPERSÃO**

JOÃO PESSOA

2012

SEVERINO ANTÔNIO DE LIMA NETO

**PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO ANALÍTICA DE DISPERSÕES
SÓLIDAS CRISTALINAS DE GLIBENCLAMIDA, OBTIDAS ATRAVÉS
DE SECAGEM POR ASPERSÃO**

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para obtenção do grau de Doutor. Área de concentração: Farmacoquímica.

ORIENTADOR: PROF. DR. EDUARDO DE JESUS OLIVEIRA

2º ORIENTADOR: PROF. DR. FÁBIO SANTOS DE SOUZA

JOÃO PESSOA

2012

SEVERINO ANTÔNIO DE LIMA NETO

PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO ANALÍTICA DE DISPERSÕES SÓLIDAS
CRISTALINAS DE GLIBENCLAMIDA, OBTIDAS ATRAVÉS DE SECAGEM POR
ASPERSÃO

Tese apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para obtenção do grau de Doutor. Área de concentração: Farmacoquímica.

Aprovado em 31 de Agosto de 2012.

Comissão examinadora:

Professora Doutora Beate Saegesser Santos (UFPE) (Membro Externo)

Professor Doutor Cícero Flávio Soares Aragão (UFRN) (Membro Externo)

Professor Doutor Josean Fechine Tavares (UFPB) (Membro Interno)

Professora Doutora Bárbara Viviana de Oliveira Santos (UFPB) (Membro Interno)

Professor Doutor Eduardo de Jesus Oliveira (UFPB) (Orientador)

Professor Doutor Fábio Santos de Souza (UFPB) (2º Orientador)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho com carinho aos meus pais, Natilde Pereira e Antônio Américo, tias Nevinha e Elizete, pelo apoio incondicional.

Este trabalho é especialmente dedicado à minha companheira, amiga de estudo e esposa Mara Rúbia, e filhos Taína Rana e Órion Darshan, os amores da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo de Jesus Oliveira, pela orientação, confiança, amizade e exemplo profissional.

Ao Prof. Dr. Fábio Santos de Souza, pela orientação, amizade, confiança, estímulo, apoio, entusiasmo, compreensão e exemplo profissional.

Ao Prof. Dr. Sandro Marden Torres do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, pela orientação nas áreas de difração de raios X e MEV, amizade, estímulo, entusiasmo e exemplo profissional.

A Profa. Dra. Beate Saegesser Santos (UFPE), Prof. Dr. Cícero Flávio Soares Aragão (UFRN), Prof. Dr. Josean Fachine Tavares (UFPB), Profa. Dra. Bárbara Viviana de Oliveira Santos (UFPB), por aceitarem o convite para participação da banca examinadora desta defesa de tese e contribuírem com este trabalho.

Ao Prof. Dr. Rui Oliveira Macedo, pelo apoio no Laboratório Unificado de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos.

Aos Profs. Drs. do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos que contribuíram com minha formação acadêmica.

Aos amigos do Laboratório Unificado de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos, Valdilânio, Lidiane, Valmir, Elisana, Caio, Ana, Lais, Taynara, Márcia, Wemerson, Vinícius, pela amizade e bons momentos de convivência.

Aos colegas de curso, pelos momentos de convívio.

Aos colegas do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Marçal e especialmente a Andressa, pela ajuda amizade e convivência.

Ao técnico Wellington pelo apoio com a realização dos espectros de Infravermelho.

As secretárias Tânia e Caroline pelo apoio administrativo junto à Coordenação.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho

Agradeço sobretudo a Deus, a quem recorremos nos momentos difíceis.

RESUMO

Este trabalho descreve a preparação e caracterização por diversas técnicas analíticas, de dispersões sólidas cristalinas de glibenclamida (GB) com lauril sulfato de sódio (LSS), polivinilpirrolidona (PVP K30) e polietileno glicóis (PEG1500 e PEG6000). A cristalinidade do fármaco nas dispersões sólidas com LSS preparadas utilizando-se secagem por aspersão ou evaporação rotatória foi medida utilizando difração de raios-X de pó e diminuiu a cristalinidade em apenas 1,9% e 4,2% respectivamente, em comparação com o ingrediente farmacêutico ativo (IFA). A preparação de dispersões sólidas, tanto com LSS quanto com PVP K30, utilizando secagem por aspersão pelo método de adsorção de superfície resultou em aumento de dissolução da GB ($99,9 \pm 1,0\%$ e $69,9 \pm 9,3\%$ aos 60 minutos, respectivamente), em comparação com o IFA ($16,9 \pm 6,2\%$ aos 60 minutos). Os dados de análise térmica demonstram que não houve alteração significativa da temperatura do pico de fusão da GB nas dispersões sólidas com LSS e PVP K30 preparadas por secagem por aspersão em relação à temperatura observada para o IFA ou para as misturas físicas, o que corrobora que a GB não sofreu amorfização nas dispersões sólidas. A análise por espectroscopia no infravermelho também corroborou a ausência de amorfização da GB, uma vez que os espectros das dispersões sólidas de GB (tanto com LSS quanto com PVP K30) preparadas por secagem por aspersão mantiveram a banda de estiramento característico do grupo N-H amida, que se sabe ser completamente suprimida no espectro descrito na literatura para a GB amorfa. As dispersões obtidas por secagem por aspersão apresentam partículas circulares, mais uniformes e com maior dispersão do carreador hidrofílico (LSS) do que as dispersões preparadas por evaporação sob pressão reduzida, o que talvez explique as diferenças observadas no perfil de dissolução. As dispersões sólidas de GB com PEG1500 e 6000 também demonstraram que a GB manteve sua cristalinidade, mas os dados de análise térmica mostram a formação de uma mistura eutética nestas dispersões sólidas, o que é confirmado por dados da literatura. Tomados em conjunto, nossos resultados demonstram que as dispersões sólidas de GB aqui descritas resultaram em aumento de dissolução do fármaco sem evidência de amorfização significativa.

ABSTRACT

This study describes the preparation and characterization using several analytical techniques of crystalline solid dispersions of glibenclamide (GB) with sodium lauryl sulphate (SLS) or polyvinylpyrrolidone (PVP K30), exhibiting improved solubility in relation to the active pharmaceutical ingredient (API). The crystallinity of the drug in the solid dispersions with SLS prepared using spray-drying or evaporation under reduced pressure decreased by just 1.9% and 4.2% respectively in comparison with the API. The preparation of solid dispersions of GB with both SLS and PVP K30 by spray-drying using the surface-attached method resulted in improved dissolution of GB ($9.0 \pm 1.0\%$ and $69.9 \pm 9.3\%$ at 60 min., respectively), in relation to the API ($16.9 \pm 6.2\%$ at 60 min.). Thermal analysis data showed that no significant difference in the temperature of GB melting peak was observed in the solid dispersions with SLS and PVP K30 prepared by spray drying in relation to the temperature observed in the API or in the physical mixtures. This supports the idea that GB did not undergo amorphization in the solid dispersions. The infra-red spectroscopy data also corroborate the lack of GB amorphization since the amide NH-stretch band was present in the solid dispersions spectra and this band is reported to be absent in the spectrum of amorphous GB. Electron microscopy data revealed that solid dispersions prepared by rotary evaporation under reduced pressure are composed of particles with higher sphericity, uniformity and a more thorough dispersion of the hydrophilic carrier (SLS) than dispersions prepared by rotary evaporation under reduced pressure, which may explain the differences observed in the dissolution profile of the dispersions prepared by the two techniques. The solid dispersions of GB with PEG1500 and PEG6000 by spray drying also resulted in crystalline dispersions, but thermal analysis data support the idea of eutectic mixture between GB and carriers, which is corroborated by literature data. Taken together our results demonstrate that the solid dispersions of GB described in this study resulted in improved dissolution without evidence of significant amorphization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Dímero de mebendazol.....	08
Figura 02 – Glibenclamida (I), 4-[2-(5-cloro-2-metoxibenzamido) etil] benzenossulfonamida (II) e N-4[2-(5-cloro-2-metoxibenzamido) etil] benzenossulfonil-Nmetilcarbamato de etila (III).....	09
Figura 03 - Representação do sistema cristalino monoclinico.....	10
Figura 04 - Esquema dos quatro estágios de secagem (de acordo com ALVES, 2004) e formação de partícula por secagem por aspersão (adaptação de OLIVEIRA, 2010).....	11
Figura 05 - Técnicas para melhoramento da solubilidade ou aumento da área de superfície disponível para dissolução (adaptado de SINGH, 2010).....	13
Figura 06 - Uma representação esquemática do aumento da biodisponibilidade de um fármaco pouco hidrossolúvel por dispersão sólida em comparação com comprimido convencional ou cápsula.....	18
Figura 07 - Difração de raios X por planos de átomos (A-A' e B-B').....	23
Figura 08 - Estrutura da glibenclamida.....	28
Figura 09 – Importação geral da glibenclamida entre os anos de 2001 e 2010 em milhões de dólares.....	29
Figura 10 – Importação geral da glibenclamida entre os anos de 2001 e 2011 em quilos.....	29
Figura 11 – Estrutura do lauril sulfato de sódio.....	32
Figura 12 - Estrutura da polivinilpirrolidona.....	34
Figura 13 - Estrutura do polietilenoglicol.....	36
Figura 14 – Esquema da preparação da amostra para análise por dot mapping do comprimido de KBr+GB:AER:LSS 5% SA.....	44
Figura 15 – Esquema da preparação das amostras para análise por dot-mapping dos comprimidos de celulose microcristalina + dispersões sólidas PEG1500 e PEG6000.....	45
Figura 16 - As curvas de DTA para matérias-primas: AER MP, GB MP, LSS MP e PVP MP.....	49
Figura 17 - As curvas de DTA para GB MP e misturas físicas binárias: GB:LSS MF e GB:PVP K30 MF.....	49
Figura 18 - As curvas de DTA para dispersões GB MP e dispersões sólidas obtidas por SA: GB:AER:PVP5% e GB:AER:LSS5%.....	50
Figura 19 - As curvas de DTA para GB MP e dispersões sólidas de GB:PVP e GB:LSS obtidos por ER.....	50
Figura 20 – As curvas de DTA para GB MP e dispersões sólidas de	

GB:AER:PEG1500 1:1:1, 3:3:7 e GB:PEG1500 1:1 MF.....	51
Figura 21 – As curvas de DTA para as dispersões sólidas de GB:AER:PEG6000 1:1:1, 3:3:7 e GB:PEG6000 1:1 MF.....	51
Figura 22 - Perfis de dissolução de GB matéria-prima (GB) e dispersões sólidas entre GB e LSS ou PVP K30 obtidos por secagem por aspersão (GB:AER:LSS5% SA e GB:AER:PVP5% SD, respectivamente) ou evaporador rotativo (GB:LSS RE e GB:PVP ER, respectivamente). * $p < 0,05$ em relação à GB matéria-prima. *** $p < 0,001$ em relação à GB matéria-prima.....	55
Figura 23 - Perfis de dissolução de GB matéria-prima (GB MP) e dispersões sólidas obtidos por secagem por aspersão (GB:AER:PEG6000 1:1:1 e 3:3:7 SA) e por mistura física (GB:PEG6000 1:1 MF). ** $p < 0,001$ em relação à GB matéria-prima.....	56
Figura 24 - Perfis de dissolução de GB matéria-prima (GB MP) e dispersões sólidas obtidos por secagem por aspersão (GB:AER:PEG1500 1:1:1 e 3:3:7 SA) e por mistura física (GB:PEG1500 1:1 MF). ** $p < 0,001$ em relação à GB matéria-prima.....	57
Figura 25 - Padrões de difração de raios X de pó da glibenclamida matéria-prima (GB).....	58
Figura 26 - Padrões de difração de raios X de pó da dispersão sólida preparado por evaporação rotatória sob pressão reduzida (GB:LSS ER).....	59
Figura 27 - Padrões de difração de raios X de pó da dispersão sólida preparado por secagem por aspersão (GB:AER:LSS5% SA).....	59
Figura 28 - Padrões de difração de raios X de pó da GB matéria-prima e dispersões sólidas preparados por secagem por aspersão (GB:AER:PEG1500 1:1:1SA e 3:3:7 SA) e por mistura física (GB:PEG1500 1:1 MF).....	60
Figura 29 - Padrões de difração de raios X de pó da GB matéria-prima e dispersões sólidas preparados por secagem por aspersão (GB:AER:PEG6000 1:1:1 SA e 3:3:7 SA) e por mistura física (GB:PEG6000 1:1 MF).....	61
Figura 30 - Espectro de IV do fármaco GB matéria-prima.....	63
Figura 31 - Espectro de IV do surfactante PVP K30 matéria-prima.....	63
Figura 32 - Espectro de IV do surfactante LSS matéria-prima.....	63
Figura 33 – Espectro de IV do adjuvante dióxido de silício coloidal matéria-prima.....	64
Figura 34 – Espectro de IV do adjuvante PEG 1500 matéria-prima.....	64
Figura 35 – Espectro de IV do adjuvante PEG 6000 matéria-prima.....	64

Figura 36 - Espectro de IV da dispersão sólida GB:PVP K30 obtida por evaporação rotatória.....	65
Figura 37 - Espectro de IV da dispersão sólida GB:LSS obtida por evaporação rotatória.....	65
Figura 38 - Espectro de IV da dispersão sólida GB:AER:PVP K305% obtida por secagem por aspersão.....	65
Figura 39 - Espectro de IV da dispersão sólida GB:AER:LSS5% obtida por secagem por aspersão.....	66
Figura 40 - Espectro de IV da dispersão sólida (GB:AER:PEG15001:1:1 SA) obtido por secagem por aspersão.....	66
Figura 41 - Espectro de IV da dispersão sólida (GB:AER:PEG1500 3:3:7 SA) obtido por secagem por aspersão.....	67
Figura 42 - Espectro de IV da dispersão sólida (GB:AER:PEG15001:1 MF) obtido por mistura física.....	67
Figura 43 - Espectro de IV da dispersão sólida (GB:AER:PEG60001:1 SA) obtido por secagem por aspersão.....	68
Figura 44 - Espectro de IV da dispersão sólida (GB:AER:PEG60003:3:7 SA) obtido por secagem por aspersão.....	68
Figura 45 - Espectro de IV da dispersão sólida (GB:AER:PEG60001:1 MF) obtido por mistura física.....	69
Figura 46 - Fotomicrografia por MEV dos aspectos morfológicos (Figuras a esquerda) e as vistas ampliadas (inserções de Figuras a direita) do fármaco GB matéria-prima (A e B), dispersão sólida de GB:AER:LSS 5% preparados por secagem por aspersão (C e D) e dispersão sólida de GB:LSS preparado por evaporação rotatória sob pressão reduzida (E e F).....	71
Figura 47 - Fotomicrografia por MEV dos aspectos morfológicos (Figura A) e as vistas ampliadas (Figura B), de dispersão sólida preparadas por secagem por aspersão (GB:AER:PEG1500 1:1:1 SA).....	72
Figura 48 - Fotomicrografia por MEV dos aspectos morfológicos (Figura A) e as vistas ampliadas (Figura B), de dispersão sólida preparadas por secagem por aspersão (GB:AER:PEG6000 1:1:1 SA).....	73
Figura 49 - Histograma do tamanho das micropartícula da dispersão sólida de GB:AER:PVP5% SA.....	74
Figura 50 - Análise da esfericidade das micropartículas expressa como uma função do diâmetro transversal (D) pelo diâmetro longitudinal (d) da dispersão sólida de GB:AER:PVP5% SA.....	74
Figura 51 - Histograma do tamanho das micropartícula da dispersão sólida de GB:AER:LSS5% SA.....	75

- Figura 52 - Análise da esfericidade das micropartículas expressa como uma função do diâmetro transversal (D) pelo diâmetro longitudinal (d) da dispersão sólida de GB:AER:LSS5% SA..... 75
- Figura 53 - Micrografias obtidas por MEV de dispersão sólida de GB:AER:LSS5% preparados por secagem por aspersão compactados em um comprimido com brometo de potássio (KBr - matriz). (A) microestrutura da dispersão sólida; (B) mapeamento de Si (áreas 5 e 6); (C) mapeamento de Br (áreas 1, 5 e 7); (D) mapeamento de Cl (áreas 1, 2 e 4); (E) mapeamento de S (áreas 1, 2 e 4); (F) mapeamento de Na (áreas de 1, 5 e 7)..... 77
- Figura 54 - Micrografias obtidas por MEV de dispersão sólida de GB:AER:PEG1500 1:1:1 SA, preparados por secagem por aspersão, compactados com celulose microcristalina (CMC - matriz), com espectro e mapeamento por EDS. (A) microestrutura da dispersão sólida; (B) espectro de EDS mostrando composição química; (C) mapeamento de Cl (áreas 1, 2, 3, 4 e 5); (D) mapeamento de N; (E) mapeamento de S (áreas 1, 2, 3, 4 e 5); (F) mapeamento de Si (áreas 3 e 6)..... 78
- Figura 55 - Micrografias obtidas por MEV de dispersão sólida de GB:AER:PEG6000 1:1:1 SA, preparados por secagem por aspersão, compactados com celulose microcristalina (CMC - matriz), com espectro e mapeamento por EDS. (A) microestrutura da dispersão sólida; (B) espectro de EDS mostrando composição química; (C) mapeamento de Cl (áreas 1, 2, 3 e 4); (D) mapeamento de N; (E) mapeamento de S (áreas 1, 2, 4 e 5); (F) mapeamento de Si (áreas 3 e 6)..... 79
- Figura 56 - Imagens de elétrons secundários (A) e detalhamentos em pixels (colorido) (B) do comprimido KBr/GB:LSS 5% SA.... 80
- Figura 57 - Imagens de elétrons secundários (A) e detalhamentos em pixels (colorido) (B) do comprimido CMC/GB:PEG 1500 1:1:1 SA..... 81
- Figura 58 - Imagens de elétrons secundários (A) e detalhamentos em pixels (colorido) (B) do comprimido CMC/GB:PEG 6000 1:1:1 SA..... 82

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Ranking de faturamento dos 10 maiores faturamentos dos laboratórios nos EUA (2011).....	01
Tabela 02 - Classificação biofarmacêutica.....	03
Tabela 03 - Diferentes tipos de dispersões sólidas.....	17
Tabela 04 - Fatores que podem influenciar e modificar os resultados de um ensaio de dissolução.....	27
Tabela 05 - Aplicações em formulações farmacêuticas do LSS em função da sua concentração.....	33
Tabela 06 - Pesos moleculares aproximados para os diferentes polímeros à base de polivinilpirrolidona.....	35
Tabela 07 - Aplicações em formulação farmacêutica do PVP K30 em função de sua concentração.....	35
Tabela 08 - Aplicações em formulação farmacêutica do Aerosil® em função de sua concentração.....	38
Tabela 09 - Composição (p/p) de dispersões sólidas de glibenclamida (GB) preparadas por secagem por aspersão (SA) ou evaporação rotatória sob pressão reduzida (ER) e correspondentes misturas físicas (MF) testadas.....	41
Tabela 10 - Picos endotérmicos de fusão e energia de ativação.....	52
Tabela 11 - Parâmetros de dissolução da GB e seus pré-formulados (ED %) e f1 e f2.....	53
Tabela 12 - Percentuais de dissolução e respectivos desvios padrão.....	54
Tabela 13 - Dados de IV da glibenclamida.....	62

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AER – Dióxido de silício coloidal (Aerosil®)

AER MP- Dióxido de silício coloidal matéria-prima

DTA – Análise Térmica Diferencial

EDS – Espectroscopia de energia dispersiva

IV - Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

°C – Grau Celsius

DOT MAPPING – Mapas por pontos

GB – Glibenclamida

GB MP - Glibenclamida matéria-prima

GB:AER:PVP K30 SA – Complexo de glibenclamida + Aerosil + polivinilpirrolidona K30 obtido por secagem por aspersão

GB:AER:LSS SA – Dispersão sólida de glibenclamida + Aerosil + lauril sulfato de sódio obtido por secagem por aspersão

GB:PVP K30 MF – Dispersão sólida de glibenclamida + polivinilpirrolidona K30 obtido por mistura física

GB:PVP K30 ER – Dispersão sólida de glibenclamida + polivinilpirrolidona K30 obtido por evaporação rotatória sob pressão reduzida

GB:LSS MF – Dispersão sólida de glibenclamida + lauril sulfato de sódio obtido por mistura física

GB:LSS ER - – Dispersão sólida de glibenclamida + lauril sulfato de sódio seco por evaporação rotatória sob pressão reduzida

MEV – Microscopia eletrônica de varredura

mL - Mililitro

PVP K30 – Polivinilpirrolidona K30

PVP K30 MP – Polivinilpirrolidona matéria-prima

SA - Secagem por aspersão

LSS – Lauril sulfato de sódio

LSS MP – Lauril sulfato de sódio matéria-prima

cols. - colaboradores

SUMÁRIO

RESUMO.....	vi
ABSTRACT.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. REVISÃO DE LITERATURA	07
2.1 Cristalinidade e polimorfismo.....	07
2.2 Secagem por aspersão.....	10
2.3 Dispersões sólidas.....	13
2.4. Métodos de caracterização de dispersões sólidas.....	19
2.4.1 Espectroscopia no infravermelho.....	20
2.4.2 Difração de raios X de pó.....	22
2.4.3 Análise térmica.....	24
2.4.4 Dissolução.....	25
2.5 Glibenclamida como fármaco Classe II.....	28
2.6 Carreadores.....	32
2.6.1 Lauril sulfato de sódio (LSS).....	32
2.6.2 Polivinilpirrolidona (PVP K30).....	33
2.6.3 Polietilenoglicol (PEG).....	36
2.8 Dióxido de silício coloidal (AEROSIL) como adjuvante.....	37
3. OBJETIVOS.....	39
3.1 OBJETIVO GERAL.....	39
3.2 Objetivos específicos.....	39
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	40
4.1 Materiais.....	40
4.2 Preparação de micropartículas através de secagem por aspersão (SA).....	40
4.3 Preparação de micropartículas utilizando-se o evaporador rotatório (ER).....	41
4.4 Espectroscopia no infravermelho (IV).....	42

4.5	Análise térmica diferencial (DTA).....	42
4.6	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	42
4.7	Análise do tamanho das partículas.....	45
4.8	Análise de difração de raios X de pó.....	46
4.9	Estudo de dissolução.....	46
5.	RESULTADOS.....	48
5.1	Análise térmica diferencial (DTA).....	48
5.2	Estudos de Dissolução.....	53
5.3	Análise de difração de raios X de pó.....	58
5.4	Análise de espectroscopia no infravermelho (IV).....	62
5.5	Análise das micropartículas através de microscopia eletrônica de varredura e microscopia óptica (MEV e MO)..	70
5.6	Análise das micropartículas através de espectroscopia de energia dispersiva por raios X (MEV/EDS).....	76
6.	DISCUSSÃO.....	83
7.	CONCLUSÕES.....	90
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92

1. INTRODUÇÃO

As indústrias farmacêuticas, responsáveis pela produção de medicamentos e outros produtos ligados à saúde humana, representam um setor industrial importante mundialmente, tanto do ponto de vista econômico, quanto social, em virtude da característica dos produtos que disponibiliza para a sociedade. Estes produtos podem ser classificados em:

- Medicamentos com venda sob prescrição médica;
- Medicamentos de venda livre;
- Produtos de consumo hospitalar e laboratorial

Estas indústrias estão entre as maiores e mais lucrativas no mundo. Dentre as 500 maiores empresas segundo classificação da revista “Fortune”, 10 empresas farmacêuticas obtiveram, no ano 2000, lucro médio de 19%. (MESQUITA e SANTORO, 2004). Na Tabela 01 temos o faturamento de 10 empresas dos Estados Unidos no ano de 2011.

Tabela 01 – Ranking de faturamento dos 10 maiores faturamentos dos laboratórios nos EUA (2011)

Ranking	Laboratórios	Vendas nos EUA em US\$ Bilhões (2011)
1	Pfizer	25,10
2	AstraZeneca	19,90
3	Merck& Co.	19,30
4	Novartis	19,20
5	Teva	15,10
6	Lilly	14,90
7	Roche	14,50
8	GlaxoSmithkline	14,20
9	Amgen	13,10
10	Johnson & Johnson	12,10

Fonte: IMS vendas perspectivas nacionais TM
Atualizado 23 de fevereiro de 2012

Com o envelhecimento da população no Brasil e em muitos outros países no mundo, cresce a incidência e prevalência de doenças crônico degenerativas. Deve-se considerar, ainda, que modificações qualitativas e quantitativas no consumo de

medicamentos são influenciadas pelos indicadores demográficos, os quais têm demonstrado clara tendência de aumento na expectativa de vida. Sendo assim adquire especial relevância o aumento da demanda daqueles medicamentos de uso contínuo, como é o caso dos utilizados no tratamento das doenças cardiovasculares, reumáticas e do diabetes. Frise-se o fato de que é bastante comum, ainda, pacientes sofrerem de todas essas doenças simultaneamente (BRASIL, 2001).

A Política Nacional de Medicamentos (PNM), estabelecida através da portaria Nº. 3.916, de 30/10/1998, estabelece que o seu propósito precípua é o de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do seu uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais. Além disso, a PNM prevê a adoção da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME (Portaria nº. 1.587, de 03/09/2002), e estabelece a necessidade de uma permanente revisão desta relação.

Dentre os medicamentos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME (BRASIL, 2010), a glibenclamida encontra-se classificada na Seção B. Medicamentos usados em Doenças de Órgãos, item 18 .3 Antidiabéticos orais.

Neste estudo a glibenclamida (GB) foi escolhida como fármaco modelo de medicamento pertencente a classe biofarmacêutica II, que é caracterizada por fármacos de alta permeabilidade mas baixa solubilidade. Este fármaco é um hipoglicemiante de segunda geração, administrado por via oral na forma de comprimidos, em baixa dosagem, utilizado para o tratamento do *diabetes melito* (SINGH, 2010a).

O *diabetes melito* (DM), está enquadrado entre as quatro doenças crônicas não transmissíveis que estão entre as ameaças mais sérias ao desenvolvimento econômico mundial. Ocorrem em todas as classes sociais, em todos os povos e em ambos os sexos. O DM é líder mundial como causa de cegueira, diálise, amputação não traumática de membros e úlceras nos pés. A prevalência de DM no mundo e particularmente na América Latina vem aumentando em grandes proporções. O aumento mundial do número de diabéticos é estimado de 284 milhões em 2010 para 438 milhões em 2030 (54%), segundo dados oficiais da Federação Internacional de Diabetes (IDF, sigla em inglês). A perspectiva para a América Latina será um aumento de 65%, onde o Brasil representa algo em torno de 70% deste total (PORTAL, 2012).

De acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica (Tabela 02) proposto por Amidon e cols. (1995), a solubilidade e a permeabilidade são parâmetros fundamentais envolvidos no processo de absorção dos fármacos. Amidon então, divide os fármacos nas seguintes classes:

Tabela 02 - Classificação biofarmacêutica

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

A liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica é um passo crucial e limitante para a biodisponibilidade oral destes, particularmente para fármacos com solubilidade gastrointestinal reduzida e alta permeabilidade. Ao melhorar o perfil de liberação destes fármacos, é possível aumentar a sua biodisponibilidade e reduzir os efeitos colaterais. As dispersões sólidas são uma das estratégias mais bem sucedidas para melhorar a liberação dos fármacos fracamente solúveis. Estas podem ser definidas como misturas moleculares de fármacos fracamente hidrossolúveis em carreadores hidrofílicos, que apresentam um perfil de liberação do fármaco que é acionado pelas propriedades do polímero (VASCONCELOS et al., 2007).

Na literatura, diversos são os métodos utilizados para melhoramento da solubilidade dos fármacos fracamente hidrossolúveis (SERAJUDDIN, SETHIA e RUMONDOR, 1999, 2003 e 2009a).

Fármacos amorfos são vantajosos sobre os seus homólogos cristalinos, exibindo em geral maior solubilidade, taxa de dissolução mais rápida e biodisponibilidade oral melhorada. Por outro lado, os sólidos amorfos têm a desvantagem de apresentar-se fisicamente instáveis em relação ao estado cristalino e à estabilidade do medicamento amorfo contra o cristalino é crítica para o desenvolvimento farmacêutico (QIAN, 2010).

Neste trabalho descrevemos a preparação e caracterização de dispersões sólidas obtidas através de secagem por aspersão por ser um processo rápido, onde se obtém o pó em uma única etapa com baixo custo e que apresenta elevado potencial para transposição de escala. O método de secagem por aspersão foi comparado com o método de secagem por evaporação rotatória sob pressão reduzida. Na perspectiva de melhoramento de solubilidade do fármaco foram utilizados agentes facilitadores de dissolução como: lauril sulfato de sódio (LSS), polivinilpirrolidona (PVP K30), polietilenoglicóis (PEG1500 e PEG600) e como adjuvante de secagem o dióxido de silício coloidal (Aerosil®200).

Betageri e Makarla (1995) descrevem a preparação de dispersões sólidas e liofilização das dispersões concebidas para aumentar a solubilidade. As dispersões sólidas de GB foram preparadas utilizando polietileno-glicol (PEG) 4000, PEG 6000 e uma mistura de PEG 4000 e PEG 6000 (mistura 1:1). O efeito dos métodos de fusão e solvente das preparações de dispersão sólida sobre o comportamento de dissolução também foram investigados. Estudos de dissolução indicaram um aumento significativo na dissolução de GB quando dispersos em PEGs. Misturas físicas contendo PEGs também demonstraram dissolução melhorada de GB, em comparação com o fármaco puro, indicando o efeito solubilizante dos PEGs.

Serajuddin (1999) demonstrou que apesar das muitas vantagens das dispersões sólidas, as questões relacionadas com a preparação, a reprodutibilidade, formulação, transposição de escala, e estabilidade, limitam sua utilização em formas farmacêuticas comerciais para fármacos pouco hidrossolúveis. Apesar disso, o desenvolvimento bem sucedido de sistemas de dispersão sólidos para uso pré-clínico, clínico e comercial, tem sido possível nos últimos anos, devido à disponibilidade de carreadores tensoativos e de auto-emulsionantes com pontos de fusão relativamente baixos.

Chauhan e cols. (2005), desenvolveram dispersões sólidas (DSs) de GB com glicerídeos poliglicolizados (Gelucire®) utilizando o dióxido de silício coloidal (Aerosil® 200) como adsorvente e secagem por aspersão. As DSs e GB secas por aspersão em comparação com GB puro e correspondentes as misturas físicas (MF) foram inicialmente caracterizadas e, em seguida, submetidas a estudo de estabilidade de 3 meses. A caracterização inicial das DSs e GB, secas por aspersão, foram analisadas por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e difração de raios-X

para pós (XRPD) mostrando que GB estava presente na sua forma amorfa. A melhoria da taxa de solubilidade e dissolução foram observadas para todas as amostras. Espectroscopia de reflexão difusa no infravermelho com transformada de Fourier (DRIFT) revelou a presença de pontes de hidrogênio nas DSs. Assim, o estudo demonstrou um elevado potencial da técnica de secagem por aspersão para a obtenção de DSs de fármacos fracamente solúveis em água usando carreadores como glicerídeos poliglicolizados e com o auxílio de Aerosil como um adjuvante de secagem.

Wei e cols. (2008) analisaram cinco diferentes insumos farmacêuticos ativos (IFA) de glibenclamida e caracterizaram por XRPD, análise termogravimétrica (TGA), DSC, espectroscopia de Raman, tamanho e distribuição de partícula, área superficial específica e medidas de densidade verdadeira, bem como a constante de dissociação, coeficiente de partição, e coeficiente de distribuição. Os resultados de difração de raios-X, ATG e espectroscopia Raman indicaram que nenhuma diferença significativa na forma cristalina da GB estava presente nos cinco ingredientes farmacêuticos ativos. No entanto, foi observado que haviam diferenças significativas no tamanho e distribuição de partículas.

Todas as dispersões sólidas descritas na literatura para a glibenclamida se caracterizam por mudança do seu estado cristalino para o estado amorfo. A forma amorfa de um sólido geralmente apresenta uma maior solubilidade do que a forma cristalina, mas uma das desvantagens é que o estado amorfo é termodinamicamente desfavorecido, podendo haver reversão do estado amorfo para o estado cristalino com o armazenamento da forma farmacêutica, com concomitante perda de solubilidade e diminuição da biodisponibilidade.

Baseado no exposto, o objetivo deste estudo foi, preparar e caracterizar dispersões sólidas obtidas por secagem por aspersão, contendo glibenclamida como fármaco modelo classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade). A preparação das dispersões sólidas de GB foi feita com diferentes estratégias para a sua solubilização ou dispersão, com o objetivo de se obter dispersões sólidas com baixo grau de amorfização que apresentassem maior solubilidade em relação ao insumo farmacêutico ativo e baixo potencial de instabilidade. As dispersões preparadas foram caracterizadas física e quimicamente, através de técnicas como DTA, XRPD,

microscopia eletrônica de varredura, espectroscopia de energia dispersiva por raios-X, espectroscopia no infravermelho, e por ensaios de dissolução.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Cristalinidade e polimorfismo

Muitos sólidos podem ser preparados em uma forma polimórfica particular através de manipulação adequada das condições de cristalização. Essas condições incluem natureza do solvente, temperatura, taxa de arrefecimento, e outros fatores (LIEBERMAN et al., 1990a).

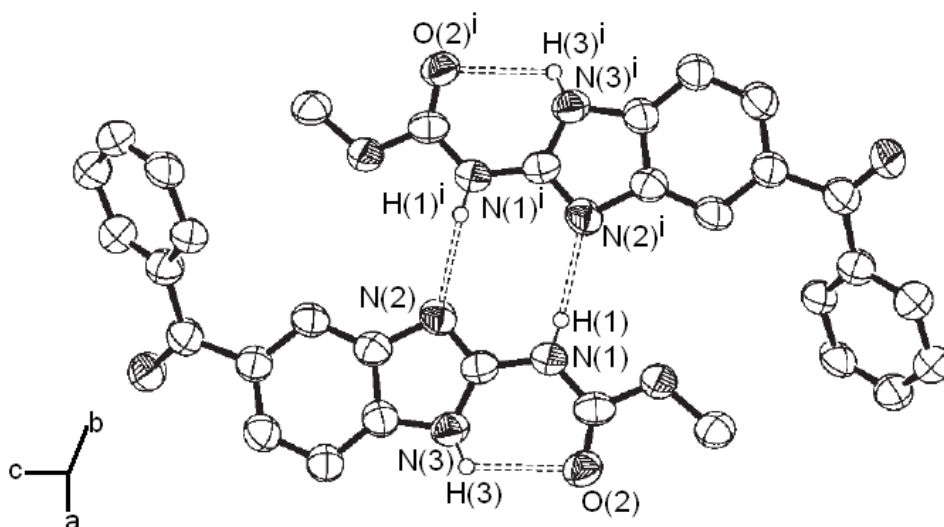
BYRN e cols. (1986) utilizaram a espectroscopia de ressonância magnética nuclear ^1H e ^{13}C , combinada com cristalografia de raios X para determinar em solução e no estado sólido as conformações de glibenclamida, e observaram que várias conformações estão presentes em solução (conformações flexíveis) mas apenas uma está presente no estado sólido. O hábito cristalino da glibenclamida é classificado como pertencendo ao sistema monoclinico.

Embora as técnicas de cristalografia sejam principalmente utilizadas para as determinações de estrutura, elas são ainda mais úteis para caracterizar e quantificar substâncias em misturas sólidas (MARTINS et al., 2011).

Segundo MARTINS e cols. (2009a), o polimorfismo em sólidos cristalinos é um assunto muito importante para as ciências farmacêuticas. Este fenômeno pode ser definido como a capacidade de um composto de existir em várias estruturas no estado sólido. Nas estruturas, as moléculas têm empacotamentos diferentes e/ou arranjos conformacionais dentro de redes cristalinas. Nos medicamentos, isto é particularmente importante porque as formas cristalinas podem ter diferentes propriedades físico-químicas, incluindo a taxa de dissolução, a solubilidade, ponto de fusão, densidade e estabilidade físico-química. Produtos formulados a partir de diferentes polimorfos também podem sofrer alterações na biodisponibilidade e vida de prateleira. Portanto, há muitos estudos nesta área. O controle da formação de polimorfos e o estabelecimento de relações entre estado sólido e propriedades e estruturas de cristal são alguns dos principais desafios em estudos de polimorfismo. Como o desempenho do fármaco pode ser influenciado por polimorfismo, o design do cristal é uma estratégia para obter uma ou mais propriedades funcionais desejadas de um ingrediente farmacêutico ativo.

De acordo com MARTINS e cols. (2009b) diversas técnicas já foram aplicadas para caracterizar formas polimórficas em amostras, sendo a espectroscopia no infravermelho um método comumente descrito na literatura. Um exemplo de aplicação desta técnica foi o estudo das formas cristalinas do Mebendazol. Neste estudo a estrutura cristalina do polimorfo C do mebendazol foi determinada pela primeira vez, resultando em uma caracterização completa de geometrias intra e inter-moleculares. No estado sólido da forma C de mebendazol, o tautômero destacado mostra um padrão de contato intermolecular com ligações de hidrogênio não-clássicas e clássicas, incluindo uma ligação de hidrogênio forte envolvendo a amida e grupos imina do carbamato e porções de benzimidazóis, respectivamente (Figura 01). Tais interações intermoleculares ligam duas moléculas inversamente relacionadas, formando dímeros que são repetidos indefinidamente ao longo do cristal.

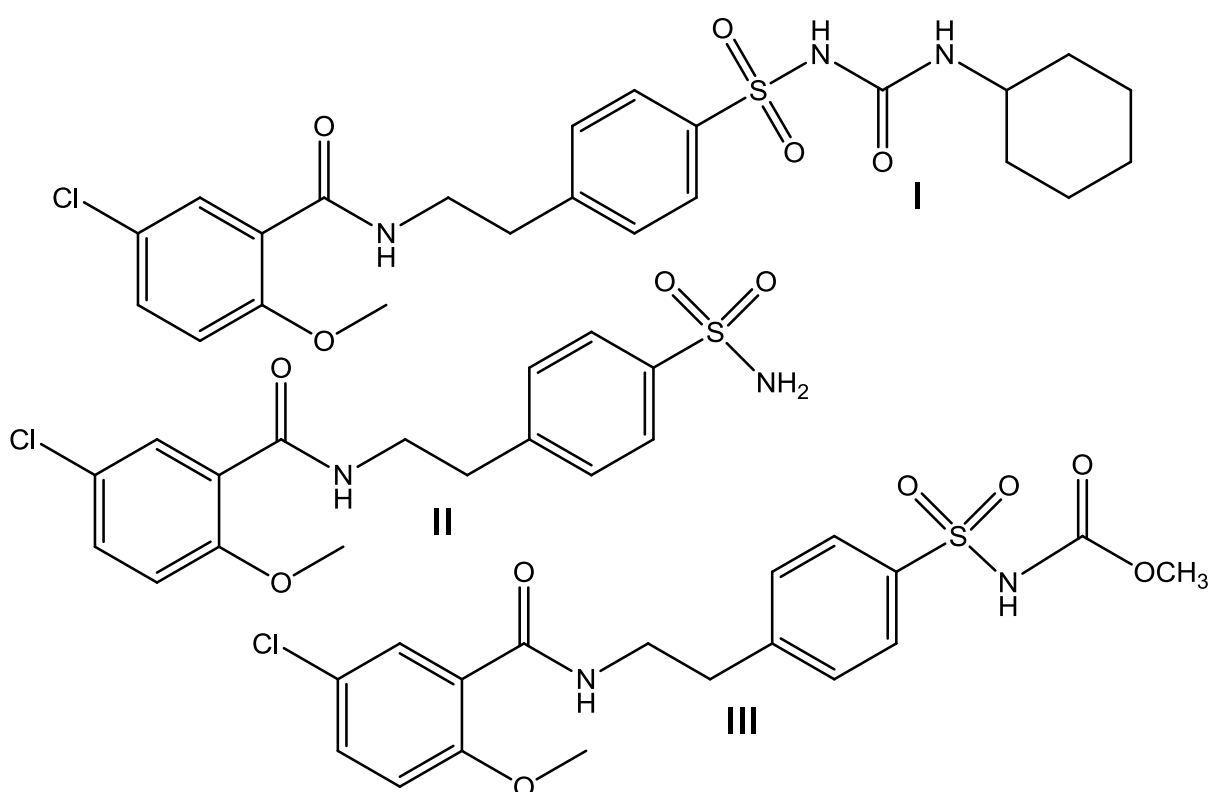
Figura 01 - Dímero de mebendazol (MARTINS, 2009b)



O dímero de mebendazol projetado no plano (123) pode ser evidenciado mostrando a forte ponte de hidrogênio intermolecular N(1)-H(1)---N(2)ⁱ que liga as moléculas de igual modo a moderada interação intramolecular N(3)-H(3)---O(2). Duplas linhas pontilhadas ilustram as pontes de hidrogênio. Os átomos O-H envolvidos nas pontes de hidrogênio são mostrados como esferas de raios arbitrários.

Segundo NERY e cols. (2008), encontram-se descritos dois polimorfos para a GB. Duas impurezas da GB (Figura 02), apresentadas pela Farmacopéia Britânica são quimicamente denominadas 4-[2-(5-cloro-2-metoxibenzamido) etil] benzenossulfonamida (II) e N-4[2-(5-cloro-2-metoxibenzamido) etil] benzenossulfonil-Nmetilcarbamato de etila (III)

Figura 02 – Glibenclamida (I), 4-[2-(5-cloro-2-metoxibenzamido) etil] benzenossulfonamida (II) e N-4[2-(5-cloro-2-metoxibenzamido) etil] benzenossulfonil-Nmetilcarbamato de etila (III).

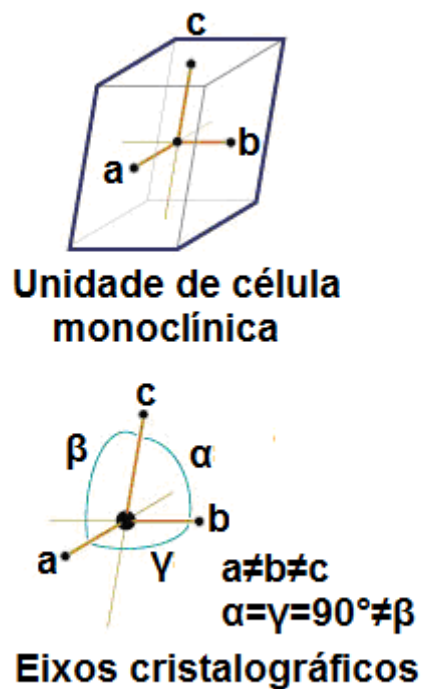


Segundo BYRN (1986), a glibenclamida está classificada como sistema monoclinico (Dados cristalinos C₂₃H₂₈ClN₃O₆S; monoclinico a = 9,414(3)Å, b = 17,591(5)Å, c = 14,410(4)Å, β = 93,42(3)°, V = 2382(1)Å³, Z = 4, pcalc = 1,38 g/cm³, F(000) = 1040, μ(Cu Kα) = 24,50, grupo espacial P21/n de ausência sistemática).

Sistema Monoclínico:

Os cristais que se formam no sistema monoclínico têm três eixos desiguais (Figura 03). Os eixos cristalográficos (a) e (c) estão inclinados um para o outro num ângulo oblíquo, e o eixo (b) é perpendicular a (a) e (c). O eixo cristalográfico (b) é chamado de eixo "orto".

Figura 03 - Representação do sistema cristalino monoclínico



Fonte: Crystallography of Gemstones

2.2 Secagem por aspersão

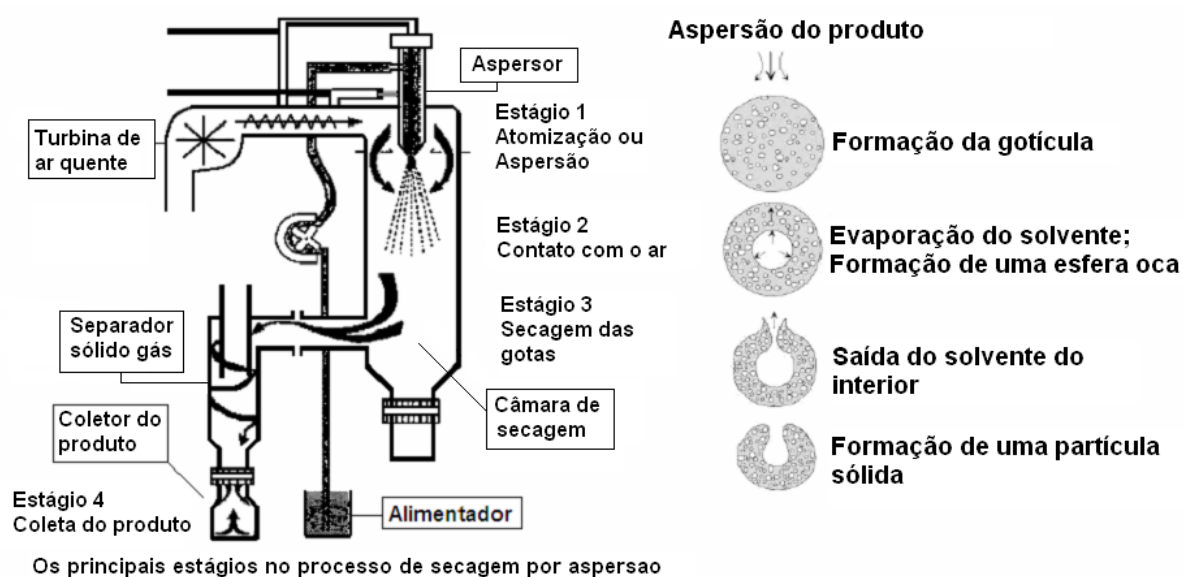
A técnica de secagem por aspersão (SA) tem sido uma técnica importante, menos dispendiosa e amplamente utilizada na indústria farmacêutica, química, entre outras (BROADHEAD, FREITAS, BILLON e ESPOSITO, 1992, 1998, 2000 e 2002). De acordo com BECK e cols. (2008) a técnica de secagem por aspersão, tem sido utilizada com sucesso na preparação de sistemas de liberação com micropartículas.

He e cols. (1999), prepararam microesferas de quitosana pelo método de secagem por aspersão. As microesferas assim preparadas tinham uma esfericidade

e uma boa morfologia de superfície lisa, mas distorcida. He ainda cita que, recentemente, uma série de artigos foram publicados descrevendo a preparação de microesferas por tal método de secagem. Por exemplo, microesferas compostas de polímeros de ácido polilático insolúveis em água (PLA) ou poli (lático co-glicólido - PLGA) foram preparadas para liberação de progesterona e teofilina. HEGAZY e cols. (2002), prepararam micropartículas de brometo de piridostigmina, utilizando uma solução ou dispersão de polímero acrílico, Eudragit RS, pela técnica de secagem por aspersão e caracterizaram as micropartículas preparadas, avaliando a modificação da velocidade de liberação. Columbano e cols. (2003) estudaram a adequação de secagem por aspersão para preparar micropartículas revestidas com superfície modificada com surfactantes alquilpoliglicosídeos (dispersões sólidas) tentando relacionar as medições de tensão dinâmica de superfície com a capacidade de uma molécula se difundir para a superfície durante a secagem por aspersão.

O princípio geral de secagem por aspersão é converter um líquido (soluções de fármacos-excipientes ou suas suspensões) a um pó num processo de um único passo (BROADHEAD, KRISTMUNDSDÓTTIR, ONEDA e ALVES, 1992, 1996, 2003 e 2004). O processo de SA compreende as estágios descritos na Figura 04.

Figura 04 - Esquema dos quatro estágios de secagem (de acordo com ALVES, 2004) e formação de partícula por secagem por aspersão (adaptação de OLIVEIRA, 2010)



Os pós secos por aspersão são aproximadamente esféricos com uma distribuição de tamanho pequena e são geralmente ocos. A natureza oca confere uma densidade aparente baixa para os pós, mas, apesar disso, a sua forma esférica significa que eles são geralmente de fluxo livre. A SA pode ter seu uso alternativo para granulação à úmido para formulações de comprimidos que não podem ser obtidos via compressão direta (HE et al., 1999). Também tem frequentemente sido usada para a produção de granulação de liberação controlada (HE e BILLON, 1999 e 2000). Um número de artigos tem sido publicado descrevendo a preparação de microesferas pelo método de SA. (HE, KRISTMUNDSDÓTTIR, COLUMBANO e ONEDA, 1999, 1996, 2003 e 2003).

Este tipo de secagem tem sido usado também como o principal meio de microencapsulação para uma ampla variedade de fármacos. A vantagem sobre outros processos de microencapsulação é a rapidez, o fato de constituir-se em um processo de uma única fase, adequado para operações em baterias ou de produção contínua e aplicável a uma grande quantidade de produtos. Substâncias sensíveis ao calor podem ser revestidas porque a exposição à temperatura elevada é muito curta, normalmente variando de 5 - 30 s. (DEASY, BROADHEAD, COLUMBANO, ONEDA e ALVES, 1984, 1992, 2003, 2003 e 2004). Drogas sensíveis à umidade também podem ser encapsuladas por utilização de sistemas de revestimento não aquosos (DEASY, BROADHEAD e HE, 1984, 1992 e 1999). A SA é um método conveniente para a produção de complexos de inclusão farmacêuticos, por exemplo, os complexos de inclusão obtidos entre vários fármacos com as ciclodextrinas. A técnica tem ainda sido usada extensivamente para melhoramento da taxa de dissolução de fármacos fracamente hidrossolúveis (BROADHEAD et al., 1992).

Resumindo, como vantagens do método de SA temos:

- controle da uniformidade e do tamanho das partículas do produto;
- processo contínuo, podendo ser alteradas condições de operação sem a necessidade de interrupção;
- rapidez e rendimento elevado;
- curta exposição à temperatura, o que a faz apropriada para produtos termossensíveis;
- as partículas resultantes apresentam forma esférica uniforme e uma rápida dissolução, devido à grande área específica

Como desvantagens podemos citar:

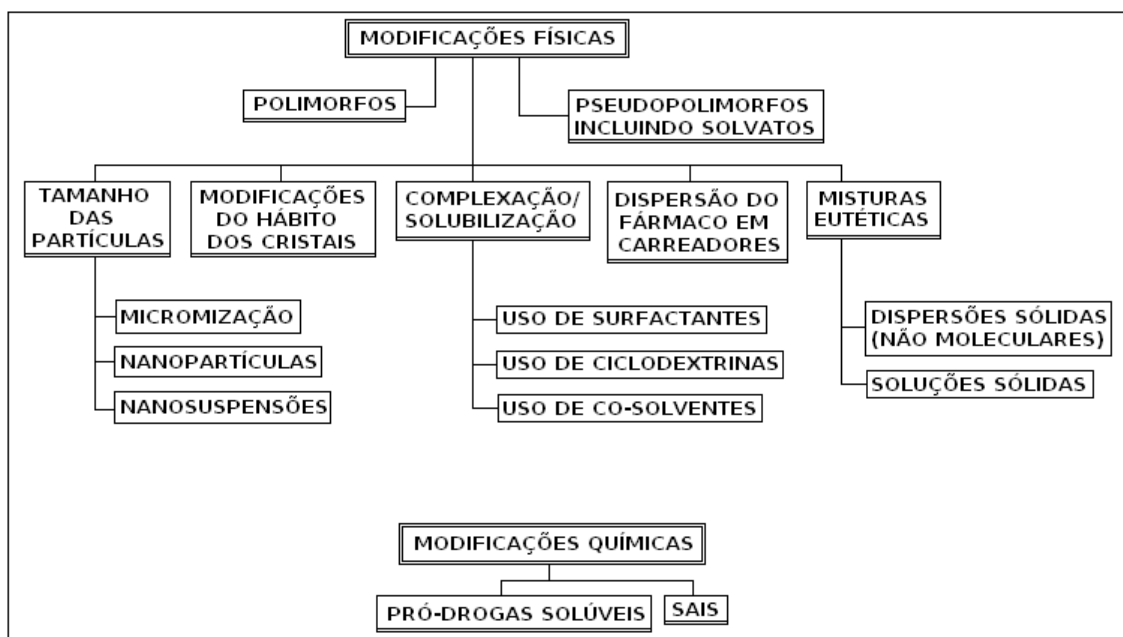
- necessidade de instalações físicas adequadas
- custo inicial elevado
- necessidade de investimento em instalações (OLIVEIRA e PETROVICK, 2010).

2.3 Dispersões sólidas (DS)

Existem várias técnicas para se melhorar a solubilidade de fármacos. Na Figura 05 são listadas algumas técnicas para melhoramento da solubilidade ou para aumentar a área de superfície disponível para dissolução.

De acordo com BIKIARIS e cols. (2005) a mais comum, e talvez a mais antiga abordagem para melhorar a biodisponibilidade de fármacos, é melhorar a sua taxa de dissolução através da formação de uma DS:

Figura 05 - Técnicas para melhoramento da solubilidade ou aumento da área de superfície disponível para dissolução (adaptado de SINGH, 2010).



De acordo com QIAN e cols. (2010) as DS foram introduzidas por SEKIGUCHI e OBI. (1961). As DS na área farmacêutica foram desenvolvidas historicamente buscando-se a melhoria da biodisponibilidade de fármacos. Entre uma variedade de DS, QIAN estudou dispersões amorfas, em que um complexo fármaco-polímero amorfo é gerado por métodos tais como secagem por aspersão, fusão a quente, ou extrusão, e tornou-se uma das mais promissoras e viáveis abordagens na formulação de fármacos amorfos.

O termo "dispersão sólida" foi definido por CHIOU e RIEGELMANN (1971) como a dispersão de uma ou mais substâncias ativas num carreador sólido, pelo método da fusão, pelo método do solvente ou pela conjugação de ambos. Fora desta definição ficam as misturas mecânicas sólidas. O termo refere-se à dispersão de um ou mais ingredientes farmacêuticos ativos em um veículo inerte ou matriz, no estado sólido. O termo dispersão sólida pode ser definido também como um grupo de produtos sólidos constituídos por pelo menos dois componentes diferentes, geralmente uma matriz hidrófila e uma droga hidrofóbica. A matriz pode ser cristalina ou amorfa (SETHIA, DHIRENDRA e SINGH, 2003, 2009 e 2010a).

A taxa e extensão de dissolução do fármaco de todas as formas farmacêuticas sólidas determinam a taxa e extensão da absorção do fármaco. No caso de um fármaco pouco solúvel em água, a dissolução é o passo limitante no processo de absorção desse fármaco. Fármacos pouco solúveis têm se mostrado imprevisíveis e pouco absorvidos, em comparação com fármacos de maior solubilidade (VEIGA et al., 1996).

Um dos grandes interesses em dispersões sólidas é a facilitação da dissolução e, frequentemente, da biodisponibilidade de fármacos fracamente solúveis, quando combinadas com "carreadores" bastante solúveis, tais como uréia e polietilenoglicol. Esse aumento na velocidade de dissolução é atingido por uma combinação de efeitos, o mais significativo dos quais é a redução do tamanho da partícula em uma extensão que não pode ser facilmente atingida por métodos convencionais de moagem (SINKO, 2008). Outros fatores que contribuem para o aumento da dissolução são: aumento da molhabilidade do material e diminuição da agregação e aglomeração e um provável aumento da solubilidade intrínseca (SINKO, 2008).

O método de dispersão sólida é assim um dos métodos eficazes para atingir uma terapêutica ideal, especialmente para fármacos com baixa solubilidade em água, incorporando-os em uma matriz de polímero solúvel em água (KUMAR e MISHRA, 2006).

Quanto aos tipos de carreadores utilizados nas DSSs, o critério de seleção é que ele deve aumentar a taxa de dissolução do fármaco, e ao mesmo tempo deve ser farmacologicamente inativo e não tóxico. Carreadores hidrossolúveis têm sido utilizados para a preparação de uma variedade de dispersões sólidas a partir de polímeros tais como polietilenoglicóis (PEG) e polivinilpirrolidona (PVP) e também a partir de moléculas de baixo peso molecular, tais como manitol, uréia, e ácido cítrico. Ultimamente moléculas carreadoras pequenas, por exemplo, ácidos orgânicos e açúcares, têm encontrado menos aceitação quer devido às suas propriedades inerentes que os tornam menos adequados para utilização por qualquer dos métodos convencionais ou porque uma melhor dissolução é obtida a partir de carreadores poliméricos que são também mais fáceis de manusear. Vários graus de PEG e PVP surgiram como os carreadores mais amplamente utilizados, isoladamente ou em combinação com um agente tensoativo.

As dispersões sólidas são comumente divididas em gerações, classificação que se baseia nas propriedades das matrizes comumente empregadas na sua preparação. São geralmente divididas em 3 gerações:

As de 1ª geração são preparadas utilizando-se matrizes cristalinas, como por exemplo, a uréia e alguns açúcares. Estas dispersões apresentam como desvantagens o fato de formarem dispersões sólidas cristalinas insolúveis, que eram termodinamicamente mais estáveis e não liberavam o fármaco tão rapidamente como as amorfas (ALMEIDA, 2009).

As dispersões de 2ª geração continham matrizes amorfas em vez de cristalinas, em que os fármacos estão molecularmente dispersos. Estas matrizes amorfas estão divididas em:

- polímeros sintéticos - polivinilpirrolidona, polietilenoglicóis e polimetacrilatos
- polímeros sintéticos baseados em produtos naturais derivados da celulose - hidroxipropilmetilcelulose, etilcelulose e hidroxipropilcelulose
- derivados do amido – ciclodextrinas

Nas dispersões sólidas de 2ª geração o fármaco está no seu estado saturado, devido à dissolução forçada na matriz. Estes sistemas permitem reduzir o tamanho de partícula a um nível quase molecular, solubilizar ou co-dissolver o fármaco, melhorar a sua molhabilidade e dispersibilidade, e produzir formas amorfas do fármaco e da matriz. Geralmente são produzidas utilizando um solvente orgânico para solubilizar o fármaco e os carreadores. Uma das principais vantagens do método de evaporação de solvente orgânico é que a degradação térmica pode ser evitada devido à temperatura relativamente baixa empregada (ALMEIDA, 2009).

Na 3ª geração de dispersões sólidas a matriz possui atividade superficial ou propriedades auto-emulsificantes. Estas contêm uma matriz tensoativa, ou uma mistura de polímeros amorfos e tensoativos como carreadores. O objetivo é o melhoramento da biodisponibilidade e da estabilidade da dispersão sólida, impedindo a recristalização do fármaco (DROOGE e ALMEIDA, 2006 e 2009).

O desenvolvimento de dispersões sólidas como um método viável para aumentar a biodisponibilidade de fármacos fracamente hidrossolúveis superou as limitações das abordagens anteriores, tais como a formação de sal, solubilização, co-solvência, e redução do tamanho de partículas.

Alguns autores propõem uma classificação das dispersões sólidas baseada nas propriedades tanto da matriz quanto do fármaco (Tabela 03). Assim, como os fármacos nas dispersões sólidas podem apresentar-se como partículas cristalinas, partículas amorfas ou dispersos moleculares, com base no seu arranjo molecular, seis tipos diferentes de dispersões podem ser distinguidas.

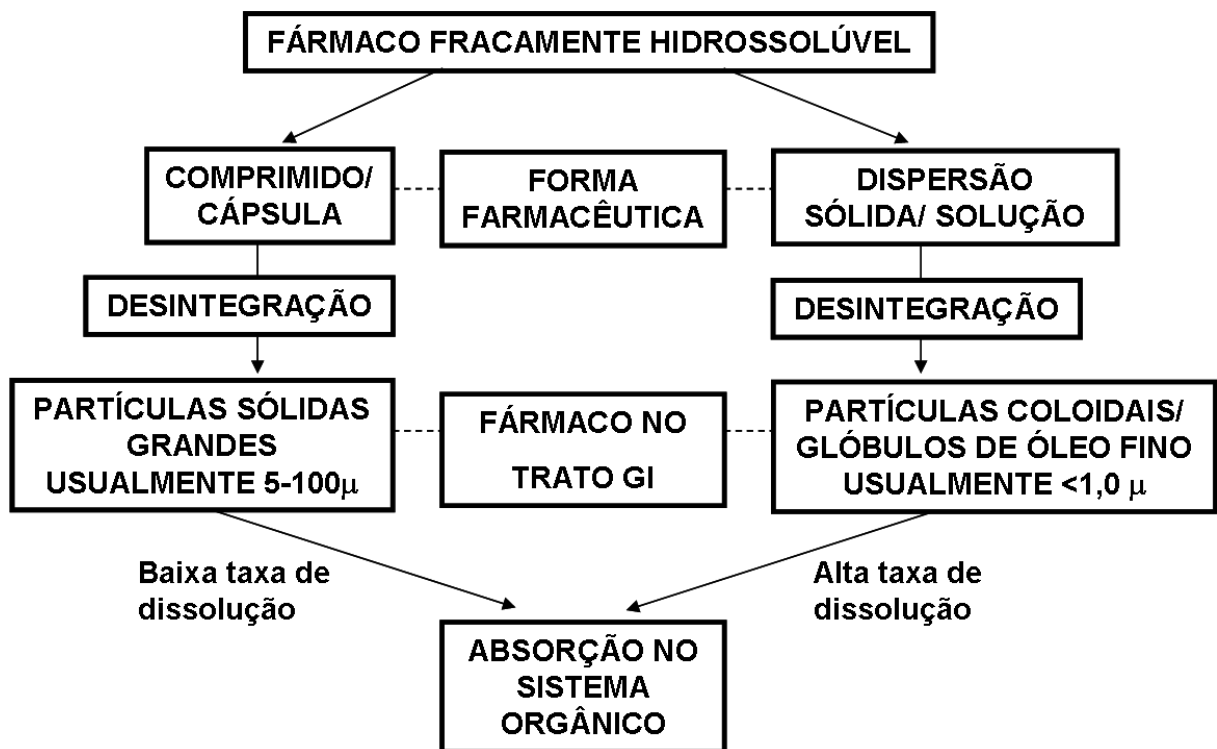
Tabela 03 - Diferentes tipos de dispersões sólidas (SINGH, 2010)

TIPO DE DISPERSÃO SÓLIDA		MATRIZ	APRESENTAÇÃO DO FÁRMACO	NÚMERO DE FASES
I	Eutéticas	Cristalina	Partículas cristalinas	2
II	Precipitações amorfas em matriz cristalina	Cristalina	Aglomerado amorfo	2
III	Soluções sólidas			
	Soluções sólidas contínuas	Cristalina	Molecularmente disperso	2
	Soluções sólidas descontínuas	Cristalina	Molecularmente disperso	2
	Soluções sólidas substituintes	Cristalina	Molecularmente disperso	1 ou 2
	Soluções sólidas intersticiais	Cristalina	Molecularmente disperso	2
IV	Suspensões vítreas	Amorfa	Partículas cristalinas	2
V	Suspensões vítreas	Amorfa	Aglomerado amorfo	2
VI	Soluções vítreas	Amorfa	Molecularmente disperso	1

Quando a dispersão sólida é exposta a meios aquosos, o carreador dissolve-se e libera o fármaco como partículas coloidais muito finas. Devido à área de superfície das partículas ser muito maior, a taxa de dissolução e a biodisponibilidade de fármacos fracamente hidrossolúveis é potencialmente aumentada. Além disso, em dispersões sólidas, uma porção do fármaco se dissolve imediatamente para saturar o fluido do trato gastrointestinal, e o fármaco em excesso precipita como finas partículas coloidais ou glóbulos oleosos de tamanho na escala submicro.

A vantagem da dispersão sólida, em comparação com cápsulas convencionais e formulações de comprimidos, é mostrada esquematicamente na Figura 06.

Figura 06 - Uma representação esquemática do aumento da biodisponibilidade de um fármaco pouco hidrossolúvel por dispersão sólida em comparação com comprimido convencional ou cápsula. (SERAJUDDIN, 1999)



Algumas outras vantagens de dispersões sólidas incluem:

- Rápidas taxas de dissolução que resultam num aumento da biodisponibilidade do fármaco, e uma diminuição no metabolismo pré-sistêmico.

- Transformação do fármaco para uma forma sólida.
- Proteção de certos fármacos (por exemplo, glicosídeos cardíacos) por PEGs (carreador) contra a decomposição pela saliva para permitir a absorção bucal.

Como desvantagens das dispersões sólidas podemos citar que diversos sistemas têm mostrado mudanças na cristalinidade e uma diminuição na taxa de dissolução com o tempo de armazenamento ou com estresse mecânico. Além disso, a umidade e a temperatura têm maior efeito de deterioração nas dispersões sólidas do que em misturas físicas convencionais. Ainda, algumas dispersões sólidas podem não se prestar para a fácil manipulação devido à sua viscosidade.

Dadas as várias vantagens apresentadas pelas dispersões sólidas, tais como a simplicidade da formulação, aumento da solubilidade e taxa de liberação, e biodisponibilidade melhorada, porque são produtos pouco disponíveis no mercado? Método de preparação, reprodutibilidade, transposição de escalas, e estabilidade são obstáculos primários, como se tem ainda uma pobre compreensão das propriedades básicas de dispersões sólidas, da estrutura de estado sólido, o mecanismo de dissolução, e correlação *in vitro/in vivo*. As dispersões sólidas para fármacos fracamente hidrossolúveis crescerão devido ao avanço recente na tecnologia com respeito aos métodos de preparação, disponibilidade de carreadores tensio-ativos, transposição de escala, e métodos mais recentes para melhor previsibilidade da estrutura de estado sólido (SETHIA, DHIRENDRA e SINGH, 2003, 2009 e 2010).

2.4 Métodos de caracterização de dispersões sólidas

Muitos métodos podem dar informações sobre a natureza física e química dos sistemas de dispersão sólida, mas na maioria dos casos, a combinação de vários métodos é necessária se uma caracterização mais completa do sistema disperso for desejada. Geralmente, a informação dos diversos métodos de caracterização possui natureza complementar, podendo-se dizer que nenhuma técnica, isoladamente pode

ser considerada capaz de caracterizar uma dispersão sólida. Pode-se citar como os métodos de caracterização mais utilizados:

- ❖ Métodos termoanalíticos:
 - ❖ Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)
 - ❖ Análise Térmica Diferencial (DTA)
 - ❖ Análise Termogravimétrica (TGA)
 - ❖ Termomicroscopia
- ❖ Método de difração de raios X de pó
- ❖ Métodos espectroscópicos
 - ❖ Espectroscopia no infravermelho
- ❖ Métodos de dissolução
- ❖ Microscopia eletrônica e óptica

Os métodos mais utilizados e que agregam maior informação de caracterização estrutural para as dispersões sólidas serão detalhados a seguir.

2.4.1 Espectroscopia no infravermelho

De acordo com NERY e cols. (2008), o fármaco pode sofrer alterações da forma cristalina durante processos como, por exemplo, secagem do granulado, moagem ou compactação. A mudança da forma cristalina pode acarretar, por exemplo, alterações na temperatura de fusão, solubilidade, estabilidade física ou química. A espectroscopia no infravermelho (IV) é uma das técnicas que pode avaliar, por exemplo, as pontes de hidrogênio fármaco-carreador. WOJNAROWSKA e cols. (2010) caracterizaram GB amorfa em detalhes, através de espectroscopia no IV. Esta técnica detecta mudanças estruturais ocorridas na amostra, e neste estudo os autores analisaram as características da GB cristalina no IV em relação a GB referência, e chegaram a conclusão de que as matérias-primas de glibenclâmida disponíveis no mercado local brasileiro não apresentaram polimorfismo, apesar de relatos da presença de polimorfos na literatura.

A espectroscopia de infravermelho tem sido muito utilizada para identificação de produtos e de suas interações químicas entre o fármaco e o carreador, que muitas vezes conduz a alterações identificáveis no perfil infravermelho, por exemplo, nas dispersões sólidas onde as alterações estruturais e falta de uma estrutura cristalina pode conduzir a mudanças na ligação entre os grupos funcionais que podem ser detectados por esta técnica. Uma vez que nem todos os picos no espectro de IV são sensíveis às alterações cristalinas, é possível diferenciar entre aqueles que são sensíveis a alterações na cristalinidade e aqueles que não são (LEUNER e DRESSMAN, 2000). Com relação a carbamazepina (CBZ), as duas bandas em 3466 e 3161 cm^{-1} correspondente às vibrações de estiramento simétrico e assimétrico N-H de grupos amida primária da CBZ, vistas na mistura física, são substituídas por uma banda com maior largura, indicando o possível envolvimento do grupo -NH₂ em ligações tipo pontes de hidrogênio com a carbonila do carreador, PVP K30 (SETHIA, 2004).

A espectroscopia no infravermelho revela alterações cristalográficas de moléculas de fármacos e polímeros, tais como interações de pontes de hidrogênio que são indicativos de formação de complexo fármaco-carreador (KALYANWAT e SUSHMA, 2010).

Uma vez que esta técnica é sensível a alterações em ambientes químicos locais, é bem adequada para estudar as interações específicas em misturas binárias. A presença de alterações em ambientes químicos locais é geralmente indicativo de miscibilidade entre o fármaco e as moléculas de polímero (RUMONDOR, 2009 a, b).

Várias formas polimórficas de Zanoterone foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier. Zanoterone existe em várias formas cristalinas com únicas propriedades físicas e espectroscópicas. Estas formas pareceram ter espectros de infravermelho únicos e padrões de difração de raios-X, útil na identificação de cada fase sólida. O infravermelho foi decisivo na determinação da pureza polimórfica da forma III, quando contaminada com a forma IV (ROCCO et al., 1995).

2.4.2 Difração de raios X de pó

Para produzir raios-X para difração, é necessário aplicar uma diferença de potencial da ordem de 35 kV entre um cátodo e um alvo metálico que funcionam como ânodo, mantidos em vácuo. Quando o filamento de Tungstênio do cátodo é aquecido, liberam-se elétrons, por efeito termoiônico, que são acelerados através do vácuo pela diferença de potencial entre o cátodo e o ânodo, ganhando, assim, energia cinética. Quando os elétrons se chocam com o alvo metálico (por exemplo, de Molibdênio), liberam-se raios-X. Contudo, a maior parte da energia cinética (cerca de 98 por cento) é convertida em calor, pelo que o alvo metálico tem de ser resfriado externamente (CALLISTER, 2008).

Os raios X são uma forma de radiação eletromagnética que possui elevada energia e curto comprimento de onda – comprimentos de onda da ordem de magnitude dos espaçamentos atômicos nos sólidos. Quando um feixe de raios X incide sobre um material sólido, uma fração deste feixe se dispersa, ou se espalha, em todas as direções pelos elétrons associados a cada átomo ou íon que se encontra na trajetória do feixe.

Considerando-se dois ou mais planos de uma estrutura cristalina, as condições para que ocorra a difração de raios X, vão depender da diferença de caminho percorrida pelos raios X e o comprimento de onda da radiação incidente (Figura 07). Esta condição é expressa pela lei de Bragg, ou seja,

$$n \lambda = 2 d \sin \theta, \quad (1)$$

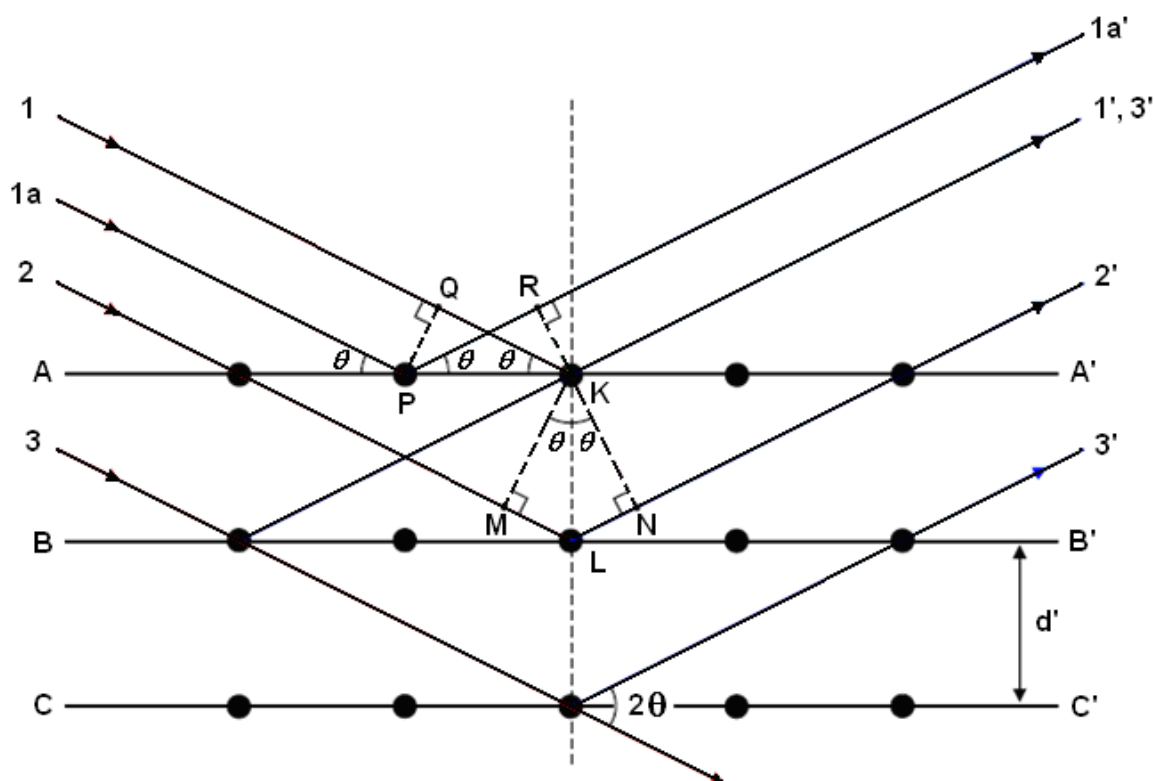
onde λ corresponde ao comprimento de onda da radiação incidente,

“n” a um número inteiro (ordem de difração),

“d” à distância interplanar para o conjunto de planos “h k l” (índice de Miller) da estrutura cristalina e

θ é o ângulo de incidência dos raios X medido entre o feixe incidente e os planos cristalinos (CALLISTER, 2008).

Figura 07 - Difração de raios X por planos de átomos (A-A' e B-B') adaptado de Callister, 2008.



O método de difração de raios X de pó (DRX) tem sido amplamente utilizado para a identificação e análise quantitativa de fases sólidas. A análise quantitativa de fase por DRX é baseada na suposição de que a intensidade de difração é proporcional à quantidade de fase sólida na amostra. Houve alguns relatórios de análise quantitativa de fase, usando uma substância padrão interno ou externo, e o método de referência da razão de intensidade é amplamente utilizado para a DRX quantitativa. No campo das Ciências Farmacêuticas, DRX tem sido amplamente utilizada para análise quantitativa de fase, análise do grau de cristalinidade (conteúdo amorfo), e determinações de composições polimórficas (SHEIKHZADEH, SINGH e TAKEHIRA, 2007, 2010 e 2010).

Estudos recentes avaliaram as micropartículas de dispersões sólidas por duas técnicas em conjunto: DRX e espectroscopia por energia dispersiva de raios-X (EDS – sigla em inglês). TRAN e cols. (2011) estudaram grânulos de dispersões sólidas contendo losartana potássica como fármaco modelo mais poloxamer 188 como carreador. As dispersões sólidas foram obtidas por fusão do fármaco mais carreador,

sobre a superfície de um adsorvente (Aerosil[®] 300). A análise por difração de raios X avaliou a amorficidade das dispersões sólidas bem como a composição elementar através de EDS.

2.4.3 Análise térmica

As principais propriedades de compostos e de sistemas de matrizes relevantes podem ser estudadas a partir dos diagramas de fases termodinâmicas (sólido-sólido, sólido-líquido, líquido-líquido e sólido-gás), sob a influência da temperatura e pressão. Métodos de análise térmica, em que uma propriedade física é medida como uma função da temperatura ou como uma função do tempo, enquanto a substância é submetida a um programa de temperatura, são os métodos de escolha para o estudo das propriedades de matérias primas e ingredientes farmacêuticos ativos. A necessidade de medir uma gama de parâmetros físicos levou ao desenvolvimento de inúmeras técnicas.

A análise térmica diferencial (DTA) é a técnica pela qual a diferença de temperatura (ΔT) entre a substância e o material de referência (termicamente estável) é medida em função da temperatura da referência (forno), enquanto a substância e o material de referência são submetidos a uma programação controlada de temperatura (GIRON e STORPIRTIS, 1998 e 2009).

RODANTE e cols. (2002), citam que a análise térmica é um método de rotina para a análise de fármacos e substâncias de interesse farmacológico. Durante a síntese de fármacos comerciais o componente ativo é misturado com outros compostos (os excipientes). Os últimos, algumas vezes, causam variações nas propriedades físico-químicas do componente ativo.

NERY e cols. (2008), estudaram 4 lotes de glibenclamida (GB) como fármaco modelo Classe II, onde uma das técnicas de avaliação utilizadas foi a calorimetria exploratória diferencial (DSC). A técnica foi utilizada para caracterização das propriedades térmicas da matéria-prima GB no que se refere à determinação do ponto de fusão, transição vítrea, calor específico, avaliação da presença ou não de polimorfos. Neste estudo, não foram observados eventos indicativos da presença de

polimorfos nas matérias-primas analisadas. TRAN e cols. (2011) também avaliaram dispersões sólidas por DSC relativamente ao seu grau de cristalinidade, e ainda se houve interações entre o fármaco modelo (losartan potássico), carreador e adsorvente e observou que na curva de DSC do fármaco puro, o pico característico foi mantido, enquanto que na curva de DSC das misturas binárias e ternárias houve o desaparecimento quase que total do pico de fusão do fármaco. O autor chega à conclusão através dos dados de análise térmica que Losartan existia no estado parcialmente cristalino na mistura física, mas que sofreu alteração para uma forma amorfa na dispersão sólida.

2.4.4 Dissolução

Para ser absorvido através da membrana gastrointestinal, um fármaco deve passar primeiro para o estado de solução. Fármacos com fraca solubilidade são absorvidos com dificuldade, e com tais compostos a taxa de dissolução em fluidos gastrointestinais é geralmente o passo de controle da taxa de absorção (LIEBERMAN et al., 1990b).

De acordo com SINKO (2008), a dissolução refere-se ao processo pelo qual uma fase sólida (por exemplo, comprimido ou pó) passa à fase de solução, geralmente em água. Na essência, é quando o fármaco “dissolve” em partículas sólidas individuais e se mistura molécula por molécula com o líquido e parece ser parte do líquido. Logo, a dissolução é um processo no qual as moléculas de fármacos são liberadas da fase sólida e entram na fase de solução.

De acordo com ALLEN Jr e cols. (2007), o objetivo do teste de dissolução *in vitro* é fornecer, tão próximo quanto possível, a previsão da biodisponibilidade do produto. O sistema de classificação biofarmacêutico relaciona a solubilidade de um fármaco (alta ou baixa) e sua permeabilidade intestinal (alta ou baixa), como uma possível base para prever a probabilidade de obtenção de uma correlação *in vitro-in vivo* (IVIV) bem sucedida.

A biodisponibilidade oral de fármacos fracamente hidrossolúveis é controlada pela taxa de dissolução na chamada "Classe II" de fármacos do sistema de

classificação biofarmacêutica. Esta biodisponibilidade pode ser aumentada através de várias abordagens que visam aumentar a solubilidade e/ou taxa de dissolução. A taxa de dissolução é expressa pela equação combinada de Noyes-Whitney e Nernst:

$$dC / dT = AD (C_s - C) / hV \quad (2)$$

onde dC / dt é a velocidade de dissolução, A é a área da superfície apresentada pelo fármaco para dissolução, h é a espessura da camada de difusão, D é o coeficiente de difusão do fármaco nesta camada, C_s é a solubilidade de saturação do fármaco no meio de dissolução, C é a concentração do fármaco no meio de dissolução no tempo t , e V é o volume do meio de dissolução.

Claramente, a taxa de dissolução é aumentada através do aumento da área de superfície disponível para a dissolução, diminuindo a espessura da camada de difusão, mantendo condições sink para dissolução, e melhorando a solubilidade aparente do fármaco. A espessura da camada de difusão é função da hidrodinâmica do sistema e é difícil de controlar, e uma vez que o coeficiente de difusão não pode ser feito variar, exceto talvez por ligeiras mudanças na viscosidade do meio de dissolução, apenas a solubilidade e a área de superfície do fármaco são de importância prática para o formulador (SETHIA e SQUILLANTE, 2003).

O teste de dissolução é um ensaio *in vitro* que possibilita determinar a quantidade de substância ativa dissolvida no meio de dissolução quando o produto é submetido à ação de aparelhagem específica, sob condições experimentais descritas. O resultado é expresso em porcentagem da quantidade declarada no rótulo que é dissolvida. O teste se destina a demonstrar se o produto atende às exigências constantes na monografia do medicamento em comprimidos; cápsulas e outros casos em que o teste seja requerido (BRASIL, 2010).

Os métodos mais usados para avaliar a dissolução apareceram na 13ª edição da Farmacopéia Americana (United States Pharmacopea, USP), no início de 1970 e ainda são os métodos utilizados até a presente data. São conhecidos como os métodos de cestos (método I) e de pás (método II) da USP e são referidos como métodos de sistema fechado porque usam um volume fixo de meio de dissolução. Os métodos são bastante simples, robustos e facilmente padronizados. As descrições das especificações dos equipamentos estão detalhadas na versão atual

da USP. Estes métodos são de escolha para testar a dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (SINKO, 2008). Muitos fatores influenciam potencialmente os resultados de um ensaio de dissolução. Os principais estão descritos na Tabela 04.

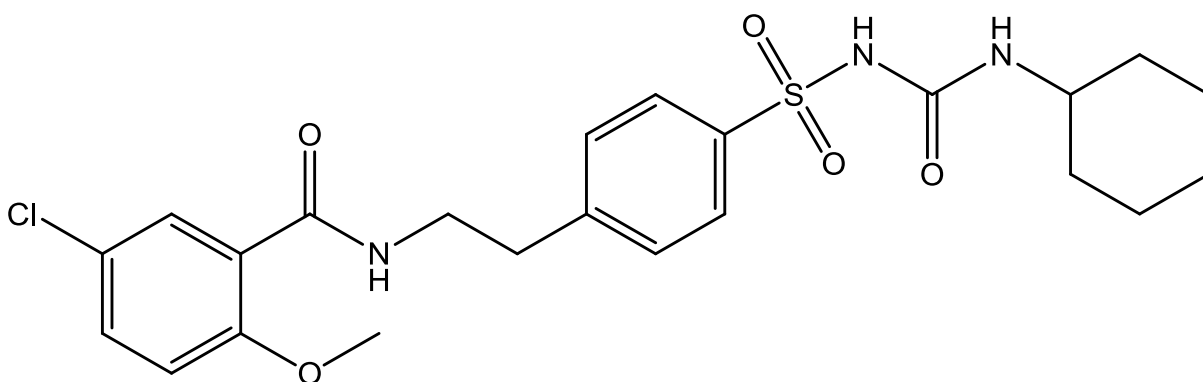
Tabela 04 - Fatores que podem influenciar e modificar os resultados de um ensaio de dissolução (adaptado de AULTON, 2005).

Termo na equação de Noyes-Whitney	Afetado por
Área superficial de sólido não dissolvido	Tamanho das partículas sólidas
	Dispersibilidade do pó sólido no meio de dissolução
	Porosidade das partículas sólidas
Solubilidade do sólido no meio	Temperatura
	Natureza do meio de dissolução
	Estrutura molecular do soluto
	Forma cristalina do sólido
	Presença de outros compostos
Concentração do soluto na solução em um tempo t	Volume do meio de dissolução
	Qualquer processo que remova o sólido dissolvido do meio de dissolução
Constante de velocidade de dissolução	Espessura da camada limítrofe
	Coeficiente de difusão do soluto

2.5 Glibenclamida como fármaco Classe II

A glibenclamida (Figura 08), é um hipoglicemiante oral utilizado no tratamento do diabetes melito tipo II (PANAGOPOULOU-KAPLANI e MALAMATARIS, 2000). Estruturalmente é uma sulfoniluréia de nome químico 5-Cloro-N-[2-[4-[[[(cicloexilamino)carbonil]amino] sulfonil]fenil]etil]-2-metoxibenzamida. A glibenclamida é descrita como pó cristalino, branco ou quase branco, inodoro ou quase inodoro, com fórmula molecular $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, e peso molecular de 494,00 g/mol (FAMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Figura 08 - Estrutura da glibenclamida



É absorvida por via oral, e o pico sérico de concentração ocorre em 4-5 horas após a ingestão. Mais de 97% do fármaco se liga às albuminas plasmáticas (RANG et al., 2004). É metabolizada pelo fígado a produtos geralmente inativos, 50% dos metabólitos são excretados na bile e 50% na urina. Seu efeito persiste durante 24 horas, podendo ser administrada em dose única diária. As sulfoniluréias ligam-se a um receptor de sulfoniluréia de alta afinidade, que está associado a um canal de potássio sensível ao ATP de tipo retificador interno nas células β do pâncreas. A ligação de uma sulfoniluréia inibe o efluxo de íons de potássio através do canal, com consequente despolarização. Por sua vez, a despolarização abre um canal de cálcio regulado por voltagem, resultando no influxo de cálcio e na liberação de insulina pré-formada (GOODMAN & GILMAN, KATZUNG e SARKHAIL, 2003, 2005 e 2007).

As Figuras 09 e 10 mostram as importações da glibenclamida entre os anos de 2001 e 2011 no Brasil.

Figura 09 – Importação geral da glibenclamida entre os anos de 2001 e 2010 em milhões de dólares

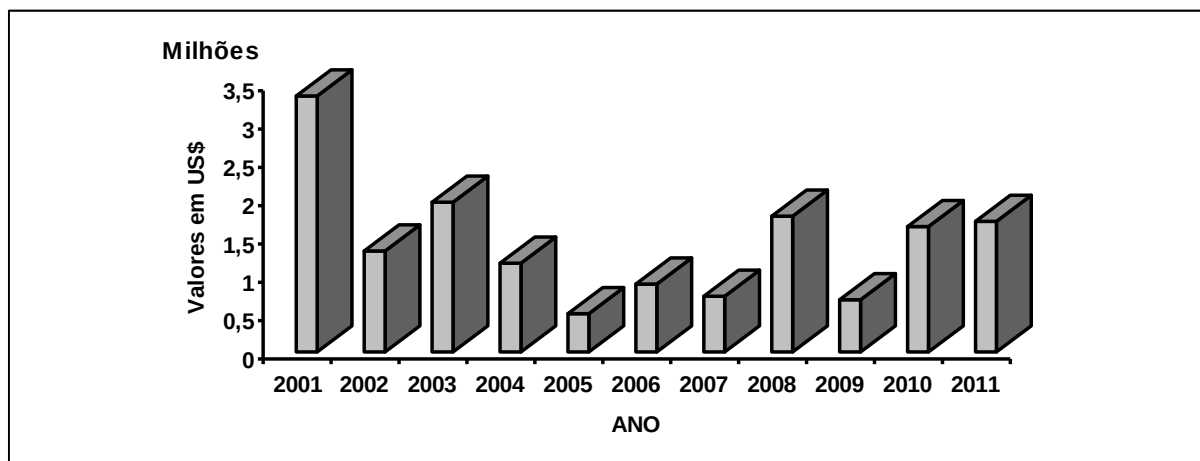
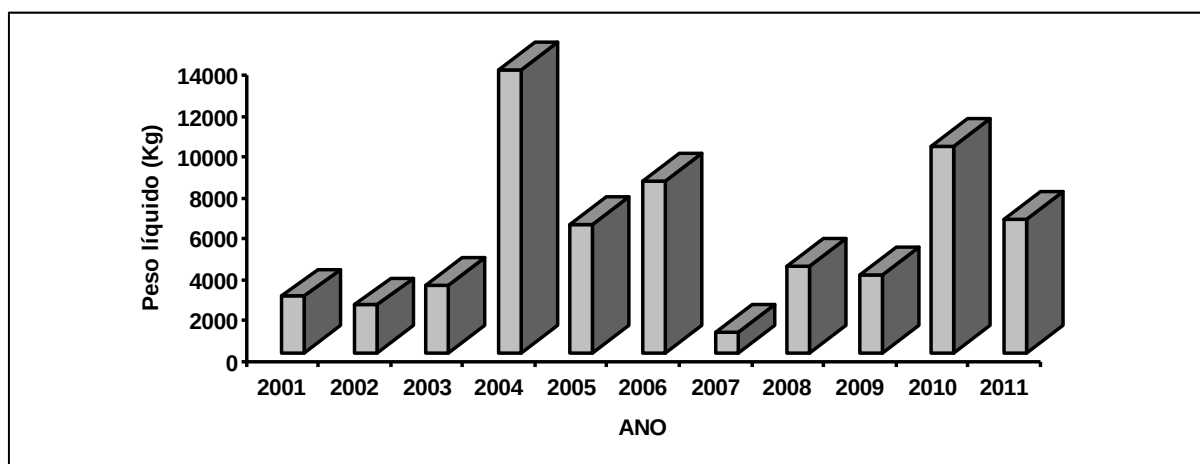


Figura 10 – Importação geral da glibenclamida entre os anos de 2001 e 2011 em quilos.



A glibenclamida é um fármaco efetivo no tratamento da diabetes melito tipo II e é o único fármaco da classe que está presente na lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2011). Entretanto, um dos principais problemas relacionados à terapia hipoglicemiante com a glibenclamida reside na natureza do fármaco com relação à sua solubilidade. No sistema de classificação biofarmacêutico (AMIDON et al., 1995) a glibenclamida é classificada como Fármaco de classe II, ou seja, de baixa solubilidade e alta permeabilidade. No sistema de

classificação biofarmacêutico proposto por Amidon (AMIDON et al., 1995), fármacos de classe II têm como etapa limitante de sua biodisponibilidade a sua dissolução nos fluidos biológicos. Assim, nem sempre é possível estabelecer-se de forma direta uma correlação entre a sua dissolução *in vitro* e a sua biodisponibilidade *in vivo*. A terapia com glibenclamida é marcada por biodisponibilidade errática, e correlações *in vitro/in vivo* são difíceis de serem estabelecidas (CHALK et al., 1986). Geralmente a biodisponibilidade da glibenclamida é altamente dependente de sua formulação, como já demonstrado anteriormente (NEUGEBAUER et al., 1985).

De acordo com SINGH e cols. (2010) várias estratégias de formulação são relatadas na literatura incluindo a utilização de tensoativos, ciclodextrinas, nanopartículas, dispersões sólidas, micronização, lípídeos, e potencializadores de permeação para melhorar a solubilidade. SINGH e cols. (2010) utilizaram formulações à base de lípídeo para melhorar a biodisponibilidade oral de fármacos fracamente hidrossolúveis. Os resultados deste estudo indicam que o sistema auto-nanoemulsificado-GB para liberação do fármaco, tem um potencial para melhorar a absorção do fármaco sem a interação ou a incompatibilidade entre os adjuvantes.

DASTMALCHI e cols. (2005) utilizaram dispersões sólidas com glibenclamida preparadas pela técnica de deposição de solvente usando celulose microcristalina como carreador em diferentes proporções e as suas taxas de dissolução foram comparadas com aquelas do fármaco puro e das misturas físicas com o carreador. A técnica de deposição de solvente demonstrou ser uma ferramenta eficaz de aumento da solubilidade, provavelmente devido à maior molhabilidade e tamanho de partícula reduzido do fármaco, que por sua vez aumentou as concentrações séricas e seus efeitos hipoglicemiantes.

BARTSCH e GRIESSER (2004) desenvolveram dispersões sólidas da GB e polietileno glicol 4000 (macrogol 4000) preparados pelo método de fusão, a fim de aumentar a solubilidade deste composto. O diagrama de fase de temperatura/composição dos componentes foram analisados por microscopia de fase quente e calorimetria exploratória diferencial, além de estudos de difração de raios X de pó. A GB estava presente principalmente em um estado não-cristalino após a fusão e solidificação de 10% de mistura (w / w), o que resultou em uma solubilidade aumentada em relação às misturas físicas. A taxa de solubilidade e dissolução do fármaco aumentou claramente com a taxa de diminuição da

droga/polímero e as dispersões sofreram reversão para o estado cristalino. Este mecanismo de cristalização pode ser responsável por uma deterioração das propriedades de liberação e biodisponibilidade de sólidos da dispersão medicamentosa baseados com o aumento do tempo de armazenamento.

CIRRI e cols. (2004) utilizaram ciclodextrinas naturais cristalinas (α -, β - e γ -) e derivados amorfos (β -hidroxipropil e metil- β - ciclodextrinas) como carreadores para a obtenção, por meio de uma técnica de co-moagem, de uma forma amorfa de GB com propriedades de dissolução melhoradas. A calorimetria exploratória diferencial (DSC), difração de raios X de pó e FTIR foram utilizados para analisar modificações do fármaco no estado sólido induzidas por co-moagem. Uma amorfização progressiva do fármaco com aumento do tempo de moagem foi observada em todos os sistemas binários, mas, curiosamente, diferentes graus de sensibilidade para a ativação mecânico-química eram evidentes. Estudos de estabilidade não indicaram recristalização do fármaco nos produtos produzidos por co-moagem após 4 meses de armazenamento em recipientes fechados a 25°C ou 1 mês a 25°C e 75% de umidade relativa. Não foram observadas diferenças de estabilidade entre os produtos com ciclodextrinas naturais ou derivados.

WOJNAROWSKA e cols. (2010) utilizaram dois métodos diferentes para converter a GB na forma cristalina para a forma vítrea, fusão por quench-cooling (uma técnica de resfriamento rápido) e moagem criogênica. Para monitorar o estado sólido das amostras amorfas, foram utilizados: difração de raios X de pó, espectroscopia no infravermelho (IV), calorimetria exploratória diferencial, cromatografia líquida de ultra eficiência (UPLC), espectroscopia dielétrica de banda larga. Os resultados das separações por UPLC, juntamente com os dados de IV e RMN mostraram inequivocamente que a degradação térmica da GB fundida por quench-cooling, como sugerido na literatura, não ocorre. Uma análise semelhante realizada sobre o material obtido por moagem criogênica também não indicou qualquer decomposição química. Por outro lado, ambos os métodos confirmaram que a conversão para a forma amorfa está associada com o tautomerismo amida-imida do fármaco analisado. Além disso, foi mostrado que esta transformação ocorre independentemente da forma de amorfização.

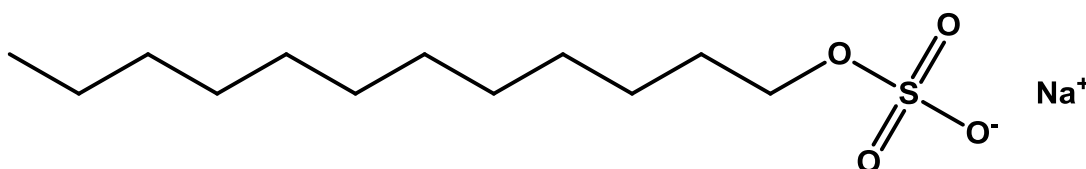
2.6 Carreadores

O número de produtos farmacêuticos baseados nos novos sistemas carreadores de fármacos tem aumentado significativamente nos últimos tempos e com tendência de crescimento para os próximos anos (DAMASCENO et al., 2011). Os adjuvantes escolhidos como no nosso estudo: o laurilsulfato de sódio, a polivinilpirrolidona (PVP K30), o dióxido de silício coloidal e os polietilenoglicóis tiveram como objetivo, melhorar a solubilidade/dissolução do ingrediente farmacêutico ativo ou atuar como adjuvante do processo de secagem.

2.6.1 Lauril sulfato de sódio (LSS)

LSS (Figura 11) é um agente surfactante aniônico utilizado numa ampla gama de formulações farmacêuticas, com propriedades de molhagem excelentes em toda a faixa de pH. É listado como produto químico Generally Regarded as Safe (GRAS) (geralmente considerados como seguros) e incluídos no Guia de Ingredientes Inativos do Food and Drug Administration (FDA) em preparações dentárias; cápsulas orais, suspensões e comprimidos, preparações para uso tópico e vaginal, em medicamentos não-parenterais licenciados no Reino Unido, e na Lista Canadense de Ingredientes não-medicinais aceitáveis (TAHA et al., 2008).

Figura 11 – Estrutura do lauril sulfato de sódio



LSS consiste em um pó ou flocos brancos ou creme a amarelo pálido, com um toque suave, é um tensoativo, tem sabor amargo e um leve odor de substâncias gordurosas.

WANG e CHOWHAN (1990) mostraram que o lauril sulfato de sódio, solúvel em água, aumentou a velocidade de dissolução do cetorolaco de trometamina ao contrário do lubrificante hidrofóbico estearato de magnésio, que mostrou um retardamento na dissolução. KIM e cols. (1994) descrevem que o lauril sulfato de sódio foi empregado para impedir microcápsulas de se ligarem à parede interna da câmara de secagem por pulverização. LEE e cols. (2001) usaram o LSS e uma dextrina hidrossolúvel como um veículo e solubilizador, respectivamente em sistemas de dispersões sólidas para formulação de forma de dosagem sólida. A título de alguns exemplos, o LSS melhorou: (1) o desempenho do transporte de tiludronato através de células Caco-2 humanas (2) o tempo de desintegração de comprimidos de diidrohidroxiquinolina e (3) o desempenho de liberação de indometacina de comprimidos intumescíveis do tipo bomba osmótica (MOORE et al., 2010). As concentrações das aplicações em formulações farmacêuticas do LSS são descritas na Tabela 05.

Tabela 05 - Aplicações em formulações farmacêuticas do LSS em função da sua concentração

Uso	Concentração (%)
Emulsionante aniônico, formas bases de auto-emulsionantes com álcoois gordos	0,5-2,5
Lubrificante em comprimidos	1,0 – 2,0

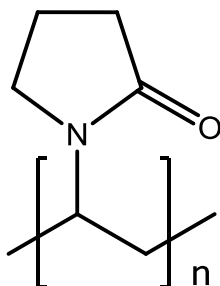
2.6.2 Polivinilpirrolidona (PVP K30)

A USP 32 descreve PVP como um polímero sintético que consiste essencialmente em grupos 1-vinil-2-pirrolidinona lineares (Figura 12), onde o grau de polimerização resulta em polímeros de vários pesos moleculares.

É caracterizada pela sua viscosidade em solução aquosa, em relação à da água, expressa como um valor de K, variando de 10-120. A polivinilpirrolidona conhecida como PVP ou povidona é um pó fino, branco a branco-creme, inodoro ou

quase inodoro, e higroscópico. PVP com valores de $K \leq 30$ são fabricados por secagem por aspersão e existem como esferas.

Figura 12 - Estrutura da polivinilpirrolidona



Os valores de K são calculados através da equação de Fikentscher:

$$\log z = c \left(\frac{75 k^2}{1 + 1,5 kc} \right) + k \quad (3)$$

onde z é a viscosidade relativa da solução de concentração c,

k é o valor $K \times 10^{-3}$, e

c é a concentração em % w / v.

Pesos moleculares aproximados para diferentes povidona são mostrados na Tabela 06.

Tabela 06 - Pesos moleculares aproximados para os diferentes polímeros a base de polivinilpirrolidona

Valor de K	Peso molecular aproximado (g/mol)
12	2.500
15	8.000
17	10.000
25	30.000
30	50.000
60	400.000
90	1.000.000
120	3.000.000

Tabela 07 - Aplicações em formulação farmacêutica do PVP K30 em função de sua concentração.

Uso	Concentração (%)
Carreadores de fármacos	10,0 – 25,0
Agente dispersante	Acima de 5,0
Colírio	2,0 – 10,0
Agente suspensor	Acima de 5,0
Agente aglutinante, diluente ou de revestimento	0,5 – 5,0

As dispersões sólidas incorporando fármacos pouco solúveis em água em carreadores hidrofílicos como o PVP foram introduzidas por Sekiguchi e Obi desde 1961. Algumas aplicações em formulações farmacêuticas estão descritas na Tabela 07. De acordo com KARAVAS (2006) o uso de PVP em dispersões sólidas promove formação de pontes de hidrogênio como por exemplo com a felodipina. NAIR e cols. (2001) avaliaram dispersões sólidas onde o PVP foi capaz de formar pontes de hidrogênio, quer através do nitrogênio ou do grupo carbonila do anel pirrólico. No

entanto, uma vez que o impedimento estérico se opõe ao envolvimento do átomo de nitrogênio em interações intermoleculares, o grupo carbonila é mais favorável para a formação de pontes de hidrogênio (SEKIZAKI et al., 1995). HASEGAWA e cols. também conseguiram demonstrar as interações moleculares em dispersões sólidas obtidas tanto pelo método de moagem quanto pelo método de fusão. Martino e cols. citam que existem interações do grupo carboxílico por meio de pontes de hidrogênio no complexo formado entre o fármaco cetoprofeno e PVP.

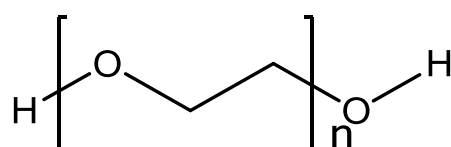
2.6.3 Polietilenoglicol (PEG)

Segundo a USP30-NF25, PEG é um polímero de adição de óxido de etileno e água, representado pela fórmula geral:



onde n representa o número médio de grupos de oxietileno (Figura 13). A especificação de teor na farmacopeia é de não inferior a 95,0% e não mais do que 105,0% do valor nominal rotulado se o peso molecular é menor que 1000; e teor de não menos que 90,0% e não mais do que 110,0 % do valor nominal rotulado se o peso molecular estiver compreendido entre 1000 e 7000; mas não é inferior a 87,5% e não mais do que 112,5% do valor nominal rotulado se o peso molecular for acima de 7000.

Figura 13 - Estrutura do polietilenoglicol



Os PEG's são utilizados como base de pomada; plastificante; base de supositório; lubrificante para comprimidos e cápsulas e até mesmo, a depender da

concentração como co-solvente, dado o baixo ponto de fusão de alguns PEG's. Segundo ZERROUK e cols. (2001) os polietileno glicóis (PEG) estão entre os carreadores mais amplamente utilizados para a preparação de dispersões sólidas. Zerrouk, utilizou PEG 6000 na preparação de dispersões sólidas de carbamazepina, como fármaco modelo, e encontrou um aumento acentuado na dissolução destas dispersões. O autor sugere a utilização de uma menor proporção do fármaco em uma nova dispersão, para posterior estudo de biodisponibilidade, tendo em vista que houve modificações nos parâmetros farmacocinéticos nas dispersões sólidas obtidas.

De acordo com YAM e cols. (2011) polietilenoglicóis (PEG) são polímeros com excelente biocompatibilidade e exibem uma combinação de propriedades hidrofílicas e lipofílicas. Estas propriedades tornam-os altamente úteis para aumentar a solubilidade de vários compostos activos, tais como as fenilbutazonas, paracetamol, indometacina, hidroflumetiazida e bendrofluazida. Dependendo do seu peso molecular, os polímeros de PEG encontram-se como líquidos viscosos e incolores (peso molecular inferior a 100 Da) como ceras e sólidos altamente cristalinos (peso molecular de até 10.000 KDa). Os pontos de fusão de polietilenoglicóis são relacionados aos seus pesos moleculares e variam de 3 a 68°C. YAM e cols. (2011) utilizaram misturas binárias de topiramato na presença de PEG8000 nas concentrações de 25:75, 50:50 e 75:25 (p/p) e como resultados encontraram a formação de novos polimorfos de topiramato, confirmados pelas técnicas analíticas de calorimetria exploratória diferencial, ressonância magnética nuclear e por difração de raios-X em pó.

2.8 Dióxido de silício coloidal (AEROSIL) como adjuvante

Dióxido de silício coloidal é uma sílica, submicroscópica, com um tamanho de partícula de cerca de 15 nm. É um pó brilhoso, solto, branco-azulado, inodoro, insípido, não arenoso e amorfo.

O Aerosil é amplamente utilizado em produtos farmacêuticos, cosméticos e produtos alimentares. O seu tamanho de partícula pequeno e grande área superficial

específica lhe confere características de fluxo desejáveis que são exploradas para melhorar as propriedades de fluxo dos pós secos em inúmeros processos, por exemplo, na obtenção de comprimidos. Algumas das aplicações em formulações farmacêuticas encontram-se descritas na Tabela 08.

O dióxido de silício coloidal é utilizado como adjuvante na secagem por aspersão (nebulização) para a obtenção de pós nebulizados contendo micropartículas poliméricas (RAFFIN e FREITAS, 2003 e 2003). O Aerosil®, que apresenta elevada superfície específica e alto poder sorvente, tem sido amplamente empregado, apresentando excelentes resultados na obtenção de produtos secos por aspersão a partir de soluções extrativas de diferentes espécies vegetais (VASCONCELOS e OLIVEIRA, 2005 e 2010).

Tabela 08 - Aplicações em formulação farmacêutica do Aerosil® em função de sua concentração

Uso	Concentração
Aerosóis	0,5 – 2,0
Estabilizante de Emulsão	1,0 – 5,0
Lubrificante	0,1 – 0,5
Agentes suspensores e espessante	2,0 – 10,0

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Preparar e caracterizar físico e químicamente dispersões sólidas contendo glibenclamida como fármaco modelo Classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade), visando à melhora das suas características de solubilidade.

3.2 Objetivos específicos

1. Obter dispersões sólidas contendo glibenclamida através de incorporação com agentes facilitadores de dissolução, utilizando-se dispersão aquosa com solvente orgânico, através de técnica de evaporação rotatória sob pressão reduzida e secagem por aspersão;
2. Avaliar o comportamento da dissolução das dispersões sólidas farmacêuticas de glibenclamida;
3. Caracterizar a influência das interações físicas e/ou químicas do fármaco glibenclamida, com agentes facilitadores de dissolução, através da análise de dados térmicos, infravermelho e difração de raios X de pó;
4. Caracterizar através das técnicas de microscopia eletrônica de varredura (MEV), espectroscopia de energia dispersiva de raios X (EDS), as micropartículas formadas a partir de misturas ternárias, através de secagem por aspersão, utilizando-se agentes facilitadores de dissolução como materiais de revestimento para o fármaco.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais.

Glibenclamida (GB) (Cadila Pharmaceuticals, Índia) foi usada como modelo de fármaco classe II. Lauril sulfato de sódio (LSS) foi obtido da Henripharma (Henripharma, Brasil), a polivinilpirrolidona (PVP K30) da Idealpharma (Idealpharma, Brasil), os polietilenoglicóis (PEG1500 e PEG6000) foram obtidos da Henripharma (Henripharma, Brasil). Dióxido de silício coloidal (AER) (Aerosil[®] 200, Degussa - Germany) foi utilizado como adjuvante de secagem. Celulose microcristalina (MC101) foi obtida da Blanver (Blanver, Brasil). Etanol e metanol utilizados foram de grau analítico.

4.2 Preparação de micropartículas através de secagem por aspersão (SA).

As dispersões sólidas de glibenclamida preparadas por secagem por aspersão foram obtidas pela dissolução do carreador (400 mg de LSS ou PVP ou PEG1500 ou PEG6000 nas proporções especificadas na Tabela 09) em etanol a 57°GL em balão volumétrico de 500 mL. A glibenclamida (8000 mg) e Aerosil[®]200 (8000 mg) foram adicionados na solução de carreador, formando uma suspensão e o volume foi completado para 500 mL com etanol a 57°GL. Esta dispersão foi seca por aspersão utilizando um spray-drier de escala de bancada (Lab-Plant SD-05, Labplant, UK) com um bico padrão de 0,5 mm. Os parâmetros operacionais foram definidos da seguinte maneira: fluxo de ar médio, atomizadores de pressão de ar em 18 bar; temperatura de entrada 140°C ($\pm 2^\circ\text{C}$); temperatura de saída 70°C ($\pm 2^\circ\text{C}$); alimentação do fluxo da bomba de 245 mL/h. O material seco resultante foi coletado e mantido a temperatura ambiente até serem realizados os demais testes.

Tabela 09 - Composição (p/p) de dispersões sólidas de glibenclamida (GB) preparadas por secagem por aspersão (SA) ou evaporação rotatória sob pressão reduzida (ER) e correspondentes misturas físicas (MF) testadas.

Dispersões sólidas	GB	PVP K30	LSS	PEG 1500	PEG 6000	AER
GB:PVP K30 MF	1,0	0,05	-	-	-	-
GB:LSS MF	1,0	-	0,05	-	-	-
GB:PVPK30 ER	1,0	0,05	-	-	-	-
GB:LSS ER	1,0	-	0,05	-	-	-
GB:AER:PVP K30 5% SA	1,0	0,05	-	-	-	1,0 ^a
GB:AER:LSS 5% SA	1,0	-	0,05	-	-	1,0 ^a
GB:AER:PEG1500 1:1:1 SA	1,0	-	-	1,0	-	1,0 ^a
GB:AER:PEG1500 3:3:7 SA	3,0	-	-	7,0	-	3,0 ^a
GB:AER:PEG1500 1:1:5 SA	1,0	-	-	5,0	-	1,0 ^a
GB:PEG1500 1:1 MF	1,0	-	-	1,0	-	-
GB:AER:PEG6000 1:1:1 SA	1,0	-	-	-	1,0	1,0 ^a
GB:AER:PEG6000 3:3:7 SA	3,0	-	-	-	7,0	3,0 ^a
GB:AER:PEG6000 1:1:5 SA	1,0	-	-	-	5,0	1,0 ^a
GB:PEG6000 1:1 MF	1,0	-	-	-	1,0	-

^aAerosil® 200 (AER) foi usado como adjuvante de secagem.

4.3 Preparação de micropartículas utilizando-se o evaporador rotatório (RE).

As dispersões sólidas obtidas por evaporador rotatório foram obtidas da seguinte forma: Pesou-se exatamente 4000 mg de glibenclamida e 200 mg dos carreadores (LSS ou PVP) e transferiu-se para balão volumétrico de 250 mL com álcool a 96°GL. A solução foi então evaporada a 80°C (±2°C) sob vácuo em evaporador rotatório. O resíduo do solvente foi removido por secagem a temperatura ambiente durante o período de 05 (cinco) dias.

4.4 Espectroscopia no infravermelho (IV).

Foram pesados 1,0 mg de cada dispersão sólida e aproximadamente 30 mg de brometo de potássio e transferidos para um almofariz de ágata. Os pós foram triturados e em seguida, o pó obtido foi compactado com auxílio de uma prensa hidráulica a 7 toneladas por 3 minutos, até a obtenção de uma pastilha translúcida que foi transferida para o espectrômetro de infravermelho por transformada de Fourier (Prestige 21, Shimadzu, Japão). Os espectros das matérias-primas GB, LSS, PVP K30, PEG1500 e PEG6000 e dispersões sólidas na região de infravermelho, foram adquiridos na faixa de 4000 cm^{-1} e 400 cm^{-1} .

4.5 Análise térmica diferencial (DTA).

Os experimentos de análise térmica diferencial foram realizados em um analisador diferencial térmico DTA-50 da Shimadzu (Shimadzu, Tóquio, Japão). Os experimentos foram realizados com amostras de 2 mg de glibenclamida, PVP K30, LSS, PEG1500, PEG6000, dispersões sólidas e misturas físicas de GB e carreadores com a mesma composição de dispersões sólidas. As misturas físicas foram preparadas pela mistura da GB simplesmente com os carreadores. As amostras (Tabela 09) foram aquecidas sob uma atmosfera de nitrogênio, em um cadinho de alumina não selado, a uma razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ até a temperatura final de 900°C e com uma purga de nitrogênio de 50 mL/min.

4.6 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A glibenclamida matéria-prima e as dispersões sólidas foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura, utilizando um microscópio LEO1430, usando uma voltagem de 10 ou 20 kV (imagem de elétrons retroespalhados), após terem sido metalizados. A análise da imagem espectroscópica de energia dispersiva de

raios X (EDS) do inglês “Energy Dispersive System” feita por mapa de pontos, (do inglês - dot-mapping*) da dispersão sólida de GB com LSS (obtida por SA) foi feita da seguinte maneira: Foram pesados 700 mg de brometo de potássio (KBr) e 250 mg da dispersão sólida (GB:AER:LSS 5% SA). A mistura dos pós foi prensada a 7,0 toneladas durante 3 minutos. O comprimido resultante foi polido com lixas de três granas diferentes (600, 1200 e 2500 granas) até apresentar uma superfície uniforme e lisa. Em seguida foi metalizado e analisado. Este processo está esquematizado na Figura 14.

As dispersões sólidas de GB com PEG1500 e PEG6000 (obtidas por SA) foram feitas da seguinte maneira: foram pesados 350 mg de celulose microcristalina (MC 101) e 150 mg de dispersões sólidas (GB:AER:PEG1500 1:1:1 SA e GB:AER:PEG6000 1:1:1 SA). A mistura dos pós foi prensada a 7,0 toneladas. Os comprimidos resultantes foram polidos com lixas de três granas diferentes (600, 1200 e 2500 granas) até apresentar uma superfície uniforme e lisa. Em seguida foi metalizado e analisado. Este processo está esquematizado na Figura 15.

* A análise de composição elementar por raios-x através de mapa de pontos (do inglês - elemental x-ray dot mapping) envolve tomar a saída do analisador de canal único - SCA (do inglês - single channel analyzer) e usando-o para modular o brilho do tubo de raios catódicos (CRT) de varredura normal, durante o rastreamento de elétrons. Cada fóton de raios X detectados aparece como um ponto no CRT, com as regiões de alta concentração caracterizadas por uma alta densidade de pontos. Esta técnica produz mapas de pontos, em que cada ponto seja representativo de um fóton produzido por um raio-X do elemento de interesse. Este mapa de pontos fornece informações sobre a concentração do elemento dentro um determinado campo de visão.

Figura 14 – Esquema da preparação da amostra para análise por dot mapping do comprimido de KBr+GB:AER:LSS 5% SA.

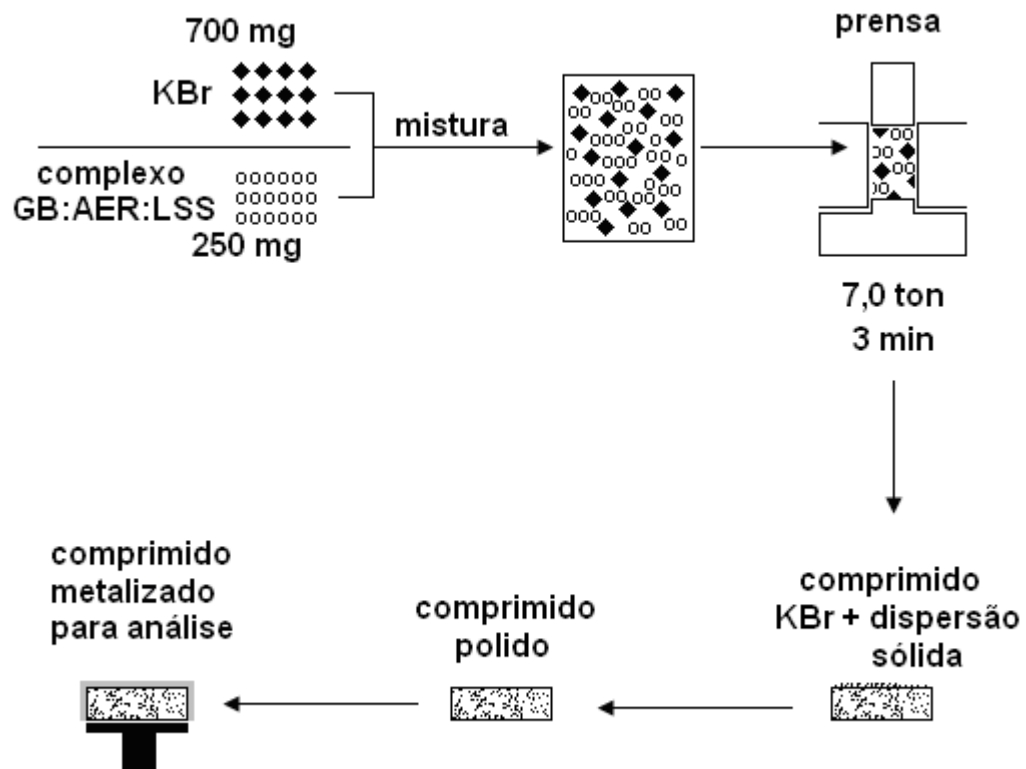
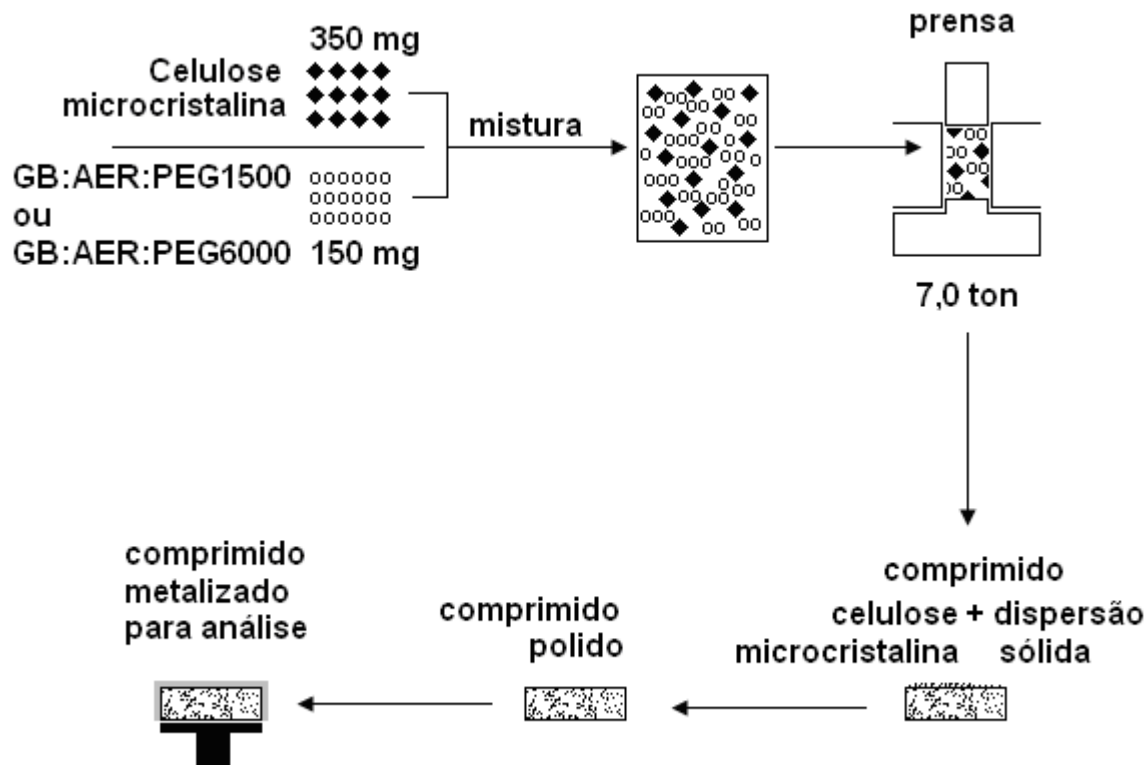


Figura 15 – Esquema da preparação das amostras para análise por dot-mapping dos comprimidos de celulose microcristalina + dispersões sólidas PEG1500 e PEG6000.



4.7 Análise do tamanho das partículas

A distribuição do tamanho das partículas foi obtida utilizando um microscópio óptico Zeiss AxioTech Vario equipado com uma câmera Colorview e um sistema de “software” de imagem digital.

4.8 Análise de difração de raios X de pó

Padrões de difração de glibenclamida matéria-prima e dispersões sólidas foram registrados usando um difratômetro de raios X D5000 modelo (Siemens Bruker AXS-CuK α , geometria θ -2 θ , 40 KV - 30mA, tamanho do passo de 0,02°2 θ - 2 θ °/min, fenda principal = 2mmx12mm e fenda de recebimento = 0,2mmx12mm, com monocromador de grafite). O grau de cristalinidade foi estimado utilizando o software Diffract TOPAS[®]. A área integrada de cada pico cristalino (I_{Cr}) foi calculada com uma função de pico tipo Split Pearson VII, dentro de uma faixa de ângulos que variaram de 5 a 80° 2 θ . A área de contribuição do ruído de fundo (I_{bk}), foi estimada usando um polinômio de quinta ordem. Os picos cristalinos foram selecionados de acordo com os picos anteriormente atribuídos a glibenclamida (CHAUHAN et al., 2005). A contribuição amorfa foi calculada através da seleção de uma região do difratograma em forma de halo, cuja intensidade foi integrada.

4.9 Estudo de dissolução

Os estudos de dissolução foram realizados de acordo com o padrão USP, método pá (aparato II) utilizando um dissolutor Nova Ética modelo 299/6 (Nova Ética, Brasil). Foi utilizado meio USP (tampão fosfato 20 mM, pH 7,4) como meio de dissolução (900 mL) mantendo uma temperatura de 37 $\pm$ 0,5°C e agitação a 75 rpm. Foram pesados exatamente cerca de 20 mg de glibenclamida ou uma quantidade equivalente de dispersões sólidas e as amostras foram introduzidas nas cubas. Amostras com cinco mililitros foram retiradas em diferentes intervalos de tempo após 0, 5, 10, 15, 30, 45, e 60 min. As amostras foram filtradas e o mesmo volume de meio fresco foi adicionado nas cubas, mantendo-se assim o volume constante. As amostras foram imediatamente analisadas utilizando um espectrofotômetro UV (Shimadzu UVmini – 1240) fixado em 225 nm. Os estudos de dissolução para cada formulação foram realizados em triplicata. Os perfis de dissolução foram comparados por diferentes métodos, incluindo o cálculo da eficiência de dissolução

(% cumulativa total) e a determinação do fator de diferença e de similaridade (f_1 e f_2 respectivamente) entre os perfis. As curvas de dissolução foram ainda comparadas através de análise de variância (ANOVA two way) seguida de pós-teste de Bonferroni utilizando-se o “software” GraphPad Prism 5.0 (Graphpad Inc.).

Para o cálculo dos valores dos fatores de diferença e de similaridade (f_1 e f_2 respectivamente), foi-se considerada a comparação com o perfil da GB matéria-prima através da aplicação das seguintes fórmulas:

$$f_1 = \{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|]\} / [\sum_{t=1}^n R_t] * 100 \quad (4)$$

$$f_2 = 50 * \log \{[(1+1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0,5} * 100\} \quad (5)$$

Onde: R_t e T_t são as porcentagens cumulativas de dissolução do fármaco em cada um dos pontos n no tempo para o produto teste e referência (GB matéria-prima) respectivamente. O fator de diferença f_1 é proporcional à diferença média entre os dois perfis, enquanto o fator f_2 é inversamente proporcional ao quadrado da diferença entre os dois perfis. Geralmente, considera-se que dois perfis são equivalentes quando os valores de f_2 são maiores que 50, e o fator de diferença f_1 exibir valores menores que 15-20 (BRASIL, 2004).

5. RESULTADOS

5.1 Análise térmica diferencial (DTA)

As características físicas das dispersões sólidas foram investigados por análise térmica. Os dados de análise térmica diferencial (DTA) para o fármaco GB, dispersões sólidas obtidas por secagem por aspersão ou por evaporação rotatória sob pressão reduzida e misturas físicas de glibenclamida e carreadores são apresentados nas Figuras de 16 a 21. Pode ser observado que as curvas de DTA do fármaco glibenclamida (Figuras 16) mostram um pico acentuado do processo endotérmico de fusão em 176,2°C.

O pico endotérmico da GB em dispersões sólidas de GB:PVP K30 e GB:LSS obtidos utilizando-se evaporação rotatória sob pressão reduzida (Figura 19) também não foi significativamente diferente daquele exibido pela GB matéria-prima (pico a 176,8°C para dispersão sólida GB:PVP K30 e 176,1°C para dispersão GB:LSS). Os dados de DTA para dispersões sólidas do GB:AER:PVP K305% SA ou GB:AER:LSS5% SA obtidos através de secagem por aspersão utilizando-se Aerosil®200 (AER) como adjuvante de secagem (Figura 18), mostram que o pico de fusão endotérmico para GB nestas dispersões sólidas (176,6°C para dispersão sólida GB:AER:PVP K305% SA e 175,9°C para dispersão GB:AER:LSS5% SA) não foi significativamente diferente do pico endotérmico das misturas físicas binárias respectivas além de uma pequena redução no calor do processo de fusão em relação a GB fármaco matéria-prima (pico a 176,2°C, Figura 16). Para as dispersões sólidas dos PEGs 1500 e 6000, foram observados picos de fusão endotérmicos em 172,5°C e 173,2°C para as dispersões sólidas GB:AER:PEG15001:1:1 e GB:AER:PEG60001:1:1, respectivamente, Figuras 20 e 21, Tabela 10.

Figura 16 - As curvas de DTA para matérias-primas: AER MP, GB MP, LSS MP e PVP MP

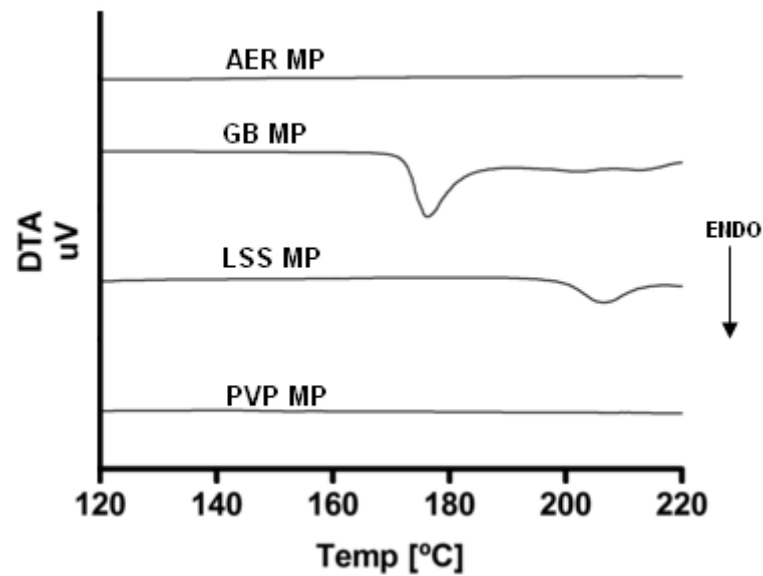


Figura 17 - As curvas DTA para GB MP e misturas físicas binárias: GB:LSS MF e GB:PVP K30 MF

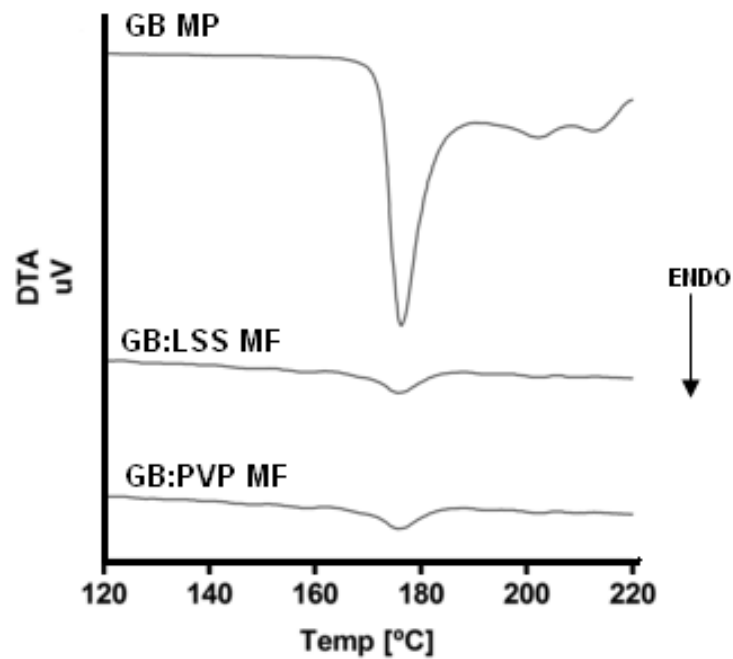


Figura 18 - As curvas DTA para dispersões GB MP e dispersões sólidas obtidas por SA: GB:AER:PVP5% e GB:AER:LSS5%.

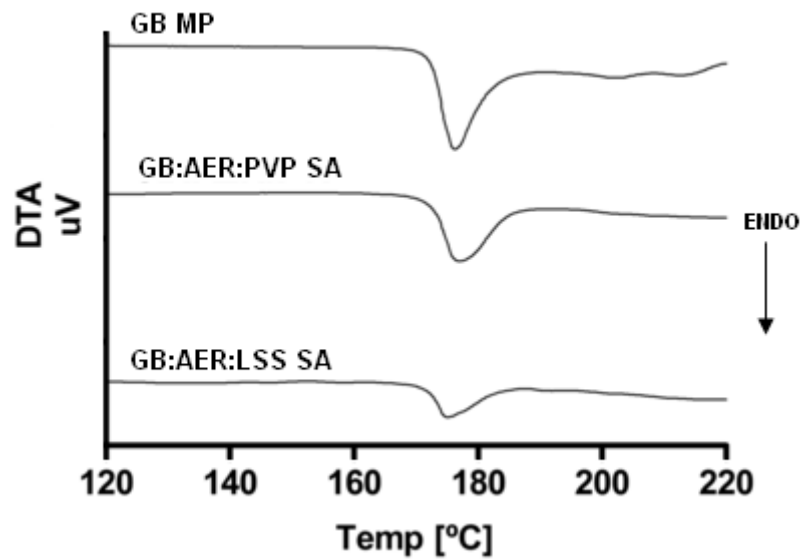


Figura 19 - As curvas de DTA para GB MP e dispersões sólidas de GB:PVP e GB:LSS obtidos por ER.

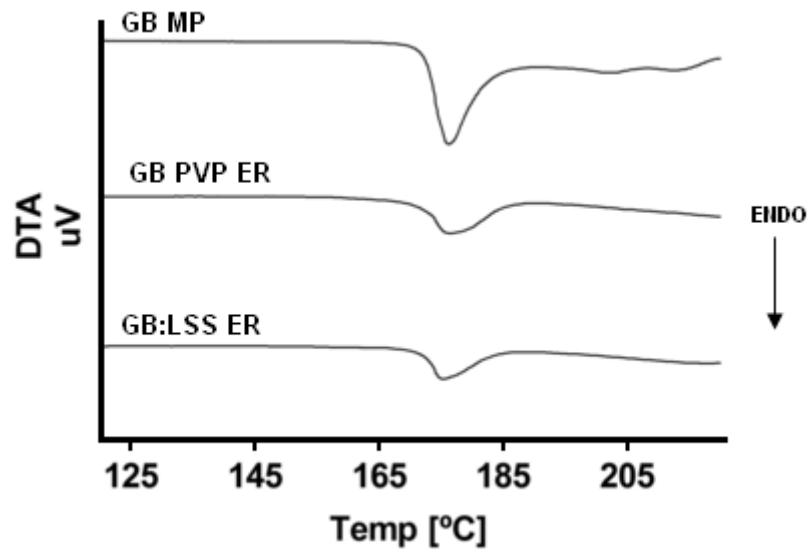


Figura 20 – As curvas de DTA para GB MP e dispersões sólidas de GB:AER:PEG1500 1:1:1, 3:3:7 e GB:PEG1500 1:1 MF.

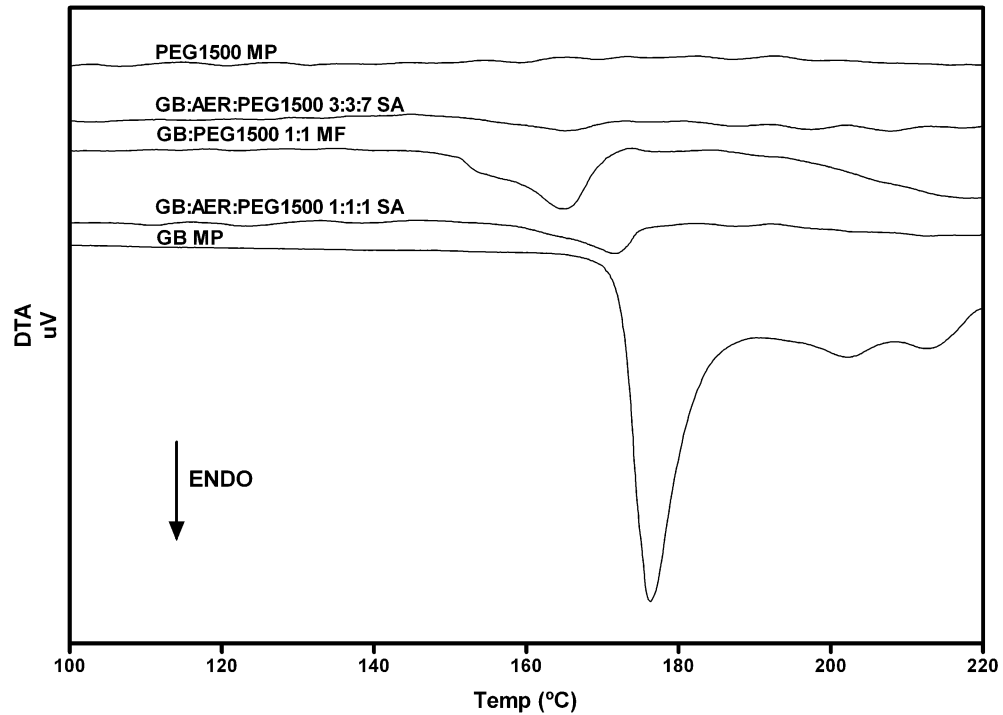


Figura 21 – As curvas de DTA para as dispersões sólidas de GB:AER:PEG6000 1:1:1, 3:3:7 e GB:PEG6000 1:1 MF.

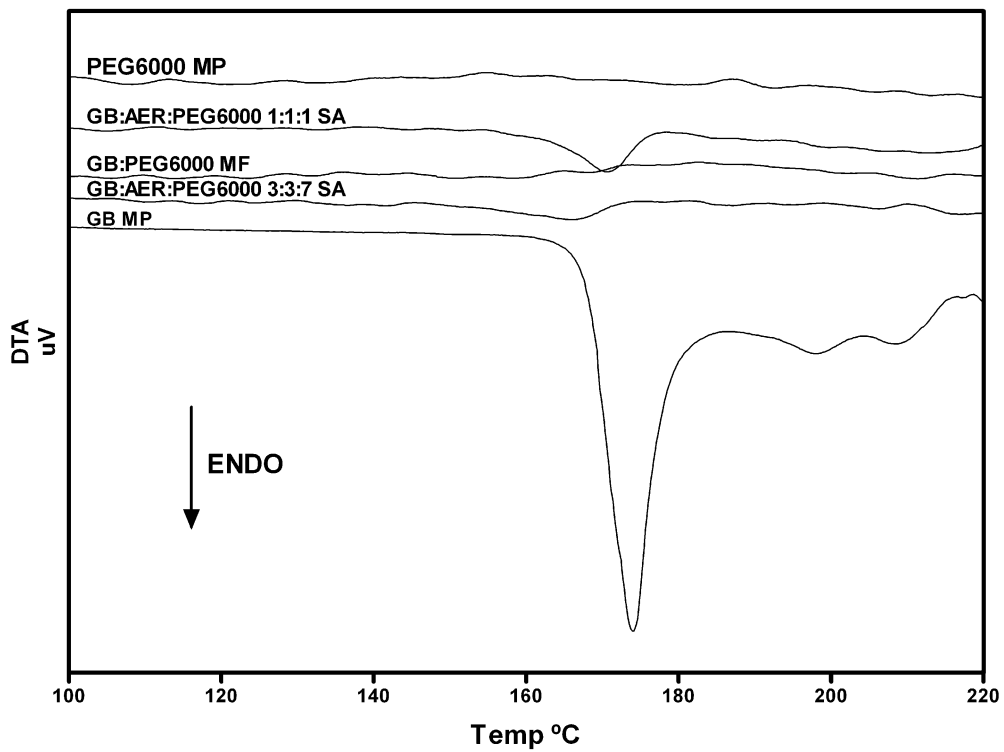


Tabela 10 - Picos endotérmicos de fusão e energia de ativação

	GB MP	GB:LSS ER	GB:PVPK30 ER	GB:AER:LSS SA	GB:AER:PVP K30 SA	GB:AER:PEG1500 SA			GB:AER:PEG6000 SA		
						1:1:1	3:3:7	MF	1:1:1	3:3:7	MF
Pico T(°C)	176,25	176,14	176,84	175,90	176,62	172,58	166,33	165,87	173,20	-	-
Ea (J/g)	-108,00	-42,90	-56,90	-82,41	-48,10	-9,23	-6,73	-37,51	-18,25	-	-

MP=matéria-prima, ER=obtido por evaporador rotatório, SA=obtido por secagem por aspersão,
MF=mistura física, 1:1:1 e 3:3:7=proporção GB:AER:PEG 1500 ou 6000, (-)= não houve processo de fusão

5.2 Estudos de Dissolução

Os resultados médios referentes ao perfil de dissolução do fármaco de glibenclamida e dos doze pré-formulados obtidos por diferentes processos, encontram-se ilustrados na Tabela 11 e Tabela 12 e representados graficamente nas Figuras 22, 23 e 24.

Tabela 11 - Parâmetros de dissolução da GB e seus pré-formulados (ED %) e f_1 e f_2

Pré-formulados	ED(%) 60 min.	f_1	f_2
Fármaco			
GB MP	11,05	-	-
Misturas físicas			
GB:PEG6000 1:1 MF	73,28	483,72	9,86
GB:PEG1500 1:1 MF	50,47	311,65	19,73
Evaporação rotatória			
GB:LSS 5% ER	11,66	19,38	81,53
GB:PVP 5% ER	10,84	17,22	82,71
Secagem por aspersão			
GB:AER:PEG6000 1:1:5 SA	86,37	654,04	5,88
GB:AER:LSS 5% SA	78,74	599,22	9,46
GB:AER:PEG6000 1:1:1 SA	78,65	558,45	11,15
GB:AER:PEG6000 3:3:7 SA	75,76	564,80	10,01
GB:AER:PEG1500 1:1:1 SA	66,47	487,41	13,65
GB:AER:PEG 1500 3:3:7 SA	56,18	401,18	17,80
GB:AER:PEG 1500 1:1:5 SA	46,49	301,61	23,39
GB:AER:PVP 5% SA	35,1	216,08	22,93

Tabela 12 – Percentuais de dissolução e respectivos desvios padrão

Tempo (min.)	5	10	15	30	45	60
GB MP	6,20 ± 0,18	11,68 ± 0,20	10,82 ± 0,16	8,22 ± 0,27	15,58 ± 0,02	14,50 ± 0,11
GB:AER: PEG6000 1:1:1 SA	41,83 ±1,2	67,07 ± 0,92	77,02 ± 1,19	84,16 ± 1,14	93,68 ± 1,24	98,22 ± 1,15
GB:AER: PEG6000 3:3:7 SA	43,20 ± 1,08	64,69 ± 1,09	72,04 ± 1,11	75,94 ± 0,95	96,71 ± 1,70	92,81 ± 1,19
GB:AER: PEG6000 1:1:5 SA	31,37 ± 1,30	84,59 ± 2,66	75,50 ± 1,63	92,38 ± 1,45	106,88 ± 1,57	114,45 ± 1,40
GB:PEG 6000 1-1 MF	54,09 ± 0,69	66,85 ± 0,74	72,04 ± 0,64	78,10 ± 1,00	83,29 ± 0,98	86,75 ± 0,84
GB:AER: PEG1500 1:1:1 SA	44,13 ± 0,66	55,60 ± 0,45	61,44 ± 0,74	70,53 ± 0,67	80,48 ± 0,66	81,35 ± 1,27
GB:AER: PEG1500 3:3:7 SA	37,21 ± 0,88	48,46 ± 1,08	50,84 ± 1,20	58,85 ± 1,25	66,42 ± 1,36	73,99 ± 1,16
GB:AER: PEG1500 1:1:5 SA	29,13 ± 0,64	28,56 ± 1,55	43,70 ± 1,05	49,33 ± 1,23	58,20 ± 1,30	60,14 ± 1,69
GB:PEG 1500 1:1 MF	43,63 ± 1,46	40,89 ± 0,85	49,98 ± 0,46	49,98 ± 1,23	60,36 ± 0,96	60,14 ± 1,62
GB:LSS 5% ER	10,10 ± 0,32	12,33 0,28±	9,09 ± 0,09	12,55 ± 0,27	13,41 ± 0,27	14,28 ± 0,25
GB:PVP 5% ER	8,22 ±0,10	10,82 ± 0,25	9,30 ± 0,24	11,47 ± 0,05	12,55 ± 0,09	13,63 ± 0,02
GB:AER: LSS 5% SA	56,75 ± 0,16	66,63 ± 0,15	73,56 ± 0,33	85,02 ± 0,20	93,03 ± 0,36	93,46 ± 0,11
GB:AER: PVP 5% SA	9,30 ± 0,06	17,31 ± 0,49	21,42 ± 0,50	43,05 ± 1,37	45,43 ± 0,89	57,55 ± 1,15

Figura 22 - Perfis de dissolução de GB matéria-prima (GB) e dispersões sólidas entre GB e LSS ou PVP K30 obtidos por secagem por aspersão (GB:AER:LSS5% SA e GB:AER:PVP5% SA, respectivamente) ou evaporador rotativo (GB:LSS RE e GB:PVP ER, respectivamente). * $p < 0,05$ em relação à GB matéria-prima. *** $p < 0,001$ em relação à GB matéria-prima.

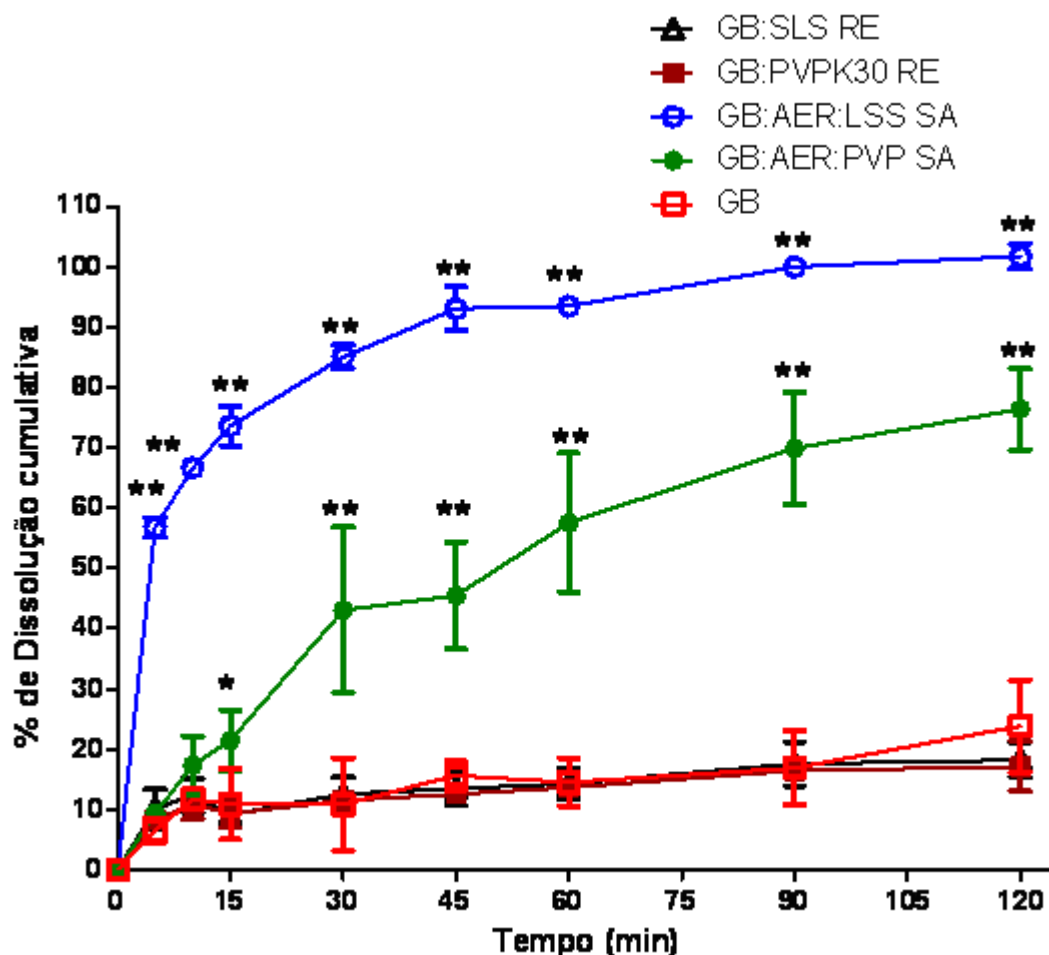


Figura 23 - Perfis de dissolução de GB matéria-prima (GB MP) e dispersões sólidas obtidos por secagem por aspersão (GB:AER:PEG6000 1:1:1, 3:3:7 e 1:1:5 SA) e por mistura física (GB:PEG6000 1:1 MF). ** $p < 0,001$ em relação à GB matéria-prima.

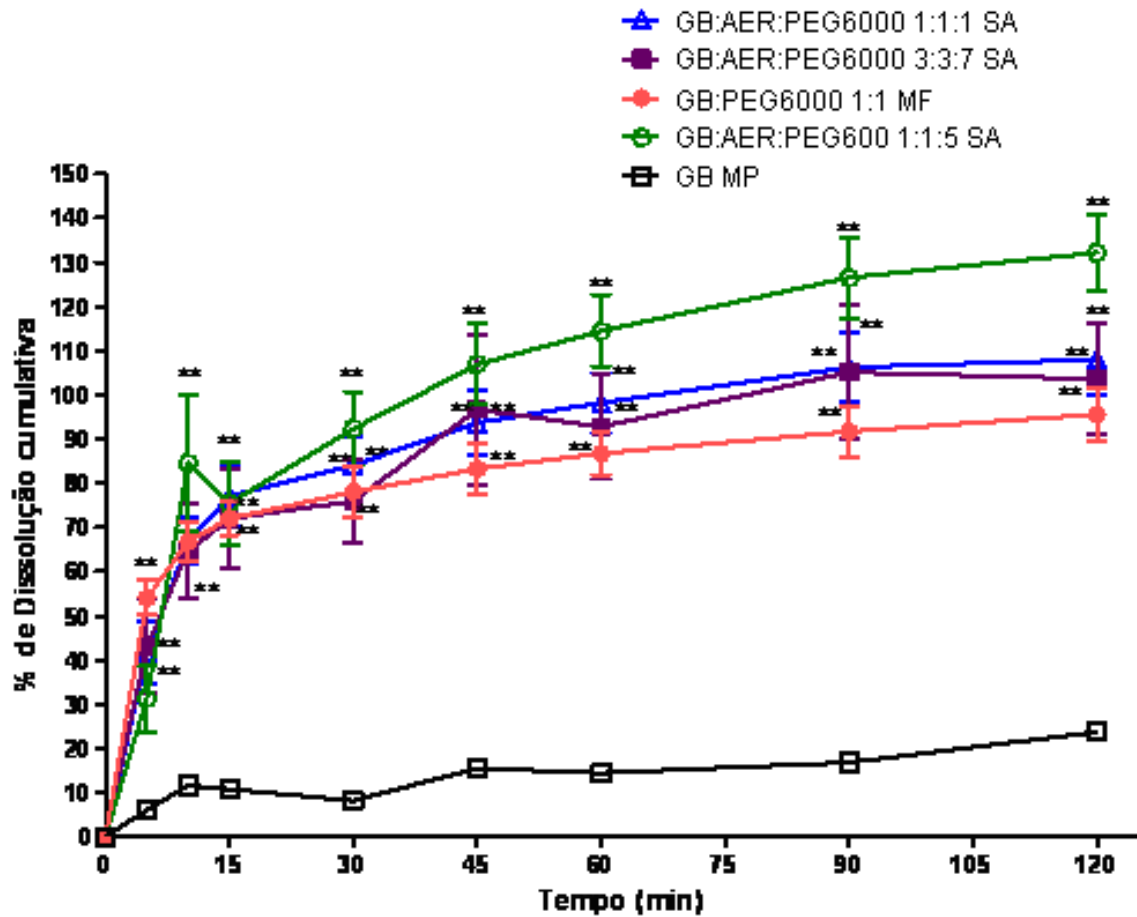
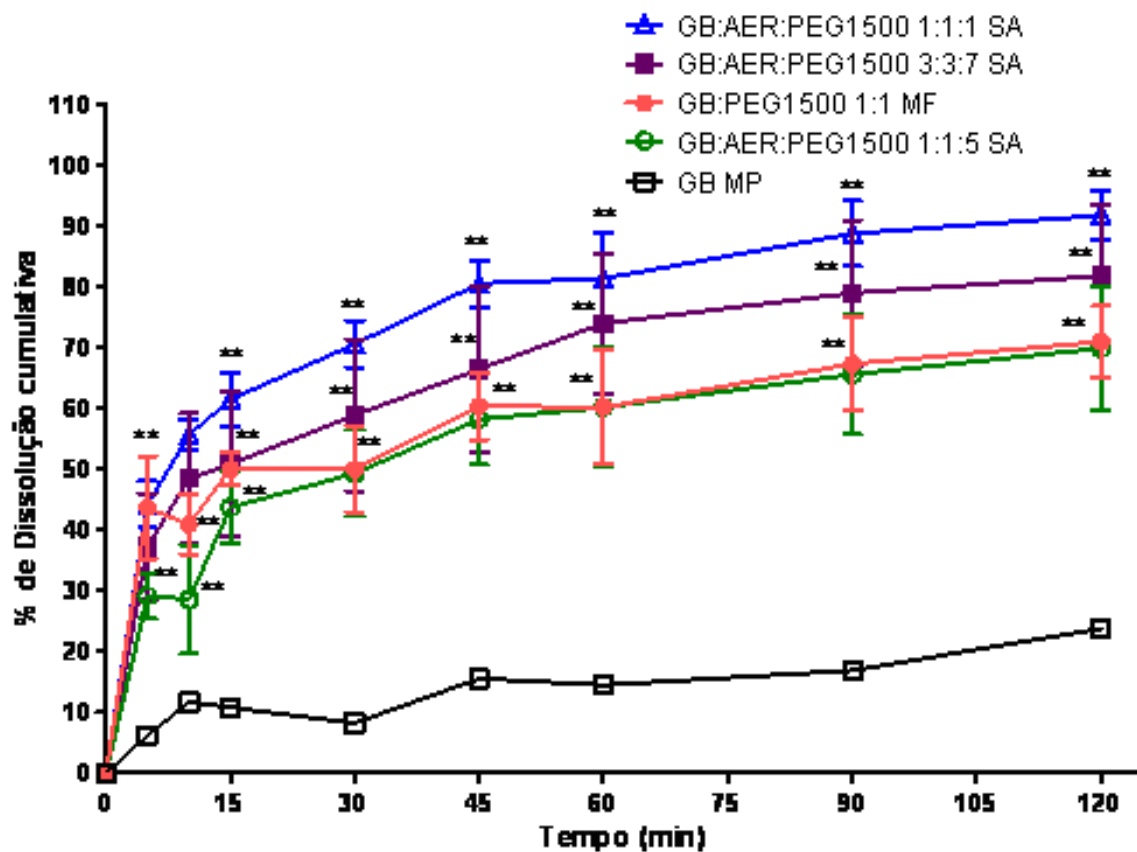


Figura 24 - Perfis de dissolução de GB matéria-prima (GB MP) e dispersões sólidas obtidos por secagem por aspersão (GB:AER:PEG1500 1:1:1, 3:3:7 e 1:1:5 SA) e por mistura física (GB:PEG1500 1:1 MF). ** $p < 0,001$ em relação à GB matéria-prima.



5.3 Análise de difração de raios X de pó

Os resultados de difração de raios X de pó são apresentados nas Figuras de números 25, 26 e 27. Os difratogramas de GB pura cristalina e dispersões sólidas GB:LSS RE e GB:AER:LSS5% SA revelaram picos de difração entre 10 e 40°2 θ . O difratograma de GB pura ilustra a natureza cristalina do fármaco. Numerosos e distintivos picos característicos, ocorreram para GB em aproximadamente 2 θ ângulos de 10,70; 11,52; 18,81; 19,25; 20,79; 21,72 22,98; 27,43; 32,15; 37,25 e 41,74. As dispersões sólidas GB:LSS RE e GB:AER:LSS5% SA também mostraram picos de difração em ângulos respectivos da GB pura embora suas intensidades relativas tenham suas dimensões reduzidas

Figura 25 - Padrões de difração de raios X de pó da glibenclamida matéria-prima (GB).

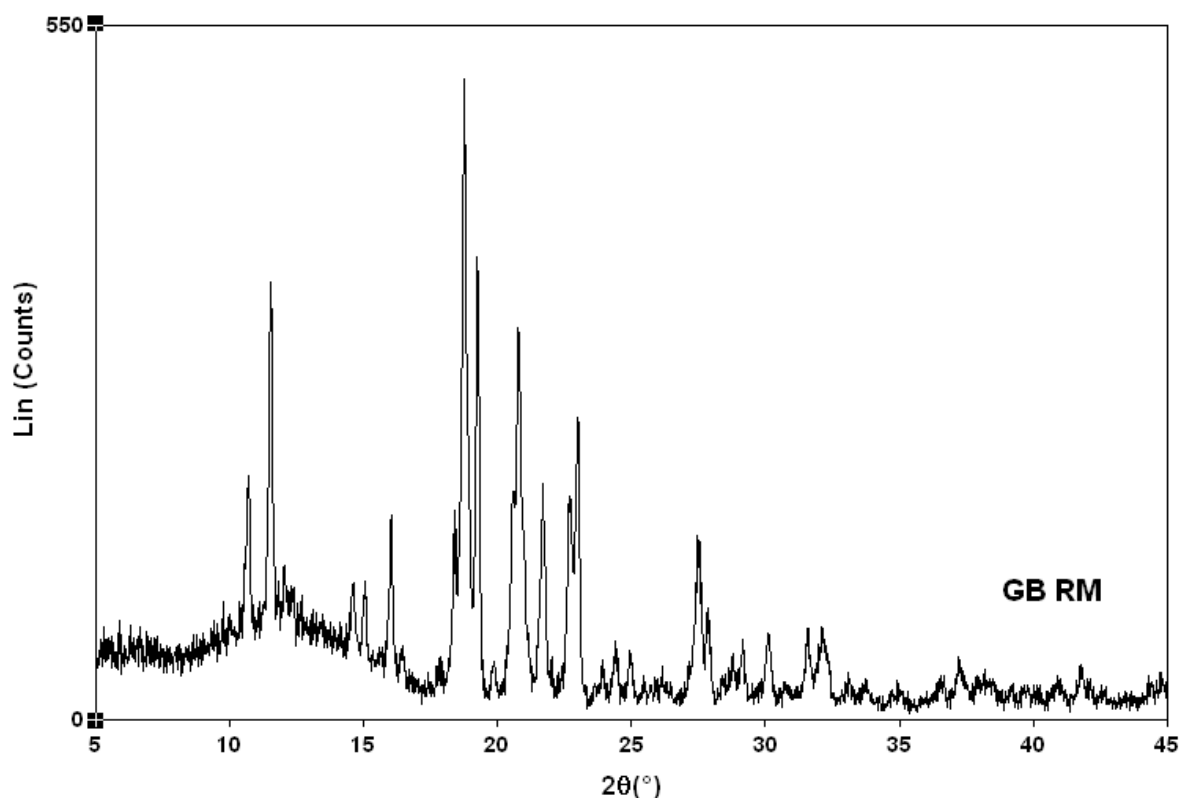


Figura 26 - Padrões de difração de raios X de pó da dispersão sólida preparado por evaporação rotatória sob pressão reduzida (GB:LSS ER).

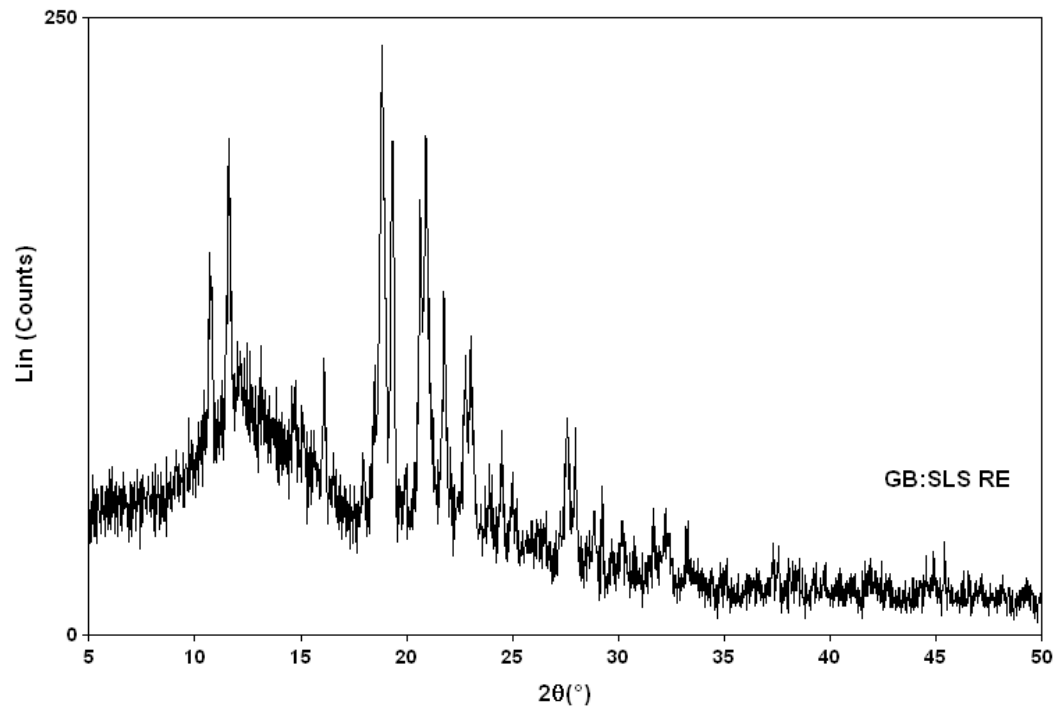
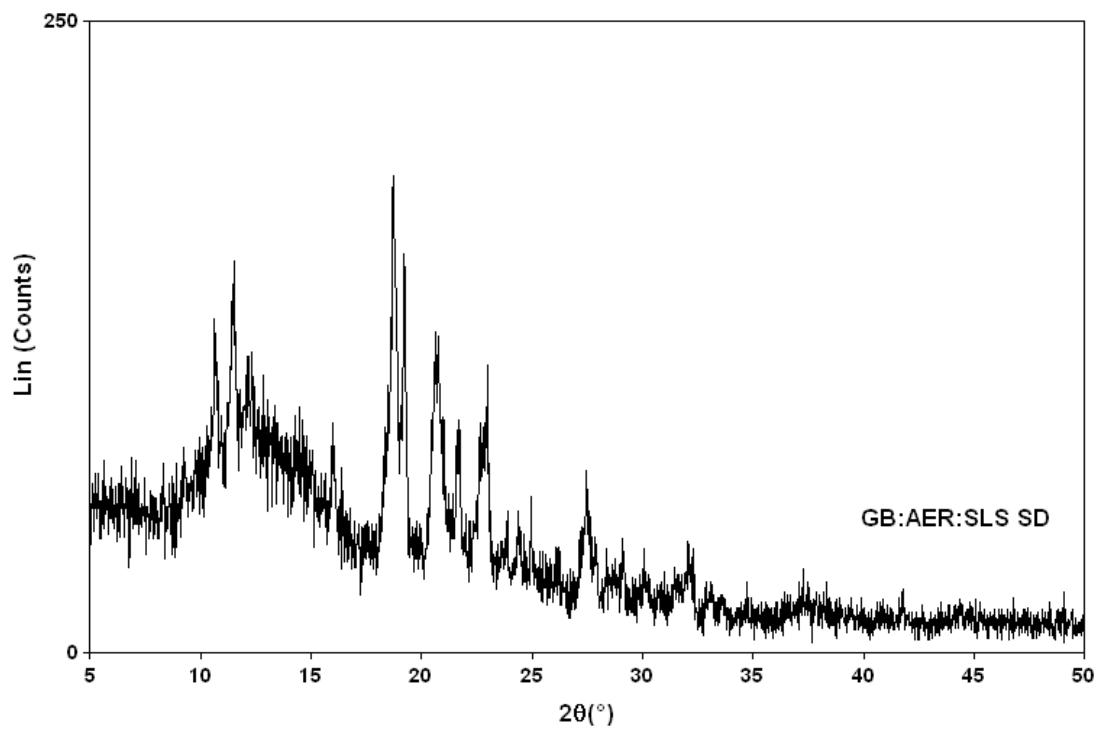


Figura 27 – Padrões de difração de raios X de pó da dispersão sólida preparado por secagem por aspersão (GB:AER:LSS5% SA).



Com relação às dispersões sólidas entre GB e PEG 1500 utilizando secagem por aspersão (SA) (Figura 28), pode-se observar que o padrão de difração observado para a GB matéria-prima também foi mantido nas dispersões GB:AER:PEG1500 (nas proporções 3:3:7 e 1:1:1, Figura 28), e a cristalinidade nestas dispersões foram de 100,0% e 100,0%, respectivamente em relação à GB matéria-prima. Da mesma forma, para as dispersões sólidas obtidas com PEG6000 (nas proporções 3:3:7 e 1:1:1) por secagem por aspersão (SA) (Figura 29, pág. 61), a cristalinidade nestas dispersões também foram de 100,0% e 100,0%, respectivamente em relação à GB matéria-prima. No entanto, a cristalinidade para as misturas físicas tanto para as dispersões de PEG1500 quanto para PEG6000 (GB:PEG1500 1:1 MF e GB:PEG6000 1:1 MF), foram diminuídas para 95,45 e 90,37, respectivamente (Figuras 28 e 29).

Figura 28 – Padrões de difração de raios X de pó da GB matéria-prima e dispersões sólidas preparados por secagem por aspersão (GB:AER:PEG1500 1:1:1SA e 3:3:7 SA) e por mistura física (GB:PEG1500 1:1 MF).

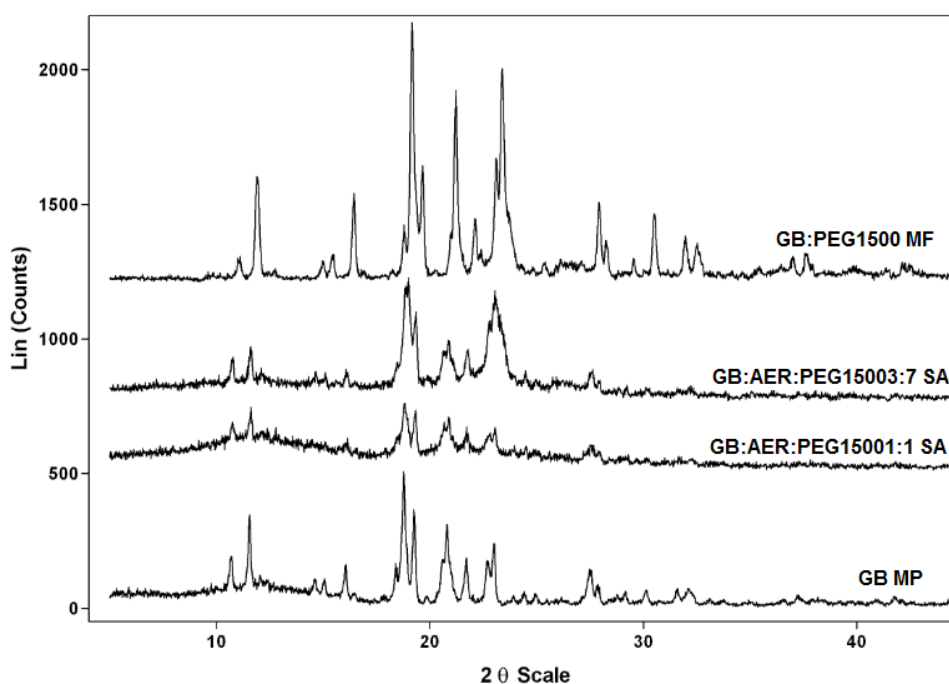
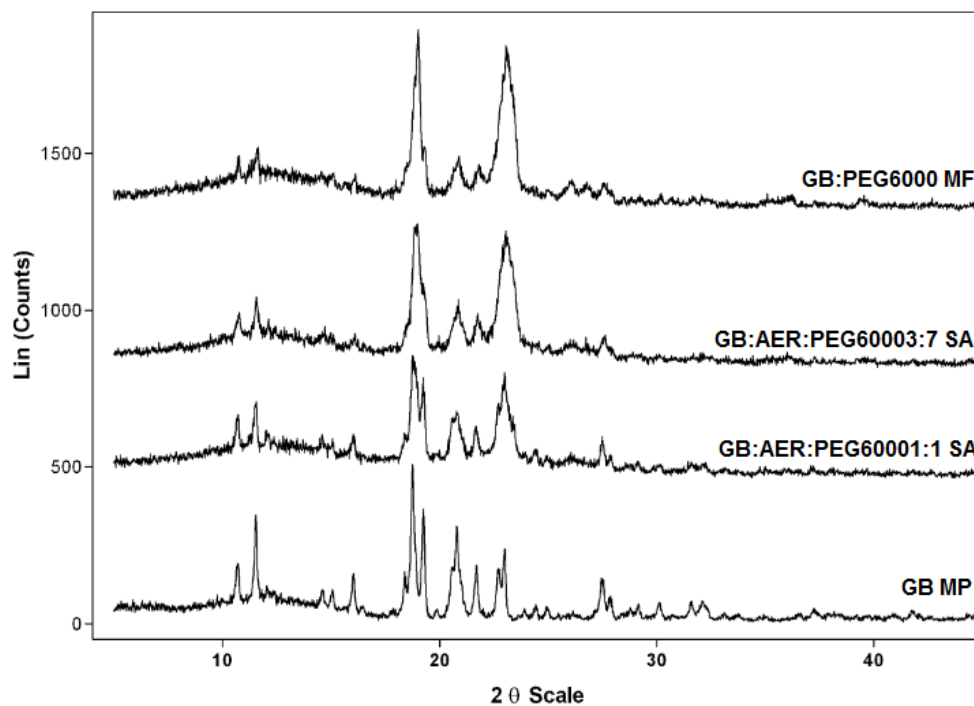


Figura 29 – Padrões de difração de raios X de pó da GB matéria-prima e dispersões sólidas preparados por secagem por aspersão (GB:AER:PEG6000 1:1:1 SA e 3:3:7 SA) e por mistura física (GB:PEG6000 1:1 MF).



5.4 Análise de espectroscopia no infravermelho (IV)

Os resultados de espectroscopia de absorção vibracional no infravermelho são mostrados nas Figuras de 30 a 42. Os espectros se referem a glibenclamida matéria-prima (Figura 30), aos surfactantes polivinilpirrolidona e lauril sulfato de sódio (Figuras 31 e 32) e às dispersões sólidas obtidas por evaporação rotatória (Figuras 33 e 34) e secagem por aspersão (Figuras 35 e 36) a partir destes carreadores e por fim, às dispersões com polietilenoglicóis obtidas por secagem por aspersão e respectivas misturas físicas (Figuras 37 à 42).

O espectro de GB (Figura 30, Tabela 13) mostra as absorções vibracionais características, de acordo com aqueles relatados na literatura para GB (TAKLA e PANAGOPOULOU-KAPLANI, 1981 e 2000) e os obtidos em experimentos.

Tabela 13 - Dados de IV da glibenclamida

Literatura	Amostra	Absorções
3310 cm^{-1}	3314 cm^{-1}	Vibração de estiramento N-H de amida
3360 cm^{-1}	3369 cm^{-1}	Vibração de estiramento N-H de uréia
1717 cm^{-1}	1713 cm^{-1}	Vibração de estiramento C=O de uréia
1619 cm^{-1}	1619 cm^{-1}	Vibração de estiramento C=O grupo benzoíla
1520 cm^{-1}	1525 cm^{-1}	Vibração de estiramento de N-H de uréia
1340 cm^{-1}	1342 cm^{-1}	Vibração de estiramento assimétrico de $-\text{SO}_2$
1157 cm^{-1}	1155 cm^{-1}	Vibração de estiramento simétrico de $-\text{SO}_2$

Figura 30 - Espectro de IV do fármaco GB matéria-prima

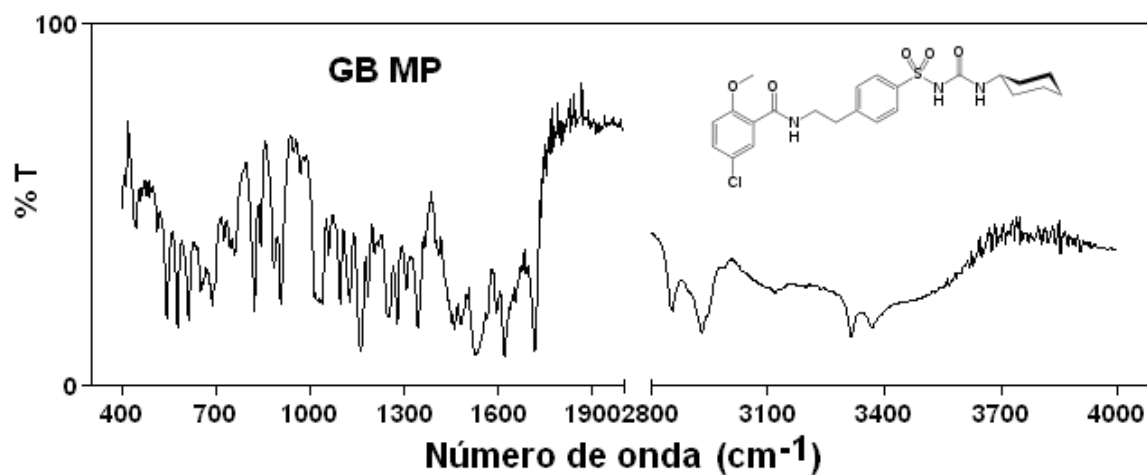


Figura 31 - Espectro de IV do surfactante PVP K30 matéria-prima

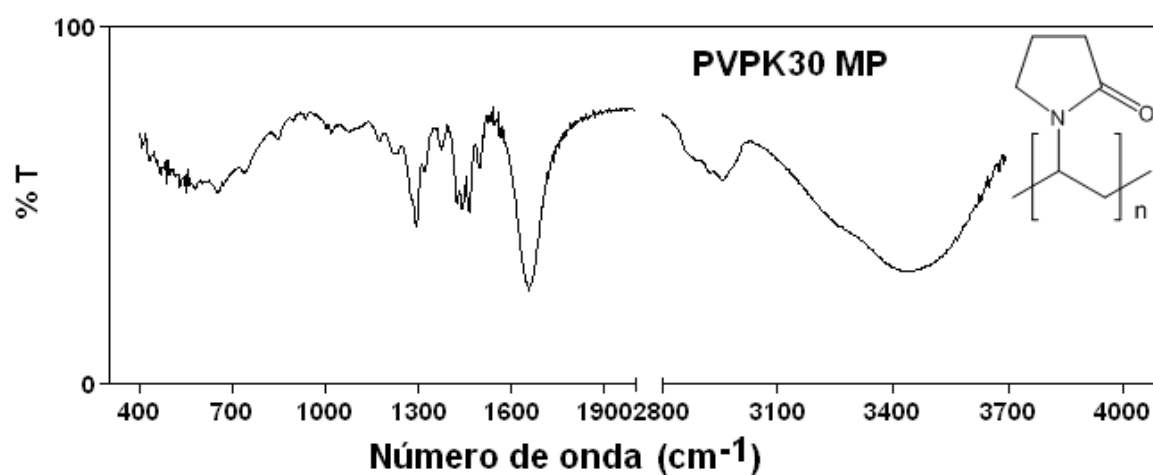


Figura 32 - Espectro de IV do surfactante LSS matéria-prima

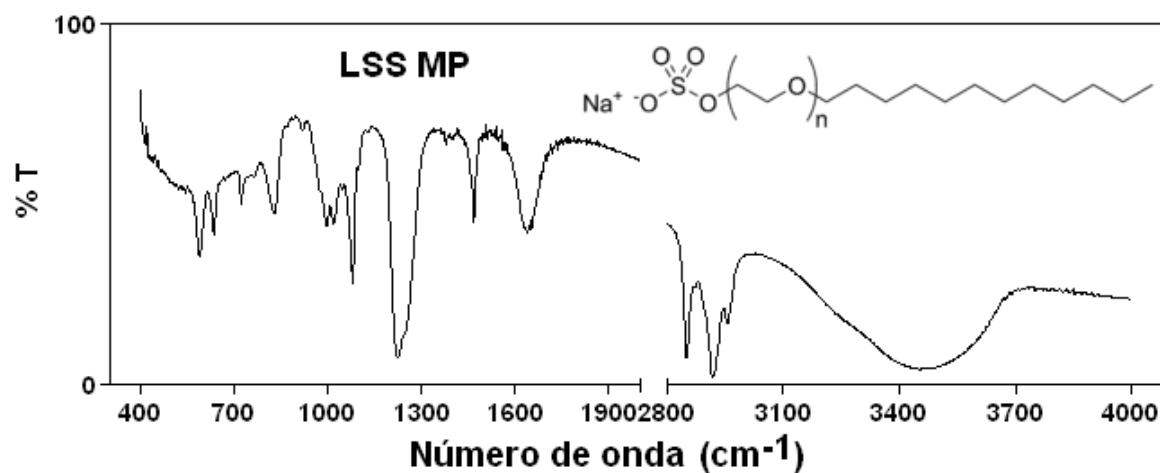


Figura 33 – Espectro de IV do adjuvante dióxido de silício coloidal matéria-prima

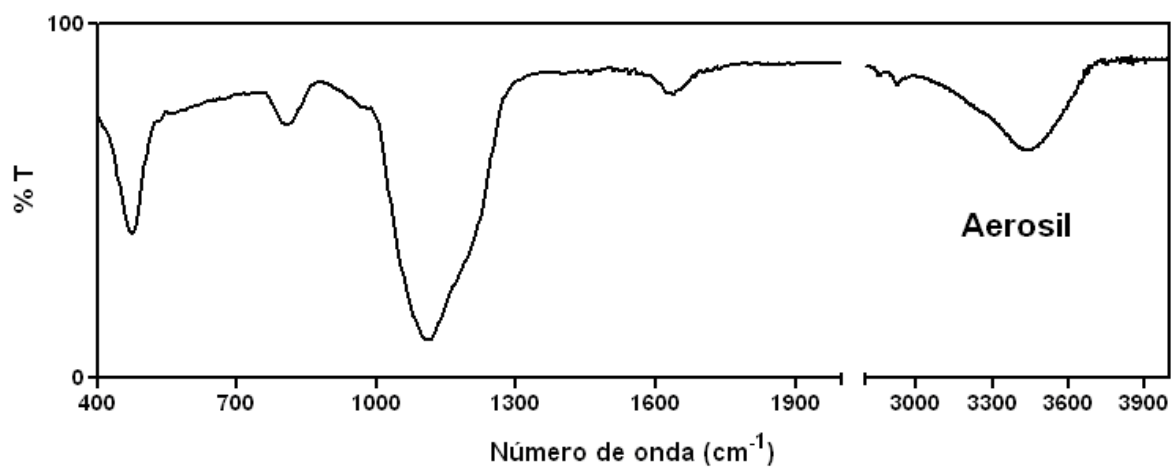


Figura 34 – Espectro de IV do adjuvante PEG 1500 matéria-prima

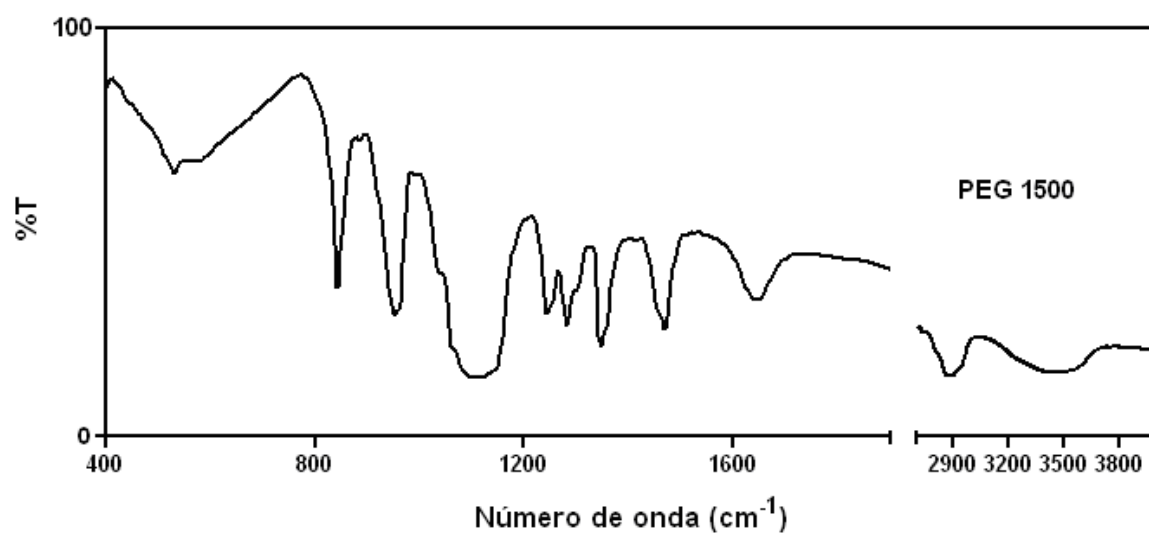


Figura 35 – Espectro de IV do adjuvante PEG 6000 matéria-prima

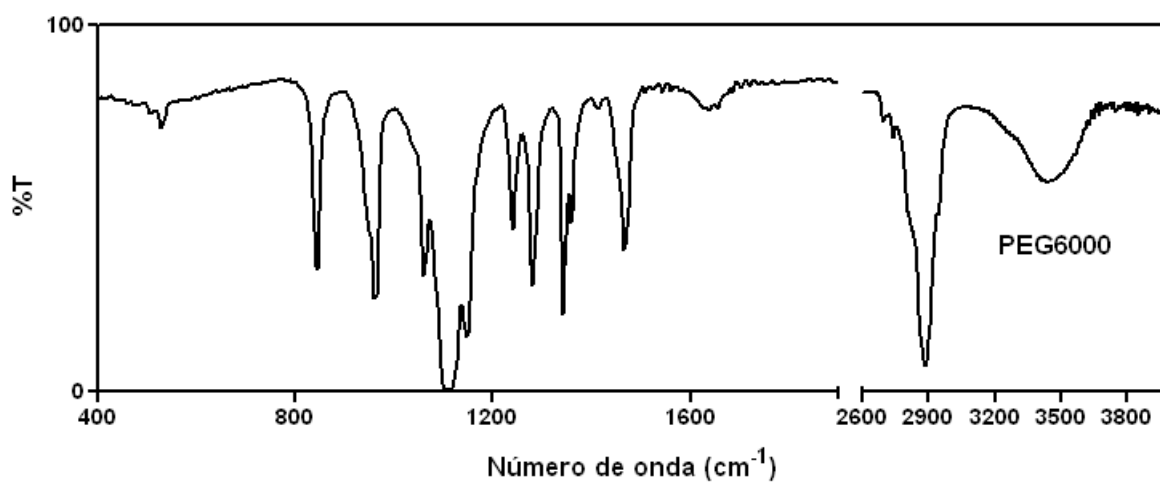


Figura 36 - Espectro de IV da dispersão sólida GB:PVP K30 obtida por evaporação rotatória

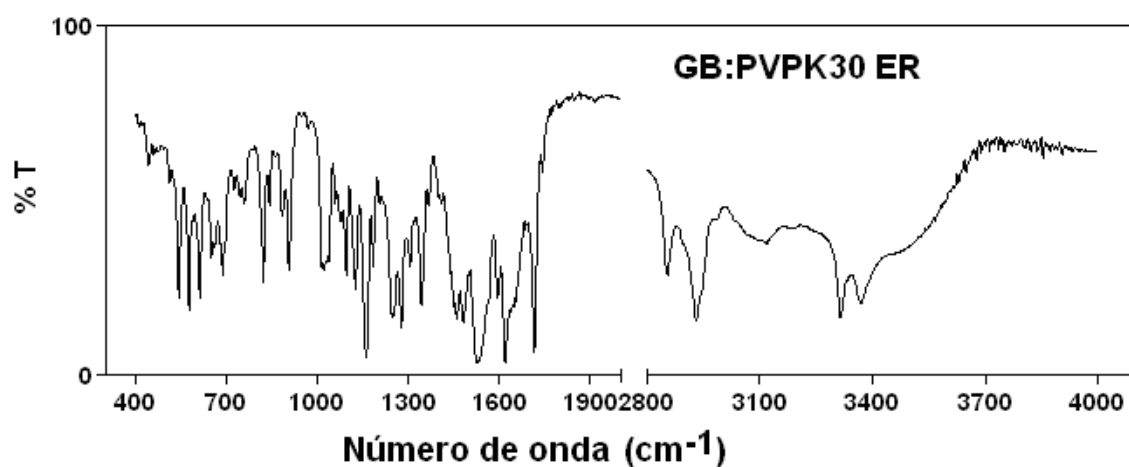


Figura 37 - Espectro de IV da dispersão sólida GB:LSS obtida por evaporação rotatória

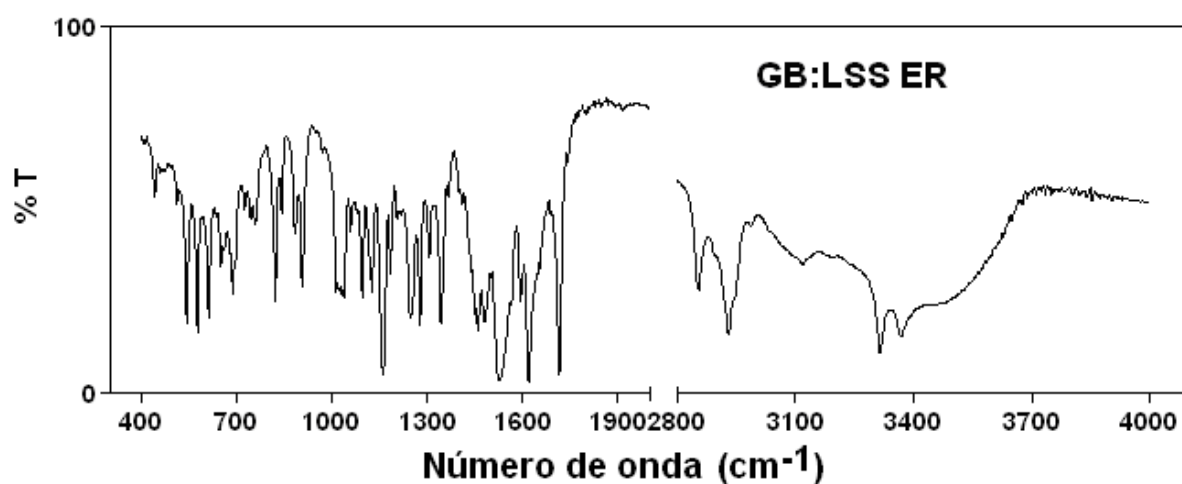


Figura 38 - Espectro de IV da dispersão sólida GB:AER:PVP K305% obtida por secagem por aspersão

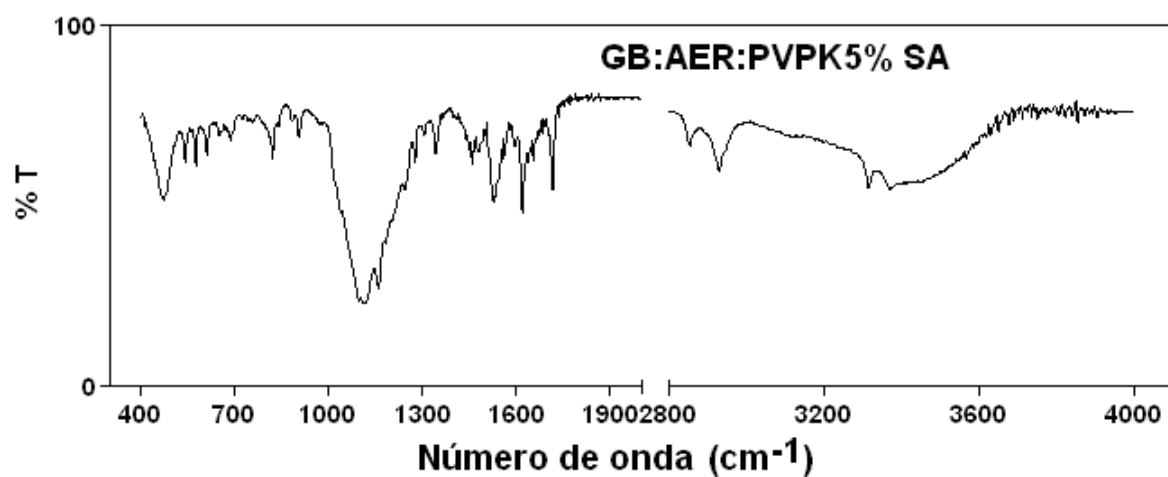


Figura 39 - Espectro de IV da dispersão sólida GB:AER:LSS5% obtida por secagem por aspersão

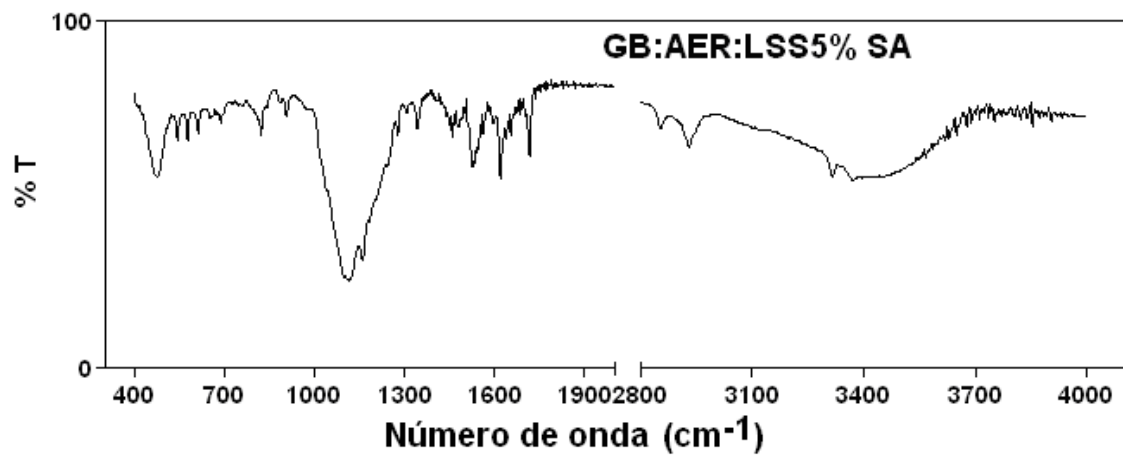


Figura 40 - Espectro de IV da dispersão sólida (GB:AER:PEG15001:1:1 SA) obtido por secagem por aspersão

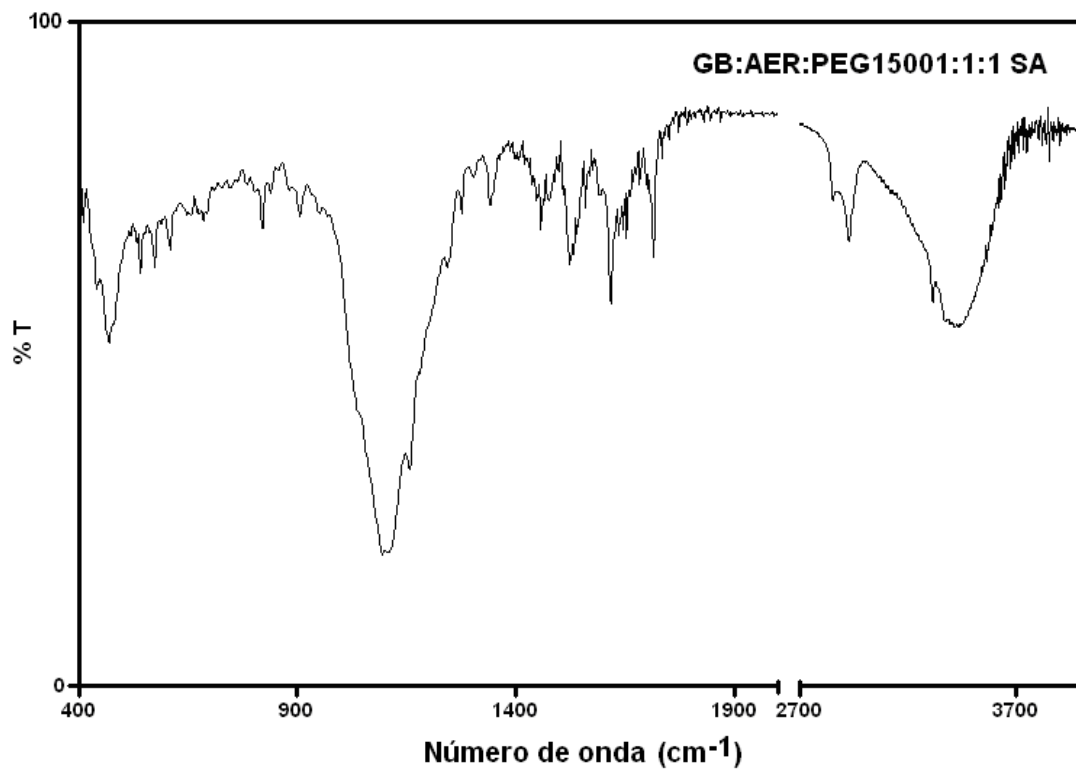


Figura 41 - Espectro de IV da dispersão sólida (GB:AER:PEG1500 3:3:7 SA) obtido por secagem por aspersão

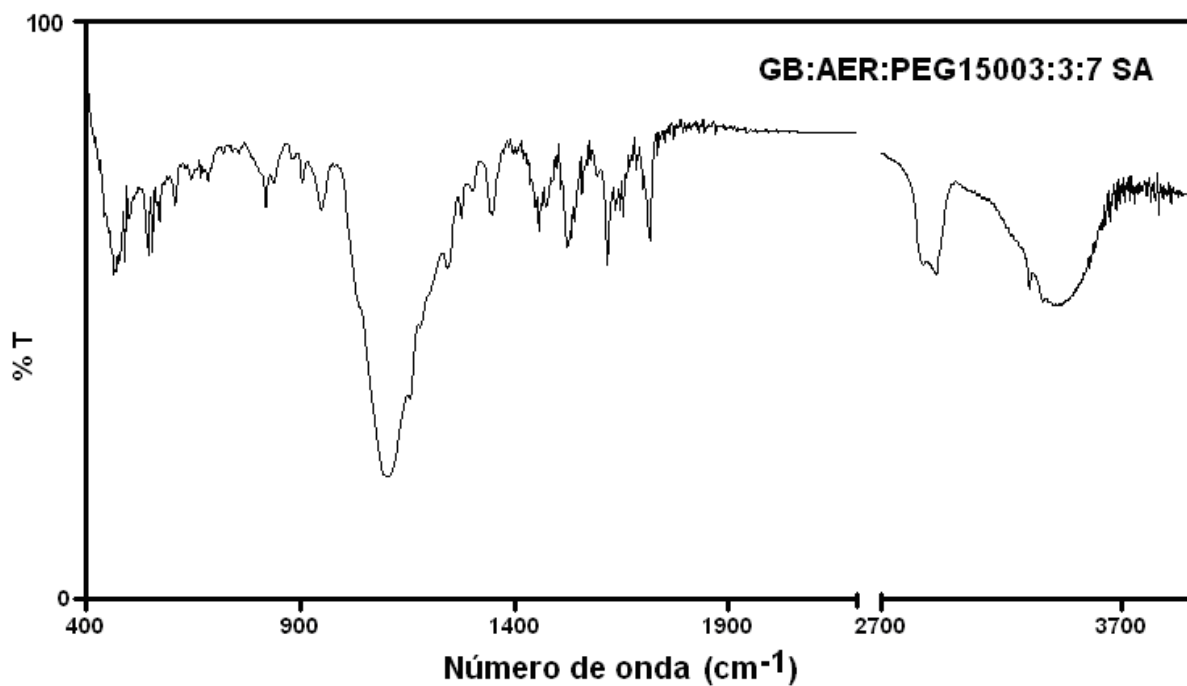


Figura 42 - Espectro de IV da dispersão sólida (GB:AER:PEG1500 1:1 MF) obtido por mistura física

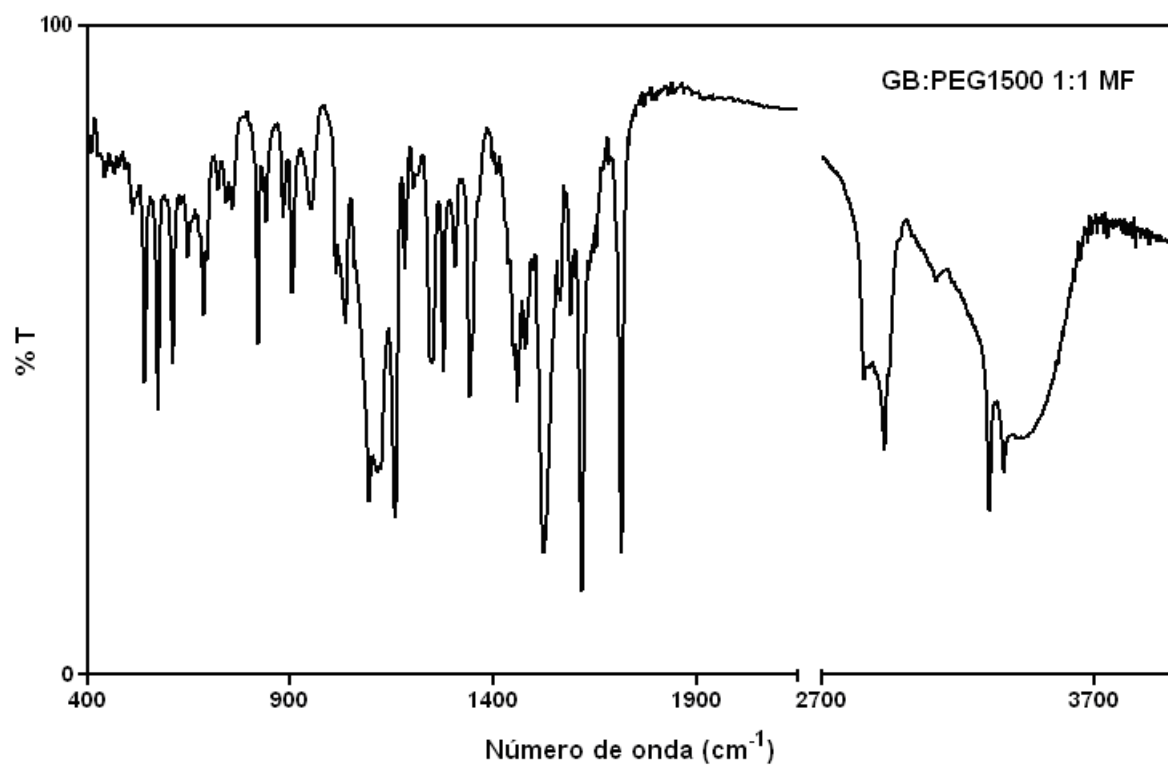


Figura 43 - Espectro de IV da dispersão sólida (GB:AER:PEG60001:1 SA) obtido por secagem por aspersão

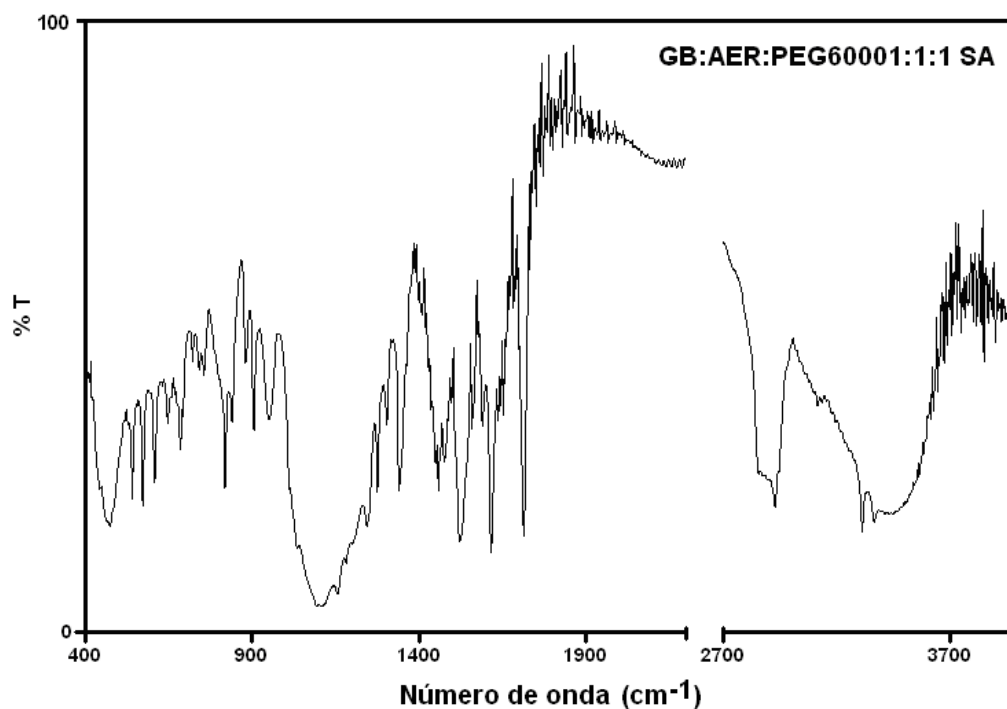


Figura 44 - Espectro de IV da dispersão sólida (GB:AER:PEG60003:3:7 SA) obtido por secagem por aspersão

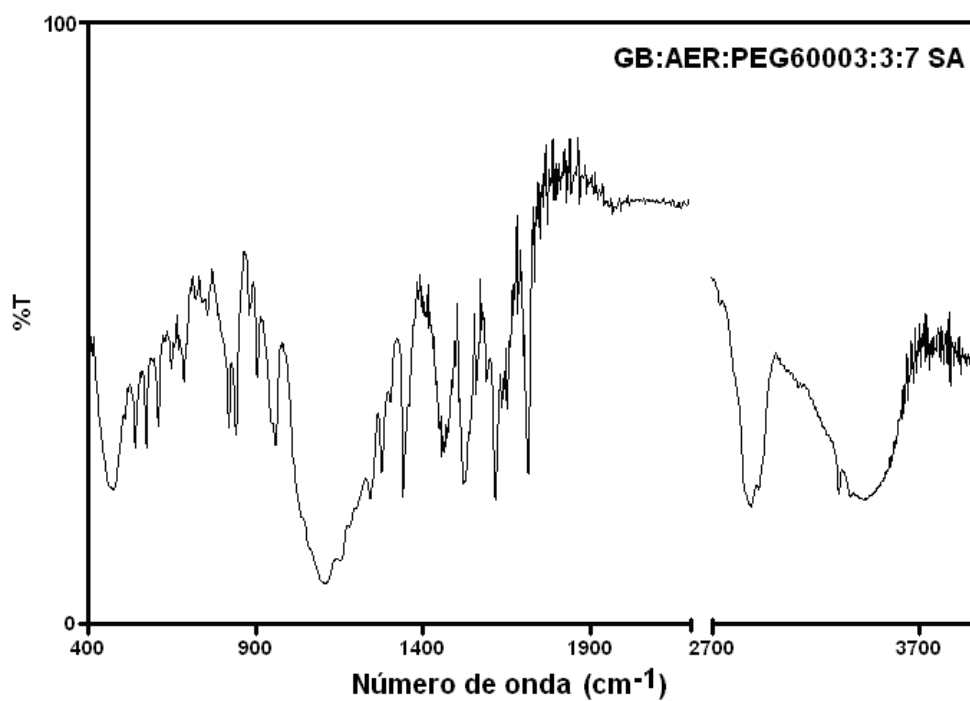
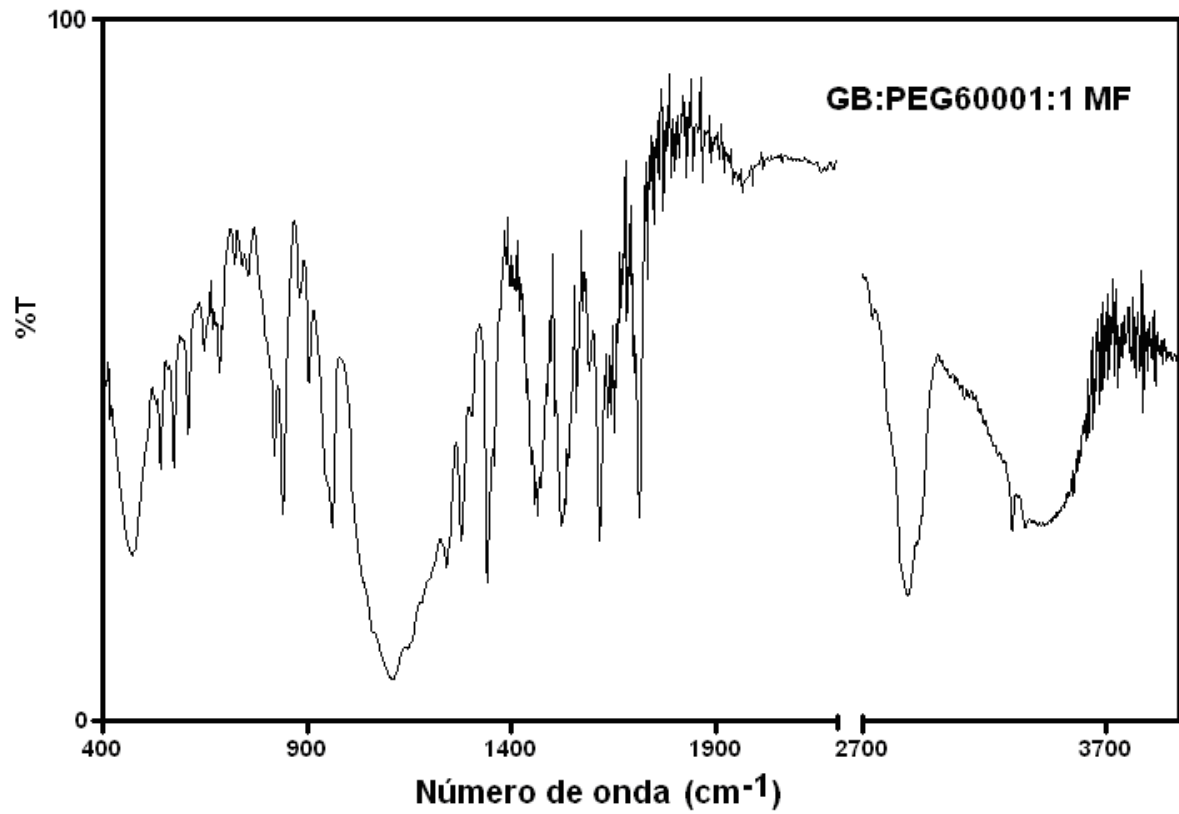


Figura 45 - Espectro de IV da dispersão sólida (GB:AER:PEG60001:1 MF) obtido por mistura física



5.5 Análise das micropartículas através de microscopia eletrônica de varredura e microscopia óptica (MEV e MO)

Fotomicrografias eletrônicas do fármaco cristalino GB (Figura 43A e 43B) mostram que consiste principalmente em partículas de formas irregulares de vários tamanhos. A dispersão sólida de GB:AER:LSS preparados por SA (Figura 43E e 43F) é composto de partículas com formas mais regulares tendendo a esfericidade (mostrado na Figura 43F) pela aglomeração de partículas com razões entre diâmetro transversal (D) e longitudinal (d) (próximo da unidade) e com uma distribuição de tamanho de micropartículas de formato Gaussiana com um tamanho médio de 22 μ (Figura 48), enquanto que as dispersões sólidas de GB: LSS preparados por ER (Figura 43C e 43D) consistem principalmente de pequenas partículas irregulares.

As fotomicrografias das dispersões sólidas obtidas através de secagem por aspersão com os PEGs (GB:AER:PEG15001:1:1 e PEG:AER:PEG60001:1:1), também apresentaram formatos com tendência a esfericidade e de aspecto poroso (Figuras 44 e 45).

Figura 46 - Fotomicrografia por MEV dos aspectos morfológicos (Figuras a esquerda) e as vistas ampliadas (inserções de Figuras a direita) do fármaco GB matéria-prima (A e B), dispersão sólida de GB:AER:LSS 5% preparados por secagem por aspersão (C e D) e dispersão sólida de GB:LSS preparado por evaporação rotatória sob pressão reduzida (E e F).

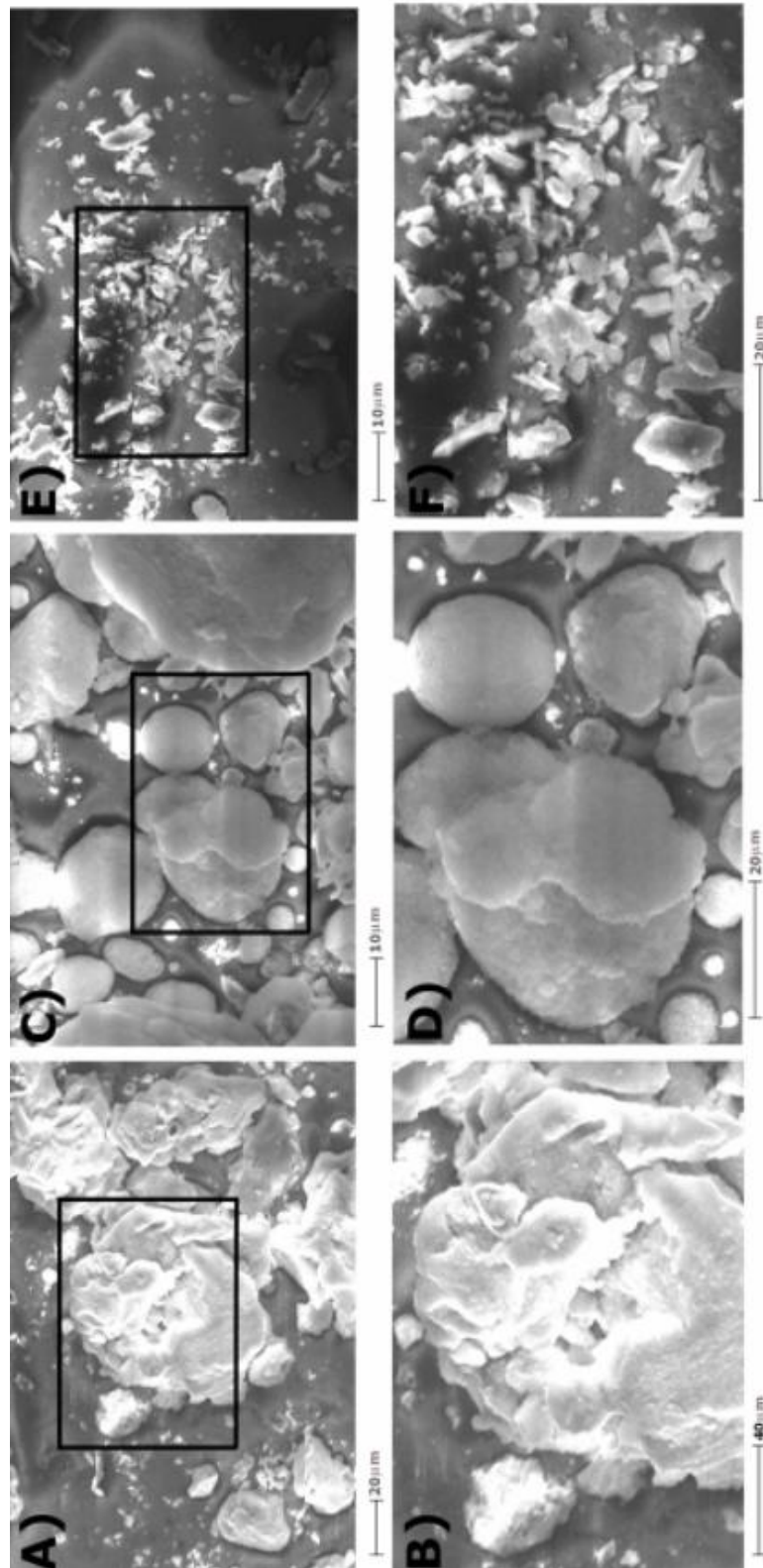


Figura 47 - Fotomicrografia por MEV dos aspectos morfológicos (Figura A) e as vistas ampliadas (Figura B), de dispersão sólida preparadas por secagem por aspersão (GB:AER:PEG1500 1:1:1 SA).

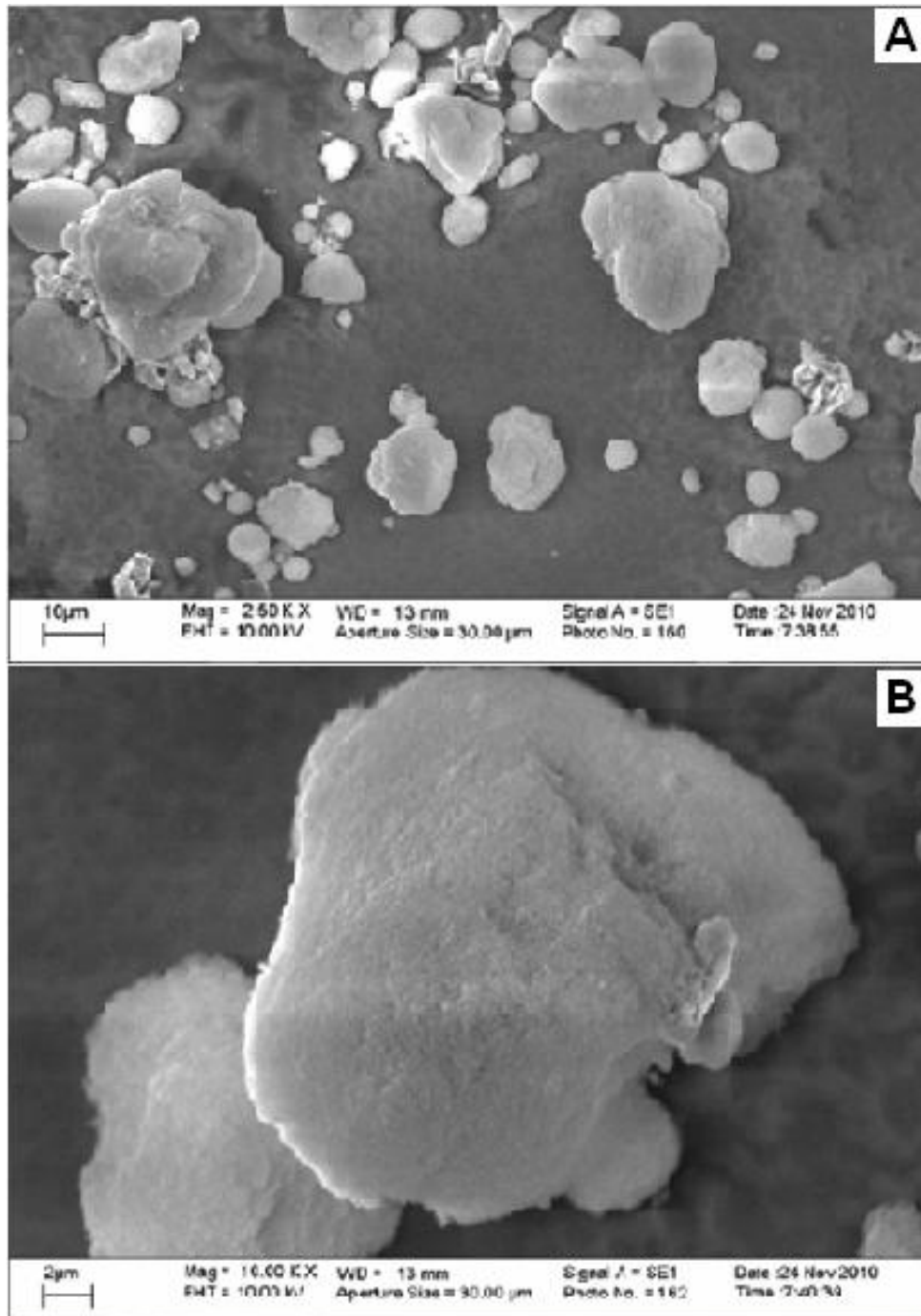


Figura 48 – Fotomicrografia por MEV dos aspectos morfológicos (Figura A) e as vistas ampliadas (Figura B), de dispersão sólida preparadas por secagem por aspersão (GB:AER:PEG6000 1:1:1 SA).

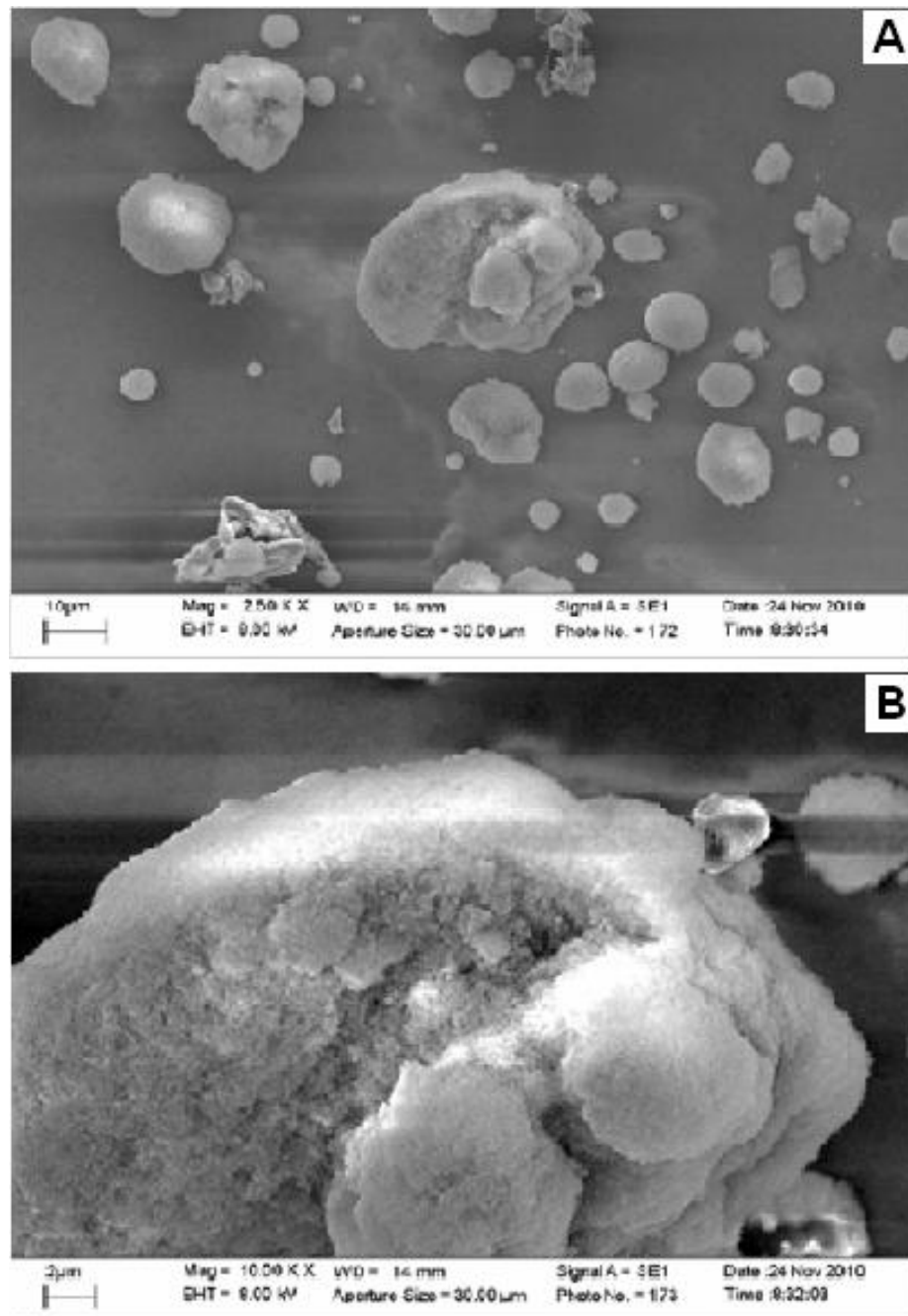


Figura 49 - Histograma do tamanho das micropartícula da dispersão sólida de GB:AER:PVP5% SA.

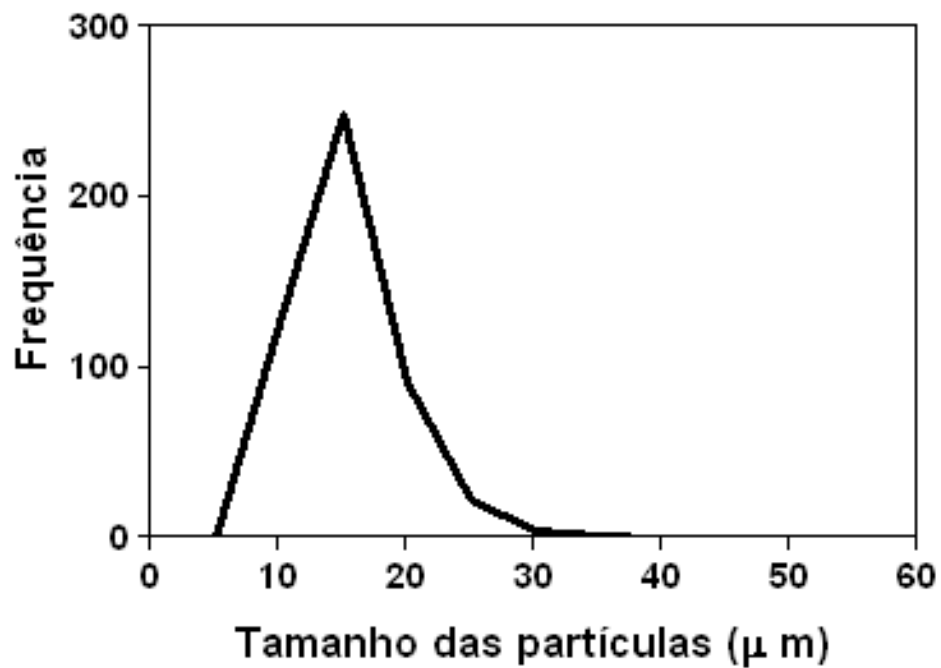


Figura 50 - Análise da esfericidade das micropartículas expressa como uma função do diâmetro transversal (D) pelo diâmetro longitudinal (d) da dispersão sólida de GB:AER:PVP5% SA.

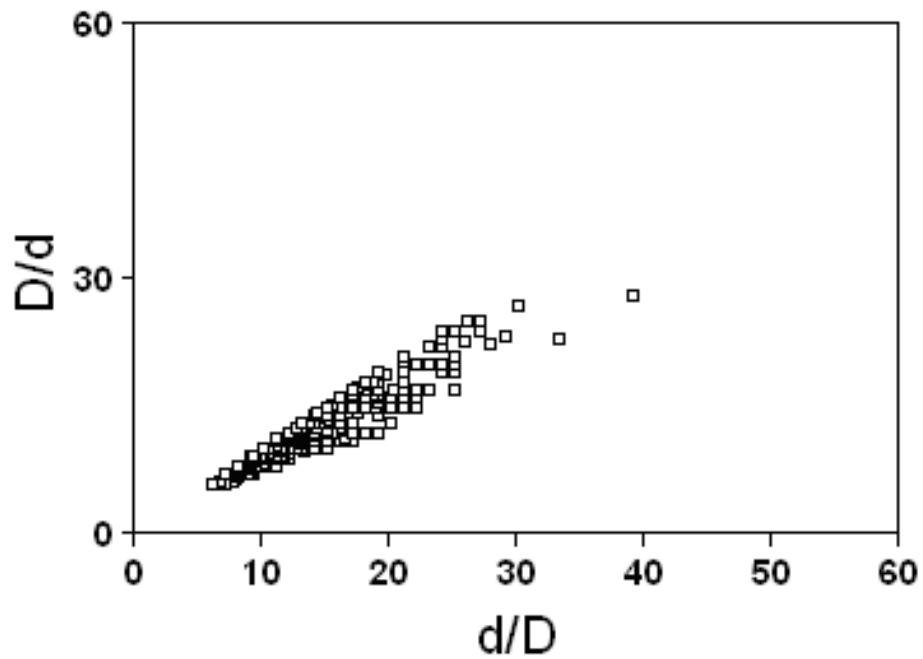


Figura 51 - Histograma do tamanho das micropartícula da dispersão sólida de GB:AER:LSS5% SA.

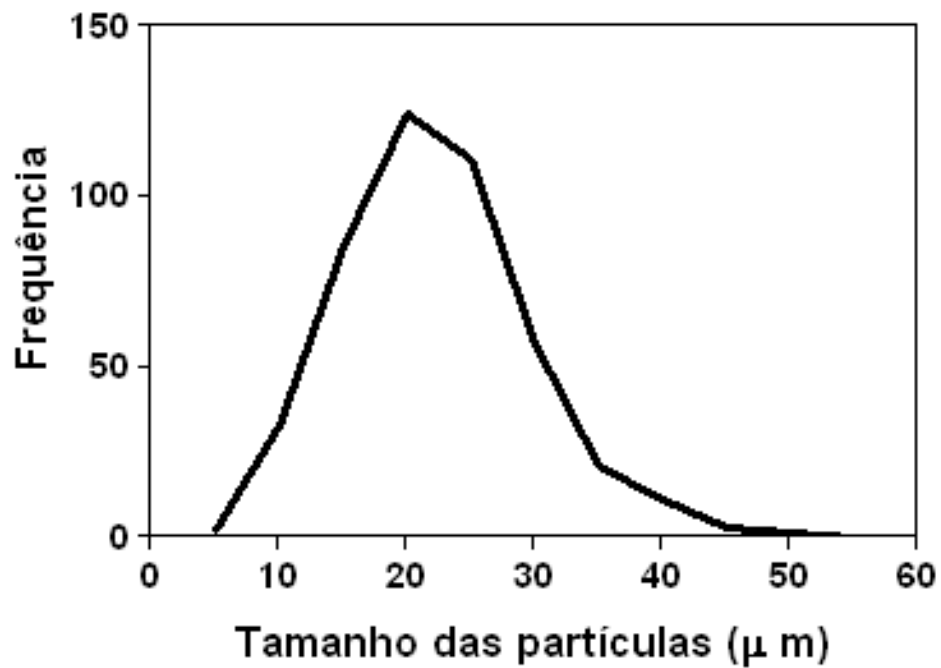
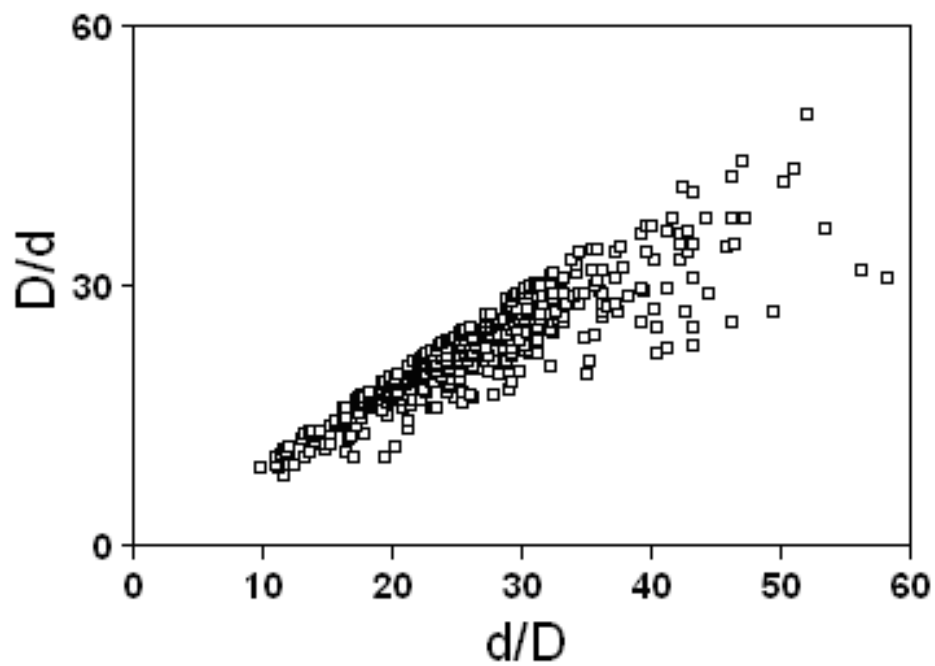


Figura 52 - Análise da esfericidade das micropartículas expressa como uma função do diâmetro transversal (D) pelo diâmetro longitudinal (d) da dispersão sólida de GB:AER:LSS5% SA.



5.6 Análise das micropartículas através de espectroscopia de energia dispersiva por raios X (EDS)

A Figura 50 mostra imagens por elétrons retroespalhados (Fig. 50A) onde pode-se observar áreas de alta concentração dos elementos cloro, sódio, silício e enxofre (áreas 1, 2, 3 e 4, Fig. 50A) e áreas de baixa concentração (5, 6 e 7, Fig. 50A). As imagens do mapeamento por energia dispersiva por raios-X (EDS – sigla em inglês), Figuras 50 B, C, D, E e F de micropartículas obtidas após compressão da mistura da dispersão sólida do GB:AER:LSS 5% preparados por SA com brometo de potássio (matriz).

A Figura 51 mostra imagens por elétrons retroespalhados (Fig. 51A) onde pode-se observar áreas de alta concentração dos elementos cloro, enxofre e silício nas áreas 1, 2, 3, 4, 5 e 6 (Fig. 51A) e demais áreas com baixa concentração dos elementos. A Figura 51B mostra o espectro de EDS. E as Figuras 51 C, D, E e F mostram as imagens do mapeamento por EDS, de micropartículas obtidas após compressão da mistura da dispersão sólida de GB:AER:PEG1500 1:1:1 preparadas por SA com celulose microcristalina (matriz).

A Figura 52 mostra imagem por elétrons retroespalhados (Fig. 52A) onde pode-se observar áreas de alta concentração dos elementos cloro, enxofre e silício nas áreas 1, 2, 3, 4, e 5 (Fig. 52A) e demais áreas de baixa concentração dos elementos. A Figura 52B mostra o espectro de EDS. E as Figuras 52 B, C, e D mostram as imagens do mapeamento por EDS, de micropartículas obtidas após compressão da mistura da dispersão sólida do GB:AER:PEG6000 1:1:1 preparados por SA com celulose microcristalina (matriz).

As Figuras 53 (a e b), 54 (a e b) e 55 (a e b) mostram as imagens de elétrons secundários e detalhamentos em pixels (colorido) dos comprimidos GB:LSS 5% SA, GB:PEG 1500 1:1:1 SA e GB:PEG 6000 1:1:1 SA, respectivamente.

Figura 53 - Micrografias obtidas por MEV de dispersão sólida de GB:AER:LSS5% preparados por secagem por aspersão compactados em um comprimido com brometo de potássio (KBr - matriz). (A) microestrutura da dispersão sólida; (B) mapeamento de Si (áreas 5 e 6); (C) mapeamento de Br (áreas 1, 5 e 7); (D) mapeamento de Cl (áreas 1, 2 e 4); (E) mapeamento de S (áreas 1, 2 e 4); (F) mapeamento de Na (áreas de 1, 5 e 7).

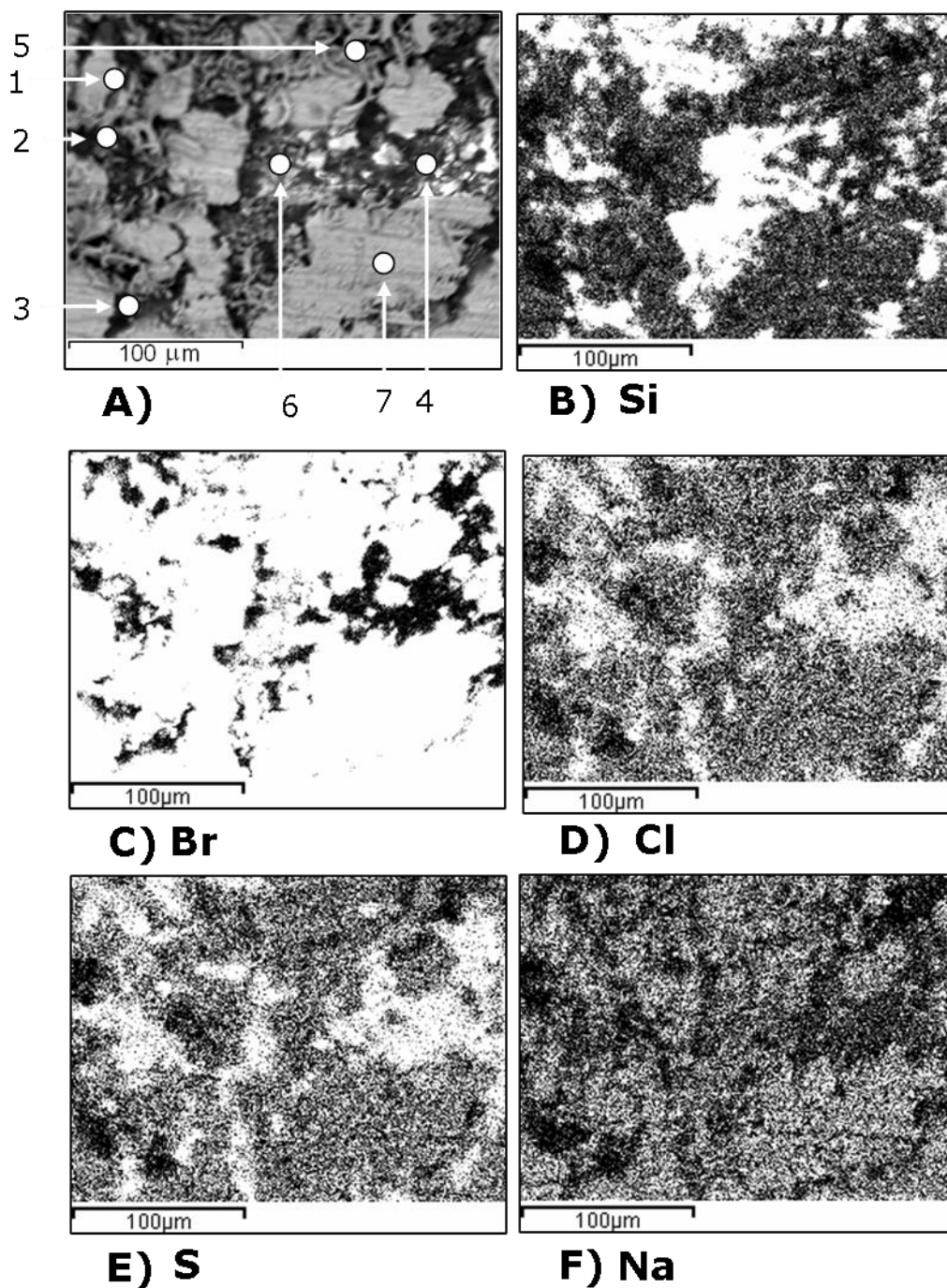


Figura 54 - Micrografias obtidas por MEV de dispersão sólida de GB:AER:PEG1500 1:1:1 SA, preparados por secagem por aspersão, compactados com celulose microcristalina (CMC - matriz), com espectro e mapeamento por EDS. (A) microestrutura da dispersão sólida; (B) espectro de EDS mostrando composição química; (C) mapeamento de Cl (áreas 1, 2, 3, 4 e 5); (D) mapeamento de N; (E) mapeamento de S (áreas 1, 2, 3, 4 e 5); (F) mapeamento de Si (áreas 3 e 6).

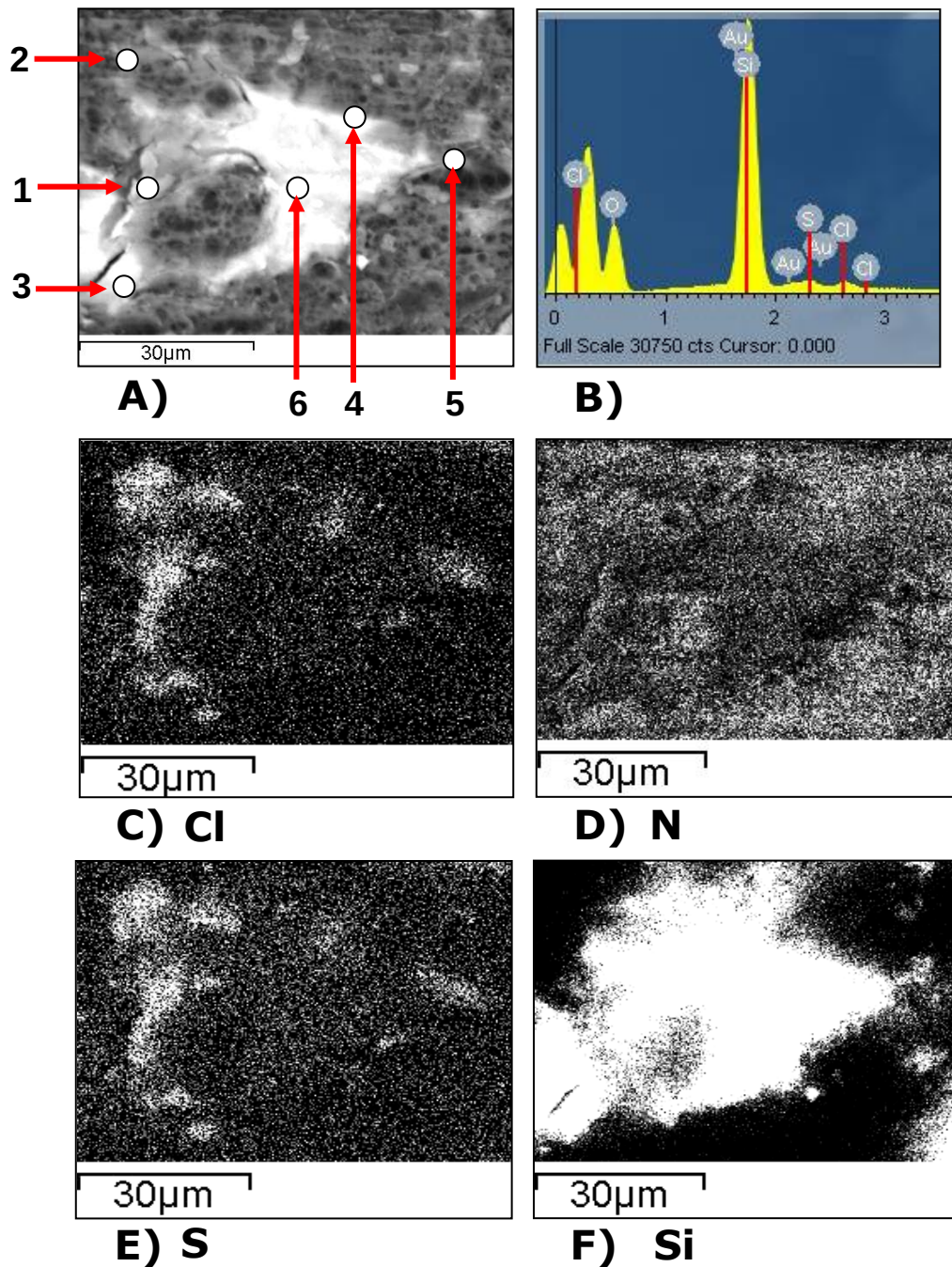


Figura 55 - Micrografias obtidas por MEV de dispersão sólida de GB:AER:PEG6000 1:1:1 SA, preparados por secagem por aspersão, compactados com celulose microcristalina (CMC - matriz), com espectro e mapeamento por EDS. (A) microestrutura da dispersão sólida; (B) espectro de EDS mostrando composição química; (C) mapeamento de Cl (áreas 1, 2, 3 e 4); (D) mapeamento de N; (E) mapeamento de S (áreas 1, 2, 4 e 5); (F) mapeamento de Si (áreas 3 e 6).

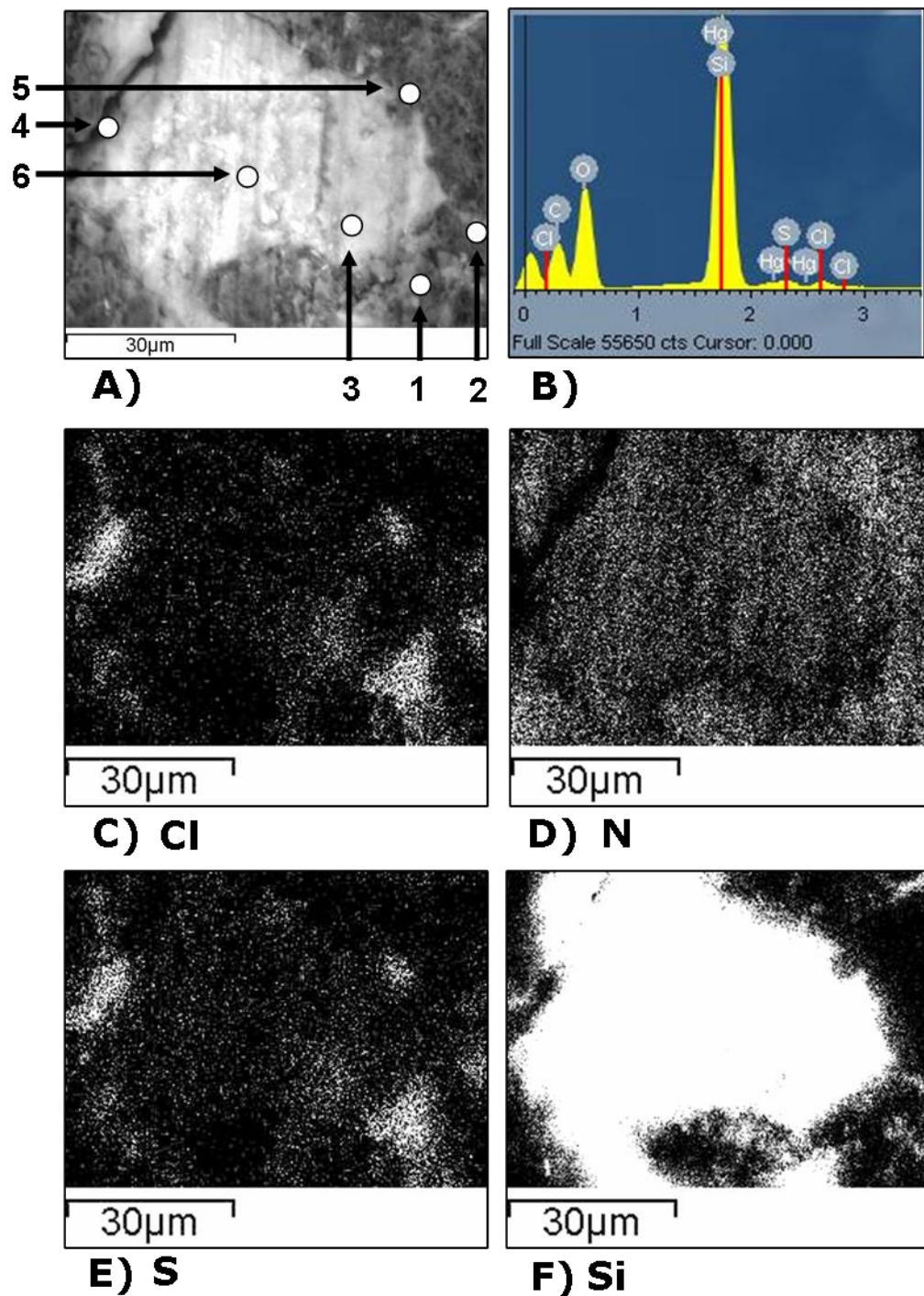


Figura 56 - Imagens de elétrons secundários (A) e detalhamentos em pixels (colorido) (B) do comprimido KBr/GB:LSS 5% SA.

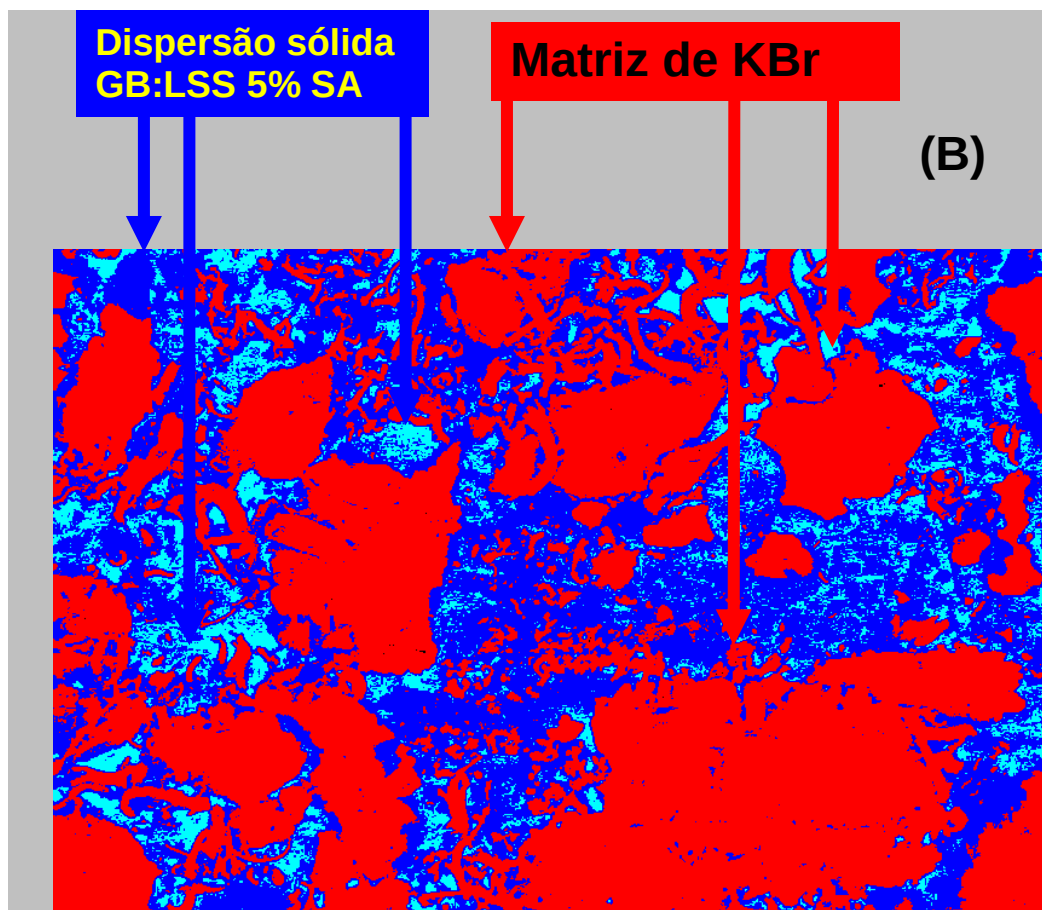
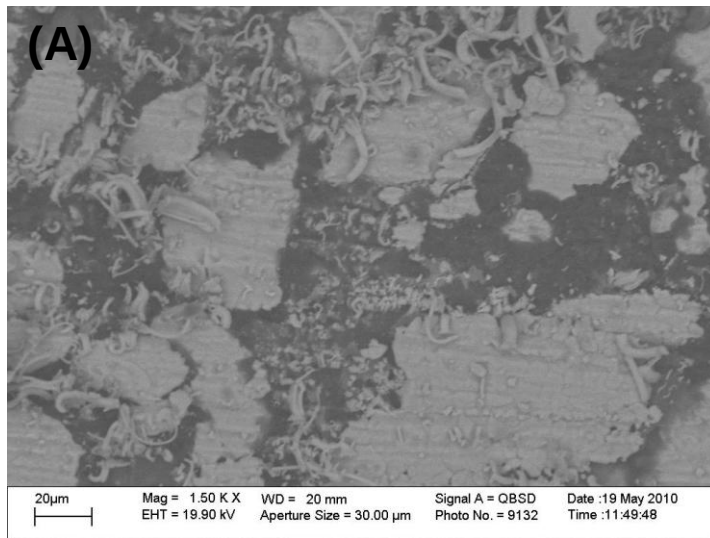


Figura 57 - Imagens de elétrons secundários (A) e detalhamentos em pixels (colorido) (B) do comprimido CMC/GB:PEG 1500 1:1:1 SA.

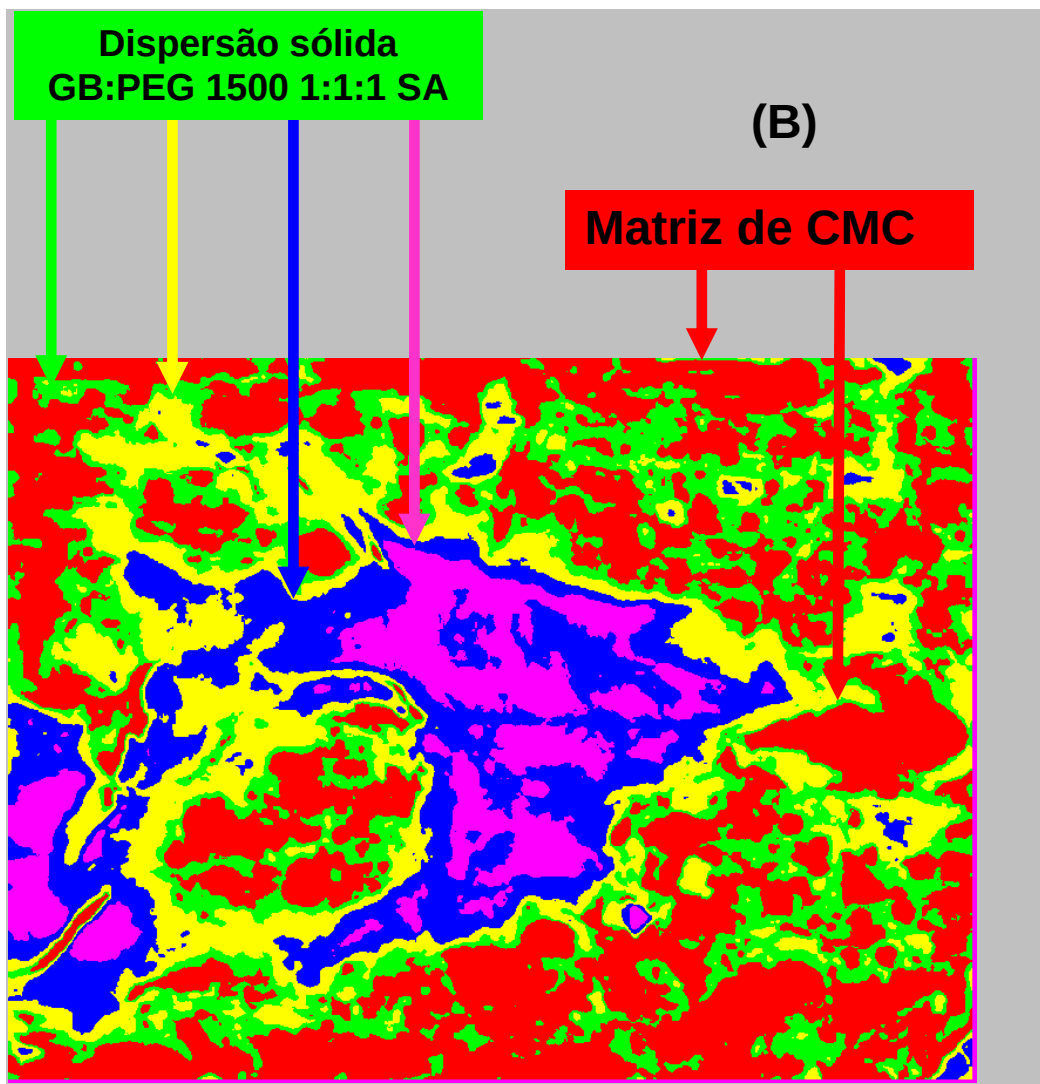
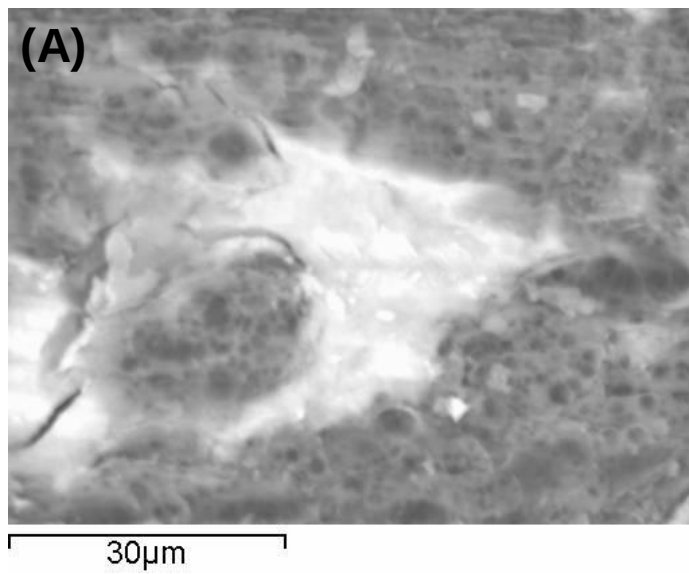
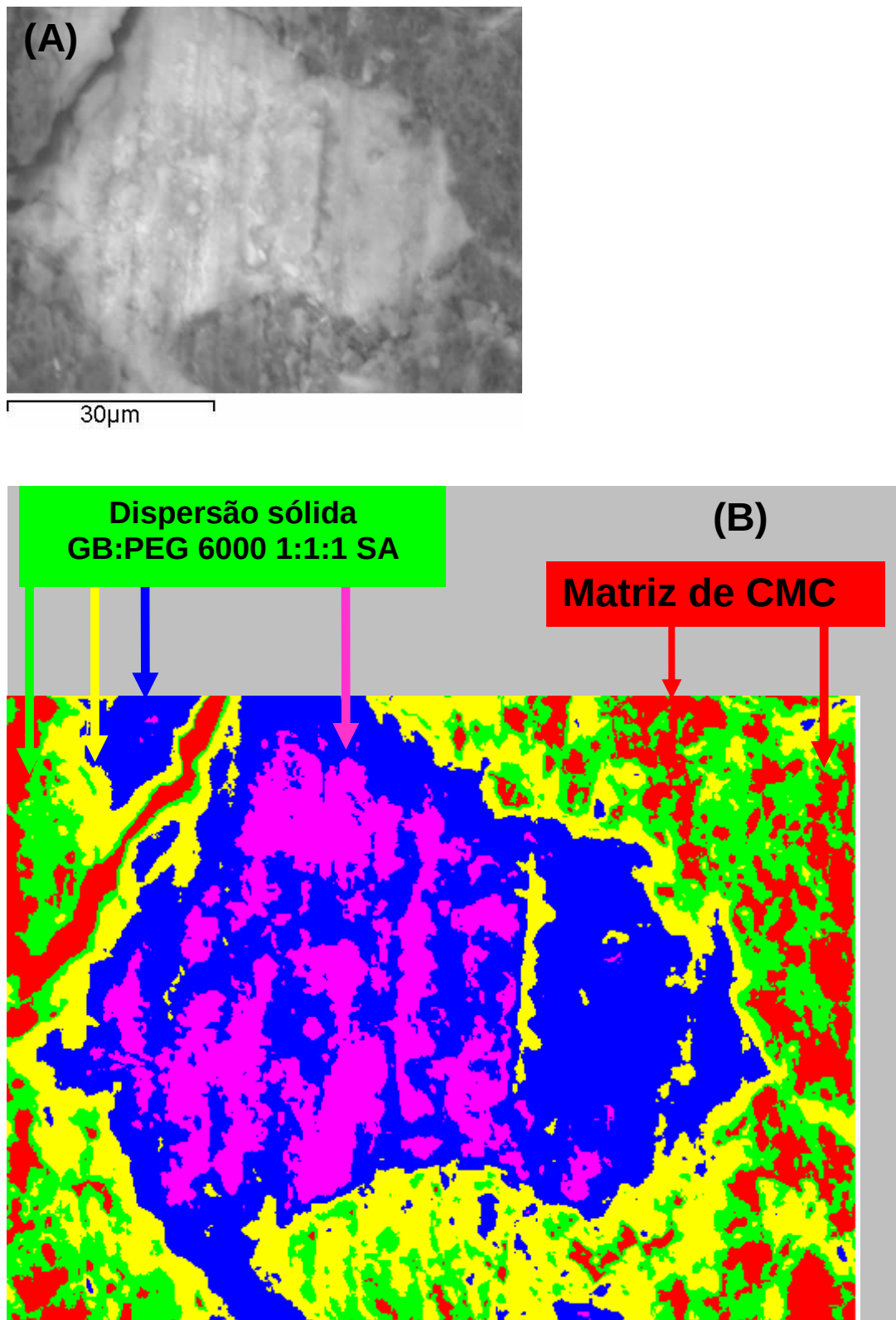


Figura 58 - Imagens de elétrons secundários (A) e detalhamentos em pixels (colorido) (B) do comprimido CMC/GB:PEG 6000 1:1:1 SA.



6. DISCUSSÃO

A fusão endotérmica para a glibenclamida foi atenuada (devido a pequenas diferenças na massa de amostra no cadinho), mas não deslocado quando a droga estava presente como uma mistura binária física (MF) de GB:PVP K30 ou GB:LSS (Figura 17) picos de fusão a 177,1°C e 176,6°C, respectivamente.

Os resultados sugerem que GB nas dispersões sólidas com LSS ou PVP K30, obtidos por ambas as técnicas não sofreram alterações apreciáveis para o estado amorfo, uma vez que isso resultaria na supressão da fusão endotérmica ou mudanças de temperatura em relação ao comportamento térmico do fármaco matéria-prima, tal como anteriormente relatado (CHAUHAN et al., 2005). Com efeito, a amorfização está geralmente associada.

Nas curvas de DTA referentes aos PEGs, observou-se interações fármaco-carreador, tanto para o PEG1500 quanto para o PEG6000 relativamente ao pico de fusão da GB (176,25°C), de 172,58°C e 173,20°C (GB:AER:PEG15001:1:1 e GB:AER:PEG60001:1:1, respectivamente). Esta interação do fármaco-carreador evidenciando o deslocamento do pico de fusão se deve a formação de misturas eutéticas formadas por carreadores tipo PEG, relatados por YAM e cols. (2011).

A comparação de perfis de dissolução é útil para avaliar a influência dos adjuvantes tecnológicos na etapa de desenvolvimento de produtos, visando o aumento da liberação, além de avaliar a estabilidade. O perfil de dissolução é obtido determinando-se a quantidade de fármaco dissolvido em amostras seriadas no meio de dissolução, coletadas em intervalos previamente estabelecidos. A partir dos dados obtidos, é construída uma curva de porcentagem de fármaco dissolvido em função do tempo.

A aplicação de técnicas de aspersão na produção de pré-formulados resulta na produção de partículas extremamente pequenas e homogêneas com dispersão do fármaco num carreador hidrossolúvel. Estas técnicas são empregadas com grandes vantagens em relação a técnicas convencionais como evaporação rotatória, promovendo um aumento na velocidade de dissolução de fármacos fracamente hidrossolúveis. Os resultados mostram que as características da fase sólida de misturas ou dispersões de fármacos-excipientes (GB-LSS, GB-PVP e GB-PEG) têm uma influência significativa sobre o processo de dissolução.

Observou-se que GB MP e pré-formulados GB:LSS ER e GB:PVP ER apresentaram perfis de dissolução semelhantes entre si, liberando menos de 15% do fármaco em 60 minutos, não apresentando diferença na quantidade de fármaco liberada nos tempos de 0 a 60 minutos com valores de f_2 maiores que 50% para ambos (Tabela 11).

Observou-se que os pré-formulados obtidos por aspersão GB:AER:LSS5% e GB:AER:PVP5% apresentaram perfis de dissolução diferentes em relação ao fármaco GB com liberação da ordem de 93,46% e 57,55% respectivamente, apresentando diferença na quantidade de fármaco liberada nos tempos de 0 a 60 minutos com valores de f_2 menores que 50% para ambos (Tabela 11).

Os dados de dissolução da mistura física GB:PEG60001:1 MF e dos pré-formulados GB:AER:PEG6000 obtidos por aspersão nas proporções de 1:1:1, 3:3:7 e 1:1:5 (GB:PEG6000) apresentaram perfis de dissolução semelhantes entre si, liberando 86,75%, 98,22%, 92,81% e 114,45% do fármaco em 60 minutos, não apresentando diferença na quantidade de fármaco liberada nos tempos de 0 a 60 minutos com os seguintes valores de eficiência de dissolução 73,28%, 78,65%, 75,76% e 86,37% respectivamente. Com relação aos dados de dissolução da mistura física GB:PEG1500 MF e dos pré-formulados GB:AER:PEG1500 obtidos por secagem por aspersão nas proporções de 1:1:1, 3:3:7 e 1:1:5 (GB:PEG1500) apresentaram perfis de dissolução diferentes entre si, liberando 60,14%, 81,35%, 73,99% e 60,14% do fármaco em 60 minutos com valores de eficiência de dissolução da ordem de 50,47%, 66,47%, 56,18% e 46,49% respectivamente (Tabela 11).

Este padrão de difratograma é compatível com o que já foi anteriormente relatado para GB cristalina (CHAUHAN e SINGH, 2005 e 2010a), assim, confirmando os resultados de análise térmica fundamentando que a preparação de dispersões sólidas de GB aqui relatados não envolve amorfização significativa independentemente do método utilizado para a secagem. Não há novos picos aparentes nas dispersões sólidas GB:LSS ER e GB:AER:LSS5% SA sugerindo a compatibilidade química da GB com o LSS.

O grau de cristalinidade foi calculado para o fármaco GB puro, para dispersões sólidas de GB com LSS preparados por SA, e para dispersões sólidas de GB com LSS preparados por ER (95,1%, 90,9% e 93,2% respectivamente). A

pequena diminuição na cristalinidade de GB nas dispersões sólidas não explica exclusivamente o aumento de 8,6 vezes na dissolução da GB (em menos de 15 minutos), observada nas dispersões sólidas de GB com LSS preparados por SA.

O padrão de difratogramas das dispersões sólidas dos PEGs, também são compatíveis com os relatados na literatura, confirmando que a cristalinidade das dispersões sólidas não interferem no aumento da dissolução (100,0 % de cristalinidade para todas as concentrações dos PEGs SA).

Os resultados acima de difração de raios X de pó para GB e dispersões sólidas preparadas por SA ou ER estão de acordo com a evidência obtida por espectroscopia de IV (Figuras 30 a 36).

Os dados de IV mostram que nenhuma mudança significativa foi associada com o estiramento da banda de N-H da GB nas dispersões sólidas (Figuras 33 e 34). Os resultados de IV aqui relatados para as dispersões sólidas de GB estão em contraste com os obtidos para GB amorfo preparado por quench-cooling da fusão de fármaco e moagem criogênica na qual o espectro de IV da GB revelou evidência de tautomerismo amida-imida de GB associado com amorfização (WOJNAROWSKA et al., 2010).

Além disso, uma supressão quase completa do pico em 1714 cm^{-1} é relatada em GB amorfa (CIRRI et al., 2004). No entanto, uma diminuição na intensidade de pico observados nos espectros de IV de dispersões sólidas de GB:LSS e GB:PVPK30 produzido por secagem por aspersão (Figura 38 e 39) está de acordo com uma diminuição muito pequena na cristalinidade como calculado no TOPAS[®] por XRPD. Em contraste, houve uma considerável ampliação de algumas bandas do espectro de IV de dispersões sólidas de GB:LSS e ou GB:PVP K30 preparados por secagem por aspersão (Figura 38 e 39), embora não naqueles preparados por ER (Figura 36 e 37). A banda que exibia este efeito nas dispersões sólidas preparadas por SA foi àquela correspondente ao estiramento assimétrico do sulfonil 1155 cm^{-1} da GB. Entretanto, a dispersão sólida por SA em relação a ER apresentou uma banda forte e alargada em 1161 cm^{-1} que corresponde à sobreposição na mesma região do AER.

O alargamento de banda entre 1020 e 1295 cm^{-1} associados com um grupo par de elétrons livres pode sugerir um grau mais elevado de ligações de pontes hidrogênio nas dispersões sólidas de GB:LSS e GB:PVP K30 obtido por SA. Uma

semelhante ampliação nesta mesma região de frequência foi observado no espectro de ambas as misturas físicas e amorfas de dispersões sólidas de GB com glicerídeos poliglicolizados obtidos utilizando reflectância difusa de infravermelhos com transformada de Fourier (DRIFT - sigla do inglês) (CHAUHAN et al., 2005).

WOJNAROWSKA e cols. (2010) cita também que os espectros de IV de GB amorfo mostram uma acentuada diminuição de estiramento da banda NH de amida em 3313 cm^{-1} , e o aparecimento concomitante de um alargamento de banda entre 1020 e 1295 cm^{-1} característico da formação de pontes de hidrogênio.

Os mesmos padrões de assinalamentos, descritos por WOJNAROWSKA e cols. (2010) também foram observados para as dispersões sólidas de PEG1500 e PEG6000 (nas proporções 1:1:1 e 3:3:7 SA e 1:1 MF) estiramento da banda NH de amida em 3313 cm^{-1} e o alargamento de bandas entre 1020 e 1295 cm^{-1} característico da formação de pontes de hidrogênio, Figura 40.

A falha nas dispersões sólidas de GB:LSS e GB:PVP K30 preparado por ER em melhorar a dissolução de GB não pode assim ser explicada pela ausência de amorfização, uma vez que a GB nas dispersões sólidas preparadas por SA exibiu grau semelhante de amorfização. Um padrão semelhante de morfologia foi observado para as dispersões sólidas entre tacrolimus e hidroxipropil- β -ciclodextrina e dioctil sulfossuccinato preparado pelo solvente hidratado (etanol como solvente) e o método adsorção de superfície (água como solvente) (JOE et al., 2010). No entanto, a secagem por aspersão de GB com LSS utilizando Aerosil® com uma grande área de superfície específica como adjuvante de secagem e um solvente hidroalcoólico (57°GL etanol) resultou neste trabalho em partículas mais regulares do que os obtidos por evaporador rotativo, usando o método de solvente com etanol puro. A melhoria do comportamento de dissolução de fármacos fracamente hidrossolúveis tais como a carbamazepina e nifedipina por adsorção por carreadores hidrofílicos usando Aerosil® ou polivinilpirrolidona de cadeia cruzada, dispersos num solvente polar foi anteriormente relatado (FRIEDRICH, 2006).

Analisando as Figuras 49 a 52, temos ainda que: a) as partículas da dispersão sólida GB:AER:LSS 5% SA (Figuras 49 e 50), concentram suas micropartículas em sua maioria próximo a esfericidade, onde 85% destas estão compreendidas entre $15 - 30\text{ }\mu\text{m}$; b) as micropartículas da dispersão sólida GB:AER:PVP5% SA (Figuras 51 e 52), concentram suas micropartículas, em sua

maioria, próximo a esfericidade onde 95% destas estão compreendidas entre 10 - 20 μm . Embora as micropartículas da dispersão sólida GB:AER:PVP5% SA, sejam mais uniformes e menores, com conseqüentemente maior superfície específica, alguns fatores podem ter influenciado na maior dissolução da dispersão sólida GB:AER:LSS5% SA, como por exemplo o grau de viscosidade formado, tensão superficial, polaridade, estrutura cristalina.

Existe uma grande dificuldade na caracterização da uniformidade de micro e nanopartículas. As perguntas mais freqüentes entre os formuladores são acerca das ligações entre os ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) com os respectivos excipientes utilizados. Na mistura, os pós ou granulados estão realmente homogêneos nas proporções IFAs/excipiente formulados? Ou por exemplo, em um grânulo ou micropartícula, existem áreas predominantemente de IFAs (partículas maiores ou menores) ou de excipientes?

De acordo com FERNANDES (2001) a análise de superfície por espectroscopia de energia dispersiva por raios X (EDS - sigla em inglês) é uma técnica bastante eficiente pois é capaz de realizar análises químicas elementares em volumes muito pequenos de amostra, da ordem de micrômetro cúbico. Os sinais podem ser obtidos na forma de gráficos de picos de intensidade ou como um mapa de distribuição de cada elemento na superfície da amostra ou “dot mapping”.

Neste trabalho na Figura 53 dispomos de uma imagem de fotomicrografia eletrônica adquirida de um comprimido de dispersão sólida (GB:AER:LSS 5%), obtido através de secagem por aspersão e mapeado por EDS, também conhecido por “dot-mapping” - mapeamento por pontos, onde observa-se a homogeneidade no grânulo formado por adsorção do fármaco e excipientes utilizados, a partir da análise qualitativa dos átomos das moléculas. Esta técnica foi utilizada também por JAIN e cols. (2008) para observação das áreas ricas em cloro e sódio de formulações de fenofibrato. JUHNKE e cols. (2012) analisaram nanoemulsões obtidas por moagem à úmido e abordaram os cuidados que se deve ter com relação aos contaminantes pelo menos parcialmente associado com os componentes dos meios de moagem.

TRAN e cols. (2011) destacam a inovação da técnica, como sendo esta a primeira tentativa de caracterizar a morfologia dos grânulos formados por adsorção em dispersões sólidas utilizando EDS e MEV.

Neste trabalho estamos caracterizando a morfologia de micropartículas formadas por adsorção de dispersões sólidas (GB:AER:LSS5% SA) em comprimidos de KBr e de dispersões sólidas de GB:AER:PEG1500 1:1:1 SA e GB:AER:PEG6000 1:1:1 SA em comprimidos de celulose microcristalina utilizando-se de EDS e MEV.

Uma vez que o cloro é o elemento diferente na estrutura química da glibenclamida, tendo em vista que o elemento enxofre tanto faz parte da molécula da GB quanto do LSS, o cloro foi selecionado para mapas elementares. O Si, do AER, e o sódio do LSS também foram mapeados. O KBr foi mapeado e é marcado na Figura 53C (áreas 1, 2, 5 e 7, Figura 53A) em alta densidade. Tal como acontece com a GB pura, o resultado indicou que o teor de cloro foi homogeneamente distribuído ao longo da amostra (Figura 53D), onde mostra maiores concentrações nas áreas 1, 2 e 4 da Figura 53A. O Si (AER) apareceu com alta densidade (Figura 53B) na área 6 (Figura 53A), enquanto que o Cl foi observado com menor densidade, mas presente homogeneamente no total do comprimido KBr+dispersão sólida GB:AER:LSS5% SA (Figura 53D). O sódio do LSS também está homogeneamente disperso na imagem da Figura. 53F com baixa densidade, áreas 1, 5 e 7 (Figura 53A). Observa-se também com as micropartículas na Figura 53E para o elemento enxofre que aparece em micropartículas, mas também em aglomerados com alta intensidade, tal como o cloro nas áreas 1, 2 e 4 (Figura. 53A). Confirmando-se que o carreador esteja ligado ao fármaco e bem disperso tanto nas micropartículas quanto nos aglomerados. As imagens MEV e os mapas por EDS indicaram adsorção de GB e de LSS sobre a superfície das micropartículas de sílica, produzindo grânulos e micropartículas por toda a extensão do comprimido de KBr. Isto também é confirmado através da Figura 56A e 56B na comparação das imagens de elétrons secundários e detalhamentos em pixels (colorido) do comprimido KBr/GB:LSS 5% SA, onde observa-se homogeneamente distribuída a dispersão sólida (em azul claro e escuro) na matriz de KBr (em vermelho).

Tomando como base as áreas delimitadas na imagem da Figura 54A, podemos observar maiores concentrações de cloro e enxofre nas áreas 1, 2, 3, 4 e 5 (Figura 54C e 54E, respectivamente) e grande concentração de silício (elemento

característico do aerossil) nas regiões 3 e 6 (Figura 54F). Observa-se que na Figura 54F existe uma grande partícula aglomerada constituída em grande parte de aerossil, mas como observado nas Figuras 54C e 54E, os elementos cloro e enxofre (componentes da glibenclamida) estão bem distribuídos nas micropartículas, estando também presentes na área 6 (Figura 54A). O que é confirmado observando-se as proporções dos elementos Si, Cl e S no espectro por EDS na Figura 54B. Confirmado-se através da Figura 57A e 57B na comparação das imagens de elétrons secundários e detalhamentos em pixels (colorido) do comprimido CMC/GB:PEG 1500 1:1:1 SA, onde mesmo no aglomerado composto por alta densidade de Aerossil (Figura 54F) é visto uma distribuição da dispersão sólida GB:PEG 1500 1:1:1 SA dentro deste aglomerado (Figura 57B).

Na Figura 55A, observa-se maiores concentrações de cloro nas áreas 1, 2, 3 e 4 e enxofre nas áreas 1, 2, 3, 4 e 5 (Figuras 55C e 55E, respectivamente) e uma grande partícula aglomerada com grande densidade de silício nas áreas 3 e 6 (Figura 55F). Observa-se que os elementos cloro e enxofre também estão distribuídos no aglomerado embora em baixa densidade, o que pode ser observado através da comparação das imagens de elétrons secundários e detalhamentos em pixels (colorido) do comprimido CMC/GB:PEG 6000 1:1:1 SA, onde no aglomerado de Aerossil encontra-se também a dispersão sólida GB:PEG 6000 1:1:1 SA (Figura 58A e 58B), ou seja, estando presentes também nas áreas 3 e 6 (Figura 55A). O que pode ser confirmado observando-se as proporções dos elementos Si, Cl e S no espectro por EDS Figura 55B, observando-se as proporções destes elementos.

A presença de partículas aglomeradas nas Figuras 54D e 55D são devido a maior concentração de PEG (GB:AER:PEG1500 1:1:1 SA e GB:AER:PEG6000 1:1:1 SA), o que não acontece com a dispersão sólida de GB:AER:LSS5% SA pela baixa concentração do LSS.

7. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados encontrados relativos à preparação e caracterização físico-química de dispersões sólidas contendo GB como fármaco modelo e agentes facilitadores de dissolução (LSS/PVP K30/PEG 1500/PEG6000), obtidas através de secagem por aspersão e secagem por evaporador rotatório sob pressão reduzida, visando à melhora das características de dissolução do fármaco, chegou-se as seguintes conclusões:

Analisando os dois métodos de evaporação de solvente: 1) o método de secagem por aspersão e 2) método de evaporação rotatória sob pressão reduzida, conclui-se que o primeiro método produziu pós com micropartículas mais homogêneas em relação a tamanho e forma, o que foi facilmente observado através de MEV.

As dispersões sólidas quando preparadas incorporando-se agentes facilitadores de dissolução, obtidas através de secagem por aspersão, mostraram uma maior dissolução em relação às obtidas por secagem por evaporador rotatório, na seguinte seqüência: GB:AER:PEG6000 1:1:5 SA> GB:AER:LSS 5% SA> GB:AER:PEG6000 1:1:1 SA> GB:AER:PEG6000 3:3:7 SA> GB:AER:PEG1500 1:1:1 SA> GB:AER:PEG 1500 3:3:7 SA> GB:AER:PEG 1500 1:1:5 SA> GB:LSS 5% ER> GB:PVP 5% ER.

Através da DTA verificou-se que na incorporação dos PEGs 1500 e 6000, ficou evidente as interações entre o adjuvante e o fármaco. As análises de infravermelho confirmaram essas interações ao serem evidenciados alargamentos significativos das bandas na região entre 1020 e 1295 cm^{-1} do espectro (somente nas dispersões sólidas obtidas por secagem por aspersão), alterações estas características da formação de pontes de hidrogênio, o que pode explicar o aumento da dissolução nessas dispersões sólidas.

A determinação do grau cristalino calculado no TOPAS[®] das dispersões sólidas de GB:LSS e GB:PVP K30 evidenciaram uma pequena redução na cristalinidade de aproximadamente 2,5 e 4,2% das dispersões GB:AER:LSS e

GB:AER:PVP processadas por evaporação rotatória e secagem por aspersão, respectivamente. No entanto, com relação as dispersões sólidas GB:AER:PEG1500 e GB:AER:PEG6000 não foi evidenciado redução na cristalinidade do fármaco.

A análise da eficiência de dissolução das dispersões sólidas utilizando-se diferentes agentes facilitadores de dissolução, mostrou que a melhora da dissolução destas dispersões não está diretamente relacionada com a diminuição ou aumento da cristalinidade e sim, com os fatores relacionados com as características químicas e físicas dos facilitadores de dissolução e o processo de obtenção das dispersões sólidas por SA.

Enfim, a associação das técnicas de MEV e EDS permitiu o desenvolvimento de novas metodologias analíticas aplicadas na caracterização de IFAs e dispersões sólidas, através da correlação dos dados de morfologia das dispersões sólidas do MEV e da análise composicional elementar de EDS, apresentando-se como método inovador de caracterização no estado sólido de produtos farmacêuticos, fornecendo dados analíticos qualitativos e semi-quantitativos relevantes para o desenvolvimento de tecnologia de obtenção de dispersões sólidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, JR; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H.C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. Tradução de Elenara Lemos Senna et al. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 776p.

ALMEIDA, Hugo Miguel Ferreira. Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis (BCS – Classe II). 2009. Dissertação de Mestrado, Mestrado em Farmacotecnia Avançada, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, 2009.

ALVES, G. P.; SANTANA, M. H. A. Phospholipid dry powders produced by spray drying processing: structural, thermodynamic and physical properties. **Powder Technology**, v. 145, p. 139-148, 2004.

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

AULTON, Michael E. **Delineamento de formas farmacêuticas** ; Tradução de George G. Ortega et al. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 677p.

BARTSCH, S. E.; GRIESSER U. J. Physicochemical properties of the binary system glibenclamide and polyethylene glycol 4000. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 77, p. 555–569, 2004.

BECK, R. C. R.; LIONZO, M. I. Z.; COSTA, T. M. H.; BENVENUTTI, E. V.; RÉ, M. I.; GALLAS, M. R.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Surface morphology of spray-dried nanoparticle-coated micro particule designed as an oral drug delivery system. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 25, n. 02, p. 389-398, April - June, 2008.

BETAGERI, G.V.; MAKARLA, K.R. Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 126, p. 155-160, 1995.

BILLON, A.; BATAILLE, B.; CASSANAS, G.; JACOB, M. Development of spray-dried acetaminophen microparticles using experimental designs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 203, p. 159-198, 2000.

BIKIARIS, DIMITRIOS; PAPAGEORGIOU, GEORGE Z.; STERGIOU, ANAGNOSTIS; PAVLIDOU, ELENI; KARAVAS, EVANGELOS; KANAZE, FERRAS; GEORGARAKIS, MANOLIS. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. **Thermochimica Acta**, v. 439, p. 58–67, 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 310, de 1º de Setembro de 2004. Guia para realização do estudo e elaboração do relatório de equivalência farmacêutica e perfil de dissolução. Diário Oficial da União, Brasília, 03 de Set. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de medicamentos 2001/Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos, Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010. 250 p.

BROADHEAD, J.; EDMOND ROUAN, S. K.; RHODES, C. T. The Spray Drying of Pharmaceuticals. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 18, n. 11&12, p. 1169-1206, 1992.

BYRN, STEPHEN R.; McKENZIE, ANN T.; HASSAN, MAHMOUD M. A.; AL-BADR, ABDULLAHJ A. Conformation of Glyburide in the Solid State and in Solution. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, n. 6, p. 596-600, June, 1986.

CALLISTER JR, WILLIAM D. **Ciência e Engenharia de Materiais**: Uma introdução. 7. ed. São Paulo: LTC, Cap. 3, p. 20-44, 2008.

CHALK, J. B.; PATTERSON, M.; SMITH, M. T.; EADIE, J. Correlations between in vitro dissolution, in vivo bioavailability and hypoglycaemic effect of oral glibenclamide. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 31, n. 2, p. 177-182, 1986.

CHAUHAN B.; SHIMPI S.; PARADKAR A. Preparation and evaluation of glibenclamide polyglycolized glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 26, p. 219-230, 2005.

CHIOU, W. L.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 9, p. 1281-1302, 1971.

CIRRI, M.; MAESTRELLI, F.; FURLANETTO, S.; MURA, P. Solid-state characterization of glyburide-cyclodextrin co-ground products. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 77, p. 413–422, 2004.

COLUMBANO A.; BUCKTON, G.; WIKLEY, P. Characterisation of surface modified salbutamol sulphate-alkylpolyglycoside microparticles prepared by spray drying. **International Journal of Pharmaceutics**, V. 253, p. 61-70, 2003.

Crystallography of Gemstones: Crystalline Structures & Crystal System. Disponível em: http://www.allaboutgemstones.com/crystalline_structures.html Acesso em 22 fev. 2012.

DAMASCENO, B. P. G. L.; SILVA, J. A.; OLIVEIRA, E. E.; SILVEIRA, W. L. L.; ARAÚJO, I. B.; OLIVEIRA, A. G.; EGITO, E. S. T. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 1, p. 9-18, 2011.

DASTMALCHI, SIAVOUSH; GARJANI, ALIREZA; MALEKI, NASRIN; SHEIKHEE, GOLALEH; BAGHCHEVAN, VIDA; JAFARI-AZAD, PARISA; VALIZADEH, HADI; BARZEGAR-JALALI, MOHAMMAD. Enhancing dissolution, serum concentrations and hypoglycemic effect of glibenclamide using solvent deposition technique. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 2, p. 175-181, 2005.

DEASY, PATRICK B. **Microencapsulation and Related Drug Processes**. Marcel Dekker. Inc. 20th ed., New York and Basel, 1984. 361p.

DHIRENDRA, K; LEWIS, S; UDUPA, N; ATIN K. Solid Dispersions: A Review. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, n. 2, p. 234-246, April 2009.

DROOGE, D. J. VAN; HINRICHS, W. L. J.; VISSER, M. R.; FRIJLINK, H. W. Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nanometer scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 310, p. 220–229, 2006.

ESPOSITO, ELISABETTA; CERVELLATI, FRANCO; MENEGATTI, ENEA; NASTRUZZI, CLAUDIO; CORTESI, RITA. Spray dried Eudragit microparticles as encapsulation devices for vitamin C. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 242, p. 329–334, 2002.

FERNANDES, N. S. Preparação e estudo termoanalítico dos 4-clorobenzalpiruvatos de lantanídeos (III) e de Ítrio (III) no estado dólido. 2001. Tese de doutorado. Programa de Pós-Graduação em Química. UNESP, ARARAQUARA, Fevereiro 2001.

FREITAS, CHRYSANTHA; RAINER H. MULLER. Spray-drying of solid lipid nanoparticles (SLNTM). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 46, p. 145–151, 1998.

FREITAS, L. de L.; POHLMANN, A. R.; SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química. Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.

FRIEDRICH, H.; FUSSNEGGER, B.; KOLTER, K.; BODMEIER, R. Dissolution rate improvement of poorly water-soluble drugs obtained by adsorbing solutions of drugs in hydrophilic solvents onto high surface area carriers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 62, p. 171-177, 2006.

GIRON, DANIELLE. Contribution of thermal methods and related techniques to the rational development of pharmaceuticals – Part 1 Research Focus Reviews **PSTT**. V. 1, n. 5, August 1998.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Tradução de Carla de Mello Varsatz et al. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. 1647p.

HASEGAWA, S.; FURUYAMA, N.; YADA, S.; HAMAURA, T.; KUSAI, A.; YONEMOCHI, E.; TERADA, K. Effect of physical properties of troglitazone crystal on the molecular interaction with PVP during heating. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 336, p. 82–89, 2007.

HE, PING, DAVIS, STANLEY S., ILLUM, LISBETH. Chitosan microspheres prepared by spray drying. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 187, p. 53-65, 1999.

HEGAZY, N.; DEMIREL, M.; YAZAN, Y. Preparation and In Vitro Evalutation of Pyridostigmine Bromide Microparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 242, p. 171-174, 2002.

JAIN, RAJEEV A.; BRITO, LUIS; STRAUB, JULIE A.; TESSIER, TODD; BERNSTEIN, HOWARD. Effect of powder processing on performance of fenofibrate formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, p. 727–734, 2008.

JOE J. H., LEE W. M., PARK Y. J., JOE K. H., OH D. H., SEO Y. G., WOO J. S., YONG, C. S., CHOI, H. G. Effect of the solid-dispersion method on the solubility and crystalline property of tacrolimus. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 395, p. 161-166, 2010.

JUHNKE, MICHAEL; MÄRTIN, DIRK; JOHN, EDGAR. Generation of wear during the production of drug nanosuspensions by wet media milling. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, In Press, Corrected Proof, 2012.

KALYANWAT, RENU; PATEL, SUSHMA. Solid dispersion: a method for enhancing drug dissolution. **International Journal of Drug Formulation & Research**, v. 1 n. iii, p. 1-14, Nov-Dec. 2010.

KARAVAS, E.; KTISTIS, G.; XENAKIS, A.; GEORGARAKIS, E. Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 63, p. 103–114, 2006.

KATZUNG, G. B. **Farmacologia: básica e clínica**. Tradução de Patrícia Lydie Voeux. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 991p.

KIM, C.K.; CHOI, J.Y.; YOON, Y.S.; GONG, J.P.; CHOI, H.G.; KONG, J.Y.; LEE, B.J. Preparation and evaluation of dry elixir for the enhancement of dissolution rate of poorly water-soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 106, p. 25–32, 1994.

KRISTMINDSDÓTTIR, T.; GUDMUNDSSON, Ó. S.; INGVARSDÓTTIR, K. Release of diltiazem from Eudragit microparticles prepared by spray-drying. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 137, p. 159-165, 1996.

KUMAR, V. S. G.; MISHRA, D. N. Preparation, Characterization and In vitro Dissolution Studies of Solid Dispersion of Meloxicam with PEG 6000. YAKUGAKU ZASSHI. **The Pharmaceutica Society of Japan**, v. 126, n. 8, p. 657-664, 2006.

LEE, EUN-JIN; LEE, SA-WON; CHOI, HAN-GON; KIM, CHONG-KOOK.

Bioavailability of cyclosporin A dispersed in sodium lauryl sulfate–dextrin based solid microspheres. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 218, p. 125–131, 2001.

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

LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical dosage forms** – tablets. 2. ed. rev. and expand. v.1. New York: Marcel Dekker Inc., 1990a.

LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B. **Pharmaceutical dosage forms** – tablets. 2. ed. rev. and expand. v.2. New York: Marcel Dekker Inc., 1990b.

LOBENBERG, R.; AMIDON, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 3-12, 2000.

MARTINO, P. DI; JOIRIS, E.; GOBETTO, R.; MASIC, A.; PALMIER, G. F.; MARTELLI, S. Ketoprofen-poly(vinylpyrrolidone) physical interaction. **Journal of Crystal Growth**, v. 265, p. 302–308, 2004.

MARTINS, F. T.; BOCELLI, M. D.; BONFILIO, R.; ARAÚJO, M. B. DE; LIMA, P. V. DE; NEVES, P. P.; VELOSO, M. P.; ELLENA, J.; DORIGUETTO A. C. Conformational polymorphism in racemic crystals of the diuretic drug chlortalidone. **Crystal Growth & Design**, v. 9, n. 7, 2009a.

MARTINS, F. T.; NEVES, P. P.; ELLENA, J.; CAMI, G. E.; BRUSAU, E. V.; NARDA, G. E. Pharmaceutics, Preformulation and Drug Delivery. Intermolecular contacts influencing the conformational and geometric features of the pharmaceutically preferred mebendazole polymorph C. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 7, july, 2009b.

MARTINS, F. T.; SANTOS, M. H. DOS; COELHO, C. P. L.; BARBOSA, C.A.; DIAS, G. C.; FRACCA, M. P.; NEVES, P. P.; STRINGHETA, P. C.; DORIGUETTO, A. C. A powder X-ray diffraction method for detection of polyprenylated benzophenones in plant extracts associated with HPLC for quantitative analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 54, p. 451–457, 2011.

MESQUITA, M. A.; SANTORO, M. C. Análise de modelos e práticas de planejamento e controle da produção na indústria farmacêutica. **Revista Produção**, v. 14, n. 1, 2004.

MOORE, F.; OKELO G.; COLÓN I.; KUSHNER J. Improving the hardness of dry granulated tablets containing. sodium lauryl sulfate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 400, p. 37–41, 2010.

NAIR R.; NYAMWEYA, N.; GONEN, S.; MARTINEZ-MIRANDA, L. J.; HOAG, S.W. Influence of various drugs on the glass transition temperature of poly(vinylpyrrolidone): a thermodynamic and spectroscopic investigation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 225, p. 83–96, 2001.

NERY, CHRISTIANE GINO COLU; PIRES, MARIA ARLETE DA SILVA; PIANETTI, GERSON ANTÔNIO; VIANNA-SOARES, CRISTINA DUARTE. Caracterização do fármaco hipoglicemiante glibenclamida. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, n. 1, p. 61-73, jan./mar., 2008.

NEUGEBAUER, G.; BETZIEN, G.; HRSTKA, V.; KAUFMANN, B.; MÖLLENDORFF, E. VON; ABSHAGEN, U. Absolute bioavailability and bioequivalence of glibenclimide (Semi-Euglucon®N). **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.**, v. 23, n. 9, p. 453–460, 1985.

OLIVEIRA, O. W., PETROVICK, P. R. Secagem por aspersão (*spray drying*) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, V. 20, n. 4, p. 641-650, Ago./Set. 2010.

ONEDA, F., RÉ, M. I. The effect of formulation variables on the dissolution and physical properties of spray-dried microspheres containing organic salts. **Powder Technology**, v. 130, p. 377-384, 2003.

PANAGOPOULOU-KAPLANI, A, MALAMATARIS, S. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 195, p. 239-246, 2000.

Portal Diabetes.com.br em busca da cura... Disponível em:

<<http://www.portaldiabetes.com.br/listaconteudo.asp?ctipoconteudo=2>> Acesso em 18 mai. 2012.

QIAN, FENG, HUANG, JUN, HUSSAIN, MUNIR A. Drug–Polymer solubility and miscibility: stability consideration and practical challenges in amorphous solid dispersion development. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 7, JULY, 2010.

RAFFIN, R. P., OBACH, E. S., MEZZALIRA, G., POHLMANN, A. R., GUTERRES, S. S. Nanocápsulas Poliméricas Secas Contendo Indometacina: Estudo de Formulação e de Tolerância Gastrointestinal em Ratos. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 22, n. 2, p. 163-72, 2003.

RANG, H. P. et al., **Farmacologia**. Tradução de Patricia Lydie Voeux e Antônio José Magalhães da Silva Moreira. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier., 2004.

ROCCO, WILLIAM L.; MORPHET, CYNTHIA; LAUGHLIN, SHARON M. Solid-state characterization of zanoterone. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 122,) p. 17-25, 1995.

RODANTE, FABRIZIO; VECCHIO, STEFANO; CATALANI, GIOVANNI; TOMASSETTI, MAURO. Compatibility between active components of a commercial drug. II **Farmaco**, v. 57, p. 833-843, 2002.

RUMONDOR, ALFRED C. F.; IVANISEVIC, IGOR; BATES, SIMON; ALONZO, DAVID E.; TAYLOR, LYNNE S. Evaluation of drug-polymer miscibility in amorphous solid dispersion systems. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 11, Nov 2009a.

RUMONDOR, ALFRED C. F.; TAYLOR, LYNNE S. Effect of Polymer Hygroscopicity on the Phase Behavior of Amorphous Solid Dispersions in the Presence of Moisture. **Molecular Pharmaceutics**, v. 7, n. 2, p. 477-490 2009b.

SARKHAIL, PARISA; RAHMANIPOUR, SOMAYEH; FADYEVATAN, SEDIGHEH; MOHAMMADIRAD, AZAADEH; DEHGHAN, GHOLAMREZA; AMIN, GHOLAMREZA; SHAFIEE, ABBAS; ABDOLLAHI, MOHAMMAD. Antidiabetic effect of Phlomis anisodonta: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. **Pharmacological Research**, v. 56, p. 261–266, 2007.

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behaviour of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sultathiazole in man. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 9, p. 866–872, 1961.

SEKIZAKI, H.; DANJO, K.; EGUCHI, H.; YONEZAWA, Y.; SUNADA, H.; OTSUKA, A. Solid-state interaction of ibuprofen with polyvinylpyrrolidone. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 43, n. 6, p. 988–993, 1995.

SERAJUDDIN, A. T. M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 10, October, 1999.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid Dispersions: Revival with Greater Possibilities and Applications in Oral Drug Delivery. **Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 20 n. 2&3, p. 215–247, 2003.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E.. Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 272, p. 1–10, 2004.

SHEIKHZADEH, M.; ROHANI, S.; JUTAN, A.; MANIFAR, T.. Quantitative and molecular analysis of buspirone hydrochloride polymorphs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 3, Mar 2007.

SINGH, SANDEEP KUMAR; VERMA, PRIYA RANJAN PRASAD; RAZDAN, BALKISHEN. Glibenclamide-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system: development and characterization. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, n. 8, p. 933–945, 2010a.

SINGH, DEVENDRA PRATAP; DHAKED, UMESH; MISHRA, AMIT K. Solid Dispersions: Promising Future: A Review. **International Journal of Drug Formulation & Research**, v. 1, n. II, p. 65-82, Oct-Nov. 2010b.

SINKO, P. J. **Martin**: físico-farmácia e ciências farmacêuticas. Tradução de George González Ortega, et al. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 809p.

SOUZA, F. S. Estudos de estabilidade e dissolução dos medicamentos cimetidina, glibenclamida e clorpropamida. 2001. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, UFPB, Mar 2001.

STORPIRTIS, SÍLVIA; GONÇALVES, JOSÉ EDUARDO; CHIANN, CHANG; GAI, MARIA NELLA. **Ciências Farmacêuticas**: Biofarmacotécnica Editora Guanabara Koogan. 2009.

TAHA, M. O., NASSER, W., ARDAKANI, A., ALKHATIB, H. S. Sodium lauryl sulfate impedes drug release from zinc-crosslinked alginate beads: Switching from enteric coating release into biphasic profiles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 350, p. 291–300, 2008.

Takla, P.G. Glibenclamide. *Analytical Profiles of Drug Substances* v. 10, p. 337–355. 1981.

TAKEHIRA, RIEKO; MOMOSE, YASUNORI; YAMAMURA, SHIGEO. Quantitative analysis of crystalline pharmaceuticals in tablets by pattern-fitting procedure using X-ray diffraction pattern. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 398, p. 33–38, 2010.

TRAN, HUYEN THI THANH, PARK, JUN BOM; HONG, KI-HYUK; CHOI, HAN-GON; HAN, HYO-KYUNG; LEE, JAEHWI; OH, KYUNG TAEK; LEE, BEOM-JIN. Preparation and characterization of pH-independent sustained release tablet containing solid dispersion granules of a poorly water-soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 415, p. 83– 88, 2011.

UNITED States Pharmacopoeia. 30. ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention. 2006.

VASCONCELOS, E. A. F., MEDEIROS, M. G. F., RAFFIN, F. N., MOURA, T. F. A. L. Influência da temperatura de secagem e da concentração de Aerosil®200 nas características dos extratos secos por aspersão da *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 3, p. 243-249, Jul./Set. 2005.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 23/24, p. 1068-1075, Dec., 2007.

VEIGA, F.; TEIXEIRA-DIAS, J.J.C.; KEDZIEREWICZ, F.; SOUSA, A.; MAINCENT, P. Inclusion complexation of tolbutamide with beta-cyclodextrin and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. **International Journal of Pharmaceutics**, v.129, n.1-2, Mar 8, p.63-71. 1996.

WANG, LI-HUA; CHOWHAN, ZAK T. Drug-excipient interactions resulting from powder Mixing V Role of sodium lauryl sulfate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 60, p. 61-78, 1990.

WEI, HAI; DALTON, CHAD; MASO, MARIE DI; KANFER, ISADORE; LOBENBERG, RAIMAR. Physicochemical characterization of five glyburide powders: A BCS based approach to predict oral absorption. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, p. 1046–1056, 2008.

WHO, in, **WHO Model List of Essential Medicines** (17th List), 2011.

WOJNAROWSKA, Z.; GRZYBOWSKA, K.; ADRJANOWICZ, K.; KAMINSKI, K.; PALUCH, M.; HAWELEK, L.; WRZALIK, R.; DULSKI, M.; SAWICKI, W.; MAZGALSKI, J.; TUKALSKA, A.; BIEG, T. Study of the Amorphous Glibenclamide Drug: Analysis of the Molecular Dynamics of Quenched and Cryomilled Material, **Molecular Pharmaceutics**, v. 7, p. 1692-1707, 2010.

YAM, N., et al., Interactions of topiramate with polyethylene glycol 8000 in solid state with formation of new polymorph. **International Journal of Pharmaceutics**, (2011). doi:10.1016/j.ijpharm.2011.03.045

ZERROUK, NAIMA; CHEMTOB, CHANTAL; ARNAUD, PHILIPPE; TOSCANI, SIRO; DUGUE, JEROME. In vitro and in vivo evaluation of carbamazepine-PEG 6000 solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 225, p. 49–62, 2001.