



Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas

Lariza Darlene Santos Alves¹; Magaly Andreza Marques de Lyra¹; Larissa Araújo Rolim¹; Geisiane Maria Alves Presmich¹; Pedro José Rolim-Neto^{1*}

¹Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, PE, Brasil.

RESUMO

Dispersões sólidas amorfas são amplamente utilizadas como estratégia na melhoria da biodisponibilidade de compostos pouco hidrossolúveis. Logo, a aplicação dessa técnica mostra-se como uma importante estratégia para as indústrias farmacêuticas, demonstrando também a necessidade do conhecimento aprofundado com relação às principais e mais recentes técnicas de obtenção utilizadas em escala laboratorial e industrial. Além das principais características físico-químicas dos polímeros hidrofílicos mais utilizados, relaciona suas vantagens e desvantagens, assim como as possibilidades de aplicação. Nesta revisão, pretende-se discutir os recentes avanços na área das dispersões sólidas e sua utilização em sistemas multicomponentes.

Palavras-chave: Dispersão sólida. Sistemas multicomponentes. Carreadores hidrofílicos. Biodisponibilidade.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, diversos sistemas de administração de fármacos surgiram com a finalidade de modelar a cinética de liberação, melhorar a absorção e aumentar a estabilidade de fármacos. A partir disso, levantaram-se as principais dificuldades no que diz respeito ao desenvolvimento e à atividade terapêutica de diversos medicamentos, que resultam, em grande parte, da baixa solubilidade aquosa dos fármacos. Das novas entidades químicas, de 35 a 45% possuem essa característica, o que conduz a uma baixa taxa de incorporação do ativo ou de sua liberação incompleta (Saltão & Veiga, 2001; Karavas et al., 2007).

A solubilidade aquosa de um fármaco constitui requisito prévio à absorção e obtenção de resposta clínica para a maioria dos medicamentos administrados por via

oral (Rama et al., 2006). Fármacos pouco solúveis são lentamente absorvidos quando comparados aos que possui alta solubilidade em água (Patel et al., 2008).

Diante disso, algumas técnicas podem ser utilizadas para o incremento da solubilidade de fármacos, independente de sua estrutura química e dimensão molecular espacial (Loftsson et al., 2005). Devido à promessa de incremento de hidrossolubilidade, o emprego de dispersões sólidas (DS) tornou-se uma das mais ativas áreas de pesquisas no campo farmacêutico. Essa técnica produz uma significativa redução no tamanho da partícula do fármaco, com um aumento da uniformidade e superfície de contato, propiciando dissolução e absorção mais rápidas (Bikiaris et al., 2005).

Os problemas que limitavam os estudos pioneiros para aplicação comercial das DS envolviam método de preparação, reprodutibilidade das propriedades físico-químicas, dosagem na formulação, processo de fabricação em grande escala e estabilidade química do fármaco e do veículo. Contudo, a utilização desse sistema em algumas formulações, como por exemplo, no desenvolvimento de tecnologias para enchimento direto de DS dentro de cápsulas de gelatina dura, renovaram o interesse desse sistema para o uso pré-clínico, clínico e desenvolvimento comercial, em grande escala, de produtos farmacêuticos (Serajuddin, 1999).

No entanto, apesar dos avanços alcançados, existem poucos relatos da aplicação dessa técnica em medicamentos (Leonardi et al., 2007), demonstrando a necessidade do conhecimento aprofundado com relação às possibilidades de aplicações, de forma a se obter medicamentos que garantam a eficácia terapêutica desejada, utilizando uma técnica simples e de baixo custo para as indústrias farmacêuticas.

Avanços e aplicações das dispersões sólidas

As dispersões sólidas são obtidas através de distintos processos tecnológicos que consistem em dispersar um componente farmacologicamente ativo em um carreador ou matriz no estado sólido, a fim de melhorar a solubilidade e aumentar a taxa de dissolução, o que, conseqüentemente,

Autor correspondente: Pedro José Rolim-Neto - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica - Departamento de Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal de Pernambuco - UFPE - Av. Prof. Arthur de Sá, s/n - Cidade Universitária - CEP.50740-521 - Recife - PE - Brasil - tel:(81) 3272-1383 email: pedro.rolim@pq.cnpq.br

modula a ação terapêutica devido ao incremento da biodisponibilidade (Janssens et al., 2008a; Lima et al., 2008). Também têm sido utilizadas para aumentar a estabilidade química de fármacos em solução ou suspensão (Sethia & Squillante, 2003).

A primeira geração de DS foi preparada empregando carreadores cristalinos, a partir da década de 60. Esses carreadores incluíam ureia e açúcares, que possuem com desvantagens a formação de DS cristalinas, que, por serem mais estáveis termodinamicamente, não liberam o fármaco com a rapidez desejada (Vasconcelos et al., 2007).

Ao final dessa década, observou-se que a obtenção de DS poderia ser mais eficaz quando obtida no estado amorfo. Iniciou-se, então, a segunda geração das DS, caracterizada pela preparação de sistemas em que o fármaco encontra-se molecularmente disperso de forma irregular em um carreador amorfo (Vilhelmsen et al., 2005).

Esses carreadores foram relatados em 1971 por Chiou, demonstrando que polímeros hidrofílicos poderiam ser utilizados para melhorar a solubilidade e o grau de dissolução de fármacos pouco hidrossolúveis. Como exemplos desses polímeros, podemos citar os sintéticos, que incluem a polivinilpirrolidona (PVP) e polietilenoglicol (PEG), e os derivados celulósicos naturais, como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), etilcelulose e hidroxipropilcelulose (Cirri et al., 2004).

Embora o fármaco no estado amorfo possua uma dissolução mais rápida quando comparada à sua estrutura cristalina, a primeira não é fisicamente estável, sendo possível a recristalização do produto obtido durante o período de vida útil de sua utilização, facilmente verificada através da técnica de difração de raios-X (Kimura et al., 2000).

Com o intuito de contornar esse problema, estudos realizados demonstraram que o perfil de dissolução das DS poderia ser melhorado através da adição de surfactantes ou de agentes com propriedade emulsionante. Iniciou-se, assim, a terceira geração das DS. Esta foi desenvolvida com o objetivo de alcançar o mais elevado grau de biodisponibilidade dos fármacos pouco solúveis e de estabilizar as DS, evitando a recristalização dos fármacos (Vasconcelos et al., 2007).

Esses sistemas são capazes de reduzir o tamanho de partícula do fármaco quase a nível molecular, proporcionando uma melhor molhabilidade e dispersibilidade pelo carreador, pela formação de uma estrutura amorfa do fármaco e carreador (Karatat et al., 2005). Nestas DS, a dissolução do carreador ou misturas deles determina o perfil de liberação do fármaco (Ohara et al., 2005).

Como exemplo da utilização desse sistema podemos citar o estudo realizado por Liu & Wang (2007), que utilizaram o surfactante Polissorbat 80 como terceiro componente na preparação da DS contendo ácido oleico e PVP K-30, que exerceu um importante incremento na taxa de dissolução, quando comparado ao sistema bifásico contendo apenas o polímero e o fármaco.

As vantagens relacionadas às DS quando comparadas às formulações convencionais de cápsulas e comprimidos convencionais (Figura 1) é de que a formulação é desintegrada na forma de partículas de tamanho inferior a 1 μm , sendo em consequência mais facilmente dissolvidos,

ao passo que, em formulações convencionais, o tamanho de partícula é superior a 5 μm (Serajuddin, 1999; Bikiaris et al., 2005).

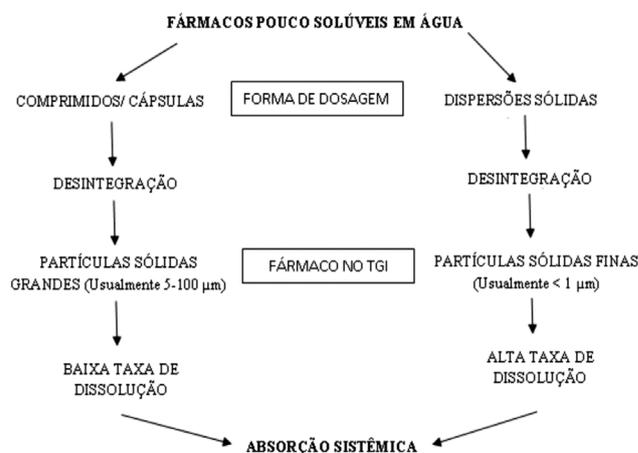


Figura 1. Representação esquemática do aumento da biodisponibilidade de fármacos pouco hidrossolúveis através de DS (Adaptada de Serajuddin, 1999).

Além disso, as transformações do fármaco no estado sólido cristalino para o estado amorfo é um dos principais motivos que levam ao aumento na sua solubilidade aparente, melhorando o contato entre o fármaco e o meio de dissolução, reduzindo a formação de agregados e aglomerados e favorecendo a estabilidade das dispersões (Janssens et al., 2008a; Janssens et al., 2008b).

A maior solubilização aquosa no estado amorfo baseia-se na energia de solvatação envolvida no processo de dissolução devido à disposição das moléculas nesse sistema, que são arrançadas ao acaso. Portanto, nesse caso, baixa energia de solvatação é requerida para separá-las e homogeneizá-las ao meio, proporcionando uma dissolução mais rápida e efetiva. Assim, o desenvolvimento de formulações contendo o fármaco na forma amorfa é frequentemente benéfico em termos de dissolução e biodisponibilidade (Stulzer et al., 2007).

A dissolução do fármaco contido na DS é influenciada por vários outros fatores, dentre eles o método empregado na obtenção, proporção e características do carreador utilizado, pH do meio de dissolução, temperatura e características da superfície das partículas resultantes da DS (Ozkan et al., 2000). Dentre as influências citadas, as mais relevantes na determinação das propriedades das DS são os métodos de preparação e os tipos de carreadores utilizados.

Métodos de preparação das dispersões sólidas

Diversos estudos demonstram que as propriedades físico-químicas de DS obtidas através de diferentes métodos de preparação estão diretamente relacionadas. Dessa forma, esse fato se estabelece como pré-requisito no desenvolvimento de DS, sendo necessária a avaliação da interferência do método utilizado, visando a escolha daquele que seja mais eficiente com relação à dissolução e a estabilidade dos produtos obtidos nas condições de armazenamento (Bikiaris et al., 2005).

Os métodos de obtenção das dispersões comumente utilizados são o método de fusão, solvente, fusão-solvente e malaxagem (Patel et al., 2008). Contudo, já estão sendo citados outros métodos, dentre eles fluido supercrítico e *spray drying*, que já são comumente utilizados como métodos de obtenção de complexos de inclusão utilizando ciclodextrinas, sendo empregadas com sucesso para a preparação de DS (Chauhan et al., 2005).

Método de fusão

Devido à toxicidade e aos problemas ecológicos associados ao uso de solventes orgânicos, a utilização do método por fusão representa um meio vantajoso na preparação das DS quando o fármaco apresenta estabilidade térmica. Contudo, seu uso é inadequado quando ocorre polimorfismo devido à transição que pode ocorrer durante a fusão entre as formas polimórficas (Zajc et al., 2005).

Neste método, o carreador e o fármaco são aquecidos à temperatura ligeiramente superior ao seu ponto de fusão, e o fármaco é incorporado ao carreador fundido. O sistema permanece sob aquecimento até obtenção de uma solução homogênea, macro e microscopicamente. Posteriormente, o sistema é resfriado sob agitação constante. Nesse caso, há maior probabilidade da quebra do estado cristalino do fármaco para o estado amorfo devido à utilização de temperaturas elevadas. Porém, há possibilidade de miscibilidade incompleta entre fármaco e carreador devido à alta viscosidade do polímero no estado fundido, além da degradação de fármacos termolábeis (Hasegawa et al., 2005; Kim et al., 2006).

Quando o fármaco possui um alto grau de solubilidade no carreador, ele pode permanecer “dissolvido” no estado sólido, originado o que é conhecido como solução sólida. Sob essas condições, a redução no tamanho das partículas provê um nível máximo de dispersão molecular do fármaco no carreador (Juppo et al., 2003).

Método de solvente

Neste método, também conhecido com método de coevaporação, o fármaco e o carreador são solubilizados em solvente orgânico comum, que é, em seguida, evaporado sob agitação constante, obtendo-se um resíduo seco e sólido. A remoção do solvente pode ser realizada à vácuo em um rotaevaporador ou liofilizador. Esse método muitas vezes é confundido com o de coprecipitação; no entanto, neste caso, o fármaco e o polímero são dissolvidos e, posteriormente, induz-se a precipitação pela adição de um cossolvente. A natureza do solvente e sua taxa e temperatura de evaporação são particularmente críticos nesse método. Paralelamente, a principal desvantagem desse método é a utilização de solventes orgânicos e a formação de resíduos, apesar de ser um método simples, de baixo custo e muito utilizado em escala laboratorial, além da dificuldade de selecionar um solvente comum que dissolva o fármaco com características hidrofóbicas e o carreador hidrofílico (Sethia & Squillante, 2003).

Método fusão-solvente

Neste método, o polímero é aquecido à temperatura ligeiramente superior ao seu ponto de fusão e o fármaco, previamente solubilizado em solvente orgânico, é

incorporado ao carreador fundido. Posteriormente, o sistema é resfriado sob agitação constante e seco por liofilização, quando necessário. Esse método torna-se útil para fármacos que tenham elevado ponto de fusão ou termolábeis (Fernandez et al., 1992). No entanto, é um método pouco relatado na literatura.

Método de malaxagem

Neste método, o polímero e o fármaco são misturados por diluição geométrica. A mistura é malaxada com a adição de mínima quantidade de solvente (equivalente à 30 % do peso dos pós) visando a obtenção de uma consistência úmida. Industrialmente, a mistura de componentes é efetuada em uma malaxadora, sendo, neste caso, necessário alguns ajustes na metodologia utilizada, inicialmente a nível de bancada, o que pode acarretar algumas modificações das características físico-químicas e farmacotécnicas do produto obtido. A secagem do material pode ser feita em estufa ou diretamente na malaxadora acompanhada de pulverização para uniformizar o tamanho de partícula. Devido à simplicidade, ao elevado rendimento e à facilidade de transposição de escala, este método é um dos mais utilizados na indústria farmacêutica (Lima et al., 2008).

Método de atomização por *spray dried*

Esta técnica possui os mesmos princípios do método de solvente, que, assim como outras técnicas que vem sendo desenvolvidas, se distingue apenas na forma de secagem do solvente, o que produz diferenças nas características dos produtos obtidos. Nesse caso, o processo produz DS de partículas com tamanho reduzidos e amorfas, com alta taxa de dissolução e mínimo resíduo de solvente nos sistemas, além da possibilidade de transposição industrial (Chauhan et al., 2005).

Embora a técnica por *spray drying* seja uma tecnologia que necessita de elevados investimentos em instalações e operações, muitas são as razões pelas quais a mesma é amplamente utilizada, apesar do custo. Esta vem sendo recentemente utilizada, principalmente no incremento da biodisponibilidade de fármacos da classe biofarmacêutica II (reduzida solubilidade e elevada permeabilidade), resultando em produtos com melhores propriedades funcionais, tais como tamanho de partícula, compactação e taxa de dissolução (Chauhan et al., 2005; Corrigan et al., 2002). Para os fármacos dessa classe, a solubilidade é o fator limitante da absorção e os dados e estudos *in vitro* podem ser úteis (Rama et al., 2006).

As vantagens relacionadas a essa técnica incluem a produção de partículas de qualidade consistente, facilidade em relação ao uso contínuo, aplicabilidade da técnica tanto em materiais sensíveis quanto resistentes ao aquecimento e capacidade de processar vários tipos de matéria prima, produção de sistemas de liberação prolongada, além de aumentar a hidrossolubilidade de fármacos (Stulzer et al., 2007).

Método de fluido supercrítico

O processo de fluido supercrítico vem emergindo como um método alternativo ao método de solvente, formando coprecipitados de pequeno tamanho de partícula

e com baixo teor de resíduo orgânico, apresentando também melhor escoamento. O dióxido de carbono é atualmente utilizado por essa técnica devido às vantagens associadas ao seu uso, por ser um gás não tóxico, não inflamável, barato e de baixa temperatura crítica, tornando-se atraente no processamento de fármacos sensíveis ao calor, sendo o processo remoção do solvente extremamente controlado (Sethia & Squillante, 2003). Apesar dos resultados promissores descritos na literatura, ainda é uma técnica experimental e que apresenta um custo inicial bastante elevado (Al-Marzouqi et al., 2007).

Agentes carreadores utilizados nas dispersões sólidas

Na preparação de DS, muitas substâncias podem ser utilizadas, dentre elas os polióis (manitol e sorbitol), ácidos orgânicos (ácido cítrico), ureia, poloxamer, quitosana e glicerídeos poliglicosilados. Contudo, os polímeros hidrofílicos são os mais citados e utilizados como carreadores de substâncias sólidas para as dispersões (Broman et al., 2001).

As propriedades dos polímeros estão diretamente relacionadas com a natureza química dos monômeros, o peso molecular e a estrutura macromolecular (Loftsson et al., 2004). Combinações de polímeros ou de polímeros e surfactantes têm sido propostos na tentativa de adequar as propriedades físico-químicas dos polímeros ao sistema de dispersão sólida (Janssens et al., 2008b). Além disso, a escolha dos carreadores poliméricos pode determinar a inibição ou o período que o fármaco disperso possa vir a se recristalizar, sendo este fator dependente do grau de miscibilidade do fármaco no polímero em determinada umidade (Vasanthavada et al., 2005).

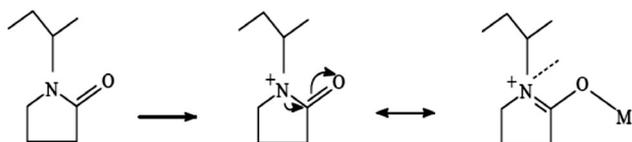


Figura 2. Representação da estrutura monomérica do PVP e a formação da ligação entre fármaco (M) e o polímero.

Dentre os polímeros hidrofílicos mais relatados na literatura para preparação das DS temos o PEG, PVP e HPMC, que são frequentemente empregados em diversas formulações farmacêuticas devido a baixa toxicidade, taxa de solidificação rápida, alta solubilidade aquosa, disponibilidade em várias pesos moleculares, custo econômico e fisiologicamente toleráveis (Patel et al., 2008; Liu & Wang, 2007).

Polivinilpirrolidona (PVP)

O PVP, também chamado de povidona, é um homopolímero de N-vinil-2-pirrolidona, capaz de formar ligações de hidrogênio com outras moléculas por conter grupos elétrons doadores como nitrogênio e oxigênio (Valero et al., 2003).

Apresenta-se como um pó branco amorfo de fluxo livre e seu peso molecular é frequentemente relatado por K, valor de Fikentscher, derivado da viscosidade destes

em solução. A variação de peso molecular entre 10.000 a 700.000 apresenta uma ampla faixa de aplicações na indústria farmacêutica devido a alta hidrossolubilidade. Para as DS, o PVP K-12 e K-30 (PM 2500-50.000), são os mais utilizados. Acima de 50.000, a solubilidade aquosa do PVP diminui, sendo sua viscosidade diretamente aumentada, podendo ser utilizado para liberação controlada de fármacos (Dornelas et al., 2008; Patel et al., 2008).

O PVP apresenta um anel lactâmico como parte da unidade monomérica. A alta polaridade do anel pode ser atribuída à forte estabilização de ressonância, mostrada na Figura 2, facilitada pela geometria planar do anel, contribuindo na ligação com fármacos pouco hidrossolúveis (M) através de ligações de hidrogênio, possibilitando o processo de formação das DS (Karavas et al., 2007).

Em geral, a temperatura de transição vítrea do PVP é elevada e, para o PVP K-30, é de 163°C. Por essa razão, o PVP tem aplicação limitada para a preparação de DS pelo método de fusão. Devido à sua boa solubilidade em uma ampla variedade de solventes orgânicos, é particularmente adequado para a preparação pelo método de solvente (Broman et al., 2001).

O aumento da dissolução de fármacos pouco hidrossolúveis proporcionado pelos polímeros, em geral, se dá através da maximização da estrutura porosa de uma matriz polimérica solúvel em água, como é o caso do PVP. Logo, o objetivo desse recurso é aumentar a superfície de contato do fármaco com o meio dissolutor, facilitando o processo de solubilização (Dornelas et al., 2008).

Polietilenoglicol (PEG)

A utilização do PEG, polímero de oxido etileno, caracterizado pelas unidades (-CH₂-CH₂-O-) de repetição, torna-se vantajosa na obtenção de DS devido às suas propriedades físico-químicas. Dentre elas, a presença de: grupamentos hidroxila (-OH) como doadores de elétrons; responsáveis pela interação com compostos hidrofóbicos através de ligações de hidrogênio; biocompatibilidade; características inodoras; neutro e não irritante; baixa toxicidade *in vivo* e solubilidade em diversos solventes orgânicos e em água, proporcionando uma liberação rápida do fármaco disperso e facilitando o processo de obtenção pelo método solvente (Leao & Syu, 2009; Patil & Gaikwad, 2009; Ma et al., 2009).

Os limites da aplicação do PEG podem ser estendidos pela biodegradabilidade em resposta aos fatores específicos, tais como o aumento na temperatura ou pH (Leuner & Dressman, 2000; Koo et al., 2009).

O PEG apresenta diversos PM (200 a 300.000) e diferentes temperaturas de fusão, o que proporciona sua ampla aplicação industrial nos processos que envolvem aquecimento (PATEL et al., 2008). Comumente, na preparação de DS e de soluções, são utilizados PEGs com PM entre 1500 e 20.000. O aumento do peso molecular do PEG leva à elevação da sua viscosidade e de seu ponto de fusão (PF). Nas estruturas de peso molecular (PM) de até 600, os PEGs são fluidos; na escala entre 800-1500, apresentam maior consistência; entre 2000 a 6000, em geral, apresentam aspectos cerosos e aqueles com PM acima de 20000, possuem forma de cristais frágeis à temperatura ambiente (Leuner & Dressman, 2000).

A variação do PF dos PEGs é inferior a 65°C; por exemplo, o PEG 1000 é de 30-40°C, o PEG 4000 é 50-58 °C e o PEG 20000 é de 60-63 °C (Wang et al., 2009). Essas baixas temperaturas de PF são vantajosas para a obtenção de DS pelo método de fusão (Leuner & Dressman, 2000).

Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

Dentre os materiais poliméricos, os derivados da celulose são bastante populares, principalmente o HPMC. Este polímero é descrito pela farmacopeia europeia como uma parte da celulose orto-metilada e da celulose orto-2-hidroxipropilada. Classifica-se com um éter de celulose em que os hidrogênios e grupos hidroxilas da celulose foram parcialmente substituídos por grupos alquila a fim de modificarem as características da celulose nativa (Guimarães et al., 2008).

A popularidade do HPMC está associada à natureza não tóxica, biocompatibilidade e biodegradabilidade e à pequena influência das variáveis de processamento sobre a liberação do fármaco, além de sua facilidade de compressão. Uma das características mais importantes deste polímero hidrofílico linear é a sua capacidade de solubilização de fármacos de baixa solubilidade em comparação a outros polímeros hidrossolúveis (Lyra et al., 2007; Guimarães et al., 2008). Adicionalmente, o seu emprego previne ou retarda o efeito de nucleação que leva a recristalização do fármaco, podendo ser associado a outros polímeros em distintas formulações, e, de acordo com a viscosidade do tipo de HPMC escolhido, possibilita adicionalmente uma liberação prolongada (Kapsi & Ayres, 2001).

O HPMC é bastante solúvel em água, misturas hidroalcoólicas e solventes clorados, não sendo solúvel em etanol puro (Kushida et al., 2002). Usualmente, é relatada a preparação de DS com os polímeros utilizando misturas de solventes com diclorometano pelo método de solvente (Yamashita et al., 2003).

As propriedades físico-químicas desse polímero são fortemente afetadas por modificações nos grupamentos metoxi (OCH) e hidroxipropoxi (OCH-CH (CH) OH) e pelo peso molecular. A *United States Pharmacopeia* (USP) distingue quatro diferentes tipos de HPMC: HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 e HPMC 2910. Os dois primeiros números indicam a percentagem de grupos metoxi e os dois últimos a percentagem de grupos hidroxipropoxi, determinados após secagem a 1058°C por 2 h (Siepmanna & Peppas, 2001). Na obtenção de DS, é relatada a utilização dos diferentes tipos de HPMC, não havendo um predomínio de um determinado tipo, demonstrando que a escolha é realizada de acordo com a finalidade pretendida.

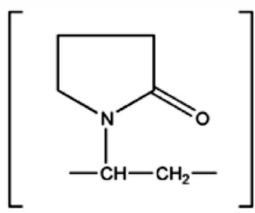
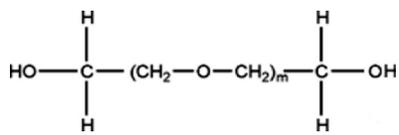
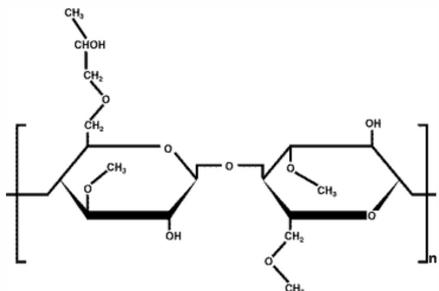
Um resumo das principais características e dos aspectos relacionado à obtenção de DS com os polímeros acima descritos está apresentado na Tabela 1 abaixo:

Novos carreadores

A utilização de carreadores anfífilos constituídos de lipídios como Gelucire® e a Vitamina E TPGS (TPGS) tem atraído recente interesse nos estudos de incremento de solubilidade de fármacos. As substâncias lipídicas com baixo equilíbrio hidrófilo lipofilo (EHL) podem ser empregadas para diminuir a velocidade de dissolução de fármacos e as com alto EHL são utilizadas para uma rápida liberação (Karatas et al., 2005).

Gelucires® são glicerídeos saturados poliglicosilados constituídos de mono-, di- e tri- glicerídeos e de mono- e di- ésteres de ácido graxo de polietilenoglicol. Quando em contato com os fluidos aquosos, essa substância forma uma fina emulsão que possibilita a solubilização da substância ativa. Além disso, suas propriedades permitem o controle da liberação do fármaco na formulação (Karatas et al., 2005).

Tabela 1. Informações sobre os principais polímeros utilizados como carreadores na preparação de dispersões sólidas.

POLÍMEROS	NOME QUÍMICO	SINÔNIMOS E NOMES COMERCIAIS	INDICAÇÕES E LIMITAÇÕES NA OBTENÇÃO DE DS
	1-etenil-2-pirrolidona homopolímero	E1201; Kollidon; Plasdone; poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno]; polividona; polivinilpirrolidona; PVP; 1-vinil-2-pirrolidona.	- Indicado para o método de solvente. Contudo, não é indicado para o de fusão; - Altas concentrações podem prejudicar a liberação do fármaco quando utilizado em altas concentrações no método de malaxagem devido à sua propriedade aglutinante. Quanto maior o peso molecular, maior a interferência.
	α-hidro-ω-hidroxi-poli(oxi-1,2-etanedil)	Breox PEG; Carbowax; Carbowax Sentry; Hodag PEG; Lipo; Lipoxol; Lutrol E; PEG; Pluriol E; polioxi-etileno glicol	- Frequentemente utilizado no método de fusão; - A faixa de PM frequentemente utilizada é de 1000 a 20.000; - Possui boa solubilidade em água (solubilidade decresce com o aumento do PM) e vários solventes orgânicos, o que também possibilita a preparação pelo método solvente.
	Celulose, 2-hidroxipropil metil éter	Benecel MHPC; celulose, hidroxipropil metil éter; E464; HPMC; Methocel; metilcelulose propileno glicol éter; metil hidroxipropilcelulose; Metolose; Pharmacoat; Spectracel; Tylopur	- Usualmente é utilizado na preparação de DS pelo método de solvente; - Além de possibilitar o incremento de solubilidade, também pode proporcionar uma liberação prolongada, o que pode ser ou não desejável; - Os diferentes tipos de HPMC proporcionam características distintas nas DS obtidas; dessa forma, é recomendável testar diferentes tipos visando observar a influência destas na solubilização e liberação do fármaco.

O TPGS é um derivado da vitamina E solúvel em água que consiste em um grupo polar hidrofílico de polietilenoglicol e uma cauda lipofílica, constituída de tocoferol succinato, resultando em um tensoativo de propriedades anfifílicas (EHL~13). Assim como o Gelucires®, o TPGS apresenta a vantagem de formar espontaneamente emulsões, facilitando a solubilização de fármacos lipofílicos quando em meio aquoso por apresentar uma baixa concentração micelar crítica, garantindo o incremento da absorção gastrointestinal (Khoo et al., 2000).

A utilização da associação do Gelucires® e do TPGS em formulações com PVP também mostrou-se eficiente na redução da taxa de cristalização, evento comum quando se utiliza carreadores com baixo ponto de fusão, sendo, contudo, o aumento da biodisponibilidade a maior vantagem oferecida por essas associações (Khoo et al., 2000).

O Labrasol®, um tensoativo da mesma natureza química do Gelucires®, também vem sendo extensivamente explorado para aumentar a solubilidade e permeabilidade intestinal e biodisponibilidade oral de fármacos pouco solúveis em água, apresentando-se como um líquido transparente e com valor de EHL de 14 (Karatas et al., 2005; Koga et al., 2006).

Juntamente a esses, os polaxamers, conhecidos comercialmente como Lutrol®, também vêm sendo relatados na preparação de DS. Sua constituição intercalar de unidades de copolímero hidrofílicas e hidrofóbicas possibilita sua ampla utilização como agentes solubilizadores, molhantes e estabilizadores de suspensão. Como exemplo dessa classe, tem-se o Poloxamer 188, que é um copolímero composto de duas cadeias hidrofílicas de polioxietileno ligadas por uma cadeia hidrofóbica de polioxipropileno, que vem sendo frequentemente selecionado como carreador na dissolução de fármacos pouco solúvel em água (Shah et al., 2007).

Dispersões sólidas em sistemas multicomponentes com ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) constituem uma nova classe de excipientes farmacêuticos utilizados com sucesso pela indústria, conhecidas principalmente por formar complexo de inclusão com uma variedade de moléculas de baixa hidrossolubilidade, tanto em solução como no estado sólido (Ribeiro et al., 2003).

Devido à sua estrutura tronco-cônica, formada por moléculas de D-glicose, possui capacidade de complexação molecular através da substituição das moléculas de água encontradas no meio e no interior da cavidade, que possuem elevada entalpia, por moléculas hóspedes com características hidrofóbicas. Trata-se de um processo energeticamente viável por promover uma alteração favorável de entalpia, aumento de entropia e redução da energia total do sistema, fatores que contribuem para o aumento da estabilidade do complexo formado. Interações eletrostáticas de *Van der Waals*, interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio também contribuem para formação e estabilização dos complexos de inclusão (Guedes et al., 2008).

No entanto, a eficiência de complexação de CDs muitas vezes pode se apresentar baixa, levando conseqüentemente à utilização de significantes quantidades de CDs para solubilizar pequenas proporções de moléculas

hidrofóbicas. Logo, apesar dos avanços no campo farmacêutico resultantes da utilização de CD na melhora da solubilidade, nem sempre são suficientes, sendo necessário o contínuo esforço em tentar melhorar formulações contendo complexos fármaco-CD (Asbahr et al., 2009).

Com essa finalidade, vem-se propondo a obtenção de complexos ternários entre fármaco, CD e um terceiro componente. Dentre as substâncias que vêm sendo utilizadas adicionalmente na formação desse sistema, podemos citar os hidróxi-ácidos e polímeros hidrossolúveis (Ribeiro et al., 2003), seguido, em geral, de um tratamento térmico que promove a formação de complexos poliméricos, também denominados de cocomplexos ou sistemas/complexos multicomponentes. Essa associação tem sido de interesse relevante aos conhecimentos científicos e tecnológicos devido às características físicas, químicas e biológicas dos fármacos que são otimizados juntamente com essa associação (Ribeiro et al., 2005; Valero et al., 2003).

Essa técnica provoca um efeito sinérgico na solubilidade, estabilidade e capacidade de complexação do princípio ativo, o que permite diminuir as quantidades de CDs presentes na formulação, inclusive em soluções aquosas (Lofsson et al., 2004). Para os polímeros, que são mais utilizados, demonstrou-se que o efeito solubilizante das CD é adicionalmente potencializado pelo uso dos mesmos em baixas concentrações (Petry et al., 2007).

As principais classes de polímeros hidrossolúveis empregados na obtenção de sistemas multicomponentes de complexação são: (1) Polímeros semissintéticos derivados da celulose: metilcelulose (MC), hidroxietilcelulose (HEC), hidroxipropilcelulose (HPC), HPMC, hidroetilmetilcelulose (HEMC) e carboximetilcelulose sódica (Na-CMC); (2) polissacarídeos naturais ou polipéptidos: inulina, pectina, alginato de sódio, ágar, caseína, carragenina, quitosana, escleroglucano e mucina; (3) polímeros sintéticos do tipo polivinilo ou copolímeros de ácido acrílico e outros polímeros (polímeros neutros ou com carga iônica): PVP, álcool polivinílico (PVA) e brometo de hexadimetrina (HDMB) (Asbahr et al., 2009).

As interações entre polímeros e CD têm sido intensamente estudadas. Em um desses estudos, verificou-se que, entre diversos polímeros, o α -CD se complexa de forma mais eficiente com o PEG. Outros polímeros como o polipropilenoglicol e poli-isobutileno, formam melhores complexos com o β -CD e γ -CD (Wulff & Aldén, 1995).

Contudo, também foi relatado que, em soluções aquosas, os polímeros tanto podem aumentar como diminuir a complexação com CDs. Como exemplo disso, temos o propilenoglicol, que reduz a complexação de alguns fármacos, agindo como um concorrente da molécula hóspede, enquanto a adição de PVP aumenta significativamente as constantes de estabilidade de alguns complexos fármaco-CD, provavelmente pela formação de complexos ternários ou cocomplexos (Wulff & Aldén, 1995). Como verificado no complexo formado entre a hidrocortisona e hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD), em que evidenciou-se um aumento na constante de associação do complexo de 890 para 1070 M⁻¹, na presença de 0,25 % (p/v) de PVP (Bibby et al., 2000).

A avaliação do incremento da solubilidade aquosa obtida através dessas interações é realizada através de caracterizações físico-químicas por distintas técnicas

analíticas. Ribeiro et al. (2005), confirmaram a formação de complexos multicomponentes da vimpocetina com ácido tartárico, polímeros hidrossolúveis como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e PVP K-30 e sulfabutíler- β -ciclodextrina (SBE β CD), no estado sólido, através da microscopia eletrônica de Varredura (MEV), análises térmicas, difração de raios-X, espectroscopia de infra-vermelho com transformada de Fourier e ressonância magnética nuclear. Essas caracterizações demonstram quanto a caracterização dos complexos formados são importantes na avaliação do incremento de solubilidade alcançado e da estabilidade dos mesmos, possibilitando o desenvolvimento racional desses sistemas.

CONCLUSÃO

Diante das técnicas aplicadas para o incremento de solubilidade de fármaco pouco hidrossolúvel, o emprego de DS tem se destacado como um dos avanços nas áreas de pesquisas no campo farmacêutico. Diversos polímeros hidrofílicos têm sido utilizados com essa finalidade. Além desses, a adição de agentes surfactantes com propriedade emulsionante também vem sendo utilizada, bem como a associação de DS à ciclodextrinas na formação de sistemas multicomponentes. Portanto, mesmo com os vários métodos de obtenção e diferentes tipos de agentes carreadores, investigações têm sido aprofundadas no desenvolvimento de DS mais eficientes frente às melhorias observadas na dissolução dos fármacos.

ABSTRACT

Advances, properties and applications of solid dispersions in the development of solid dosage forms

Amorphous solid dispersions feature widely in strategies to improve the bioavailability of poorly water-soluble compounds. However, there are few reports of this technique being used in finished products, demonstrating a need for in depth knowledge of the main and most recent production techniques used on the laboratory and industrial scale, as well as of the main physicochemical characteristics of the most widely used hydrophilic polymers, listing their advantages and disadvantages and potential applications. In this review, it is intended to discuss the recent advances regarding solid dispersions and their use in multicomponent systems.

Keywords: Solid dispersion. Multicomponent systems. Hydrophilic carriers. Bioavailability.

REFERÊNCIAS

- Al-Marzouqi AH, Jobe B, Dowaidar A, Maestrelli F, Mura P. Evaluation of supercritical fluid technology as preparative technique of benzocaine-cyclodextrin complexes-Comparison with conventional methods. *J Pharm Biomed Anal.* 2007;43(2):566-74.
- Asbahr ACC, Franco L, Barison A, Silva CWT, Ferraz HG, Rodrigues LNC. Binary and ternary inclusion complexes of finasteride in HP β CD and polymers: Preparation and characterization. *Bioorg Med Chem.* 2009;17:2718-23.
- Bibby DC, Davies NM, Tucker I G. Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2000;197:1-11.
- Bikiaris D, Papageorgiou GZ, Stergiou A, Pavlidou E, Karavas E, Kanaze F, Georgarakis M. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. *Thermochim Acta.* 2005; 439:58-67.
- Broman E, Khoo C, Taylor LS. A comparison of alternative polymer excipients and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug. *Int J Pharm.* 2001;222(1):139-51.
- Chauhan B, Shimpi S, Paradkar A. Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycolized glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique. *Eur J Pharm Sci.* 2005;26:219-30.
- Cirri M, Mura P, Rabasco AM, Gines JM, Moyano JR, Gonzalez-Rodriguez ML. Characterization of ibuprofen binary and ternary dispersion with hydrophilic carriers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2004;30(1):65-74.
- Corrigan DO, Healy NM, Corrigan OI. The effect of spray drying solutions of polyethylene glycol (PEG) and lactose/PEG on their physicochemical properties. *Int J Pharm.* 2002;235: 193-205.
- Dornelas CB, Resende DK, Tavares MI B, Cabral ASGLM. Preparação e Avaliação Reacional de Nanocompósitos de PVP K-30 – Montmorilonita (Natural e Organicamente Modificada) por Difração de Raios X. *Polím Ciênc Tecnol.* 2008;18(2):187-92.
- Fernandez M, Rodriguez IC, Margarit MV, Cerezo A. Characterization of solid dispersions of piroxicam/polyethyleneglycol 4000. *Int J Pharm.* 1992;84:197-202.
- Guedes FL, Alves GMC, Santos FLA, Lima LF, Rolim LA, Rolim Neto PJ. Ciclodextrinas: como adjuvante tecnológico para melhorar a biodisponibilidade de fármacos. *Rev Bras Farm.* 2008;89(3):220-5.
- Guimarães GG, Katsuki GI, Zanardo ND, Ribeiro DA, Cavalcanti OA. Avaliação da pectina-HPMC no processo de revestimento por compressão. I - Estudo da propriedade de intumescimento em núcleos revestidos. *Rev Bras Ciênc Farm.* 2008;44(1):136-41.
- Hasegawa S, Hamauraa T, Furuyama N, Kusai A, Yonemochi E, Terada K. Effects of water content in physical mixture and heating temperature on crystallinity of troglitazone-PVP K30 solid dispersions prepared by closed melting method. *Int J Pharm.* 2005;302: 103-12.
- Janssens S, Denivelle S, Rombaut P, Mooter PG. Influence of polyethylene glycol chain length on compatibility and release characteristics of ternary solid dispersions of itraconazole in polyethylene glycol/

- hydroxypropylmethylcellulose 2910 E5 blends. *Eur J Pharm Sci.* 2008a;35:203–10.
- Janssens S, Armas HN, Autry WD, Schepdael AV, Mooter GV. Characterization of ternary solid dispersions of Itraconazole in polyethylene glycol 6000/polyvidone-vinylacetate 64 blends. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008b;69:1114–20.
- Juppo AM, Boissier C, Khoo C. Evaluation of solid dispersion particles prepared with SEDS. *Int J Pharm.* 2003;250(2):385–440.
- Kapsi SG, Ayres JW. Processing factors in development of solid solution formulation of itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability. *Int J Pharm.* 2001; 229:193–203.
- Karatas A, Yüksel N, Baykara T. Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using gelucire 44/14 and labrasol. *II Farm.* 2005;60(9):777–82.
- Karavas E, Georgarakis E, Sigalas MP, Avgoustakis K, Bikiaris D. Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug–polymer interactions. *Eur J Pharm Biopharm.* 2007;66(3):334–347.
- Khoo SM, Porter CJH, Charman WN. The formulation of halofantrine as either non-solubilising PEG 6000 or solubilising lipid based solid dispersions: physical stability and absolute bioavailability assessment. *Int J Pharm.* 2000;205:65–78.
- Kim EJ, Chun MK, Jang JS, Lee IH, Lee KR, Choi HK. Preparation of a solid dispersion of felodipine using a solvent wetting method. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006;64:200–5.
- Kimura K, Hirayama F, Arima H, Uekama K. Effects of aging on the crystallization, dissolution and absorption characteristics of an amorphous tolbutamide/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex. *Chem Pharm Bull.* 2000;48:646–50.
- Koga K, Kusawake Y, Ito Y, Sugioka N, Shibata N, Takada K. Enhancing mechanism of Labrasol on intestinal membrane permeability of the hydrophilic drug gentamicin sulfate. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006;64:82–91.
- Koo H, Jin G, Kanga H, Leeb Y, Nama HY, Jangc H, Parka JS. A new biodegradable crosslinked polyethylene oxide sulfide (PEOS) hydrogel for controlled drug release. *Int J Pharm.* 2009;374:58–65.
- Kushida I, Ichikawa M, Asakawa N. Improvement of dissolution and oral absorption of ER-34122, a poorly water-soluble dual 5-lipoxygenase/ cyclooxygenase inhibitor with anti-inflammatory activity by preparing solid dispersion. *J Pharm Sci.* 2002;91(1):258–66.
- Leao YC, Syu MJ. Effects of poly(ethylene glycol) and salt on the binding of α -amylase from the fermentation broth of *Bacillus amyloliquefaciens* by Cu^{2+} - β -CD affinity adsorbent. *Carbohydr Polym.* 2009;77:344–50.
- Leonardi D, Barrera MG, Lamas MC, Salomón CJ. Development of Prednisone:Polyethylene Glycol 6000 Fast-Release Tablets From Solid Dispersions: Solid-State Characterization, Dissolution Behavior, and Formulation Parameters. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2007;8(4):E1–E8.
- Leuner, C.; Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000;50:47–60.
- Lima AN, Sobrinho JLS, Corrêa Junior RAC, Rolim Neto P J. Alternative Technologies to Improve Solubility of Poorly Water Soluble Drugs. *Lat Am J Pharm.* 2008;27(5):789–97.
- Liu L, Wang X. Improved Dissolution of Oleanolic Acid with Ternary Solid Dispersions. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2007;8(4):E1–E5.
- Loftsson T, Masson M, Brewster ME. Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. *J Pharm Sci.* 2004;93(5):1091–9.
- Loftsson T, Hreinsdóttir D, Másson M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs. *Int J Pharm.* 2005;302:18–28.
- Lyra MAM, Soares-Sobrinho JL, Brasileiro M T, La Roca MF, Barraza JÁ, Viana OS, Rolim-Neto PJ. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. *Lat Am J Pharm.* 2007;26(50):784–93.
- Ma J, Li YG, Zhang ZM, Wu Q, Wang EB. A polyethylene-glycol-functionalized ring-like isopolymolybdate cluster. *Inorganic Chim Acta.* 2009;362:2413–7.
- Ohara T, Kitamura S, Kitagawa T, Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm.* 2005;302(1-2):95–102.
- Ozkan Y, Doganay N, Dikmen N, Isimer A. Enhanced release of solid dispersions of etodolac in polyethylene glycol. *Fármaco.* 2000;55:433–8.
- Patel RP, Patel DJ, Bhimani DB, Patel JK. Physicochemical Characterization and Dissolution Study of Solid Dispersions of Furosemide with Polyethylene Glycol 6000 and Polyvinylpyrrolidone K-30. *Dissolution Tech.* 2008;15(3):17–25.
- Patil MP, Gaikwad NJ. Preparation and characterization of gliclazide-polyethylene glycol 4000 solid dispersions. *Acta Pharma Sci.* 2009;59:57–65.
- Petry M, Borghetti JS, Bassani VL. Influência de Ciclodextrinas e Polímero Hidrofílico sobre a Hidrossolubilidade de Diferentes Formas Polimórficas de Quercetina. *Lat Am J Pharm.* 2007;26(6):831–6.
- Rama ACR, Veiga F, Figueiredo IV, Sousa A, Caramona M. Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil- β -ciclodextrina. Estudos de dissolução e coeficiente de partição. *Braz J Pharma Sci* 2006;42(1):59–68.

- Ribeiro LSS, Ferreira DC, Veiga FJB. Physicochemical investigation of the effects of water-soluble polymers on vinpocetine complexation with cyclodextrin and its sulfobutyl ether derivative in solution and solid state. *Eur J Pharm Sci.* 2003;20:253–66.
- Ribeiro L, Carvalho RA, Ferreira DC, Veiga FJB. Multicomponent complex formation between vinpocetine, cyclodextrins, tartaric acid and water-soluble polymers monitored by NMR and solubility studies. *Eur J Pharm Sci.* 2005;24:1–13.
- Saltão R, Veiga F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. *Rev Bras Cienc Farm.* 2001;37(1):1-17.
- Serajuddin A. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *J Pharm Sci.* 1999;88:1058–66.
- Sethia S, Squillante E. Solid dispersion: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2003;20(2-3):215-47.
- Shah TJ, Amin AF, Parikh JR, Parikh RH. Process Optimization and Characterization of Poloxamer Solid Dispersions of a Poorly Water-soluble Drug. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2007;8(2):E1-E7.
- Siepmanna J, Peppas BNA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001;48:139-57.
- Stulzer HK, Tagliari MP, Silva MAS, Laranjeira MCM. Desenvolvimento, avaliação e caracterização físico-química de micropartículas constituídas de aciclovir/ quitosana desenvolvidas pela técnica de Spray-drying. *Lat Am J Pharm.* 2007;26(6):866-71.
- Valero M, Pérez-Revuelta BI, Rodríguez LJ. Effect of PVP K-25 on the formation of the naproxen: β -cyclodextrin complex. *Int J Pharm.* 2003;253:97–110.
- Vasanthavada M, Tong WQ, Joshi Y, Kislalioglu MS. Phase Behavior of Amorphous Molecular Dispersions II: Role of Hydrogen Bonding in Solid Solubility and Phase Separation Kinetics. *Pharm Res.* 2005;22(3):440-8.
- Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today.* 2007;12(23-24):1068-75.
- Vilhelmsen T, Eliassen H, Schaefer T. Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions. *Int J Pharm.* 2005;303:132–42.
- Yamashita K, Nakate T, Okimoto K, Ohike A, Tokunaga Y, Ibuki R, Higaki K, Kimura T. Establishment of new preparation method for solid, dispersion formulation of tacrolimus. *Int J Pharm.* 2003;267:79–91.
- Wang W, Yang X, Fang Y, Ding J, Yan J. Preparation and thermal properties of polyethylene glycol/expanded graphite blends for energy storage. *Appl Energy.* 2009;86: 1479–83.
- Wulff M, Aldén M. Phase equilibria in drug-polymer-surfactant systems. *Thermochim Acta.* 1995;256:151-65.
- Zajc N, Obreza A, Bele M, Srcic S. Physical properties and dissolution behaviour of nifedipine/mannitol solid dispersions prepared by hot melt method. *Int J Pharm.* 2005;291: 51–8.

Recebido em: 24/11/2010

Aceito em: 11/02/2011

