Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v. 29, n.2, p. 151-160, 2008
ISSN 1808-4532

Avaliação de bentonita sódica purificada e bentonita sódica intercalada como promotores de dissolução de clorpropamida em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta

Lira, L.M.[1]; Dornelas, C.B.[2]; Cabral, L.M.[1]*

[1]*Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.*
[2]*Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.*

Recebido 13/05/2008 - Aceito 14/10/2008

RESUMO

O presente estudo avaliou sistemas baseados em bentonita sódica purificada e bentonita sódica purificada intercalada com colina como promotores de dissolução de clorpropamida. A intercalação da bentonita sódica foi avaliada por difração de raios X, análise termogravimétrica, análise calorimétrica de varredura e espectrometria no infravermelho. Prepararam-se misturas físicas, empastamentos (kneadings) e granulados e comprimidos, por granulação úmida e compressão direta; ambos os sistemas (físicos e comprimidos) com diversas relações fármaco:promotores de dissolução. Todos os sistemas físicos e os comprimidos foram avaliados quanto à dissolução do fármaco segundo metodologia descrita na Farmacopéia Norte-Americana (USP). Os comprimidos ainda foram avaliados quanto à dureza e friabilidade. O empastamento hidroalcoólico mostrou ser o melhor sistema físico para aumento da dissolução, entretanto é inviável para produção industrial de comprimidos. Os comprimidos de clorpropamida preparados por granulação úmida com proporção de fármaco e promotores de dissolução de 1:0,25 p/p apresentaram melhores resultados no teste de dissolução em relação aos comprimidos sem os promotores. Não houve diferença significativa entre a liberação de clorpropamida com a bentonita sódica e bentonita sódica intercalada. Os comprimidos preparados por compressão direta apresentaram, comparativamente, o melhor desempenho no teste de dissolução. Não foi evidenciado perda de cristalinidade do fármaco nos sistemas estudados. O poder de desintegração da bentonita e a possível interação molecular entre o fármaco e a bentonita são as prováveis causas do aumento da dissolução da clorpropamida com tais sistemas baseados em bentonita.

Palavras-chave: bentonita sódica; solubilidade; promotores de dissolução; comprimidos

Autor correspondente: Lúcio Mendes Cabral - Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica, Departamento de Medicamentos - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ - Av. Brigadeiro Trompowsky, s/nº Centro de Ciências da Saúde - Bloco B, subsolo, sala 3 - CEP: 21941-590 - Rio de Janeiro – RJ - Telefone: (21) 2562-6605 - e-mail: lmcabral@pharma.ufrj.br - liraml@inpi.gov.br

INTRODUÇÃO

A dissolução é a etapa limitante da absorção e conseqüente biodisponibilidade para fármacos de classificação biofarmacêutica de classe II, ou de solubilidade restrita em meio aquoso (Amidon et al., 1995; Leuner & Dressman, 2000). Diversas abordagens para aumentar a dissolução de fármacos pouco solúveis em água já foram propostas na área de desenvolvimento de formulações e tecnologia farmacêutica, como: a redução do tamanho de partículas do fármaco (Atkinson et al., 1962); a cristalização de polimorfos metaestáveis (Horter & Dressman, 2001); a maximização de estruturas poliméricas através da ligação cruzada das cadeias poliméricas; os chamados superdesintegrantes (Rudnick & Schwartz, 2001); o uso de diversas ciclodextrinas na inclusão de fármacos (Stella et al., 1999; Sultão & Veiga, 2001); a utilização de microemulsões (Kawakami et al., 2002); o uso de biopolímeros como a quitosana (Portero et al., 1998; Thanou et al., 2001) e a utilização de polímeros diversos na formação das chamadas dispersões sólidas (Chiou & Riegelman, 1971). De modo geral, as substâncias usadas nestas técnicas podem ser chamadas de promotores (ou incrementadores) de dissolução. Existem diversos mecanismos propostos para o aumento da solubilidade e consequente aumento na taxa de dissolução dos fármacos, mas a perda de cristalinidade por interação molecular entre o fármaco e os diversos promotores (nas dispersões sólidas e no caso de biopolímeros) e a facilitação da interação do fármaco com o meio aquoso (na micronização e com as microemulsões) são os mecanismos preponderantes (Craig, 2002).

A procura por novos carreadores que exerçam função de promotores de dissolução é constante na área de desenvolvimento de formulações, principalmente em sistemas que atendam aos preceitos do escalonamento industrial. As bentonitas (argilas), que são silicatos naturais, são promissoras devido às suas estruturas lamelares e propriedades de troca iônica (Katz & Milewski, 1987; Giannelis, 1996). A bentonita é um mineral constituído de 60% de montmorilonita (Na, Ca)(Al, Mg)$_6$(Si$_4$O$_{10}$)$_3$(OH)$_6$ - nH$_2$O, silicato hidratado de sódio-cálcio-magnésio e alumínio hidróxido) e traços de quartzo e feldspato e outros cátions diversos (Katz & Milewski, 1987).

A estrutura básica das bentonitas constitui-se de tetraedros de sílica e octaedros de alumínio e magnésio arranjados bidimensionalmente para formar uma camada, chamada de lamela, onde se encontram cátions eletrostaticamente ligados. A substituição isomórfica de cátions na superfície das lamelas e no espaço intralamelar confere às argilas as suas características mais interessantes, como, por exemplo, carga superficial negativa (White & Hem, 1983). Os cristais das argilas têm uma carga negativa permanente em decorrência de rearranjos iônicos isomórficos lamelares, os quais são compensados por cátions hidratados em solução aquosa. Na montmorilonita, a razão entre os octaedros e tetraedros é de 2:1, com sódio, cálcio e moléculas de água no espaço interlamelar (Kornmann, 1999). Com relação à microestrutura lamelar da partícula de bentonita, esta pode ser descrita como tendo 1 nm de espessura por 100 a 200 nm de comprimento. Na natureza, esta estrutura está agrupada em uma partícula primária formada por cinco a 10 lamelas, as quais se mantêm juntas por meio de íons encontrados entre as estruturas, conferindo de oito a 10 nm de espessura. Estas estruturas formam grandes agregados visíveis (Katz & Milewski, 1987; Giannelis, 1996).

A utilização da bentonita em tecnologia farmacêutica já foi descrita por vários autores (McGinity & Harris, 1980a; 1980b; Galan et al., 1985; Wai et al., 1966; Viseras & Lopes-Galindo, 1999). A chamada intercalação baseia-se na troca de cátions interlamelares por substâncias carregadas positivamente, por exemplo, fármacos, sendo, portanto, de interesse farmacêutico (Fudala et al., 1999). Nem sempre a intercalação é conseguida, o compósito, nesse caso, é produto de uma simples adsorção superficial (McGinity & Harris, 1980a; Bergaya & Lagaly, 1999). De qualquer forma, a interação entre fármaco e argila pode levar a uma estabilização do fármaco, além da possibilidade de modulação da liberação e melhoramento da dissolução deste (Galan et al., 1985). As propriedades de intumescimento em água e sua tixotropia são úteis para o preparo de suspensões farmacêuticas (Viseras & Lopes-Galindo, 1999). A bentonita também pode ser utilizada como excipiente funcional para comprimidos (Wai et al., 1966) devido as suas propriedades de intumescimento, sendo utilizada como agente aglutinante e desintegrante. Resultados relativos ao aumento da dissolução de fármacos com bentonita por adsorção superficial já foram descritos para a griseofulvina, indometacina e prednisona (McGinity & Harris, 1980b). A perda de cristalinidade de fármacos em fase sólida é um indício de interação com promotores diversos e um aumento na dissolução deste é esperado (Broman et al., 2001; Craig, 2002). Essa interação acontece por ligações fracas entre os fármacos e os promotores. Outros materiais baseados em sílica estão sendo testados na estabilização de fármacos e aumento da dissolução, como no caso do estudo de co-moagem de indometacina / partículas de sílica, conduzido por Watanable et al. (2001) e no preparo de dispersões sólidas, realizadas pelo grupo de Takeuchi et al. (2005). Estudos de intercalação de polímeros em silicatos diversos e a posterior utilização destes (chamados nanocompósitos) na liberação de fármacos também já foram publicados (Cypes et al., 2003).

Ainda, há diversas formas de se modificar a estrutura das argilas. O tratamento das argilas com moléculas orgânicas catiônicas é o mais comum e resulta em uma superfície hidrofóbica, que leva à modificação de inúmeras de suas propriedades iniciais (Katz & Milewski, 1987), além do aumento do espaçamento interlamelar, o que facilitaria a entrada de diversas substâncias. Estes silicatos são usualmente conhecidos como organoargilas (Carrado, 2000).

O presente estudo destina-se a analisar o preparo de comprimidos do hipoglicemiante oral clorpropamida por granulação úmida e compressão direta, utilizando a bentonita sódica purificada e a bentonita sódica intercalada com colina como promotor de dissolução, a fim de analisar a dissolução deste fármaco pouco solúvel em água em condições que possibilitem o escalonamento industrial.

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Bentonita sódica purificada (Bentec S.A. argilas); clorpropamida (BASF); cloreto de colina (Emelfar Comercial LTDA); lactose (Cellactose 80 - Meggle); celulose microcristalina PH 200 (Avicel – FMC); croscarmelose sódica (Ac-Di-Sol – FMC); dióxido de silício coloidal (Aerosil 200 - Degusa); estearato de magnésio (Mallinkrodt); polivinilpirrolidona K-30 (Sigma); lauril sulfato de sódio (Merck). Todas as soluções foram preparadas com água MilliQ.

Metodologia

Intercalação da bentonita sódica purificada

A intercalação da bentonita com cloreto de colina, aminoálcool quaternário, foi conduzida segundo descrito por Usuki et al. (1993) e Kornmann (1999): preparou-se uma suspensão a 10% de bentonita sódica, onde adicionou-se, sob agitação, 5 g de cloreto de colina. Esse sistema foi mantido sob agitação por 48 horas e depois centrifugado, seguindo-se de cinco lavagens com água deionizada e posteriores centrifugações. Após a última centrifugação o intercalado foi seco em dessecador à vácuo. A análise da intercalação foi realizada por espectrometria no infravermelho (IV), difração de raios-X (DRX), análise termogravimétrica (ATG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).

As análises de IV, em espectrofotômetro de absorção no infravermelho com transformada de Fourier da marca Shimadzu® FTIR 8300, foram realizadas em pastilhas de KBr, com a bentonita sódica, cloreto de colina e o material resultante do processo de intercalação.

As análises de DRX foram feitas em Difratômetro de Raios X Rigaku®, modelo Miniflex, operado a 40 KV e 30 mA, onde o ângulo de difração 2θ varia de 2 a 10º em temperatura ambiente e a radiação CuK_{α} é utilizada como fonte dos raios X. Para obtenção do valor de espaçamento interlamelar foi realizado tratamento matemático e aplicação da Equação de Bragg.

As análises de ATG foram conduzidas em Analisador Termogravimétrico Perkin Elmer® – TGA 7. As amostras foram corridas contra um padrão num fluxo de 50 mL/min N_2 com uma taxa de temperatura de 10ºC/min de 50 a 500 ºC.

Um Calorímetro de Varredura Exploratória Diferencial Perkin Elmer® – DSC 7 foi utilizado para a realização das análises de DSC neste trabalho. As amostras foram corridas contra um padrão num fluxo de 50 mL/min N_2 com uma taxa de temperatura de 10 ºC/min de 30 a 140 ºC.

Análise térmica da clorpropamida

Foi conduzida inicialmente a caracterização física da Clorpropamida por DSC nas seguintes condições de teste: temperatura entre 0-200 ºC, taxa de aquecimento de 10 ºC/min.

Preparo dos sistemas físicos de interação entre os promotores e cloropropamida

Foram preparados sistemas físicos (misturas físicas, granulados e empastamentos) de clorpropamida com a bentonita sódica (BS) e com a bentonita intercalada com colina (BSI). Todos os sistemas físicos foram preparados manualmente, utilizando-se gral e pistilo de vidro e misturando-se geometricamente (quando necessário) o fármaco e promotores. Os empastamentos (*kneadings*) foram preparados, após pesagem e mistura dos materiais no gral, adicionando-se solução hidroalcoólica (água/álcool na proporção 20:80 v/v) e misturando-se vigorosamente, até formação de pasta consistente de acordo com trabalhos anteriores (Moyano et al., 1997; Miwa et al., 2000). Os granulados foram preparados de forma semelhante aos empastamentos, entretanto a quantidade de solução hidroalcoólica foi menor, devido ao ponto de granulação (Miwa et al., 2000). As proporções estudadas entre o fármaco e promotores foram de 1:2; 1:1; 1:0;5; 1:0,25 e 1:0,1 p/p. As amostras resultantes foram secas em estufa com temperatura controlada até um valor de umidade residual de 1,5 % (balança de infravermelho) e no caso dos empastamentos e granulados, tamisados em tamis de malha 16.

Análise dos sistemas físicos

Os sistemas físicos acima descritos foram analisados por DSC em faixa de temperatura de 0-200 ºC, com taxa de aquecimento de 10 ºC/min e avaliados quanto à dissolução pela metodologia descrita na USP 24 ($Q \geq 75\%$ em 1 hora de dissolução, λ 230 nm).

Preparo dos comprimidos de clorpropamida

Os comprimidos de clorpropamida foram preparados por granulação úmida e compressão direta. As proporções estudadas entre a clorpropamida e promotores foram de 1:1; 1:0,5; 1:0,25 e 1:0,1 p/p para os comprimidos preparados por granulação via úmida e de 1:0,5 e 1:0,25 p/p para os preparados por compressão direta. Para os comprimidos preparados por granulação, foram utilizadas soluções aquosa e hidralcoólica (água/álcool na proporção 20:80 v/v) de polivinilpirrolidona (PVP) K-30 a 1 % como solução granulante. O preparo dos comprimidos consistiu de pesagem e mistura, primeiramente dos excipientes de fase interna, sendo posteriormente granulados manualmente em tamis de malha 12 e secos em estufa com temperatura controlada até resíduo de umidade menor do que 1,5 % (balança de infravermelho). A calibração dos grânulos foi feita em tamis 16. Após, aos grânulos calibrados foram adicionados os excipientes da fase externa e individualmente, compactados em prensa hidráulica. O preparo dos comprimidos de clorpropamida por compressão direta consistiu na tamisação em tamis de malha 100 de todos os excipientes, mistura de todos os excipientes, verificação do resíduo de umidade e compactação dos mesmos em prensa hidráulica (com intensidade variável afim de uniformizar a dureza dos comprimidos – 1-3 ton/min).

A Tabela 1 descreve os excipientes utilizados nas formulações dos comprimidos é apresentada na Tabela 1. Todas as formulações desenvolvidas encontram-se listadas na Tabela 2. Os comprimidos padrão são isentos de BS ou BSI na formulação. Para todos os comprimidos, a somatória em peso dos componentes da fase interna é de 500 mg. Em algumas formulações foi utilizado o laurilsulfato de sódio como agente molhante (Tabela 2) a fim de se analisar a capacidade deste em aumentar a solubilidade da Clorpropamida nos comprimidos padrão sem a utilização dos incrementadores.

Análise dos comprimidos de clorpropamida

Os testes físico-químicos dos comprimidos seguiram o preconizado pela Farmacopéia Brasileira (1988) e USP 24 (2000), tendo sido realizados os testes de dissolução, dureza e friabilidade. O teste de DSC foi conduzido com parâmetros idênticos aos dos sistemas físicos.

RESULTADOS

Intercalação de cloreto de colina em bentonita sódica purificada

O espectro de IV da amostra resultante da intercalação com cloreto de colina mostrou a permanência das bandas características da montmorilonita, como já descrito por Farmer (1968): 3446 e 3627 cm^{-1}, resultantes das hidroxilas estruturais e das moléculas de água interlamelares; as

Tabela 1 – Formulação básica para comprimidos de clorpropamida preparados por granulação úmida e compressão direta.

Excipiente	Granulação	Compressão Direta
Clorpropamida	250,0 mg	250,0 mg
Lactose	q.s.	q.s.
BS ou BSI	q.s.	q.s.
Celulose Microcristalina	-	25 mg
Croscarmelose sódica	3,0 % p/p da fase interna	3,0 % p/p da fase interna
Dióxido de silício coloidal	0,5 % p/p da fase interna	0,5 % p/p da fase interna
Estearato de magnésio	0,5 % p/p da fase interna	0,5 % p/p da fase interna
Total da fase interna	**500 mg**	**500 mg**

Tabela 2 – Tipos de formulações de comprimidos de clorpropamida. Para constituintes das formulações, vide Tabela 1. As formulações padrão são aquelas que não apresentam os promotores de dissolução.

Método de Preparo	Formulações	
Granulação úmida - solução aquosa e hidroalcoólica de PVP K-30	Padrão	
	Padrão com lauril sulfato de sódio (0,5%) na fase interna	
	Clorpropamida:BS (p/p)	Clorpropamida:BSI (p/p)
	1:1	1:1
	1:0,5	1:0,5
	1:0,25	1:0,25
	1:0,1	1:0,1
Compressão direta	Padrão	
	Clorpropamida:BS (p/p)	Clorpropamida:BSI (p/p)
	1:0,5	1:0,5
	1:0,25	1:0,25

Tabela 3 – Percentuais de liberação em teste de dissolução dos sistemas físicos de interação de clorpropamida:BS e clorpropamida:BSI.

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

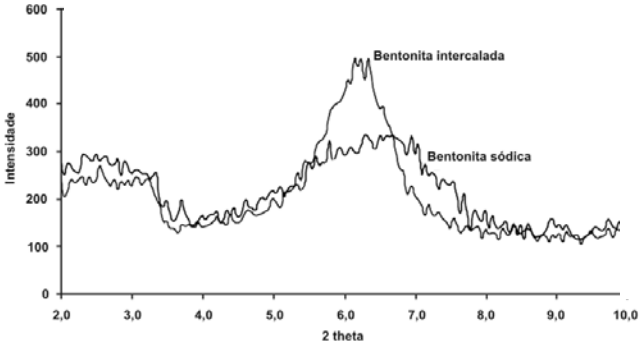

Figura 1. DRX da bentonita sódica purificada e bentonita sódica que sofreu processo de intercalação com cloreto de colina.

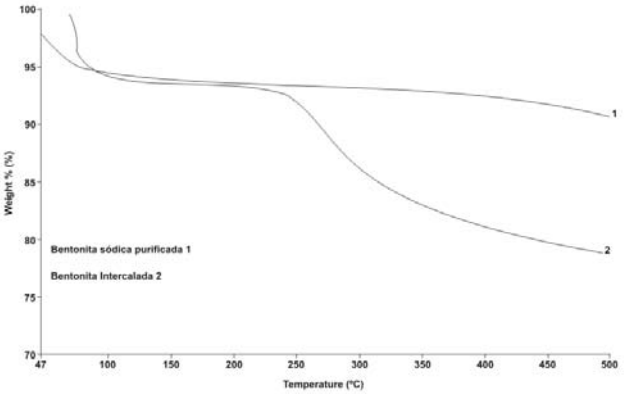

Figura 2. ATG da bentonita sódica purificada (1) e bentonita sódica que sofreu processo de intercalação com cloreto de colina (2).

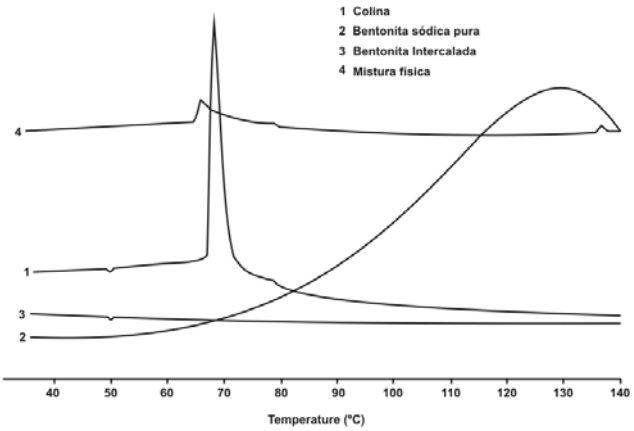

Figura 3. DSC da bentonita sódica purificada, cloreto de colina e das mistura física entre a bentonita e cloreto de colina e bentonita que sofreu processo de intercalação com cloreto de colina.

bandas entre 1100-450 cm^{-1}, estruturais do silicato; 1049cm^{-1}, decorrente do estiramento Si-O-Si; 800 cm^{-1}, decorrente do estiramento Si-O; além de banda característica da colina (1490 cm^{-1}), indicando a possibilidade de intercalação.

Através dos estudos de DRX (Figura 1) foi possível notar um aumento do espaço interlamelar de 0,77 Å da bentonita intercalada em relação à bentonita sódica.

Os estudos de DSC mostraram ausência da endoterma de cloreto de colina após o processo de intercalação, assim como observado para a mistura física.

O ATG das amostras mostrou perda de material orgânico no material intercalado (Figura 2) em relação à perda de material pela BS, durante a faixa de temperatura observada (50 – 500 ºC). Foi atribuída somente ao material intercalado a perda de massa que ocorreu entre 200 e 500 ºC, não sendo esta observada para a mistura física, fornecendo uma possível evidência da intercalação.

Sistemas físicos

Os resultados dos testes de dissolução para os sistemas físicos estão apresentados na Tabela 3. Tanto os granulados como empastamentos apresentaram melhores resultados que as misturas físicas. Em contrapartida, como empastamentos não constituem metodologia usual de preparo de comprimidos em escala industrial, apontou-se para o uso da granulação, em proporções iguais àquelas concebidas para os sistemas físicos, com exceção da proporção 1:2 p/p, que embora tenha apresentado melhores resultados de dissolução, tecnologicamente agruparia grande volume ao comprimido e portanto preferiu-se utilizar proporções onde o peso final do comprimido não ficasse maior que 500 mg, peso escolhido para o total da fase interna (Tabelas 1 e 2).

Os resultados de DSC dos sistemas físicos (Figura 3) não evidenciaram total perda de cristalinidade da clorpropamida não se mostrando, portanto, conclusiva

Tabela 4 – Resultados dos testes de Friabilidade e Dureza dos comprimidos de Clorpropamida preparados por granulação úmida e compressão direta.

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

Obs: LSS – Laurilsulfato de sódio

Tabela 5 – Resultados do teste de dissolução para os comprimidos de clorpropamida.

Formulação	Granulação Aquosa	Granulação Hidroalcóolica	Compressão Direta
	Percentual Liberado (%)		
Padrão	17,10	15,05	64,25
Padrão com Lauril sulfato de sódio (0,5%) na fase interna	22,37	22,79	-------
Clorpropamida:BS 1:1 p/p	38,20	58,41	-------
Clopropamida:BS 1:0,5 p/p	53,00	50,08	86,80
Clorpropamida:BS 1:0,25 p/p	71,95	70,70	87,79
Clorpropamida:BS 1:0,1 p/p	54,25	55,71	------
Clorpropamida:BSI 1:1 p/p	40,98	58,62	------
Clorpropamida:BSI 1:0,5 p/p	70,91	54,04	85,98
Clorpropamida:BSI 1:0,25 p/p	78,41	70,90	88,90
Clorpropamida:BSI 1:0,1p/p	35,81	54,87	------

para o estabelecimento da perda de cristalinidade do fármaco como mecanismo de incremento de dissolução do fármaco.

Comprimidos de clorpropamida

Os resultados dos ensaios de dureza e friabilidade estão apresentados na Tabela 4. Os resultados dos ensaios de dissolução estão apresentados na Tabela 5. Pode-se verificar a capacidade da BS em aumentar a dissolução da clorpropamida. A melhor proporção de fármaco:promotor de dissolução encontrada para os comprimidos produzidos por ambos os métodos (granulação úmida e compressão direta) foi a de 1:0,25 p/p. Os comprimidos preparados por compressão direta mostraram os melhores resultados.

Os estudos de DSC das formulações não demonstraram que houve perda efetiva de cristalinidade do fármaco, quando comparadas com a DSC do fármaco isolado (endotermas em 127-129 ^{0}C) indicando que este não é o mecanismo principal da bentonita na atividade promotora de dissolução da clorpropamida.

Foram realizados testes de dissolução para dois medicamentos comerciais (M) com a substância ativa clorpropamida, nos parâmetros utilizados para todos os sistemas físicos e comprimidos descritos neste trabalho com resultados de M_1= 27,79% e M_2 = 66,95%.

DISCUSSÃO

A intercalação da BS com cloreto de colina teve o objetivo de aumentar o espaçamento interlamelar da argila, sem comprometer sua hidrofilia, possibilitando que esta atue tanto como sistema de desintegração por intumescimento, quanto como sistema capaz de intercalar parcialmente o fármaco, contribuindo, desta forma com a dissolução em formulações sólidas orais. A proposta se baseia na solubilidade da colina em água, sendo deliquescente à temperatura ambiente. Os estudos de DRX evidenciaram aumento de tamanho de lamela de 0,77 Å, o que é indicativo forte do processo de intercalação, corroborado por trabalhos anteriores com moléculas de baixa massa molecular, que demonstram o sucesso na intercalação de montmorilonita com aumento de espaço interlamelar de 0,26 Å (Fudala et al., 1999). Dos estudos de DSC somente pode-se observar a ausência de endoterma de cloreto de colina, o que não ratifica uma possível intercalação desta no espaço interlamelar, pois esta ausência ocorreu tanto na amostra intercalada como na mistura física, e portanto, inconclusivo (Figura 1), corroborado pelo fato de que no processo de intercalação de materiais descrito por Kornmann (1999) existem várias etapas de lavagem pós intercalação. Ainda, a perda parcial da endoterma na análise da mistura física indica alguma interação física colina/BS sem ter havido intercalação (Figura 1). Nos estudos de IV, a presença de bandas características da colina e a menor intensidade nas bandas referentes a moléculas de água interlamelares indicam a presença de colina intercalada na BS. Os estudos de ATG evidenciaram perda consistente de material orgânico em

faixa de temperatura maior que a perda substancial de água que ocorre em torno de 100 ºC (Figura 2), perda esta quase inexistente no ATG da BS ou mesmo na mistura física, significando, então, que a perda resulta da degradação da colina intercalada, e somente intercalada, pois as lavagens pós-intercalação garantem a retirada do excesso de colina não intercalada. Conclui-se então que ocorreu a intercalação do cloreto de colina na bentonita sódica purificada, visto o somatório dos resultados das técnicas utilizadas.

Os estudos de dissolução com os sistemas físicos de interação entre clorpropamida e os promotores mostraram que tanto os granulados como os empastamentos apresentaram quantidade maiores do fármaco dissolvido no tempo de uma hora em relação às misturas físicas, o que reflete na capacidade destes em aumentar a dissolução da clorpropamida em meio aquoso. Os empastamentos apresentaram os melhores resultados, e pode ser interpretado como maior interação entre a clorpropamida com os promotores de dissolução no processo de mistura, visto que são utilizadas maiores quantidades de líquido e que os movimentos de misturas são mais vigorosos, causando uma densificação maior, em relação aos granulados, o que poderia aumentar a interação (Wai et al., 1966). Em todos os sistemas, o aumento da proporção de promotor resultou em aumento da concentração percentual de fármaco dissolvido. Os valores apresentados indicam que ambos os métodos de granulação (aquosa e hidroalcoólica) poderiam ser utilizadas, a despeito de suas vantagens e desvantagens já descritas no estado da técnica. Os empastamentos não são passíveis de escalonamento industrial e, portanto, mesmo sendo o mais eficaz sistema promotor de dissolução, não foram utilizados no preparo dos comprimidos. Deve-se observar que estes resultados são apenas indicativos de que uma interação fármaco/promotor possa explicar os resultados obtidos. Entretanto, fatores como os processos de fabricação de comprimidos, dentre eles a secagem, a granulação e a característica química do fármaco em relação ao promotor podem estar presentes para se somar ao comportamento observado.

Os resultados de DSC para os sistemas físicos e comprimidos não evidenciaram perda total da cristalinidade da clorpropamida, indicando que este não seria fator principal envolvido no aumento da dissolução do fármaco. Os comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta apresentaram resultados satisfatórios nos testes físico-mecânicos de friabilidade e dureza (Farmacopéia Brasileira, 1988; USP, 2000); notam-se as baixas pressões utilizadas na prensa hidráulica, o que indica que a bentonita sódica apresenta propriedades adequadas de compactação. Ainda, os resultados mostraram um aumento na friabilidade dos comprimidos com menores proporções de BS e BSI, o que era esperado, devido a baixa quantidade de tais excipientes nas formulações.

Os resultados de dissolução dos comprimidos de clorpropamida preparados por granulação úmida e compressão direta mostraram aumento na concentração percentual dissolvida de clorpropamida no tempo de uma hora em relação aos comprimidos sem os promotores de dissolução. A adição de lauril sulfato de sódio na fase interna melhorou sensivelmente a liberação do fármaco, embora significativamente menos que os novos promotores. Era esperado, pelo efeito "molhante" do laurilsulfato de sódio, uma melhora na dissolução. Entretanto os resultados inferiores em comparação com as formulações com bentonita demonstram a efetividade destas argilas no incremento de dissolução da clorpropamida.

De modo geral, os resultados apontam uma relação ideal para o incremento de dissolução com a utilização da BS e BSI de 1:0,25 p/p. Isto demonstra a existência de um possível balanço entre o poder desintegrante da bentonita, resultante da formação de estruturas intumescidas, e a formação do adsorvato do fármaco na superfície bentonita (McGinity & Harris, 1980a,1980b; White & Hem, 1983; Bergaya & Lagaly, 1999;). Em proporções baixas de BS ou BSI, provavelmente a proporção de promotor é pequena para formar o adsorvato e, por esta razão, a liberação mostra-se prejudicada. Nas proporções mais altas de BS ou BSI, a formação de gel, provavelmente, vai contribuir negativamente, retardando a liberação do fármaco.

Os percentuais obtidos no teste de dissolução dos comprimidos de clorpropamida (Tabela 5), em relação ao líquido de granulação, não apresentaram-se muito diferentes, indicando a possibilidade da utilização de bentonita em comprimidos preparados por granulação úmida com líquidos granulantes diversos. Como a quantidade de bentonita, nos melhores resultados obtidos (1:0,5 p/p e 1:0,25 p/p) são menores em relação ao fármaco, indica-se que o álcool no líquido de granulação não modificou a cristalinidade da clorpropamida (corroborado pelos estudos de DSC) e, portanto, a granulação úmida com água como líquido granulante, com suas vantagens, pode ser utilizado e que provavelmente o mecanismo duplo de intumescimento/formação de adsorvato do fármaco explica este aumento da dissolução. Os resultados obtidos não demonstraram diferença significativa entre a utilização de BS e BSI; entretanto, nota-se que na granulação aquosa, os valores de dissolução para BSI foram superiores. Isto indica que promotores ligeiramente mais hidrofílicos (é o caso da BSI) conduzem a uma dissolução maior, principalmente no caso da granulação aquosa. Nos resultados do teste de dissolução dos comprimidos de clorpropamida preparados por compressão direta, os valores para as proporções de 1:0,5 p/p e 1:0,25 p/p foram superiores aos comprimidos preparados por granulação, evidenciando as características da BS e BSI como promotores de dissolução em pequenas proporções na formulação. Os comprimidos preparados por compressão direta tiveram valores na dissolução superiores aos comprimidos provenientes dos medicamentos de marca ensaiados neste estudo, demonstrando assim o potencial uso das bentonitas em tecnologia farmacêutica.

A densificação dada pela granulação parece ser responsável pelo retardo da liberação do fármaco nos sistemas que utilizam bentonita, já que tal densificação não ocorre nos comprimidos preparados por compressão direta

e é um fato para levar-se em conta no estabelecimento dos mecanismos de incremento de dissolução. Ainda, a granulometria pré-compactação dos grânulos é maior que a correspondente nos pós pré-compactação em comprimidos preparados por compressão direta, fato este que influencia diretamente na velocidade de dissolução do fármaco, e, portanto, nos resultados encontrados. Assim o intumescimento seria mais rápido nos comprimidos preparados por compressão direta, devido à maior superfície de contato total da água do meio de dissolução com as partículas pós-desintegração do comprimido.

Logo, a provável adsorção da clorpropamida na superfície da bentonita durante o processo de granulação e/ou compressão e o poder de intumescimento desta em meio aquoso são os mecanismos mais prováveis para este promotor no aumento da dissolução e conseqüente velocidade de dissolução do fármaco estudado (acrescido do fato do modo de preparo dos comprimidos). Levando-se em consideração os principais mecanismos de ação dos promotores de dissolução de forma geral, os resultados evidenciam que a ação da bentonita, especificamente, através da formação de adsorvatos superficiais de fármacos, dá-se por um aumento da interação do fármaco com o meio aquoso, durante a "entrada" de água, por exemplo, ao longo do processo de desagregação/desintegração de grânulos e comprimidos, como citado por outros autores (McGinity & Harris, 1980a; 1980b; Bergaya & Lagaly, 1999).

Assim, aponta-se a utilização de bentonita sódica purificada como excipiente funcional no preparo de comprimidos, pelas seguintes razões: em quantidades adequadas, tais substâncias podem ser utilizadas como promotores de dissolução; possuem características organolépticas aceitáveis e propriedades físico-mecânicas adequadas para compressão direta ou granulação por via úmida.

ABSTRACT

Evaluation of purified sodium bentonite and intercalated sodium bentonite as dissolution enhancers for chlorpropamide in tablets produced by wet granulation and direct compression

In this study, systems based on purified sodium bentonite and bentonite intercalated with choline were assessed as dissolution enhancers for chlorpropamide. The intercalation of sodium bentonite with choline chloride was analyzed by X-ray diffraction, thermogravimetric analysis, differential scanning calorimetry and infrared spectrometry. Physical mixtures, kneaded paste and granules were initially prepared. Tablets were prepared by wet granulation and direct compression. All described systems were prepared in several drug:enhancer ratios. Dissolution tests were performed on all the physical systems and tablets, as described in the United States Pharmacopeia. Tablets were further tested for friability and hardness. Kneading with aqueous alcohol was the best system to improve the dissolution rate, but this is not a viable procedure for industrial scale-up. Chlorpropamide tablets prepared by wet granulation with a ratio of 1:0.25 w/w (drug:enhancer) gave better dissolution test results than tablets without the enhancer. There was no significant difference in chlorpropamide release between sodium bentonite and intercalated bentonite. Tablets prepared by direct compression performed better in the dissolution test. There was no apparent loss of drug crystallinity in any of the systems. Bentonite disintegration behavior and possible drug-bentonite molecular interactions are probable mechanisms for the increased solubility of chlorpropramide in these nanoparticle systems.

Keywords: sodium bentonite; solubility; dissolution enhancers; tablets

REFERÊNCIAS

Amidon GL, Lennernãs H, Shah VP, Crison JR. A theorical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res* 1995; 12(3):413-20.

Atkinson RM, Bedford C, Child KJ, Tomich EG. Effect of particle size on blood griseofulvin-levels in man. *Nature* 1962; 193:588-9.

Bergaya F, Lagaly G. Surface modification of Clay minerals. *Appl Clay Sci* 1999; 19:1-3.

Broman E, Khoo C, Taylor LS. A comparison of alternative polymer excipient and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug. *Int J Pharm* 2001; 222:139-51.

Carrado KA. Synthetic organo- and polymer–clays: preparation, characterization, and materials applications. *Appl Clay Sci* 2000; 17(1-2):1-23.

Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of Solid Dispersions. *J Pharm Sci* 1971; 60(9):1281-302.

Craig DQM. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int J Pharm* 2002; 231:131-44.

Cypes SH, Saltzman WM, Giannelis, EP. Organosilicate-polymer drug delivery systems: controlled release and enhanced mechanical properties. *J Control Rel* 2003; 90:163-9.

Farmacopéia Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu; 1988. pt. 1. Dureza de comprimidos; v1.3.1.

Farmer VC. Infrared spectroscopy in clay mineral studies. *Clay Miner* 1968, 7:373-87.

Fudala À, Palinko I, Kiricsi I. Preparation and characterization of hybrid organic-inorganic composite materials using amphoteric property of amino acids: amino acids intercalated layered double hidroxyde and montmorillonite. *Inorg Chem* 1999; 38:4653-8.

Galan E, Liso MJ, Forteza M. Minerales utilizados en la industria farmaceutica. *Bol Soc Esp Miner* 1985; 8:369–78.

Giannelis EP. Polymer layered silicate nanocomposites. *Adv Mater* 1996; 8(1):29-35.

Horter D, Dressman, JB. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 46:75-87.

Katz HS, Milewski JW**.** *Handbook of Fillers for plastics*. New York: Van Nostrand Reinhold; 1987.

Kawakami K, Yoshikawa T, Hayashi T, Nishihara Y, Masuda T. Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs II. In vivo study. *J Control Release* 2002; 81:65-82.

Kornmann X. Synthesis and characterization of thermoset-clay nanocomposites: introduction. [Monografia], Lulea University of Technology, 1999. Disponível em URL: http://epubl.luth.se/1402-1757/1999/41/index.html;{Sammanfattning} [28 set 2003]

Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 50:47-60.

McGinity JW, Harris MR. Influence of a montmorillonite clay on the properties of griseofulvin tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1980a; 6(1):49-59.

McGinity JW, Harris MR. Increasing dissolution rates of poorly soluble drugs by adsorption to montmorillonite. *Drug Dev Ind Pharm* 1980b; 6(1):35-48.

Miwa,A, Yajima T, Itai S. Prediction of suitable amount of water addition for wet granulation. *Int J Pharm* 2000; 195:81-92.

Moyano JR, Arias-Blanco MJ, Ginés JM, Giordano F. Solid-state characterization and dissolution characteristics of glicazide-β-cyclodextrin inclusion complexes. *Int J Pharm* 1997; 148:211-7.

Portero A, Remunan-Lopez C, Vila-Jato JL. Effect of chitosan and chitosan glutamate enhancing the dissolution properties of the poorly water soluble drug nifedipine. *Int J Pharm* 1998; 175(1):75-80.

Rudnic EM, Schwartz JD. Oral Solid Dosage Forms. In: Gennaro AR, editor. *Remington:* The science and practice of pharmacy. 20th.ed. Lippincott Williams& Williams; 2001. p.858-93.

Stella VJ, Rao VM, Zannou EA, Zia V. Mechanisms of drug release form cyclodextrin complexes. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 36:3-16.

Sultão R, Veiga F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. *Rev Bras Cienc Farm* 2001; 37(1):1-17.

Takeuchi H, Nagira S, Yamamoto H, Kawashima Y. Solid dispersion particles of amorphous indomethacin with fine porous silica particles by using spray-drying method. *Int J Pharm* 2005; 293(1-2):155-64.

Thanou M, Vehoef JC, Junginger HE. Oral drug absorption enhancement by chitosan and its derivatives. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 52:117-26.

USP. United States Pharmacopeia. 24th.ed. "Chlorpropamide Tablets", 11:399; "Dissolution", 711:195; "Tablet Friability", 1216:2148. Rockville: 2000. United States Pharmacopeial Convention.

Usuki A, Yoshitsugu K, Masaya K, Akane O, Yoshiaki F, Toshio K, Osami K. Synthesis of nylon 6-clay hybrid. *J Mater Res* 1993; 8(5):1179-84.

Viseras C, Lopes-Galindo A. Pharmaceutical applications of some spanish clays (sepiolite, palygorskite, bentonite): some preformulations studies. *Appl Clay Sci* 1999; 14:69-82.

Wai KN, De Kay GH, Bankeer GS. Application of montmorillonite in tablet making. *J Pharm Sci* 1966; 55:1244-8.

Watanabele T, Wakiyama N, Usui F, Ikeda M, Isobe T, Senna M. Stability of amorphous indomethacin compounded with silica. *Int J Pharm* 2001; 226:81-91.

White JL, Hem SL. Pharmaceutical aspects of Clay-organic interactions. *Ind Eng Chem Prod Res Dev* 1983; 22:665-71.