



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CAMPUS UFRJ-MACAÉ

CURSO DE FARMÁCIA



Preparo da Argila Modificada com Cloreto de Benzetônio e Avaliação como Incrementador de Dissolução em Formulações Farmacêuticas Contendo Amiodarona.

THAUANE CLEIRES JARDIM FERREIRA

MACAÉ

SETEMBRO DE 2015

THAUANE CLEIRES JARDIM FERREIRA

Título: Preparo da Argila Modificada com Cloreto de Benzetônio e Avaliação como Incrementador de Dissolução em Formulações Farmacêuticas Contendo Amiodarona.

Monografia Apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Campus Macaé como um dos requisitos para obtenção do título de farmacêutico

Orientador: Daniel Karl Resende

MACAÉ
SETEMBRO DE 2015

Agradecimento

Primeiramente agradeço a Deus por ter me proporcionado a chance de poder cursar a faculdade,

Agradeço a minha família, e especial meus pais, Sandra e Mauro, e ao meu esposo Gabriel, os quais sempre me incentivaram a não desistir e seguir em frente na busca de realizar meu sonho,

As minhas amigas de laboratório (Andressa e Vanessa) por toda ajuda durante todo esse tempo, em especial a Vanessa que me acompanhou desde o início,

Ao meu orientador Daniel por confiar a mim esse projeto e por toda ajuda concedida,

Ao Laboratório de tecnologia industrial farmacêutica – FF/UFRJ pelas análises realizadas,

Aos professores que transmitiram o conhecimento que certamente levarei para minha vida profissional,

A todos que, de alguma forma, ajudaram a percorrer esse caminho.

“O maior de todos os erros consiste em se equivocar com relação à verdadeira finalidade do Conhecimento, pois alguns são levados a ele apenas por uma curiosidade natural e por um temperamento sedento de saber; outros para entreter sua mente com a variedade e um certo prazer; outros para ostentação e para serem reconhecidos; outros ainda para competir e obter vitórias; muitos para conseguir lucros ou para ganhar a vida, e poucos apenas para se servir do dom divino da razão em benefício da humanidade.”

Francis Bacon

Lista de Figuras

Figura 1: Estrutura Amiodarona

Figura 2: Estrutura Montmorilonita

Figura 3: Processo de troca catiônica entre íons alquilamônios e os cátions intercalados entre as lamelas da argila

Figura 4: Princípio da difração de raio x na argila

Figura 5: Espectro eletromagnético

Figura 6: Varredura cloreto de benzetônio em água destilada

Figura 7: Curva de calibração cloreto de benzetônio em água destilada

Figura 8: Variação da proporção reacional

Figura 9: Variação do tempo reacional

Figura 10: Análise termogravimétrica nos tempos reacionais de 30 minutos, 1 e 2 horas

Figura 11: Varredura amiodarona em etanol

Figura 12: Curva de calibração amiodarona em tampão acetato

Figura 13: Varredura placebo e amiodarona

Figura 14: Perfil de dissolução formulação padrão em tampão acetato

Figura 15: Avaliação de excipiente como desintegrante em tampão acetato

Figura 16: Avaliação de excipiente como agente molhante em tampão acetato

Figura 17: Perfil dissolução comparação amiodarona comercial e argila modificada com Cloreto de Benzetônio como desintegrante e agente molhante.

Lista de tabelas

Tabela 1: Capacidade de troca catiônica de diferentes argilas

Tabela 2: Condições reacionais das reações de intercalação

Tabela 3: Formulação padrão para comparação

Tabela 4: Formulações argila modificada como agente desintegrante

Tabela 5: Formulações argila modificada como agente molhante

Tabela 6: Rendimento da intercalação na argila

Tabela 7: Avaliação do espaçamento basal

Tabela 8: Avaliação do intumescimento em suco gástrico simulado

Tabela 9: Avaliação do intumescimento em água destilada

Tabela 10: Tempo de desintegração das formulações

Tabela 11: Percentual médio dissolvido das dissoluções

Tabela 12: Percentual médio dissolvido das dissoluções no tempo de coleta 30 minutos

Lista de Abreviações

DS: Dispersão sólida

UV: Ultravioleta

LIP: Laboratório integrado de pesquisa

UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro

CTC: Capacidade de troca catiônica

MMTNa: Montmorilonita

DRX: Difração de raio x

TGA: Análise termogravimétrica

SGS: Suco gástrico simulado

BZT: Cloreto de benzetônio

VB8: Viscogel B8®

Min.: Minutos

h: Horas

Sumário

1. INTRODUÇÃO	9
1.1. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	9
1.2. CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA	10
1.3. AMIODARONA	11
1.4. DISSOLUÇÃO	12
1.5. MÉTODOS PARA MELHORAR A BAIXA SOLUBILIDADE	12
2. JUSTIFICATIVA	16
3. OBJETIVO	16
3.1. Objetivo geral	16
3.2. Objetivos Específicos	16
4. MATERIAIS E MÉTODOS	17
4.1. Materiais	17
4.1.1. Matérias Primas	17
4.1.2. Equipamentos	17
4.1.3. Utensílios	17
4.2. Métodos	18
4.2.1. Preparo da curva de calibração do cloreto de benzetônio	18
4.2.2. Modificação da argila	18
4.2.3. Caracterização da argila	20
4.2.3.1. Difração de Raio X (DRX)	20
4.2.3.2. Espectrofotometria de Absorção Molecular no Uv-Vis	22
4.2.3.3. Análise Termogravimétrica (TGA)	23
4.2.4. Avaliação como excipiente farmacêutico	23
4.2.4.1. Estudo de Intumescimento das Argilas	23
4.2.4.2. Avaliação como excipiente em formulações	24
4.2.4.2.1. Curva de calibração amiodarona	24
4.2.4.2.2. Preparo de comprimidos contendo amiodarona	25
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5.1. Modificação da Argila	28
5.1.1. Curva de calibração do Cloreto de benzetônio	28
5.1.2. Rendimento da reação de intercalação	30
5.2. Caracterização	31
5.2.1. Difração de raio X	31
5.2.2. Análise termogravimétrica (TGA)	33
5.3. Avaliação como excipiente farmacêutico	34
5.3.1. Ensaio de intumescimento	34
5.3.2. Curva de calibração Amiodarona	36
5.3.3. Varredura Amiodarona e Placebo em etanol	37
6. CONCLUSÃO	43
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

RESUMO

Fármacos de baixa solubilidade apresentam uma baixa dissolução, causando redução de sua biodisponibilidade, o que pode comprometer seu efeito terapêutico. Um dos desafios que a indústria farmacêutica encontra é otimizar a dissolução do ativo. Em virtude disso, a procura por novos incrementadores de dissolução vem aumentando ultimamente. Temos como proposta a modificação da argila sódica natural com o cloreto de benzetônio e avaliação como um novo incrementador de dissolução em formulações farmacêuticas. A modificação ocorreu por uma troca iônica através dos cátions presentes nas lamelas das argilas com o íon alquilamônio presente no cloreto de benzetônio; para confirmar a intercalação, utilizamos métodos como difração de raio x, análise termogravimétrica e espectrofotometria de UV, que auxiliam na caracterização do material obtido na intercalação. Através dos dados foi decidido que ocorreu um rendimento satisfatório da reação de intercalação no tempo de 30 minutos. Através da comparação dos perfis de dissolução foi avaliado o efeito da argila modificada como incrementador quando comparado com excipientes já usados como desintegrantes e agente molhante. Nos perfis de dissolução realizados, foram obtidos resultados superiores aos encontrados nos incrementadores já utilizados comercialmente ou com a amiodarona comercial, indicando um bom desempenho da argila modificada, podendo ser uma opção de excipiente farmacêutico para melhoria da dissolução de fármacos de baixa solubilidade.

Palavra-chave: Amiodarona, Fármacos classe II, Dissolução, incrementadores de dissolução, Montmorilonita.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Indústria Farmacêutica

No início, a indústria farmacêutica funcionava como manufatura orientada por produtos já disponíveis. E a incorporação de novos produtos a farmacopeia acontecia de forma muito mais demorada do que atualmente. Eram fornecidos pela indústria os princípios ativos para que o produto final fosse feito artesanalmente por varejistas.

Ao surgirem as novas tecnologias, novos produtos eram incorporados em uma quantidade superior. Sendo assim, a indústria farmacêutica associa a produção de matérias-primas à pesquisa e desenvolvimento de novos produtos, passando a formular e comercializar os mesmos.

Atualmente esse setor farmacêutico se caracteriza por ser completamente complexo, pois possui várias divisões que são responsáveis por muitas tarefas importantes para que o produto final possa ser feito corretamente. Temos por exemplo a parte de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos que tem grande importância para se ter um bom rendimento e fabricação dos produtos em interesse; temos também a produção, comercialização e a parte de pós-consumo, que se torna responsabilidade da indústria. (SANTOS, 2001).

Uma etapa muito importante para uma boa indústria é a pré-formulação. Muitos não levam a sério e acham que não tem importância; Acreditam que a não realização dessa etapa economiza tempo e que não será prejudicada a produção final do material. Porém, sem realizar essa fase pode ocorrer falhas no desenvolvimento farmacotécnico dos medicamentos, por falta de uma análise completa de todas as partes que irão compor a formulação. Através desse estudo de pré-formulação pode-se entender melhor o comportamento do fármaco e fazer uma escolha mais adequada dos excipientes, para que estes possam ajudar no desempenho desse medicamento e, com isso, conseguir uma formulação mais eficaz e segura. (MAXIMILIANO et al., 2010).

Realizando um estudo de pré-formulação para o desenvolvimento de uma formulação, podemos observar qual é o comportamento do fármaco utilizado. Se ele possui boa solubilidade ou não, se tem alta ou baixa permeabilidade; e através dessas características escolher os melhores excipientes para melhorar essas deficiências.

1.2. Classificação Biofarmacêutica

Existem fármacos com alta solubilidade em água e outros com baixa solubilidade, e em cada perfil ele irá se comportar de forma diferente quando administrado ao paciente. Sendo assim a tecnologia é usada para que se tenha uma boa liberação com o mínimo de efeitos colaterais. (SHAH, 2006, apud Duran et al, 2010)

Para poder organizar e facilitar a compreensão dos princípios ativos em relação ao seu comportamento, foi criada a classificação biofarmacêutica. Nesta classificação os fármacos são agrupados segundo suas características comuns em relação a solubilidade e permeabilidade.(AMIDON et al, 1995) De acordo com essa classificação, os fármacos pertencentes ao grupo I possuem alta solubilidade e alta permeabilidade; no grupo II, tem baixa solubilidade e alta permeabilidade; no grupo III, possuem alta solubilidade e baixa permeabilidade e, no quarto grupo, encontramos os que tem baixa solubilidade e permeabilidade. (DRESSMAN et al., 1998; Kassin et al., 2003, apud Souza, 2007). Sendo considerado uma alta solubilidade quando a maior dose é solúvel em 250 mL de meio na faixa de pH de 1,2 a 6,8 e uma alta permeabilidade quando a absorção intestinal for maior que 90 %. (AMIDON et al, 1995)

Os fármacos pertencentes a classificação classe II, possuem uma baixa solubilidade quando administrados oralmente. Sendo assim para sua formulação deve-se aproveitar excipientes que possam melhorar essa característica. Para que a sua baixa solubilidade não possa interferir e promover uma baixa taxa de dissolução e, conseqüente, baixa absorção e uma menor biodisponibilidade. (MULLER et al,2004, apud Duran et al 2010)

A baixa solubilidade de fármacos Classe II prejudica a liberação do mesmo da forma farmacêutica e posterior absorção. Esse fato pode gerar uma piora na biodisponibilidade.

Quando administrados oralmente suas formas farmacêuticas devem ter uma boa solubilidade aquosa e permeabilidade intestinal, para que se possa atingir a concentração ideal na circulação sistêmica. (ÇELIK, 1996; Balimane *et. al.*, 2000).

Devido ao aparecimento de casos de intoxicação e ineficácia clínica, iniciou-se a investigações sobre a biodisponibilidade dos produtos farmacêuticos. Esses estudos

mostraram que, dependendo da solubilidade, pode-se ter diferenças em sua absorção e conseqüentemente ter interferência em sua resposta terapêutica. Essas modificações podem ser monitoradas pelo perfil de dissolução.(SOUZA,et.al.2007)

1.3. Amiodarona

Um exemplo de fármaco classe II é a Amiodarona. Sua baixa solubilidade pode de certa forma influenciar negativamente a biodisponibilidade e, com isso, prejudicar a eficácia terapêutica para que esse possa ter o efeito desejado.

Esse fármaco é utilizado como antiarrítmico; como pertence à classe II, a melhoria de sua solubilidade tem grande importância para que se possa ter o efeito desejado e eficaz. Essas características favoráveis devem ser garantidas no desenvolvimento farmacêutico.

Primariamente, a Amiodarona foi utilizada como vasodilatador no tratamento de angina de peito. (SINGH 1983, apud Rodrigues et al , 2005)

Dentre os efeitos eletrofisiológicos apresentados pela Amiodarona, figura 1, podemos citar: Prolongamento da duração do potencial de ação por alargamento das fases 2 e 3; redução do automatismo celular por encurtamento da fase 4; bloqueio frequência- dependente dos canais rápidos de sódio; efeito anti- adrenérgico e antagonistas dos canais de cálcio. Através dessas características esse fármaco exerce sua função antiarrítmica. (IKEDA et al , 1984, apud Ramos et al 2004)

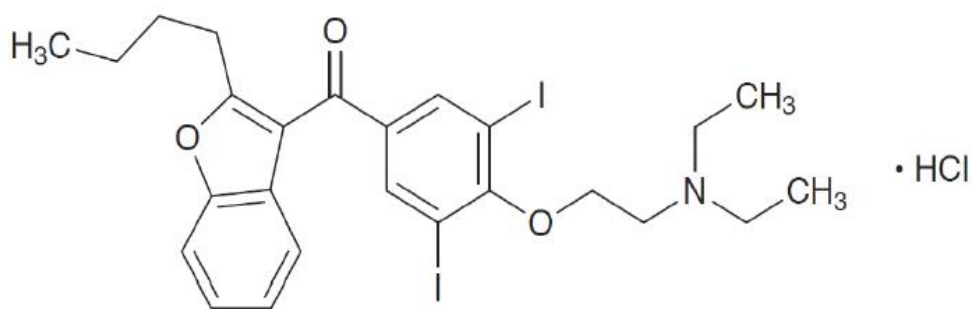


Figura 1: Estrutura Amiodarona (FARMACOPEIA Japonesa,2009)

1.4. Dissolução

Para que se possa acompanhar e tentar prever o comportamento da formulação e melhorar suas características podemos usar o teste *in vitro* de perfil de dissolução para verificar o desempenho do medicamento e avaliar sua liberação. (BANAKAR, 1992; Abdou et al., 2000)

A dissolução busca, de certa forma, que tenhamos um controle de qualidade satisfatório, auxiliar no desenvolvimento e também nos estudos clínicos, reduzindo assim o custo envolvido no seu preparo. Com esse método pode-se prever um comportamento *in vivo*, demonstrando de uma forma mais eficaz o comportamento de determinado medicamento. (NERY et al,2007)

A dissolução avalia a fração do fármaco dissolvida em função de um determinado tempo, sendo possível a transferência dos resultados obtidos para gráficos, onde podemos observar e interpretar melhor o resultado. Deve-se levar em conta a especificação de cada substância que é descrita na farmacopeia para a realização desse ensaio. (FARMACOPEIA, 2010)

O perfil de dissolução pode ser empregado no controle de qualidade, na equivalência farmacêutica e na avaliação de liberação do princípio ativo. É considerada uma técnica relativamente rápida e barata sendo, portanto, muito utilizada.(FERREIRA e BRANDÃO,2008)

1.5.Métodos para melhorar a baixa solubilidade

Quando é observado que certo fármaco possui uma baixa solubilidade, iniciasse uma busca por métodos para solucionar esse problema. Na literatura encontramos alguns meios que podem ser utilizados para solucionar essa questão, dentre esses podemos citar: uso de incrementadores de dissolução, dispersão sólida, aumento da área superficial e uso de ciclodextrinas.

Na dispersão sólida (DS), por exemplo, o princípio ativo é disperso em um carreador ou matriz em estado sólido, para que sua solubilidade possa ser melhorada, aumentando assim a taxa de dissolução que aumentará a biodisponibilidade e com

isso teremos uma ação terapêutica favorável. (JANSSENS et al., 2008; Lima et al., 2008).

Na DS temos um aumento na dissolução, pois temos uma redução no tamanho da partícula do fármaco, que aumenta a superfície de contato promovendo uma melhora na dissolução e absorção. (BIKIARIS et al., 2005). Quando aumentamos a área superficial permitimos uma maior interação desse material com o solvente, facilitando assim sua dissolução. (ALMEIDA, 2009; PANKAJ et al., 2011, apud Fandaruff,2012).

Um grande desafio encontrado, no dia a dia no setor de desenvolvimento de uma indústria, é a otimização da dissolução. Característica que os fármacos pertencentes a classificação biofarmacêutica classe II necessitam para um melhor desempenho e consequente efeito terapêutico. (CHANG *et al.*, 2000).

Na utilização de excipientes para melhorar a solubilidade temos os classificados como super desintegrantes e agente molhantes. Como exemplo de super desintegrante podemos citar a croscarmelose e como agente molhante temos o lauril sulfato de sódio.

O desintegrante, excipiente considerado incrementador de dissolução, é incorporado a formulação com a finalidade de facilitar/ aumentar a desintegração, aumentando assim a dissolução após a administração. Sendo que a escolha de desintegrante correto, que não cause interação com a substância ativa, e sua concentração adequada devem ser levadas em consideração para se obter o resultado esperado. (AULTON, 2005, apud Silva ,2013)

Os agentes molhantes que aumentam a velocidade de desintegração, têm propriedades tensoativas que diminuem a tensão superficial melhorando a molhabilidade; sendo assim, aumentam a solubilidade. (VIÇOSA,2003)

1.6.Montmorilonita

As argilas, também classificadas como excipientes, têm sua origem de uso bem antigo. No início, eram utilizadas apenas para fabricar objetos mas, hoje em dia, possuem diferentes aplicações tecnológicas de extrema importância para o mundo farmacêutico. (BERGAYA et al 2006).

De acordo com o autor Bergaya et al (2006) e Souza (1992) são comumente definidas como materiais, terrosos, de granulação fina que, quando umedecidos com água, apresentam plasticidade. Possuem diâmetro inferior a 2 μm e das quais podem fazer parte diferentes tipos de minerais: silicatos lamelares de magnésio e de alumínio, quartzo, feldspato, carbonatos, óxidos metálicos e até mesmo matéria orgânica.

A estrutura da argila é composta por lamelas, como ilustrado na figura abaixo, que possuem um espaço lamelar menor que 1 nm e poucas centenas de nanômetros de diâmetro médio. (VELDE,2005)

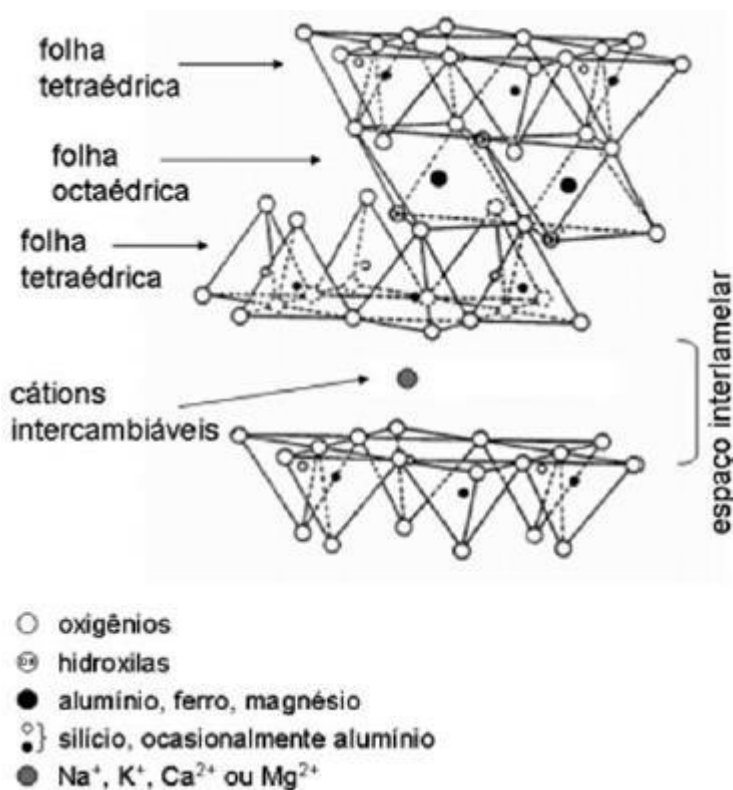


Figura 2: Estrutura Montmorilonita (Valenzuela-Díaz e Souza, 2001)

Os diferentes grupos de argilas são identificados de acordo com a posição e arranjo das folhas tetraédricas e octaédricas. Entre essa classificação podemos destacar a argila montmorilonita, que se enquadra como 2:1 onde tem uma folha octaédrica está entre duas folhas tetraédricas, e sendo também uma das mais abundantes e com um alto uso tecnológico. (VELDE,2005)

A montmorilonita faz parte do grupo das argilas esmectitas, caracterizadas por uma elevada capacidade de troca de cátions encontrados em seu interior. Esses cátions localizados nas lamelas podem ser substituídos por outros quando presentes em solução, e com isso ocorre uma modificação na estrutura geral da argila. Quando temos essa troca iônica, as características da argila sofrem algumas modificações, mudando suas propriedades e aplicações tecnológicas. (VELDE,2005)

Por apresentar a possibilidade de modificação na sua estrutura lamelar e ter uma capacidade de troca, a argila pode ser utilizada para fins tecnológicos, podendo atuar na melhoria da solubilidade dos fármacos classe II. (VELDE,2005)

Ao ocorrer a modificação, temos a intercalação de um íon quaternário. Essa intercalação ocorre pela troca de íons presentes nas lamelas com íons positivos de uma outra substância. E com isso teremos o aumento lamelar que caracteriza a ocorrência da intercalação.

A reação de intercalação, ilustrada na figura 3, é realizada com um solvente, argila sódica e um íon alquilamônio. Deve acontecer sob agitação durante o tempo escolhido. Após a realização da reação, deve ser filtrado e quantificado o material e líquido para confirmar se ocorreu a intercalação.

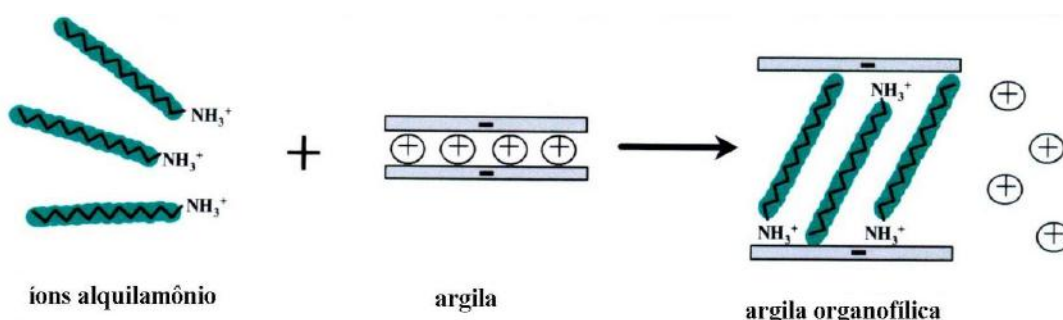


Figura 3: Processo de troca catiônica entre os íons alquilamônio e os cátions intercalados entre as lamelas da argila (KORNMANN, 2000).

Para que possa ser confirmado a intercalação podem ser utilizados métodos como Espectrometria UV, difração de raio x e análise termogravimétrica. Esses métodos permitem avaliar a estrutura da argila realizando assim a caracterização do material da reação.

2. JUSTIFICATIVA

Fármacos pertencentes a classificação biofarmacêutica classe II, como é o caso da amiodarona, por possuírem como característica uma baixa solubilidade, podem apresentar dificuldades em sua formulação, especialmente no que diz respeito à dissolução dos mesmos. Ao utilizar excipientes que melhoram a solubilidade, o desenvolvimento dessa formulação se torna mais fácil.

Ao utilizar um incrementador de dissolução de baixo valor, como a montmorilonita, para a fabricação e desenvolvimento da formulação de fármacos de baixa solubilidade a empresa pode ter uma redução em seus custos.

A argila modificada pode ser considerada uma importante alternativa para que se tenha uma melhor eficácia nessas formulações, garantindo assim um efeito terapêutico adequado.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo geral

A otimização da modificação da argila, buscando-se propor um novo excipiente farmacêutico, e bem como a avaliação de seu uso como excipiente farmacêutico em formulações contendo amiodarona.

3.2. Objetivos Específicos

O objetivo desse trabalho consiste em realizar:

- A modificação da montmorilonita com o cloreto de Benzetônio
- Otimização do processo de intercalação
- Caracterização do insumo obtido da reação de modificação
- Avaliação da argila modificada como excipiente farmacêutico em formulações contendo amiodarona

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais

4.1.1. Matérias Primas

Argila Sódica; Cloreto de Benzetônio; Ácido acético glacial; Hidróxido de sódio; Viscogel B8®; Estearato de magnésio; Celulose microcristalina; Amiodarona; Croscarmellose; Lauril sulfato de sódio; Água destilada.

4.1.2. Equipamentos

Os ensaios de dissolução foram executados no dissolutor Nova Ética, no laboratório integrado de pesquisa (LIP) e no laboratório de controle de qualidade, foi utilizado juntamente o aparato 2 (pás); Os comprimidos foram feitos na Prensa hidráulica Shimadzu, também no laboratório integrado de pesquisa; as pesagens foram realizadas na balança analítica - 4 casas decimais- Bel engineering, localizada no LIP; as leituras das amostras das reações e dissoluções foram feitas no Espectrofotômetro de UV-Visível- Genesys 10uv Scanning, do laboratório integrado de pesquisa; as análises das amostras da argila modificada foram feitas com Difrátômetro de Raios-X Rigaku modelo Miniflex, localizado no Laboratório de tecnologia industrial farmacêutica – FF/UFRJ – Rio de Janeiro; a análise termogravimétrica também foi realizada no laboratório de tecnologia industrial farmacêutica – FF/UFRJ – Rio de Janeiro; utilizamos também a Placa agitadora - IKA®C-MAG HS7; Potenciômetro medidor de pH-Bel engineering; Ultra som – Ultracleaner 1400A unique; Capela pertencentes ao LIP.

4.1.3. Utensílios

Na execução dos procedimentos foram utilizados os seguintes utensílios como o Béquer, Erlenmeyer, Provetas, Pipetas (10 ml, 2 ml), Cubeta de quartzo, agitador magnético, Papel de filtro, Balão volumétrico (10, 25,50 e 100 ml). Tubos de ensaio, Estante para tubos de ensaio, Piçeta, Pipetador, Funil haste longa e Espátulas

4.2. Métodos

4.2.1. Preparo da curva de calibração do cloreto de benzetônio

Foi realizado uma varredura na faixa de concentração de 200 µg/ml, em água destilada, para verificar qual o comprimento de onda mais adequado para realizar a leitura e quantificar a substância, averiguando se existe uma possível interferência, que pode ocorrer na leitura da formulação final juntamente com a amiodarona.

A quantificação da intercalação da argila foi feita através da equação da reta obtida com a curva de calibração.

Para obter essa equação e realizar o cálculo foi preparado uma curva de calibração de benzetônio em água destilada, utilizando as seguintes concentrações: 20, 50, 100, 200 e 500 µg/ml. Com essa equação foi quantificada a substância intercalada no material da reação de modificação.

4.2.2. Modificação da argila

Para realizar a modificação foi utilizado como material de partida a argila sódica natural, o agente de intercalação, que é o cloreto de benzetônio, e o solvente usado foi água destilada.

O grupo das argilas esmectita/bentonita possuem uma alta capacidade de troca catiônica (CTC) e por essa característica são consideradas as argilas com mais relevância de uso farmacêutico. A CTC é classificada de acordo com o número total de cátions trocáveis que se pode reter, sendo que a argila montmorilonita (MMTNa) possui uma CTC de 90 mEq/100g o que a faz a mais usada das espécies minerais.(MENEZES,2008).

Tabela 1: CTC de diferentes argilas

Argilas	CTC (mEq/100g)
Caulinita 2 H₂O	3-15
Haloisita 4 H₂O	5-10
Haloisita	10-40
Clorita	10-40
Esmectita	80-150
Montmorilonita	80-200
Vermiculita	100-150

Para a preparação da argila modificada foram estabelecidas diferentes variáveis como tempos reacionais, porcentagens do agente de intercalação e volume do solvente, conforme a tabela 2 abaixo:

Tabela 2: condições reacionais das reações de intercalação

Tempo reacional(min)	120	60	30	
% agente de intercalação*	120	100	80	
% solutos/volume	2,6	3	6	10

*referente a CTC da argila

Foram estabelecidas como condições reacionais (a variação no tempo, % do agente de intercalação e % solutos) para que fosse possível analisar quais seriam as melhores condições para se ter o melhor rendimento na intercalação.

Para realizar a reação e ter a troca iônica foi adicionado o agente de intercalação em um erlenmeyer contendo o solvente, neste caso água destilada, e solubilizamos no ultrassom. Após a solubilização essa solução no erlenmeyer colocado sob uma placa agitadora, adiciona-se um agitador magnético e então

colocamos a argila sódica. A reação segue em agitação pelo tempo determinado para cada reação.

Após o término da reação de intercalação foi filtrada a solução utilizando o papel de filtro, funil de vidro e outro erlenmeyer. O líquido filtrado é analisado no espectrofotômetro de UV em comprimento de onda de 275 nm para quantificar quanto de cloreto de benzetônio está presente no líquido filtrado que não foi intercalado, sendo o comprimento de onda oriundo da varredura do cloreto de benzetônio, onde foi verificado que nesse comprimento de onda temos uma adequada absorção de luz por parte da substância o que auxilia no resultado da quantificação. O material sólido que ficou retido no papel de filtro é seco, triturado utilizando grau e pistilo, tamisada em malha de 40 mesh e armazenada para posterior análise de difração de raio x e análise termogravimétrica.

A curva de calibração do cloreto de benzetônio foi feita em água nas concentrações de 20, 50, 100, 200 e 500 µg/ml e a leitura da absorbância foi feita através do comprimento de onda mais adequado para sua detecção observado na varredura de 200 a 400 nanômetros, que foi de 275 nm.

4.2.3. Caracterização da argila

4.2.3.1. Difração de Raio X (DRX)

Na Difração de Raio X, há a interação entre o vetor elétrico de radiação X e os elétrons do material submetido à análise, o que proporciona uma dispersão. Ao raio sofrer essa dispersão, que é devida a estrutura do material, as interferências construtivas e destrutivas irão surgir entre esses raios dispersos, o que resulta na difração (SKOOG, HOLLER & NIELMAN, 1998, apud DANTAS,2009).

Quando um plano cristalino é atingido pelos feixes de raios X a um mesmo ângulo θ , parte dos raios é dispersado pela camada de átomos na superfície. A outra parte, que não sofreu dispersão, penetra na segunda camada de átomos, sofrendo nova dispersão, passando apenas uma parte remanescente para a terceira camada. O efeito cumulativo de espelhamento nos centros do material regularmente espeçado gera a difração de grande parte dos feixes, assim como a radiação visível sofre

difração pela reflexão reticular difração (SKOOG, HOLLER & NIELMAN, 1998, apud DANTAS, 2009).

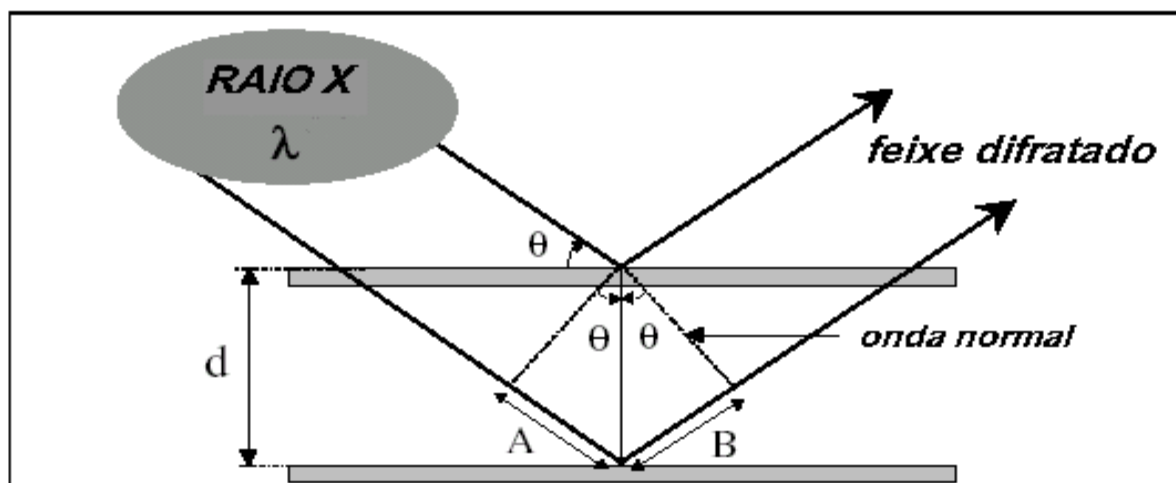


Figura 4: Princípio da difração de raios X na argila (Adaptado de KORNMAN, 2000).

DRX é uma técnica simples e rápida na caracterização e, através dela, podemos medir o tamanho entre as lamelas presentes na argila, aplicando a equação de Bragg $n\lambda = 2d \cdot \sin \theta$ (Onde: d = distância entre os planos basais (nm), $\sin \theta$ = inclinação entre os planos n = ordem de reflexão, λ = comprimento de onda mínimo (nm)) conseguimos averiguar o distanciamento ou não do espaço lamelar para assim confirmar se ocorreu a modificação na argila estudada. (KORNMAN,2000)

As amostras da reação de intercalação foram analisadas por DRX nas seguintes condições: pulverizadas e analisadas em um Difrator de Raios-X operado a 30 KV, 15 mA, 0,05, 1 °C/min, em temperatura ambiente. A radiação $\text{CuK}\alpha$ foi utilizada como fonte dos raios-X, com comprimento de onda de 0,15418 nm. (RESENDE,2006)

O objetivo de utilizar o DRX é observar se aconteceu um aumento ou não do espaço lamelar das argilas depois desta ter sofrido reação de modificação. (KORNMAN,2000)

4.2.3.2. Espectrofotometria de Absorção Molecular no Uv-Vis

A espectrometria de UV, vem sendo utilizado a muito tempo para quantificar espécies moleculares e amostras bioquímicas nos diferentes materiais. (FREITAS, 2006).

Este método tem como fundamento a medida de absorção molecular nas substâncias que devido a absorção de energia UV passam a sofrer transições eletrônicas. Para que isso possa acontecer utiliza-se um feixe de luz que irá incidir na amostra, essa absorve a luz e a radiação emergente será detectada pela cor complementar da radiação absorvida. (SKOOG, 2002)

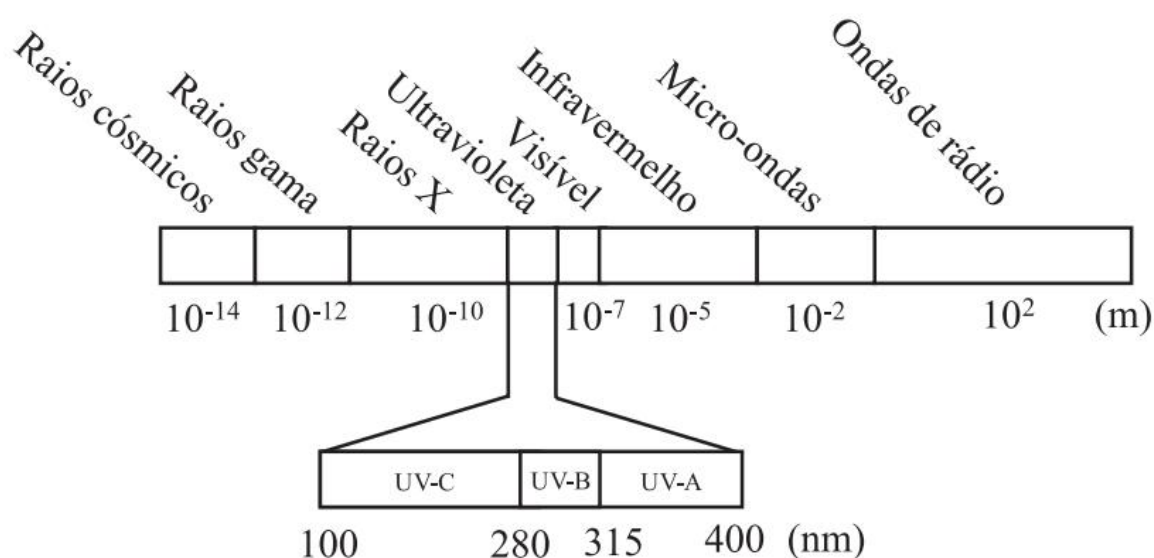


Figura 5:Espectro eletromagnético (GOUVÊA, 2014)

Essa análise leva em consideração a relação direta entre a quantidade de luz absorvida e a concentração da substância na qual se tem interesse de detectar e quantificar, o que encontramos na lei de Lambert Beer. (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010)

Sendo esse método empregado na realização da varredura e da curva de calibração.

4.2.3.3. Análise Termogravimétrica (TGA)

Pode ser definida como um processo no qual será avaliado a variação de massa de uma substância em função do tempo ou temperatura. Os dados obtidos dessa análise dão origem a gráficos, onde o eixo X registra o tempo ou a temperatura e o eixo Y o percentual da variação de peso.

O equipamento de TGA é composto basicamente por micro balança, forno, programador de temperatura, que aumenta a temperatura linearmente, e um computador. Os dados registrados pelo computador são demonstrados através da apresentação em forma de curva termogravimétrica. Sendo essa curva quantitativa, pode-se calcular a estequiometria do composto em uma determinada temperatura. (LUCAS,E.F.;SOARES,B.G.;MONTEIRO E.F.2001).

As amostras foram analisadas com um suporte alumínio, em fluxo de nitrogênio com vazão de 50 mL/min com uma taxa de aquecimento de 10 °C/min de 100 ° a 850 °C.

4.2.4. Avaliação como excipiente farmacêutico

4.2.4.1. Estudo de Intumescimento das Argilas

Para avaliar se a argila iria apresentar um comportamento mais hidrofóbico ou hidrofílico foi feito o teste utilizando o solvente água destilada, observando assim se possui mais afinidade por substâncias polares ou não polares, levando em consideração que a água é o solvente mais utilizado e com menor custo. Ao realizar o ensaio com suco gástrico simulado (SGS) pH 1,2 , levamos em consideração que o medicamento irá passar pelo estômago, sendo assim podemos observar o comportamento deste para verificar se ocorrerá ou não a desintegração. Permitindo prever se seu comportamento será de ajudar na solubilização da formulação ou não.

O teste foi realizado utilizando comprimidos contendo argila sódica, modificada e a modificada comercial, Viscogel B8®. O intuito de utilizar a argila sódica e a modificada comercial é para observamos o comportamento da argila modificada em relação as outras duas, verificar se tem desempenho igual a argila não modificada ou a modificada comercial já usada.

Para a preparação dos comprimidos utilizamos a prensa hidráulica shimadzu, uma força de 20 KN por 2 minutos. Os comprimidos foram formulados para um peso final de aproximadamente 410 mg em todas as diferentes formulações.

Os comprimidos preparados foram colocados em um béquer contendo água e em um outro contendo suco gástrico simulado. No intervalo de 20 em 20 minutos os comprimidos eram retirados e seu peso era verificado, para que a variação de peso fosse avaliada. O ensaio teve seu término quando foi observado que não ocorria mais ganho de peso significativo nos comprimidos em teste ou quando ocorre a desintegração de algum comprimido. (DANTAS,2009)

4.2.4.2. Avaliação como excipiente em formulações

4.2.4.2.1. Curva de calibração amiodarona

Foram feitas duas varreduras, uma em etanol na concentração de 0,5 mg/mL e outra em tampão acetato em 10 µg/mL, para verificar qual o comprimento de onda em que temos uma absorção adequada da substância.

Foi realizada também uma varredura em tampão acetato de um placebo, que contém todos os excipientes utilizados nas formulações menos o fármaco, para verificar a ausência de interferência.

Para a realização dessa varredura do placebo foi feita a seguinte formulação (calculada para 4 comprimidos):800mg de argila sódica; 24 mg de argila modificada (3%); 24 mg de celulose microcristalina (3%); 24 mg croscarmelose (3%); 12 mg de estearato de magnésio (1,5%); 4,44 mg Lauril sulfato de sódio. Chegando ao valor total de 888,44, dessa mistura total, após homogeneização, pegamos 200 mg e colocamos em um balão de 200 mL e completamos o volume com tampão acetato, homogeneizamos e filtramos para retirar os componentes insolúveis, para não interferir na leitura no espectrofotômetro, e dessa solução foi retirada uma alíquota de 2 mL que foi colocada em um balão de 50 mL e o volume foi completado com etanol. E com essa solução final realizamos a varredura.

A curva de calibração da amiodarona foi realizada, utilizando o espectrofotômetro, seguindo os seguintes passos, a solução mãe foi feita utilizando

tampão acetato como solvente e dela foram retiradas alíquotas para as demais diluições escolhidas para a execução da curva de calibração, sendo que nessas diluições o solvente utilizado para completar o volume do balão volumétrico foi o etanol. As concentrações usadas foram: 1; 2,5 ; 5 ; 10 ; 20 e 25 µg/mL.

4.2.4.2.2. Preparo de comprimidos contendo amiodarona

Foram preparadas formulações contendo argila modificada como desintegrante e agente molhante. Para o processo de compressão foi utilizada uma prensa hidráulica Shimadzu com 20 KN de pressão por 2 minutos.

Uma forma farmacêutica quando administrada oralmente, deve ter uma boa absorção e isto dependerá da liberação, dissolução e permeabilidade dos componentes presentes na formulação. No ensaio de dissolução conseguimos monitorar essas características, sendo que para executar esse teste algumas condições devem ser estabelecidas, para garantir um resultado correto, como tipo de agitação, volume e características do meio. (SOUZA,2007)

Desintegração pode ser definida como estado onde nenhum resíduo do comprimido (ou cápsula) permanece na tela metálica do aparelho. Esse teste determina se a forma farmacêutica se desintegra no tempo especificado na monografia que é de 30 minutos. (FARMACOPEIA, 2010). Foi realizado com o meio de tampão de acetato, o mesmo utilizado na dissolução visto que não foi encontrado especificação na farmacopeia.

No ensaio de dissolução realizado com um fármaco pouco solúvel, pertencente a classificação biofarmacêutica classe II, é recomendado fazer o ensaio com dois pontos, um em 15 minutos e outro em 30,45 ou 60 minutos, para podermos assegurar que sua dissolução chegue a 85%.

O perfil de dissolução leva em consideração a relação entre a porcentagem dissolvida de fármaco nos diferentes tempos de amostragem, demonstrando o desempenho da formulação escolhida. Sendo uma ferramenta de grande importância para o desenvolvimento das formulações farmacêuticas. (FERREIRA e BRANDÃO,2008)

O aparato 2 consiste de uma cuba de 1000 ml cilíndrica com fundo esférico feita de vidro, uma haste metálica em forma de pá e um motor regulador de velocidade. As cubas são imersas em um banho de água que permita uma temperatura constante dentro da cuba de $37,0 \pm 0,5$ °C durante o teste. A distância entre o fundo da cuba e a cesta deve ser mantida em $2,5 \pm 0,2$ cm durante o teste (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Após pesar os comprimidos, os mesmos foram colocados dentro das cubas, ensaio em triplicata, com 900 ml de tampão acetato. Foram coletadas amostras nos tempos de 5, 10, 20, 30, 40 e 60 minutos. O volume retirado da cuba foi de 10 mL da solução com reposição do meio de dissolução, neste caso tampão acetato.

As amostras coletadas do dissolutor foram avaliadas no espectrofotômetro para avaliar o perfil de liberação do fármaco da forma farmacêutica. Para realizar a leitura no espectrofotômetro foram feitas diluições, em etanol, das amostras retiradas da cuba do dissolutor, mantendo assim o valor da leitura dentro da faixa de valores da curva de calibração da amiodarona.

O meio de dissolução foi feito de acordo com a Farmacopeia Japonesa XV onde é necessário para a preparação do tampão acetato 900 ml de água destilada em um balão volumétrico de 1000ml, adicionar 2,86ml de ácido acético glacial e 1ml de hidróxido de sódio a 50% (p/v) e completar com água destilada e homogeneizar.

Nas tabelas a seguir são demonstradas as formulações utilizadas:

Tabela 3: Formulação Padrão para comparação

Componentes	Quantidade	Função
Amiodarona	200 mg	Princípio ativo
Celulose microcristalina	200 mg	Diluyente
Estearato de magnésio	6 mg (1,5%)	Lubrificante

Na tabela 3 a formulação padrão, que foi utilizada para comparação com formulações da argila modificada como agente desintegrante e como agente molhante. Essa formulação não possui excipientes com características desintegrante nem molhante, sendo assim será usada para avaliar o efeito dos mesmos nas formulações.

Na tabela 4 as formulações que foram desenvolvidas para verificar o desempenho da argila modificada com cloreto de benzetônio como agente desintegrante. Para verificar essa possível função foi utilizada uma formulação padrão, sem um excipiente com essa função, uma contendo um agente desintegrante já utilizado comercialmente (formulação 1) e uma formulação com a argila modificada com cloreto de benzetônio. Para avaliar esse efeito da argila modificada será realizada uma comparação entre essas três formulações através do teste de dissolução, avaliando o percentual de liberação do fármaco e o respectivo perfil de dissolução.

Tabela 4: Formulações argila modificada como agente desintegrante

Componentes	Formulação 1	Formulação 2	Função
Amiodarona	200 mg	200 mg	Princípio ativo
Celulose microcristalina	200 mg	200 mg	Diluyente
Estearato de magnésio	6 mg (1,5%)	6 mg (1,5%)	Lubrificante
Croscarmelose	12 mg (3%)	-	Desintegrante
Argila Modificada	-	12 mg (3%)	Desintegrante

Na tabela 5 temos as formulações desenvolvidas para avaliação da argila modificada como a gente molhante. Na formulação 3 temos o uso da argila modificada com cloreto de benzetônio como agente molhante e na formulação 4 temos o lauril sulfato de sódio, que é um agente molhante já utilizado comercialmente. Será comparado o desempenho referente a porcentagem dissolvida nos perfis de dissolução dessas formulações. Sendo assim conseguimos avaliar se a argila modificada possui características e comportamento de um agente molhante.

Tabela 5: Formulações argila modificada como agente molhante

Componentes	Formulação 3	Formulação 4	Função
Amiodarona	200 mg	200 mg	Princípio ativo
Celulose microcristalina	200 mg	200 mg	Diluyente
Estearato de Magnésio	6 mg (1,5%)	6 mg (1,5%)	Lubrificante
Argila Modificada	2mg (0,5%)	-	Agente molhante
Lauril sulfato de sódio	-	2mg (0,5%)	Agente molhante

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Modificação da Argila

5.1.1. Curva de calibração do Cloreto de benzetônio

Na figura 6 observamos que ao realizar a varredura do cloreto de benzetônio em água destilada, o comprimento de onda de 275 nm se mostrou como sendo o de melhor absorção para essa substância, onde podemos ter uma melhor identificação nas leituras das amostras.

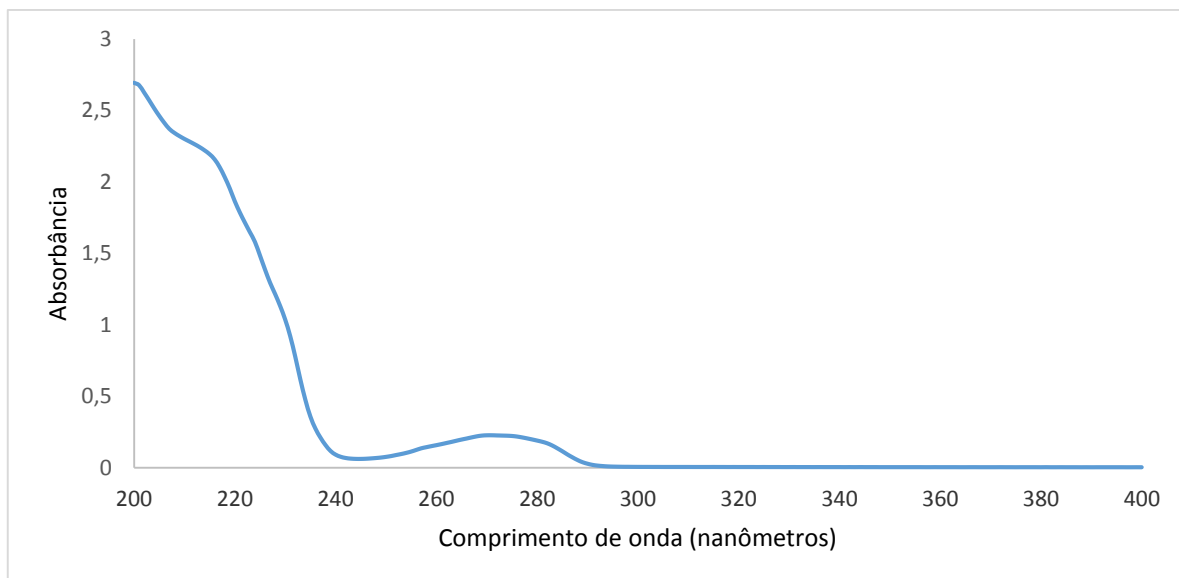


Figura 6: Varredura cloreto de benzetônio em água destilada

Na figura 7 foi realizada a curva de calibração do cloreto de benzetônio em água destilada e através dela foi obtida a equação da reta, que é utilizada na quantificação do agente de intercalação nas amostras que foram lidas no espectrofotômetro.

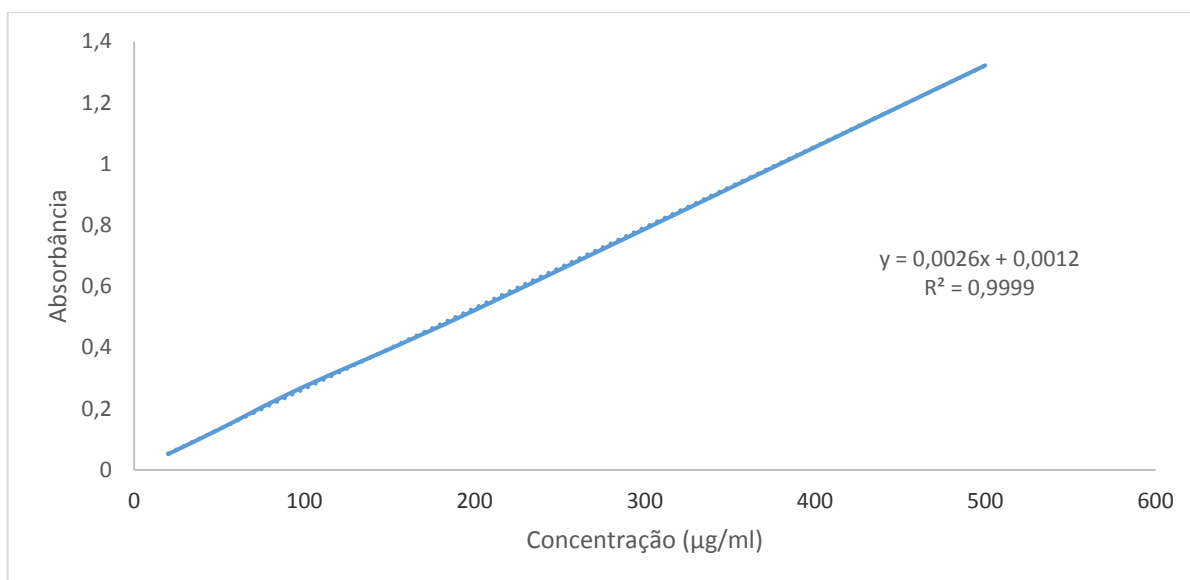


Figura 7: curva de calibração cloreto de benzetônio em água destilada

5.1.2. Rendimento da reação de intercalação

Após realizar as reações de intercalação, nas condições relatadas anteriormente, foi realizado o cálculo do rendimento da intercalação da argila sódica com o cloreto de benzetônio, pode-se observar estes dados na tabela 6 a seguir:

Tabela 6: Rendimento da intercalação na argila

Proporção argila:agente de modificação	Tempo	Rendimento (%)
3,6:1	30 min	97,7
3:1	30 min	99,1
3:1	30 min	99,3
3:1	1 h	99,4
3:1	1 h	99,0
3:1	2 h	99,1
2,4:1	30 min	99,7
2,4:1	1h	99,2

Ao analisar os dados obtidos pode-se dizer que o rendimento da reação de intercalação da argila sódica com o agente de modificação foi bem elevado.

Sendo assim a intercalação do cloreto de benzetônio com a argila sódica foi bem-sucedida, ocorrendo uma boa troca catiônica entre essas duas substâncias em baixos tempos reacionais. Isso se deve aos valores elevados da porcentagem do rendimento da intercalação, que foi calculado através da equação de reta da curva de calibração do cloreto de benzetônio, onde obtivemos a porcentagem presente no líquido filtrado da reação e que conseqüentemente não intercalou. Sendo assim basta diminuir esse valor encontrado, da leitura da amostra filtrada, de 100% (valor máximo se todo BZT tivesse intercalado) que achamos o rendimento.

5.2. Caracterização

A caracterização foi realizada com as reações que apresentaram os melhores rendimentos de intercalação, sendo realizada a análise de difração de raio X e análise termogravimétrica.

5.2.1. Difração de raio X

Foram feitas as análises de difração de raio X (DRX) avaliando-se a variação de tempo de reação e também a variação da proporção reacional.

Na figura 8 podemos observar que dentre as diferentes proporções propostas, foi visto que na proporção de 3:1, argila:agente de intercalação, encontramos como sendo o melhor resultado.

Sendo que quanto mais para a esquerda estiver o deslocamento no gráfico, significa que maior foi o aumento do espaçamento basal.

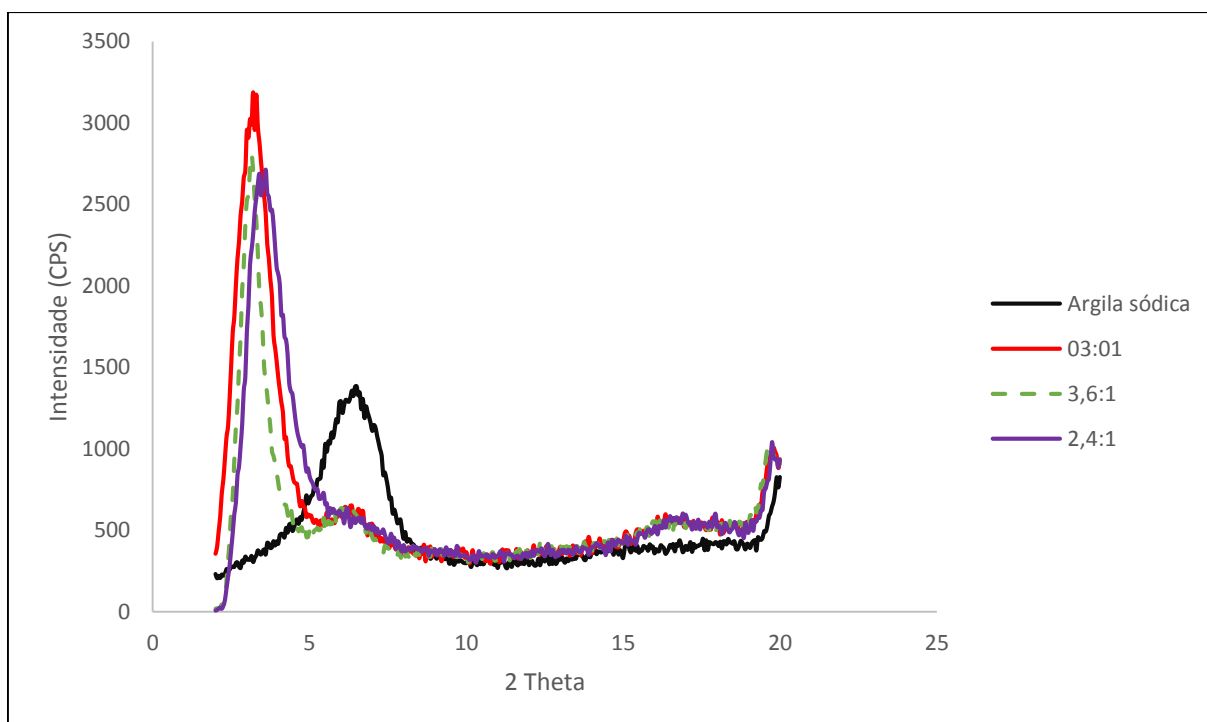


Figura 8: Variação da proporção reacional

A figura 9 a seguir está relacionada com a variação do tempo reacional nas reações de intercalação, para podermos escolher o melhor tempo para realizar a intercalação. Foi observado que o tempo de 30 minutos apresentou um melhor

resultado frente aos outros tempos reacionais. Podemos observar que nos diferentes tempos reacionais estabelecidos o deslocamento foi igual, sendo assim o tempo reacional escolhido foi o de 30 minutos, sendo este um tempo reacional menor, ocorre a otimização do processo da reação de intercalação.

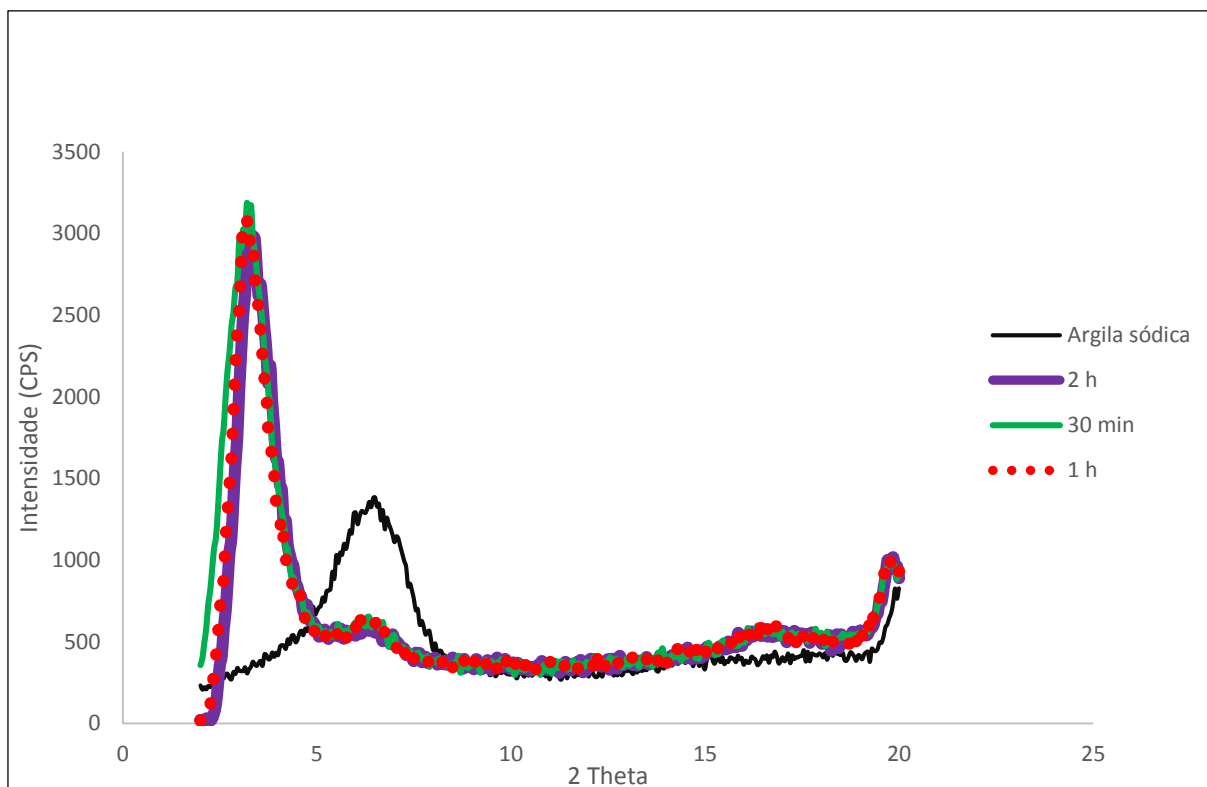


Figura 9:Variação do tempo reacional

Na tabela 7 demonstramos as diferentes proporções reacionais utilizadas para fazer a reação de intercalação. Podemos observar que na proporção de 3:1 no tempo de 30 minutos foi obtido um valor bom de espaçamento basal, sendo esse valor um indicativo de que ocorreu a intercalação, por causa do aumento do espaçamento basal encontrado.

Foi escolhido a proporção de 3:1 visto que no resultado encontrado referente ao tamanho do espaçamento basal este obteve o maior aumento desse espaço, e esse aumento do espaçamento caracteriza a intercalação. O tempo de 30 minutos foi escolhido por também apresentar o melhor resultado, e por ser um tempo menor de reação pode-se realizar a otimização desse processo o que facilita e beneficia todo o processo dentro de uma indústria farmacêutica.

Tabela 7: avaliação do espaçamento basal

Proporção argila: agente de modificação	Tempo	Ângulo (2θ)	Ângulo (θ)	Espaçamento basal (Å)
3,6:1	30 min	3,15	1,575	28,04
3:1	2h	3,35	1,675	26,5
3:1	30 min	3,3	1,6	28,03
3:1	1h	3,1	1,55	28,5
3:1	30 min	3,2	1,6	28,5
3:1	1h	3,12	1,56	28,3
2,4:1	30 min	3,3	1,8	24,55
2,4:1	1h	3,36	1,68	26,5
Argila sódica	-	6,6	3,3	13,4

5.2.2. Análise termogravimétrica (TGA)

Foram feitas análise termogravimétrica com as reações que apresentaram os melhores resultados nos tempos de 30 minutos, 1 e 2 horas. Na figura 9 foram selecionadas 3 reações com diferentes tempos reacionais para avaliar o comportamento do perfil de degradação do material.

Ao analisar os dados obtidos, figura 10, podemos ver que os diferentes tempos reacionais produzem uma curva de degradação muito próximas, isto mostra que o estudo foi reprodutivo, sendo o tempo de 30 minutos escolhido como mais apropriado, devido ao fato de proporcionar otimização do processo e por apresentar melhores resultados nas análises citadas anteriormente. Podemos observar que também ocorreu uma melhora na estabilidade térmica do material.

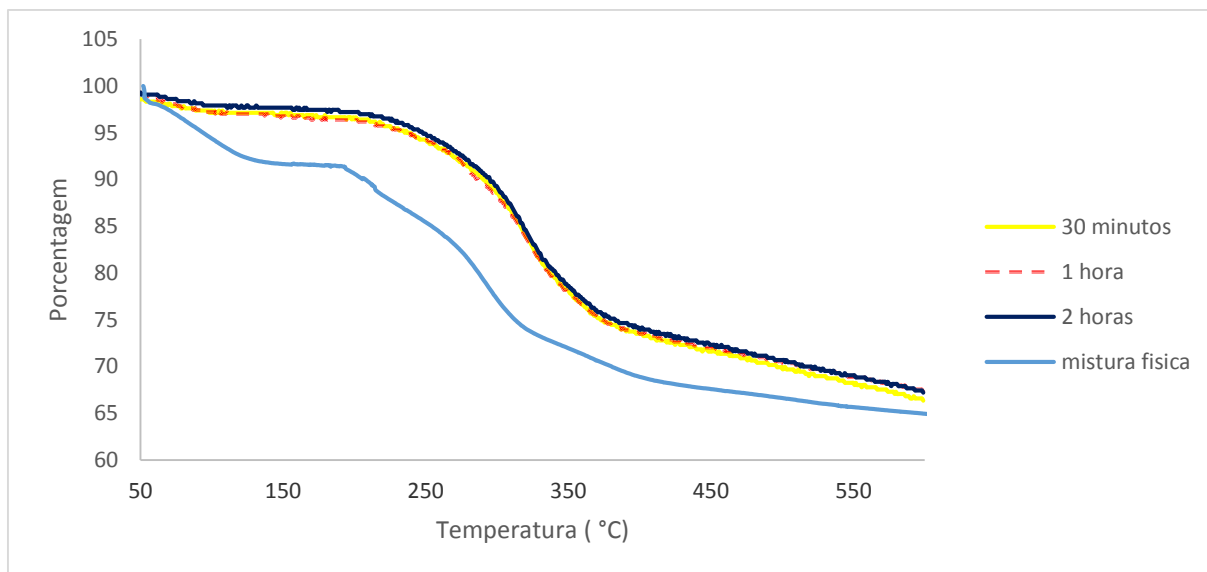


Figura 10: análise termogravimétrica nos tempos reacionais de 30 minutos, 1 e 2 horas.

5.3. Avaliação como excipiente farmacêutico

Levando em consideração as análises feitas anteriormente (DRX e TGA) a condição ideal para realizar a reação de intercalação e obter um bom desempenho é na proporção de 3:1 com tempo de 30 minutos.

Os testes que foram empregados para verificar a avaliação como excipiente farmacêutico da argila modificada, e que se encontra a seguir são: intumescimento, curva de calibração, varredura e dissolução.

5.3.1. Ensaio de intumescimento

Os resultados obtidos no ensaio de intumescimento de comprimidos feito com a argila sódica, argila modificada e viscogel B8® (argila modificada comercial) é demonstrado nas tabelas 8 e 9 a seguir:

Tabela 8: avaliação do intumescimento em suco gástrico simulado

Tempo (minuto)	VB8	Argila sódica	Argila modificada BZT
20	0,372g	0,239g	0,376g
40	0,374g	desintegrou	0,381g
60	0,376g	-	0,383g

Tabela 9: avaliação do intumescimento em água destilada

Tempo (minuto)	VB8	Argila sódica	Argila modificada BZT
20	0,361g	0,750g	0,370g
40	0,366g	1,03g	0,371g
60	0,368g	desintegrou	0,373g

Utilizamos a água como solvente para podermos verificar se nossa argila modificada teria um comportamento mais hidrofílico ou hidrofóbico, polar ou apolar e também por se tratar de um solvente muito utilizado e com baixo custo. O SGS foi usado para que se fosse avaliado o comportamento dessa substância no estômago, mimetizando uma parte do caminho que o medicamento irá percorrer ao ser administrado.

Ao observar os dados reproduzidos do ensaio de intumescimento em suco gástrico simulado (SGS) e em água destilada observamos que a argila modificada com benzetônio não teve um ganho de peso significativo quando exposta aos meios. O que pode demonstrar que a argila modificada possui comportamento hidrofóbico quando colocada em contato com a água destilada e que em contato com o SGS não teve uma desintegração significativa, tendo um comportamento de não desintegrar ao chegar no estômago

Podemos verificar que a argila modificada BZT teve comportamento similar a argila organofílica comercial VB8, indicando que a mesma poderia apresentar um comportamento de retardamento na liberação do fármaco.

5.3.2. Curva de calibração Amiodarona

Após observar a varredura, figura 11, podemos ver que o comprimento de onda de 241 nanômetros é ideal para realizarmos a leitura para a quantificação do princípio ativo nos perfis de dissolução. Sendo então 241 nm um comprimento de onda adequado em etanol para quantificação do princípio ativo, que corrobora com o citado na farmacopeia Japonesa XV supplement II, sendo nesse comprimento de onda onde a substância absorve o que facilita na sua leitura no espectrofotômetro.

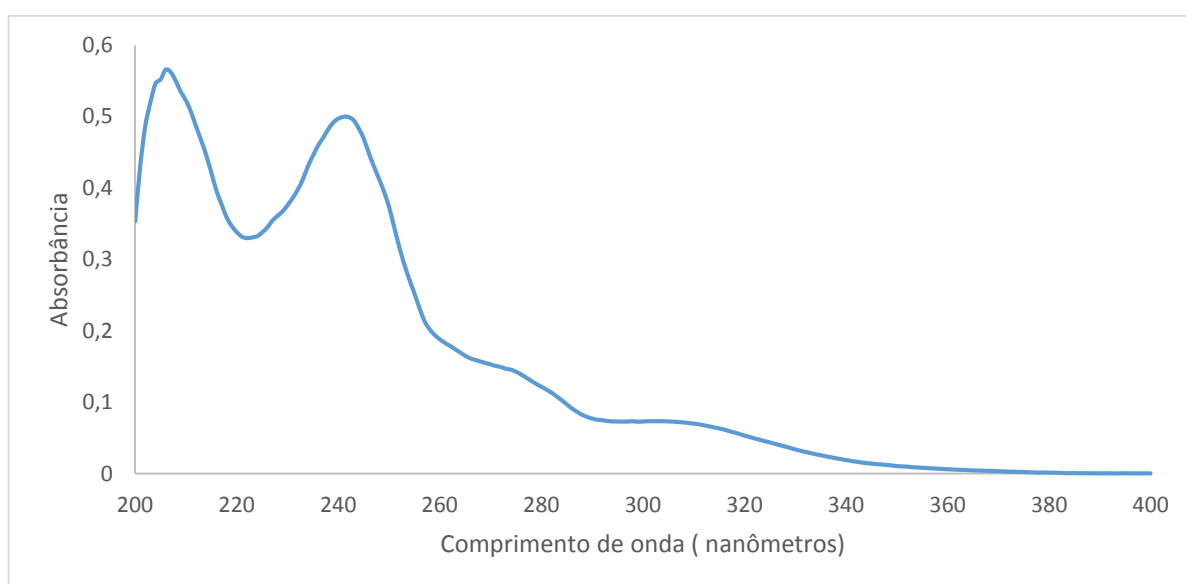


Figura 11: varredura amiodarona em etanol

Após realizar a preparação da curva de calibração da amiodarona, figura 12, de acordo com a farmacopeia Japonesa XV, em tampão acetato e realizar as diluições em etanol PA nas concentrações de: 1; 2,5; 5; 10; 20 e 25 µg e ler as diluições no espectrofotômetro foi obtido a equação da reta, que é utilizada para quantificar o fármaco nas amostras retiradas durante o teste de dissolução.

A equação obtida foi $y = 0,050 + 0,012x$, tendo também o R^2 como valor 0,99 demonstrando que a curva de calibração está dentro dos parâmetros exigidos de acordo com a RE 899 que diz que o mínimo exigido é de um $R = 0,99$.

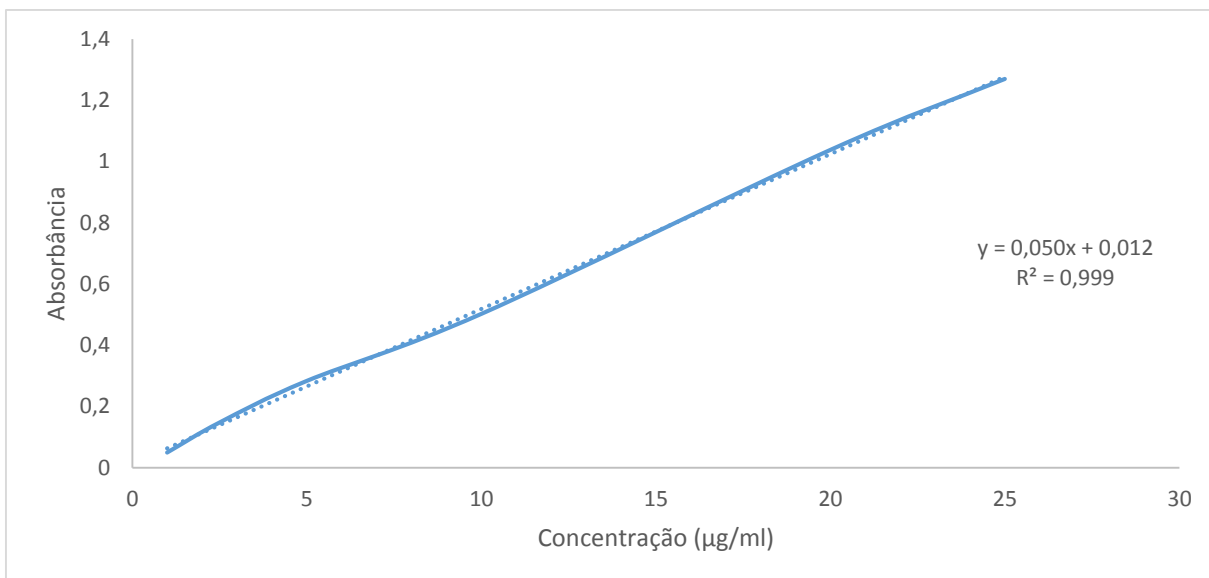


Figura 12: Curva de calibração Amiodarona em tampão acetato

5.3.3. Varredura Amiodarona e Placebo em etanol

Ao analisar a figura 13, referente a varredura da amiodarona e do placebo, observamos que não possui interferência dos outros componentes da formulação na leitura do fármaco no comprimento de onda selecionado.

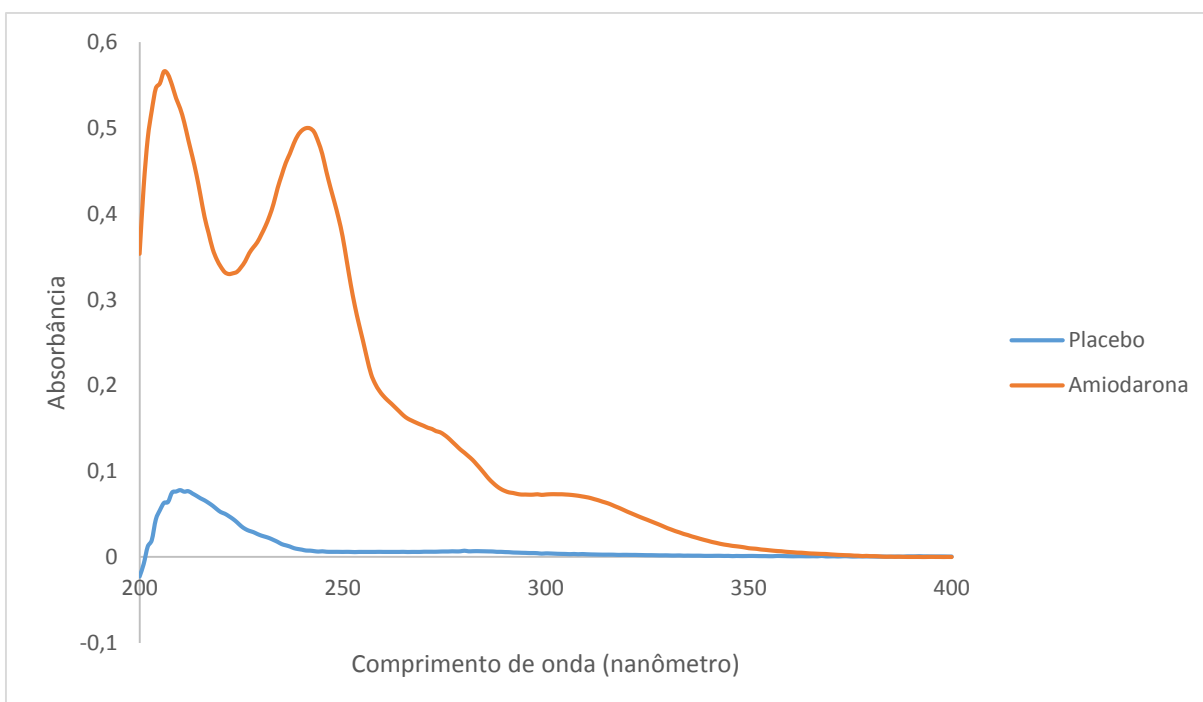


Figura 13: varredura placebo e amiodarona

Avaliação como excipiente em formulações

No teste de desintegração realizado com todas as formulações foram obtidos os seguintes resultados que estão expressos na tabela 10, onde podemos observar que todas as formulações obtiveram um adequado tempo de desintegração.

Tabela 10: Tempo de desintegração das formulações

Formulações	Tempo (min.)
Padrão	1,7
Formulação 1	0,9
Formulação 2	1,6
Formulação 3	2,4
Formulação 4	3,5
Amiodarona comercial	0,9

Os perfis de dissolução realizados foram comparados com uma formulação padrão(sem nenhum incrementador de dissolução), formulação 1 (croscarmelose), formulação 2 (com a argila modificada).

Na formulação 3 (possui argila modificada) e formulação 4 (lauril sulfato de sódio). Cada ensaio foi realizado utilizando 3 comprimidos da formulação em teste.

Para conseguir avaliar o desempenho da argila como desintegrante ou agente molhante, juntou-se os dados da formulação padrão com a formulação que possui o excipiente que é comercialmente usado mais a formulação com a argila modificada. Através do gráfico desses dados podemos visualizar o comportamento do comprimido contendo argila nos diferentes perfis realizados.

Os perfis de dissolução estão apresentados nas figuras 14 a 17:

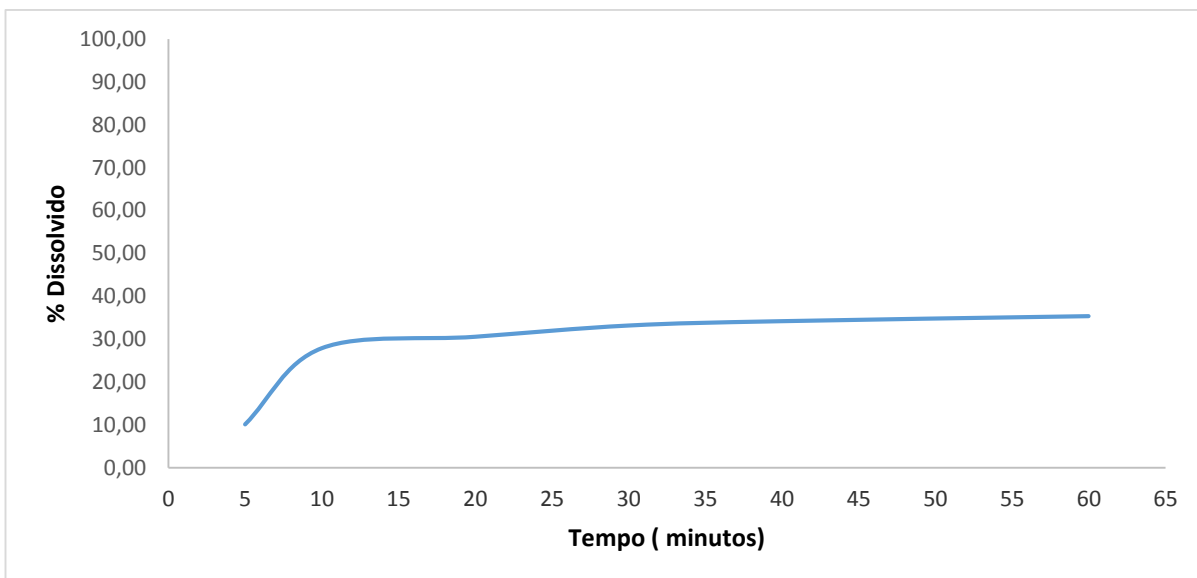


Figura 14: Perfil de dissolução formulação Padrão em tampão acetato

Ao analisar os dados obtidos através da figura 14 podemos observar que a formulação padrão se comporta demonstrando uma baixa porcentagem dissolvida, o que já era esperado devido a sua composição, visto que não possui excipientes com essas características, sendo assim a mesma serve como controle negativo, onde não temos o resultado esperado.

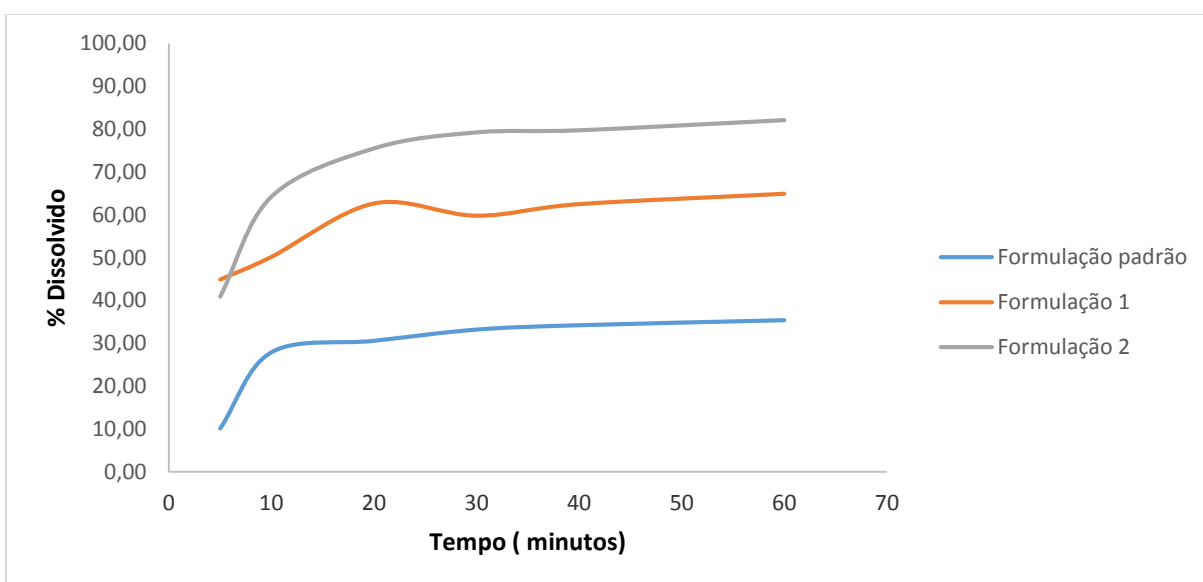


Figura 15: Avaliação de excipiente como desintegrante em tampão acetato

Ao observar a figura 15 temos a formulação que possui a croscarmelose, um desintegrante comercial, observamos que no tempo de 30 minutos temos uma porcentagem dissolvida próximo a 55%, sendo que o recomendado é de 80% em 30 minutos. Na formulação que contem a argila modificada, sendo utilizada para avaliação de sua função como desintegrante, podemos observar que no tempo de 30 minutos temos uma porcentagem dissolvida próximo a 80%. Com isso pode-se perceber que a argila modificada teve comportamento superior ao desintegrante a formulação com desintegrante comercial.

Caso a argila não tivesse características e função de desintegrante, seu comportamento seria compatível ao da formulação padrão que serve como controle.

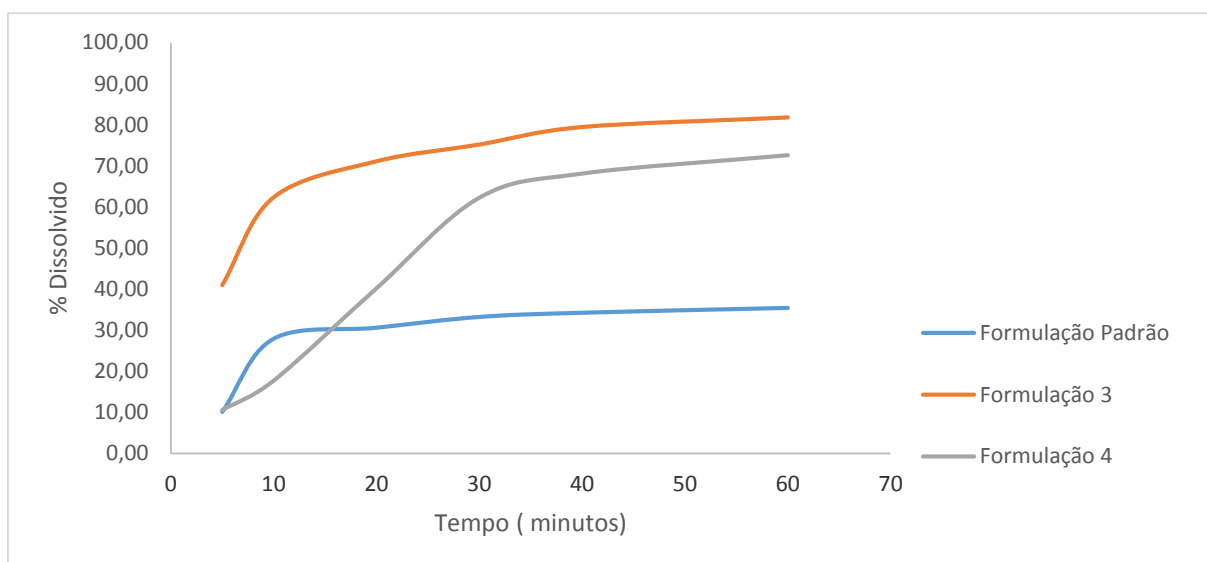


Figura 16: Avaliação de excipiente como agente molhante em tampão acetato

Ao analisar os dados obtidos na figura 16 observamos que a formulação padrão continuou apresentando uma porcentagem dissolvida mais baixa que as formulações contendo agentes molhantes. A formulação 3, que contem argila modificada, teve um comportamento superior que o da formulação 4 que contem lauril sulfato de sódio, um agente molhante comercialmente utilizado.

Percebemos que no tempo de 30 minutos a formulação 3 teve uma porcentagem dissolvida próximo a 80%, cumprindo o especificado. E a formulação 4 no tempo de 30 minutos obteve uma porcentagem dissolvida próximo a 60%, não correspondendo ao especificado de pelo menos 80%. Sendo assim a argila

modificada teve um bom comportamento e desempenho quando avaliada como um agente molhante.

Se a argila modificada não tivesse características de agente molhante seu comportamento seria bem parecido com o da formulação padrão.

Observamos que mesmo a argila modificada com BZT demonstrar no teste de intumescimento que provavelmente não teria um comportamento propício para ajudar na dissolução da formulação, no perfil de dissolução apresentou uma característica boa para promover a solubilização do ativo.

Ao observarmos a figura 17, referente a comparação do desempenho da porcentagem dissolvida da comparação da amiodarona comercial com a argila modificada com cloreto de benzetônio como desintegrante e também como agente molhante, podemos ver que a argila modificada teve uma porcentagem dissolvida superior ao encontrado na formulação comercial da amiodarona. Isso indica que a argila modificada teve a capacidade de aumentar a solubilidade do princípio ativo em formulações, podendo aumentar sua absorção e conseqüentemente sua biodisponibilidade, gerando um impacto positivo na eficácia do tratamento.

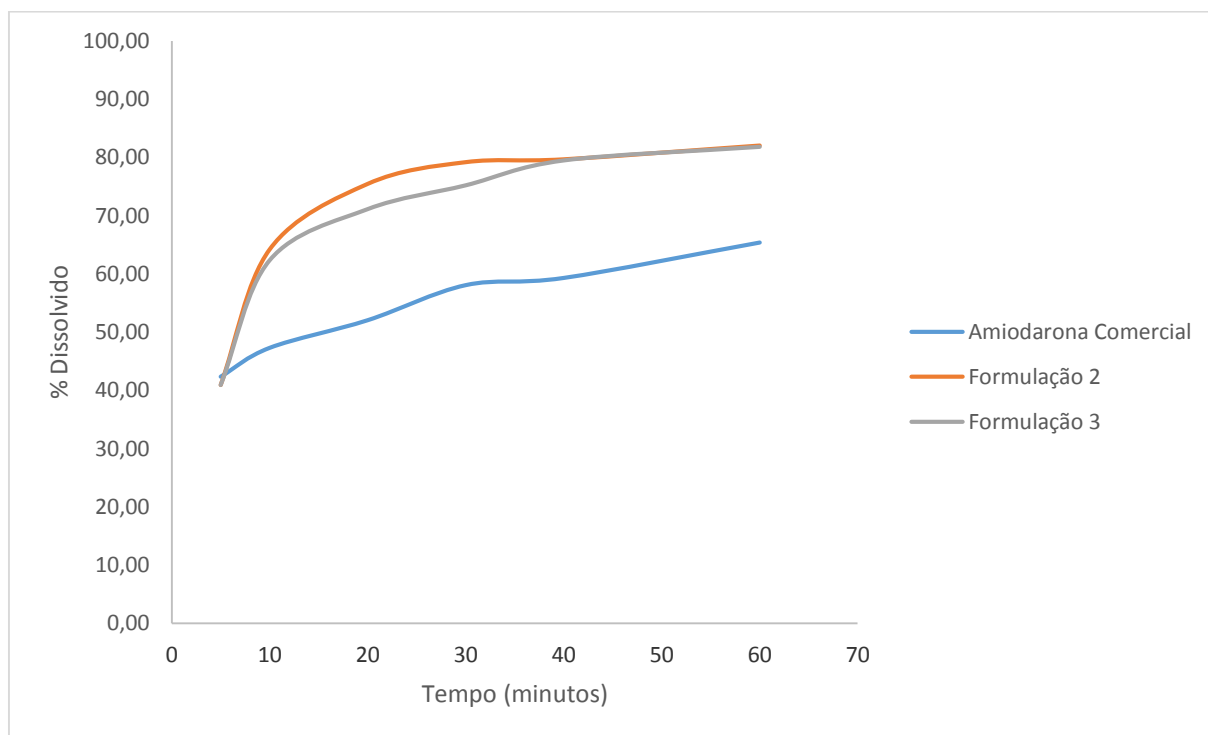


Figura 17: perfil dissolução comparação amiodarona comercial e argila modificada com BZT como desintegrante e agente molhante

Ao analisar a tabela 11 foi observado que a formulação 2 e 3 demonstraram um desempenho superior as demais formulações quando comparamos o percentual médio dissolvido nos tempos de coleta, o que nos mostra que a argila modificada tem um perfil que se encaixa como um incrementador de dissolução, podendo ser uma nova alternativa para o mercado industrial.

Tabela 11: % médio dissolvido das dissoluções

Tempo (min.)	Padrão	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3	Formulação 4	Amiodarona comercial
5	10,1	44,8	40,9	40,9	10,5	42,3
10	27,9	50,2	64,2	62,3	17,7	47,3
20	37,5	62,6	75,4	71,1	40,2	52,0
30	33,2	59,8	79,2	75,2	62,2	58,0
40	30,7	62,5	79,7	79,4	68,1	59,3
60	35,4	64,9	82,1	81,8	72,6	65,3

Na tabela 12 separamos o tempo de 30 minutos para comparar o percentual médio dissolvido de todas as formulações para verificar se esses refletem o especificado na farmacopeia Japonesa XV, que prevê um percentual dissolvido de 80% no tempo de 30 minutos. Foi verificado que nenhuma chegou a esse valor, sendo que as formulações 2 e 3 que contém a argila modificada foram as que obtiveram um valor mais próximo aos 80% , demonstrando um indicativo de que provavelmente poderiam ser aprovadas.

Tabela 12: % médio dissolvida das dissoluções no tempo de coleta 30 minutos

Padrão	33,1
Formulação 1	59,8
Formulação 2	79,2
Formulação 3	75,2
Formulação 4	62,2
Amiodarona comercial	58,0

6. CONCLUSÃO

Ao analisar os dados obtidos nesse trabalho podemos concluir que a modificação da argila sódica com o cloreto de benzetônio foi bem-sucedida, sendo obtido elevados rendimentos de intercalação com baixos tempos reacionais, o que otimiza o processo e traz benefícios para a indústria farmacêutica em relação aos custos e desempenho.

A caracterização através o DRX e TGA confirmou a eficiência da reação de intercalação e permitiu a seleção das melhores condições reacionais; além disso o estudo mostrou-se reprodutivo, visto que os resultados das análises de caracterização não tiveram diferenças entre si. Como observado na análise termogravimétrica onde as amostras mantiveram um perfil semelhante demonstrando que foi reprodutível e na difração de raio x verificamos que ocorreu um aumento do espaçamento basal o que caracteriza a intercalação.

Podemos dizer que a argila modificada com cloreto de benzetônio possui um indicativo positivo para ser utilizada afim de aumentar a dissolução da formulação que contenha fármacos pertencentes a classificação biofarmacêutica classe II, pois demonstrou um bom desempenho como excipiente farmacêutico nas funções de desintegrante e agente molhante, podendo ser uma alternativa de incrementador de dissolução.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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**, V.12, n.3, p. 413-420,1995.

BALIMANE, P.V.; CHONG, S.; MORRISON, R.A. Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption. **J. Pharmacol. Toxicol. Methods**, v.44, p. 301-312, 2000.

BERGAYA, F.; Theng, B. K. G.; Lagaly, G., eds.; **Handbook of Clay Science**, Elsevier: Amsterdam, 2006.

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.

ÇELIK, M. The past, present, and future of tableting technology. **Drug Develop. Ind. Pharm.**, v.22, n.1, p.1-10, 1996.

CHANG, R.K ., GUO, X., BURNSIDE, B.A., COUCH, R.A. Comprimidos de dissolução rápida. **Pharmaceutical Technology**, outubro,11 – 14, 2000.

DANTAS, Cide Brizio. **Estudos de Alternativas para a Obtenção de Novos Nanossistemas Terapêuticos para o Combate de Neoplasias Sistêmicas**. Dissertação de mestrado, UFRJ, Rio de Janeiro, 2009.

DURÀN,Nelson.; DURÀN, Marcela; TASIC,Ljubica; MARCATO, Priscyla D.Tecnologia de Nanocristais em Fármacos. **Química Nova**, São Paulo,V.33, n.1,2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v33n1/28.pdf> .> Acesso em: 24 mar. 2015

FANDARUFF, Cinira. **Caracterização físico-química de efavirenz para o desenvolvimento de sistemas incrementadores de dissolução**. Florianópolis: UFSC, 2012

FARMACOPEIA Brasileira, volume 1,Página 101, 5º edição, Brasília, 2010

FARMACOPEIA Japonesa XV, supplement II, 2009

FERREIRA, ANDERSON DE OLIVEIRA; BRANDÃO, MARCOS. **GUIA PRÁTICO DA FARMÁCIA MAGISTRAL**, VOLUME 2, 3ª EDIÇÃO, SÃO PAULO, PHARMABOOKS, 2008

FREITAS, S. K. B.; **Uma metodologia para screening analysis de sucos cítricos utilizando um analisador automático em fluxo-batelada, espectrometria UV-VIS e técnicas quimiométricas**. 2006.55f Dissertação (Mestrado em Química) – Curso de Pós Graduação em Química, Universidade Federal da Paraíba.

GOUVÊA, Marcos M.; LIMA, Glayce S.; NETO, Adalberto A. Silva; NETTO, Annibal D. Pereira; MARQUES, Flávia F. de C. Aplicação da Radiação Ultravioleta como Forma de Contribuição para a Química Verde e Construção de um Reator Fotoquímico Alternativo e de Baixo Custo, Para Pré- Tratamento de Amostras. **Química Nova**, Niterói, V. 37, n. 2, 2014.

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**. 2008

KORNMANN, X. Synthesis and charecterisation of thermoset-clay nanocomposites, 2000. Disponível em: <http://www.mb.luth.se/amppstaff/xavierkornmann/introduction.pdf> Acesso em: 23 mar. 2015

LIMA a.n, SOBRINHO jls, CORRÊA junior rac, ROLIM neto p j. **Alternative Technologies to Improve Solubility of Poorly Water Soluble Drugs**. lat am j pharm. 2008

LUCAS, Elizabete F.; SOARES, Bluma G.; MONTEIRO, Elisabeth. **Caracterização de Polímeros Determinação de Peso Molecular e Análise Térmica**. Rio de Janeiro, e-papers, 2001.

MAXIMILIANO, F. P.; COSTA, G. H. Y.; SOUZA, J.; CUNHA-FILHO, M. S. S. Caracterização físico-química do fármaco antichagásico benznidazol. **Química Nova** v. 33, n.8, p. 1714-1719, 2010.

MENEZES, R.R e colaboradores. Comportamento de expansão de argilas bentoníticas organofílicas do estado da Paraíba. **Cerâmica**, V.54, p.152-159, 2008

NERY, Christiane Gino Colu; PIANETTI, Gerson Antônio; PIRES, Maria Arlete Silva; CAMPOS, Ligia Maria Moreira; SOARES, Cristina Duarte Vianna. **TESTE DE DISSOLUÇÃO PARA AVALIAÇÃO DE LIBERAÇÃO DE GLIBENCLAMIDA EM COMPRIMIDOS. REVISTA BRASILEIRA DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, MINAS GERAIS, V.43, N.3, JUL./SET. 2007. DISPONÍVEL EM:<<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n3/a10v43n3.pdf>> ACESSO EM: 24 MAR. 2015**

PITA, Nilson Oliveira Gonçalves; PRATES, Érika De Cássia; FERRAZ, Humberto Gomes. Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de ciprofloxacino 250 mg comercializados como similares no Brasil. **Revista Brasileira De Ciências Farmacêuticas, SÃO PAULO, V.40, n.3, JUL./SET. 2004. DISPONÍVEL EM:<<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v40n3/06.pdf>> ACESSO EM 26 MAR. 2015**

RAMOS, Gilson; FILHO, José Ramos; NETO, Salustiano Gabriel; CHAVES, enio. Manuseio. Peri-operatório do paciente em uso de Amiodarona. *Revista Brasileira de Anestesiologia, Campinas, V.54, n.4, JUL./AGO. 2004. Disponível em:<HTTP://WWW.SCIELO.BR/SCIELO.PHP?SCRIPT=SCI_ARTTEXT&PID=S0034-70942004000400013&LANG=PT> ACESSO EM: 26 MAR. 2015*

RESENDE, Daniel Karl. **Preparação e Avaliação do uso de Nanocompósitos de Montmorilonita Organofílica como Matrizes de Liberação Prolongada.** Dissertação de Mestrado, UFRJ, Rio de Janeiro, 2006.

RODRIGUES, Alfredo José; EVORA, Paulo Roberto Barbosa; Maruo, AYAKO; SCHAFF, HARTZELL V. Amiodarona causa vasodilatação dependente do endotélio em artérias coronárias caninas. *Arquivos brasileiros de cardiologia, São Paulo, V.84, n.3, 2005. DISPONÍVEL EM:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0066-782x2005000300011&lang=pt> Acesso em: 25 mar. 2015*

SANTOS, Sílvio César Machado dos. **Melhoria da equidade no acesso aos medicamentos no Brasil: os desafios impostos pela dinâmica da competição extra-preço.** [Mestrado] Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2001. 180 p. Disponível em: http://portaldeseres.icict.fiocruz.br/transf.php?script=thes_chap&id=00004304&lng=pt. Acesso em: 24 mar. 2015

SILVA, Delaman Campos da. *Ensaio Físicos dos Excipientes e Avaliação das Farmacopeias.* Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2013

SKOOG, D.A., HOLLER, F.J., NIEMAN, T.A. **Princípios de Análise Instrumental.** 5. ed. Rio de Janeiro: Bookman, 2002.

SOUZA Santos, P.; *Ciência e Tecnologia de Argilas*, 2a ed., Edgar Blücher: São Paulo, 1992, vol. 1.

SOUZA, Jaqueline de; FREITAS, Zaida Maria F.; STORPIRTIS, Sílvia. Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação

dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, V.43, n.4, out./dez. 2007. Disponível em:<
<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n4/03.pdf>> Acesso em: 25 mar. 2015

VALENZUELA-Díaz, F. R.; Souza Santos, P.; Quim. Nova 2001

Velde, B.; Introduction to Clay Minerals, Chapman & Hall: New York, 1992; Yariv, S.; Cross, H., eds.; Organo-Clay Complexes and Interactions, Marcel-Dekker: New York, 2002; Meunier, A.; Clays, Springer: Berlin, 2005.

VIÇOSA, Alessandra Lifitch. **Estudo da Utilização de Incrementadores de Dissolução para Compressão Direta: Enfoque no Desenvolvimento de Medicamentos Genéricos**. Rio de Janeiro: UFRJ, 2003