

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
FARMANGUINHOS

ALESSANDRA MICHERLA RODRIGUES DO NASCIMENTO

**INTERAÇÕES SÓLIDO-LÍQUIDO E SUA IMPORTÂNCIA  
NO DESENVOLVIMENTO DE FORMAS  
FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO  
IMEDIATA**

RIO DE JANEIRO  
2011

ALESSANDRA MICHERLA RODRIGUES DO NASCIMENTO

**INTERAÇÕES SÓLIDO-LÍQUIDO E SUA IMPORTÂNCIA  
NO DESENVOLVIMENTO DE FORMAS  
FARMACÊUTICAS SÓLIDAS ORAIS DE LIBERAÇÃO  
IMEDIATA**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Sob a orientação da Dra. Alessandra Lifstich Viçosa.

Rio de Janeiro

2011

N244i

Nascimento, Alessandra Micherla Rodrigues do

Interações Sólido-Líquido e sua Importância no Desenvolvimento de Formas Farmacêuticas Sólidas Orais de Liberação Imediata/ por Alessandra Micherla Rodrigues do Nascimento. Rio de Janeiro: [s.n.], 2011. 60f.

Trabalho de Conclusão de Curso. Fiocruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos. Coordenação de Ensino e Capacitação.

Orientador: Alessandra Lifstich Viçosa

1. Interação sólido-líquido
2. Molhabilidade
3. Formas farmacêuticas orais

CDD660-092

## ALESSANDRA MICHERLA RODRIGUES DO NASCIMENTO

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Alessandra Lifstitch Viçosa  
Doutora em Ciência e Tecnologia de Polímeros

### BANCA EXAMINADORA

PhD, Alessandra Lifstitch Viçosa, Farmanguinhos/FIOCRUZ

Msc. Thiago Frances Guimarães, Farmanguinhos/FIOCRUZ

Msc. Rafael Cardoso Seiceira, Farmanguinhos/FIOCRUZ

## RESUMO

Muitos fenômenos relevantes para a área farmacêutica se iniciam na superfície. As interações interfaciais sólido-líquido são de especial interesse e foco deste trabalho, pois tem implicação direta na dissolução do fármaco e em sua solubilidade. A molhabilidade da partícula é um pré-requisito para estes processos e pode afetar diretamente a qualidade biofarmacêutica do medicamento. O conhecimento das interações de superfície pode ajudar no entendimento dos eventos mediados nas interações e racionalizar o desenvolvimento de formulações farmacêuticas. Esta monografia propõe a realização de uma revisão bibliográfica com enfoque na identificação dos principais estudos de interações sólido-líquido e no desenvolvimento de formas farmacêuticas orais de liberação imediata. Os resultados mostram a existência de um número limitado de metodologias para avaliação da molhabilidade de pós farmacêuticos e destacou alguns métodos, tais como: de Stevens, de ascensão capilar (Washburn) e a medida direta do ângulo de contato e métodos associados. Este último mostrou-se ser o mais vantajoso para fármacos pouco solúveis em água, pois além de ser um método instrumental depende somente do contato dos dois meios (superfície sólida e meio dispersante). O tema molhabilidade não é muito difundido no Brasil e poucos são os trabalhos científicos publicados em território nacional para a área farmacêutica. O fato é que muito se preocupa com a dissolução do fármaco ou de seu produto formulado, sem o adequado conhecimento da etapa anterior à dissolução que é o momento em que o sólido entra em contato com o meio de dissolução (interação sólido-líquido).

Palavras chaves: interação sólido-líquido, molhabilidade, fármacos pouco solúveis em água.

## ABSTRACT

Many of relevant phenomena of pharmaceutical area begins at the surface. The solid-liquid interfacial interactions have been special interest and there are focus of this work, and have direct implications on the drug dissolution and solubility. The particle wettability is a prerequisite for these processes and can directly affect the pharmaceutical product biopharmaceutical quality. The knowledge of surface interactions can aid in understanding the events and simplify the pharmaceutical formulation developments. The propose of this work is to conduct a literature review focused on identifying key solid-liquid interaction studies performed in poorly soluble water substances used in the development of oral immediate release pharmaceutical forms. The results showed that there are a limited number of methodologies to evaluate the wettability of pharmaceutical powders and highlighted three methods: Stevens, capillary rise (Washburn) and the direct measurement of the contact angle. This last one proved to be the most advantageous for poorly soluble water drugs, it is an instrumental method that depends only on the contact of two media (solid surface and dispersing medium). The wettability theme is not very widespread in Brazil and there are a little number of scientific papers published in national territory for the pharmaceutical area. The fact is that researchers are concerned with the drug dissolution and its formulated product and not to have the adequate knowledge of the prior step of dissolution when solid comes into contact with dissolution medium (solid-liquid interaction).

Keywords: solid-liquid interaction, wettability, poorly water soluble drugs

## LISTA DE FIGURAS

|           |                                                                                                                                                          |    |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1  | Relação entre a permeabilidade humana e a fração da dose absorvida..                                                                                     | 20 |
| Figura 2  | Etapas de dispersão de pó.....                                                                                                                           | 29 |
| Figura 3  | Etapas de molhabilidade de um grão de pó, segundo modelo do cubo de Buckton.....                                                                         | 31 |
| Figura 4  | Tempo de penetração de um líquido em função da porosidade do leito em pó.....                                                                            | 32 |
| Figura 5  | Energias de superfície entre uma gota de líquido e um sólido.....                                                                                        | 33 |
| Figura 6  | Esquema do Método de Stevens.....                                                                                                                        | 35 |
| Figura 7  | Apresenta a tabela de solução de Stevens.....                                                                                                            | 36 |
| Figura 8  | Equipamento de medida do ângulo de contato da empresa DataPhysics Instruments GmbH modelo DCAT11.....                                                    | 37 |
| Figura 9  | Esquema simplificado do experimento de medida direta do ângulo de contato.....                                                                           | 39 |
| Figura 10 | Aspecto da gota de água sobre o leito de pós de rifampicina durante o ensaio de ângulo de contato da rifampicina.....                                    | 39 |
| Figura 11 | Desenho esquemático dos métodos: (a) Método de Stevens, (b) Método de Washburn, (c) Medida do ângulo de contato.....                                     | 40 |
| Figura 12 | Imagens de amostras de CLB em Microscopia Eletrônica de Varredura (a) Forma cristalina e (b) amostras amorfas.....                                       | 41 |
| Figura 13 | Ângulo de contato ( $\theta$ ) feito por gotículas de água e diiodometano, respectivamente em (a e b) CLB superfície cristalina e (c e d) amorfo.....    | 41 |
| Figura 14 | Dados de CLB amorfa preparadas (a) Imagem MEV, (b) ângulo de contato da água e (c) o padrão de XRPD de CLB amorfa obtida por spray dried.....            | 42 |
| Figura 15 | Dados de CLB amorfa armazenada a 25°C por 6h (a) Imagem MEV, (b) ângulo de contato da água e (c) o padrão de XRPD CLB amorfa obtida por spray dried..... | 42 |

**LISTA DE TABELAS**

|           |                                                                                                                              |    |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. | Classificação de fármacos de acordo com o SCB e fator limitante da absorção.....                                             | 21 |
| Tabela 2. | Nomenclatura de molhabilidade das partículas.....                                                                            | 36 |
| Tabela 3. | Fármacos encontrados na literatura no período estudado e as principais técnicas utilizadas para estudo de molhabilidade..... | 48 |

## SUMÁRIO

|                                                                 |      |
|-----------------------------------------------------------------|------|
| RESUMO .....                                                    | v    |
| ABSTRACT .....                                                  | vi   |
| LISTA DE TABELAS .....                                          | viii |
| 1. INTRODUÇÃO.....                                              | 10   |
| 2. OBJETIVO .....                                               | 13   |
| 2.1. Objetivo Geral .....                                       | 13   |
| 2.2. Objetivos Específicos .....                                | 13   |
| 3. METODOLOGIA.....                                             | 14   |
| 4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....                                  | 15   |
| 4.1 Desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais ..... | 15   |
| 4.1.1 Biofarmacotécnica.....                                    | 15   |
| 4.1.1.1. Sistema de Classificação Biofarmacêutica.....          | 18   |
| 4.1.2 Fatores que afetam a absorção dos fármacos .....          | 23   |
| 4.1.2.1. Propriedades físico-químicas do fármaco .....          | 24   |
| 4.1.2.1.1. Solubilidade.....                                    | 24   |
| 4.1.2.1.2. Polimorfismo .....                                   | 25   |
| 4.1.2.1.3. Tamanho da partícula .....                           | 26   |
| 4.1.2.2. Características farmacêuticas.....                     | 27   |
| 4.2. Dispersão de sólido em meio líquido.....                   | 28   |
| 4.2.1. Descrição Macroscópica.....                              | 29   |
| 4.2.2. Descrição Microscópica .....                             | 30   |
| 4.3. Molhabilidade.....                                         | 32   |
| 4.3.1. Método de Stevens .....                                  | 34   |
| 4.3.2. Método de Washburn .....                                 | 36   |
| 4.3.3. Método direto de medida do ângulo de contato .....       | 38   |
| 4.3.4. Métodos Associados.....                                  | 40   |
| 4.4. Análise dos dados bibliográficos .....                     | 42   |
| 5. CONCLUSÕES.....                                              | 45   |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                              | 47   |

## 1. INTRODUÇÃO

O estudo das interações sólido-líquido é de grande interesse para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata, principalmente para o caso de fármacos pouco solúveis. Nesse contexto, destaca-se o estudo de técnicas que avaliem a molhabilidade de pós que ainda é pouco estudada nas ciências farmacêuticas. No caso de formas farmacêuticas no estado sólido, as propriedades físicas de fármacos e excipientes são de grande interesse porque podem afetar tanto a formulação dos produtos quanto o comportamento biológico da fórmula final (FLORENCE, 2003).

Cada substância apresenta características específicas que devem ser consideradas antes do desenvolvimento das formulações farmacêuticas. Os fármacos raramente são administrados sozinhos, e fazem parte de uma formulação, em combinação com vários componentes não medicinais com função farmacêutica variada e especializada, por isso a necessidade do estudo das interações. O conhecimento do perfil de molhabilidade de formas farmacêuticas sólidas é importante para o desenvolvimento de um projeto racional de formulações farmacêuticas. Esse tipo de informação indica as interações interfaciais e compatibilidade dos componentes da formulação, excipientes, permitindo assim, uma base de seleção lógica. Por exemplo, energias de superfície de materiais são particularmente úteis na concepção do processo de granulação úmida, uma prática comum para melhorar a processabilidade e aglomeração de formas farmacêuticas sólidas (ZHANG, 2002).

A penetração de água nos pós precede a dissolução. Portanto, uma propriedade físico-química importante dos fármacos é a solubilidade, especialmente a solubilidade em sistemas aquosos. Vários novos fármacos com atividades farmacológicas interessantes vêm sendo descobertos, porém 35 - 40% destes novos fármacos apresentam baixa solubilidade aquosa (PATEL, 2009). Infelizmente muitos destes fármacos em potencial têm suas pesquisas abandonadas em seus estágios iniciais de desenvolvimento em função de problemas de solubilidade (DHIRENDR, 2009).

A solubilidade e a velocidade de dissolução de um fármaco são determinantes na biodisponibilidade oral, e são etapas limitantes da absorção dos fármacos no trato gastrointestinal. Conseqüentemente, a baixa solubilidade resulta em baixa

biodisponibilidade e variação na concentração sanguínea do fármaco. Aumentar a biodisponibilidade oral de fármacos deste tipo ainda é um dos temas mais desafiadores do desenvolvimento de medicamentos (SHAILESH, 2006).

O Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) para fármacos destaca a dissolução como etapa limitante para a absorção oral das classes II e IV (AMIDON, 1995). As formas farmacêuticas convencionais para estas classes de fármacos têm desempenhos errados ou variáveis durante a avaliação pré-clínica e clínica. Como geralmente é mais caro alterações no redesenho da entidade química, se faz necessário o desenvolvimento de formulações mais efetivas e capazes de superar estas limitações e liberar o fármaco na concentração ótima para o efeito terapêutico desejado (SHAILESH, 2006).

Em sistemas biológicos, a dissolução de medicamentos pode ser definida como o fenômeno em que um fármaco no estado sólido se libera da forma farmacêutica de administração e se solubiliza. O ensaio de dissolução *in vitro* mede a velocidade e a extensão de liberação do ativo no meio avaliado (ADBOU, 1995; ROSA, 2005) que é dependente da dispersão prévia do pó no meio líquido. Estas diferentes etapas podem ocorrer sucessivamente, mas na maior parte dos casos elas são simultâneas. É difícil a determinação de qual etapa é predominante no processo (GOALARD, 2005).

A dissolução é influenciada pelas características físico-químicas dos ingredientes farmacêuticos ativos (IFA) (diâmetro das partículas, polimorfismo, área específica, densidade, energia de superfície do sólido), pelo meio de dissolução e pela formulação, englobando a natureza dos excipientes e o processo produtivo (ROSA, 2005).

Muitos fenômenos relevantes para a área farmacêutica se iniciam na superfície, e podem ser criticamente afetados pelo comportamento da mesma (PURI, 2010). O termo superfície é aplicado de modo usual para a área entre uma fase condensada (sólida ou líquida) e uma fase gasosa, enquanto que o termo interface é aplicado a áreas de sistemas envolvendo fases condensadas, tais como, sólido-sólido, sólido-líquido e líquido-líquido (SÁ, 2006).

Interações interfaciais sólido-líquido são de especial interesse e foco deste trabalho, pois tem implicação direta na dissolução do fármaco e em sua estabilidade (PURI, 2010). Os átomos e as moléculas que estão na superfície e nas interfaces

possuem energia e reatividade significativamente superiores àquelas do núcleo do material. Esta energia armazenada na interface é entendida como energia interfacial ou superficial (SÁ, 2006).

A molhabilidade da partícula é um pré-requisito para o processo de desintegração, dispersão, dissolução e solubilização e é inicialmente governado pela energia de superfície do pó (PURI, 2010). Um fármaco da classe II (SCB), por exemplo, o tuberculostático, rifampicina, possui sérios problemas de molhabilidade por possuir baixa solubilidade em água. Isso afeta diretamente a qualidade biofarmacêutica da mesma, assim como a performance *in vitro* e *in vivo* do produto acabado associado ou não a outros fármacos. Esse tipo de problema transcende ao problema farmacotécnico e tecnológico, pois compromete a eficácia do tratamento e agrava a situação de disseminação da tuberculose no país e no mundo (VIÇOSA, 2010). O conhecimento das interações de superfície pode ajudar no entendimento dos eventos mediados na superfície e racionalizar a abordagem das formulações (PURI, 2010).

Uma grandeza importante na avaliação da molhabilidade entre duas superfícies é o ângulo de contato. Ele é definido como o ângulo formado entre a superfície sólida e a tangente à superfície do líquido no ponto de contato dos dois (SÁ, 2006).

No Brasil poucos estudos na avaliação da molhabilidade de fármacos foram ou estão sendo desenvolvidos. Esta monografia propõe a realização de uma revisão bibliográfica com enfoque na identificação das principais técnicas de estudos de interação sólido-líquido realizados em insumos farmacêuticos ativos (IFAs) utilizados no desenvolvimento de formas farmacêuticas orais de liberação imediata.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1. Objetivo Geral**

Realizar estudo baseado em revisão bibliográfica, no período de 10 anos (2001 - 2011), destacando as metodologias disponíveis para estudo das interações sólido-líquido de insumos farmacêuticos ativos e sua importância para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação imediata.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- Realizar revisão bibliográfica dos métodos disponíveis para estudo de interação sólido-líquido de insumos farmacêuticos ativos, no período de 10 anos (2001 - 2011);
- Identificar na literatura as principais técnicas de estudo da molhabilidade de pós de relevância para a área de pesquisa e desenvolvimento farmacêutico.

### 3. METODOLOGIA

A revisão da literatura tem por objetivo aprofundar o entendimento de um tema, baseando-se nos trabalhos de outros autores (BROOME, 1993b). A revisão integrativa da literatura figura como um instrumento de obtenção, identificação, análise e síntese, direcionada a um tema específico. Tem como característica sumarizar conclusões de estudos realizados anteriormente para oferecer uma compreensão abrangente de um tópico específico (BROOME, 2004; WHITTEMORE e KNALFL, 2005).

Outro propósito é apresentar o estado da arte da ciência relativo ao tema, contribuindo para o desenvolvimento teórico. Possui ainda, aplicabilidade direta para a prática e para o estabelecimento de políticas e tomada de decisões (WHITTEMORE e KNALFL, 2005).

A abordagem da pesquisa utilizada neste trabalho foi qualitativa, utilizando a revisão da literatura como método para atingir os objetivos do trabalho. A metodologia foi baseada em pesquisa exploratória de referências bibliográfica, conforme Gil (1991).

O processo de busca dos artigos ocorreu por meio do portal da CAPES denominado Periódicos Capes no endereço eletrônico: [www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br), através do Serviço de Comutação Bibliográfica (COMUT) da Biblioteca Central da Fiocruz, e nos acervos das bibliotecas da Fiocruz. Foi selecionado o período de 2001 a 2011 para pesquisa dos dados.

## **4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **4.1 Desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais**

Os medicamentos são utilizados com finalidade profilática, terapêutica ou diagnóstica. Contêm uma ou mais substâncias ativas que devem ser administradas ao paciente através da via mais apropriada possível, e veiculadas em uma forma farmacêutica (FF) sólida, semi-sólida ou líquida. As FF sólidas de uso oral (FFSO) são muito usadas por possuírem muitas vantagens, tais como, facilidade de acondicionamento, transporte e deglutição sem sabor (ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 2000).

Após a administração de uma FFSO, o fármaco deve ser liberado e dissolver nos fluidos gastrintestinais para que seja absorvido e exercer a ação farmacológica esperada. As FFSO podem ser classificadas, de acordo com o tipo de liberação do fármaco, em produtos com liberação convencional ou modificada (ANSEL, POPOVICH, ALLEN, 2000; ASHFORD, 2005). As FFSO com liberação convencional (ou pronta liberação ou liberação imediata) são desenvolvidas para liberar o fármaco rapidamente após a administração, sendo empregados nesses sistemas diluentes solúveis, desintegrantes e/ou outros recursos que favorecem os processos de liberação e dissolução do fármaco (ALDERBORN, 2005). Em contrapartida, as FFSO de liberação modificada são concebidas para modularem a liberação do fármaco, retardando ou prolongando a sua dissolução. O foco deste trabalho são as formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata.

#### **4.1.1 Biofarmacotécnica**

A Biofarmacotécnica, também denominada Biofarmácia é área das ciências farmacêuticas que estuda os fatores físicos e físico-químicos relacionados ao fármaco, em sua forma farmacêutica, e a influência que a formulação farmacêutica exerce sobre a liberação e absorção do fármaco no organismo (GIBALDI, 1991).

Há mais de 100 anos, a qualidade biofarmacêutica de medicamentos tem sido uma grande preocupação. Um exemplo ilustrativo foi a inauguração da indústria farmacêutica Upjohn's, em 1886, que se destinava a produzir pílulas friáveis. As pílulas

eram dispensadas com a recomendação de serem reduzidas a pó com os polegares antes de serem administradas. Tal fato enfatiza que a liberação de fármacos era uma preocupação, desde aquela época (LOBENBERG; AMIDON, 2000). A Upjohn foi comprada pela Pfizer

A teoria da biodisponibilidade tornou-se também um importante tópico relacionado à farmacocinética e era usada para indicar a quantidade de um fármaco que atinge a circulação sistêmica e a velocidade na qual este fato ocorre. Este conceito foi introduzido por Oser (1945 apud WAGNER, 1981) e colaboradores em 1945 e seus trabalhos experimentais envolviam medidas da biodisponibilidade de vitaminas na forma farmacêutica comprimidos, comparada com a forma de solução oral.

Em 1950, na Holanda, foi iniciada as primeiras discussões sobre as relações matemáticas entre os regimes de dosagem e as respostas farmacológicas e, a partir deste período, diversos artigos sobre otimização de regimes posológicos começaram a ser publicados (WAGNER, 1981).

Edwards (1951 apud DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006), em 1951, foi o primeiro autor a observar que, no caso de formas farmacêuticas sólidas de administração oral, a velocidade de dissolução da forma farmacêutica poderia ser o fator limitante do aparecimento do fármaco no organismo, quando o processo de absorção do fármaco no trato gastrintestinal não se apresentasse como fator limitante. Ele postulou que a dissolução de um comprimido de ácido acetilsalicílico no estômago e intestino seriam os processos controladores da absorção deste fármaco na corrente sanguínea.

Entretanto, foi Nelson em 1957 (1957 apud DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006) o primeiro a publicar importantes contribuições para a biofarmacotécnica. Provavelmente a mais importante foi a demonstração de que o processo de absorção dos fármacos era controlado pela velocidade de dissolução. Ele foi o primeiro a relacionar os níveis sanguíneos de teofilina administrada via oral com a sua velocidade de dissolução *in vitro*.

A necessidade de comprovação de eficácia foi regulamentada em 1962, um dos fatores a impulsionar essa regulamentação foi a talidomida, o qual era registrado em muitos países com indicação para insônia, mas também era usado frequentemente para tratamento de náuseas decorrentes de gravidez. Nos Estados Unidos, apesar de fortes

pressões para obtenção do registro, o mesmo nunca foi concedido por suspeita de ser teratogênico (HOLOVAC, 2004).

Nas décadas de 1950 e 1960 surgiam as primeiras observações *in vivo* que permitiram um questionamento sobre a relação entre a eficácia e as características de absorção do fármaco (concentração e velocidade do processo) a partir da formulação. Portanto, tanto a extensão como a velocidade de absorção formaram as bases para os testes de biodisponibilidade e bioequivalência (KARALIS *et al.*, 2008).

Na metade da década de sessenta e início da década de setenta, diversos estudos foram reportados na literatura demonstrando o efeito da dissolução sobre a biodisponibilidade de fármacos. Dois relatórios de 1963 e 1964 chamaram atenção para a falta de eficácia completa de duas marcas de tolbutamida comercializadas no Canadá. Os comprimidos demonstraram possuir tempos de desintegração longos, assim como características de dissolução lenta (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

Um fato de destaque ocorrido em 1970 foi o episódio de toxicidade por fenitoína em um grande número de pacientes após a troca do excipiente sulfato de cálcio por lactose em formulações de fenitoína de liberação imediata (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

Em 1971, no Reino Unido, estudos demonstraram que produtos de marcas distintas contendo digoxina apresentavam diferenças em relação aos perfis de dissolução e níveis plasmáticos do fármaco (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

Em 1995, Amidon e colaboradores propuseram o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que permitiu a classificação dos fármacos com base nos parâmetros de solubilidade e permeabilidade. Quando combinado com a dissolução do medicamento, o SCB leva em consideração três fatores importantes que afetam a velocidade e extensão da absorção de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata: dissolução, solubilidade e permeabilidade gastrointestinal (AMIDON *et al.*, 1995).

Cinco anos após a introdução do SCB em 2000, a FDA publicou o guia para isenção de estudos de biodisponibilidade relativa e bioequivalência, baseado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Este guia está relacionado tanto com a aprovação de medicamentos novos, como de genéricos e alterações pós-registro (UNITED STATE, 2000).

Desde a introdução do SCB as Agências Regulatórias têm utilizado esse sistema para permitir que testes de dissolução *in vitro* sejam usados para estabelecer bioequivalência no caso de fármacos altamente solúveis e altamente permeáveis (COOK; ADDICKS; WU, 2008)

O principal objetivo do SCB é estimar o desempenho farmacocinético *in vivo* de um medicamento a partir de dados de permeabilidade e solubilidade, visando com isso ajudar na tomada de decisões para os casos onde possa ocorrer a isenção de estudos de bioequivalência (KARALIS *et al.*, 2008).

Dentro deste contexto, a Biofarmacotécnica tem evoluído com objetivos claros de buscar o desenvolvimento de fármacos, formulações e formas farmacêuticas que apresentem maior segurança e eficácia.

#### **4.1.1.1. Sistema de Classificação Biofarmacêutica**

Um dos grandes avanços na área de biofarmacotécnica ou biofarmácia foi a criação por Amidon e colaboradores, em 1995, do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB). Tendo como premissa que a solubilidade e a permeabilidade gastrintestinal são características específicas do fármaco, esses autores propõem que se pode prever, com um maior grau de assertividade, que variáveis como formulação, presença de alimentos e esquema de dosagens irão influenciar a absorção oral do fármaco (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

O principal objetivo do SCB é estimar o desempenho farmacocinético *in vivo* de um medicamento a partir de dados de permeabilidade e solubilidade, visando com isso ajudar na tomada de decisões para os casos de isenção de estudos de bioequivalência (KARALIS *et al.*, 2008).

A absorção oral de um medicamento é dependente da solubilidade aquosa e permeabilidade gastrintestinal. O SCB, quando combinado com a dissolução do medicamento, leva em consideração três fatores importantes que afetam a velocidade e extensão da absorção de formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata: solubilidade, permeabilidade e dissolução (AMIDON *et al.*, 1995).

Durante a última década, os avanços na área de biofarmácia têm provocado uma revolução na área de desenvolvimento de novos fármacos, nos padrões regulatórios e de harmonização de critérios. Atualmente, muitas moléculas são classificadas através do

processo de “screening” farmacológico e a utilização do SCB pode evitar o dispêndio de tempo e de muitos recursos financeiros com moléculas que não terão um bom desempenho *in vivo* (LÖBENBERG; AMIDON 2000).

O propósito do SCB é fornecer uma ferramenta regulatória para substituir determinados estudos de bioequivalência por testes de dissolução *in vitro*, o que certamente irá reduzir a exposição de voluntários sadios aos fármacos candidatos aos testes de bioequivalência, bem como também irá reduzir custos e tempo necessários para os processos de desenvolvimento de produtos farmacêuticos (LENNERNÄS; ABRAHAMSSON, 2005).

O SCB pode auxiliar na previsão da absorção *in vivo* e identificar se a biodisponibilidade de determinado produto farmacêutico é sensível a alterações do processo produtivo, dos constituintes da formulação ou da concentração do fármaco (SOUZA; FREITAS; STORPIRTIS, 2007).

Conforme descrito por Martinez e Amidon (2002), a isenção de estudos de bioequivalência com base no perfil de dissolução *in vitro* deve ser baseada no entendimento da relação entre as características de absorção, solubilidade e dissolução do fármaco, assumindo que:

1. A comparação do perfil de dissolução *in vitro* de duas formulações deve refletir as diferenças no comportamento da dissolução *in vivo* destas formulações;
2. Se duas formulações apresentarem perfil de dissolução equivalente *in vivo*, sob todas as condições do lúmen intestinal, essas formulações apresentarão concentração equivalente de fármaco na superfície da membrana;
3. Para que a comparação de perfil de dissolução garanta a comparação da absorção *in vivo*, a velocidade e a extensão do fármaco presentes na superfície da membrana deve determinar as características de absorção da formulação.

As relações entre dose, características de dissolução, solubilidade e propriedades de absorção do fármaco, como número de dose ( $D_0$ ), número de dissolução ( $D_n$ ) e número de absorção ( $A_n$ ) foram sumarizadas por Löbenberg e Amidon em 2000. Esses números são combinações dos parâmetros físico-químicos e fisiológicos e representam a visão mais fundamental da absorção de fármacos no trato gastrointestinal.

De modo geral, a permeabilidade é dependente da posição e do tempo. A dependência do tempo está relacionada com a concentração do fármaco no lúmen

intestinal e diretamente dependente de outros fatores, tais como: influência de transportadores, efeitos indiretos na membrana provocados por outros fatores como a forma farmacêutica e outros fatores fisiológicos e bioquímicos, além de alterações na composição do lúmen intestinal. A permeabilidade é, muito frequentemente, dependente da posição da molécula no duodeno, jejuno ou íleo devido a variações das células das membranas (AMIDON *et al.*, 1995).

Uma relação geral entre a permeabilidade ( $P_{eff}$ ) e a fração de dose absorvida ( $F$ ) está demonstrada na Figura 1. Uma informação importante que pode ser verificada é que fármacos com valores de  $P_{eff}$  inferiores a 2 terão uma absorção incompleta, enquanto para valores de  $P_{eff}$  superiores a 2, uma absorção mais completa pode ser esperada (LÖBENBERG; AMIDON, 2000).

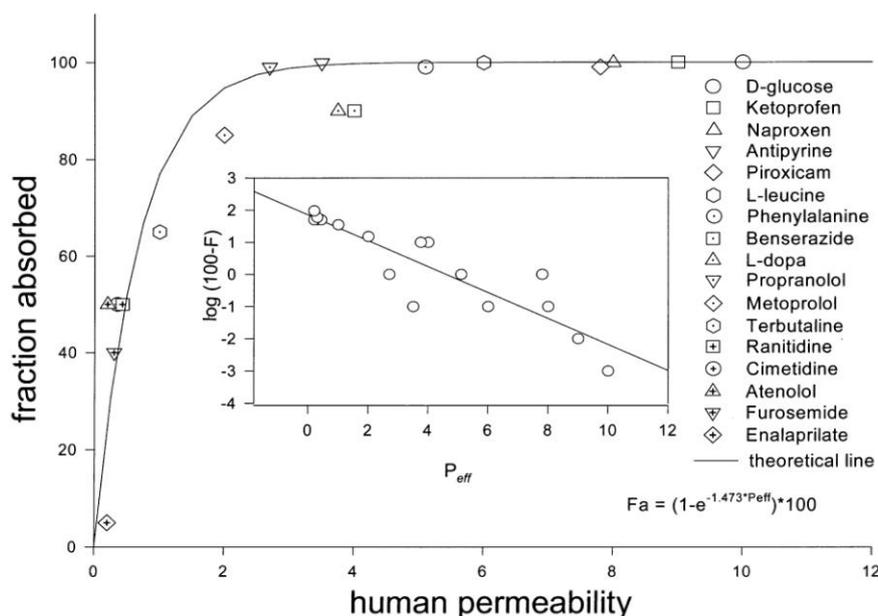


Figura 1. Relação entre a permeabilidade humana e a fração da dose absorvida (LÖBENBERG; AMIDON, 2000).

A equação anterior apresentada no gráfico da Figura 1 ( $Fa = 1 - e^{-1.473 * P_{eff}} * 100$ ), demonstra a influência dos parâmetros de solubilidade e permeabilidade gastrointestinal na absorção de fármacos. Com base nesses parâmetros, o SCB subdivide os fármacos em quatro classes, conforme demonstrado na Tabela 1.

Considera-se que um fármaco tem alta solubilidade quando a maior dose é solúvel em volume igual ou menor que 250 mL de meio aquoso dentro de uma faixa de

pH de 1,0 a 7,5. O volume estimado de 250 mL é originado de protocolos tradicionais de estudos de bioequivalência que recomendam a administração do medicamento aos voluntários em jejum com um copo de água (FDA, 2000; YU *et al.*, 2002).

A permeabilidade, por sua vez, é baseada diretamente na extensão da absorção intestinal dos fármacos (fração da dose absorvida) em humanos ou, indiretamente, por medidas de taxas de transferência de massa através da membrana intestinal humana.

Modelos animais ou *in vitro* capazes de prever a extensão da absorção podem ser utilizados, como por exemplo, modelos utilizando culturas de células epiteliais. Um fármaco é considerado altamente permeável quando a extensão da absorção em humanos for igual ou superior a 90%, caso contrário, o fármaco é considerado como fracamente permeável (FDA, 2000; YU *et al.*, 2002).

Tabela 1 - Classificação de fármacos de acordo com o SCB e fator limitante da absorção.

| Classe | Solubilidade | Permeabilidade | Fator limitante da absorção                                         |
|--------|--------------|----------------|---------------------------------------------------------------------|
| I      | Alta         | Alta           | Esvaziamento gástrico/Nenhuma relação com velocidade de dissolução. |
| II     | Baixa        | Alta           | Dissolução <i>in vivo</i> .                                         |
| III    | Alta         | Baixa          | Permeabilidade / Esvaziamento gástrico.                             |
| IV     | Baixa        | Baixa          | Dissolução <i>in vivo</i> . Problemas para absorção oral.           |

Fonte: (AMIDON *et al.*, 1995)

**Classe I:** fármacos com alta solubilidade e alta permeabilidade. Considera-se que o fármaco é bem absorvido e que o fator limitante para a absorção é a dissolução ou o esvaziamento gástrico, caso a dissolução seja muito rápida. Para formas farmacêuticas de liberação imediata que dissolvem muito rápido, a taxa de absorção será controlada pelo esvaziamento gástrico e não será esperada nenhuma correlação com a taxa de dissolução. Sugere-se que uma especificação de dissolução de 85% em menos de 30 minutos possa assegurar a bioequivalência para as formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata (AMIDON *et al.*, 1995).

**Classe II:** pertencem à esta classe os fármacos com baixa solubilidade e alta permeabilidade. A dissolução *in vivo* é o fator controlador da absorção, a qual normalmente é inferior à obtida com o fármaco da Classe I. Uma vez que o conteúdo luminal e a membrana luminal mudam ao longo do intestino, o perfil de dissolução irá determinar a concentração do fármaco ao longo do intestino por um período bem maior e a absorção ocorrerá em um período mais longo, quando comparado com o fármaco da Classe I. Os fármacos da Classe II necessitam que os perfis de dissolução sejam mais definidos e reprodutíveis (AMIDON *et al.*, 1995).

Como consequência, o perfil de dissolução deve ser determinado por, pelo menos, 4 a 6 pontos e no mínimo 85% de dissolução em várias faixas de pH fisiológicos. Devem ser consideradas, também, as condições do meio de dissolução que refletem a situação *in vivo*, como a adição de tensoativos. Espera-se que os fármacos dessa classe sofram absorção variável devido aos fatores associados à formulação e condições *in vivo* que possam afetar a dissolução. Os meios de dissolução e métodos que refletem o processo *in vivo* são particularmente importantes para a obtenção de uma boa correlação *in vitro* – *in vivo* (CIVIV) (AMIDON *et al.*, 1995).

**Classe III:** fármacos com alta solubilidade e baixa permeabilidade. Nesta classe de fármacos a permeabilidade é o fator que controla a absorção. Nesses casos, o perfil de dissolução será bem definido e a simplificação das especificações de dissolução, assim como para o fármaco da Classe I, será aplicável para formas farmacêuticas sólidas de liberação imediata, onde a passagem do fármaco para o intestino é controlada pela taxa de esvaziamento gástrico. Tanto a velocidade como a extensão da absorção podem ser altamente variáveis para essa classe de fármacos, mas se a dissolução for rápida, por exemplo, 85% em 15 minutos, essas variações serão devido ao trânsito intestinal, permeabilidade da membrana e conteúdo luminal, e não aos fatores relacionados à formulação (AMIDON *et al.*, 1995).

**Classe IV:** pertencem a esta classe fármacos com baixa solubilidade e baixa permeabilidade, portanto, fármacos que apresentam problemas significativos para administração oral. O número de substâncias que são classificadas nessa classe irá depender dos limites utilizados na classificação de solubilidade e permeabilidade (AMIDON *et al.*, 1995).

As características de solubilidade e permeabilidade do fármaco foram combinadas com as características de dissolução da forma farmacêutica e estudos de correlação *in vitro* - *in vivo* para cada uma das quatro classes de substâncias foram realizados (DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006).

As perspectivas regulatórias das correlações obtidas entre os dados de dissolução *in vitro* e a biodisponibilidade *in vivo*, de acordo com o Guia para Estudos de Correlação *In Vitro* – *In Vivo* (CIVIV) da FDA, foram discutidas em 2001. Três níveis de correlação foram estabelecidos: C, que avalia um único ponto entre um parâmetro da dissolução e um parâmetro farmacocinético; B, que se baseia no tempo médio de dissolução (TMD) *in vitro* comparado com o tempo médio de residência (TMR) ou com o TMD *in vivo*; e A, que consiste em uma correlação ponto a ponto entre o perfil de dissolução *in vitro* e a fração absorvida *in vivo*. Esta última é obtida a partir da curva de concentração plasmática do fármaco em função do tempo. O estabelecimento de um modelo de correlação *in vitro* - *in vivo* que atenda aos aspectos regulatórios pode contribuir para a redução do número de estudos de bioequivalência utilizando voluntários humanos (ANVISA, 2002; UPPOOR, 2001).

#### **4.1.2 Fatores que afetam a absorção dos fármacos**

O desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos envolve um conjunto de fatores inerentes à sua tecnologia de produção e ao controle de qualidade. A garantia dessa qualidade deve assegurar a eficácia terapêutica dos mesmos. Entretanto, a eficácia clínica de um fármaco não é atribuída apenas à sua atividade farmacológica intrínseca. Fatores ligados às suas propriedades físico-químicas, bem como aqueles relacionados aos excipientes empregados na formulação, além do processo de manufatura, têm sido considerados responsáveis por alterações no efeito dos medicamentos, uma vez que podem afetar sua biodisponibilidade (GIBALDI, 1991).

Os fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos podem estar relacionados às suas propriedades físico-químicas, às características farmacêuticas (forma farmacêutica, adjuvantes farmacotécnicos e tecnologia envolvida na fabricação dos medicamentos), bem como às características biológicas, tais como, via de administração, anatomia e fisiologia do local onde ocorrerá a absorção (SHARGEL; YU; PONG, 2005).

#### **4.1.2.1. Propriedades físico-químicas do fármaco**

Dentre as propriedades físico-químicas do fármaco destacam-se: solubilidade, polimorfismo e tamanho da partícula. Estas propriedades devem ser consideradas durante o planejamento da formulação com objetivo de se desenvolver um medicamento com o máximo de biodisponibilidade, para se obter a ação farmacológica desejada com o mínimo de efeitos indesejáveis ou tóxicos.

##### **4.1.2.1.1. Solubilidade**

A solubilidade é um fator determinante para a liberação do fármaco e também para sua absorção, portanto, tem um papel importante na biodisponibilidade. Para que o fármaco possa ser absorvido ele tem que estar na forma de solução aquosa no sítio de absorção, não importando se o mecanismo de absorção seja por difusão passiva ou transporte ativo (PANCHAGNULA; THOMAS, 2000).

A solubilidade aquosa é dependente das características moleculares dos fármacos e também é função de sua habilidade em formar pontes de hidrogênio com a molécula de água. Geralmente a solubilidade aquosa é diretamente proporcional ao número de pontes de hidrogênio que podem ser formadas com água (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

É possível definir um fármaco como “fracamente solúvel” quando sua velocidade de dissolução for mais lenta que o tempo de trânsito intestinal desse fármaco, resultando em biodisponibilidade incompleta (HÖRTER; DRESSMAN, 2001). A solubilidade aquosa de um fármaco consiste em um parâmetro importante para a determinação de sua velocidade de dissolução e, no caso de fármacos “fracamente solúveis” a solubilidade normalmente é menor que 100 µg/mL. Outro parâmetro importante é o coeficiente entre dose e solubilidade, que pode ser definido como o volume de fluidos gastrintestinais necessário para dissolver determinada dose. Quando esse volume excede o volume de fluidos disponíveis é possível prever biodisponibilidade incompleta para formas farmacêuticas sólidas (HÖRTER; DRESSMAN, 2001).

Considerando-se que aproximadamente 95% das moléculas dos fármacos constituem de ácidos fracos ou bases fracas, o conhecimento do pH e do pKa é

fundamental para o desenvolvimento, visto estar diretamente relacionado com a solubilidade do fármaco e, conseqüentemente, com a dissolução. Acima do pKa para ácidos fracos e abaixo do pKa para bases fracas, a solubilidade aumenta em um fator 10 para cada unidade de pH. Mudanças no pH do fármaco por alterações ocorridas na formulação, ou alterações do pH durante o processo de dissolução podem alterar completamente a sua biodisponibilidade (MARTINEZ; AMIDON, 2002).

Segundo a hipótese do efeito do pH na partição do fármaco, o epitélio gastrintestinal atua como uma barreira lipídica para fármacos absorvidos por meio de difusão passiva, assim, moléculas lipossolúveis passarão por essa barreira. Uma vez que a maior parte dos fármacos consiste em eletrólitos fracos, a forma não ionizada de fármacos ácidos fracos e bases fracas, ou seja, a forma lipossolúvel passará pelos epitélios gastrintestinais, sendo que esses serão impermeáveis para as respectivas formas ionizadas, ou seja, as formas escassamente solúveis. Conseqüentemente, conforme a hipótese do efeito do pH na partição, a absorção de eletrólitos fracos será determinada, principalmente, pela proporção de fármaco na forma não dissociada presente no sítio de absorção (ASHFORD, 2005b).

#### **4.1.2.1.2. Polimorfismo**

Polimorfismo é a habilidade de um fármaco existir em duas ou mais formas cristalinas com diferentes conformações moleculares dentro da estrutura cristalina (RAW *et al.*, 2004).

Existem na forma de anidos, solvatos e amorfos. Solvatos são formas cristalinas que contêm ou não quantidades estequiométricas de um solvente. A forma amorfa consiste de arranjos moleculares desordenados, não possuindo uma estrutura cristalina definida (RAW *et al.*, 2004).

A existência de formas polimórficas de um mesmo fármaco pode alterar as características físico-químicas, afetando diretamente o processo de fabricação da forma farmacêutica, a qualidade e biodisponibilidade de um medicamento. Dessa forma, são de fundamental importância a identificação e o controle de polimorfos, tanto na fase de desenvolvimento do produto como durante o período de produção e comercialização (RAW *et al.*, 2004).

Muitos fármacos possuem habilidade para cristalizar em diversas formas, cada uma com propriedades físico-químicas diferentes, como ponto de fusão, solubilidade, densidade, índice de refração, configuração do cristal e propriedades ópticas. Dentre os métodos de obtenção de formas metaestáveis estão a recristalização por diferentes solventes, fusão ou resfriamento rápido. As formas polimórficas demonstraram influenciar a solubilidade e, portanto, a velocidade de dissolução de numerosos fármacos (HÖRTER; DRESSMAN, 2001).

É sempre desejável a identificação da forma polimórfica de menor energia durante o desenvolvimento de um novo fármaco uma vez que esta forma é, na maioria das vezes, a forma mais quimicamente estável e não irá se converter em outra forma polimórfica durante a armazenagem do produto (SHINGHAL; CURATOLO, 2004).

A melhora da estabilidade dessas formas poderá ser possível com a escolha adequada dos excipientes e também da tecnologia envolvida no processo de obtenção do produto farmacêutico (SHINGHAL; CURATOLO, 2004).

#### **4.1.2.1.3. Tamanho da partícula**

A granulometria de um pó é de importância indiscutível em relação à sua velocidade de dissolução (STORPIRTIS *et al.*, 1999). Em 1897 Noyes e Whitney (1897 *apud* DOKOUMETZIDIS; MACHERAS, 2006) afirmaram que a velocidade de dissolução de um sólido é proporcional às diferenças entre a concentração da solução e a concentração da solução saturada.

Essa propriedade pode influenciar a desintegração de comprimidos, a velocidade de dissolução *in vivo* e, conseqüentemente, a absorção do fármaco (STORPIRTIS *et al.*, 1999). Fincher (1968 *apud* STORPIRTIS *et al.*, 1999) observou que caso a velocidade de dissolução seja um fator limitante, como ocorre quando é inferior à própria velocidade de absorção, o tamanho da partícula torna-se fundamental para a biodisponibilidade dos fármacos.

Quanto menor o diâmetro da partícula, maior a superfície de contato entre o sólido e o solvente, sendo que o conhecimento e o controle do tamanho de partículas são fundamentais para os casos de fármacos pouco solúveis (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Um dos primeiros relatos sobre o efeito da diminuição do tamanho da partícula de fármacos pouco solúveis foi feito por Lamy (1969 *apud* STORPIRTIS *et al.*, 1999). Ele ressaltou que essa diminuição promove o incremento da velocidade de dissolução dos fármacos pelo aumento da área superficial exposta ao solvente.

Lamy (1969 *apud* STORPIRTIS *et al.*, 1999) também ressaltou que a diminuição do tamanho da partícula nem sempre assegura absorção melhor ou mais rápida: produtos bastante solúveis, como é o caso do cloridrato de tetraciclina, podem apresentar os mesmos níveis sanguíneos quando administrados sob tamanho de partículas diferentes. Isso ocorre porque o fármaco é suficientemente solúvel para que o tamanho da partícula não exerça qualquer influência sobre sua absorção.

A redução do tamanho de partícula pode também ser responsável por ações tóxicas. Em 1972-1973 ocorreram problemas de intoxicação com digoxina devido à redução do tamanho de partículas, ocasionando aumento dos níveis de digitálicos em pacientes cardíacos estabilizados (STORPIRTIS *et al.*, 1999).

#### **4.1.2.2. Características farmacêuticas**

As formas farmacêuticas, o método de fabricação, bem como os adjuvantes farmacotécnicos empregados para a sua composição têm grande influência na velocidade de absorção dos fármacos e, conseqüentemente, podem influenciar na biodisponibilidade (ASHFORD, 2005b).

O tipo de forma farmacêutica oral irá influenciar o número de possíveis etapas que participam desde o momento da administração até o surgimento do fármaco dissolvido nos fluidos gastrintestinais, ou seja, o tipo de forma farmacêutica poderá influenciar a dissolução do fármaco nos fluidos gastrintestinais (ASHFORD, 2005b).

De modo geral, os fármacos devem estar em solução nos fluidos antes de poderem ser absorvidos. Dessa maneira, quanto maior o número de etapas que intervêm no processo de absorção, maior será o número de potenciais obstáculos para que a absorção ocorra e maior será a probabilidade que uma determinada forma farmacêutica venha a reduzir a biodisponibilidade apresentada pelo fármaco. Assim, a biodisponibilidade de um fármaco tende a diminuir segundo a seguinte ordem de classificação da forma farmacêutica: solução aquosa > suspensão aquosa > formas

farmacêuticas sólidas (pós, cápsulas, comprimidos, comprimidos revestidos) (ASHFORD, 2005b).

Os comprimidos são formas farmacêuticas obtidas por compressão de uma mistura de excipientes com o fármaco. Podem ser comprimidos simples, revestidos, bucais, sublinguais, efervescentes, mastigáveis. Os comprimidos correspondem às formas farmacêuticas que apresentam maiores problemas com relação à biodisponibilidade, em função de fatores relacionados à tecnologia de fabricação e aos adjuvantes empregados. Para que o fármaco seja liberado desta forma farmacêutica são necessárias as etapas de desagregação, desintegração e dissolução (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

Como mencionado anteriormente, a liberação do fármaco das formas farmacêuticas sólidas é relativamente complexa, razão pela qual é fundamental o adequado desenvolvimento farmacotécnico e o controle de qualidade deste tipo de formulação (FERRAZ, 1994). Portanto, dentro deste contexto, torna-se importante ressaltar a relevância dos estudos biofarmacotécnicos com o objetivo de avaliar as formulações do ponto de vista físico-químico (estudos *in vitro*) e biológico (estudos *in vivo*).

As características farmacêuticas que podem impactar na biodisponibilidade podem ser divididas nas seguintes categorias (A) fatores relacionados aos adjuvantes farmacotécnicos ou excipientes, os quais podem influenciar a estabilidade, absorção e metabolismo e (B) fatores de tecnologia farmacêutica (KARALIS *et al.*, 2008).

#### **4.2. Dispersão de sólido em meio líquido**

A dispersão pode ser resumidamente definida como a distribuição uniforme das partículas de pó (fase dispersa) em meio líquido (fase contínua). Esta operação, utilizada na rotina da indústria farmacêutica, quando não é totalmente controlada impossibilita a produção de um medicamento, pois há um grande gasto energético e o processo ocorre de maneira lenta e frequentemente incompleta. Para melhorar a dispersão é necessário entender os mecanismos que estão envolvidos nesse processo.

A dispersão de pó em meio líquido é descrita por TADROS, 1993; SCHUBERT, 1993 e BUCKTON, 1995, e compreende quatro etapas:

- Molhabilidade
- Penetração
- Dispersão
- Dissolução

A Figura 2 demonstra através de desenho esquemático as quatro etapas da dispersão de um pó em meio líquido.

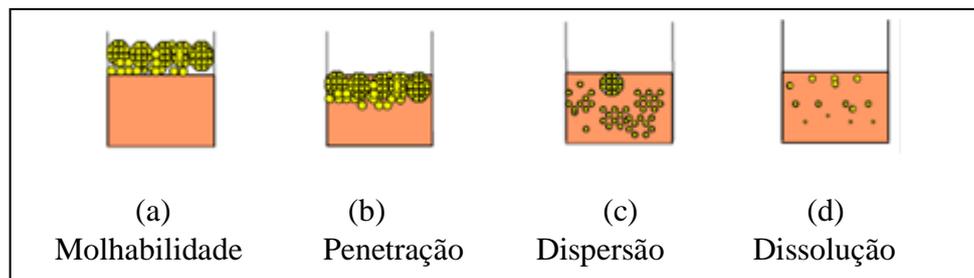


Figura 2. Etapas de dispersão de pó

Estas diferentes fases podem ocorrer em sequência, porém na maioria dos casos, elas ocorrem simultaneamente o que dificulta identificar qual é a etapa predominante do processo (HEERTJE; WITVOET, 1969).

#### 4.2.1. Descrição Macroscópica

**Molhabilidade:** O líquido penetra no pó por ação capilar. A porosidade é um fator determinante nesta etapa. A diferença de pressão irá induzir a ascensão capilar. Esta etapa pode ser espontânea se a interação entre pó/líquido for superior ao sólido/sólido. Esta etapa é geralmente bastante lenta.

**Penetração:** A penetração pode ser espontânea se a densidade do pó for maior que a do líquido, por isso a densidade deve ser considerada. Outro aspecto importante é o tamanho e forma dos grãos. No caso de um pó coeso a densidade do sólido pode ser muito menor que a do líquido.

**Dispersão:** Existem dois casos distintos. (1) Os agregados formados pela coesão dos pós, sendo o resultado de conexões mecânicas entre as partículas e apresentam rugosidade da superfície. (2) Os aglomerados formados por pontes sólidas entre as partículas e podem apresentar superfícies muito diferentes. O líquido deve quebrar

(agregados) ou dissolver (aglomerados) as pontes existentes entre as partículas para obter uma distribuição uniforme dos grãos dentro do líquido.

Dissolução: Atua no caso de partículas solúveis na dispersão do líquido. Estes envolvem fenômenos químicos, tais como a solubilidade.

#### 4.2.2. Descrição Microscópica

Dois casos são destacados distintamente para o estudo da molhabilidade dos pós: quando possuímos um único grão e o caso dos agregados e aglomerados.

##### a) No caso de um único grão

Se destacarmos a dispersão de um único grão, apenas as duas primeiras etapas da molhabilidade: dispersão e penetração são levadas em consideração, pois ambas as etapas correspondem a molhabilidade. Segundo Parfitt (PARFITT, 1981), a molhabilidade é um passo essencial na dispersão de pó. Dentro de uma abordagem microscópica, vamos dividi-los em três etapas.

- Adesão
- Imersão
- Espalhamento

A Figura 3 apresenta as três etapas de molhabilidade de um pó do ponto de vista microscópico, conforme o modelo do cubo de Buckton (BUCKTON, 1995).

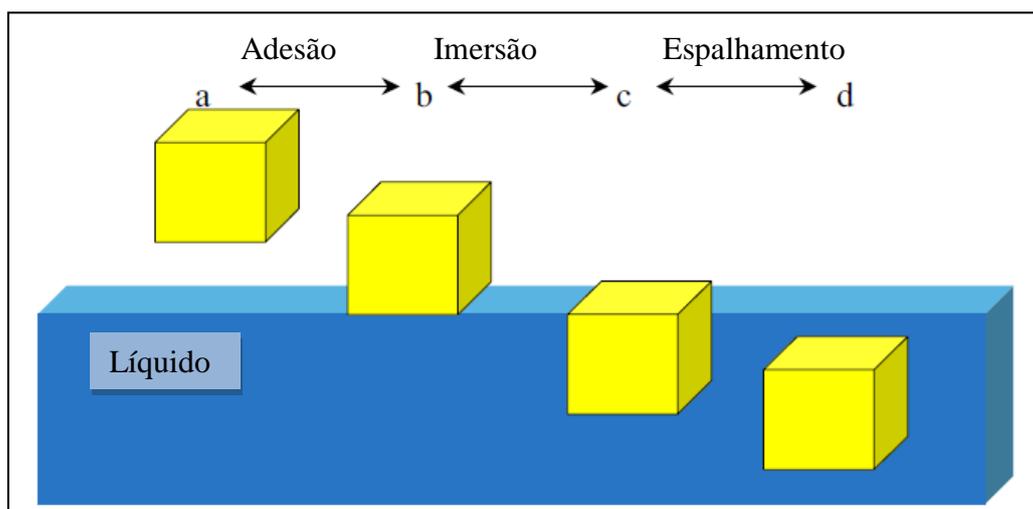


Figura 3. Etapas de molhabilidade de um grão de pó, segundo modelo do cubo de Buckton

Na adesão que corresponde a primeira etapa, o cubo se move da fase de contato com o ar para a fase líquida. Esta etapa pode ser definida como a formação de uma interface sólido/líquido, em conjugação com o desaparecimento das interfaces de vapor/sólido e líquido/vapor.

A imersão pode ser descrita como a penetração das quatro faces do cubo no meio líquido. Isso significa, portanto, a substituição de 4 interfaces sólido/vapor para 4 interfaces sólido/líquido. Para a imersão ser espontânea, é necessário que o ângulo de contato  $\theta$ , (a ser explicado no item 4.3 deste trabalho) seja inferior a  $90^\circ$  o que significa que o líquido deve ser molhante.

Nesta fase final de molhabilidade, o cubo é separado da superfície do líquido. É formada uma nova interface sólido/líquido e outra interface líquido/vapor, enquanto é perdida a interface de vapor/sólido. Seja qual for o ângulo de contato  $\theta$ , o espalhamento nunca é espontâneo.

Para um único grão, a variação da energia livre total necessária para a passagem da interface é a soma das três etapas acima definidas. Portanto, para um único grão, a passagem de uma fase gasosa para uma fase líquida é função de sua energia de superfície e da tensão interfacial sólido/líquido. Essas mudanças de energia, naturalmente, devem levar em conta as características das partículas (tamanho, densidade, porosidade). No entanto, para partículas com dimensão significativa e densidade alta, a transição da interface pode ser espontânea. O peso dos grãos pode ser suficiente para realizar o trabalho de imersão.

#### **b) Caso de um aglomerado ou agregado**

Geralmente as partículas de pó não chegam à superfície do líquido em grão, mas na forma de aglomerados e agregados (KNIGHT, 2001; SCHUBERT, 1993; CARMAN, 1956). Por isso, é necessário definir um tempo de molhamento dos aglomerados ou agregados.

Os três estágios de umedecimento são os mesmos, mas é preciso destacar que a etapa de penetração é diferenciada. O líquido deve penetrar nos canais inter partículas, movimentando o ar intersticial que fica por dentro dos aglomerados, uma vez que as partículas estão dispostas em aglomerados ou agregados.

A diminuição da viscosidade e o maior tamanho da partícula diminuem o tempo de molhamento. No entanto, experiências têm mostrado que o tempo de penetração aumenta a partir de certa porosidade, como pode ser visualizado na Figura 4 (GOALARD, 2005).

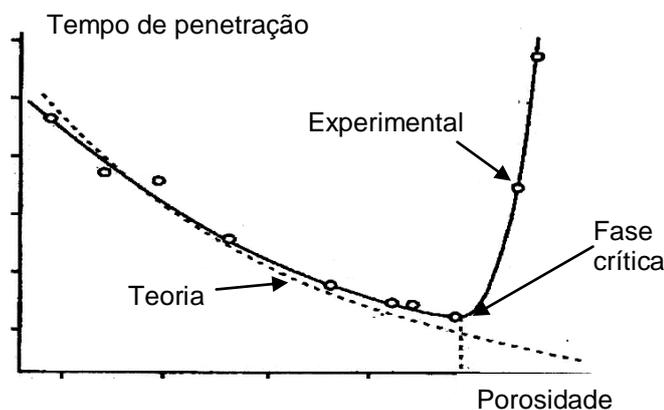


Figura 4. Tempo de penetração de um líquido em função da porosidade do leito em pó.  
Fonte: GOALARD, 2005.

A Figura 4 representa o efeito da porosidade do pó que em densidades muito baixas constitui um obstáculo à imersão.

Além disso, quanto menor o ângulo de contato e maior a tensão superficial do líquido mais rápido será a etapa de penetração. Em conclusão, admite-se que o aumento da porosidade e do tamanho das partículas, diminui o ângulo de contato e melhora a capacidade de molhabilidade dos agregados ou aglomerados.

Os experimentos de Schubert (SCHUBERT, 1993) demonstraram que, se o tamanho da partícula é superior a 100  $\mu\text{m}$  e densidade superior a 1,5  $\text{g/cm}^3$ , a penetração dos grãos é espontânea.

### 4.3. MOLHABILIDADE

Conforme anteriormente citado o processo de dispersão de um sólido em um líquido possui várias fases, porém o termo molhabilidade é o mais usado na área farmacêutica e por isso utilizado para descrever os fenômenos a seguir:

- Quando um corpo flutua num líquido que não o molha verificamos que o corpo puxa o líquido para baixo e conseqüentemente a força de reação

exercida pelo líquido empurra o corpo para cima. Neste caso a tensão superficial aumenta a capacidade de flutuabilidade do corpo.

- Quando um corpo flutua num líquido que o molha verificamos que o corpo puxa o líquido para cima e conseqüentemente a força de reação exercida pelo líquido empurra o corpo para baixo. Neste caso, a tensão superficial reduz a capacidade de flutuabilidade do corpo.

A molhabilidade é um fenômeno que ocorre na interface de um sólido por um líquido e depende do estado de superfície do sólido. A molhabilidade é definida pelo ângulo de contato ( $\theta$ ) e pela energia de superfície ( $\gamma$ ) entre dois meios:  $\gamma_{SG}$  (sólido-gás),  $\gamma_{SL}$  (sólido-líquido) e  $\gamma_{LG}$  (líquido-gás) Figura 5.

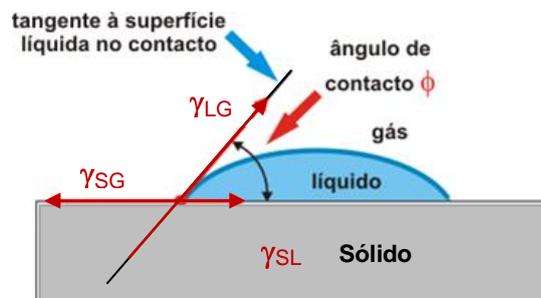


Figura 5. Energias de superfície entre uma gota de líquido e um sólido.  
(Fonte da Figura: ALHANATI, 2006).

O ângulo de contato  $\theta$  é definido como o ângulo formado à intersecção das 3 fases (sólido-líquido-gás). A equação 1 de Young (1805) é obtida decompondo-se as forças paralelas à superfície sólida (MOULES, 1995):

Equação 1 
$$\cos\theta = \frac{\gamma_{SG} - \gamma_{SL}}{\gamma_{LG}}$$

Quando o líquido entra em contato com o sólido, o líquido adere ao sólido. O trabalho de adesão ( $\Delta G_a$ , J) é igual à energia necessária para separar uma unidade de área da interface para criar 2 novas interfaces com o gás (CHULIA, *et al.* 1994). Esta

energia é dada pela equação 2 de Dupré que, no caso de uma superfície sólido-líquida, se denota pela seguinte expressão:

$$\text{Equação 2} \quad \Delta G_a = \gamma_{SG} + \gamma_{LG} + \gamma_{SL}$$

E combinando-se as equações 1 e 2, obtém-se a equação 3 de Young-Dupré:

$$\text{Equação 3} \quad \Delta G_a = \gamma_{LG} (1 + \cos \theta)$$

Uma superfície pode ser molhada por um líquido quando o trabalho de adesão do líquido sobre esta superfície é maior que a coesão do líquido, ou seja, quando a soma das forças de atração entre o sólido e o líquido, é maior que a soma das forças de coesão no líquido (CHULIA, 1994).

A molhabilidade de um pó pode ser macroscopicamente e empiricamente estimada considerando-se que, se o sólido é molhável por um líquido, ele se dispersará no líquido ou o absorverá. Utilizando-se esta noção de molhabilidade, diversas técnicas foram desenvolvidas para se comparar a molhabilidade de sólidos por um líquido. Dentre os métodos existentes, são destacados nesta revisão os métodos abaixo:

- 1) Método de Stevens;
- 2) Método modificado de Washburn (ascensão capilar)
- 3) Método direto de medida do ângulo de contato.
- 4) Métodos associados

#### 4.3.1. Método de Stevens

Trata-se de um método semi-qualitativo de predição da molhabilidade de sólidos, de caráter prático (STEVENS e GYPEN, 1974), através do qual se determina um valor aproximado da energia superficial do pó, adotando como referência a tensão superficial de uma mistura água-isopropanol, compreendida entre 20,85 (isopropanol) e 72,13 mJ/m<sup>2</sup> (água pura).

O método consiste em dispersar, de forma controlada e sistemática, o pó, cuja energia de superfície pretende-se conhecer, na superfície de uma mistura água-isopropanol de tensão superficial conhecida (entre 20,85 e 72,13 mJ/m<sup>2</sup>). Decorrido um determinado tempo pré-estabelecido, observa-se o comportamento do pó disperso na superfície do líquido. Essa metodologia tem por finalidade determinar a fronteira entre a

condição de “pó molhado” e “pó não molhado” pelo líquido (Figura 6). Essa fronteira é estabelecida em termos de um “Número de Molhabilidade”, conforme Tabela da Figura 7, compreendido entre a tensão superficial das duas soluções, a que molhou e a que não molhou o pó.

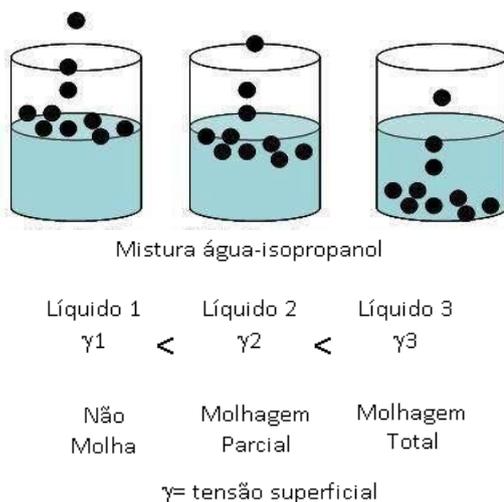


Figura 6. Esquema do Método de Stevens (DIAS, 2009)

| nr | solution       |                |                   | measurement dynes cm <sup>-1</sup> |      |      |       |
|----|----------------|----------------|-------------------|------------------------------------|------|------|-------|
|    | methylene-blue | isopropanol ml | water up to 100ml | 1                                  | 2    | 3    | mean  |
| 0  | 2 mg           | 0              | to 100 ml         | 71,7                               | 71,0 | 71,3 | 71,33 |
| 1  | "              | 3,40           | "                 | 54,2                               | 54,3 | 54,5 | 54,33 |
| 2  | "              | 3,90           | "                 | 53,3                               | 53,2 | 53,2 | 53,23 |
| 3  | "              | 4,80           | "                 | 51,3                               | 51,3 | 51,2 | 51,29 |
| 4  | "              | 5,70           | "                 | 49,6                               | 49,6 | 49,6 | 49,60 |
| 5  | "              | 6,80           | "                 | 47,7                               | 47,5 | 47,4 | 47,53 |
| 6  | "              | 8,30           | "                 | 45,2                               | 45,1 | 45,3 | 45,20 |
| 7  | "              | 10,00          | "                 | 43,2                               | 43,2 | 43,2 | 43,20 |
| 8  | "              | 11,71          | "                 | 41,5                               | 41,8 | 41,6 | 41,63 |
| 9  | "              | 12,96          | "                 | 40,3                               | 40,3 | 40,4 | 40,33 |
| 10 | "              | 14,38          | "                 | 38,5                               | 38,8 | 38,7 | 38,67 |
| 11 | "              | 16,00          | "                 | 37,1                               | 37,1 | 37,2 | 37,13 |
| 12 | "              | 17,85          | "                 | 35,8                               | 35,9 | 35,9 | 35,87 |
| 13 | "              | 19,98          | "                 | 34,3                               | 34,4 | 34,6 | 34,43 |
| 14 | "              | 22,41          | "                 | 33,1                               | 33,0 | 33,1 | 33,07 |
| 15 | "              | 25,29          | "                 | 31,7                               | 31,8 | 31,7 | 31,73 |
| 16 | "              | 28,60          | "                 | 30,2                               | 30,2 | 30,4 | 30,27 |
| 17 | "              | 32,47          | "                 | 29,2                               | 29,4 | 29,1 | 29,23 |
| 18 | "              | 37,02          | "                 | 28,2                               | 28,2 | 28,2 | 28,20 |
| 19 | "              | 42,00          | "                 | 27,2                               | 27,3 | 27,3 | 27,27 |
| 20 | "              | to 100,00      | "                 | 22,5                               | 22,6 | 22,5 | 22,53 |

Figura 7. Apresenta a tabela de solução de Stevens.

A Tabela 2 apresenta a nomenclatura utilizada na molhabilidade dos pós através do método de Stevens.

Tabela 2. Nomenclatura de molhabilidade das partículas

| Nomenclatura | Molhabilidade do pó                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------|
| -            | O líquido não molha o sólido                             |
| -/~          | Uma pequena quantidade de sólido é molhada               |
| ~/+          | Uma pequena quantidade de sólido permanece na superfície |
| +            | O líquido molha perfeitamente o sólido                   |

Fonte: STEVENS e GYPEN, 1974 *Apud* DIAS, 2009.

#### 4.3.2. Método de Washburn

Este método é baseado na ascensão capilar de um líquido em um leito de partículas. O princípio é a comparação da taxa de penetração de diferentes líquidos: um líquido capaz de molhar perfeitamente o sólido; um segundo líquido para o qual se pretende determinar o ângulo de contato (Figura 8).

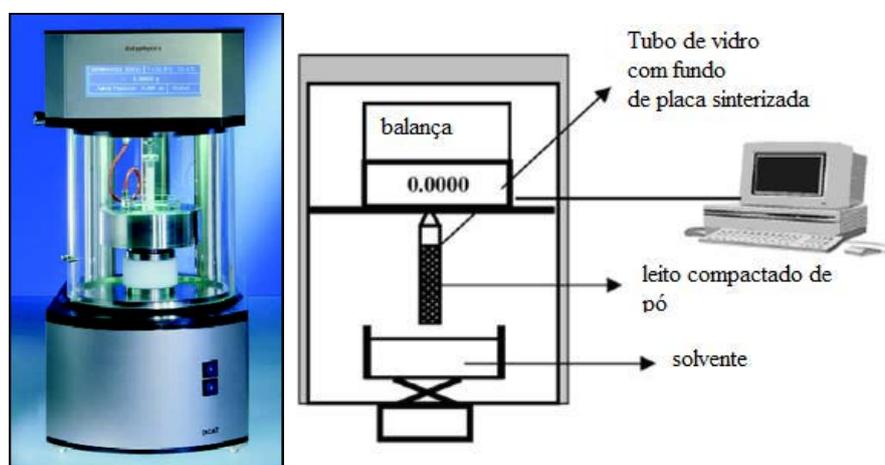


Figura 8. Equipamento de medida do ângulo de contato da empresa DataPhysics Instruments GmbH modelo DCAT11. (Fonte: DIAS, 2009)

A equação 4 de Washburn é baseada na lei de Poiseuille e para regular as condições de fluxo, relacionar as forças de capilaridade de um líquido de penetração em um leito de partículas na vertical com poros de raios pequenos e viscosidade:

$$\text{Equação 4} \quad \omega^2 = \frac{r_{\text{eff}} \gamma_{LV} \cos \theta}{2\eta} t$$

onde  $\eta$  é a viscosidade do líquido,  $\gamma_{LV}$  a tensão de superfície do líquido,  $r_{\text{eff}}$  a capilaridade efetiva do raio,  $h$  a massa de líquido penetrada no leito poroso no tempo  $t$ , e  $\theta$  é o avanço do ângulo de contato, medidas da fase líquida. Após modificação a equação 4, pode ser transformada na equação 5 a seguir, pesando o líquido penetrado em função do tempo:

$$\text{Equação 5} \quad \omega^2 = c \frac{\rho^2 \gamma_{LV} \cos \theta}{\eta} t$$

A determinação do ângulo de contato consiste em duas análises. A primeira para determinar a constante de capilaridade  $c$ , e a segunda para a determinação do ângulo de contato com o líquido teste.

A determinação da constante de capilaridade  $c$  é essencial para a correta aplicação da equação de Washburn. Para determinar o parâmetro  $c$ , um líquido molhante é utilizado. O ângulo de contato é assumido como zero. Conhecendo a inclinação da reta e as características do líquido, como densidade, viscosidade e tensão superficial, o valor  $c$  pode ser calculado.

Um controle rigoroso de empacotamento com procedimento de reprodutibilidade é essencial para a constante de capilaridade  $c$  para o líquido molhante e também para o líquido não molhante. Uma vez que o fator geométrico é determinado, então ângulo de contato para o outro líquido pode ser calculado pela equação 6. (YANG e CHANG, 2008 Apud DIAS,2009).

$$\text{Equação 6} \quad \left( \frac{\omega^2}{t} \right) = \frac{c \rho^2 \gamma_{LV} \cos \theta}{\eta}$$

Uma melhoria do método de Washburn é proposto por Galet *et al.* (2010). Os autores relatam a utilização de um método de preparação do leito de pós através de centrifugação, melhorando reprodutibilidade das amostras e também maior controle da porosidade, além da permeabilidade ao ar que são determinantes na ascensão capilar. Os

resultados mostram que o valor do ângulo de contato de um pó determinado pelo método de Washburn depende da porosidade do leito de pó.

#### **4.3.3. Método direto de medida do ângulo de contato**

O método direto mais utilizado para medidas de ângulo de contato consta da medida do perfil da gota de líquido sobre uma superfície sólida. Estes se referem ao método da gota séssil (pendente). No método da gota séssil, uma gota de um líquido é depositada sobre a superfície de um sólido por meio de uma microseringa. A gota é observada com uma lente de baixo aumento, e o ângulo de contato é medido através de um goniômetro. Este tipo de medida é chamado de estático. O valor do ângulo de contato de uma gota de líquido depende da energia de superfície da amostra e da tensão superficial do líquido. Um fluido é considerado molhante quando  $0^\circ < \theta < 90^\circ$  e não-molhante quando  $90^\circ < \theta < 180^\circ$  (DIONÍSIO, 2000; GESSER, 2000)

Para efetuar a determinação experimental do ângulo de contato, uma gota de cada solvente teste (água) de volume constante (10  $\mu$ l) é colocada, por meio de uma seringa, sobre a superfície do sólido devidamente acomodado de forma a proporcionar uma superfície o mais lisa possível. As medidas dos ângulos de contato são feitas ao tempo de 0 s (a cinética de molhagem não foi levada em conta). Utiliza-se uma câmera que mede diretamente a imagem da gota sobre a superfície sólida a partir de um filme (Figura 9) (GOALARD, 2005). A Figura 10 ilustra o momento que a gota de solvente (água) se acomoda sobre o leito de fármaco em pó, rifampicina, reconhecidamente de baixa solubilidade em água. O valor de ângulo de contato obtido foi de  $115^\circ$  (VIÇOSA, 2010).

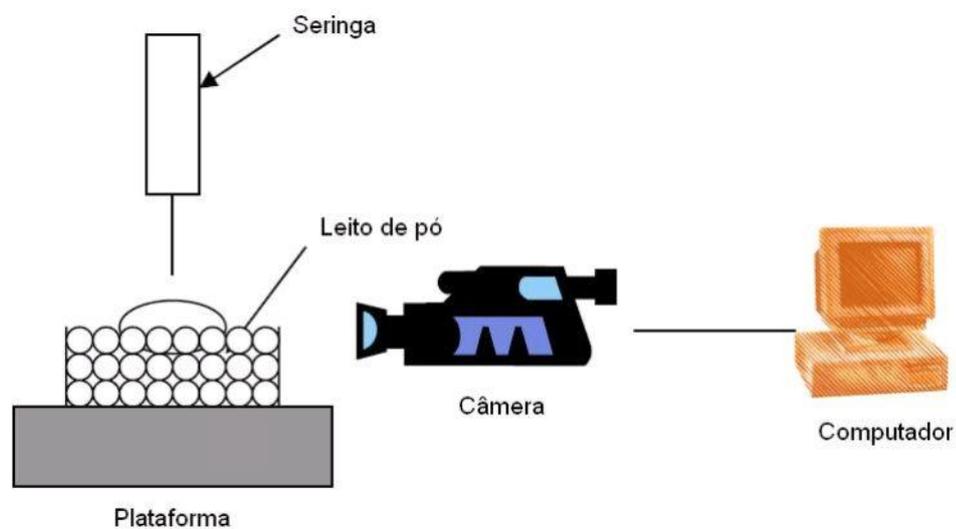


Figura 9. Esquema simplificado do experimento de medida direta do ângulo de contato (Fonte: GOALARD, 2005).

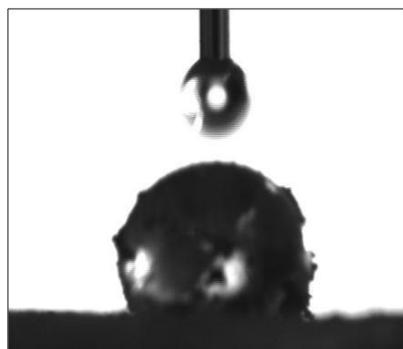
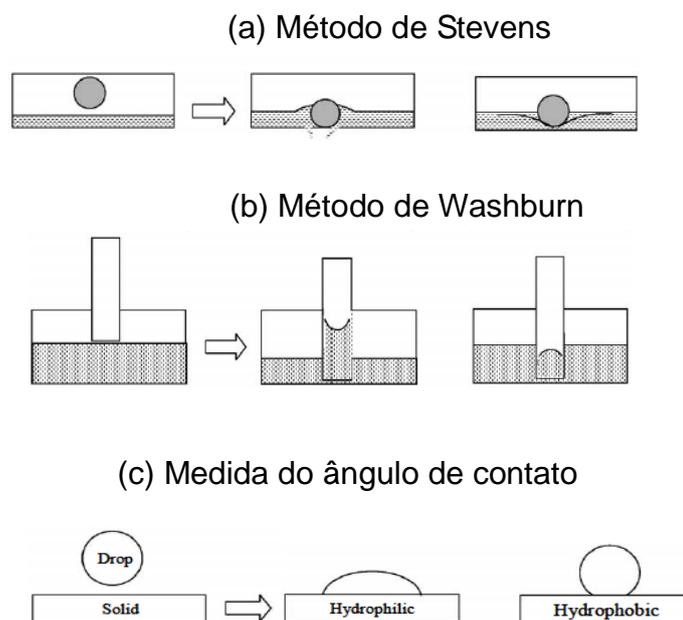


Figura 10. Aspecto da gota de água sobre o leito de pós de rifampicina durante o ensaio de ângulo de contato da rifampicina (VIÇOSA, 2010).

A Figura 11 apresenta desenho esquemático dos três métodos apresentados.



*M. Lazghab et al. / Powder Technology 157 (2005) 79–91*

Figura 11. Desenho esquemático dos métodos: (a) Método de Stevens, (b) Método de Washburn, (c) Medida do ângulo de contato.

#### 4.3.4. Métodos Associados

Puri *et al.* (2010) desenvolveu estudos comparando a molhabilidade de formas cristalinas e amorfas de drogas pouco solúveis em água (Celecoxib ou CLB) e tentou correlacionar com a superfície molecular. A molhabilidade e a energia livre de superfície foram determinadas pela técnica do ângulo de contato. A adsorção de vapor de água foi medida pela calorimetria de adsorção. Estudos de superfície foram realizados por raios-X, espectroscopia de fotoelétrons (XPS) e avaliação cristalográfica. Os resultados demonstraram que as duas formas, cristalina e amorfa, apresentam comportamentos distintos em meio de dissolução *in vitro*.

A superfície cristalina exibiu energia dispersiva de superfície enquanto o amorfo apresentou energia dispersiva ligeiramente reduzida. Medições calorimétricas revelaram

que a forma amorfa possui alto calor de absorção sugerindo interações entre ligação de hidrogênio e as moléculas de água. Por outro lado, a forma cristalina apresentou-se inerte ao vapor de água de adsorção. O trabalho conclui que as formas cristalinas e amorfas exibem superfícies diferentes que podem ter implicações sobre os eventos mediados por superfícies (Figuras 12 a 15).

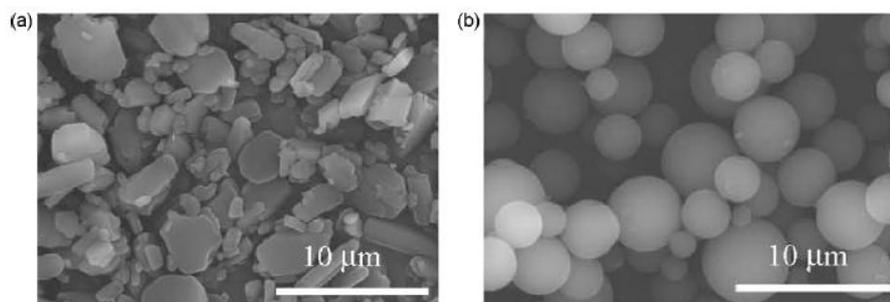


Figura 12. Imagens de amostras de CLB em Microscopia Eletrônica de Varredura (a) Forma cristalina e (b) amostras amorfas.

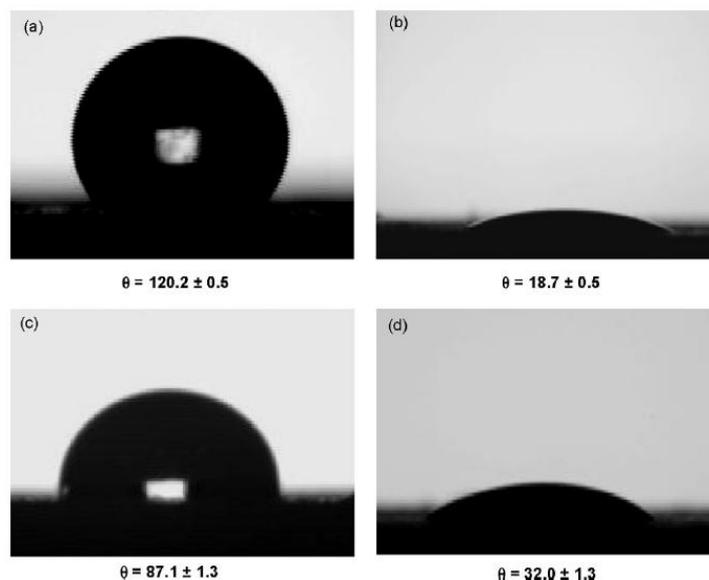


Figura 13. Ângulo de contato ( $\theta$ ) feito por gotículas de água e diiodometano, respectivamente em (a e b) CLB superfície cristalina e (c e d) amorfo.

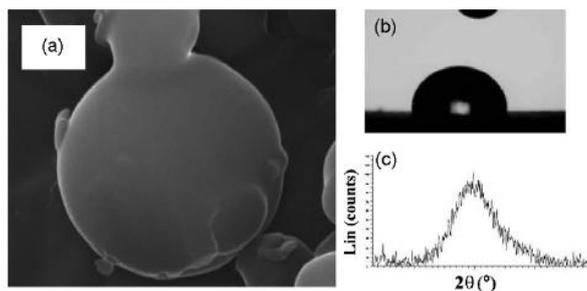


Figura 14. Dados de CLB amorfa preparadas (a) Imagem MEV, (b) ângulo de contato da água e (c) o padrão de XRPD de CLB amorfa obtida por spray dried.

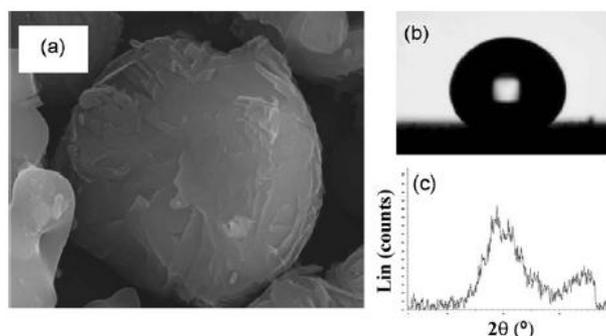


Figura 15. Dados de CLB amorfa armazenada a 25°C por 6h (a) Imagem MEV, (b) ângulo de contato da água e (c) o padrão de XRPD CLB amorfa obtida por spray dried.

Prestidge (2000) estudou a molhabilidade do sulfato de morfina utilizando a técnica de Washburn. O trabalho destaca o estudo da química de superfície através das técnicas de espectroscopia de raios-X fotoelétrons (XPS), a microscopia eletrônica de varredura (MEV) e difração de raios X de pó demonstrando que no caso do sulfato de morfina a face do cristal deve ser considerada para um bom desempenho e controle da molhabilidade deste pó e que neste caso, a técnica de Washburn não foram adequadas.

#### 4.4. Análise dos dados bibliográficos

Pesquisas realizadas em banco de busca científica demonstraram que existem poucos trabalhos sob a temática molhabilidade aplicada a fármacos. No banco de busca do *Science Direct* ao procurar a palavra chave “wettability” (molhabilidade) é possível

encontrar 27.163 artigos (Ano base: dezembro/2011), porém associando-se a palavra “wettability” com “powders” (pós), em revistas com enfoque farmacêutico o número reduz para 411 artigos no período de 2001 a 2011, e destes somente 6 artigos foram selecionados qualitativamente com o tema em estudo neste trabalho.

A Tabela 3 apresenta os principais fármacos encontrados na literatura e as técnicas avaliadas para estudo de suas molhabilidades.

Tabela 3. Fármacos encontrados na literatura no período estudado e as principais técnicas utilizadas para estudo de superfície e molhabilidade.

| Nome do fármaco                             | Técnica utilizada                       | Referência                        |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| Adamantano*<br>(Adamantane)                 | Ângulo de Contato e Método de Stevens   | DAHLBERG <i>et al.</i> , 2010     |
|                                             | (XPS) X-ray photoelectron spectroscopy  |                                   |
|                                             | MEV microscopia eletrônica de Varredura |                                   |
| Adamantano metanol*<br>(Adamantanemethanol) | Ângulo de Contato e Método de Stevens   | DAHLBERG <i>et al.</i> , 2010     |
|                                             | (XPS) X-ray photoelectron spectroscopy  |                                   |
|                                             | MEV microscopia eletrônica de Varredura |                                   |
| Antipirina*<br>(Antipyrine)                 | Ângulo de Contato e Método de Stevens   | DAHLBERG <i>et al.</i> , 2010     |
|                                             | (XPS) X-ray photoelectron spectroscopy  |                                   |
|                                             | MEV microscopia eletrônica de Varredura |                                   |
| Carvedilol*<br>(Carvedilol)                 | Ângulo de Contato Modificado Washburn   | PLANINSEK <i>et al.</i> , 2011    |
| Celecoxibe*<br>(Celecoxib)                  | Ângulo de Contato                       | PURI <i>et al.</i> , 2010         |
|                                             | (XPS) X-ray photoelectron spectroscopy  |                                   |
| Flutamida*<br>(Flutamide)                   | Ângulo de Contato e Método de Stevens   | DAHLBERG <i>et al.</i> , 2010     |
|                                             | (XPS) X-ray photoelectron spectroscopy  |                                   |
|                                             | MEV microscopia eletrônica de Varredura |                                   |
| Gemfibrozil*<br>(Gemfibrozil)               | Ângulo de contato                       | AMBRUS <i>et al.</i> 2012         |
|                                             | MEV microscopia eletrônica de Varredura |                                   |
|                                             | Difração de raios-X                     |                                   |
| Hesperetina*<br>(Hesperetin)                | Ângulo de Contato e Método de Stevens   | DAHLBERG <i>et al.</i> , 2010     |
|                                             | (XPS) X-ray photoelectron spectroscopy  |                                   |
|                                             | MEV microscopia eletrônica de Varredura |                                   |
| Morfina*<br>(Morfine)                       | Ângulo de contato e Washburn            | PRESTIDGE <i>et al.</i> , 2000    |
|                                             | Técnica de vídeo magnificação           |                                   |
| Proquazona*<br>(Proquazone)                 | Ângulo de Contato Modificado Washburn   | VON ORELLI;<br>LEUENBERGER, 2004. |

|                              |                              |              |
|------------------------------|------------------------------|--------------|
| Rifampicina*<br>(Rifampicin) | Ângulo de Contato            | VIÇOSA, 2010 |
|                              | Steves e Modificado Washburn | DIAS, 2009   |

\* Traduzido de acordo com a Resolução ANVISA - RDC nº 276, de 21 de outubro de 2002.

Pode-se observar que a técnica mais citada é a de ângulo de contato direto e que trabalhos mais recentes vêm utilizando técnicas associadas às medições de molhabilidade, pois sabe-se que outros fatores ligados ao estado sólido dos materiais e principalmente à sua superfície podem interferir no seu perfil de molhabilidade.

## 5. CONCLUSÕES

Com base na revisão bibliográfica realizada observa-se um número limitado de metodologias para avaliação da molhabilidade de pós farmacêuticos. Com relação às metodologias descritas neste trabalho pode-se concluir que o método de Stevens serve para uma avaliação grosseira da hidrofiliabilidade do pó avaliado. Trata-se de um método não instrumental e limitado por depender da avaliação visual do analista e habilidade manual do mesmo no momento da peneiragem da amostra.

O método de Washburn é instrumental e bastante interessante para a grande maioria dos fármacos, porém os de baixa solubilidade em água não são passíveis de análise já que possuem um ângulo de contato maior que  $90^\circ$  não sendo possível a molhagem dos pós no recipiente de amostra e uma vez não havendo ascensão capilar não é possível executar a leitura de ganho de massa pelo equipamento, além disso, pode-se verificar que existe a correlação entre o tipo de morfologia de superfície do pó e sua molhabilidade.

O método mais adequado para avaliação da molhabilidade de fármacos pouco solúveis em água é a medida direta do ângulo de contato num leito de pó, pois além de ser um método instrumental depende somente do contato dos dois meios (superfície sólida e meio dispersante). Esta técnica foi identificada na maioria dos artigos analisados. Pós com energia eletrostática muito alta podem chegar a repelir a gota formada não sendo possível a análise em função de distorção da gotícula formada, e esta característica deve ser, portanto, levada em consideração.

Outras técnicas vêm sendo utilizadas como métodos associados para auxiliar na avaliação dos resultados obtidos para estudo de superfície, tais como, espectroscopia de raios-X fotoelétrons (XPS), a microscopia eletrônica de varredura (MEV) e difração de raios-X. Esta associação de técnicas mostra-se ser a tendência no âmbito da pesquisa neste tema.

O tema molhabilidade de pós não é muito difundido no Brasil e poucos são os trabalhos científicos publicados voltados para a área farmacêutica, além disso, são

poucos os laboratórios nacionais que possuem disponibilidade dos equipamentos específicos para tal análise. Tal fato é de se preocupar já que hoje o maior desafio para os profissionais da área de desenvolvimento farmacêutico é formular utilizando fármacos de baixa solubilidade em água que muito comumente vão apresentar problemas de dissolução. O fato é que muito se preocupa com a dissolução do fármaco ou de seu produto formulado, sem o adequado conhecimento da etapa anterior à dissolução que é o momento em que o sólido entra em contato com o meio de dissolução (interação sólido-líquido).

Este trabalho visa reforçar a importância do tema molhabilidade e mostrar que tal estudo pode ser realizado na fase de pesquisa e desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Tal estudo exigirá dos profissionais farmacêuticos um pouco mais de dedicação aos estudos e conhecimentos de físico-química para o bom entendimento dos fenômenos que ocorrem na superfície de um sólido quando em contato com o líquido, momento este muito comum no nosso dia-dia e de nossas famílias representado pelo simples ato da administração oral de algum medicamento com água.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDOU, H. M. **Dissolution. In: Remington: the science and practice of pharmacy.** 19. ed. Easton: Mack Publishing Company, 1995. v.1, p. 593-604.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. Resolução RE n. 482, de 19 de março de 2002. “Determina a publicação do Guia para Estudos de Correlação *In Vitro* – *In Vivo* (CIVIV)”. Disponível em <http://e-legis.bvs.br/public/search.php>. Acesso em 15 nov. 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. Resolução RDC n. 276, de 21 de outubro de 2002. Regras para a nomenclatura de denominações comuns brasileiras - DCB de fármacos ou medicamentos. Republicada no D.O.U de 12/11/2002. Disponível em <http://e-legis.bvs.br>. Acesso em 06 dez. 2011.

AGRAWAL, S.; ASHOKRAJ, Y.; BHARATAM, P. V; PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Solid-state characterization of rifampicin samples and its biopharmaceutic relevance. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.22, 2-3,p.127-144, 2004

AHADIAN, S.; MOHSENI, M.; MORADIAN, S. Ranking proposed models for attaining surface free energy of powders using contact angle measurements, **International Journal of Adhesion & Adhesives** v.29, p. 458–469, 2009.

ALDERBORN, G. Comprimidos e compressão. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.402-443.

ALHANATI, Lucien Silvano. **E-book Alfa Virtual School – Física: Tensão Superficial.** Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: <[http://alfaconnection.net/pag\\_avsf/fqm0101.htm](http://alfaconnection.net/pag_avsf/fqm0101.htm)>. Acesso em: 15 out.2011.

AMBRUS, R.; NAGHIPOUR AMIRZADI, N.; AIGNER, Z.; SZABÓ- RÉVÉSZ, P. Formulation of poorly water-soluble Gemfibrozil applying power ultrasound. **Ultrasonics Sonochemistry**, v, 19, p. 286–291, 2012.

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**, vol. 12, nº 3, 1995.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. **Farmacotécnica – Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.** 6.ed. São Paulo:Premier, 2000. 568p.

ASHFORD, M. Avaliação de Propriedades biofarmacêutica. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005a. Cap. 18, p. 264-284.

ASHFORD, M. **Biodisponibilidade: fatores físico-químicos e relacionados a forma farmacêuticas.** 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2005b. cap.17, p. 245-263.

BOAVENTURA, E. M. **Metodologia da Pesquisa: monografia, dissertação e tese.** São Paulo: Atlas, 2004. 160 p.

BROOME, M. E. **Integrative literature reviews in the development of concepts**. In: ROGERS, B. L.; KNALF, K.A. Concept development in nursing: foundations, techniques and applications. Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. Cap.12, p. 193-215.

BUCKTON, G. Interfacial phenomena in drug delivery and targeting. Harwood Academic Publishers, 1995. In THESE GOALARD, CAROL. Etude physico-chimique du procédé de dispersion des poudres libres et agglomérées en milieu liquide (INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE) N° d'ordre: 2305, dez, 2005.

CARMAN, P.C. Flow of gases through porous media. London: Butterworths Scientific Publications, 1956. In THESE GOALARD, CAROL. Etude physico-chimique du procédé de dispersion des poudres libres et agglomérées en milieu liquide (INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE TOULOUSE) N° d'ordre: 2305, dez, 2005.

CHULIA, D.; DELEUIL, M. POURCELOT, Y. **Powder technology and pharmaceuticals process (9)**. Handbook of powder technology. Amsterdam (Pays-Bas): Elsevier, 1991, 557p.

COOK, J.; ADDICKS, W.; WU, Y. Application of the biopharmaceutical classification system in clinical drug development: an industrial view. **AAPS Journal**, v.10, n.2, p.306-310, 2008.

DAHLBERG, C.; MILLQVIST-FUREBY, A.; SCHULEIT, M.; FURÓ, I. Polymer–drug interactions and wetting of solid dispersions, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 39, p. 125–133, 2010.

DHIRENDRA, K.; LEWIS, S.; UDUPA, N.; ATIN, K. Solid dispersions: a review. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.22, n.2, p.234-246, 2009.

DIONÍSIO, M.; SOTOMAYOR, J. A Surface Chemistry Experiment Using an Inexpensive Contact Angle Goniometer. **Journal of Chemical Education**, v.77, n.1, p.59-62, 2000.

DOKOUMETZIDIS, A.; MACHERAS, P. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the Biopharmaceutical Classification System. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 321, p. 1-11, 2006.

FERRAZ, H.G. Fatores determinantes da dissolução de formas farmacêuticas sólidas. Parte I: formulação e tecnologia de fabricação. **Infarma**, Brasília, v. 3, p. 17-19, 1994.

FLORENCE, A.T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em Farmácia**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003.

GALET, L.; PATRY, S.; DODDS, J. Determination of the wettability of powders by the Washburn capillary rise method with bed preparation by a centrifugal packing technique. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 346, p. 470–475, 2010

GESSER, H.D. A Demonstration of Surface Tension and Contact Angle. **Journal of Chemical Education**, v.77, n.1, p.58-59, 2000.

GIBALDI, M. **Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics**. 4ª. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. 406p

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4 ed. São Paulo: Atlas. 2003. 175 p.

GOALARD, C. Etude physico-chimique du procede de dispersion des poudres libres et agglomerees en milieu liquide. 2005. 217f. **These** (Doutorado em engenharia de processos) - L'institut national polytechnique de toulouse, França, 2005.

HEERTJES, P.M.; WITVOET, W.C. Some aspects of the wetting of powders. **Powder Technology**, v.3, p. 339-343, 1969.

HOLOVAC, M. A. **A balancing act in the United States drug industry**: pioneer and generic drugs, the Orange book, marketing protection and the US consumer. Rockville: Office of Generic Drugs, Center for Drug Evaluation and Research, US Food and Drug Administration, 2004. P. 1-7.

HORTER, D.; DRESSMAN, J.B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.46, p.75-87, 2001.

KARLIS, V.; MACHERAS, P.; PEER, A.; SHAH, V. bioavailability and bioequivalence: focus on physiological factors and variability. **Pharmaceutical Research**, v. 25,n. 8, p. 1956-1962, 2008.

KNIGHT, P.C. Structuring agglomerates products for improved performance. **Powder Technology**, v. 119, p. 14-25, 2001.

LAZGHAB, M.; SALEH, K.; PEZRON, I.; GUIGON, P.; KOMUNJER, L. Wettability assessment of finely divided solids. **Powder Technology**, v. 157, p. 79 – 91, 2005.

LENNERNAS, H.; ABRAHAMSSON, B. The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development: current status and future extension. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.57, n. 3, p. 273- 285, 2005.

LOBENBERG, R.; AMIDON, G.L. Modern bioavalialability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.50, n.1, p.3-12, 2000.

MARTINEZ, M.N.; AMIDON, G.L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. **Journal of Clinical Pharmacology**. v .42, p. 620-643, 2002.

MINAYO, M. C.S. **O desafio do conhecimento: metodologia de pesquisa social (qualitativa) em saúde**. São Paulo: Hucitec, 1998.

MOULES, C.A. **Surface effects including interfacial tension, wettability, contact angles and dispersibility**.In: Beckett S.T. (ed), *Physico-chemical Aspect of food processing*. Glasgow. USA: Chapman & Hall. 1995, 468 p.

PANCHAGNULA, R.; THOMAS, N.S. Biopharmaceutis and Pharmacokinetics in drug research. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 201, p. 131-150, 2000.

PARFITT, G.D. **Dispersions of Powders in Liquids**. London: Applied Science Publishers, 1981

PATEL, R.; MASNOON, N.M.; PATEL, M. Formulation strategies for improving drug solubility using solid dispersions. **Pharmaceutical Reviews**, v.7, n. 6, 2009.

PLANINSEK, ODON; KOVACIC, BORUT; VRECER, FRANC. Carvedilol dissolution improvement by preparation of solid dispersions with porous silica. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 406, p. 41–48, 2011.

PRISTA, L. N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 5 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. v.5, p. 111-113.

PRESTIDGE, C.A.; TSATOUHAS, G. Wettability studies of morphine sulfate powders. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 198, p. 201–212, 2000.

PURI, V.; DANTULURI, A. K.; KUMAR, M. KARAR, N.; BANSAL, A. K. Wettability and surface chemistry of crystalline and amorphous forms of a poorly water soluble drug. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. Vol. 40, pg 84–93, 2010.

RAW, A.S.; FURNESS, M.S.; GILL, D.S.; ADAMS, R. C.; HOLCOMBE, F. O.; YU, L. X. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n.3, p. 397-414, 2004.

ROSA, T.C.C. Dissolução intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometrias e sua relação com a dissolução do ativo em comprimidos. 2005. 81f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Rio de Janeiro, 2005.

SÁ, J.C. Efeito das variáveis laboratoriais protéticas na adesão da porcelana com ligas de níquel-cromo. 2006. 102 f. **Dissertação** (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2006.

SHAILESH, V.B.; ARPANA, R.P.; GUDITI, V.S.; VARSHA, B.P. A comparative study of approaches used to improve solubility of roxithromycin. **Powder Technology**, n.169, p.22–32, 2006.

SHARGEL, L.; YU, A.B.C.; PONG, S.W. **Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics**. 5ed. New York. Appleton & Lange Reviews, MacGraw-Hill, 2005. 892p.

SHINGAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.56, p.335-347, 2004.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M.; STORPIRTIS, S. Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n. 4, p. 515-527, 2007.

SCHUBERT, H. Instantization of powdered food products. **International Chemical Engineering**, v. 33(1), p. 28-44, 1993.

STEVENS, P.; GYPEN, L. Wettability of Powders. **Pharmaceutics Development**, Belgium, v. 51, p. 150-155, 1974.

STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P. G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v. 35, n.1, jan/jun, p. 1-16, 1999.

TADROS, T.F. Industrial application of dispersions. **Advances in Colloid and interface science**, v. 46, p. 1-47, 1993.

VIÇOSA, A.L. Preparo, caracterização e desempenho de sistemas poliméricos nanoestruturados com ação tuberculostática, 2010. 192 f. **Tese** (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Polímeros) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2010.

DIAS, S.T. Estudo de técnicas de recobrimento de cristais de rifampicina com excipientes hidrofílicos visando aumento da velocidade de dissolução. 2009, 127p. **Dissertação** (Mestrado em Processos Industriais) – Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo.

VON ORELLI, J.; LEUENBERGER, H. Search for technological reasons to develop a capsule or a tablet formulation with respect to wettability and dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 287, p. 135–145, 2004.

UNITED STATE. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. **Guidance for industry**: waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms base on a biopharmaceutics classification system. Rockville: FDA, 2000. p. 1-13.

UPPOOR, V.R.S. Regulatory perspectives on *in vitro* (dissolution) *in vivo* (bioavailability) correlations. **Journal of Controlled Release**, v.72, p.127-132, 2001.

ZHANG, D; FLORY, J.H.; PANMAI, S.; BATRA, U.; KAUFMAN, M.J. Wettability of pharmaceutical solids: its measurement and influence on wet granulation. **Colloids and Surfaces. A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 206, p. 547–554,2002.

WAGNER, J.G. History of pharmacokinetics. **Pharmacology and Therapeutics**, v.12, p. 537-562, 1981.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing, Oregon**, v.52, f.5, p. 546-553, 2005.

YANG, B.; CHANG, Q. Wettability studies of filter media using capillary rise test. **Separation and Purification Technology**, v.60, p. 335-340, 2008.

YU, L.X.; AMIDON,G.L.; POLLI, J.E.; ZHAO, H.; MEHTA, M.U.; CONNER, D.P.; SHAH, V.P.; LESKO, L.J.; CHEN,M. L.; LEE, V. H.L.; HUSSAIN, A. S. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v. 19, n.7, p. 921-925, 2002.