

# **ESTUDO DO PROCESSO DE ESFOLIAÇÃO VIA SOLUÇÃO PARA OBTENÇÃO DE NANOCOMPÓSITOS E DE SUA VIABILIDADE COMO EXCIPIENTES EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS**

**Ana Paula de Oliveira Rodrigues**

Dissertação em Ciência e Tecnologia de Polímeros, submetida ao Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências, em Ciências e Tecnologia de Polímeros, sob a orientação dos professores Maria Inês Bruno Tavares e Lucio Mendes Cabral.

Rio de Janeiro

2010

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Dissertação de Mestrado:**

Estudo do processo de esfoliação via solução para obtenção de nanocompósitos e de sua viabilidade como excipientes em formulações farmacêuticas.

**Autor:** Ana Paula de Oliveira Rodrigues

**Orientadores:** Maria Inês Bruno Tavares e Lucio Mendes Cabral

**Data da defesa:**

**Aprovada por:**

---

Professora Maria Inês Bruno Tavares, DSc  
Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano - IMA/UFRJ  
Orientadora/Presidente da Banca Examinadora

---

Professor Lucio Mendes Cabral, PhD  
Faculdade de Farmácia – FF/UFRJ  
Co-orientador

---

Professor Ailton de Souza Gomes, PhD  
Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano - IMA/UFRJ

---

Professor Emerson Oliveira da Silva, DSc  
Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano - IMA/UFRJ

---

Professor Eduardo Ricci Junior, DSc  
Faculdade de Farmácia – FF/UFRJ

Rodrigues, Ana Paula de Oliveira.

Estudo do processo de esfoliação via solução para a obtenção de nanocompósitos e sua viabilidade como excipientes em formulações farmacêuticas./ Ana Paula de Oliveira Rodrigues. - Rio de Janeiro, 2010.

xvi, 85 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Polímeros) – Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano – IMA, 2010.

Orientadores: Maria Inês Bruno Tavares e Lucio Mendes Cabral.

1. Organoargila . 2. Etilcelulose. 3. Nanocompósito. 4. Esfoliação. 5. Liberação de fármacos. I. Tavares, Maria Inês Bruno. (Orient.). Cabral, Lucio Mendes. (Orient.). II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano.

Esta Dissertação de Mestrado foi desenvolvida nos Laboratórios do Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano e Laboratório de Tecnologia Industrial Farmacêutica da Universidade Federal do Rio de Janeiro, com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

***"A mente que se abre a uma nova idéia  
jamais volta ao seu tamanho original."***

***(Albert Einstein)***

Resumo da Dissertação apresentada no Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Mestre em Ciências (MSc), em Ciência e Tecnologia de Polímeros.

**ESTUDO DO PROCESSO DE ESFOLIAÇÃO VIA SOLUÇÃO  
PARA A OBTENÇÃO DE NANOCOMPÓSITOS E DE SUA VIABILIDADE COMO  
EXCIPIENTES EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS**

Ana Paula de Oliveira Rodrigues

Orientadores: Maria Inês Bruno Tavares e Lucio Mendes Cabral

Foram produzidas reações, via solução, com dois polímeros distintos (PVP e EC): montmorilonita (organicamente modificada) onde foi estudada a influência do(a): tempo reacional (15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 18 h, 24 h) e proporção polímero:argila (2:1, 1:1, 1:2). Com o auxílio de técnicas como XRD e FTIR foi possível não somente elucidar a formação de nanocompósitos esfoliados como também o seu processo de obtenção. Após a devida seleção do nanocompósito, este foi avaliado como promotor de dissolução em formulações farmacêuticas de comprimidos. Os resultados favoráveis apontaram a viabilidade do nanocompósito como tal.

Rio de Janeiro

2010

Abstract of Thesis presented to Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano of Universidade Federal do Rio de Janeiro, as partial fulfillment of the requirement for the degree of Master in Science (MSc), Science and Technology of Polymers.

**STUDY OF EXFOLIATION PROCESS  
BY SOLUTION FOR OBTAINING NANOCOMPOSITES AND OF ITS VIABILITY AS  
EXCIPIENT IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS**

Ana Paula de Oliveira Rodrigues

Advisors: Maria Inês Bruno Tavares and Lucio Mendes Cabral

Reactions were produced by solution with two different polymers (PVP and EC): montmorillonite (organophilic) where we studied the influence of (a): reaction time (15 min, 30 min, 45min, 1h, 18 h, 24 h) and polymer proportion : clay (2:1, 1:1, 1:2). With the help of techniques such as XRD and FTIR, was possible not only to elucidate the formation of exfoliated nanocomposites as well as the production process. After an appropriate selection of the nanocomposite, it was assessed as a promoter of dissolution in pharmaceutical formulation of tablets. The favorable results indicated the viability of the nanocomposite as such.

Parte desta Dissertação de Mestrado foi apresentada nos seguintes congressos:

7<sup>th</sup> International Congress of Pharmaceutical Sciences (CIFARP 2009) promovido pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (USO) e pela Associação Brasileira de Ciências Farmacêuticas (ABCF) – Ribeirão Preto – SP– Brasil

Título do Trabalho: Study of exfoliation process to produce nanocomposites as pharmaceutical excipients. (Apresentação: Pôster), setembro/2009.

10<sup>o</sup> Congresso Brasileiro de Polímeros (9<sup>o</sup> CBPol) 2009 promovido pela Associação Brasileira de Polímeros (ABPol) – Foz do Iguaçu - PR – Brasil

Título do Trabalho: Estudo da obtenção e caracterização de nanocompósitos para aplicações farmacêuticas. ( Apresentação: Pôster), Outubro/2009.

11<sup>th</sup> International Conference on Advanced Materials promovido pela Sociedade Brasileira de Pesquisa em materiais (SBPmat) – Rio de Janeiro – RJ – Brasil

Título do Trabalho: Obtainment and Caracteization of nanocomposites for pharmaceutical applications. (Apresentação: Pôster), Setembro/2009.

II Simpósio Interno de Ensino, Pesquisa e Extensão da Faculdade de Farmácia da UFRJ promovido pela faculdade de farmácia (FF-UFRJ) –Rio de Janeiro - RJ– Brasil.

Título do trabalho: Estudo da Preparação e Caracterização de Nanocompósitos Delaminados e sua Viabilidade como Excipiente Farmacêutico. (Apresentação oral) Julho/2009

## Lista de Ilustrações

Figura 1. Classificação de nanopartículas segundo suas dimensões, onde $r$ =raio; $i$ =dimensão e $t$ =espessura	7
Figura 2- Estruturas idealizadas dos compósitos polímero-argila	9
Figura 3- Estrutura química da montmorilonita e sua demonstração tridimensional lamelar 2:1	11
Figura 4- Estruturas químicas dos modificadores orgânicos das organoargilas. Sendo que o radical R presente na estrutura BHTADMA indica o segmento <i>Tallow</i> (grupo hidrogenado com ramificações alquil)	14
Figura 5 -Representação esquemática da preparação de nanocompósitos via solução polimérica	16
Figura 6- Representação esquemática do processo de obtenção de nanocompósitos polímero-argila via fusão	16
Figura 7- Representação esquemática do processo de obtenção de nanocompósitos polímero-argila via polimerização in situ	17
Figura 8- Representação química da PVP	18
Figura 9- Representação estrutural da etilcelulose (EC)	20
Figura 10- Etapas de liberação dos fármacos em sistemas matriciais hidrofóbicos: a) penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial; b) difusão lenta pelas cânulas, do fármaco dissolvido até o exterior	21
Figura 11- Estrutura química da dapsona	32
Figura 12- Curva de calibração da dapsona em suco gástrico simulado	38
Figura 13- Curva de calibração da dapsona em suco entérico simulado.	38
Figura 14- Difractogramas para o sistema Viscogel B8:tolueno após pré-tratamento	41

Figura 15- Difractogramas para o sistema Viscogel S4:tolueno após pré-tratamento em diferentes amplitudes e tempos reacionais	43
Figura 16- Orientações que os íons alquilamônio podem apresentar nas lamelas	45
Figura 17- Difractogramas para o sistema organoargila Viscogel S7:tolueno após pré-tratamento tentativa de esfoliação em diferentes amplitudes e tempos reacionais	46
Figura 18- Difractogramas para o sistema organoargila Viscogel S4:tolueno em triplicata (100% 15 min)	48
Figura 19- Difractogramas para o sistema organoargila Viscogel S4:Acetona em triplicata (100% 15 min)	49
Figura 20- Difractogramas dos Nanocompósitos PVP-Viscogel s4	52
Figura 21- Difractogramas dos Nanocompósitos Etilcelulose-Viscogel s4	54
Figura 22. Espectros de FTIR referente ao complexo PVP: Nanocompósito, PVP, organoargila e mistura física	56
Figura 23. Espectros de FTIR referente ao complexo Etilcelulose: Nanocompósito, EC, organoargila e mistura física	56
Figura 24. Difractogramas da organoargila s4 com e sem refluxo	58
Figura 25. Difractogramas dos Nanocompósito Etilcelulose-Viscogel s4 com refluxo	58
Figura 26. Difractogramas do Nanocompósito PVP-Viscogel s4 com refluxo	59
Figura 27 – Modelo de difusão em zig-zag (tortuosidade) em um nanocompósito polímero-silicato lamelar esfoliado	64
Figura 28. Gráfico de avaliação de compressibilidade	65
Figura 29. Perfis de dissolução em suco gástrico para comprimidos de dapsona com nanocompósito de etilcelulose/organoargila	68
Figura 30. Ensaio de dissolução em suco entérico para comprimidos de dapsona juntamente com nanocompósito de etilcelulose/organoargila intercalados (COMP7 e COMP11); Viscogel B8 (VISC_B8); MF4	69

(mistura Física); Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC1); ETHYL1  
(etilcelulose)

Figura 31. Perfis de dissolução em suco entérico para comprimidos de  
dapsona com nanocompósito de etilcelulose/organoargila

71

## Lista de Tabelas

Tabela 1-Organoargilas e seus respectivos modificadores orgânicos	13
Tabela 2. Esquema de amostras obtidas após sonicação	26
Tabela 3 – Formulação de comprimidos proposta para o nanocompósito EC/S4 com dapsona	34
Tabela 4. Valores de espaçamento basal dos sistemas Viscogel B8/tolueno após pré-tratamento	41
Tabela 5- Valores de espaçamento basal calculados para os sistemas com Viscogel S4:tolueno após pré-tratamento	44
Tabela 6- Valores de espaçamento basal calculados para os sistemas com Viscogel S7/tolueno após pré-tratamento	47
Tabela 7- Valores de espaçamento basal calculados para Viscogel S4/tolueno triplicata	49
Tabela 8- Valores de espaçamento basal calculados para Viscogel S4/acetona triplicata	50
Tabela 9- Valores de espaçamento basal calculados para Nanocompósitos PVP-Viscogel s4	53
Tabela 10. Resultados do inchamento dinâmico dos comprimidos PVP/nanocompósito	61
Tabela 11. Resultados do intumescimento dinâmico dos comprimidos de Etilcelulose	62
Tabela 12. Resultados do intumescimento dinâmico dos comprimidos de dapsona/Etilcelulose	62
Tabela 13. Resultados de compressibilidade	65
Tabela 14- Peso médio dos comprimidos de etilcelulose/nanocompósito	66
Tabela 15- Dureza dos comprimidos com o nanocompósito etilcelulose/organoargila	66

Tabela 16- Friabilidade dos comprimidos com o nanocompósito  
etilcelulose/organoargila

67

## Sumário

<b>1-INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>4</b>
2.1- <i>ESTUDO DA PREPARAÇÃO DE NANOSSISTEMAS TERAPÊUTICOS</i>	4
2.2. <i>NANOCOMPÓSITOS POLIMÉRICOS</i>	7
2.3. <i>SÍNTESE DE NANOCOMPÓSITOS POLÍMERO/ARGILA</i>	15
<b>2.3.1. Nanocompósitos via solução</b>	15
<b>2.3.2. Nanocompósitos via fusão</b>	16
<b>2.3.3. Polimerização <i>in situ</i></b>	17
2.4. <i>POLIVINILPIRROLIDONA (PVP)</i>	18
2.5. <i>ETILCELULOSE (EC)</i>	20
<b>3 – OBJETIVOS</b>	<b>23</b>
3.1. <i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	<b>23</b>
<b>4- MATERIAS E MÉTODOS</b>	<b>24</b>
4.1- <i>MATERIAIS</i>	24
<b>4.1.1- Equipamentos</b>	<b>24</b>
<b>4.1.2- Reagentes e insumos</b>	<b>24</b>
4.2- MÉTODOS	25
<b>4.2.1- Tentativa de esfoliação (Pré-Tratamento)</b>	<b>25</b>
<b>4.2.2- Determinação do solvente</b>	<b>26</b>
<b>4.2.3- Obtenção dos nanocompósitos</b>	27
<b>4.2.4- Tentativas extremas de esfoliação</b>	28
<b>4.2.5- Caracterização dos nanocompósitos</b>	29
4.2.5.1 – DRX	29
4.2.5.2 – IV	30

<b>4.2.6 – Emprego como excipiente Farmacêutico</b>	<b>31</b>
4.2.6.1- Nanocompósito Etilcelulose:Organoargila	31
4.2.6.1.1- Peso médio	35
4.2.6.1.2- Dureza	35
4.2.6.1.3- Friabilidade	35
4.2.6.1.4- Desintegração	36
4.2.6.1.5- Dissolução	36
4.6.1.5.1-Preparo da curva calibração para dapsona	37
4.2.6.2- Nanocompósito PVP/organoargila	39
4.2.6.2.1-Compressibilidade	39
4.2.6.2.2- Índice de Intumescimento	39
<b>5- RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>40</b>
5.1- <i>TENTATIVA DE ESFOLIAÇÃO (PRÉ-TRATAMENTO)</i>	40
<b>5.1.1-Viscogel B8</b>	40
<b>5.1.2-Viscogel S4</b>	42
<b>5.1.3-Viscogel S7</b>	46
5.2 - <i>DETERMINAÇÕES DO SOLVENTE</i>	48
5.3- <i>OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS NANOCOMPÓSITOS</i>	51
<b>5.3.1-DRX</b>	51
<b>5.3.2- FTIR</b>	55
5.4- <i>TENTATIVAS EXTREMAS DE ESFOLIAÇÃO</i>	57
5.5- <i>EMPREGO COMO EXCIPIENTE FARMACÊUTICO</i>	60
<b>5.5.1- Índice de intumescimento</b>	60
<b>5.5.2- Nanocompósito PVP/organoargila</b>	64
5.5.2.1- Compressibilidade	64
<b>5.5.3-Nanocompósito Etilcelulose/Organoargila</b>	65
5.5.3.1- Peso médio	65
5.5.3.2- Dureza	66
5.5.3.3- Friabilidade	67
5.5.3.4- Desintegração	67
5.5.3.5- Dissolução	67

<b>6- CONCLUSÕES</b>	<b>72</b>
<b>7- SUGESTÕES</b>	<b>73</b>
<b>8- REFERÊNCIAS</b>	<b>74</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A procura por novos materiais que sejam capazes de otimizar a atividade farmacológica de diferentes moléculas é uma constante na área de desenvolvimento farmacotécnico, principalmente em sistemas que atendam aos preceitos do escalonamento industrial. As argilas bentonitas, os silicatos naturais, são substâncias promissoras devido às suas estruturas lamelares e propriedades de troca iônica [1].

A utilização da bentonita em ciências farmacêuticas é um fato [1]. A chamada intercalação baseia-se na troca de cátions interlamelares com substâncias carregadas positivamente, por exemplo, fármacos, sendo, portanto, de interesse farmacêutico [2]. Nem sempre a intercalação é conseguida, o composto, nesse caso, é produto de uma simples adsorção superficial [3]. De qualquer forma, a interação entre fármaco e argila pode levar a sua estabilização, além da possibilidade de modulação da liberação e melhoramento da dissolução deste [1-4].

No âmbito de formulações, as propriedades de intumescimento em água e sua tixotropia são úteis para o preparo de suspensões farmacêuticas [4]. A bentonita também pode ser utilizada como excipiente funcional para comprimidos [5] devido às suas propriedades de intumescimento, sendo utilizada como agente aglutinante e desintegrante [4,5].

Os nanocompósitos poliméricos são sistemas empregados como uma alternativa para obtenção de novos excipientes, os quais se encontram em uma escala nanométrica ( $10^{-9}$  m). Valores estes, considerados elevados quando comparados a moléculas simples, porém pequenos em relação ao comprimento de onda da luz visível [6]. O uso de nanomateriais poliméricos como sistema de liberação é fato [6]. Entretanto, além de criá-lo, é necessário liberar o fármaco, para que o mesmo exerça seu efeito biológico, sendo capaz de ser conduzido pelos líquidos corporais, atravessar as barreiras, principalmente as membranas celulares, evitar distribuição para áreas indesejáveis, resistir ao ataque metabólico, penetrar em concentração adequada nos locais de ação e interagir de modo específico, provocando uma alteração celular desejável [6-8].

Além dos nanocompósitos existem outras nanotecnologias comumente empregadas na liberação de fármacos: Nanopartículas, Lipossomas, Nanocristais, Hidrogéis, Nanotubos, dentre outros. O grande diferencial destes materiais é a potencialização de propriedades físicas e químicas dos produtos obtidos a partir dos mesmos. Enquanto alguns materiais naturais de estruturas nanométricas são empregados comercialmente há muitos anos, os nanomateriais manufaturados foram recentemente reconhecidos como uma nova classe, sendo que alguns tipos têm demonstrado particularidades interessantes e propriedades promissoras, em especial na área farmacêutica [9].

Atualmente estas tecnologias são desenvolvidas para emprego dos polímeros nos mais diversos campos de aplicação. Extração de petróleo, materiais de embalagem para as mais diversas indústrias, adesivos, materiais de revestimento, pneumáticos, mangueiras, isolantes, tintas, papel, tecidos, são apenas uma amostra da vasta gama de utilização dos polímeros [1].

Destaca-se o âmbito farmacêutico como uma área de interesse para as aplicações poliméricas. Dentro da indústria farmacêutica, há diferentes evidências, como na utilização em embalagens, sistemas de construção nas áreas mais importantes do processo produtivo, entre outras. Usos mais específicos, no entanto, visam seu emprego como excipientes em formulações farmacêuticas. No caso de comprimidos, como diluentes, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes; em emulsões, como emulsificantes secundários e agentes espessantes; revestimento de formas farmacêuticas [2,10].

Os polímeros também são de grande interesse no campo de sistemas nanoparticulados, os quais estão sendo estudados há algum tempo, com consideráveis investimentos em pesquisas acadêmicas e industriais [2].

Os nanocompósitos são materiais modificados, da mesma forma do que os compósitos, no entanto, diferentemente dos compósitos, os nanocompósitos contêm pelo menos um dos componentes do reforço ou carga de dimensões nanométricas [3]. Tal como acontece nos compósitos tradicionais, um dos componentes serve de matriz, na qual as partículas do segundo material se encontram dispersas. Os

componentes de um nanocompósito podem ser de natureza inorgânica/inorgânica, inorgânica/orgânica ou, ainda, orgânica/orgânica [4].

Os polímeros estão entre os materiais mais estudados e aplicados em sistemas de liberação controlada de fármacos. Isso se deve à sua biocompatibilidade, baixa toxicidade e ampla possibilidade de modificações para a adequação ao objetivo desejado. Entre eles, tomam destaque tanto os polímeros sintéticos quanto os naturais, cada qual com suas vantagens e limitações [5].

Os nanocompósitos poliméricos demonstram incremento em uma série de propriedades. Estas incluem: incremento nas propriedades mecânicas e/ou de barreira; elevação da temperatura de transição térmica; redução da inflamabilidade; aumento de transparência [5,6]. Os nanocompósitos poliméricos têm atraído uma grande e crescente atração nos campos acadêmico e industrial justamente em virtude desta grande possibilidade de alteração de propriedades [7].

Dentre as nanocargas, destacam-se os silicatos lamelares, os quais apresentam inúmeras aplicações e ampla diversidade de uso, o que se deve à facilidade com que esses materiais são empregados [8]. Os Nanocompósitos constituem um exemplo característico de nanotecnologia e vem sendo constantemente avaliados como materiais para fins farmacêuticos [9-11].

## 2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 - ESTUDO DA PREPARAÇÃO DE NANOSSISTEMAS TERAPÊUTICOS

A tecnologia associada à modificação da liberação de fármacos, ou outras substâncias bioativas, a partir de preparações farmacêuticas sofreu um incremento notório nas últimas décadas na tentativa de maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas de liberação controlada [12]. Ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação na área da indústria farmacêutica. Entre estes sistemas estão incluídos os lipossomas, as bombas osmóticas, os revestimentos entéricos, os sistemas transdérmicos, os pró-fármacos, os sistemas matriciais poliméricos, entre outros [13,15].

De maneira particular, a utilização de sistemas matriciais constituídos por diversos tipos de polímeros é uma opção interessante, sendo uma das estratégias mais empregadas no desenvolvimento de uma formulação oral de liberação modificada devido às vantagens inerentes a estes sistemas: versatilidade, eficácia, baixo custo e produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais [12-14].

Além disso, a utilização de sistemas matriciais poliméricos permite a incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármacos. Do ponto de vista tecnológico, um sistema matricial pode ser definido como sistema que controla a liberação da substância ativa, molecularmente dispersa ou dissolvida num suporte resistente à desintegração (polímero ou agente formador da matriz) [12,16].

A classificação dos sistemas matriciais [16] leva em consideração diversos critérios, especificamente a estrutura da matriz, a cinética de liberação, os mecanismos para controlar a liberação (erosão, difusão, intumescimento), a natureza química e as propriedades dos materiais utilizados. A erosão, a difusão e o intumescimento das matrizes são os vários mecanismos pelos quais os sistemas matriciais podem controlar a liberação das substâncias ativas. A predominância de um destes mecanismos depende invariavelmente das propriedades do polímero empregado no sistema. De um modo geral, quando as estruturas matriciais entram em contacto

com o meio de dissolução (ou fluído biológico) podem manter a sua estrutura mais ou menos constante ao longo de todo o processo de dissolução ou podem sofrer um fenómeno de intumescimento e, posteriormente, de erosão [5-6-18].

Alguns sistemas nanométricos destinam-se a liberar o princípio ativo no organismo, de forma que seja absorvido com rapidez e completamente, enquanto outros produtos devem liberar o princípio ativo lentamente para que a ação do fármaco seja prolongada, sendo assim definidos como liberação controlada e prolongada, respectivamente. Embora esses termos sejam utilizados com frequência um pelo outro, o significado de liberação prolongada e liberação controlada são diferentes. Liberação prolongada significa a liberação de um princípio ativo a partir de uma forma farmacêutica ou de um sistema de liberação durante um período prolongado. Liberação controlada significa um sistema no qual a velocidade da liberação do fármaco é controlada com maior precisão em comparação com o produto de liberação prolongada [7-17-18].

Os sistemas nanométricos podem ser administrados pelas vias parenterais (intravenosa, subcutânea e intramuscular), ocular, pulmonar, tópica e oral. O reduzido tamanho possibilita administração parenteral e seu direcionamento ao órgão ou sítio desejado, sem obstrução vascular, pois o calibre médio dos capilares é de 6  $\mu\text{m}$  [18].

O termo “sistema de liberação de fármacos” refere-se à tecnologia utilizada para levar o medicamento a um local determinado do organismo, onde o princípio ativo deve ser liberado e absorvido. Em sistemas cuja liberação de fármacos é prolongada, a administração do medicamento torna-se menos freqüente que as formas convencionais. Sendo assim, é considerado como vantagem para garantir a cooperação do paciente [17-18].

O desenvolvimento de uma forma farmacêutica com liberação diferenciada do princípio ativo deve basear-se nas características intrínsecas a cada fármaco, além de associá-las as dos polímeros empregados nos sistemas nanométricos, considerando as peculiaridades físicas, químicas e biológicas [2,3].

As principais características que um fármaco deve ter para se enquadrar em uma formulação de liberação diferenciada são:

- Possuir absorção uniforme no trato gastrointestinal. Os fármacos que não possuem absorção regular não são indicados, porque sua liberação e, portanto sua biodisponibilidade flutua, tornando difícil o controle da formulação.
- Devem ser administrados em doses relativamente pequenas. Os fármacos que têm doses únicas grandes não se adaptam à preparação de produtos de ação prolongada, porque a dose unitária necessária para manter o nível terapêutico no sangue teria que ser muito grande.
- Ter boa margem de segurança. Um fármaco é considerado seguro quando o intervalo terapêutico é distante da faixa tóxica.
- Serem utilizados em tratamentos crônicos ao invés de agudos. Os medicamentos para as condições agudas exigem maior controle clínico [18-20].

Os mecanismos mais comuns empregados nos produtos farmacêuticos com velocidade controlada são: ação solvente dos líquidos biológicos sobre os nanomateriais revestidos; sistemas osmóticos controlados pela difusão dos líquidos biológicos através de um polímero ou sistemas passíveis de erosão controlados pela destruição da matriz ou membrana polimérica. Esse mecanismo é usado em formulações cuja via de administração seja, principalmente, oral [13,19].

Os fármacos com baixa solubilidade e alta permeabilidade (classe II) segundo a Classificação Biofarmacêutica [21] representam mais de 40% das substâncias listadas na farmacopéia americana e são o principal alvo de estudos em tecnologia farmacêutica justamente por apresentarem a dissolução como restrição maior à sua absorção. Como alternativas para se formular estes fármacos, podem ser feitas alterações na formulação do medicamento, desde a modificação dos excipientes empregados (sendo, por vezes, necessária até mesmo a troca da forma farmacêutica), até modificações moleculares (como síntese de sais ou ésteres solúveis em água) [22]. O recurso mais evidente, e barato, para contornar este problema faz parte do primeiro caso, onde, através do uso da nanotecnologia, por

exemplo, pode se avaliar o uso de excipientes a base de nanocompósitos polímero - “silicato lamelar” (referência às argilas naturais e também aos silicatos lamelares sintetizados) como forma de se promover à dissolução de ativos de classe II, à similaridade dos promotores de dissolução tradicionais [12,21-23,25,26].

Dentre as diferentes fontes de nanomateriais de origem natural, destacam-se as argilas minerais, as quais apresentam inumeráveis aplicações e ampla diversidade de uso, o que se deve à facilidade com que estes materiais são modificados [27].

## 2.2 - NANOCOMPÓSITOS POLIMÉRICOS

Nanocompósitos poliméricos constituem uma nova classe de materiais compósitos que envolvem a dispersão de componentes em nano-escala em uma matriz polimérica [4,5,28]. As nanopartículas de reforço devem ao menos apresentar uma de suas dimensões da ordem de grandeza do nanômetro. Ou seja, tipicamente elas medem entre 1 e 100 nm [29-30]. Quanto à natureza, as partículas podem ser de escala zero-dimensional (nanopartícula), unidimensional (nanofibra) e bidimensional (nanolamelas), em função da quantidade de dimensões em escala nanométrica contidas na mesma [4,5,31]. A Figura 1 representa as referidas classes e suas diferenças dimensionais, sendo que cada geometria agrega aos materiais propriedades distintas [32-33].

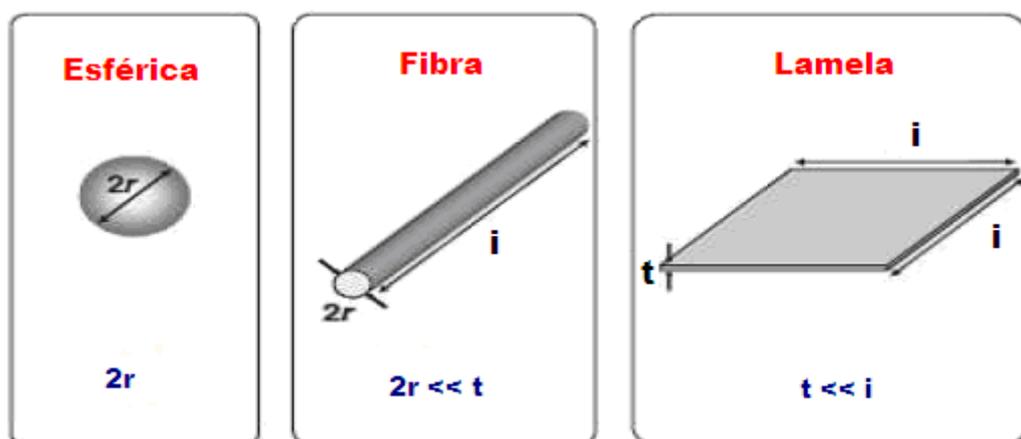


Figura 1. Classificação de nanopartículas segundo suas dimensões, onde  $r$ =raio;  $i$ =dimensão e  $t$ =espessura [32]

A forma geométrica das partículas consiste em outro ponto fundamental ao entendimento no que se refere às propriedades assumidas por materiais nanoestruturados, sendo que estas podem ser classificadas em três categorias e seus respectivos exemplos [32]: Esféricas (sílicas, metais e outras), fibrosas (nanofibras e nanotubos) ou lamelares (grafite, argilas silicato lamelares e outros materiais) [32-34].

Podem-se distinguir três tipos de nanocompósitos, dependendo de que formato as partículas estão dispersas no mesmo. Materiais que não apresentam dimensões, apenas o raio em escala nanométrica podem ser exemplificados com as nanopartículas esféricas de sílica obtidas pelo método sol-gel *in situ*, ou pela polimerização promovida diretamente da superfície delas, entre outros [33]. Quando uma medida está na ordem de nanômetros formando materiais de formas alongadas, os nanotubos de carbono servem como exemplo. O terceiro tipo de nanocompósitos é caracterizado por apresentar pelo menos duas dimensões na escala de nanômetro, por exemplo, os que possuem como constituintes os silicatos lamelares, mas comumente conhecidas como as argilas minerais [32]. Nanocompósitos poliméricos são normalmente baseados em matrizes poliméricas reforçadas com nanopartículas tais como sílicas [35], esferolitas [36], zeólitas[37], entre outros. Nanocompósitos que apresentam uma fase ultrafina, tipicamente na faixa de 1-100 nm, apresentam melhorias em suas propriedades quando comparados com micro e macro-compósitos [38].

Estes materiais polímero-argila foram divididos em três tipos gerais, segundo sua morfologia (Figura 2), ou até mesmo de acordo com a disposição do silicato na matriz polimérica [5-28-39]:

- a) Microcompósitos convencionais: onde a argila age como um enchimento convencional;
- b) Nanocompósitos intercalados: constituindo de uma inserção regular de polímero entre as camadas de argila e;
- c) Nanocompósitos esfoliados: onde camadas de 1 nm de espessura são dispersas nas matrizes do polímero sem ordenação definida formando uma estrutura monolítica em nanoescala.

São os nanocompósitos esfoliados que conferem o maior interesse, pois estes fazem com que aumentem as interações entre o polímero e argila, de forma a esta estrutura apresentar maior área superficial de contato, aumentando a diversidade de propriedades com eles obtidas [39-40].

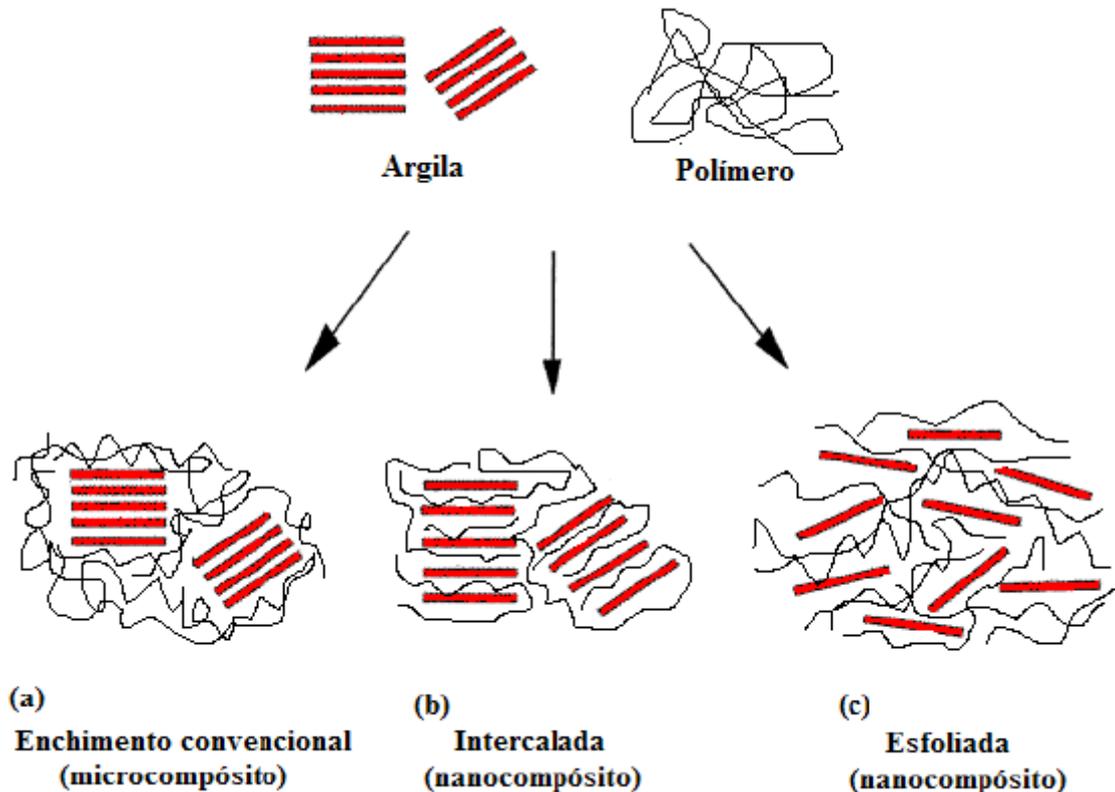


Figura 2. Estruturas idealizadas dos compósitos polímero-argila [40]

Nas últimas décadas, com o desenvolvimento da nanotecnologia, tem se notado um interesse crescente no campo dos nanocompósitos poliméricos, especialmente para os polímeros com argilas minerais, devido à suas propriedades especiais. Além de possibilitarem a obtenção das propriedades equivalentes à dos compósitos tradicionais, exibem adicionalmente propriedades ópticas, elétricas e magnéticas muitas vezes únicas [39,41-43]. Podem originar polímeros com maior dureza, viscosidade [44], melhor tenacidade, maior resistência ao fogo e a ignição [45], peso reduzido, melhorias nas propriedades mecânicas [46], boa transparência, maior estabilidade térmica, grande decréscimo na permeabilidade a gases dentre outras propriedades [40].

Os nanocompósitos poliméricos apresentam propriedades mecânicas e térmicas superiores aos compósitos convencionais, mesmo com uma quantidade menor de reforço, devido à área de contato maior entre o polímero e a fase neste dispersa. Ademais, o elevado fator de forma de alguns reforços incorporados, também denominado razão de aspecto, propicia importantes propriedades de barreira na maioria dos casos [40]. A baixa permeabilidade, melhor resistência química e maior retardância de chama são atribuídas às melhores propriedades de barreira dos nanocompósitos. O caminho para obtenção de tal desempenho consiste na habilidade de dispersar, individualmente, estas partículas com elevado fator de forma em meio à matriz polimérica [47-49].

Sendo assim as características intrínsecas dos nanocompósitos os tornam capazes de serem utilizados para incorporar e liberar substâncias com atividade sobre sistemas biológicos, com baixo custo e limitado impacto ambiental, representando uma nova e promissora classe de excipientes farmacêuticos [46].

Nos últimos anos, nanocompósitos do tipo polímero/argilo-silicato lamelar, tem despertado grande interesse tanto na indústria quanto na área acadêmica [11,50-52,54]. Tal fato deve-se a significativa melhora nas propriedades destes materiais quando comparados com polímeros virgens. Os nanocompósitos polímero-argila de uma forma geral, combinam a estabilidade térmica e química dos materiais [53] cerâmicos com a processabilidade e a flexibilidade dos compostos poliméricos [11,33,35,54-56].

Mais especificamente, a referida melhora nas propriedades de nanocompósitos polímero-argila pode ser, até certo ponto atribuído, a duas características das argilas silicatos lamelares [11]. Primeiramente, a habilidade das partículas de silicato dispersarem em camadas individuais e, a segunda, mas não menos importante, consistindo na capacidade destes minerais de se ajustarem de forma íntima a superfície química de matrizes poliméricas diversas, sendo que tal possibilidade é potencializada por ajustes químicos prévios alcançados através de reações de troca iônica com cátions orgânicos ou inorgânicos [57-59].

Os reforços mais comumente utilizados para a produção de nanocompósitos poliméricos são os silicatos lamelares, que sendo da família dos minerais, possuem uma constituição química que lhes permite a separação das camadas de silicato (esfoliação), com conseqüente possibilidade de interação com as cadeias poliméricas [35]. A propriedade de possuir elevada área superficial faz com que as argilas tragam uma série de benefícios potenciais aos nanocompósitos com eles obtidos [5, 35-38].

As bentonitas, que são silicatos naturais, são promissoras devido às suas estruturas lamelares e propriedades de troca iônica [5]. A bentonita é um mineral constituído de 60% de montmorilonita ( $(\text{Na}, \text{Ca})(\text{Al}, \text{Mg})_6(\text{Si}_4\text{O}_{10})_3(\text{OH})_6 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , silicato hidratado de sódio-cálcio-magnésio e alumínio hidróxido), e traços de quartzo e feldspato com outros cátions diversos [3,4]. A montmorillonita é um dos minerais argilosos mais abundantes e estudados. Ela foi encontrada, primeiramente em Montmorillon na França em 1874 [60]. Este argilomineral faz parte da família das esmectitas que são dioctaédricas [61], sendo um filossilicato do tipo 2:1 com estrutura lamelar apresentando duas camadas tetraédricas e uma camada octaédrica central, ambas contínuas, representada mais detalhadamente na Figura 3 [5].

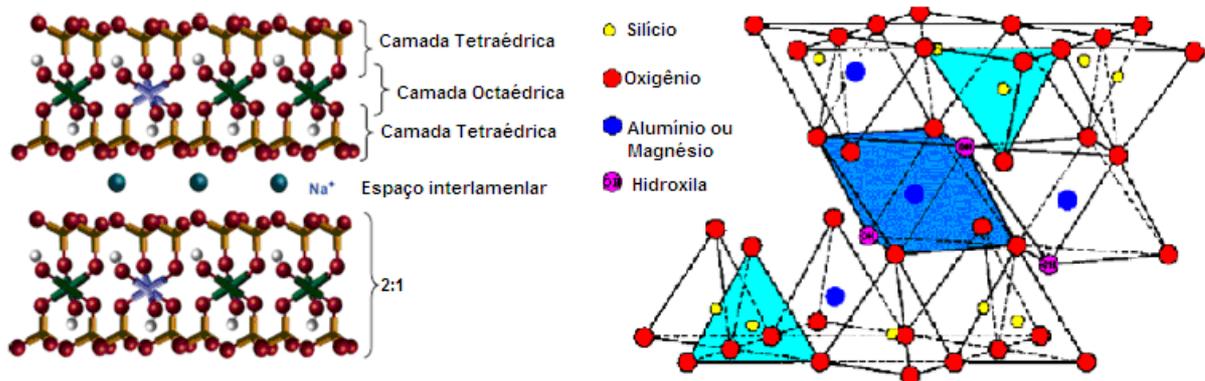


Figura 3. Estrutura química da montmorillonita e sua demonstração tridimensional lamelar 2:1[5]

A utilização dos silicatos lamelares na realidade farmacêutica é recorrente [4]. A chamada capacidade de troca catiônica com substâncias carregadas positivamente, por exemplo, fármacos, sendo, portanto, de interesse farmacêutico. Nem sempre

este fenômeno é alcançado. Logo o compósito obtido, nesse caso, é produto de uma simples adsorção superficial [5]. De qualquer forma, a interação entre fármaco e argila pode levar a uma estabilização e vetorização do fármaco [3-5].

A estrutura básica das bentonitas constitui-se de tetraedros de sílica e octaedros de alumínio e magnésio arranjados bidimensionalmente para formar uma camada, chamada de lamela, onde se encontram cátions eletrostaticamente ligados. A substituição isomórfica de cátions na superfície das lamelas e no espaço interlamelar confere às argilas as suas características mais interessantes, como a carga superficial negativa [38]. Os cristais das argilas têm uma carga negativa permanente em decorrência de rearranjos iônicos isomórficos lamelares, os quais são compensados por cátions hidratados em solução aquosa. Na montmorilonita, a razão entre os octaedros e tetraedros é de 2:1, com sódio, cálcio e moléculas de água no espaço interlamelar [60,61]. Com relação à microestrutura lamelar da partícula de bentonita, esta pode ser descrita como tendo 1nm de espessura por 100 a 200nm de comprimento. Na natureza, esta estrutura está agrupada em uma partícula primária formada por 5 a 10 lamelas, as quais se mantêm juntas por meio de íons encontrados entre as estruturas, que possuem 8 a 10nm de espessura. Estas estruturas formam grandes agregados visíveis [6-8]

Considerando suas aplicações farmacêuticas, as propriedades de intumescimento em água e sua tixotropia são úteis para o preparo de diferentes formulações[7,31]. Resultados relativos ao aumento de dissolução de fármacos com bentonita por adsorção superficial já foram obtidos, como no caso da griseofulvina, indometacina e prednisona. A perda de cristalinidade de fármacos em fase sólida é um indício de interação com incrementadores diversos e um aumento na dissolução deste é esperado, quando da utilização de polímeros diversos como incrementadores de dissolução [33]. Essa interação acontece por ligações fracas entre os fármacos e os incrementadores. Outros materiais baseados em sílica estão sendo testados na estabilização de fármacos e aumento da dissolução, como no caso do estudo de co-amoagem de indometacina com partículas de sílica, conduzido por Watanabe e colaboradores [13], ou no preparo de dispersões sólidas. Estudos de intercalação de polímeros em silicatos diversos e a posterior utilização destes chamados nanocompósitos na liberação de fármacos também já foram conduzidos [11-16].

Há diversas formas de se modificar a estrutura das argilas. O tratamento das argilas com moléculas orgânicas catiônicas é o mais comum e resulta em uma superfície hidrofóbica, que leva à modificação de inúmeras de suas propriedades iniciais, além do aumento do espaçamento interlamelar, o que facilitaria a entrada de diversas substâncias. Estes silicatos são usualmente conhecidos como organoargilas [17,18].

Argilas organofílicas são aplicadas no tratamento de determinados poluentes e na remediação ambiental, como em tratamento de aterros, derramamentos de óleo e água residual [62]. Atualmente seu uso na produção de nanocompósitos poliméricos vem ganhando destaque, devido à melhoria das propriedades mecânicas, físicas e químicas, redução do peso e custo que as argilas organofílicas proporcionam ao produto [61-63].

No estudo em questão, aplicou-se o uso de um grupo de organoargilas denominadas Viscogel<sup>®</sup>, sendo que a diferença básica entre elas é o tipo de modificador empregado no processo de organofilização. A Tabela 1 discrimina cada uma destas argilas e os correspondentes modificadores orgânicos.

Tabela 1: Organoargilas e seus respectivos modificadores orgânicos [64-69]

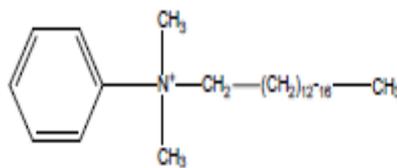
<b>Organoargila</b>	<b>Modificador Orgânico</b>
Viscogel S4	<i>Bis(Hydrogenated Tallow Alkyl) Dimethyl Ammonium (BHTADMA)</i>
Viscogel S7	<i>Dimethyl Benzyl Hydrogenated Tallow Ammonium (DMBHTA)</i>
Viscogel B8	<i>Bis(Hydrogenated Tallow Alkyl) Dimethyl Ammonium (BHTADMA) – 2-Propanol (10%)</i>

Os modificadores orgânicos são acrescidos na lamela do silicato através de processos de incorporação. Estes modificadores possuem uma estrutura química bem peculiar, onde consta a presença de grupamentos químicos do tipo *Tallow* [71], os quais consistem em ramificações alquil, usualmente hidrogenadas, geralmente

obtidas em óleos de ocorrência natural, e sendo amplamente usados como componentes orgânicos em íons amônio. De forma geral, estes grupos são formados por cadeias de diferentes tamanhos, as quais apresentam a seguinte composição aproximada: 65% de C18, 30% de C16 e 5% de C14 [70-72].

Tanto viscogel B8 quanto viscogel S4 apresentam em suas composições o mesmo modificador orgânico, porém, segundo a BENTEC [66-69], para a primeira argila foi também adicionado 2-propanol. Para viscogel S7 foi utilizado um surfactante contendo *Tallow* [71], contudo sua estrutura possui uma peculiaridade a presença de um grupamento benzil como diferencial em sua estrutura (Figura 4).

Dimethyl Benzyl Hydrogenated Tallow Ammonium (DMBHTA)



Bis(Hydrogenated Tallow Alkyl) Dimethyl Ammonium (BHTADMA)

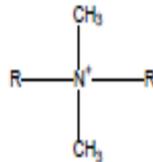


Figura 4. Estruturas químicas dos modificadores orgânicos das organoargilas. Sendo que o radical R presente na estrutura BHTADMA indica o segmento *Tallow* (grupamento hidrogenado com ramificações alquil) [71]

Na sua forma estrutural as argilas bentoníticas são hidrofílicas, sendo ineficientes para sorção de compostos orgânicos. Quando submetidas a tratamentos químicos a superfície das esmectitas pode ser alterada apresentando um caráter hidrofóbico e organofílico [73]. O tratamento de organofilização consiste na adição de sais quaternários de amônio, que possuam ao menos uma cadeia com doze ou mais átomos de carbono, as dispersões aquosas de bentonitas, ocorrendo troca dos cátions inorgânicos pelos cátions alquilamônio [74]. Os cátions das moléculas do sal diminuem a tensão superficial da argila bentonita quando dispersa em meios

orgânicos [75]. Este grupo de argilas é muito utilizado no preparo de argilas organofílicas devido às pequenas dimensões dos cristais e elevadas área superficial e capacidade de troca catiônica, proporcionando rápidas reações de intercalação e com trocas completas [72].

Uma alternativa à bentonita sódica seria a classe Viscogel, um grupo de argilas montmorilonita modificada organicamente, que combinaria a capacidade de intumescimento, apesar de reduzida, com a ação tensoativa do sal de alquilamônio [73]. Estes silicatos são usualmente conhecidos como organoargilas. Neste estudo foram utilizadas as seguintes organoargilas: Viscogel S4, S7 e B8 [75-77].

### 2.3. SÍNTESE DE NANOCOMPÓSITOS POLÍMERO/ARGILA

Diferentes métodos são conhecidos para a obtenção de nanocompósitos polímero-argila. Dentre eles, três podem ser destacados: (a) Esfoliação/Intercalação via solução; (b) intercalação através da fusão polimérica e; (c) Intercalação/Esfoliação Via polimerização *in situ* [78-80].

Deve-se frisar que existem variantes para cada técnica, sendo a definição do método a ser utilizado para a produção do nanocompósito dependente das características dos materiais de partida [78,81-84].

#### 2.3.1 Nanocompósitos via solução

Está técnica foi extensamente utilizada para produzir nanocompósitos polímero-argila intercalados. Para isto, polímeros solúveis em água eram utilizados [85] como, por exemplo, álcool polivinílico (PVOH) [86] e óxido de polietileno (PEO) [87]. Nanocompósitos polímero-argila podem também ser sintetizados utilizando solvente orgânico. PEO intercalado em montmorillonita sódica por dispersão em acetonitrila [85], permitiu a incorporação do polímero dentro das lamelas da argila, aumentando o espaçamento basal de 0,98 nm para 1,36 nm, o que comprova o fenômeno de intercalação. As organoargilas também vêm sido bastante empregadas para obtenção de nanocompósitos via solução, o que oferece diversas possibilidades

quanto ao emprego de solventes. A Figura 5 representa esquematicamente esta rota de preparação [85].

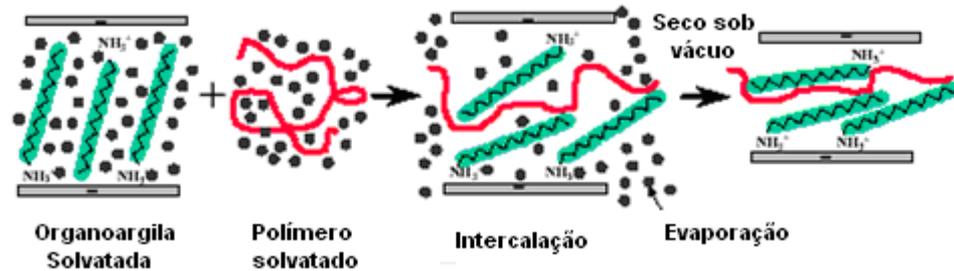


Figura 5. Representação esquemática da preparação de nanocompósitos via solução polimérica [88]

Em primeiro lugar a argila é dispersa em um solvente, com a finalidade de formarem estruturas intumescidas. Em seguida, o polímero, que está dissolvido no mesmo solvente, é adicionado ocorrendo então à dispersão da argila na matriz, ocasionando a intercalação do polímero entre as camadas da argila [84] que é seguida da evaporação do solvente. Esta técnica é a mais comum para obtenção de nanocompósitos intercalados, entretanto quando se associa uma ação mecânica ao processo a esfoliação pode ser alcançada [85].

### 2.3.2- Nanocompósitos via fusão

Este método baseia-se em misturar um polímero fundido e uma argila, obtendo assim um material nanocompósito polímero-argila [82,83]. A Figura 6 ilustra este processo.

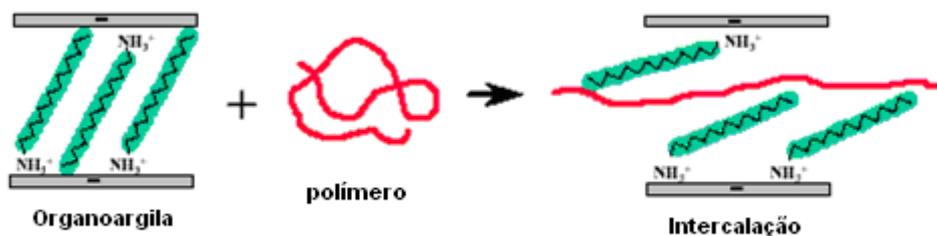


Figura 6. Representação esquemática do processo de obtenção de nanocompósitos polímero-argila via fusão [88]

O grau potencial de aplicação deste método na indústria está tornando o processo muito atrativo, principalmente pela redução de etapas e sem uso de solventes. Os polímeros normalmente empregados na preparação de nanocompósitos são o polietileno, a poliamida, o poliestireno, entre outros [78]. Porém, Essamy *et al* [80] demonstram que é possível haver intercalação de um polímero com argila natural, não modificada organicamente. Eles também oferecem resultados teóricos que determinam que é possível promover esfoliação de uma argila em uma matriz polimérica por fusão, desde que se inclua na matriz uma pequena quantidade de polímero que apresente um grupo funcional terminal, que teria como função interagir fortemente com as camadas da argila [88-90].

A obtenção de nanocompósitos por intercalação em massa fundida talvez seja a mais promissora, na esfera de processamento, uma vez que este método é compatível com etapas terminais de produção como a extrusão e injeção. [91-94].

### 2.3.3- Polimerização *in situ*

A polimerização *in situ* foi o primeiro método utilizado para sintetizar nanocompósitos [89]. A Figura 7 demonstra esquematicamente este método. Primeiramente ocorre o intumescimento da organoargila com o monômero, a partir deste ponto dá-se início a reação. O que difere este método é que a polimerização ocorre entre as camadas da argila, esperando-se assim que ocorra a esfoliação da argila [89,94]

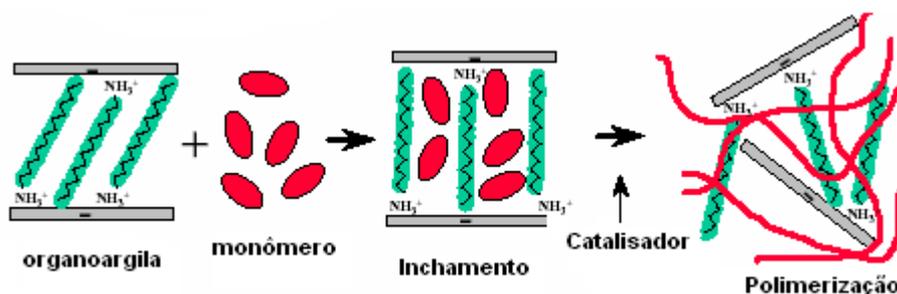


Figura 7. Representação esquemática do processo de obtenção de nanocompósitos polímero-argila via polimerização *in situ* [88]

## 2.4 - POLIVINILPIROLIDONA (PVP)

A polivinilpirrolidona (PVP) é um polímero amplamente utilizado como excipiente farmacêutico (Figura 8). Também chamada de povidona, é um homopolímero de N-vinil-2-pirrolidona obtido por polimerização via radicalar em água ou em álcool isopropílico, de natureza higroscópica e compatível com uma ampla faixa de resinas hidrofílicas e hidrofóbicas [95]. É um pó branco amorfo de fluxo livre, solúvel tanto em água quanto em solventes orgânicos. A massa molecular da PVP é freqüentemente relatado por K - valor de Fikentscher, derivado da viscosidade de uma solução [96-98]. Neste estudo foi feito uso da PVP K-30.

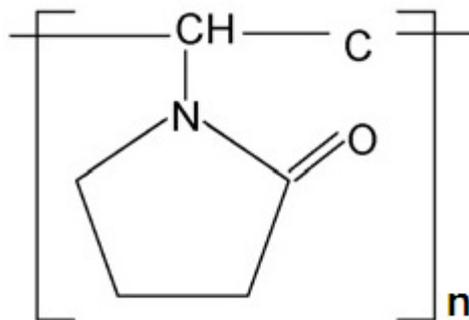


Figura 8 - Representação química da PVP [95]

A Polivinilpirrolidona é solúvel em água. Fisiologicamente é um polímero sintético inerte que consiste essencialmente de cadeias lineares, com diferentes graus de polimerização que resulta em polímeros de várias massas molares [99-101]. PVP é adicionado por aumentar a solubilidade de substâncias ativas, formando complexos solúveis em água [100,103-104].

Viviprint<sup>®</sup> 540 é um homopolímero da PVP que quando sintetizado pela incorporação *in situ* de nanopartículas da PVP reticulado, resultando na formação de um compósito PVP (MCPVP) [105]. Este compósito obtido é de maior peso molecular que a PVP e menos solúvel em água. Ele pode ser usado como um ligante, bem como um eficiente revestimento em sistema de recobrimento multicamadas. A propriedade de inchamento do reticulado com PVP foi utilizada para aumentar a liberação do fármaco. Em um estudo, Fan *et al.* [106] desenvolveram um sistema composto de medicamentos e um agente de inchamento com núcleo de PVP

revestido por etilcelulose / Eudragit L. dissolvido no meio pH acima de 6, resulta na formação de poros no revestimento. Assim, o canal de penetração através dos poros para alcançar o núcleo é facilitado, fazendo com que o agente de inchamento possa expandir e estourar o revestimento para liberar o fármaco rapidamente [106].

Plasdone<sup>®</sup> 630 (PV/VA) é um copolímero solúvel em água que consiste em N-vinil-2-pirrolidona e acetato de vinila em proporção 60:40 [107]. Ele pode ser usado como aglutinante em granulação seca e úmida. Zingone *et al.* [108] relataram que a solubilidade e taxa de dissolução da carbamazepina pode ser reforçada quando adicionado com copolímero PV/VA possivelmente devido à diminuição da cristalinidade e aumento na molhabilidade do fármaco [107-108].

Todos os polímeros solúveis discutidos acima são potenciais modificadores poliméricos para obtenção de filmes que aprimoram a liberação de fármacos [99]. Incorporações de diferentes aditivos podem causar várias mudanças nas interações moleculares dentro da matriz polimérica resultando em filmes com alterações nas propriedades físico-químicas, térmicas e de tensão [109]. E ainda, tem sido relatado que mudanças nas propriedades físico-mecânicas de filmes são refletidas na tortuosidade e porosidade polimérica, o que pode influenciar na difusão do ativo. A correlação entre as propriedades físico-mecânicas de filmes de celulose foi demonstrada através da avaliação de resistência à tração, temperatura de transição vítrea (T<sub>g</sub>) e difusão do fármaco [110]. Filmes que continham dibutil-ftalato exibiram maior resistência à força, T<sub>g</sub> superior e as taxas de penetração mais lenta do que os filmes com adição de glicerol. Concluiu-se que o aumento da T<sub>g</sub> e da resistência à tração dos filmes poliméricos correspondem ao endurecimento dos filmes e resultou na redução das taxas de liberação do fármaco [110].

Em estudos o aumento da concentração de paracetamol em filmes EC resultou em aumento na liberação do fármaco, enquanto que a resistência à tração e a T<sub>g</sub> diminuiu [111]. Assim, informações sobre as propriedades físico-químicas e mecânicas de compósitos formadores de filmes contendo EC, PVP, MCPVP e PV/VA podem ser úteis para a interpretação característica da liberação de sistemas de entrega de fármacos revestidos com filmes compósitos [106-108].

## 2.5 ETILCELULOSE (EC)

A celulose e seus derivados são amplamente utilizados como polímeros na liberação controlada de fármacos, devido a sua aceitabilidade, a variedade de viscosidade e tipos de substituições. Assim como a habilidade de formular de forma simples, resistente e fácil às dosagens necessárias [16].

Etilcelulose (EC) (Figura 9) é um polímero insolúvel em água, com propriedades filmogênicas, que permitem a formação de revestimentos flexíveis e resistentes [112]. Além disso, este polímero está disponível em uma ampla variedade de viscosidade, solúvel em uma gama de solventes orgânicos e em múltiplos polímeros [113,114].

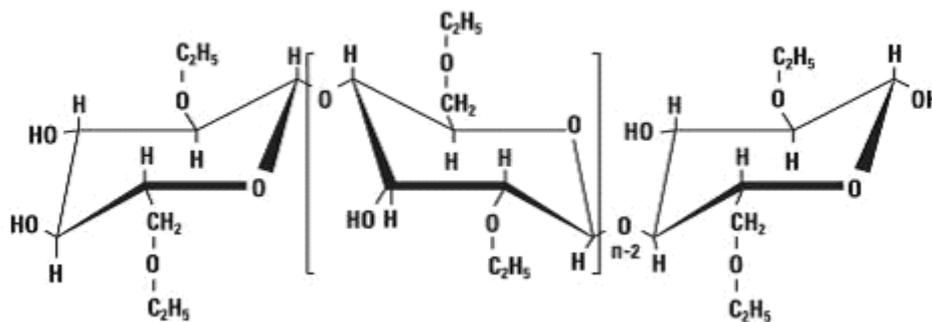


Figura 9. Representação estrutural da etilcelulose (EC) [113]

Essas características permitem ao formulador flexibilidade na otimização de formulações com EC. Além de ser útil para a proteção de fármacos sensíveis à umidade devido à sua baixa permeabilidade ao vapor de água e solubilidade pobre em água. No entanto, essas propriedades retardam fortemente a liberação de fármaco e, assim, pode limitar a aplicação do revestimento EC puro na liberação controlada de fármacos. Um exemplo foi observado quando a taxa de liberação de fármacos contidos em adesivos transdérmicos revestidos com EC foi reduzida, mesmo quando um plastificante foi adicionado ao sistema [114]. Na Figura 10 pode ser observado um modelo de liberação de fármacos para matrizes hidrofóbicas.

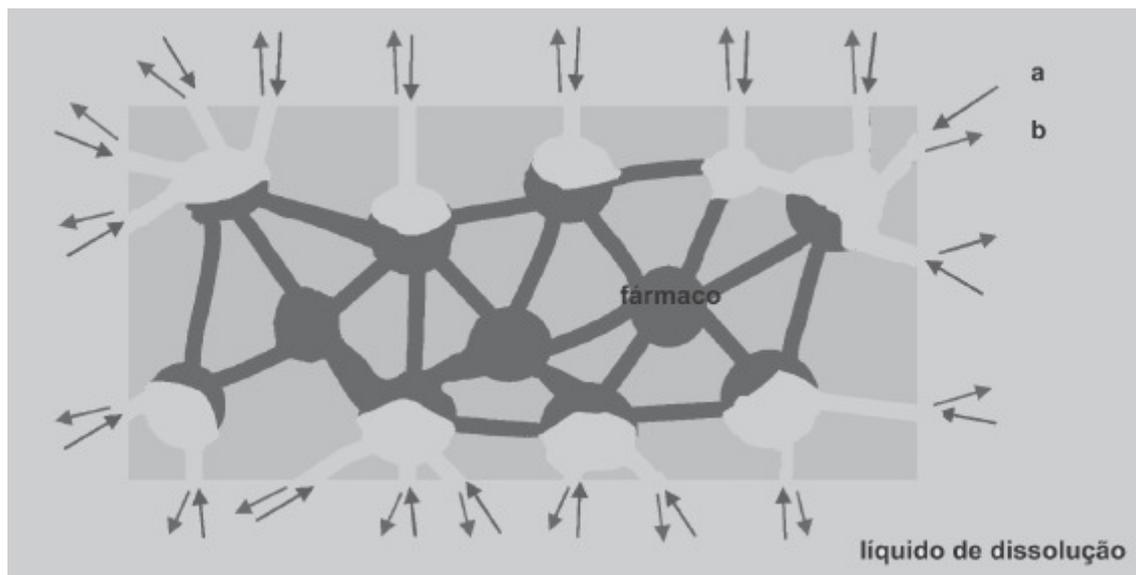


Figura 10. Etapas de liberação dos fármacos em sistemas matriciais hidrofóbicos: a) penetração do líquido de dissolução nos poros do sistema matricial; b) difusão lenta pelas câmulas, do fármaco dissolvido até o exterior [16]

Estudos vêm sendo realizados para melhorar a permeabilidade do fármaco através dos revestimentos de EC que podem estar interligado com diversos fatores como: redução na espessura do revestimento [115], a formação de poros utilizando solventes orgânicos [116], e a incorporação de aditivos hidrofílicos [117].

Uma série de estudos foram conduzidos com emprego de aditivos para modificar a permeabilidade dos filmes EC: hidroxipropilmetilcelulose [118], hidroxipropilcelulose [118], carboxi-metilcelulose [117], acrilatos [119], pectina [121], xilitol [121], e polietilenoglicol [113]. Entre estes estudos, a influência de hidroxipropilmetilcelulose sobre as propriedades dos filmes de etilcelulose foi investigada mais extensivamente. A taxa de liberação do fármaco foi freqüente e condicionada ao tipo e a proporção de aditivos que se acrescentou. A massa molar do aditivo e sua concentração na dispersão polimérica também foram fatores determinantes que influenciaram significativamente na dureza e elasticidade dos filmes [117-122].

Aditivos hidrofílicos aumentam a permeabilidade dos filmes hidrofóbicos através de vários mecanismos. Por exemplo, o polietilenoglicol pode dissolver ou corroer os poros no filme EC e criar, assim, a liberação, com uma velocidade média do fármaco em estudo [122]. Em contraste, hidroxipropilcelulose, que dissolve ou até mesmo

destrói parcialmente, forma uma matriz com EC [118]. Alguns aditivos modificam a liberação do medicamento através de filmes EC, agindo como transportadores de fármacos, tais como o Span<sup>®</sup> 20 (polisorbato) [120] e o brometo de tetrabutilamônio, que no caso realizaram o transporte de ácido salicílico.

### 3. OBJETIVOS

O principal objetivo deste trabalho foi estudar uma nova metodologia para a obtenção de nanocompósitos esfoliados, com dois polímeros distintos: Etilcelulose e polivinilpirrolidona, modulados como excipientes para aplicações farmacêuticas.

#### 3.1- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar varredura de tempos reacionais e de condições de processamento na tentativa de esfoliação da organoargila;
- Determinação do solvente mais adequado;
- Obtenção da melhor condição de esfoliação do nanomaterial;
- Obtenção dos nanocompósitos;
- Caracterização dos Nanocompósitos;
- Aplicação do nanocompósito em formulações como excipiente farmacêutico.
- Avaliar as formulações desenvolvidas segundo os testes preconizados em compêndio oficial;

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. MATERIAIS

#### 4.1.1 Equipamentos

Além dos equipamentos normalmente empregados no laboratório também foram empregados os relacionados a seguir:

- Balança analítica METTLER TOLEDO – AG 204
- Compressora FABRE mod. 204
- Desintegrador NOVA ÉTICA 301/AC
- Difratorômetro de Raios X RIGAKU, modelo Miniflex
- Dissolutor NOVA ÉTICA mod. 299
- Durômetro SCHLEUNIGER 2E/205
- Espectrofotômetro de absorção no infravermelho com transformada de Fourier PERKIN ELMER
- Espectrofotômetro de absorção UV-Vis VARIAN 634S
- Friabilômetro NOVA ÉTICA NT 240
- Placa de aquecimento com agitador CORNING PC-230
- Prensa Hidráulica SCHULZ PHS 15t
- Rotaevaporador BUCHI 209
- Sonicador DRH-UP100H

#### 4.1.2. Reagentes e insumos

- Dapsona – Sigma/Aldrich.
- Estearato de magnésio - Mallinckrodt.
- Etilcelulose - Ethocel 100/Aldrich
- Lactose  $\alpha$ -spray dryer – DMV/Fonterra
- PVP K-30 – Fornecedor SIGMA Mw 40.000
- Viscogel B8 – BENTEC
- Viscogel S7 – BENTEC

- Viscogel S4 – BENTEC
- Tolueno P.A. - Tedia Brasil.
- Álcool etílico P.A

Os reagentes e insumos utilizados apresentaram-se como grau analítico (PA) ou grau farmacêutico, no caso de excipientes. Água Destilada produzida no laboratório pelo destilador BioCristal foi utilizada em todas as preparações de soluções.

## 4.2. MÉTODOS

### 4.2.1. Tentativa de esfoliação ( Pré-tratamento)

Três organoargilas foram utilizadas como nanocarga e o seu respectivo comportamento foi avaliado após o pré-tratamento.

O pré-tratamento se deu a partir de soluções 1% (m/v) de organoargilas (viscogel B8, S7 e S4), em tolueno. Estas preparações foram homogeneizadas em agitador magnético até que alcançasse aspecto límpido. Em seguida as amostras foram submetidas a um sonicador, capaz de emitir energia ultra-sônica de alta intensidade, com intuito de oferecer energia suficiente para alcançar a esfoliação nas organoargilas, ou indícios deste comportamento.

As amostras foram dispostas a uma varredura de amplitudes de energia ultra-sônica (20 %, 60 %, 100 %), em diferentes tempos reacionais (15-30-45 mim). Em seguida as mesmas foram transferidas a um rotaevaporador com intuito de extrair o solvente, no caso tolueno. O tolueno apresenta um ponto de ebulição relativamente alto (110,6 °C), sendo assim utilizou-se um azeótropo com etanol (1:1) com a finalidade de baixar a temperatura de ebulição, para 65 °C, facilitando o procedimento de evaporação. Após certo tempo no rotevaporador, uma camada fina no interior do balão volumétrico era formada, contudo não se encontrava totalmente seco. Deste modo, é extraído do equipamento e transportado a um dessecador sob vácuo.

Posteriormente, a amostra devidamente seca foi triturada e classificada em malha 70, padrão ABNT. Assim obtiveram-se diferentes amostras conforme demonstrado

na Tabela 2. Com as amostras previamente prontas a análise no Difratorômetro de raios X (DRX) foi realizada.

Tabela 2. Esquema de amostras obtidas após sonicação

Organoargila	Amplitude empregada	Tempo (min)	Amostra
Viscogel B8	20%	15	B820%15
		30	B820%30
		45	B820%45
	60%	15	B860%15
		30	B860%30
		45	B860%45
	100%	15	B8100%15
		30	B8100%30
		45	B8100%45
Viscogel S7	20%	15	S720%15
		30	S720%30
		45	S720%45
	60%	15	S760%15
		30	S760%30
		45	S760%45
	100%	15	S7100%15
		30	S7100%30
		45	S7100%45
Viscogel S4	20%	15	S420%15
		30	S420%30
		45	S420%45
	60%	15	S460%15
		30	S460%30
		45	S460%45
	100%	15	S4100%15
		30	S4100%30
		45	S4100%45

#### 4.2.2. Determinação do Solvente

Inicialmente todos os experimentos foram conduzidos com tolueno, pois apresentou boa solubilidade frente às organoargilas, entretanto o fornecedor das organoargilas, a BENTEC® [66], recomenda, além da utilização de solventes aromáticos, o emprego de solventes alifáticos. O solvente alifático mais recomendado seria a Acetona P.A.

Devido a está recomendação, para certificação do experimento o melhor ponto do pré-tratamento foi reavaliado com o solvente alifático (Acetona P.A.), ou seja, a organoargila que obteve melhor desempenho no pré-tratamento foi solubilizada em

acetona a 1% (m/v) e em seguida submetida ao processo mecânico, através da técnica de sonicação. O arraste do solvente foi feito por rotaevaporação a pressão reduzida e mantida por volta de 12 h no dessecador sob vácuo. O filme obtido foi triturado em malha 70 e caracterizado por Difractometria de raios X.

Segundo as condições observadas, os melhores pontos reacionais de pré-tratamento para alcance da esfoliação foram realizados em triplicata e avaliados seus perfis por Difractometria de raios X, inicialmente.

#### **4.2.3. Obtenção dos Nanocompósitos**

A etapa anterior determinou qual a melhor condição para o pré-tratamento da argila. Assim a etapa inicial de pré-tratamento é mantida para melhor organoargila. As dispersões foram preparadas em tolueno a 1% (m/v). Estas preparações foram deixadas em homogeneização em agitador magnético até que alcançasse aspecto límpido. Em seguida as amostras foram submetidas a um sonicador, capaz de emitir energia ultra-sônica de alta intensidade, com intuito de oferecer energia suficiente para alcançar a morfologia esfoliada nas organoargilas.

Assim, após o pré-tratamento a inclusão dos polímeros PVP K-30 e etilcelulose (EC), ocorreram nas proporções de 2:1, 1:1 e 1:2 (polímero:argila). Por se tratar de preparo de nanocompósitos via solução, a inclusão polimérica se deu no mesmo solvente empregado no pré-tratamento. Neste caso, o tolueno. Desse modo, a dispersão de argila pré-tratada é acrescida na solução polimérica. O sistema foi deixado sob agitação durante 1-18-24 h à temperatura ambiente. A extração do solvente foi feita por pressão reduzida em rotaevaporador. Foi preparado um azeótropo com proporção 1:1 etanol:tolueno, para ser possível a extração do sistema-solvente na temperatura de 65 °C. Após certo tempo no rotaevaporador, um filme no interior do balão volumétrico é formado, contudo não se encontrava totalmente seco. Deste modo é extraído do equipamento e transportado a um dessecador sob vácuo.

Posteriormente, a amostra devidamente seca foi triturada classificada em tamis de malha 70, tamanho padronizado segundo a ABNT. Assim obtiveram-se diferentes

amostras. Com as amostras previamente prontas a análise no Difratorômetro de raios X foi realizada e a avaliação, inicialmente, de qual seria o melhor nanocompósito foi obtida.

As amostras foram analisadas por DRX. O difratômetro de raios X foi operado a 40 kV e 30 mA. O ângulo de difração  $2\theta$  foi registrado de 2 a  $10^\circ$  em temperatura ambiente e a radiação  $\text{CuK}\alpha$  foi utilizada como fonte dos raios X. Para obtenção do valor de espaçamento interlamelar foi realizado tratamento matemático e aplicação da Equação de Bragg [11].

#### **4.2.4. Tentativas extremas de esfoliação**

A fim de avaliar as variantes reacionais do processo, foi proposta uma alternativa, o estudo das reações sob refluxo acrescida da sonicação que já era empregada. Esta alternativa visa estabelecer e estudar o efeito de condição forçada no processo de esfoliação o que poderia facilitar a esfoliação do silicato.

Foram realizados experimentos de refluxo durante o período de 24 h para as soluções de cada organoargila, em tolueno a 1% (m/v). Em seguida as organoargilas foram depositadas no sonicador a uma amplitude de energia ultra sônica máxima (100%) e há um tempo elevado (45 min). Assim sendo, a amostra total que foi sonicada é separada em três alíquotas iguais. A primeira parte não é adicionada nenhum polímero, com intuito de ser observado o comportamento da argila isoladamente após o tratamento, logo é transportada ao rotaevaporador e quando seca levada para caracterização através de DRX. As outras alíquotas são acrescidas de soluções poliméricas, uma com etilcelulose e outra com PVP-K30.

Ambos os polímeros foram acrescentados na melhor condição encontrada para obtenção de nanocompósitos e em seguida deixados em agitação por 18 h. parada a reação a amostra foi encaminhada também para o rotaevaporador e avaliada por DRX.

As alternativas realizadas propõem forçar a desorganização das lamelas e criar a morfologia esfoliada nas organoargilas junto a matriz polimérica.

#### 4.2.5. Caracterização dos nanocompósitos

Para que as análises de caracterização fossem prosseguidas, os nanocompósitos foram processados e passados através de uma malha 70 ABNT. Essa metodologia foi aplicada para se padronizar as partículas do sólido submetidas às devidas análises e evitar possíveis variações que pudessem ocorrer devido à diferença de granulometria.

##### 4.2.5.1. Difractometria de raios X

Inicialmente, como técnica de triagem, todas as amostras foram analisadas por DRX. As amostras obtidas a partir das reações de preparação de nanocompósitos de viscogel S4 com PVP e com EC foram analisadas em um Difrátômetro de raios X operado a 30KV, 15mA, 0,05, 1°C/min, em temperatura ambiente e a radiação  $\text{CuK}_\alpha$  foi utilizada como fonte dos raios X, com comprimento de onda de 0,15418nm.

A varredura da difração foi ajustada de acordo com o objetivo da análise. Quando se optou apenas para identificar a formação dos nanocompósitos foi registrado um ângulo de difração  $2\theta$  entre 1 e  $10^\circ$  [123], observando o deslocamento ou até mesmo o desaparecimento do pico característico da organoargila.

Além das amostras reacionais, foram preparadas também as respectivas misturas físicas dos materiais utilizados nas reações e das organoargilas puras, que foram denominadas como branco, para fins comparativos, servindo como controles, para verificar se houve realmente a formação de nanocompósitos.

Quando um feixe de raios X atinge uma superfície cristalina a um mesmo ângulo  $\theta$ , uma parte destes raios é dispersa pela camada de átomos na superfície. A porção do feixe que não sofreu dispersão penetra na segunda camada de átomos onde novamente é dispersa, sendo que uma parte remanescente passa para uma terceira camada. Esse efeito cumulativo do espalhamento nos centros regularmente espaçados do cristal resulta na difração do feixe em sua grande parte [124].

Os requisitos para a difração de raios X é que o espaçamento entre as camadas de átomos seja aproximadamente o mesmo que o comprimento de onda da radiação e os centros de dispersão devem ser espacialmente distribuídos numa direção altamente regular [124].

A técnica de DRX é uma das principais metodologias de caracterização da estrutura de nanocompósitos constituídos de argila-polímero cujo objetivo é avaliar o espaçamento entre as lamelas da argila, ou até mesmo a ausência de espaçamento interlamelar caracterizando uma possível esfoliação. O preparo da amostra é relativamente simples e a análise pode ser feita rapidamente [125].

A análise de difração de raios X foi utilizada com o objetivo de se avaliar a variação lamelar da argila após as reações de pré-tratamento, observando a influência do tratamento mecânico e do solvente. Além de avaliar a formação de nanocompósitos esfoliados, tendo em vista que essa técnica permite obter informações importantes e bem conclusivas a respeito da obtenção destes.

#### 4.2.5.2. Análise por Infravermelho (IV)

Os nanocompósitos obtidos foram avaliados, preparando-se pastilhas com KBR com amostras de cada produto das melhores reações, sendo essas análises realizadas em um espectrofotômetro FT-IR Perkin Elmer. As posições das bandas nos espectros são apresentadas em número de ondas ( $\nu$ ) cuja unidade é o centímetro inverso ( $\text{cm}^{-1}$ ) e as intensidades das bandas estão expressas como transmitância ( $T$ ). A radiação infravermelha corresponde à parte do espectro situada entre as regiões do visível e das microondas, sendo, para aqueles que trabalham com moléculas orgânicas, a região de maior interesse na identificação de estruturas situada entre  $4.000$  e  $400 \text{ cm}^{-1}$ . A radiação infravermelha em frequência menor do que aproximadamente  $100 \text{ cm}^{-1}$ , quando absorvida converte-se em energia de rotação molecular. Este processo é quantizado e, conseqüentemente, o espectro de rotação das moléculas consiste em uma série de linhas [126].

Na faixa aproximada de 10.000 a 100cm<sup>-1</sup>, quando a radiação infravermelha é absorvida, converte-se em energia de vibração molecular. O processo é também quantizado, porém o espectro vibracional costuma aparecer como uma série de bandas ao invés de linhas, porque a cada mudança de nível de energia vibracional corresponde uma série de mudanças de níveis de energia vibracional corresponde uma série de mudanças de níveis de energia rotacional. Estas bandas de vibração descritas anteriormente podem ser úteis para se avaliar a formação de nanocompósitos, podendo ser verificados deslocamento no comprimento de onda onde ocorrem algumas vibrações moleculares, vistas principalmente entre 4000 e 400cm<sup>-1</sup> para moléculas orgânicas [126].

#### **4.2.6. Emprego como excipiente Farmacêutico**

##### 4.2.6.1. Nanocompósito Etilcelulose:organoargila

A fim de avaliar o nanocompósito como excipiente farmacêutico, em uma dada formulação a dapsona foi o fármaco eleito como ativo.

A dapsona (Figura 11) é um dos fármacos de escolha para a terapia da hanseníase, podendo também ser utilizado para o tratamento de patologias infectivas do trato gastrointestinal, como no caso do megacólon chagásico e para a profilaxia de infecções oportunistas por *Pneumocystis carinii* e por *Toxoplasma gondii* em pacientes infectados por HIV [127,128]. Este fármaco, também denominado de diaminodifenilssulfona, é um agente anti-infeccioso, de massa molar igual a 248,31g/mol [129]. A dapsona apresenta alta permeabilidade nas membranas biológicas e baixa solubilidade em água, sendo classificada como Classe Biofarmacêutica II [21].

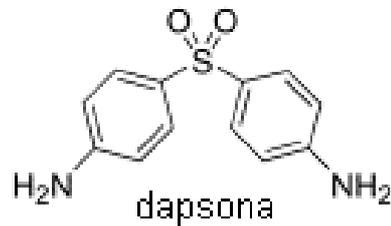


Figura 11 – Estrutura química da dapsona [130]

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*. Embora se tenha firmado um acordo mundial, mediado pela Organização Mundial da Saúde, para sua erradicação, estima-se que na próxima década serão registrados mais de 5 milhões de novos casos e cerca de 1 milhão de pessoas com problemas neuromotores irreversíveis [131]. O contágio ocorre através da liberação do microrganismo pelas vias aéreas e gotículas do trato respiratório de pacientes infectados em fase avançada da doença ou pelo contato da pele [132].

A hanseníase alcança extrema importância devido à predileção do microrganismo pelos nervos periféricos, causando incapacidades neuromotoras e deformidades, que são responsáveis pelo medo e preconceito que envolve a doença [133]. Atualmente, a maior prevalência da hanseníase se encontra no Sudeste Asiático, seguido de regiões da África e das Américas. O Brasil é o segundo país com o maior número de casos registrados, estando atrás apenas da Índia [132].

A doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, é uma doença endêmica na América Central e América do Sul [134], sendo caracterizada pelo desenvolvimento de febre e miocardites. Após um grande período assintomático, alguns pacientes podem desenvolver a doença de Chagas crônica, que se caracteriza pelo desenvolvimento de cardiomiopatia e pelo aumento dos órgãos do trato gastrointestinal, desenvolvendo, principalmente, o megacólon [135].

O megacólon chagásico se caracteriza por distúrbios de motilidade e constipação no trato gastrointestinal. Lesões inflamatórias na inervação do trato gastrointestinal

estão associadas com uma grande redução do número de neurônios deste sistema, ressaltando a gravidade desta patologia [135].

O tempo de meia vida de eliminação da dapsona é de 20 a 30 horas, sendo que este fármaco pode permanecer por maiores tempos no fígado, nos rins, na pele e nos músculos. Foi observado que a dapsona provoca reações adversas tais como anemia hemolítica, agranulocitose, metemoglobinemia, anorexia e outras. Estes efeitos são ampliados por sua administração em associação com outros fármacos [127,136]. Sabe-se que o mecanismo para a ocorrência das reações adversas deste fármaco envolve metabólitos oxidados, sendo a N-hidroxil dapsona o principal metabólito responsável pelas mesmas. Este metabólito é formado por ação do complexo enzimático do citocromo P-450 (reações de fase I) [137].

A dapsona possui uma baixa solubilidade em água, tornando difícil e ainda mais problemática sua formulação. Observa-se também que o produto de oxidação da dapsona pode ser obtido tanto em formulações sólidas, como em produtos semi-sólidos de uso tópico, especialmente se o sistema de embalagem primário utilizado não se mostra adequado para inibir reações de oxidação [138], sendo mais provável a formação do nitro derivado que seria reduzido a N-hidroxil amina *in vivo*.

A formulação da dapsona em comprimidos de liberação prolongada, utilizando-se a bentonita, teria como maior aplicabilidade o tratamento de patologias infectivas do trato gastrointestinal, como é o caso do megacólon chagásico, ao mesmo tempo em que se obteria menores efeitos colaterais quando comparado a sistemas orais de liberação imediata deste fármaco. Já a formulação deste mesmo fármaco em formulações tópicas de liberação prolongada permite o tratamento de lesões cutâneas da hanseníase [135].

Sendo assim, o nanocompósito EC:S4 agiu, juntamente a dapsona, mais especificamente como matriz de liberação prolongada e como este poderia alterar o perfil de liberação do fármaco em uma forma farmacêutica sólida, uma formulação com o dado nanocompósito foi proposta conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3 – Formulação de comprimidos proposta para o nanocompósito EC/S4 com dapsona

<b>Componente</b>	<b>mg/comp</b>	<b>%</b>	<b>Função</b>
Dapsona	200	56,30	Ativo
Lactose	50	14,07	Diluyente
Nanocompósito	100	28,15	Agente modulador de dissolução
Estearato de magnésio	5,25	1,48	Lubrificante
Total	355,25	100,00	

O processo de fabricação dos comprimidos inicialmente foi o de compressão direta. O seguinte procedimento foi utilizado:

1 – Adicionaram-se todos os itens da formulação a um gral para obter a mistura dos pós, sendo que previamente foram peneirados manualmente em uma peneira de 0,8mm. Misturou-se por 10 minutos toda a formulação.

2 – O enchimento das matrizes se deu manualmente e a compressão ocorreu em máquina de compressão excêntrica FABBE, em punção apropriado, até o peso médio estabelecido para a formulação, com uma faixa de controle de peso de  $\pm 5,0$  %.

#### Caracterização dos comprimidos nanocompósito EC:S4 – Dapsona

Os comprimidos obtidos foram submetidos ao teste de peso médio, dureza (durômetro NOVA ÉTICA), friabilidade, desintegração e ao ensaio de dissolução (dissolutor NOVA ÉTICA), para sistemas de liberação modificada, segundo especificações farmacopeicas [139,140].

#### 4.6.2.1.1. Peso médio

Foram pesados (Balança Analítica Gehaka, modelo BG 200) individualmente 20 comprimidos cujo peso individual foi determinado. O peso médio e o desvio padrão foram determinados. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites de variação de 5%, em relação ao peso médio, porém nenhuma pode estar acima ou abaixo de 10% [139].

#### 4.6.2.1.2. Dureza

Segundo a Farmacopéia Brasileira IV (1988) [139], “dureza é a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial”. A dureza de um comprimido é proporcional ao logaritmo da força de compressão e inversamente proporcional a sua porosidade.

O ensaio consistiu em submeter 10 comprimidos, individualmente, à ação de um durômetro (Durômetro automático Scheleuniger, modelo 2E/205), o qual mede a força necessária ao esmagamento. A dureza mínima aceita é de 45N ou 4,5kgf [139].

#### 4.6.2.1.3. Friabilidade

“A friabilidade é a falta de resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica”, segundo a Farmacopéia Brasileira IV (1988) [139].

Foram pesados com exatidão 20 comprimidos, os quais foram introduzidos no aparelho friabilômetro (Nova Ética) e submetidos a 25rpm por 4 minutos. Após remoção dos resíduos, os 20 comprimidos foram pesados novamente. Verificou-se a diferença entre os pesos inicial e final, sendo aceitável a perda de até 1,5% de peso (FARM. BRAS., 1988).

#### 4.6.2.1.4. Desintegração

Em um desintegrador (Nova Ética) foram utilizados 6 comprimidos, em uma das 03 cubas do equipamento. Foi acondicionado um comprimido em cada um dos 6 tubos da cesta do equipamento e adicionado um disco sobre cada comprimido. A cesta, onde se encontravam os comprimidos, foi submetida à imersão no meio (água destilada), a  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , por movimentos longitudinais repetidos até total desintegração de todos os comprimidos [139].

#### 4.6.2.1.5. Dissolução

Os ensaios de dissolução foram realizados em três cubas contendo um comprimido cada. Os experimentos foram conduzidos com o uso do aparato II (pá) [140], a 50rpm, a  $37^{\circ}\text{C}$  com 900mL de meio de dissolução (suco Gástrico Simulado e Suco Entérico Simulado). As amostras retiradas para análise (com reposição) foram filtradas em filtro Milipore<sup>®</sup> para posterior leitura em espectrofotômetro.

O suco gástrico simulado foi preparado segundo a Farmacopéia Americana XXX [140], dissolvendo-se 2 gramas de NaCl em quantidade suficiente de água para solubilizar o sal. Foi adicionado 7 mL de HCl à solução, acertando o volume final para 1L, com água destilada. O pH da solução foi monitorado, através de potenciômetro previamente calibrado, durante a adição do ácido, ajustando para  $1,2 \pm 0,1$  o valor medido.

O suco entérico foi também preparado segundo descrito na Farmacopéia Americana XXX [140], dissolvendo-se 6,8g de fosfato monobásico de potássio em quantidade suficiente de água para solubilizá-lo. Preparou-se uma solução 0,2N de hidróxido de sódio e acrescentou-se 77mL desta na solução em que foi dissolvido o fosfato monobásico de potássio, avolumando-se a mesma com água até o volume de 1L. O pH da solução foi medido em potenciômetro previamente calibrado, ajustando-se o pH da solução para  $6,8 \pm 0,1$ .

Para o ensaio em suco gástrico, em cada uma das cubas foi adicionado um comprimido, com o intervalo de 1 minuto de adição entre as cubas. Alíquotas de 10 mL foram coletadas de 10 em 10 minutos, de cada uma das cubas, sendo o volume repostado com igual volume de suco gástrico a 37°C. O estudo foi conduzido até o limite de 120 minutos, período médio de retenção gástrica de formas farmacêuticas de tamanho considerável ou que tenham sido administradas oralmente concomitante com alimentos, antes que as mesmas cheguem ao intestino delgado [141].

No ensaio de suco entérico, cada comprimido foi adicionado em uma das cubas, com o intervalo de 1 minuto e, em intervalos de 20 minutos, foram coletadas alíquotas de 10 mL de cada cuba, havendo a reposição do meio de dissolução a 37°C no volume equivalente ao retirado. Os testes em meio SIF foram conduzidos até o limite de 420 minutos, período que levou em consideração o tempo estimado como normal para trânsito intestinal [142].

As alíquotas foram diluídas com suco gástrico ou com suco entérico de forma apropriada, segundo a curva de calibração, para realização da análise por espectrofotometria no comprimento de onda de 290 nm.

#### 4.6.2.1.5.1. Preparo da curva de calibração da dapsona

As curvas de calibração foram preparadas utilizando como solvente SGF (do inglês, Suco Gástrico Simulado) e SIF (do inglês, Suco Entérico Simulado), segundo a Farmacopéia Americana XXX [140] e o fármaco modelo dapsona nas concentrações em torno de 1, 2, 4, 6 e 8 µg/mL. Utilizou-se espectrofotômetro UV-Vis no comprimento de onda 290nm para confecção das curvas de calibração, que estão descritas nos Figuras 12 e 13.

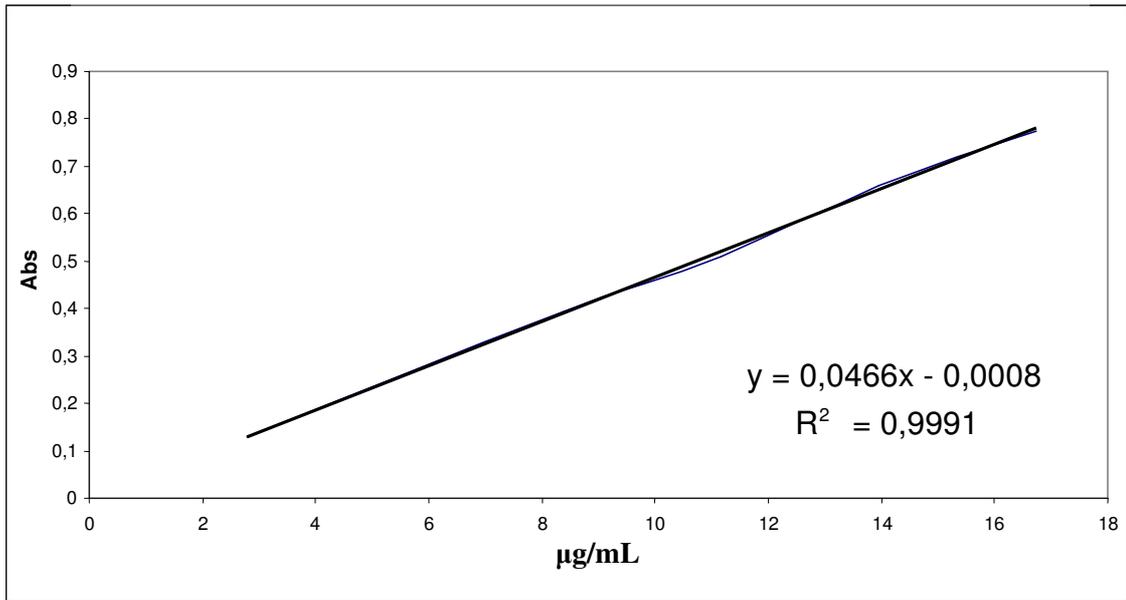


Figura 12 – Curva de calibração da dapsona em suco gástrico simulado

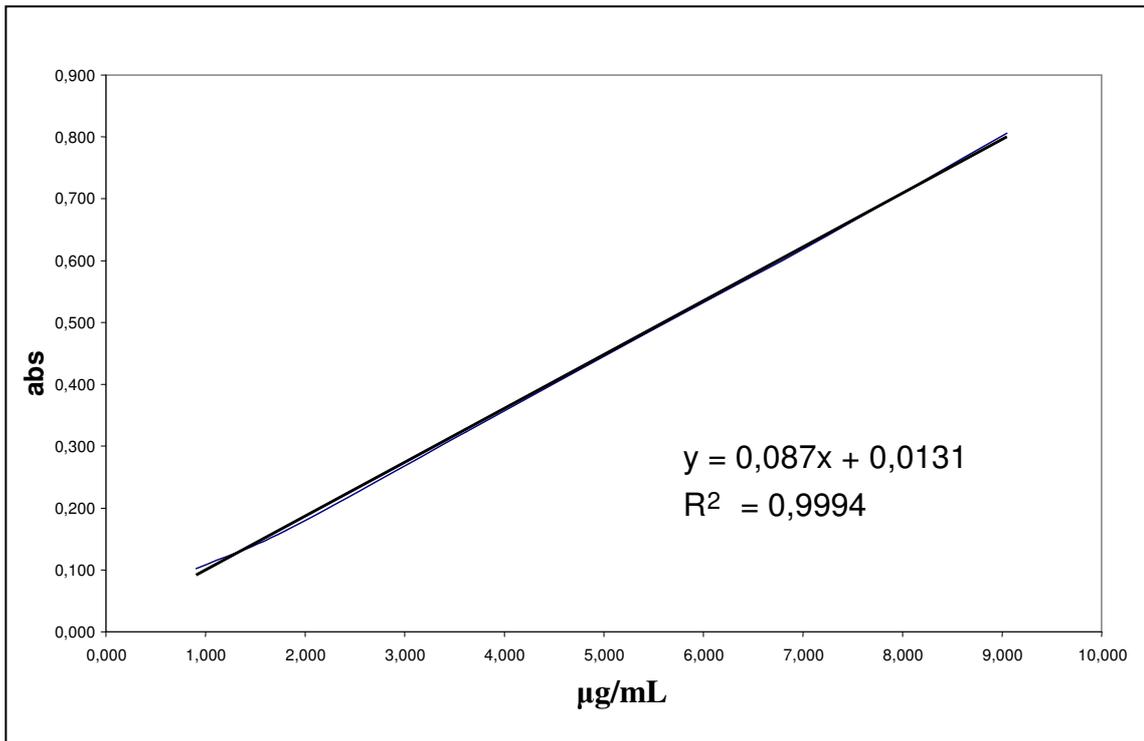


Figura 13 – Curva de calibração da dapsona em suco entérico simulado.

#### 4.2.6.2 Nanocompósito PVP:organoargila

##### 4.2.6.2.1. Compressibilidade

Cerca de 500 mg do nanocompósito de PVP:organoargila, foi submetido a uma prensa hidráulica com diferentes forças de compressão, sem adição de nenhum adjuvante e posteriormente, sua capacidade de compressão foi avaliada.

Este teste foi realizado em durômetro automático (Schleuniger 2E/205) de acordo com a metodologia geral descrita na Farmacopéia Brasileira [139], utilizando-se 5 comprimidos no teste. A partir dos resultados foi calculada sua dureza média. Os valores de dureza ideais não devem ficar abaixo de 3Kp.

##### 4.2.6.2.2. Índice de Intumescimento/Inchamento dinâmico (*Dynamic Swelling*)

A fim de avaliar o perfil de intumescimento dinâmico do PVP junto a organoargila S4, os nanocompósitos foram submetidos a uma compressora excêntrica FABBE®. Foi realizada uma compressão direta do nanocompósito sem adição de nenhum adjuvante e também do polímero puro com a finalidade de comparação. Os comprimidos obtidos foram estudados segundo seu comportamento de intumescimento dinâmico. Assim os mesmos foram dispostos em meios aquosos com pHs diversos, ou seja, água destilada, suco gástrico simulado e suco entérico simulado, à temperatura ambiente.

Os comprimidos à base de PVP e do nanocompósito foram pesados e depois imersos nos meios aquosos. Após 20 minutos os comprimidos foram removidos, secos com uma folha de papel de filtro e pesados em uma balança analítica. Este procedimento foi repetido até o tempo 160 minutos, quando não houve mais ganho de peso, no caso do comprimido de PVP. Em todos os casos, o intumescimento no equilíbrio foi calculado a partir da seguinte expressão:

$$\% \text{ inchamento} = (P_t - P_i) / P_i \times 100$$

Onde:  $P_i$  = peso inicial do comprimido;

$P_t$  = peso do comprimido no tempo  $t$  (minutos).

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após as metodologias sugeridas, sempre a primeira informação obtida era obtida por difração de raios X. Alterações nos espaçamentos basais são normalmente uma indicação de que a molécula polimérica foi incorporada dentro das lamelas durante o processo sugerido. No entanto, para confirmar a suposição baseada nos espaçamentos basais, uma evidência mais direta da incorporação orgânica é necessária. Isto é feito por espectroscopia de infravermelho [143]. A análise de infravermelho oferece ainda uma vantagem adicional que é a confirmação da integridade da molécula orgânica.

### 5.1. TENTATIVA DE ESFOLIAÇÃO (PRÉ-TRATAMENTO)

#### 5.1.1. Viscogel B8

Feito a varredura de amplitudes ultra-sônicas (20%, 60%, 100%) e de tempos reacionais (15min, 30min, 45min) para organoargila Viscogel B8 em tolueno (1:100) a temperatura ambiente, em seguida, as amostra foram avaliadas por DRX e obtido assim seus respectivos difratogramas que foram agrupados, podendo ser conferidos pela figura que segue (Figura 14). Para melhor compreensão dos resultados segue uma tabela (Tabela 4) a qual elucida os valores de espaçamento interlamelar. O cálculo do espaçamento basal foi possível, pois não houve desaparecimento total dos picos.

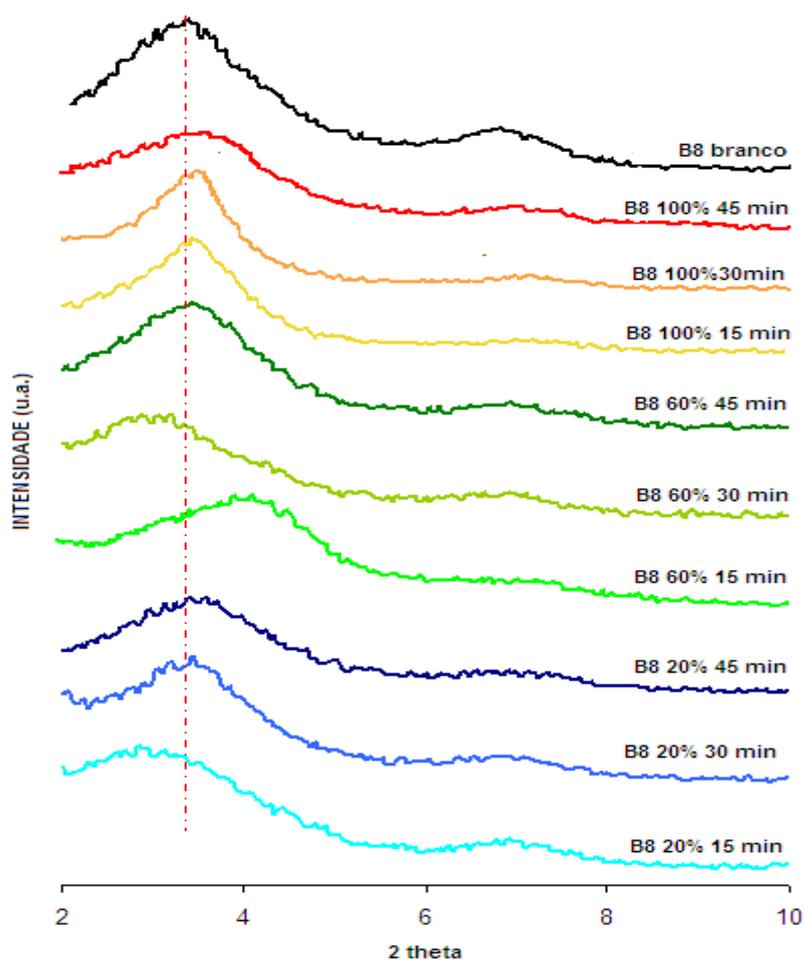


Figura 14. Difratoigramas para o sistema Viscogel B8:tolueno após pré-tratamento

Tabela 4. Valores de espaçamento basal dos sistemas Viscogel B8/tolueno após pré-tratamento

Material	2θ (graus)	Espaçamento interlamelar (Å)
Viscogel B8	3,35	26,37
B8 20% 15min	2,85	31,00
B8 20% 30min	3,45	25,61
B8 20% 45min	3,4	25,99
B8 60% 15min	4,1	21,55
B8 60% 30min	3,2	27,61
B8 60% 45min	3,4	25,99
B8 100% 15min	3,4	25,99
B8 100% 30min	3,45	25,61
B8 100% 45min	3,5	25,64

Após analisar os dados obtidos por cálculos gerados a partir dos difratogramas, a viscogel B8 parece não responder ao pré-tratamento mecânico com energia ultra-sônica, pois apenas duas amostras demonstraram um aumento de espaçamento (B8 20 % 15 min e B8 60% 30 min), e assim as outras sete amostras obtiveram um efeito reverso, ou seja, redução do espaço interlamelar, provavelmente devido uma conformação mais empacotada dos íons alquilamônio.

Como o objetivo inicial do estudo é obter nanocompósito esfoliado, a organoargila B8 não gerou resultados relevantes, devido à diminuição do espaçamento das lamelas. Para dar prosseguimento à incorporação polimérica, o ideal seria um aumento no espaçamento basal das amostras e como primeiro sinal, ocorreu o fenômeno inverso, sendo assim o pré-tratamento foi dado continuidade nas demais organoargilas, Viscogel S4 e S7.

#### **5.1.2. Viscogel S4**

Feito a varredura de amplitudes ultra-sônicas (20 %, 60 %, 100 %) e de tempos reacionais (15 min, 30 min, 45 min) para organoargila Viscogel S4 em tolueno 1% (m/v) a temperatura ambiente, em seguida, as amostra foram avaliadas por DRX e obtidos seus respectivos difratogramas que foram agrupados, podendo ser conferidos pela figura que se segue (Figura 15). Para melhor compreensão dos resultados segue uma tabela (Tabela 5) a qual elucida os valores de espaçamento interlamelar. O cálculo do espaçamento interlamelar foi possível, pois não houve desaparecimento total dos picos, indicando apenas uma tendência à modificação lamelar.

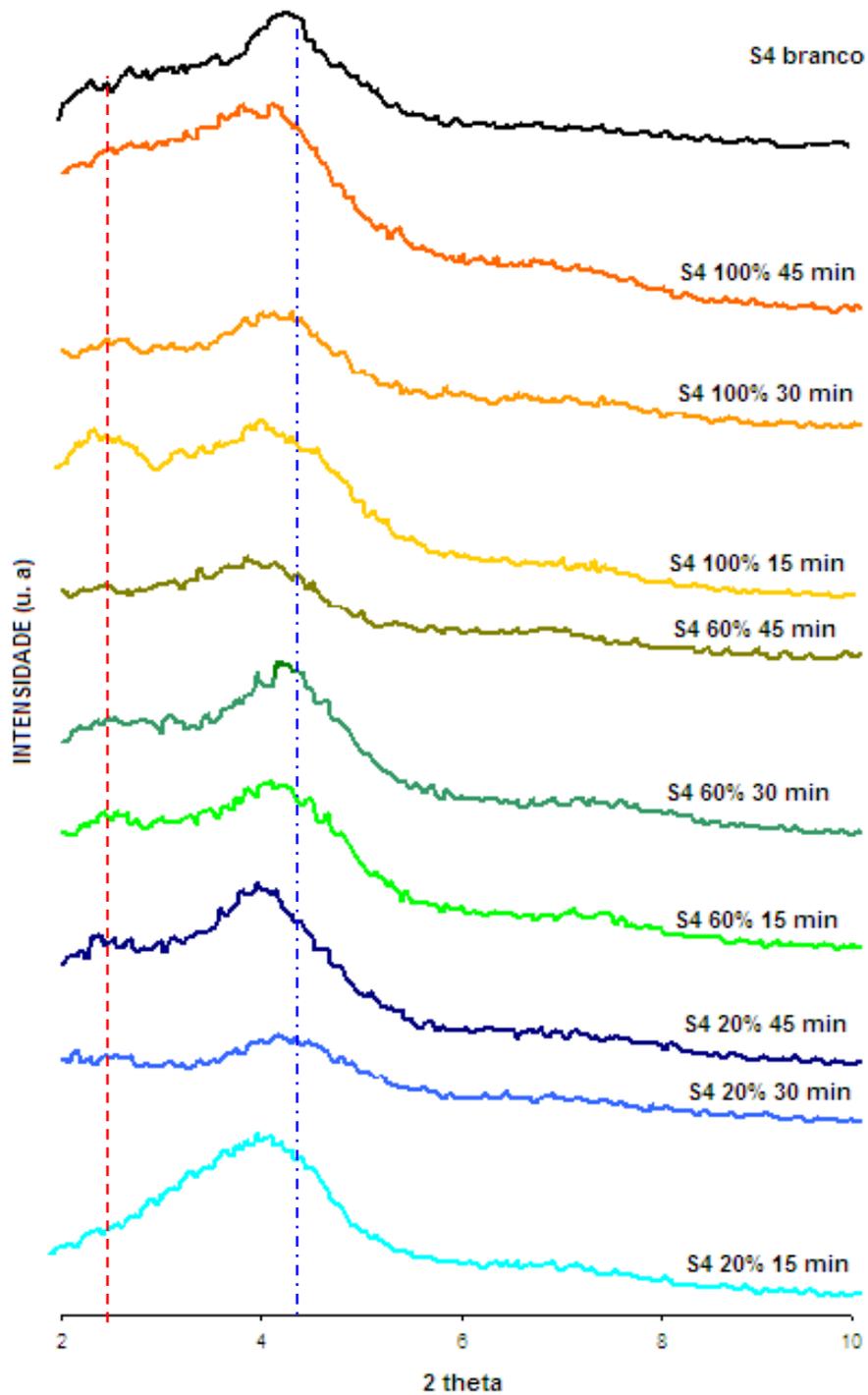


Figura 15. Difrátogramas para o sistema Viscogel S4:tolueno após pré-tratamento em diferentes amplitudes e tempos reacionais

Tabela 5. Valores de espaçamento basal calculados para os sistemas com Viscogel S4:tolueno após pré-tratamento

Material	Registro inicial		Registro tradicional	
	2 $\theta$ (graus)	Novo Espaçamento	2 $\theta$ (graus)	Espaçamento Basal (Å)
Viscogel S4	--	--	4,25	20,79
S4 20% 15min	--	--	3,95	22,37
S4 20% 30min	--	--	4,15	21,29
S4 20% 45min	2,5	35,34	3,95	22,37
S4 60% 15min	2,55	34,65	4,1	21,55
S4 60% 30min	--	--	4,1	21,55
S4 60% 45min	--	--	3,9	22,65
S4 100% 15min	2,4	36,81	3,95	22,37
S4 100% 30min	--	--	4,25	20,79
S4 100% 45min	--	--	4,1	21,55

Os dados obtidos por DRX indicam haver indícios de alteração no espaçamento basal em algumas amostras, entretanto os resultados não são tão claros, em virtude deste pré-tratamento realizado ainda não ter a presença de polímeros para forçar mais ainda o aumento da distância entre lamelas. Sendo assim esta primeira etapa apenas elucida a ação do solvente, no caso tolueno, além de fornecer uma orientação para continuidade do experimento, a incorporação polimérica para obtenção do nanocompósito.

A avaliação dos difratogramas foi efetuada utilizando os valores de espaçamento basal calculados. Os mesmos mostraram uma pequena diferença se comparados ao viscogel S4 branco, aproximadamente, um aumento de 1,6 Å, em função da interação solvente-alquilamônio. Logo, foi feita uma segunda análise dos difratogramas, onde se observar uma diferença sutil, principalmente, entre os perfis das amostras S4 100% 15 min, S4 60% 15 min e S4 20% 45 min. Esta diferença pode ser observada com o surgimento de um pico deslocado anteriormente ao registro característico da viscogel S4. Indicando com este deslocamento para

esquerda do eixo x, que quanto menor o deslocamento em  $2\theta$  maior é a tendência de espaçamento interlamelar.

Sendo assim acredita-se que o tempo de 15 min seja uma importante condição experimental, onde tempos superiores a estes possam desestabilizar esta variação lamelar. Entretanto quanto à energia ultra-sônica, a evidência foi mais pronunciada a 100% de amplitude, logo para assegurar a desorganização lamelar adotou-se a amplitude mais elevada. Sendo assim tomou-se como melhor ponto do pré-tratamento, para Viscogel S4, a amostra S4 100% 15 min.

No entanto, sabe-se que o íon alquilamônio pode assumir diversos rearranjos entre as lamelas da argila; originando a argila pode assumir diversas conformações quando em suspensão [144]; conforme apresentado na Figura 16. Solventes diferentes causam graus de inchamento diferentes na argila, sendo assim, uma justificativa para alteração no deslocamento interlamelar. Logo as próximas etapas do experimento foram direcionadas para este resultado, em virtude da técnica ter oferecido indícios de modificação no espaçamento lamelar do silicato [114].

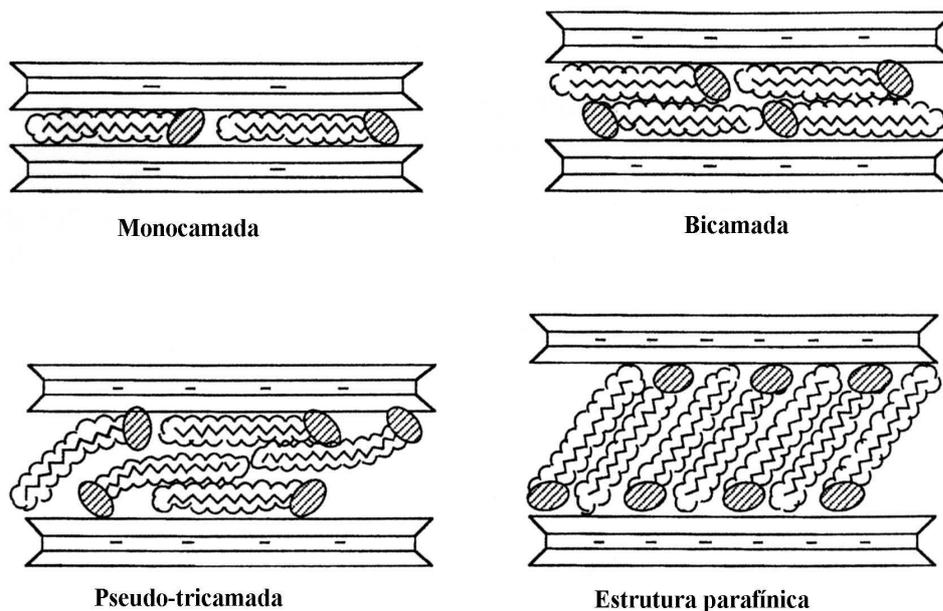


Figura 16 – Orientações que os íons alquilamônio podem apresentar nas lamelas

[144]

### 5.1.3. Viscogel S7

Feito a varredura de amplitudes ultra-sônicas (20 %, 60 %, 100 %) e de tempos reacionais (15 min, 30 min, 45 min) para organoargila Viscogel S7 em tolueno 1% (m/v) a temperatura ambiente, em seguida as amostras foram avaliadas por DRX e obtidos seus respectivos difratogramas que foram agrupados, podendo ser conferidos pela figura que se segue (Figura 17). Para melhor compreensão dos resultados segue uma tabela (Tabela 6) a qual elucida os valores de espaçamento interlamelar. O cálculo do espaçamento interlamelar foi possível, pois não houve desaparecimento total dos picos, indicando apenas uma tendência à modificação da distância lamelar.

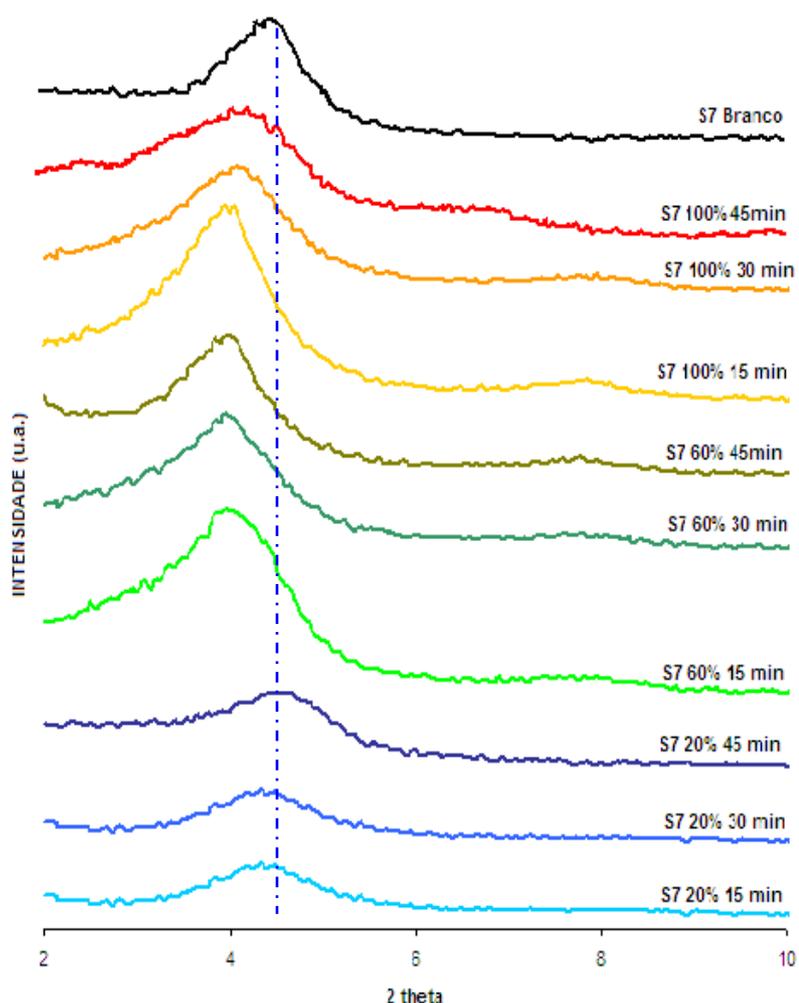


Figura 17. Difratogramas para o sistema organoargila Viscogel S7:tolueno após pré-tratamento tentativa de esfoliação em diferentes amplitudes e tempos reacionais

Tabela 6. Valores de espaçamento basal calculados para os sistemas com Viscogel S7/tolueno após pré-tratamento

<b>Material</b>	<b>2<math>\theta</math> (graus)</b>	<b>Espaçamento basal (Å)</b>
Viscogel S7	4,6	19,21
S7 20% 15min	4,35	20,31
S7 20% 30min	4,35	20,31
S7 20% 45min	4,6	19,21
S7 60% 15min	3,95	22,37
S7 60% 30min	3,95	22,37
S7 60% 45min	4,0	22,09
S7 100% 15min	4,05	21,82
S7 100% 30min	4,05	21,82
S7 100% 45min	4,1	21,55

Os dados obtidos por DRX indicam haver modificações lamelares em algumas amostras, entretanto, os resultados não são tão evidentes, em virtude deste pré-tratamento realizado ainda não ter a presença de polímeros para forçar ainda mais a esfoliação lamelar. Sendo assim esta primeira etapa apenas elucidada a ação do solvente, no caso tolueno, além de fornecer uma orientação para continuidade do experimento, a incorporação polimérica para obtenção do nanocompósito.

Por meio da avaliação dos difratogramas, para a viscogel S7 os valores de espaçamento basal foram calculados. Notou-se a partir dos difratogramas que a amplitude de 20 % empregada no pré-tratamento, parece não desencadear nenhum tipo de alteração nos silicatos lamelares, sendo assim as amplitudes mais expressivas foram referentes a 100 % e ainda mais evidentes em 60 % de energia ultra-sônica fornecida. Assim, acredita-se que para a Viscogel S7 o tempo de 30 min de exposição à técnica de sonicação, seja uma importante condição experimental, onde tempos superiores a estes possam desestabilizar a conformação obtida pelo íon alquilamônio. Contudo quanto à energia ultra-sônica a evidência foi mais pronunciada a 60%.

Entretanto, para assegurar a desorganização lamelar adotou-se as condições de pré-tratamento realizada para organoargila S4, por oferecer indícios mais satisfatórios quanto à modificação no espaçamento basal. Sendo assim, a Viscogel S4, apresentou uma peculiaridade frente à viscogel S7, a formação de um novo registro no DRX, que é sugestiva de maiores alterações lamelares, provavelmente devido à conformação dos íons alquilamônio em função do solvente.

## 5.2. DETERMINAÇÃO DO SOLVENTE

Obtida a melhor condição de pré-tratamento, a amostra escolhida foi produzida a partir da organoargila S4 (S4 100% 15 min). Para efeito de confirmação esta condição foi feita em triplicata. Entretanto, as amostras do melhor ponto, foram repetidas para dois solventes distintos, um aromático e outro alifático. Assim sendo foi gerado o difratograma para as amostras solubilizadas em tolueno (Figura 18) e calculado seus respectivos espaçamentos que se encontram na Tabela 7.

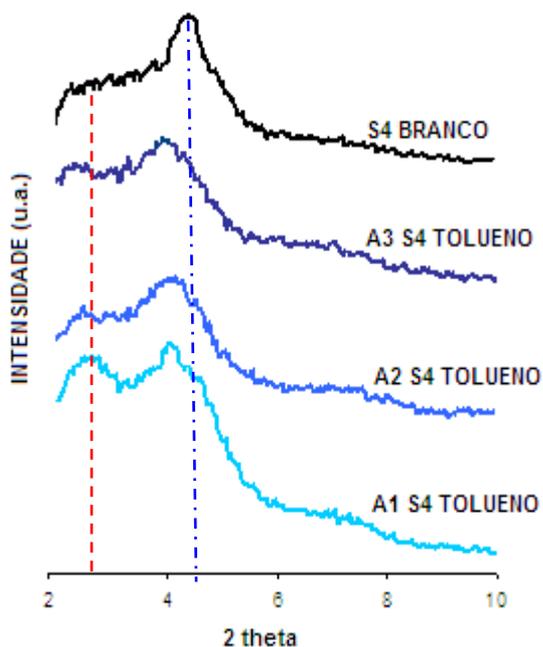


Figura 18. Difratogramas para o sistema organoargila Viscogel S4:tolueno em triplicata (100 % 15 min)

Tabela 7. Valores de espaçamento basal calculados para Viscogel S4/tolueno triplicata

Material	Registro inicial		Registro tradicional	
	2 $\theta$ (graus)	Novo Espaçamento	2 $\theta$ (graus)	Espaçamento Basal (Å)
S4 BRANCO	--	--	4,25	20,79
A1 S4 TOLUENO	2,5	35,34	4,0	22,09
A2 S4 TOLUENO	2,5	35,34	3,95	22,37
A3 S4 TOLUENO	2,45	36,05	3,9	22,66

O estudo da escolha do solvente se deu, em virtude da preconização pelo fabricante (BENTEC<sup>®</sup>) [66] com uso dos mesmos, no caso acetona como ideal. Entretanto a solubilidade e a interação com o tolueno revelam-se melhores em função dos difratogramas conseguidos em reações com acetona (Figura 19) e seus respectivos cálculos de espaçamentos (Tabela 8).

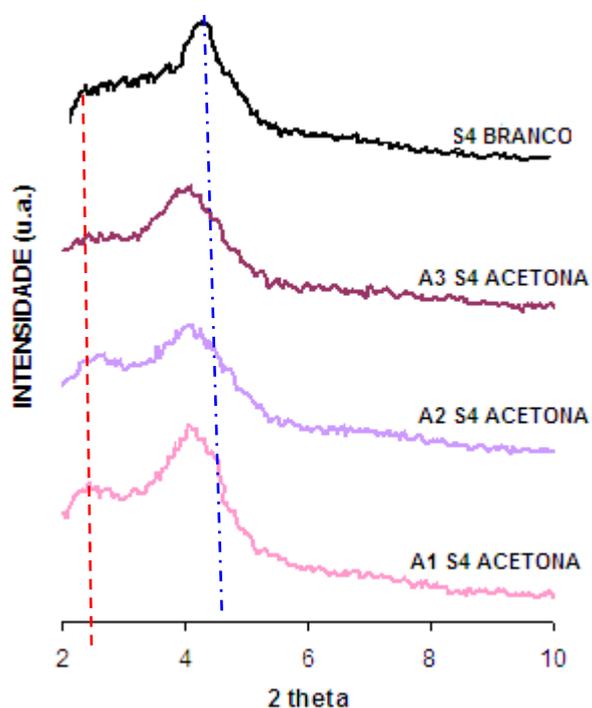


Figura 19. Difratogramas para o sistema organoargila Viscogel S4:Acetona em triplicata (100% 15 min)

Tabela 8. Valores de espaçamento basal calculados para Viscogel S4/acetona triplicata

Material	Registro inicial		Registro tradicional	
	2 $\theta$ (graus)	Novo Espaçamento	2 $\theta$ (graus)	Espaçamento Basal (Å)
S4 BRANCO	--	--	4,25	20,79
A1 S4 ACETONA	2,55	34,65	3,05	21,82
A2 S4 ACETONA	2,7	32,92	4,15	21,29
A3 S4 ACETONA	2,6	33,98	4,1	21,55

Para a argila estudada o solvente tolueno pareceu ter melhor influência quanto à estrutura lamelar, visto que a afinidade do tolueno seja maior pelos íons alquilamônio quando comparado com acetona. Esta afirmação pode ser confirmada através dos cálculos de espaçamento lamelar. Quando avaliada a viscogel S4 tratada com tolueno, as galerias alcançaram até 1,87 Å, enquanto que as solubilizadas em acetona chegaram apenas em 1,03 Å de aumento. Este fato deve ser levado em consideração, que as organoargilas apenas foram solubilizadas e submetidas à ação mecânica do sonicador sem adição polimérica.

Um outro aspecto que deve ser atentado é em relação à reprodutibilidade do novo registro nos difratogramas, mais uma vez o tolueno mostrou-se mais ativo, pois os picos iniciais formados foram mais intensos aos produzidos pela acetona.

O resultado foi bem satisfatório e a indicação do uso do tolueno se deu como o melhor solvente para a organoargila, neste caso, logo os demais experimentos foram conduzidos com este solvente com intuito de obterem-se melhores resultados e assim os nanocompósitos.

Com a repetição em triplicata da amostra S4 100% 15 min, além de confirmar o uso do solvente, serviu para avaliar que o melhor ponto de pré-tratamento possui reprodutibilidade.

### 5.3. OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS NANOCOMPÓSITOS

#### 5.3.1. DRX

Definida como a melhor organoargila após submissão ao pré-tratamento, a viscogel S4 foi estudada em função da incorporação polimérica. O primeiro nanocompósito obtido foi o acrescido da polivinilpirrolidona (PVP), como demonstra os difratogramas reunidos na Figura 20.

Segundo a observação dos difratogramas, notou-se um deslocamento bem nítido das curvas de DRX para todos os nanocompósitos, característico de uma intercalação polimérica em massa, em virtude do aumento lamelar que foi aproximadamente de 25 Å, que pode ser conferido na Tabela 9. Com uma contemplação mais minuciosa é possível descrever que os picos obtidos ficaram menos intensos quando comparados à mistura física, em algumas amostras quase que desaparecendo. Este fenômeno pode estar associado a uma parcial esfoliação do material, contudo ainda é possível a medição do espaçamento lamelar, assim a análise da amostra sugere a presença de regiões intercaladas.

Com base nos cálculos obtidos a partir da equação de Bragg, o nanocompósito que obteve maior espaçamento interlamelar, após os tratamentos propostos, foi a PVP 2:1 S4 1 H, que admitiu um valor de 43,09 Å. Assim sendo, a caracterização pelas demais técnicas FoRAM realizadas para tal nanocompósito.

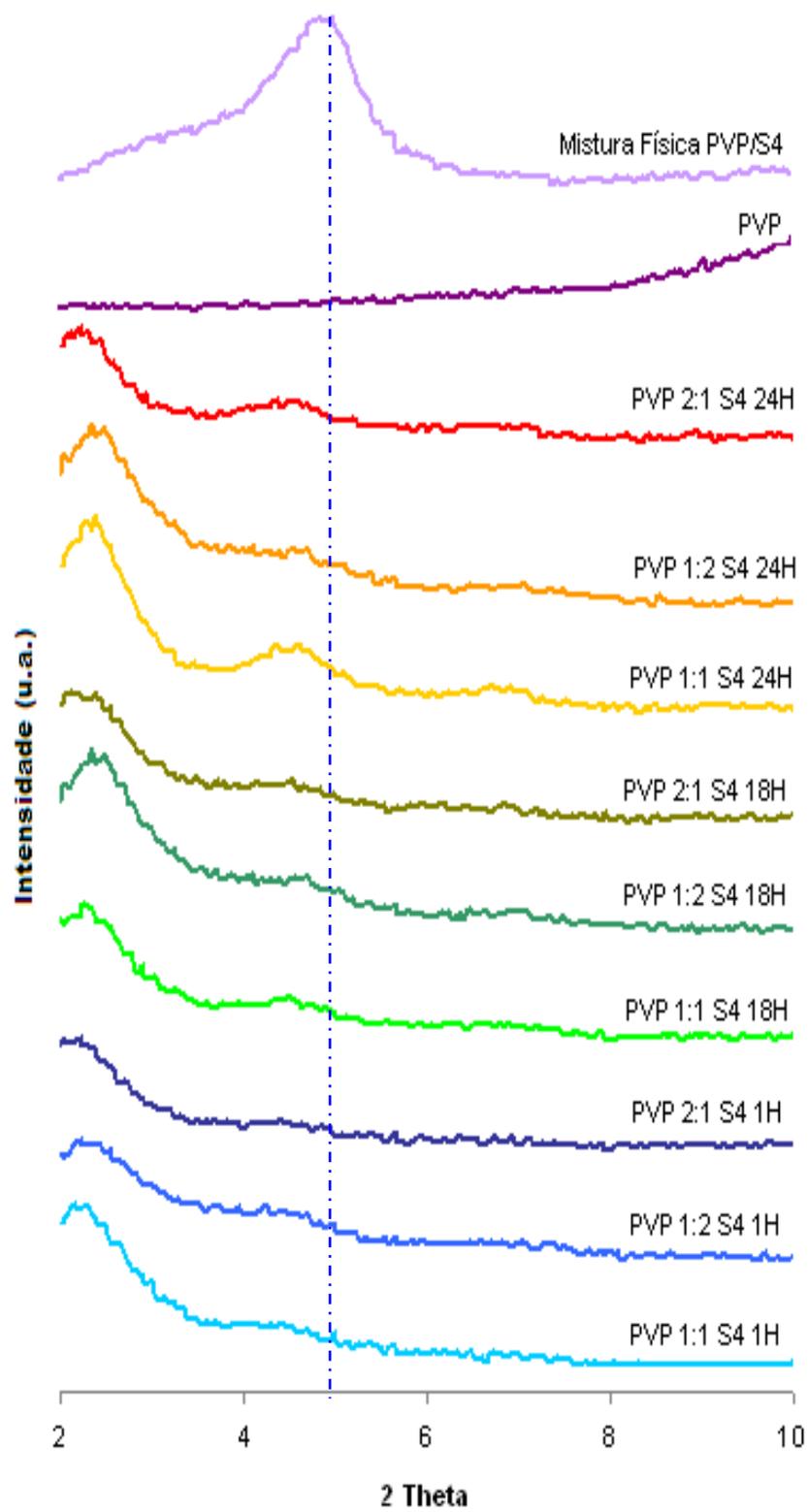


Figura 20. Difratogramas dos Nanocompósitos PVP-Viscogel s4

Tabela 9. Valores de espaçamento basal calculados para Nanocompósitos  
PVP-Viscogel s4

<b>Nanocompósito</b>	<b>2<math>\theta</math></b>	<b>Espaçamento</b>
<b>PVP : S4</b>	<b>(graus)</b>	<b>Basal (Å)</b>
Mistura Física	4,85	18,22
PVP	*	*
1:1 1H*	2,15	41,09
1:2 1H*	2,2	40,16
2:1 1H*	2,05	43,09
1:1 18H*	2,25	39,26
1:2 18H*	2,35	37,59
2:1 18H*	2,1	42,07
1:1 24H*	2,4	36,81
1:2 24H*	2,35	37,59
2:1 24H*	2,45	36,06

Como o estudo em questão propõe a incorporação de dois polímeros diferentes. O segundo grupo de nanocompósitos obtidos foi em função da etilcelulose (EC). A junção dos difratogramas para este grupo de nanocompósitos pode ser observada na Figura 21 e na Tabela 10.

Feita análise dos mesmos, conforme descrito em literatura [55,89,90,92], nota-se o desaparecimento por completo dos picos tradicionais da organoargila, em estudo. Em cima desta afirmação os nanocompósitos de etilcelulose responderam melhor aos pré-tratamentos, como a ação mecânica, isto quanto confrontados aos nanocompósitos de PVP. Visto que, o desvanecimento dos picos nas amostras é um forte indício de esfoliação.

Vale ressaltar que estudos anteriores já foram propostos para obtenção de nanocompósitos via solução, entretanto o pré-tratamento mecânico com energia ultra-sônica não foi aplicado. Logo, o resultado obtido por tais estudos apenas foi atingido o fenômeno de intercalação, acredita-se que pré-tratamentos mecânicos possam estar atuando nas lamelas, além da ação do solvente junto aos íons alquilamônio [144].

Assim sendo, o nanocompósito que obteve uma curva no difratograma com menos interferência, além da ausência total do pico da organoargila, após os tratamentos propostos, foi a EC 1:1 S4 18 h. Assim sendo, a caracterização pelas demais técnicas foram realizadas para tal nanocompósito.

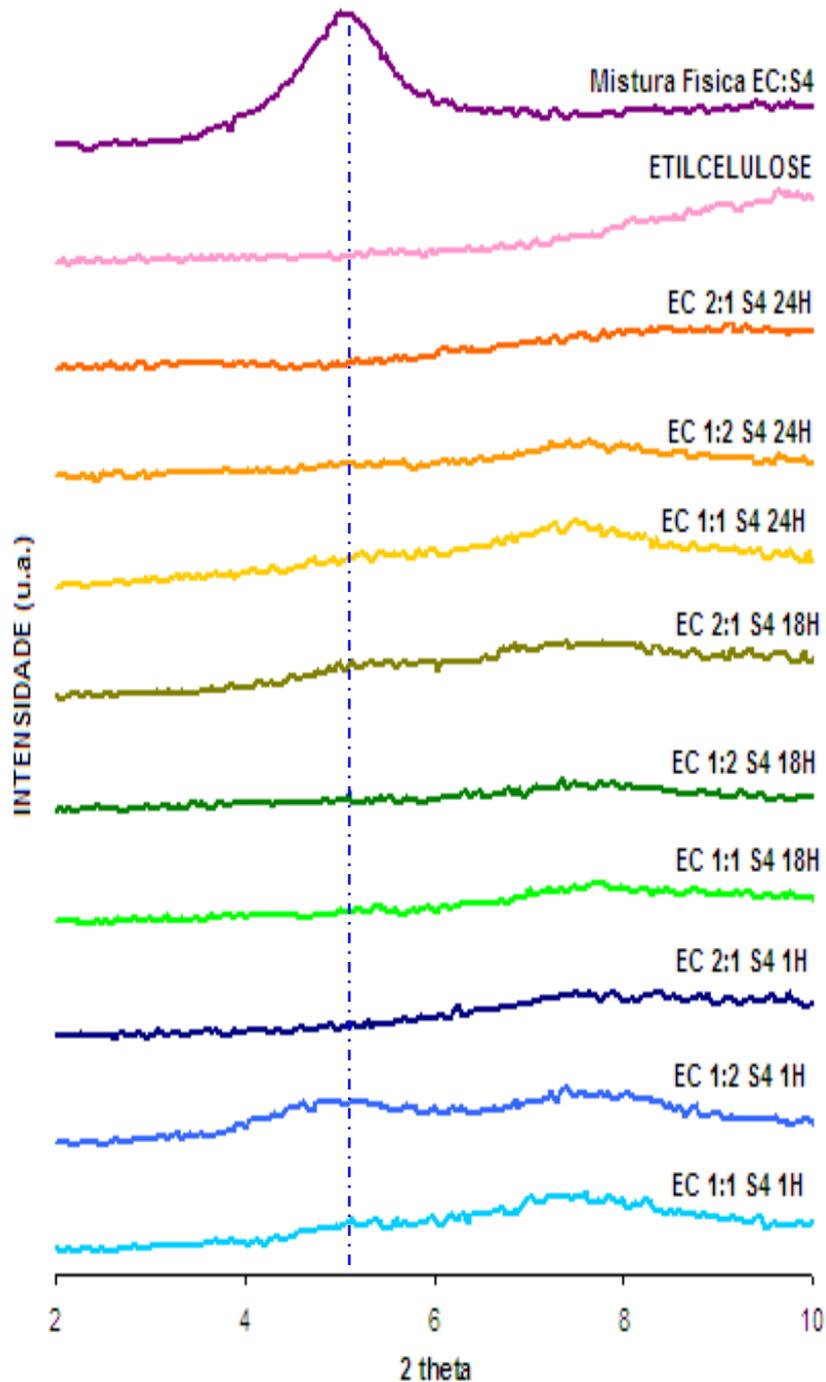


Figura 21. Difratogramas dos Nanocompósitos Etilcelulose-Viscogel s4

### 5.3.2- FTIR

Os resultados na tentativa de esfoliação foram caracterizados adicionalmente por Infravermelho com intuito de confirmar os dados gerados por DRX. De acordo com os espectros de infravermelho (Figuras 22 e 23), podem-se observar as bandas característicos do PVP, organoargila, mistura física e do material nanocompósito. Segue a descrição dos principais bandas de absorção para PVP, Etilcelulose e organoargila S4:

- PVP [11,145]:

3454  $\text{cm}^{-1}$ : vibração de estiramento de hidroxila

3020 – 2947  $\text{cm}^{-1}$ : deformação axial do grupo vinílico

1685  $\text{cm}^{-1}$ : absorção típica do grupo carbonil

1299  $\text{cm}^{-1}$ : absorção relativa a ligações C-N do anel (piridina)

- Etilcelulose [119]:

3500  $\text{cm}^{-1}$ : vibração de estiramento de hidroxila presentes no anel fechado das unidades de repetição do polímero. O mesmo também representa ligações de hidrogênio intra e intermoleculares, devido aos grupos OH.

2997-2886  $\text{cm}^{-1}$ : vibrações de estiramento do grupamento alquil

1375  $\text{cm}^{-1}$ : vibrações referentes ao complexo CH<sub>3</sub>

1450  $\text{cm}^{-1}$ : Pequenos picos condizentes as vibrações do complexo CH<sub>3</sub>

1100  $\text{cm}^{-1}$ : vibração de estiramento da ligação C-O-C no éter cíclico.

- Organoargila S4 [11]:

3655  $\text{cm}^{-1}$ : deformação axial de hidroxila estrutural

2926, 2852  $\text{cm}^{-1}$ : vibrações de estiramento da cadeia alquílica C18

1049  $\text{cm}^{-1}$ : vibração de estiramento Si-O-Si

526  $\text{cm}^{-1}$ : vibrações do tipo angular da hidroxila do sítio octaédrico

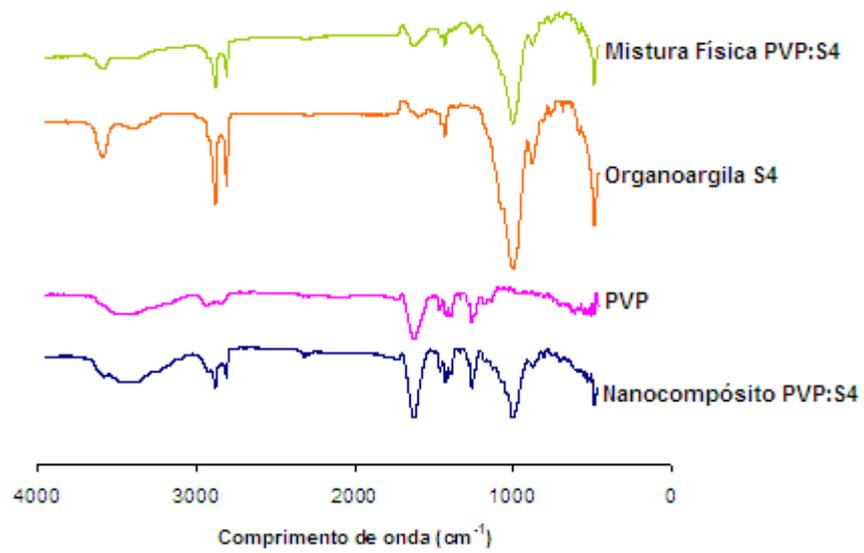


Figura 22. Espectros de FTIR referente ao complexo PVP: Nanocompósito, PVP, organoargila e mistura física

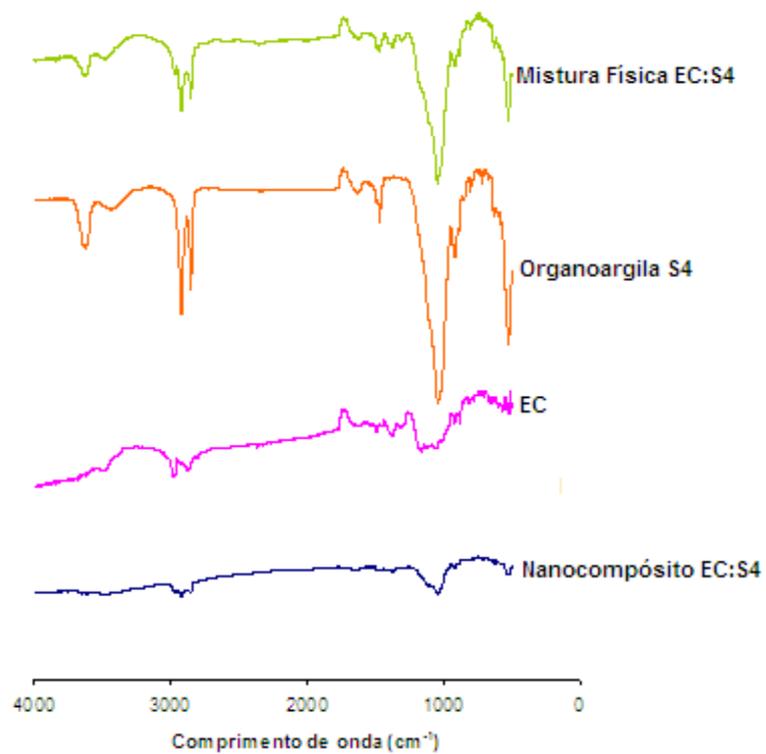


Figura 23. Espectros de FTIR referente ao complexo Etilcelulose: Nanocompósito, EC, organoargila e mistura física

Após definir as principais bandas dos respectivos FTIR analisaram-se os espectros dos nanocompósitos previamente selecionados por DRX. Deste modo, não é notado qualquer deslocamento significativo das bandas principais em comparação com os materiais de partida, tanto para PVP quanto para EC. Entretanto foi possível analisar que as bandas dos nanocompósitos formam uma combinação de bandas dos polímeros e da organoargila, podendo concluir que no nanocompósito apresentam grupamentos de ambos os elementos.

Outro destaque observado seria quanto à comparação das misturas físicas e dos nanocompósitos. Pode-se concluir que houve mudanças do material original, mistura física, para o nanocompósito, onde o DRX comprova a formação do mesmo.

Os nanocompósitos de etilcelulose-organoargila obtidos mostraram como evidência mais relevante da presença do polímero junto as lamelas da argila com a permanência da vibração C-O axial do polissacarídeo mostra-se presente na estrutura do nanocompósito (cerca de  $1050\text{ cm}^{-1}$ ), estando inclusive deslocada em relação às observadas para a etilcelulose ( $1100\text{ cm}^{-1}$ ), entretanto esta banda sobrepõe a organoargila em aproximadamente  $1049\text{ cm}^{-1}$ , tornando difícil a análise por infravermelho do nanomaterial devido a associação de bandas.

Ainda, como a deformação correspondente à absorção do grupamento vinílico da PVP se sobrepõe à da cadeia alquílica da organoargila S4 (próximo a  $3000\text{ cm}^{-1}$ ), não é possível afirmar a permanência ou não do íon alquilamônio. Portanto, a técnica se mostra não conclusiva.

#### 5.4. TENTATIVAS EXTREMAS DE ESFOLIAÇÃO

Tendo em vista o objetivo inicial do trabalho, que era obter nanocompósitos esfoliados, observou-se que com pré-tratamento de ultrassonição, o objetivo foi alcançando para etilcelulose e em parte para o PVP. Sendo assim, condições mais extremas, como o uso de tempos de reação prolongados e de temperaturas elevadas, foi proposto. Como previamente a organoargila que apresentou melhor resposta frente ao pré-tratamento com ultrassonição, foi a viscogel S4, este ensaio apenas foi realizado com a mesma.

Assim, submeteu-se a organoargila S4 as melhor condições reacionais encontradas na etapa de obtenção do nanocompósito, com adição de refluxo no sistema, além de extrapolar as constantes de ultrassonicação. Nas figuras 24, 25 e 26 podem ser conferidos os difratogramas resultantes desta etapa reacional.

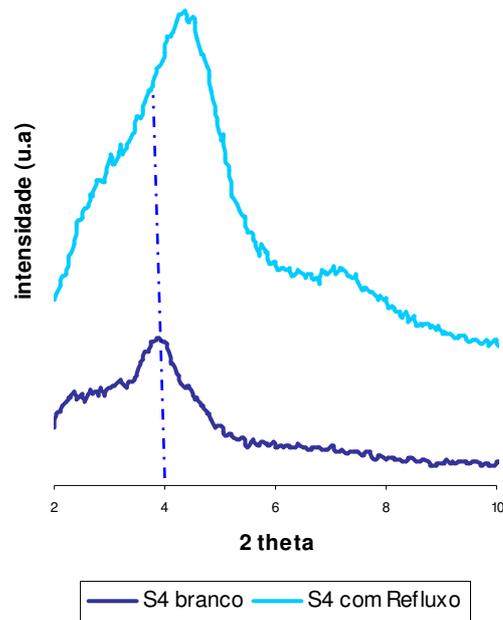


Figura 24. Difratogramas da organoargila S4 com e sem refluxo

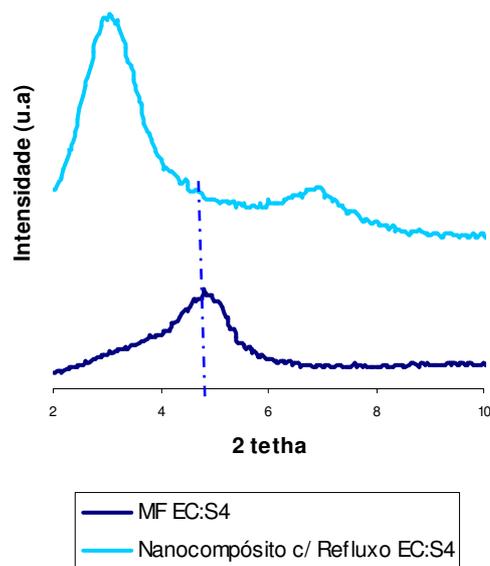


Figura 25. Difratogramas dos Nanocompósito Etilcelulose-Viscogel s4 com refluxo

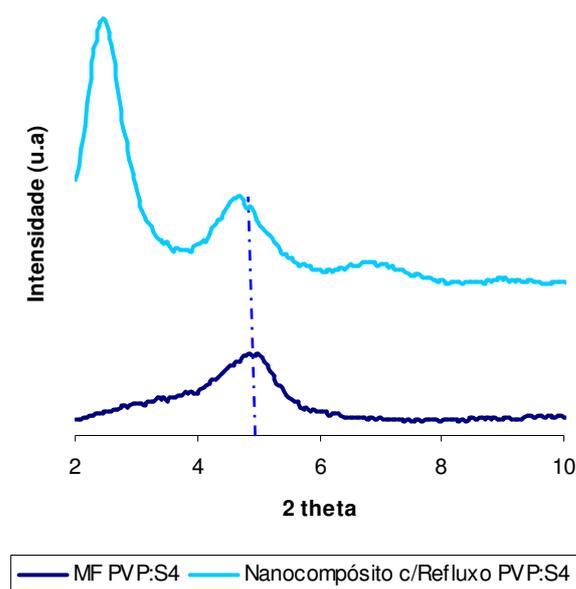


Figura 26. Difratoigramas dos Nanocompósito PVP-Viscogel s4 com refluxo

Estudando os gráficos de uma forma global, inicialmente não se observa o desaparecimento do pico tradicional da organoargila S4, indicando que a adição de refluxo e aumento de energia ultra-sônica não foram suficientes para acarretar uma esfoliação significativa nas galerias da argila juntamente aos polímeros estudados.

Neste caso, foi estudado o impacto que as condições reacionais (temperatura) têm sobre a formação do nanocompósito e como visto a temperatura e altas energias ultra-sônicas podem ter influência mais significativa quanto à intercalação.

Conclui-se, assim, que a melhor condição reacional para esfoliação é apenas o pré-tratamento com sonicador a 100% de energia por 15 minutos à temperatura ambiente, uma vez que não há vantagem alguma no uso do aquecimento do meio reacional.

Esta é uma vantagem adicional do material proposto, uma vez que sua preparação, portanto, pode ocorrer à temperatura ambiente sem acarretar perda às suas características moduladoras finais.

## 5.5. EMPREGO COMO EXCIPIENTE FARMACÊUTICO

A caracterização dos nanomateriais como excipiente farmacêutico baseou-se na propriedade intrínseca de cada polímero. O PVP por se tratar de um polímero altamente hidrofílico, seu perfil para liberação prolongada ficaria comprometido, logo os estudos de compressibilidade e índice de intumescimento foram propostos para avaliar o nanomaterial como aglutinante de via seca. Enquanto que a etilcelulose por se mostrar um polímero insolúvel em água, outros estudos foram sugeridos com intuito de avaliar seu poder como modulador de dissolução, para alcançar uma possível liberação prolongada da dapsona.

### 5.5.1. Índice de Intumescimento

A quantidade de água absorvida pelos comprimidos formulados com os nanocompósitos foi avaliada. O índice de intumescimento foi feito tanto para as formulações com dapsona/etilcelulose quanto com as matrizes de PVP. Foram também feitos ensaios nas formulações utilizadas comparativamente, com os polímeros isolados.

A PVP utilizada como branco com fim de comparação mostrou o mesmo comportamento nos três diferentes meios (água, sucos gástrico e entérico simulados), tanto que não foi possível a quantificação do inchamento dinâmico, devido a solubilização dos comprimidos a partir do primeiro tempo estudado, comportamento que já era esperado em virtude da alta hidrofiliabilidade do polímero em questão.

De acordo com os dados encontrados para o polímero PVP, estes resultados são opostamente diversos aos do nanocompósito estudado, indicando uma mudança de propriedade quando o nanocompósito PVP/silicato lamelar é avaliado. A Tabela 10 apresenta os resultados obtidos para os comprimidos de PVP nanocompósito. Assim pode-se sugerir que a matriz nanocompósito funciona como um excipiente Aglutinante para produção de comprimidos através da via seca, pois diferentemente do polímero isolado o grau de inchamento dinâmico foi possível de ser calculado,

apesar do inchamento observado parece que o nanocompósito é sensível a pH ácido em função da sua desagregação, prontamente após o início do experimento. Outra suposição para o perfil de inchamento ter sofrido alteração é pela presença da argila na elaboração do nanocompósito, que por si própria já possui alta capacidade de inchamento.

Uma vantagem de alcançar este material é quando comparado com o polímero isolado, o mesmo é utilizando na confecção de comprimidos através de via úmida, normalmente, a PVP é solubilizada em água e utilizada para este fim, sendo que esta técnica desprende várias etapas, sendo muito vantajoso a obtenção do nanomaterial, pois reduz drasticamente o tempo de preparo de formas farmacêuticas sólidas.

Tabela 10. Resultados do inchamento dinâmico dos comprimidos PVP/S4 nanocompósito

		% de intumescimento						
Meio \ Tempo	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min	140 min	160 min
Água	32,94	37,92	40,38	44,1	<b>45,23</b>	DESAGREGAÇÃO →		
						40,82	35,88	32,58
Suco Entérico	29,84	35,53	37,11	<b>38,21</b>	DESAGREGAÇÃO →			
						36,31	32,49	31,07
Suco Gástrico	27,29	<b>28,11</b>	DESAGREGAÇÃO →					
			-16,2	-37,2	-53,8	-63,4	-70,9	-82,5

Diferentemente da PVP, o perfil de intumescimento da etilcelulose após uma análise global foi bem menor que da PVP. Grande influência da sua lipofilicidade, descartando-se totalmente a influência do intumescimento destes materiais no controle da liberação de ativos neles veiculados, garantindo uma maior reprodutibilidade neste ponto de funcionalidade deste como excipiente aqui estudado. As Tabelas 11 e 12 exibem os resultados de intumescimento dinâmico

obtidos para os comprimidos formados com o polímero isolado e pelos nanocompósitos de etilcelulose/organoargila, respectivamente.

Tabela 11. Resultados do intumescimento dinâmico dos comprimidos de Etilcelulose

		% de intumescimento							
Tempo	Meio	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min	140 min	160 min
	Água	5,24	6,11	7,32	7,68	8,47	9,35	10,19	11,36
	Suco Entérico	6,04	6,21	6,97	7,65	8,61	8,59	9,73	10,01
	Suco Gástrico	5,14	5,98	6,56	7,53	8,56	9,71	11,07	11,09

Tabela 12. Resultados do intumescimento dinâmico dos comprimidos de dapsona/Etilcelulose nanocompósitos

		% de intumescimento							
Tempo	Meio	20 min	40 min	60 min	80 min	100 min	120 min	140 min	160 min
	Água	2,77	2,84	3,18	3,29	4,43	4,61	4,89	<b>5,13</b>
	Suco Entérico	3,94	4,11	4,37	4,43	3,99	3,62	<b>4,71</b>	DESAGREGAÇÃO 3,68
	Suco Gástrico	2,51	2,67	2,82	<b>3,04</b>	DESAGREGAÇÃO →			
						2,01	-0,49	0,49	-1,06

Avaliando o perfil de intumescimento da etilcelulose (11 %) isoladamente, seu intumescimento foi maior do que quando comparada a formulação com nanocompósito (5 %), pois a associação com o fármaco dapsona parecer ter aumentado a lipofilicidade da mistura, por tratar de um fármaco com baixa solubilidade em água, além do nanocompósito também se mostrar mais sensível a pH ácido (suco gástrico),

Os resultados apresentados possibilitam concluir que o inchamento não é, definitivamente, decisivo para o controle de liberação do ativo nas formulações com nanocompósitos nem no caso da PVP quanto da etilcelulose. Entretanto, para a PVP, houve um indício positivo na questão de retardação da dissolução e sua aplicação como aglutinante.

Portanto, o mecanismo de liberação do fármaco destes sistemas deve passar ou pela difusão pelos poros demonstrados na estrutura do comprimido ou pela erosão do mesmo. Considerando-se que os comprimidos mantinham-se praticamente intactos ao final do ensaio de intumescimento, sugere-se que o mecanismo de liberação ocorra realmente por difusão.

Esta observação comprova a premissa inicial deste trabalho, onde se sugere que os materiais formados com base na nanotecnologia permitem uma atuação superior mesmo que em menores concentrações nos seus objetivos de uso.

Nos sistemas poliméricos de liberação sustentada, o fármaco está uniformemente distribuído por todo o polímero sólido. Assim como nos sistemas de barreira, a difusão do fármaco através da matriz polimérica é o passo limitante da taxa de liberação prolongada [146-147]. Quando polímeros solúveis em água são empregados, por exemplo, como matrizes hidrofílicas, a entrada de água no polímero é seguida por inchamento e gelificação, e o fármaco deve difundir através do gel viscoso, um processo obviamente mais vagaroso do que a difusão simplesmente através de um solvente [148]. Um sistema de liberação com matriz hidrofílica é dinâmico, envolvendo a hidratação do polímero, formação de um gel, inchamento e dissolução do polímero. Ao mesmo tempo, outros excipientes ou fármacos solúveis também serão hidratados e dissolvidos e irão difundir da matriz, enquanto materiais insolúveis ficarão imobilizados até que o complexo polímero/excipiente/fármaco sofra erosão ou dissolução retardando ainda mais a difusão do fármaco [148]. Dessa forma, a liberação do fármaco pode ocorrer através do polímero ou através de poros na estrutura do mesmo [149].

Os passos mais importantes na dissolução do polímero incluem a absorção/adsorção de água nos lugares mais acessíveis, ruptura das ligações

polímero-polímero com a simultânea formação de ligações água-polímero, separação das cadeias poliméricas, inchamento e, finalmente, dispersão da cadeia polimérica no meio de dissolução. Este é o caso da matriz formada com PVP. Este polímero incha na presença do meio aquoso, formando um gel que atua na liberação do fármaco. Já para a etilcelulose o sistema é mais efetivo devido o aprisionamento do ativo na matriz, sendo assim a liberação do fármaco só se dá pela difusão do fármaco pela matriz esfoliada, sem formação de camada geleificada [146-149].

Sinha *et al.* (2003) [150] demonstraram aumento nas propriedades de barreira para nanocompósitos formados a partir de polilactatos. Mas o valor medido foi inferior ao calculado, demonstrando a necessidade de orientação planar das lamelas para o efeito de tortuosidade. Um modelo para esta situação está indicado na Figura 27. Este modelo pode ser uma suposição que ocorre com o nanocompósito de etilcelulose esfoliado, caracterizando uma liberação do fármaco por difusão,

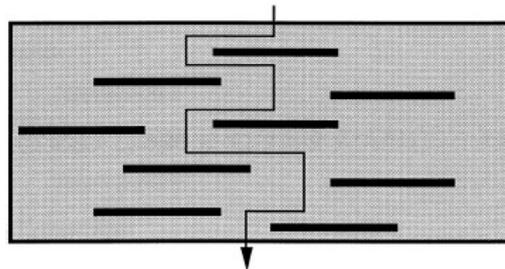


Figura 27 – Modelo de difusão em zig-zag (tortuosidade) em um nanocompósito polímero-silicato lamelar esfoliado [151]

## 5.5.2. Nanocompósito PVP : organoargila

### 5.5.2.1. Compressibilidade

Foram feitos comprimidos com o nanomaterial (PVP:organoargila S4) e com o polímero isolado. O valor médio de dureza encontrado para os comprimidos provenientes do nanocompósito foi de 13,2 Kgf, que estão representados na Figura 28, junto a dados da Tabela 13, de onde se conclui que ficaram dentro da especificação do compêndio oficial, ou seja, com valores de dureza superiores a 3 Kgf [139]. Já os comprimidos com os polímeros puros (PVP), não se partiram no durômetro, devido ao aspecto borrachoso adquirido pelo material. Estes resultados,

aliados aos dados de caracterização, vêm confirmar a formação do nanomaterial, pois o nanocompósito obtido apresentou propriedade diferente ao polímero isolado.

Tabela 13. Resultados de compressibilidade

Força de compressão (t)	Dureza(Kgf)
1	4,1
2	9,3
4	18,7
6	21,2

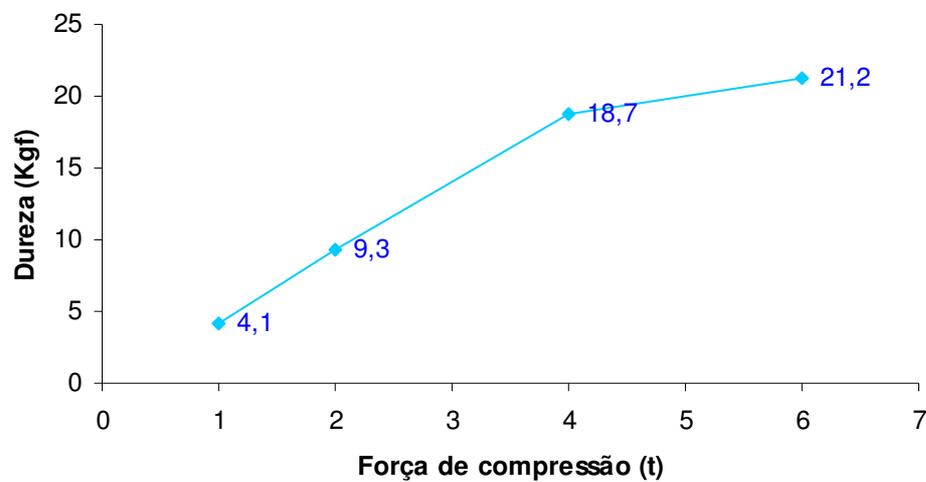


Figura 28. Gráfico de avaliação de compressibilidade

### 5.5.3. Nanocompósito Etilcelulose:organoargila

#### 5.5.3.1. Peso médio

Este ensaio foi conduzido de acordo com a metodologia geral descrita na Farmacopéia Brasileira IV (1988) [139], todas as amostras foram aprovadas quanto a estes critérios, pois verificou-se que todas as 20 unidades individuais pesadas apresentaram peso dentro da faixa de  $\pm 5\%$  sobre o peso médio. Os resultados encontram-se na Tabela 14.

Tabela 14- Peso médio dos comprimidos de etilcelulose/nanocompósito

<b>Peso médio</b>			
comprimidos	peso(mg)	comprimidos	peso(mg)
1	365	11	349
2	363	12	359
3	355	13	355
4	359	14	345
5	367	15	360
6	361	16	356
7	361	17	351
8	354	18	357
9	353	19	356
10	358	20	356
PM= 357mg			

#### 5.5.3.2. Dureza

A dureza dos comprimidos foi medida adicionando 10 comprimidos de cada formulação produzida na cavidade do durômetro, segundo a metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira IV (1988) [139], que preconiza que a dureza de um comprimido deve ser superior a 30N (aproximadamente 3kgf). Uma força foi então imposta ao comprimido até que este foi fraturado, sendo anotado o valor da força utilizada. O valor de dureza do comprimido foi observado, além da média de dureza obtida.

Os valores de dureza encontrados para os comprimidos da formulação testada apresentaram-se de acordo com as especificações oficiais, as quais preconizam para comprimidos simples um valor mínimo de dureza de 3Kgf [85]. Os resultados obtidos para a formulação estão compilados na Tabela 15, além da respectiva média.

Tabela 15. Dureza dos comprimidos com o nanocompósito etilcelulose/organoargila

Comprimidos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dureza(Kgf)	<b>6,6</b>	<b>7,1</b>	<b>8,4</b>	<b>7,2</b>	<b>6,1</b>	<b>6,4</b>	<b>6,5</b>	<b>7,2</b>	<b>6,4</b>	<b>6,9</b>
Dureza média (Kgf)	<b>6,88</b>									

### 5.5.3.3. Friabilidade

As médias dos valores de friabilidade encontrados para os comprimidos das formulações testadas apresentaram-se de acordo com as especificações oficiais, as quais preconizam para comprimidos simples uma perda de peso de até 1,5% [139]. Os valores encontrados para a formulação estudada podem ser encontrados na Tabela 16.

Tabela 16. Friabilidade dos comprimidos com o nanocompósito etilcelulose/organoargila

Friabilidade	
Peso Inicial	3,4853
Peso Final	3,4445
Friabilidade(%)= 1,17%	

### 5.5.3.4. Desintegração

A cesta, onde se encontravam os comprimidos, foi submetida à imersão no meio (água destilada), a  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , por movimentos longitudinais repetidos até total desintegração de todos os comprimidos [139].

Entretanto, como já constatado nos ensaios de intumescimento, a matriz com nanocompósito de etilcelulose não desintegrou dentro dos 30 min, mais este comportamento já era previsto em virtude do seu perfil de liberação prolongada além da sua alta lipofilicidade.

### 5.5.3.5. Dissolução

A importância do teste de dissolução, atualmente é evidente, pois um comprimido tecnicamente perfeito não garante sua eficácia, pois antes das fases farmacocinéticas (absorção, distribuição, biotransformação e excreção) e farmacodinâmica (interação fármaco-receptor), existe a fase biofarmacotécnica cujo objetivo é a liberação do fármaco a partir do medicamento, tornando-o disponível para ser absorvido [152]. Assim, em 1970 a Farmacopéia dos Estados Unidos

(USP) XVIII oficializou o primeiro teste de dissolução. No Brasil, a oficialização deu-se somente em 1988 pela Farmacopéia Brasileira 4ª edição [159].

De uma maneira simples, dissolução pode ser definida como o processo pelo qual as partículas de um fármaco dissolvem-se, e esse que antes encontrava-se no estado sólido, libera-se de sua forma farmacêutica de administração, sendo as moléculas da superfície as primeiras a entrarem em solução. Na interface fármaco - solução forma-se uma camada dita estagnante a partir da qual as moléculas do fármaco difundem através do líquido solvente e entram em contato com as membranas biológicas, ocorrendo á absorção [7].

Os comprimidos preparados com 200mg de dapsona e 28% matriz composta pelo nanocompósito proposto, foram avaliados em termos da liberação do fármaco em suco gástrico simulado (Figura. 29). Esta avaliação empregou o nanocompósito esfoliado obtido, em formulações com dapsona, foi realizado em triplicata.

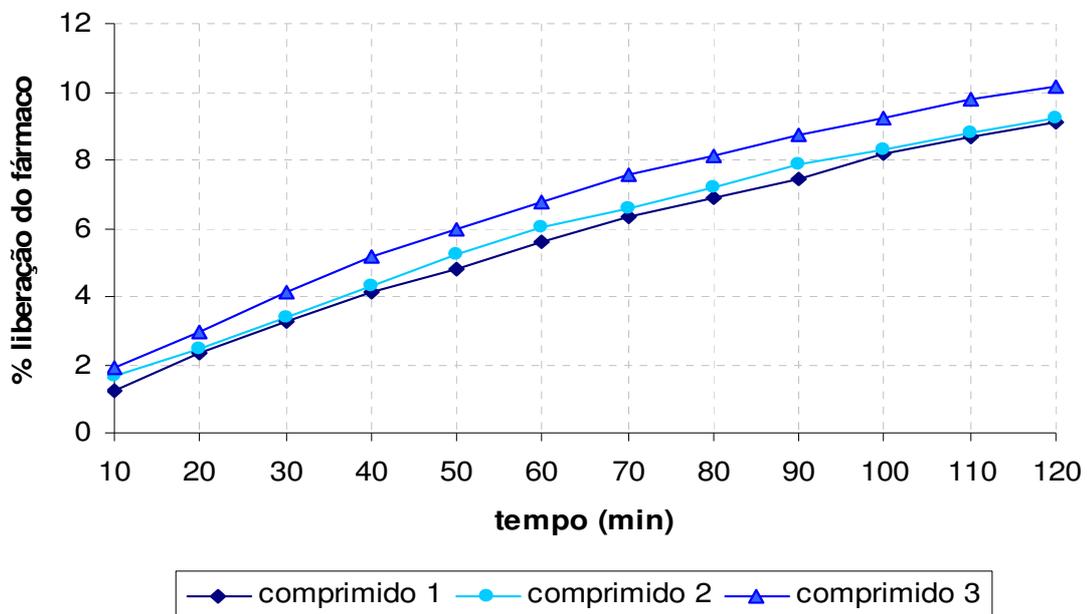


Figura 29. Perfis de dissolução em suco gástrico para comprimidos de dapsona com nanocompósito de etilcelulose/organoargila

O novo nanocompósito mostrou uma maior capacidade de retenção, cerca de até 10% de liberação, em comparação com etilcelulose isolada (16%) e o HPMC (24%), que são conhecidos como matrizes de liberação de fármacos eficientes, conforme apresentado na Figura 30. Como estes dados indicaram o potencial de uso deste novo material, avaliou-se a cinética da liberação do fármaco (dapsona) segundo a disposição das matrizes (esfoliada e/ou intercalada).

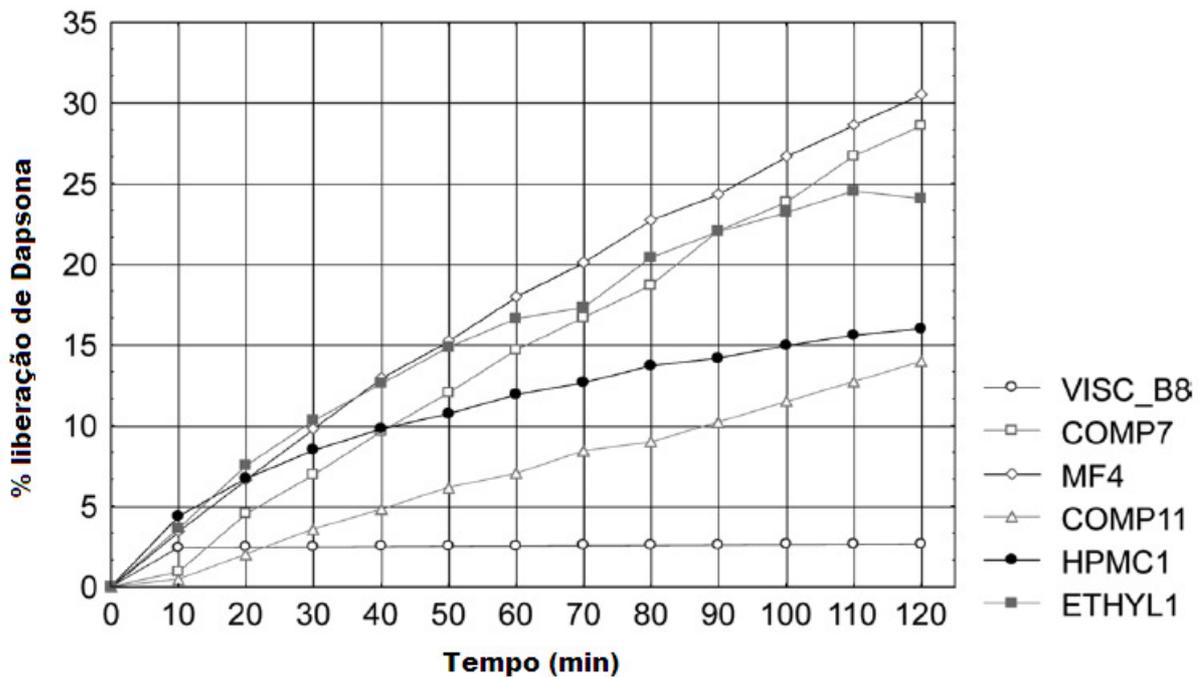


Figura 30. Ensaio de dissolução em suco entérico para comprimidos de dapsona juntamente com nanocompósito de etilcelulose/organoargila intercalados (COMP7 e COMP11); Viscogel B8 (VISC\_B8); MF4 (mistura Física); Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC1); ETHYL1 (etilcelulose) [123]

Rocha *et al.* (2008) [123] apresentaram a obtenção de nanocompósitos EC/organoargila intercalado com cerca 28% de liberação de fármaco, como é observado na Figura 25, na reta correspondente ao COMP7, que possui a formulação idêntica a COM11, entretanto o primeiro é originado a temperatura ambiente, e o segundo tem como etapa de obtenção o refluxo. Enquanto que para o nanocompósito em estudo de EC/organoargila esfoliado, além de apresentarem

maior capacidade de retenção em relação aos polímeros puros, o mesmo parece acontecer em relação ao nanocompósito intercalado [123].

Estes relatos indicam claramente que a difusão de água através das redes poliméricas é o mecanismo de transporte predominante [Siepmann *et al.*, 2008]. Entretanto pela disposição esfoliada alcançada pelo novo nanomaterial, parece gerar um percurso de difusão mais complexo que para matrizes com disposição intercalada, como já observado anteriormente [151].

O resultado encontrado pode ser bastante promissor também para fármacos de caráter iônico, como é o caso da própria dapsona e também de outros fármacos. No caso de bases fracas, a solubilidade é dependente do pH do meio; assim, um efeito *burst* pode ser observado na liberação no estômago, ocorrendo diminuição após o esvaziamento gástrico, com o aumento no pH [Siepmann *et al.*, 2008]. Assim pode ser observado comparativamente, entre os perfis em suco gástrico e suco entérico. Este fato pode ser uma suposição para maior liberação da dapsona em pHs mais ácidos (suco gástrico), enquanto que a liberação em suco entérico realizado também em triplicata, apenas alcançou um valor máximo de 7% de acordo com a demonstração da Figura 31.

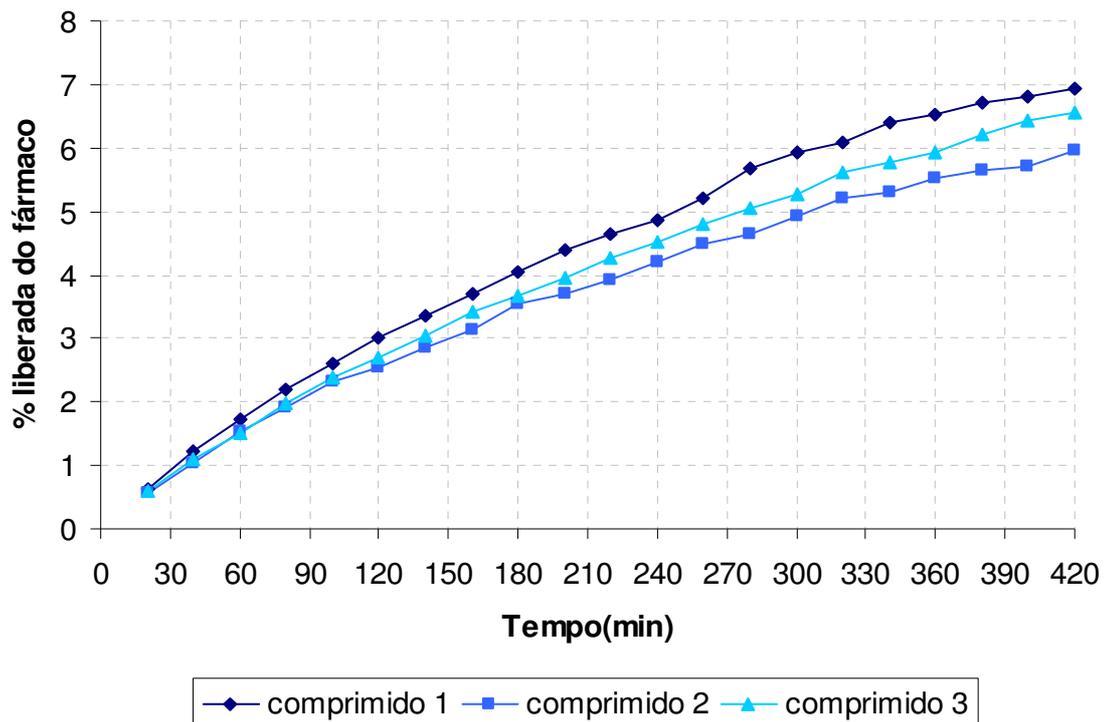


Figura 31. Perfis de dissolução em suco entérico para comprimidos de dapsona com nanocompósito de etilcelulose/organoargila

Este comportamento foi pré-observado no estudo do índice de intumescimento, onde houve maior perda de massa e menor percentual de inchamento no suco gástrico quando comparado ao suco entérico.

Os dados mostraram que o uso do nanocompósito EC/S4 esfoliado levou a uma liberação prolongada do fármaco, o que indica não só um perfil potencial do nanocompósito para este uso, mas também como uma matriz com liberação sustentada, quando observados para etilcelulose, onde se pode facilitar a modulação do tempo de liberação em diferentes formulações.

## 6. CONCLUSÕES

Por meio deste estudo foi possível não somente ilustrar a formação dos nanocompósitos PVP- viscogel S4 com indícios de esfoliação, como avaliar seu processo reacional. Além de obter nanocompósito esfoliado por parte da EC-Viscogel S4. A esfoliação é atingida provavelmente pela energia ultra-sônica proporcionada pelo tratamento mecânico sob a estrutura lamelar da organoargila.

Tendo em vista o objetivo inicial do estudo, obter nanocompósitos esfoliados, observou-se que com pré-tratamento de ultrassonição, parte do objetivo foi alcançando para Etilcelulose, que dentro da escala de observação do DRX houve desaparecimento do pico característico da organoargila S4, sugerindo um alto grau de esfoliação. Enquanto que para o nanocompósito com PVP, o mesmo não foi observado com a mesma intensidade, possivelmente em virtude de sua alta hidrofiliabilidade, que ao contrário da etilcelulose, altamente hidrofóbico, parece ter tido maior afinidade pela organoargila quando comparado ao PVP.

A etapa de aplicação do nanocompósito em formulações farmacêuticas também foi bem positiva, para o aproveitamento do nanocompósito de PVP. O mesmo mostrou-se um bom aglutinante de via seca. Enquanto para o emprego de nanocompósitos EC/S4 esfoliados demonstrou melhores resultados que nanocompósitos intercalados de acordo com a literatura, evidenciando um excipiente farmacêutico com ação moduladora de dissolução e conseqüentemente bons resultados para liberação sustentada de fármacos.

O nanocompósito foi avaliado como adjuvante farmacêutico, e, através de caracterização, foi evidenciada a formação do nanomaterial. A obtenção do novo material reforça a importância que representam os nanomateriais para o âmbito farmacêutico.

## 7. SUGESTÕES

- Realizar estudo mais detalhado para outras organoargilas;
- Enfatizar melhor o processo de refluxo;
- Realizar outras técnicas de caracterização;
- Utilizar o nanocompósito EC/S4 como revestimento de comprimidos;
- Propor formulação com diferentes fármacos para o nanocompósito de PVP/S4.

## 8. REFERÊNCIAS

1. VISERAS, C.; LOPES-GALINDO, A. Pharmaceutical applications of some spanish clays (sepiolite, palygorskite, bentonite): some preformulations studies. **Applied Clay Science**, v. 14, p. 69-82, 1999.
2. FUDALA, À.; PALINKO, I.; KIRICS, I. Preparation and characterization of hybrid organic-inorganic composite materials using amphoteric property of amino acids: amino acids intercalated layered double hydroxide and montmorillonite. **Inorganic Chemistry**, v. 38, p. 4653-4658, 1999b
3. BERGAYA, F., LAGALY, G. Surface modification of Clay minerals. **Applied Clay Science**, v. 19, p. 1-3. 1999.
4. GIANNELIS E. P. Polymer layered silicate nanocomposites. **Advanced Materials**; v.8, n.1, p. 29-35, 1996.
5. WAI, K. N.; KAY, G.H.; BANKEER G. S.; Application of montmorillonite in tablet making. **Journal of Pharmaceutical Science**, v.44, p.1244-1248, 1966.
6. COUVREUR, P.; DUBERNET, C.; PUISIEUX, F.; Controlled Drug Delivery with Nanoparticles: Current Possibilities and Future Trends. **European Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutics**, v. 41, p. 2-13. 1995.
7. ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, J. R. A.; **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 6. ed. São Paulo: Premier, 2000; p. 203, 206, 215, 216, 224.
8. COUVREUR, P.; BARRAT, G.; FATTAL, E. A critical review in therapeutic drug carrier systems. **Nanocapsule Technology**, v.19, n. 2, p. 99-134, 2002.
9. PAUL, D.R. ; ROBESON, L.M. Polymer nanotechnology: Nanocomposites. **Polymer**, v.49, p. 3187–3204, 2008.
10. XIAOYING, W.; YUMIN, D.; JIWEN, L. Biopolymer/montmorillonite nanocomposite: preparation, drug-controlled release property and cytotoxicity. **Nanotechnology**, v. 19, p. 1-7, 2008.
11. DORNELAS; C. B. **Preparação e caracterização de novos nanocompósitos de PVP – montmorillonita organofílica como excipiente farmacêutico**, Dissertação, (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Polímeros) – Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2006.
12. DAS, N. G.; DAS, S. K. Controlled-release of oral dosage forms. Formulation, Fill & Finish – a Technology Primer 2003 – a supplement to **Pharmaceutical Technology**, v. 27, p. 10-16, 2003.
13. PEPPAS, N. A.; BURES, P.; LEOBANDUNG, W.; ICHIKAWA, H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics Biopharmaceutics**, Amsterdam, v.50, n. 1, p. 27-46, 2000.

14. SIEPMANN, J.; PEPPAS, N.A. Modelling of drug release from delivery systems based on hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Reviews**, New York, v. 48, n. 2-3, p. 139-157, 2001.
15. KIIL, S.; DAM-JOHANSEN, K. Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: Model-based analysis of observed radial front movements. **Journal Controlled Release**, Amsterdam, v. 90, n. 1, p. 1-21, 2003.
16. LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 41, n. 2, abr./jun., 2005.
17. LE HIR, A. **Noções de farmácia galênica**. 6<sup>o</sup> Ed. São Paulo: Organização Andrei, p.273-303, 1997.
18. NIE, X., LEYLAND, A.; MATTHEWS, C. Deposition of layered bioceramic hydroxyapatite / TiO<sub>2</sub> coatings on titanium alloys using a hybrid technique of micro-arc oxidation and electrophoresis. **A Surface and Coatings Technology** v. 125, n.1-3, p. 407-414, 2000.
19. ROBERT P.; ALLAKERA, N.; GUOGANG, R. Potential impact of nanotechnology on the control of infectious diseases. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. v.102, p.1-2, 2008.
20. COUVREUR, P.; GREF, R.; ANDRIEUX, K. Nanotechnologies for drug delivery: Application to cancer and autoimmune diseases. **Progress in Solid State Chemistry** v. 34, p. 231-235, 2006.
21. AMIDON, G.L., LENNERNÄS, H., SHAH, V.P., CRISON, J.R. A theoretical basic for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
22. BROMAN, E.; KHOO, C.; TAYLOR, L. S. A comparison of alternative polymer excipient and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 222, p.139, 2001.
23. LEROUX, F. Organo-modified anionic clays into polymer compared to smectite-type nanofiller: Potential applications of the nanocomposites. **Journal of Nanoscience Nanotechnology**, v. 6, p. 303-315, 2006.
24. ANAL, A. K. Controlled-Release Dosage Forms. In: **Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes**. Shayne Cox Gad. Wiley InterScience, cap. 11, parte 5, p. 345 – 392, 2007.
25. AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: ArtmedEditora, 2005.
26. GALIA, E., NICOLAIDES, E., HORTER, D., LOBENBERG, R., REPPAS, C., DRESSMAN, J.B. Evaluation of various Dissolution Media for Predicting In Vivo Performance of Classe I and II Drugs. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 5, p. 698-705, 1998

27. LEE, S.S; KIM, J. Surface modification of clay and its effect on the intercalation behavior of the polymer/clay nanocomposites. **Journal Polymer Science: Polymer Physics**, v. 42, n. 12, p. 2367-2372, 2004.
28. JOSHI, G.V.; KEVADIYA, B.D.; PATEL, H.A.; BAJAJ, H.C.; JASRA, R.V. Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 374, p. 53–57, 2009.
29. CHOW, G. M. & KURIHARA, L. K. - “Chemical synthesis and processing of nanostructured powders and films”, in: Nanostructured materials: Processing, properties and potential applications, C. C. Kock (ed.), **Noyes Publications**, Norwich, 2002.
30. CARRADO K. A. Synthetic organo- and polymer–clays: preparation, characterization, and materials applications. **Applied Clay Science**, v.17, n.1-2, p.1-23, 2000.
31. ESTEVES, A.C.; BARROS-TIMMONS, A.; TRINDADE, T. Nanocompósitos de matriz polimérica: estratégias de síntese de materiais híbridos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 798-806, 2004.
32. THOSTENSON, E.T, LI, C, CHOU, T.W. Nanocomposites in context. **Composites Science and Technology**, v. 65, p. 491-516, Dez. 2004.
33. HUSSAIN, F., HOIJATI, M., OKAMOTO, M., GORGA, E.G. Review article: Polymer-matrix Nanocomposites, Processing Manufacturing, and Application: An Overview. **Journal of Composite Materials**, v. 40, n. 17/2006, p. 1511-1575, mar. 2006.
34. XIAOYING, W.; YUMIN, D.; JIWEN, L. Chitosan/organic rectorite nanocomposite films: Structure, characteristic and drug delivery behaviour. **Carbohydrate Polymers**, v.69; p. 41–49, 2007.
35. PU, C.; LINA, Z. Interaction and Properties of Highly Exfoliated Soy Protein/Montmorillonite Nanocomposites. **Biomacromolecules**, v.7, n.6, p.1700 - 1706, 2006.
36. MOTOMATSU, M. *et. al.* Microstruture study of acrylic polymer-silica nanocompósito surface by scanning force microscopy. **Polymer**, 38, 177-182, 1997.
37. ZANTE .C. *et. al.* Effects of dispersion and aggregation of silica in the reinforcement of poly(methyl acrylate) elastomers. **Chemistry of Materials**, v. 9, p. 2442- 2447, 1997.
38. FRISCH, H. L.; MARK, E. J. Nanocomposites prepared by threading polymer chains through zeolites, mesoporous silica, or silica nanotubes, **Chemistry of Materials**, v. 8, p. 1735-1738 , 1996.
39. MENEGHETTI, P.; QUTUBUDDI. S. Synthesis, thermal properties and applications of polymer-clay nanocompósitos. **Thermochemica Acta**, v. 442, p. 74-77, 2006.
40. ALEXANDRE, M., DUBOIS, P. Polymer-Layered Silicate Nanocompositos: Preparation, Properties and use of a New Class of Materials. **Materials Science and Engineering**, v. 28, p. 1-63, 2000.

41. LI, H. B. *et al.* Physicochemical and Engineering Aspects. **Colloides and Surfaces**, v.242, n. 1-3, p.1-8, 2004.
42. XIAOYING, W.; YUMIN, D.; JIANHONG, Y. Preparation, characterization and antimicrobial activity of chitosan/layered silicate nanocomposites. **Polymer**, v.47, n.19, p. 6738-6744, 2006.
43. KAYLEEN, C.; DUNCAN, Q. M.; TONY, M. Poly(ethylene glycol) layered silicate nanocomposites for retarded drug release prepared by hot-melt extrusion. **International Journal of Pharmaceutics**, p.1-6, 2008.
44. BRIETENBACH, J. Melt-extrusion from process to drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 54, p.107–117, 2002.
45. CHEN, B., EVANS, J.R.G. Poly (ε-caprolactone)-clay nanocomposites: structure and mechanical properties. **Macromolecules**, v. 39, p. 747–754, 2006.
46. CHEN, C. *et al.* Poly (lactic acid) (PLA) based nanocomposites—a novel way of drug releasing. **Biomedical Materials**, v. 2, p.1–4, 2007.
47. CRAIG, D. M. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 231, p.131-144, 2002.
48. WATANABELE, T. *et al.* Stability of amorphous indomethacin compounded with silica. **International Journal of Pharmaceutics**, v.226, p.81-91, 2001.
49. TAKEUCHI, C. *et al.* Solid dispersion particles of amorphous indomethacin with fine porous silica particles by using spray-drying method. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 293, n.1-2, p.155-164, 2005.
50. RAY, S., QUEK, S. Y., EASTEAL, A., CHEN, X. D. The Potential of Polymer-Clay Nanocomposites in food Packaging. **International Journal of Food Engineering**, v. 2, p. 1539–1641, 2006.
51. RAY, S. S., OKAMOTO, M. Polymer/layered silicate nanocomposites: a review from preparation to processing. **Progress in Polymer Science**. n. 28, p.1539-1641, ago. 2003.
52. GONG, R. *et al.* Particle configuration and mechanical properties of poly(vinyl chloride)/montmorillonite nanocomposites via in situ suspension polymerization. **Polymer Testing**, v. 23, p. 847-853, 2004.
53. COELHO, G.L.N. ; DORNELAS, C.B. ; SOARES, K.C.C.; SANTOS, E.P.; VERGNANINI, A.L.; SANTOS, T.C.; RODRIGUES, C.R.; CASTRO, H.C.; DIAS, L.R.S.; CABRAL, L.M. Preparation and Evaluation of Inclusion Complexes of Commercial Sunscreens in Cyclodextrins and Montmorillonites: Performance and Substantivity Studies. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 34 , n. 5, p. 536-546, 2008.

54. ZOU, H, WU, S, SHEN, J. Polymer/Silica Nanocomposites: Preparation Characterization, Properties, and Applications. **Chemical Review**, v. 108, p.3893-3957, 2008.
55. MARK, J.E; POWELL, C.E; BEALL, G.W. Physical Properties of Polymer/Clay Nanocomposites. New York: **Springer**, cap. 23, p. 61-575, 2007
56. SANCHEZ-GARCIA, M.D; GIMENEZ, E.; LAGARON, J.M. Novel PET Nanocomposites of Interest in Food Packaging Applications and Comparative Barrier Performance With Biopolyester Nanocomposites. **Journal of Plastic Film and Sheeting**, v. 23, p. 133-148, 2007.
57. CAVA, D, GIMENEZ, E, GAVARA, R, MAGARON, J.M. Comparative Performance and Barrier Properties of Biodegradable Thermoplastics and Nanobiocomposites versus PET for Food Packaging. **Journal of Plastic Film and Sheeting**, v. 22, p. 265-274, 2006.
58. CARRETERO, M.I. Clay minerals and their beneficial effects upon human health: A review. **Applied Clay Science**, v. 21, p. 155-163, 2002
59. MANO, E.B.; MENDES, L.C. **Avaliação das propriedades dos polímeros**. In: **Introdução a Polímeros**. 2 ed. São Paulo: Edgard Blücher,, p. 58-64, 1999.
60. WYPYCH, F., SATYANARAYANA, K.G. (Eds.), Clay Surfaces: Fundamentals and Applications, **Elsevier**, Amsterdam, p.553, 2004.
61. VOLZONE, C., Retention of pollutant gases: Comparison between clay minerals and their modified products, **Applied Clay Science**, v. 36, p. 191, 2007.
62. CYPES, S. H. *et al.* Organosilicate-polymer drug delivery systems: controlled release and enhanced mechanical properties. **Journal of Controlled Release**, v. 90, p. 163-169, 2003.
63. THOMPSON, M.R. Interaction of supercritical CO<sub>2</sub> with alkyl-ammonium organoclays: Changes in morphology. **Journal of Colloid and Interface Science**. V. 324, p. 177–184, 2008.
64. LAVIOSA CHIMICA MINERIA S.p.A. Additives Business Unit: Plastics. DELLITER 67G: Nanoclay for Nanocomposites. Livorno, Italy.
65. BENTEC - LAVIOSA CHIMICA MINERARIA S.p.A. Scheda di Sicurezza: VISCOGEL B8. Livorno, Italy.
66. BENTEC - LAVIOSA CHIMICA MINERARIA S.p.A. Scheda di Sicurezza: VISCOGEL S4. Livorno, Italy.
67. BENTEC - LAVIOSA CHIMICA MINERARIA S.p.A. Scheda di Sicurezza: VISCOGELR S7. Livorno, Italy.
68. FIGUEIREDO, F. C. A. **A Hidrogenação do Adipato de Dimetila Utilizando Catalisadores Suportados em Argilas Pilarizadas**. Tese de Doutorado -

Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2009. Orientadora: Elizabete Jordao; Co-Orientador: Wagner Alves Carvalho.

69. MORRISON, R.T., BOYD, R.N. **Química Orgânica**. 15. ed. Lisboa: Fundacao Calouste Gulbenkian, p. 108, 2009.
70. BECKER, O, SIMON, G, P. Epoxy Layered Silicate Nanocomposites. **Advances in Polymer Science**, v. 179, p. 29, 2005.
71. The Soap and Detergent Association. DIHIDROGENATED TALLOW DIMETHYL AMMONIUM CHEMICALS. New York, 1996.
72. GARCIA-LOPEZ, D.; GOBERNADO-MITRE, I.; FERNANDEZ, J, F, MERINO, J, C, PASTOR, J, M. Properties of Polyamide 6/Clay Nanocomposites Processed by Low Cost Bentonite and Different Organic Modifiers. **Polymer Bulletin**, v. 62, p. 791, 2009.
73. PAIVA, L. B. *et al.* Propriedades Mecânicas de Nanocompósitos de Polipropileno e Montmorilonita Organofílica. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 16, n. 2, p. 136-140, 2006.
74. RODOLFO, J. R. A.; MEI, L. H. I. Nanocompósitos de PVC com argila organicamente modificada **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 19, n. 1, p. 1-9, 2009.
75. KEUN-BYOUNG Y. *et al.* Modification of montmorillonite with oligomeric amine derivatives for polymer nanocomposite preparation. **Applied Clay Science**, v. 38, p.1-8, 2007.
76. PENG, L. Polymer modified clay minerals: A review. **Applied Clay Science** , v. 38, p. 64-76, 2007.
77. JIANJUN, Z. *et al.* Room temperature spontaneous exfoliation of organo-clay in liquid polybutadiene: Effect of polymer end-groups and the alkyl tail number of organic modifier. **Polymer**, v. 48, p. 7590, 7597. 2007.
78. SOUZA, C. G., SOUZA, R. F.; BERNADO-GUSMÃO, K. Effect of alkylaluminum cocatalyst on ethylene polymerization with nickel- $\alpha$ -diimine complex. **Applied Catalysis ; General**, v. 325, p. 87-90, 2007.
79. SIMON, L. C. *et. al.* Effect of molecular structure on dynamic mechanical properties of polyethylene obtained with nickel-diimine catalysts. **Polymer**, v. 42, p. 4885-4892, 2001.
80. PEREIRA, A.D.A.; LOUSADA, P. P.; ANGULO, I.; CRUZ, J. M. Development of new polyolefin films with nanoclays for application in food packaging. **European Polymer Journal**, v. 43, p. 2229-2243. 2007.
81. GONG, R. *et al.* Particle configuration and mechanical properties of poly(vinylchloride)/montmorillonite nanocompósitos via in situ suspension polymerization. **Polymer Testing**, v. 23, p. 847-853. 2004.

82. LIBERMAN, S. et al. **Process for Nanocomposites Preparation, and Nanocomposites**. WO2007/009200 02, 25 de Janeiro de 2007.
83. MOAD, G. V. et al. **Process for the Preparation of Polyolefin Nanocomposites**. US 20070142534 A1, 21 de Junho de 2007.
84. BENTTA, G.; CATHERSIDES, D. **Method for Suspension Polymerization of Polyvinyl Chloride with the Creation of a Catalyst 104 Directly in the Reactor and Stabilizing-Suspending Agents Added Thereto for Said Reaction**. WO 2008/064877A1, 5 de Junho de 2008.
85. LAGALY, G. Introduction: from clay mineral-polymer interactions to clay mineral-polymer nanocomposites. **Applied Clay Science**, v. 15, p. 1-9, 1999.
86. OGATA, N., KAWAKAGE, S., OGIHARA, T. Poly(vinyl alcohol)-clay and poly(ethylene oxide)-clay blend prepared using water as solvent. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 66, p. 573-581, 1997.
87. WANG, S. *et al.* Preparation and flammability properties of polyethylene/Clay nanocomposites by melt intercalation method from Na<sup>+</sup> montmorillonite. **Materials Letters**, v. 57, p. 2675-2678, 2003.
88. MIGNONI, M. L. **Síntese, caracterização e aplicações de nanocompósitos polímero-argila**, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.
89. ESSAWY, H.; BADRAN, A.; YOUSSEF, A.; EL-HAKIM, A.E.F. Synthesis of Poly(methylmethacrylate)/Montmorillonite Nanocomposites Via in situ Intercalative Suspension and Emulsion Polymerization . **Polymer Bulletin**, v. 53, p. 9-17, 2004.
90. AHMADI, S.J.; HUANG, Y.D.; LI, W. Review Synthetic routes, properties and future applications of polymer-layered silicate nanocomposites. **Journal of Materials Science**, v. 39, p. 1919-1925, 2004.
91. ZOU, H, WU, S, SHEN, J. Polymer/Silica Nanocomposites: Preparation Characterization, Properties, and Applications. **Chemical Review**, v. 108, p. 3893-3957, 2008.
92. MARK, J.E, POWELL, C.E, BEALL, G.W. Physical Properties of Polymer/Clay Nanocomposites. New York: **Springer**, cap. 23, p. 561- 575, 2007.
93. PEREIRA DE, A.D.A, LOUSADA, P. P, ANGULO, I, CRUZ, J.M. Development of new polyolefin films with nanoclays for application in food packaging. **European Polymer Journal**, v. 43, p. 2229-2243, 2007.
94. GONG, R. *et al.* Particle configuration and mechanical properties of poly(vinyl chloride)/montmorillonite nanocomposites via in situ suspension polymerization. **Polymer Testing**, v. 23, p. 847-853. 2004.
95. NAIR, R. *et al.* Influence of various drugs on the glass transition temperature of poly(vinylpyrrolidone): a thermodynamic and spectroscopic investigation, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 225, p. 83-96, 2001.

96. COLLETT, J. H. *et al.* **Handbook of Pharmaceuticals Excipients**, third ed., Pharmaceutical Press, London, p. 153–162, 2000.
97. KHOUGAZ, K.; CLAS, S. D. Crystallization inhibition in solid dispersion of MK-0591 and poly (vinylpyrrolidone) Polymers, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 89, n. 10, p. 1325–1334, 2000.
98. ALBERTINI, B. *et al.* Evaluation of b-lactose, PVP K12 and PVP K90 as excipients to prepare piroxicam granules using two wet granulation techniques. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 56, p. 479–48, 2003.
99. BIANCO, G., SOLDI, M.S., PINHEIRO, E.A., PIRES, A.T.N., GEHLEN, M.H., SOLDI, V. Thermal stability of poly(N-vinyl-2-pyrrolidone-co-methacrylic acid) copolymers in inert atmosphere. **Polymer Degradation and Stability**, v. 80, p. 567-574, 2003.
100. BLUM, A.E., EBERL, D.D. Measurement of clay surface areas by polyvinylpyrrolidone (PVP) sorption and its use for quantifying illite and smectite abundance. **Clays and Clay Minerals**, v. 52, n. 5, p. 589-602, out. 2004
101. COHEN STUART, M.A., FLEER, G.J., SCHEUTJENS, J.M.H.M. Displacement of polymers. II. Experiment. Determination of segmental sorption energy of poly(vinylpyrrolidone) on silica. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 97, p. 526-535, 1994.
102. ISRAEL, L., ZIPKIN, H., GÜLER, C. Adsorption of poly(vinylpyrrolidone) on sodium, calcium and aluminium montmorillonite. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 316, n. 1-3, p. 70-77, mar. 2008.
103. JIANZHONG, M., DANGGE, G., BIN, L., YUN, C., JIANFANG, D. Study on PVP/C-MMT Nanocomposite Material via Polymer Solution-Intercalation Method. **Materials and Manufacturing Processes**, v. 22, p. 715–720, 2007.
104. KIBBE, A. H. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 3<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical Press, 2000.
105. D. K. HOOD, L. SENAK, S. L. KOPOLOW, M. A. TALLON, Y. T. KWAK, D. PATEL, AND J. MCKITTRICK. Structural insights into a novel molecular-scale composite of soluble poly(vinyl pyrrolidone) supporting uniformly dispersed nanoscale poly(vinyl pyrrolidone) particles. **Journal of Applied Polymer Sciences**, v. 89, p. 734–741, 2003.
106. FAN, T. Y. *et al.* An investigation of pulsatile release tablets with ethylcellulose and Eudragit L as film coating materials and cross-linked polyvinylpyrrolidone in the core tablets. **Journal of Controlled Release**, v. 77, p. 245–251, 2001.
107. KUMAR, V.; YANG, T.; YANG, Y. Interpolymer complexation. Part 1. Preparation and characterization of a polyvinyl acetate phthalate-polyvinylpyrrolidone (PVAP-PVP) complex. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 188, p. 221–232, 1999.

108. ZINGONE, G.; RUBESSA, F. Release of carbamazepine from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer (PVP/VA). **STP Pharmaceutical Science**, v. 4, p. 122–127, 1994.
109. ALDEYEYE, C. M.; BARABAS, E. Polyvinylpyrrolidone (Povidone). **Analytic Profiles Drug Substances Excipients**, v. 22, p. 555–685, 1993.
110. REYES, A. G., DE LA TORRE, L., GARCÍA, A., ELGUEZABAL, A. A. **Synthesis of exfoliated bentonite clay with PVP and PVA polymers**. In: 18TH NORTH AMERICAN CATALYSIS SOCIETY MEETING, Mexico, 2003.
111. HENG, P. W. S.; CHAN, L. W.; ONG, K. T. Influence of storage conditions and type of plasticizers on ethylcellulose and acrylate films formed from aqueous dispersions. **Journal Pharmaceutical Science**, v. 6, p. 334–344, 2003.
112. SAVAGE, G. V.; RHODES, C. T. The sustained release coating of solid dosage Forms: A historical review. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, p. 93–118, 1995.
113. GUNDER, W.; LIPPOLD, B. H.; LIPPOLD, B. C. Release of drugs from ethylcellulose microcapsules (diffusion pellets) with pore formers and pore fusion. **European Journal of Pharmaceutical Science**, v. 3, p. 203–214, 1995.
114. REKHI, G. S.; JAMBHEKAR, S. S. Ethylcellulose—a polymer review. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, p. 61–77, 1995.
115. NARISAWA, S.; YOSHINO, H.; HIRAKAWA, Y.; NODA, K. Porositycontrolled ethylcellulose film coating. II. Spontaneous porous film formation in the spraying process and its solute permeability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 104, p. 95–106, 1994.
116. FROHOFF-HULSMANN, M. A.; LIPPOLD, B. C.; MCGINITY, J. W. Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methylellulose as coating material for diffusion pellets II: properties of sprayed films. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 48, p. 67–75, 1999.
117. YAMADA, T.; ONISHI, H.; MACHIDA, Y. Sustained release ketoprofen microparticles with ethylcellulose and carboxymethylethylcellulose. **Journal of Controlled Release**, v. 75, p. 271–282, 2001.
118. SÁNCHEZ-LAFUENTE, C. *et al.* Development of sustained release matrix tablets of didanosine containing methacrylic and ethylcellulose polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 234, p. 213–221, 2002.
119. BARREIRO-IGLESIAS, R. *et al.* Pluronic-g-poly(acrylic acid) copolymers as novel excipients for site specific, sustained release tablets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 26, p. 374–385, 2005.
120. PHUAPRADIT, W. *et al.* In vitro characterization of polymeric membrane used for controlled release application. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 21, p. 955–963, 1995.

121. MACLEOD, G. S.; FELL, J. T.; COLLETT, J. H. Studies on the physical properties of mixed pectin/ethylcellulose films intended for colonic drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 157, p. 53–60, 1997.
122. ROHERA, B. D.; PARIKH, N. H. Influence of type and level of water-soluble additives on drug release and surface and mechanical properties of Surelease films. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 7, p. 421–432, 2002.
123. ROCHA, H. V. A., GOMES, A. S., DORNELAS, C. B., ALMADA, C. F., RODRIGUES, C. R., CASTRO, H. S. T., AND CABRAL, L. M. The Preparation and Evaluation of Sodium and Alkylammonium Montmorillonite and Polysaccharide Nanocomposites as Sustained Release Excipients. **Polymer Plastics Technology and Engineering**, v. 47, n. 12, p. 1256 — 1264, 2008.
124. SKOOG, D. A.; HOLLER, F.J.; NIELMAN, T.A. **Principles of Instrumental Analysis**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, : Atomic X-Ray Spectrometry. Cap.12, p. 272 – 296, 1998a.
125. KORNMANN, X. Synthesis and characterisation of thermoset-clay nanocomposites. Disponível em: <<http://www.mb.luth.se/ampp/mpstaff/Xavierkornmann/introduction.pdf>>, 2005. acesso em 10 jan. 2009.
126. SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, C. G.; MORRIL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Espectrometria no Infravermelho, cap.3, p. 85 – 152, 1994.
127. AGRAWAL, S.; AGARWALLA, A. Dapsone hypersensitivity syndrome: A clinico-epidemiological review. **Journal of Dermatology**, v. 32, p. 883-889, 2005.
128. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria Programa Nacional de DST E AIDS**. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Brasília, 2004, p. 49.
129. KATSUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 9ª ed. São Paulo: Ed. Guanabara S.A., 2005.
130. SANTELLI-ROUVIER, C. *et al.* Arylsulfonyl acridinyl derivatives acting on Plasmodium falciparum. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, p. 735-744, 2004.
131. RICHARDUS, J.H.; HABBEMA, J.D. The impact of leprosy control on the transmission of M. leprae: Is elimination being attained? **Leprosy Review**, v. 78, p. 330-337, 2007.
132. World Health Organization, WHO, **Tuberculosis Fact Sheet**. Nº104, 2008.
133. DE FREITAS, M. R. G. **Infectious neuropathy**. Current Opinion in Neurology, v. 20, p. 548-552, 2007.
134. WENDEL, S.; GONZAGA, A.L. **Chagas' disease and blood transfusion: a newworld problem?**. Vox Sang, v. 64, p. 1 – 12, 1993.

135. SILVEIRA, A.B.M.; LEMOS, E.M.; ADAD, S.J.; CORREA-OLIVEIRA, R.; FURNESS, J.B.; REIS, D.D. Megacolon in Chagas disease: a study of inflammatory cells, enteric nerves, and glial cells. **Human Pathology**, v. 38, p. 1256-1264, 2007.
136. DEPS, P.D.; NASSER, S.; GUERRA, P.; SIMON, M.; BIRSHNER, R.; RODRIGUES, L.C. Adverse effects from Multi-drug therapy in leprosy: A Brazilian study. **Leprosy Review**, v. 78, n. 3, p. 216-222, 2007.
137. COLEMAN, M.D. Dapsone Toxicity: Some Current Perspectives. **General Pharmacology**, v. 26, n. 7, p. 1461-1467, 1995.
138. PANIKER, U.; LEVINE, N. Dapsone and Sulfapyridine. **Dermatologic Clinics**, v. 19, p. 79-86, 2001.
139. **FARMACOPÉIA BRASILEIRA**. IV ed. São Paulo: Atheneu, 1988
140. **UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP)**. 30 ed. Rockivalle: U.S.P. Convention, 2007.
141. VALADARES, C.P.; SILVA, R.A.P.; TAVARES, W.C.J.; DUARTE, M.A. Apresentação da técnica de estudo do tempo de esvaziamento gástrico por meio da ultra-sonografia. **Radiologia Brasileira**, v. 39, n. 1, p. 15-18, 2006.
142. VARUM, F.O.; BASIT, A.W.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Estudos de mucoadesão no trato gastrointestinal para o aumento da biodisponibilidade oral de fármacos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 44, n. 4, p. 535 – 548, 2008.
143. CARRADO, K. A. Synthetic organo- and polymer-clays: preparation, characterization and materials applications. **Applied Clay Science**, v. 17, p. 1-23, 2000.
144. LEBARON, P.C.; WANG, Z.; PINNAVAIA, T.J. Polymer-layered silicate nanocomposites: an overview. **Applied Clay Science**, v. 15, p. 11-29, 1999.
145. ZHANG, X. *et al.* Physical characterization of lansoprazole/PVP solid dispersion prepared by fluid-bed coating technique. **Powder Technology**, v.182, p. 480–485, 2008.
146. LANGER, R.S.; PEPPAS, N.A. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. **Biomaterials**, v. 2, p. 201-214, 1981.
147. EMILY, J. A. *et al.* Porous silicon in drug delivery devices and materials. **Advanced Drug Delivery**, v. 60, p. 1266–1277, 2008.
148. DOW. Using METHOCEL cellulose ethers for controlled release of drugs in hydrophilic matrix systems. **Dow Chemical**. Disponível em: < [www.dow.com](http://www.dow.com) >. Acesso em: 21 ago. 2008.
149. **MCMMASTER**. Polymeric drug delivery. Disponível em: <[www.chemeng.mcmaster.ca/courses/che4t3/4T3%20Lecture%20Notes/drug%20delivery%2003.ppt](http://www.chemeng.mcmaster.ca/courses/che4t3/4T3%20Lecture%20Notes/drug%20delivery%2003.ppt)>. Acesso em: 16 jun.2008.

150. SINHÁ, V.R.; K UMRIA, R. Coating polymers for colon specific drug delivery: a comparative in vitro evaluation. **Acta Pharmaceutica**, v. 53, p. 41-47, 2003.
151. YANO, K.; *et. al.* Synthesis and properties of polyimide-clay hybrid. **Journal of Polymer Science**, v. 31, p. 2493-2498, 1993.
152. STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacêuticas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.35, n.1, p.1-16, jan/jun. 1999.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)