UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Obtenção e caracterização das propriedades de dispersões sólidas
de loratadina em polivinilpirrolidona**

Fernando Frizon

Ribeirão Preto

2011

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Obtenção e caracterização das propriedades de dispersões sólidas
de loratadina em polivinilpirrolidona**

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas, para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientado: Fernando Frizon

Orientador(a): Prof (a). Dr (a) Juliana
Maldonado Marchetti

Ribeirão Preto

2011

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Frizon, Fernando

Obtenção e caracterização das propriedades de dispersões sólidas de loratadina em polivinilpirrolidona. Ribeirão Preto, 2011.

102 p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Marchetti, Juliana Maldonado.

1. Dispersões Sólidas. 2. Solubilidade. 3. Loratadina.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Fernando Frizon

“Obtenção e caracterização das propriedades de dispersões sólidas de loratadina em polivinilpirrolidona”

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

Orientador(a): Dr(a)Juliana Maldonado
Marchetti

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

***Dedico este trabalho a Deus, minha
esposa Luciana, minha filha Julia,
meus pais Selvino e Estelamar, por
seu amor e apoio incondicionais.***

AGRADECIMENTOS

Á Deus, fonte infinita de amor e bondade.

A minha orientadora e amiga, Prof^a. Dr^a. Juliana Maldonado Marchetti, pela oportunidade, pelos preciosos ensinamentos, pelo respeito, pela confiança em mim depositado.

A minha esposa, Luciana, pela paciência, incentivo e por todo apoio.

Aos meus pais, Selvino e Estelamar, pois sem eles nada seria possível.

Aos colegas de trabalho que me auxiliaram no decorrer das análises do estudo.

Aos amigos Marina, Samantha e Josimar pela ajuda nos momentos difíceis.

A todos aqueles que fazem ou fizeram parte da minha vida em algum momento.

RESUMO

FRIZON, F. **Obtenção e caracterização das propriedades de dispersões de loratadina em polivinilpirrolidona**. 2011. 102p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

Fármacos pouco solúveis em água tendem a possuir baixa biodisponibilidade. Diversos métodos têm sido estudados para promover o aumento da solubilidade em água de fármacos pouco solúveis. As dispersões sólidas têm sido pesquisadas como uma estratégia de aumentar a solubilidade em água e melhorar o desempenho destes fármacos na biodisponibilidade, entretanto os mecanismos completamente elucidados parecem variar da combinação do fármaco e do polímero, bem como do método de obtenção empregado. No presente estudo, através da técnica de evaporação do solvente desenvolveu-se dispersões sólidas de loratadina em polivinilpirrolidona a fim de melhorar a solubilidade do fármaco.

Palavras-chave: loratadina, dispersões sólidas, polivinilpirrolidona, dissolução, estado sólido.

ABSTRACT

FRIZON, F. **Development and characterization of solid dispersions of loratadine in polyvinylpyrrolinone.** 2011. 102p. Thesis (Masters). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.

Poorly water soluble drugs tend to have low bioavailability. Several methods have been studied to promote increased water solubility of poorly soluble drugs. Solid dispersions have been investigated as a strategy to increase the water solubility and improve performance on the bioavailability of these drugs, however elucidated the mechanisms seem to vary the combination of drug and polymer and production method employed. In this study, using the technique of solvent evaporation was developed from solid dispersions in polyvinylpyrrolidone loratadine to improve the solubility of the drug.

Keywords: Loratadine, solid dispersions, polyvinylpyrrolidone, dissolution, solid state.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Molécula da loratadina	19
Figura 2: Classificação das Dispersões sólidas	23
Figura 3: Representação esquemática de três modos de incorporação do fármaco em uma dispersão sólida (A=Partícula cristalina I a IV), B=Partícula amorfa tipo II e V), e (C=Partícula dispersa molecularmente Tipo III e VI).....	24
Figura 4: Molécula da PVP.....	26
Figura 5: Principais métodos para obtenção de dispersões sólidas.....	27
Figura 6: Desenho esquemático de um sistema de “spray-drying”	30
Figura 7: Principais técnicas termoanalíticas	31
Figura 8: Esquema do forno de um equipamento de DSC.....	33
Figura 9: Desenho esquemático do aparelho para dissolução aparato cesta	40
Figura 10: Desenho esquemático do aparelho para dissolução aparato pá.....	40
Figura 11: Espectro de absorção da loratadina em solução metanólica na região de 190 a 310nm	51
Figura 12: Representação esquemática do cromatograma da loratadina obtido por CLAE. Coluna: Luna Phenomenex (5,0 x 4,6mm, 5µm); temperatura: 35°C; fase móvel: fosfato de potássio dibásico 0,01M : metanol : acetonitrila (35:30:30) (pH 7,2); vazão: 1,0mL/min; diluente: HCl 0,05N : KH ₂ PO ₄ 0,6M : MeOH : CH ₃ CN (40:8:26:26); volume de injeção: 15µL; comprimento de onda de detecção: 254nm.....	52
Figura 13: Curva de calibração da loratadina em solução composta por HCl 0,05N : KH ₂ PO ₄ 0,6M : MeOH : CH ₃ CN (40:8:26:26).....	53
Figura 14: Curva termoanalítica da loratadina obtida por análise termogravimétrica.....	57
Figura 15: Curva termoanalítica do polímero PVP K30 obtida por análise termogravimétrica.....	58
Figura 16: Curvas termoanalíticas obtidas por análise termogravimétrica da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e por spray-drying, contendo 10% de loratadina (A), contendo 20% de loratadina (B), contendo 30% de loratadina (C), contendo 40% de loratadina (D), contendo 50% de loratadina (E).....	59
Figura 17: Curva termoanalítica da loratadina obtida por calorimetria diferencial exploratória.....	60

Figura 18: Curva termoanalítica obtida por calorimetria diferencial exploratória do polímero	61
Figura 19: Curvas termoanalíticas obtidas por calorimetria diferencial exploratória da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e por spray-drying, contendo 10% de loratadina (A), contendo 20% de loratadina (B), contendo 30% de loratadina, contendo 40% de loratadina (D) e contendo 50% de loratadina (E).....	62
Figura 20: Curva termoanalítica da loratadina obtida por análise termogravimétrica diferencial	64
Figura 21: Espectro de infravermelho da polivinilpirrolidona em pastilha de KBr, na região de 4000 a 450cm ⁻¹	64
Figura 22: Espectro de infravermelho da loratadina em pastilha de KBr, na região de 4000 a 450cm ⁻¹	65
Figura 23: Espectros de infravermelho na região de 4000 a 450cm ⁻¹ , (A) loratadina, (B) PVP K30, da mistura física (C) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (D) e spray-drying (E), contendo 10% de loratadina, em pastilha de KBr	66
Figura 24: Espectros de infravermelho na região de 4000 a 450cm ⁻¹ , (A) loratadina, (B) PVP K30 da mistura física (C) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (D) e spray-drying (E), contendo 20% de loratadina, em pastilha de KBr	67
Figura 25: Espectros de infravermelho na região de 4000 a 450cm ⁻¹ , (A) loratadina, (B) PVP K30 da mistura física (C) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (D) e spray-drying (E), contendo 30% de loratadina, em pastilha de KBr	68
Figura 26: Espectros de infravermelho na região de 4000 a 450cm ⁻¹ , (A) loratadina, (B) PVP K30 da mistura física (C) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (D) e spray-drying (E) contendo 40% de loratadina, em pastilha de KBr	69
Figura 27: Espectros de infravermelho na região de 4000 a 450cm ⁻¹ , (A) loratadina, (B) PVP K30 da mistura física (C) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (D) e spray-drying (E), contendo 50% de loratadina, em pastilha de KBr	70
Figura 28: Difrátograma da loratadina	71
Figura 29: Difrátograma da polivinilpirrolidona	71
Figura 30: Difrátograma da mistura física (A) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (B) e spray-drying (C), contendo 10% de loratadina	72
Figura 31: Difrátograma da mistura física (A) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (B) e spray-drying (C), contendo 20% de loratadina	73

Figura 32: Difratoograma da mistura física (A) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (B) e spray-drying (C), contendo 30% de loratadina	73
Figura 33: Difratoograma da mistura física (A) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (B) e spray-drying (C), contendo 40% de loratadina	74
Figura 34: Difratoograma da mistura física (A) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (B) e spray-drying (C), contendo 50% de loratadina	74
Figura 35: Distribuição de tamanho das partículas da loratadina analisada por difração a laser	76
Figura 36: Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação contendo 10% de loratadina analisada por difração a laser	76
Figura 37: Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação contendo 20% de loratadina analisada por difração a laser	77
Figura 38: Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação contendo 30% de loratadina analisada por difração a laser	77
Figura 39: Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação contendo 40% de loratadina analisada por difração a laser	77
Figura 40: Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação contendo 50% de loratadina analisada por difração a laser	78
Figura 41: Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por spray- drying contendo 10% de loratadina analisada por difração a laser	78
Figura 42: Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por spray- drying contendo 20% de loratadina analisada por difração a laser	78
Figura 43: Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por spray- drying contendo 30% de loratadina analisada por difração a laser	79
Figura 44: Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por spray- drying contendo 40% de loratadina analisada por difração a laser	79
Figura 45: Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por spray- drying contendo 50% de loratadina analisada por difração a laser	79
Figura 46: Fotografia de dispersões sólidas contendo loratadina (A), PVPK 30 (B), mistura física (C), a dispersão sólido obtido pela rotaevaporação (D) e spray-drying (E) contendo loratadina 10%, obtidos por microscopia eletrônica de varredura	80
Figura 47: Fotomicrografia eletrônica de varredura de dispersões sólidas contendo loratadina (A), PVPK 30 (B), mistura física (C), a dispersão sólido obtido pela rotaevaporação (D) e spray-drying (E) contendo loratadina 10%, obtidos por microscopia eletrônica de varredura	81

Figura 48: Fotomicrografia contendo loratadina à 25°C (A), 180°C (B) e 200°C (C), obtidos por microscopia hot melt stage	81
Figura 49: Fotomicrografia contendo pvp à 200°C (A), 300°C (B) e 350°C (C), obtidos por microscopia hot melt stage	82
Figura 50: Fotomicrografia da mistura física contendo 10% de loratadina à 25°C (A), 200°C (B) e 350°C (C), obtidos por microscopia hot melt stage	82
Figura 51: Fotomicrografia da dispersão sólida obtida por rotaevaporação contendo 10% de loratadina à 200°C (A), 300°C (B) e 350°C (C), obtidos por microscopia hot melt stage.....	83
Figura 52: Fotomicrografia da dispersão sólida obtida por spray-drying contendo 10% de loratadina à 200°C (A), 300°C (B) e 350°C (C), obtidos por microscopia hot melt stage.....	83
Figura 53: Solubilidade da loratadina conforme pH.....	84
Figura 54: Estudo <i>in vitro</i> do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 10% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8).....	87
Figura 55: Estudo <i>in vitro</i> do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 20% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8).....	88
Figura 56: Estudo <i>in vitro</i> do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 30% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8).....	89
Figura 57: Estudo <i>in vitro</i> do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 40% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8).....	90
Figura 58: Estudo <i>in vitro</i> do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 50% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8).....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sistema de Classificação Biofarmacêutico	20
Tabela 2 - Valores médios calculados para o teste de precisão intraensaio (n = 10), nas concentrações de 0,5, 20,0 e 40,0µg/mL	54
Tabela 3 - Valores médios calculados para o teste de exatidão intraensaio (n = 10)	55
Tabela 4 - Valores obtidos para avaliação da precisão interensaios (n = 3).....	55
Tabela 5 - Valores médios calculados para o teste de exatidão interensaio (n = 10)	55
Tabela 6 - Valores de coeficiente de correlação linear obtidos nos testes de robustez (n = 3)	56
Tabela 7 - Resultados obtidos nos estudos de solubilidade da loratadina, na concentração de 20µg/mL no meio água pH 6,8. Volume de meio: 100mL. Velocidade rotacional: 30rpm. Temperatura: 37,0°±2C. Tempos de coleta: 6, 12 e 24horas (n=3).....	84
Tabela 8 - Resultados obtidos nos estudos de solubilidade das misturas físicas, na concentração de 20µg/mL no meio água pH 6,8. Volume de meio: 100mL. Velocidade rotacional: 30rpm. Temperatura: 37,0°±2C. Tempos de coleta: 6, 12 e 24horas (n=3)	85
Tabela 9 - Resultados obtidos nos estudos de solubilidade das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação, na concentração de 20µg/mL no meio água pH 6,8. Volume de meio: 100mL. Velocidade rotacional: 30rpm. Temperatura: 37,0°±2C. Tempos de coleta: 6, 12 e 24horas (n=3).....	85
Tabela 10 - Resultados obtidos nos estudos de solubilidade das dispersões sólidas obtidas por spray-drying, na concentração de 20µg/mL no meio água pH 6,8. Volume de meio: 100mL. Velocidade rotacional: 30rpm. Temperatura: 37,0°±2C. Tempos de coleta: 6, 12 e 24horas (n=3)	85
Tabela 11 - Estudo <i>in vitro</i> do perfil de liberação da loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37±2°C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8).....	86
Tabela 12 - Estudo <i>in vitro</i> do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 10% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37±2°C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8).....	86

Tabela 13 - Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 20% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8).....87

Tabela 14 - Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 30% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8).....88

Tabela 15 - Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 40% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8).....89

Tabela 16 - Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 50% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8).....90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PVP	Povinilpirrolidona
PVPK30	Povinilpirrolidona K30
PEG	Polietilenoglicóis
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
FSC	Fluído Supercrítico
ICTA	Confederação Internacional de Análises Térmicas
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
ASTM	Sociedade Americana de Testes de Materiais
TGA	Análise termogravimétrica
DTG	Análise termogravimétrica derivada
DTA	Análise térmica diferencial
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
EIV	Espectroscopia na região do infravermelho
DRX	Difração por raios-x
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CV	Coeficiente de Variação
E	Exatidão
T _g mix	Termogravimetria da mistura
CG	Cromatografia gasosa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DP	Desvio padrão

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca registrada
°C	Grau Celsius
tm	Trade Mark

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Loratadina	19
1.2. Biodisponibilidade e sistema de classificação biofarmacêutica	20
1.3. Solubilidade	21
1.4. Estratégias para aumento da solubilidade.....	21
1.5. Dispersões sólidas	22
1.6. Polivinilpirrolidona (PVP)	26
1.7. Métodos para a obtenção de dispersões sólidas	26
1.7.1. Técnica de fusão	27
1.7.1.1. Meltrex tm	28
1.7.1.2. Aglomeração	28
1.7.1.3. Extrusão	28
1.7.2. Técnica de evaporação de solvente	28
1.7.2.1. Fluido Supercrítico (FSC).....	29
1.7.2.2. Liofilização.....	29
1.7.2.3. Rotaevaporação	29
1.7.2.4. Spray-drying	30
1.8. Técnicas para a caracterização de dispersões sólidas	31
1.8.1. Análises Térmicas	31
1.8.2. Espectroscopia na região do infravermelho (EIV)	34
1.8.3. Difração por raios-X.....	35
1.8.4. Análise hot-stage.....	36
1.8.5. Microscopia Óptica	36
1.8.6. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	36
1.9. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	37
1.10. Validação de Método Analítico	37
1.11. Dissolução	37
1.12. Teste de Dissolução	38
2. OBJETIVOS.....	42

3. MATERIAL E MÉTODOS	43
3.1. Desenvolvimento e validação do método analítico.....	43
3.1.1. Calibração e linearidade.....	44
3.1.2. Limite de quantificação e limite de detecção	44
3.1.3. Precisão e Exatidão	44
3.1.4. Robustez	45
3.2. Obtenção das dispersões sólidas e das misturas físicas	45
3.2.1. Técnica de rotaevaporação	46
3.2.2. Técnica de spray-drying	46
3.3. Análise termogravimétrica (TGA)	47
3.4. Análise calorimétrica diferencial exploratória (DSC)	47
3.5. Espectroscopia de infravermelho (EIV)	47
3.6. Análise de difração de raios-x	47
3.7. Análise granulométrica	48
3.8. Análise por microscopia óptica.....	48
3.9. Análise por microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	48
3.10. Análise por hot-stage.....	48
3.11. Avaliação da solubilidade	48
3.12. Estudo <i>in vitro</i> do perfil de liberação do fármaco a partir das dispersões sólidas de loratadina – pvpk30 preparadas pelas técnicas de rotaevaporação e spray-drying.....	49
 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	 51
4.1. Desenvolvimento e validação do método analítico.....	51
4.1.1. Calibração e linearidade.....	53
4.1.2. Limite de quantificação e limite de detecção	54
4.1.3. Precisão e exatidão	54
4.1.3.1. Precisão e exatidão intraensaio	54
4.1.3.2. Precisão e exatidão interensaios.....	55
4.1.4. Robustez	56
4.2. Caracterização	56
4.2.1. Análise termogravimétrica	57
4.2.2. Análise calorimétrica diferencial exploratória	60
4.2.3. Análise térmica diferencial.....	63
4.2.4 Espectroscopia no infravermelho	64

4.2.5. Difração de raios-X.....	70
4.2.6. Análise granulométrica	76
4.2.7. Microscopia óptica.....	80
4.2.8. Microscopia eletrônica de varredura	81
4.2.9. Análise por hot-stage.....	81
4.3 Determinação da solubilidade da loratadina em água.....	83
4.4. Estudos <i>in vitro</i>	86
5. CONCLUSÕES	92
6. REFERÊNCIAS.....	93

1. INTRODUÇÃO

1.1. Loratadina

A loratadina (etil 4-(8-cloro-5,6-dihidro-11 H-benzeno cicloheptapiridin-11-ylidene)-1-piperidine carboxilato) é um fármaco antihistamínico, cuja estrutura está apresentada na Figura 1.

O início de ação ocorre dentro de 1-3 horas com os efeitos máximos ocorrendo em cerca de 8-12 horas e a duração de ação duradoura de mais de 24 horas (JALEEL et al., 2010). Alcança a concentração plasmática máxima de 3,4ng/mL em duas horas, após uma única dose de 10mg, e a meia-vida de eliminação é de aproximadamente oito horas (RUPERES et al., 2002; LOPEZ et al., 2006).

Figura 1: Molécula da loratadina (adaptada de GIBBONS et al., 2007).

Numerosos os estudos *in vitro* e *in vivo* tem sido conduzidos para determinar se os anti-histaminicos H₁ possuem, além da inibição dos efeitos da histamina, outros efeitos que poderiam contribuir na eficácia clínica dos mesmos no controle das doenças alérgicas. (CRIADO et al., 2010).

A primeira geração de fármacos anti-histamínicos (antagonistas dos receptores H₁) pode tanto estimular quanto deprimir o sistema nervoso central. Entretanto, verifica-se o estímulo do sistema nervoso central em pacientes que receberam doses convencionais apenas ocasionalmente. Estado de alerta diminuído, diminuição no tempo de reação e sonolência são manifestações comuns (RANDAL E ERDOS, 2006).

A segunda geração de antagonistas dos receptores H_1 , constituída pela loratadina, cetirizina, fexofenadina, quando administrados em doses terapêuticas não atingem o cérebro, uma vez que não atravessam a barreira hematoencefálica. Assim, o desenvolvimento de fármacos anti-histamínicos não sedativos foi um importante avanço que permitiu a ampliação do uso desses, (RANDAL E ERDOS, 2006), considerando as vantagens em relação aos compostos de primeira geração, em decorrência de apresentarem menos efeitos anticolinérgicos ou sedativos (CRIADO et al., 2010).

A loratadina é bem absorvida após a administração oral e metabolizada no fígado, pelo citocromo P450 em descarboxiloratadina ou desloratadina (SHERBINY ET AL., 2007), que é o seu maior metabólito, possuindo atividade farmacológica similar ao fármaco (KUNICKI, 2001).

1.2. Biodisponibilidade e sistema de classificação biofarmacêutica

Fármacos de classe II são geralmente conhecidos por apresentarem problemas em termos de seus comportamentos de dissolução. A seleção de adequados métodos para prever a sua biodisponibilidade é sempre um desafio (KHAN, 2004).

O sistema de classificação biofarmacêutico (SCB) fundamenta-se na absorção de fármaco através da membrana intestinal, a uma velocidade que é proporcional à sua concentração na superfície, sendo a dissolução um fator crítico neste processo (RAMA ET AL., 2006). O estudo de dissolução *in vitro* pode auxiliar na previsão da absorção *in vivo*, e a biodisponibilidade de determinado fármaco é sensível a alterações do processo produtivo, dos constituintes da formulação ou da concentração do mesmo (SOUZA, FREITAS E STORPIRTIS, 2007). A Tabela 1 mostra o sistema de classificação biofarmacêutico de fármacos.

Tabela 1 - Sistema de Classificação Biofarmacêutico (adaptado de Loebenberg e Amidon, 2000).

Classe	Solubilidade	Permeabilidade
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

Com base na solubilidade de loratadina determinada em condições de pH diferentes e sua permeabilidade através das monocamadas das células Caco-2, a loratadina é classificada como fármaco de classe II, ou seja baixa solubilidade e alta permeabilidade, pelo no sistema de classificação biofarmacêutico (KHAN, 2004).

A melhora na dissolução de fármacos a partir de dispersões sólidas é principalmente baseada em três diferentes mecanismos:

- a) Na molhabilidade do fármaco que é aumentada pelo contato direto com a matriz hidrofílica;
- b) Na concentração de saturação ao redor de pequenas partículas é maior que ao redor das grandes partículas;
- c) Na área de superfície, que é aumentada e o fármaco tem maior energia no estado amorfo que no estado cristalino (WAARD, ET. AL, 2008).

1.3. Solubilidade

A solubilidade é um parâmetro termodinâmico que representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com o soluto, sendo o fator que mais afeta a velocidade de dissolução (MARCOLONGO, 2003). A solução torna-se saturada e o soluto dissolvido em equilíbrio com um excesso de soluto não dissolvido podendo ser determinada após agitação, filtração e quantificação do fármaco dissolvido (ALLEM, 2006).

Sais de fármacos ácidos e básicos têm, em geral, maior solubilidade do que seus correspondentes de ácido ou de outras formas de base. Em formas farmacêuticas sólidas, a solubilidade do sal de vários fármacos fracamente ácidos sob condições de pH gastrointestinais muitas vezes é significativamente superior à de suas respectivas formas de ácido livre (SERAJUDIN, 2007).

1.4. Estratégias para aumento da solubilidade

Como muitos fármacos possuem problemas de biodisponibilidade oral devido à baixa solubilidade, diversas estratégias para melhorar a solubilidade dos mesmos vêm sendo desenvolvidas.

O tamanho de partícula pode ser reduzido, e o estado físico do fármaco pode ser transformado de cristalino para amorfo ou parcialmente amorfo (YE ET AL.,

2007). Os mecanismos envolvidos incluem o aumento da molhabilidade, solubilização de fármacos através de uma camada de difusão, diminuição ou ausência de agregação e aglomeração. Além disso, a transformação do estado cristalino do fármaco para o estado amorfo ou parcialmente amorfo, aumenta a energia em torno do complexo resultando em maior solubilidade e rápida dissolução (MAULYI et al. 2011).

Para os fármacos cuja absorção gastrointestinal é limitada pela taxa de dissolução, a diminuição do tamanho das partículas geralmente aumenta a taxa de absorção. Isso normalmente ocorre para os fármacos com pouca solubilidade em água (ALLEM, 2006).

A moagem e a micronização aumentam a área superficial do fármaco, podendo aumentar a solubilidade. Porém, resultados mais eficientes podem ser alcançados por meio de dispersões sólidas, desde que o tamanho de partícula obtido esteja extremamente reduzido (VASCONCELOS ET AL., 2007).

1.5. Dispersões sólidas

Podem ser definidas como: “um grupo de produtos sólidos constituídos por pelo menos dois componentes diferentes, geralmente uma matriz hidrofílica e um fármaco hidrofóbico” (DHIRENDRA ET AL., 2009).

A matriz pode ser cristalina ou amorfa e o fármaco pode ser disperso molecularmente, em partículas amorfas ou cristalinas as quais podem ser obtidas com a utilização de um polímero (ITO ET. AL 2010, JANSSENS ET AL., 2008).

A primeira descrição de dispersão sólida data de 1961, quando Sekiguchi e Obi estudaram uma formulação com o objetivo de aumentar a liberação e a biodisponibilidade de um fármaco pouco solúvel em água. Na mesma década, dispersões sólidas de sulfatiazol e cloranfenicol, em combinação com uréia, foram desenvolvidas para aumentar a solubilidade destes fármacos. Essas dispersões sólidas produziram aumento rápido na liberação e na biodisponibilidade em relação às formulações convencionais (SANTOS, 2008).

Levy e Kanig posteriormente verificaram a possibilidade de utilizar uma solução sólida, abordagem na qual um fármaco é disperso molecularmente em um carreador de solúvel. Em 1965-66, Goldberg et al apresentaram diversas vantagens da solução sólida sobre a mistura eutética. Em 1965, Tachibana e Nakamaru

relataram um novo método para preparar dispersões coloidais aquosas de β -caroteno utilizando polímeros solúveis em água, como polivinilpirrolidona. Eles dissolveram O fármaco e o polímero foram solubilizados em solvente comum e, em seguida, este foi evaporado completamente. A dispersão coloidal foi obtida quando o co-precipitado foi exposta à água. Em 1966, Mayersohn Gibaldi demonstrou que a taxa de dissolução da griseofulvina poderia ser aumentada quando esta estivesse dispersa em polivinilpirrolidona pelo mesmo método de evaporação do solvente. Chiou e Riegelman defenderam a aplicação de solução de vidro para aumentar as taxas de dissolução. Eles usaram PEG 6000 como um carreador da dispersão (ALLEM, 2006). A Figura 2 mostra a classificação das dispersões sólidas.

Figura 2: Classificação das Dispersões sólidas (adaptada de VASCONCELOS et al., 2007).

Recentemente, tem sido demonstrado que a solubilidade pode ser aumentada se o carreador tiver uma atividade de superfície ou propriedades auto-emulsionantes. Sendo assim, justifica-se o uso de um tensoativo ou de uma mistura de polímeros amorfos e tensoativos como carreadores. Esta geração de dispersões sólidas foi criada para melhorar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água e também para auxiliar na estabilidade da dispersão sólida, evitando a recristalização do fármaco (VASCONCELOS et al, 2007).

Muitas tentativas têm sido feitas para investigar o arranjo molecular em dispersões sólidas, diferenciando o material amorfo do cristalino. A quantidade de material amorfo não é medida diretamente, mas é principalmente derivada da quantidade de material cristalino na amostra (KAUSHAL ET AL., 2004). As propriedades de uma dispersão são altamente afetadas pela uniformidade da

distribuição da fármaco na matriz. O comportamento de dissolução e de estabilidade podem ser diferentes para dispersões sólidas que não contêm qualquer partícula cristalina do fármaco, ou seja, dispersões sólidas do tipo V e VI ou tipo II e III (Figura 3) (DHIRENDRA et al., 2009).

Figura 3: Representação esquemática de três modos de incorporação do fármaco em uma dispersão sólida (A=Partícula cristalina I a IV), B=Partícula amorfa tipo II e V), e (C=Partícula dispersa moleculamente Tipo III e VI) (adaptada de Dhirendra et al., 2009).

O método de dispersão, com a adição de adjuvantes, pode ser utilizado para evitar a recristalização, podendo ser capaz de aumentar a viscosidade do sistema e inibir o contato com outras moléculas do fármaco (SMIKALLA E URBANETZ, 2007). Os mecanismos de liberação do fármaco a partir destas dispersões ainda não são totalmente compreendidos. O processo de liberação pode ser bastante complexo, incluindo fatores relacionados ao fármaco (solubilidade, estado físico, tamanho de partícula), ao polímero formador da matriz (solubilidade, massa molecular) e à possível interação do polímero com o fármaco (KARAVAS et al, 2007).

As dispersões sólidas contendo polímeros pH dependentes podem, ainda, retardar a liberação até que a formulação atinja a região intestinal, prevenindo a precipitação prematura do fármaco e favorecendo, conseqüentemente, sua absorção (OVERHOFF et al., 2007).

Os sólidos cristalinos são compostos de moléculas empacotadas em um arranjo específico, reunidas em um conjunto de ligações de hidrogênio e interações de van der Waals. Este arranjo é definido por uma unidade celular, que é a menor unidade reproduzida de um cristal. Estas diferentes modalidades determinam a forma cristalina do material e podem incluir solvatos, hidratos e materiais não-solvatados. Um sólido não cristalino é chamado de amorfo, onde as moléculas não estão organizadas de maneira específica. A forma cristalina usada no

desenvolvimento é importante ao se considerar aspectos como solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade, que podem variar entre as diferentes formas sólidas, sendo a cristalina menos solúvel que a amorfa (FILHO, 2010). Muitas propriedades físico-químicas variam com a estrutura interna do fármaco no estado sólido, incluindo o ponto de fusão, a densidade, a dureza, a forma dos cristais, as propriedades ópticas e a pressão de vapor, podendo causar impacto na compressibilidade, índice de refração, entalpia de fusão, solubilidade, taxa de dissolução, e em outras propriedades termodinâmicas e cinéticas (FILHO, 2010).

No caso de sólidos polimórficos para os quais a diferença de estabilidade entre dois cristais é comparativamente pequena, mesmo em casos nos quais a forma desejada do fármaco pode ser manipulada no estado puro, as condições extremas usadas no processamento da formulação que irá tornar-se um comprimido podem alterar a composição dessa forma farmacêutica. Por exemplo, a granulação úmida pode resultar em cristalização de uma forma amorfa ou na formação do hidrato. Uma reação pode ocorrer entre os componentes ácidos e básicos da formulação. A secagem pode resultar em perda da cristalinidade. Pode ocorrer a formação de polimorfos mais ou menos solúveis durante o preparo de dispersões sólidas. Sendo assim, em muitos casos deve ser desenvolvido um método quantitativo para monitorar o processo produtivo e assegurar que o princípio ativo permanece dentro dos limites de controle do manuseio e que o desempenho do produto não está comprometido. O grau de conversão polimórfica dependerá da estabilidade relativa das fases em questão e do grau de processamento mecânico aplicado (FILHO, 2010).

O controle da forma sólida durante o desenvolvimento do produto, a preparação e a conservação desejada do fármaco deve ser demonstrado e isso tem sido cada vez mais exigido pelas agências regulatórias (MORISSETTE e col., 2004), como é o caso da Resolução número 57, de 2009, que dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos no Brasil, e aponta para a necessidade de caracterização da estrutura da molécula, inclusive das formas polimórficas. A Resolução número 391 de 1999, destaca a obrigatoriedade dessa caracterização para todos os componentes da fórmula e a Resolução número 893, de 2003, Guia para Registro de Medicamentos, também faz algumas determinações em relação a metodologias analíticas para fármacos que apresentem polimorfismo, quando há alteração de rota de síntese do fármaco ou alteração de fabricante do mesmo (FILHO, 2010).

Para obtenção das dispersões sólidas mesmas, os fármacos são dispersos em um carreador, o qual pode ser um polímero. Os carreadores poliméricos (sintéticos e naturais) têm sido muito utilizados no preparo de dispersões sólidas. Os polímeros sintéticos incluem povinilpirrolidonas (PVP), polietilenoglicóis (PEGs) e polimetacrilatos. Os polímeros baseados em produtos naturais são principalmente compostos de derivados de celulose, como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), etilcelulose, hidroxipropilcelulose ftalato, quitosanas (XIE ET AL., 2008) ou derivados de amido, como as ciclodextrinas (YUNZHE ET AL., 2008).

1.6. Polivinilpirrolidona (PVP)

É um polímero amorfo, muito utilizados em dispersões sólidas. Possui elevada solubilidade em solventes orgânicos e água, e a mesma diminui com o aumento da massa molecular. Ajuda na solubilização e melhora da molhabilidade do fármaco, melhorando conseqüentemente a dissolução. Possibilita interações químicas através de pontes de hidrogênio que ajudam a estabilizar a molécula (LAITINEN, 2009) e formar complexos estáveis com polímeros e tensoativos (AMORIM et al., 2006). A ampla faixa de aplicações do PVP na indústria farmacêutica é associada a essas propriedades (AMORIM et al., 2006) (Figura 4).

Figura 4: Molécula da PVP (adaptada de SANTOS, 2008)

1.7. Métodos para a obtenção de dispersões sólidas

As técnicas de fusão e evaporação de solvente constituem basicamente os principais meios para a preparação de dispersões sólidas (YUSUKE et al., 2008) (Figura 5).

Figura 5: Principais métodos para obtenção de dispersões sólidas (adaptada de VASCONSELOS et al., 2007).

1.7.1.Técnica de fusão

Os PEGs são polímeros hidrofílicos frequentemente utilizados como carreadores na preparação de dispersões sólidas pela técnica de fusão, onde moléculas não helicoidais de fármacos são incorporadas na estrutura cristalina dos PEGs (DHIRENDRA et al., 2009; KUMAR E MISHRA, 2006; SHENG et al., 2008).

Neste tipo de técnica, a mistura de fármaco e polímero é fundida e rapidamente resfriada, de modo a obter a supersaturação do fármaco (SANTOS, 2008). Apresenta a vantagem de não envolver o uso de solventes, em detrimento de outras técnicas utilizadas para obtenção de dispersões sólidas. A desvantagem é o uso de altas temperaturas, o que impossibilita sua utilização para fármacos termolábeis. Além disso, pode ocorrer uma miscibilidade incompleta entre o fármaco e o carreador polimérico com o aumento da viscosidade deste último no estado fundido, levando à obtenção de uma distribuição irregular do fármaco na rede polimérica (VASCONCELOS et al., 2007). A separação de fases durante a formação de extrudatos pode levar à cristalização e transformações polimórficas do fármaco, comprometendo o resultado do sistema proposto (QI et al., 2008).

Dentre as principais técnicas de fusão para obtenção de dispersões sólidas, encontram-se Meltrextm, aglomeração e extrusão.

1.7.1.1. Meltrex tm

É uma técnica de fabricação patenteada, no qual se utiliza um extrusor de rosca especial e dois funis independentes, em uma ampla faixa de temperatura. Este processo permite uma redução no tempo de permanência do fármaco no extrusor, permitindo um fluxo contínuo de temperatura e evitando o estresse do fármaco e dos adjuvantes. Pode ser utilizado para fármacos suscetíveis a oxidação e a hidrólise, pela eliminação completa de oxigênio e umidade da mistura (BREITENBACH, E LEWIS, 2003).

1.7.1.2. Aglomeração

A técnica de aglomeração permite a preparação de dispersões sólidas a partir de misturadores de alto cisalhamento convencionais (High Shear Mixer). É realizado por meio do aquecimento de uma mistura do fármaco, do polímero e dos excipientes a uma temperatura compreendida no intervalo de fusão do polímero ou acima deste (SEO, et al. 2003).

1.7.1.3. Extrusão

Consiste na extrusão, em alta velocidade de rotação, do fármaco e do polímero, previamente misturados, na temperatura de fusão da mistura, por um curto período de tempo (POUTON, 2006). O produto resultante é então coletado após o resfriamento à temperatura ambiente e moído (MOOTER, 2006).

1.7.2. Técnica de evaporação de solvente

Esta técnica consiste na solubilização do fármaco e do carreador em um solvente/ou mistura de solventes voláteis como etanol, clorofórmio, diclorometano, que posteriormente são evaporados (VASCONCELOS et al., 2007). O solvente deve solubilizar simultaneamente um carreador hidrofílico e um fármaco hidrofóbico. A remoção desse solvente deve ser completa devido à toxicidade dos mesmos (SANTOS, 2008).

O uso de solventes orgânicos para a formação de interfaces entre e as fases orgânica e aquosa e a exigência de altas temperaturas são fatores que afetam a estabilidade dos fármacos (DAVIES et al., 2008). Nesta técnica a decomposição do fármaco ou dos carreadores pode ser prevenida, pois a evaporação ocorre a baixas

temperaturas, obtendo-se um filme que é posteriormente pulverizado e moído. As técnicas que podem ser utilizados incluem a secagem a vácuo, o aquecimento da mistura utilizando manta de aquecimento ou banho termostatizado, a evaporação do solvente em baixa temperatura, o uso de rotaevaporador, o fluxo de nitrogênio, o spray drying e o uso de fluido supercrítico (VASCONCELOS et al., 2007).

1.7.2.1. Fluido Supercrítico (FSC)

É utilizado para produzir diferentes sistemas de liberação de fármacos, incluindo fibras, micropartículas e filmes. Neste processo, o soluto é solubilizado no fluido supercrítico e depois expandido através de um capilar, em uma câmara de precipitação (DAVIES et al., 2008).

Um composto puro entra no estado de FSC quando a temperatura e a pressão estão acima de seus valores críticos, existindo ali uma fase intermediária entre o líquido e o gás. A aparência macroscópica do FSC é a de um sistema homogêneo e opalescente, de fase única, onde as densidades do gás e do líquido são iguais (PASQUALI, BETINI E GIORDANO, 2008). A decompressão rápida da solução leva à supersaturação, à nucleação e à formação de partículas (DAVIES et al., 2008).

1.7.2.2. Liofilização

Oferece vantagens na formulação de fármacos com baixa solubilidade em água (CORVELEYN E REMON, 1998). Consiste na remoção da água por sublimação sendo amplamente utilizada na desidratação de sistemas coloidais, principalmente lipossomas e nanoesferas, através da utilização de um crioprotetor ou lioprotetor, geralmente um carboidrato, para evitar a agregação das partículas durante o congelamento das suspensões (SCHAFFAZICK et al., 2003).

1.7.2.3. Rotaevaporação

A destilação a vácuo é um dos métodos mais utilizados de isolamento térmico, principalmente para pequenas quantidades de fármacos. Ele separa os materiais cuidadosamente, de forma rápida e economicamente. Seu balão de giro

produz uma transferência muito eficiente de calor, garantindo a mistura e evitando sobreaquecimentos locais do conteúdo (DHIRENDRA ET AL., 2009).

1.7.2.4. Spray-drying

A técnica de spray-drying é muito utilizada na área farmacêutica com a finalidade de transformar um material que se encontra em uma forma fluída em um material sólido particulado, através da secagem do referido material em um meio contendo um gás aquecido (normalmente ar) (SOUZA, 2009).

Este sistema está apresentado na Figura 6: Por meio de um sistema de bombeamento, a suspensão é aspirada até a parte superior, sendo aquecida (2) até uma determinada temperatura apropriada para atomização. Através de um bico atomizador (1) com saída para os dois fluídos, a suspensão e o gás são injetados ao mesmo tempo na câmara de secagem (3). O processo de atomização é iniciado quando a massa líquida, sob efeito de compressão do gás, é gotejada pelo pequeno orifício do bocal e é secada pelo efeito de temperatura. Devido ao sistema de sucção (6), o pó atomizado passa por um reservatório onde o gás se movimenta de forma circular, formando um ciclone (4), que serve para separar partículas finas dos aglomerados. Os aglomerados, mais pesados, se depositam por gravidade no reservatório de produto (7), e os finos seguem o fluxo de sucção até ficarem retidos num filtro (5) (VALGAS, 2007).

- (1) Bocal para fluídos
- (2) Sistema de aquecimento
- (3) Câmara de secagem
- (4) Ciclone de separação de partículas
- (5) Filtro de remoção de partículas finas
- (6) Aspirador de geração de fluxo
- (7) Reservatório do produto

Figura 6: Desenho esquemático de um sistema de “spray-drying” (adaptada de Valgas, 2007).

Neste trabalho deu-se mais ênfase aos métodos de evaporação de solvente.

1.8. Técnicas para a caracterização de dispersões sólidas

1.8.1. Análises Térmicas

Refere-se a um conjunto de técnicas em que as propriedades físicas de uma substância e/ou seus produtos de reação são medidos em função de um programa de temperatura controlada (WENDHAUSEN, 2005). Neste tipo de análise, a temperatura da amostra, sob uma atmosfera específica, é submetida a uma programação controlada. Esta definição foi originalmente proposta pelo Comitê de Nomenclatura da Confederação Internacional de Análises Térmicas (ICTA) sendo, subsequente, adotada tanto pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) quanto pela Sociedade Americana de Testes de Materiais (ASTM) (WENDHAUSEN, 2005).

As técnicas frequentemente usadas são análise termogravimétrica (TGA) e análise termogravimétrica derivada (DTG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) (ARAÚJO et al., 2003). É importante considerar ainda que o resultado do teste seja dependente de muitos fatores como a massa da amostra, a taxa de aquecimento, atmosfera e tipo de cadinho (FILHO, 2010). Algumas das principais técnicas termoanalíticas estão apresentadas na Figura 7.

Figura 7: Principais técnicas termoanalíticas (adaptado de WENDHAUSEN, 2005).

A TGA é uma técnica de análise térmica na qual a mudança da massa da amostra é medida em função da temperatura ou tempo (ARAÚJO et al., 2003). O aparelho consiste de uma balança de precisão contida em um forno com atmosfera controlada e programado para variar a temperatura, à medida que se registra a massa da amostra. É possível determinar as temperaturas de decomposição de substâncias orgânicas e inorgânicas (SANTOS, 2008). Permite visualizar processos de dessolvatação ou de decomposição (FILHO, 2010). O termo TGA é comumente empregado no lugar de T_g por ser seu precedente histórico e para minimizar a confusão verbal com T_g , a abreviação da temperatura de transição vítrea (WENDHAUSEN, 2005).

Na DTG, a curva resultante é a primeira derivada da curva TGA, dando uma série de picos, em vez de uma curva (ARAÚJO et al., 2003). A comparação dos registros dos resultados da TGA e do DSC, obtidos em condições idênticas, podem ajudar na interpretação dos processos térmicos (FILHO, 2010). Por sua vez, a diferença básica entre DTA e DSC é que a primeira mede diferenças de temperatura entre amostra e referência e o DSC mede diferenças de energia. Para tanto, os respectivos instrumentos fornecem informação quantitativa sobre mudanças exotérmica, endotérmica e na capacidade de calor em função da temperatura e do tempo (como fusão, pureza e temperatura de transição vítrea). Ambas as técnicas consistem no uso de dois cadinhos (amostra e referência) (FILHO, 2010).

As técnicas de análise térmica têm sido utilizadas na área farmacêutica com a finalidade de avaliar possíveis interações entre os componentes ativos e os excipientes em estudos de pré-formulação (RODANTE et al., 2002), podendo avaliar também a existência de polimorfismo, compostos de inclusão e dispersões sólidas, determinação de pureza química, estudos de reações no estado sólido, análise de formas farmacêuticas sólidas e controle de qualidade (CORDELLA et al., 2002; LAMBI et al., 2003; TOMASSETTI et al., 2005). Quando tais eventos são estudados para misturas de fármacos com excipientes, possíveis interações podem ser vistas (ARAÚJO et al., 2003). Uma endoterma de fusão com um pico fino pode indicar uma pureza elevada, enquanto que, uma endotérmica larga, assimétrica, sugere a presença de impurezas ou a ocorrência de mais do que um processo térmico (FILHO, 2010).

Em termos de interpretação dessas interações, basicamente, as propriedades térmicas de uma mistura física são a soma dos componentes individuais, e esse

termograma pode ser comparado com aqueles do fármaco e do adjuvante puros (WELLS, 2005). Por isso, o aparecimento, mudança ou desaparecimento de picos endotérmicos ou exotérmicos e/ou variações na entalpia correspondente significam possivelmente interação. Em geral, não havendo nenhum novo evento térmico, não se pode atribuir nenhuma interação. Interações químicas são indicadas pelo aparecimento de novos picos ou quando houver grande alargamento ou alongamento de um pico endotérmico ou exotérmico (WELLS, 2005). É preciso ressaltar que a análise térmica não pode substituir os métodos químicos para determinar a concentração do fármaco e os testes de estabilidade a longo prazo. Entretanto, a técnica pode ser considerada uma ferramenta interessante uma vez que frequentemente boas correlações são obtidas entre resultados do DSC e os testes de estabilidade.

As técnicas DSC e TGA fornecem informações sobre algumas propriedades além da estabilidade, dentre elas o polimorfismo. O polimorfismo acontece frequentemente em substâncias orgânicas. Já foi comprovado que em torno de 80% dos fármacos são polimórficos. Os polimorfos de uma substância são quimicamente idênticos, mas podem diferir significativamente em suas propriedades físicas. Pode haver diferenças consideráveis nas solubilidades, pontos de fusão, densidades, padrão de difração de raios-x e espectro molecular (FILHO, 2010).

A DSC foi desenvolvida com o intuito de evitar as dificuldades encontradas na análise térmica diferencial (DTA) ou compensá-las, criando um equipamento capaz de quantificar a energia envolvida nas reações. A Figura 8 mostra um DSC por fluxo de calor.

Figura 8: Esquema do forno de um equipamento de DSC (WENDHAUSEN, 2005).

Os aparelhos de fluxo de calor mantêm o material de referência e a amostra em uma mesma câmara de aquecimento, reduzindo o ruído decorrente de variações térmicas (SANTOS, 2008). No forno, os cadinhos (amostra e material inerte de

referência) são dispostos sobre uma base de metal altamente condutor, geralmente platina, onde são aquecidos pelo mesmo sistema de fornecimento de energia. Toda reação sofrida pela amostra gera um fluxo de energia que se estabelece entre os dois cadinhos através da base de metal. Os dados, obtidos na forma de potencial elétrico (μV), correspondentes ao aumento da temperatura de ambos os cadinhos no interior do forno devem aumentar linearmente e simetricamente. Assim, uma curva de potencial elétrico versus o tempo pode ser computada. O fluxo de energia é então mensurado por meio dos sensores de temperatura posicionados sob cada cadinho, obtendo-se, assim, um sinal proporcional à diferença de capacidade térmica entre a amostra e o material inerte de referência (WENDHAUSEN, 2005).

Na DTA, quando a amostra não se altera quimicamente não ocorre diferença de temperatura entre a amostra e a referência. Se ocorrer alteração física ou química observa-se uma diferença de temperatura entre os dois cadinhos. Quando a temperatura da amostra fica abaixo da temperatura de referência chama-se de processo endotérmico, ficando abaixo até que a mudança se complete por toda a amostra, voltando esta a atingir novamente a temperatura do cadinho de referência. Fusão, evaporação, transição vítrea, resultam em picos endotérmicos, enquanto decomposição em picos exotérmicos (SANTOS, 2008).

1.8.2. Espectroscopia na região do infravermelho (EIV)

A EIV é uma das técnicas clássicas para determinação da estrutura química de moléculas (BARTH, 2007), por não ser destrutiva e permitir análise de qualquer matriz. Abrange a faixa de comprimento de onda que se estende do infravermelho médio até a região do visível. A descoberta da região do infravermelho próximo, em 1800, é atribuída a Herschel, que separou o espectro eletromagnético com um prisma e descobriu que a temperatura aumentou significativamente para além do vermelho. Somente na metade da década de 1960, a EIV passou a ser efetivamente utilizada. Foi Karl Norris o responsável por reconhecer o potencial desta técnica analítica e introduzi-la na prática industrial (REICH, 2005).

O espectro de infravermelho é classificado em infravermelho próximo na região de 0,8 a 2,5 μm (12500-400 cm^{-1}); infravermelho médio na região de 2,5 a 50 μm (4000-200 cm^{-1}) e infravermelho distante na faixa de 50 μm a 1mm (200-10 cm^{-1}) (SANTOS, 2008).

A absorção das bandas presentes na região do infravermelho está relacionada ao som e combinações de vibrações fundamentais dos grupamentos -CH, -NH, -OH e grupos funcionais SH. A frequência e intensidade das bandas de absorção na região do infravermelho são determinadas pela falta de harmonia e ressonância de Fermi (REICH, 2005).

Os espectros de infravermelho são representados de modo que a porcentagem de transmitância aparece como uma função do número de onda, que é o inverso do comprimento de onda (SANTOS, 2008). Eles podem ser usados para detectar a variação na distribuição de energia da interação entre o fármaco e o polímero, onde as bandas vibracionais poderão indicar a cristalinidade (DHIRENDRA ET AL., 2009). Servem também para revelar a presença de ligações de hidrogênio nas dispersões sólidas (CHAUHAN et al, 2005).

1.8.3. Difração por raios-X

A difratometria de raios-X (DRX) de pós é uma técnica eficaz para a identificação de fármacos sólidos cristalinos. A fase sólida cristalina possui um teste padrão original de DRX caracterizado com base nos valores do afastamento interplanar, de $d/\text{\AA}$, e das intensidades relativas das linhas, I/I_1 . A técnica combina especificidade com um alto nível de exatidão para a caracterização dos fármacos sólidos e é especialmente útil para descrever o possível comportamento polimórfico de fármacos. Permite a identificação simultânea de princípios ativos múltiplos em formulações farmacêuticas diferentes (FILHO, 2010).

A técnica consiste na análise de uma amostra em pó com um parâmetro típico que representa a *relação* da intensidade com o ângulo da difração (2θ). O gráfico pode ser considerado uma impressão digital da estrutura de cristal e é útil para determinar a similaridade cristalográfica das amostras por padrão de comparação. Um material cristalino exibirá picos indicativos das reflexões dos planos atômicos específicos; estes padrões são representativos da estrutura, mas não dão informação posicional dos átomos na molécula (FILHO, 2010).

Um pico será exibido para todos os planos de repetição com o mesmo espaçamento. A análise qualitativa de padrões do pó pode ser usada para determinar se as amostras múltiplas são a mesma forma cristalina ou se foram desenvolvidas múltiplas formas de cristal. Misturas de amostras podem igualmente ser avaliadas. Quando misturas são obtidas, a DRX pode igualmente ser usada de maneira quantitativa para calcular a quantidade de cada fase presente (FILHO, 2010).

1.8.4. Análise hot-stage

Na análise hot-stage ocorre uma fusão mista sendo primeiramente descrita por Lehmann em 1877. A técnica é reconhecida como um meio eficaz para identificar o comportamento de fase em um sistema de dois componentes (BERRY et al, 2008).

1.8.5. Microscopia Óptica

A principal função de qualquer microscópio é tornar visível ao olho humano o que for muito pequeno para tal. O limite máximo de resolução dos microscópios ópticos é estabelecido pelos efeitos de difração devido ao comprimento de onda da radiação incidente. Os microscópios ópticos convencionais ficam, então, limitados a um aumento máximo de 2000 vezes, porque acima deste valor, detalhes menores são imperceptíveis (DEDAVID et al, 2007).

1.8.6. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

O uso desta técnica vem se tornando mais freqüente por fornecer informações de detalhe, com aumentos de até 300.000 vezes. A imagem eletrônica de varredura é formada pela incidência de um feixe de elétrons no material, sob condições de vácuo. A incidência do feixe de elétrons promove a emissão de elétrons secundários. A imagem eletrônica de varredura representa em tons de cinza o mapeamento e a contagem de elétrons emitidos pelo material analisado (DUARTE et al, 2003).

A principal razão de sua utilidade é a alta resolução que pode ser obtida quando as amostras são observadas; valores da ordem de 2 a 5 nanômetros são geralmente apresentados por instrumentos comerciais, enquanto instrumentos de pesquisa avançada são capazes de alcançar uma resolução melhor que 1nm. Outra característica importante do MEV é a aparência tridimensional da imagem das amostras, resultado direto da grande profundidade de campo. Permite, também, o exame em pequenos aumentos e com grande profundidade de foco, o que é extremamente útil, pois a imagem eletrônica complementa a informação dada pela imagem óptica (DEDAVID et al, 2007).

1.9. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

É uma técnica de separação fundamentada na distribuição dos componentes de uma mistura entre duas fases imiscíveis, a fase móvel líquida e a fase estacionária contida em uma coluna. A maioria das análises farmacêuticas está baseada no método de separação por partição, entretanto, as separações podem ser realizadas também por adsorção, troca iônica exclusão por tamanho ou interações esteroquímicas, dependendo da fase estacionária utilizada (SNYDER et al., 1997).

Várias técnicas têm sido empregadas para quantificação de loratadina, como radioimunensaio, cromatografia gasosa (CG) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), tendo sido alcançados valores para o limite de quantificação em torno de 0,1-0,5ng/mL (KUNICKI, 2001).

1.10. Validação de Método Analítico

A validação é um requisito básico para garantir a qualidade e confiabilidade dos resultados para todas as aplicações analíticas. O objetivo da validação de um procedimento analítico é demonstrar que é apropriado para a sua finalidade, determinada por meio de estudos experimentais bem documentados. Precisão e confiabilidade dos resultados analíticos são fundamentais para garantir a qualidade segurança e eficácia dos produtos farmacêuticos (ERMER e MILLER, 2005).

Na validação do método desenvolvido devem ser avaliados os seguintes parâmetros: linearidade; precisão e exatidão intraensaio (ou repetitividade); precisão e exatidão interensaio (ou precisão intermediária); robustez de fluxo, pH e proporções entre os componentes da fase móvel (BRASIL, 2003).

1.11. Dissolução

A dissolução pode ser definida como o processo pelo qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se tornar disponível para se absorvido pelo organismo. Formas farmacêuticas sólidas dispersas ou suspensas em líquidos devem passar por um processo de dissolução nos líquidos biológicos, notadamente do trato gastrointestinal, para que o fármaco possa ser absorvido e passe para a circulação sistêmica (MARCOLONGO, 2003).

Um dos mais antigos artigos científicos sobre dissolução foi publicado em 1897 e é intitulado “a taxa de solubilização de substâncias sólidas em suas próprias soluções”. Os autores perceberam a importância do assunto e fizeram experimentos que os levaram a concluir que a velocidade de solubilização, de acordo com a lei de difusão, seria proporcional à concentração do filme de solução saturada que se forma ao redor da partícula sólida (camada de difusão) e à concentração do restante da solução (NOYES, 1897).

1.12. Teste de Dissolução

É um teste físico de natureza destrutiva, no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formados durante o teste (MARCOLONGO, 2003).

Os estudos de dissolução *in vitro* têm sido utilizados como parâmetro para avaliar o desempenho e definir a qualidade de formas farmacêuticas, servindo também como preditivo da velocidade de absorção. A possibilidade de correlacionar os dados *in vivo* e *in vitro* é de valor inestimável no desenvolvimento de formulações, controle de qualidade e determinação de equivalentes farmacêuticos (RODRIGUES, WATANABE E FERRAZ, 2008).

As especificações de dissolução *in vitro* são estabelecidas para garantir a qualidade lote a lote e para indicar problemas potenciais de biodisponibilidade. Para medicamentos novos, as especificações de dissolução devem ser baseadas nos dados obtidos a partir do lote utilizado para a realização do ensaio de biodisponibilidade (biolote) (BRASIL, 2003).

A equação de Noyes-Whitney fornece alguns indicativos sobre a forma como a taxa de dissolução de compostos pouco solúveis pode ser melhorada com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade oral:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD (C_s - C)}{h}$$

Onde dc/dt representa a taxa de dissolução, A representa a área disponível para a dissolução, D o coeficiente de difusão, C_s a solubilidade do composto no

meio de dissolução, C a concentração do fármaco no meio de dissolução, e h a espessura da camada de difusão (LEUNER E DRESSMAN, 2000).

O ensaio de dissolução “*in vitro*” de formas farmacêuticas sólidas é o teste mais utilizado para a avaliação de formulações e contempla: investigação dos mecanismos de liberação do fármaco; obtenção de perfis de dissolução pré-definidos considerando a influência de fatores fisiológicos na liberação do fármaco; fornecimento de dados relevantes da biodisponibilidade do fármaco; validação do processo de fabricação; investigação dos efeitos de diferentes condições de estocagem. A liberação será determinada por fatores relacionados à formulação, tais como, desintegração/dissolução dos excipientes da formulação ou a difusão do fármaco através destes componentes (MENDONÇA, 2010).

Dentre as inúmeras variáveis que podem modificar os resultados de um ensaio de dissolução pode-se destacar as seguintes:

- Solubilidade (representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com o soluto) é a que mais afeta a velocidade de dissolução, podendo ser determinada por meio da adição de um excesso de fármaco ao meio, seguido de agitação, filtração e quantificação;
- Tamanho de partícula, quanto maior for a sua área de superfície, menor será o tamanho de suas partículas, facilitando a dissolução;
- Natureza química, substâncias amorfas e anidras são mais solúveis que as cristalinas e hidratadas, respectivamente (MARCOLONGO, 2003).

Os ensaios de dissolução de formas farmacêuticas sólidas são realizados principalmente pelos métodos “cesta” (Aparato 1 – United States Pharmacopeia) (Figura 9) ou “pá” (Aparato 2 – United States Pharmacopeia) (Figura 10), sob suave agitação (100 rpm com a cesta ou 50-75 rpm com a pá). Para fármacos insolúveis em água, pequenas quantidades de tensoativos (como o laurilsulfato de sódio) podem ser empregadas para se obter condições experimentais ideais (MENDONÇA, 2010).

Figura 9: Desenho esquemático do aparelho para dissolução aparato cesta (adaptada de SANTOS, 2009).

Figura 10: Desenho esquemático do aparelho para dissolução aparato pá (dimensões em milímetros) (adaptada de MENDONÇA, 2010).

Podem também ser utilizados os “sinters” denominados também de afundadores ou âncoras juntamente ao aparato II servindo para evitar a flutuação de formas farmacêuticas, cujo interior possua ar, como por exemplo: alguns tipos de comprimidos e cápsulas. Eles são inertes, fabricados com aço inoxidável 316 ou nylon revestido (NOVAIS, 2007).

2. OBJETIVOS

Objetivos gerais:

- Os objetivos do presente trabalho foram obter dispersões sólidas de loratadina em polivinilpirrolidona (PVP K30) por meio das técnicas de evaporação de solvente e realizar um estudo sobre os mecanismos envolvidos no aumento da solubilidade de fármacos a partir de dispersões sólidas, e o desenvolvimento de um sistema capaz de aumentar a solubilidade da loratadina em água.

Objetivos específicos:

- Desenvolver e validar um método de análise para quantificação da loratadina por CLAE;
- Avaliar as características do estado sólido da loratadina e da polivinilpirrolidona, bem como das formulações obtidas, utilizando-se os métodos de calorimetria, infravermelho, difração de raios X, microscopia óptica e de varredura;
- Analisar a distribuição granulométrica das dispersões sólidas obtidas;
- Determinar a solubilidade e o perfil de dissolução *in vitro* do fármaco isolado e nas dispersões sólidas obtidas.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Desenvolvimento e validação do método analítico

O desenvolvimento analítico baseou-se no método descrito pela USP31-NF26, no qual a loratadina é analisada por (CLAE). As análises foram conduzidas em um equipamento Shimadzu[®] série 20A, equipado com bomba peristáltica modelo LC-20AT, detector de UV-Vis modelo SPD-M20A, integrador modelo LC Solution[®] Versão 22, degaseificador DGU-20A, auto-injetor SIL-20A, forno da coluna CTO-10ASVP, controladora CBM20A.

Foi utilizada uma coluna cromatográfica de fase reversa C₁₈ (Luna, Phenomenex[®] lote 345H23) com recheio de sílica porosa quimicamente ligada à cadeia octadecilsilano, de dimensões 50 x 4,6 mm (partículas de 5µm), mantida em temperatura de 35°C. Como fase móvel utilizou-se uma mistura de fosfato de potássio dibásico (KH₂PO₄) PA 0,01mol/L (lote: 014701 – Vetec[®]), metanol grau cromatográfico (MeOH) (lote:D4205 – Burdick & Jacson[®]) e acetonitrila grau cromatográfico (CH₃CN) (lote: C03C41 – J.T. Baker[®]) (35:30:30 p/v/v). O pH da fase móvel foi ajustado para 7,2 com solução de ácido fosfórico 85% PA (lote: K2737173 - Merck[®]) na concentração de 10%. A vazão utilizada foi de 1,0mL/min e o volume de injeção de 15µL. A detecção da loratadina foi realizada por UV-Vis, no comprimento de onda de 254nm.

A validação do método analítico é a confirmação por exame e fornecimento de evidência objetiva de que os requisitos específicos para um determinado uso pretendido estão sendo atendidos (NBR ISSO; IEC 17025, 2001).

O método foi validado com base na Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos) (BRASIL, 2003).

Na validação foram avaliados os seguintes parâmetros: linearidade, precisão e exatidão intraensaio, limite de detecção, limite de quantificação, precisão e exatidão interensaio, robustez de vazão, temperatura, pH e proporções entre os componentes da fase móvel.

3.1.1. Calibração e linearidade

Preparou-se uma solução estoque contendo exatamente 0,1mg/mL de loratadina em metanol, a partir da qual foram preparadas soluções nas concentrações de 0,5µg/mL, 5,0µg/mL, 10,0µg/mL, 15,0µg/mL, 20,0µg/mL, 25,0µg/mL, 30,0µg/mL, 35,0µg/mL, 40,0µg/mL e 45,0µg/mL, as quais foram analisadas em triplicata. Utilizou-se como solução diluente para estas soluções uma mistura composta por ácido clorídrico (HCl) 0,05N, KH_2PO_4 0,6M, MeOH e CH_3CN na proporção de 40:8:26:26 (v/v/v/v).

Na construção da curva de calibração, foram inseridas no eixo das abscissas as concentrações de cada uma das soluções e no eixo das ordenadas os valores de área dos seus respectivos picos.

A verificação da linearidade se fez através da proporcionalidade da resposta em relação à concentração, através do cálculo do coeficiente de correlação linear (r).

3.1.2. Limite de quantificação e limite de detecção

O limite de detecção para a loratadina foi calculado a partir da curva de calibração, em que foi utilizado o valor equivalente a três vezes o ruído da linha de base dos cromatogramas dos pontos da reta da curva de calibração.

Considerou-se como limite de quantificação o valor equivalente a 10 vezes a concentração obtida como limite de detecção.

3.1.3. Precisão e Exatidão

Na determinação da precisão e da exatidão intraensaios serão utilizadas três concentrações diferentes (0,5µg/mL, 20,0µg/mL e 40,0µg/mL), sendo analisadas 10 alíquotas de cada uma das concentrações, em um mesmo dia.

Os estudos de precisão e exatidão interensaios serão realizados em cinco dias consecutivos, utilizando-se as mesmas concentrações descritas acima, as quais serão analisadas em triplicata.

A avaliação da precisão do método foi realizada através da determinação do coeficiente de variação (CV-%), utilizando-se os gráficos de calibração e as dispersões em relação aos valores médios. O CV pode ser expresso pela fórmula:

$$CV(\%) = \frac{S}{\bar{x}} \times 100$$

Em que:

S = desvio padrão amostral

$\bar{x}$ = média dos valores obtidos

Para o cálculo da exatidão (E), serão utilizadas as concentrações medidas nos experimentos intra e interensaios e também a concentração real das amostras. O valor de E será calculado por meio da seguinte fórmula:

$$E(\%) = \frac{\text{valor obtido} - \text{valor teórico}}{\text{valor teórico}} \times 100$$

3.1.4. Robustez

O teste de robustez da metodologia desenvolvida foi realizado efetuando-se as seguintes variações nas condições analíticas:

- pH: 7,1; 7,2 e 7,3;
- Vazão da fase móvel: 0,9mL/min; 1,0mL/min e 1,1mL/min;
- Proporção entre solução de KH₂PO₄, metanol e acetonitrila: 35:30:30; 40:30:30, 34:33:33;
- Temperatura: 25°C, 35 e 40°C.

Para a determinação da robustez, foram utilizadas as mesmas concentrações empregadas nos estudos de precisão e exatidão. Cada uma das amostras foi analisada em triplicata, determinando-se os valores de CV (%) e E (%) entre as análises.

3.2. Obtenção das dispersões sólidas e das misturas físicas

As dispersões sólidas de loratadina em PVPK 30 foram preparadas pela técnica de evaporação do solvente, baseando-se nos métodos descritos por SANTOS (2008) e por JANSSENS et al. (2009).

3.2.1. Técnica de rotaevaporação

Foram preparadas dispersões sólidas contendo 10, 20, 30, 40 e 50% de loratadina do fabricante Cadila Pharmaceuticals[®], lote LPH0145, com grau de pureza de 99,56%, em PVP K30 do fabricante Anhui China[®]. Para tanto, as referidas massas de fármaco e polímero foram dissolvidas em volume de etanol absoluto (99° GL), na proporção de 1:9 do teor de sólidos. Em seguida, a mistura foi submetida à agitação na velocidade de 1700rpm em agitador mecânico eletrônico mini Quimis Q235[®] por 4 horas, até que todo o sólido estivesse dissolvido. O solvente foi evaporado por rotaevaporação RV 06-ML 2-B IKA[®] a 60°C, sob pressão reduzida a – 600mmHg. O resíduo do solvente foi removido por secagem em estufa MA-035/1[®] durante 24 horas a 50°C.

3.2.2. Técnica de spray-drying

Para a preparação de dispersões sólidas contendo 10, 20, 30, 40 e 50% de loratadina do fabricante Cadila Pharmaceuticals[®], do lote LPH0145, com grau de pureza de 99,56%, em PVP K30, as massas equivalentes de fármaco e polímero foram dispersas em volume de etanol absoluto (99GL), na proporção de 1:9 do teor de sólidos. Em seguida, estas dispersões foram submetidas à agitação na velocidade de 1700rpm em agitador mecânico eletrônico mini Quimis Q235[®] por 4 horas. O solvente foi evaporado por spray-drying LM MSD 1.0[®], de acordo com as seguintes condições: vazão de alimentação da suspensão de 1,9mL/minuto, vazão de ar do bico atomizador de 45L/minuto, temperatura de entrada do ar de 115°C, temperatura de saída do ar de 70°C, pressão de ar de 6,0bar e bico atomizador de 1,0mm de diâmetro.

As misturas físicas contendo 10, 20, 30, 40 e 50% de loratadina em PVP K30 foram tamisadas (40mesh) de modo a padronizar o tamanho das partículas. Os pós obtidos foram pesados e em seguida misturados em gral de porcelana. As misturas físicas foram armazenadas em dessecador de vidro Prolab[®], contendo sílica gel como agente dessecante.

3.3. Análise termogravimétrica (TGA)

Foram pesados aproximadamente 5mg de cada amostra em um cadinho de alumina e submetidos a um gradiente de temperatura de 30°C a 400°C, (razão de aquecimento: 10°C / min) no aparelho de DSC/TGA 1 Mettler Toledo®, sob atmosfera inerte de nitrogênio, com vazão de 50mL/min.

3.4. Análise calorimétrica diferencial exploratória (DSC)

Foram pesados aproximadamente 5mg de cada amostra em um cadinho de alumínio, posteriormente selado hermeticamente. Em seguida, as amostras foram submetidas a um gradiente de temperatura de 50°C a 400°C (razão de aquecimento: 10°C / min) no aparelho DSC 1 Mettler Toledo®, sob atmosfera inerte de nitrogênio na vazão de 50mL/min.

3.5. Espectroscopia de infravermelho (EIV)

Foram pesados aproximadamente 2mg de cada amostra, juntamente com 10mg de brometo de potássio, e homogeneizando-se em um almofariz de ágata. Em seguida, o pó foi compactado com o auxílio de uma prensa hidráulica, até obter-se uma pastilha translúcida.

A pastilha foi acondicionada em um espectrômetro de infravermelho IR Prestige 21®, procedendo-se a leitura na faixa de 4000 a 450cm⁻¹.

3.6. Análise de difração de raios-x

A análise por difração de raios-x foi realizada em um difratômetro universal Carl Zeiss HZG 4C® usando um filtro de radiação monocromática Cu K α ($\lambda=1.54056$). O tubo anódico de raios-x foi operado a 40KV e 30mA. As amostras foram acondicionadas em um porta amostra de alumínio e a deflexão do feixe de raios-x foram medidas de 2° a 50° na escala dos 2 θ , em incrementos de 0,02°/s.

3.7. Análise granulométrica

Para se obter a medida granulométrica do fármaco e das dispersões sólidas, foi utilizada a técnica de espalhamento (ou difração) da luz, através do equipamento Hydro 2000S (A), da Malvern Instruments® - Programa: Mastersizer 2000. O modelo óptico de Fraunhofer foi utilizado para avaliar a distribuição granulométrica.

3.8. Análise por microscopia óptica

O fármaco e as dispersões sólidas foram fotografadas em uma câmera Leica DFC295 acoplada ao aparelho microscópio Lupa Esteroscópica Leica® - Programa: Leica Application Suite V3.

3.9. Análise por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia das partículas foi examinada por MEV modo topográfico com o detector de elétrons secundários, que utilizam equipamentos de Zeiss® modelo EVO 50. As amostras foram dispersas diretamente em uma fita dupla-face e carbono condutora revestida de ouro no vácuo durante um tempo de 100 segundos, em equipamentos de pulverização catódica marca Bal-Tec®, modelo SCD 050.

3.10. Análise por hot-stage

Foram realizadas utilizando TMSSG 600 Linkam® equipamento montado em um microscópio Zeiss® 2 Image Axioplan equipado com uma câmera HRC AxioCam (Zeiss®). Uma pequena quantidade (2-4mg) da amostra foi colocada sobre uma lâmina de vidro com uma lamêla e aquecidas a 10 ° C/min. Alterações na morfologia das amostras foram fotografadas em função da temperatura.

3.11. Avaliação da solubilidade

De acordo com KHAN (2004) a loratadina apresenta solubilidade máxima em tampão fosfato pH 7,5 de 4µg/ml.

Para a determinação da solubilidade do fármaco foi utilizado um equipamento tipo “Shaker” (agitador magnético desenvolvido pelo laboratório de pesquisa de desenvolvimento da empresa Prati-Donaduzzi & CIA LTDA, com controle de temperatura $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$).

Inicialmente, 2,0mg do fármaco, foram pesados na balança analítica Ohaus®, modelo Adventurer, foram adicionados a 100 mL de água pH 6,8 (sistema de purificação de Água Milli-Q Plus – Millipore Corporation®) e mantidos sob agitação de 35rpm por um período de 24 horas. Alíquotas de 1,0mL das amostras foram retiradas e filtradas em filtro Mileyx® de 0,22µm em 6, 12 e 24 horas e injetadas no equipamento de cromatografia. A porcentagem dissolvida foi calculada.

A seguir, foram testadas soluções contendo equivalente à mesma massa do fármaco contido nas misturas físicas e dispersões sólidas de rotaevaporação e spray-drying. As proporções testadas foram: 10, 20, 30, 40 e 50%. Estas amostras também foram mantidas sob agitação por 24 horas, retirando-se alíquotas em 6, 12 e 24 horas.

3.12. Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir das dispersões sólidas de loratadina – pvpk30 preparadas pelas técnicas de rotaevaporação e spray-drying

Realizou-se um estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir das dispersões sólidas de loratadina – pvpk30 preparadas de acordo com os itens 3.2, utilizando-se 900mL por cuba de água pH 6,8 como meio de dissolução. O estudo foi realizado durante 24 horas, empregando-se o aparato pá, com velocidade rotacional de 75rpm.

As cubas de dissolução foram mantidas em banho termostatizado no dissolutor Varian® modelo VK7000, na temperatura de $37,0 \pm 2^{\circ}\text{C}$. As dispersões sólidas foram introduzidas em uma cápsula gelatinosa dura e envoltas por um “sinker” (para evitar a flutuação da mesma), tendo sido coletadas 10 alíquotas de 5,0mL, com reposição do volume de meio de dissolução retirado, nos seguintes tempos: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 720 e 1440 minutos. Após filtração através de membrana de 0,22µm, realizou-se a quantificação da loratadina em cada uma das amostras por CLAE, de acordo com as condições descritas no item 3.1. O

cálculo das porcentagens de fármaco dissolvido foi realizado por análise dimensional, através da fórmula:

$$\% Dissolvida_{(t)} = \frac{AA}{AP} \times \frac{MP}{DP} \times \frac{Pot}{100} \times \frac{V}{MA} \times 100$$

Em que:

AA = área do pico da amostra

AP = área do pico do padrão

MP = massa do padrão (mg)

DP = diluição do padrão (mL)

Pot = potência do padrão (%)

V = volume de solvente (mL)

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Desenvolvimento e validação do método analítico

Efetuuou-se uma varredura espectroscópica da loratadina (solução metanólica) entre 190nm e 310nm, com o objetivo de confirmar o comprimento de onda ótimo para análise (Figura 11).

Figura 11: Espectro de absorção da loratadina em solução metanólica na região de 190 a 310nm

Através desta varredura espectroscópica, foi possível confirmar que o comprimento de onda que corresponde à absorção máxima é de 254nm, conforme já descrito pela USP31–NF26.

Comprova-se a pureza de pico da solução amostra, analisando-se a Figura 11 separadamente. Os espectros do pico cromatográfico da solução da amostra apresentaram os mesmos pontos de absorção máximos e mínimos ao longo do pico cromatográfico, indicando não existir co-eluição de outra substância com o pico da loratadina.

O objetivo da validação é demonstrar que o método desenvolvido é apropriado para a finalidade pretendida, sendo de importância, pois dela depende a garantia da veracidade dos resultados obtidos (BRASIL, 2003).

O melhor resultado encontrado foi aquele em que se utilizou como fase móvel a mistura e fosfato de potássio dibásico 0,01M, metanol e acetonitrila na proporção de 35:30:30 (pH ajustado para 7,2), na vazão de 1,0mL/min. A Figura 12 mostra uma representação esquemática do cromatograma obtido com estas condições analíticas.

Figura 12: Representação esquemática do cromatograma da loratadina obtido por CLAE. Coluna: Luna Phenomenex (5,0 x 4,6mm, 5 μ m); temperatura: 35°C; fase móvel: fosfato de potássio dibásico 0,01M : metanol : acetonitrila (35:30:30) (pH 7,2); vazão: 1,0mL/min; diluente: HCl 0,05N : KH₂PO₄ 0,6M : MeOH : CH₃CN (40:8:26:26); volume de injeção: 15 μ L; comprimento de onda de detecção: 254nm.

4.1.1. Calibração e linearidade

A Figura 13 exibe a curva de calibração construída a partir das análises das dez soluções descritas no item 3.1.1.

Figura 13: Curva de calibração da loratadina em solução composta por HCl 0,05N : KH_2PO_4 0,6M : MeOH : CH_3CN (40:8:26:26).

A linearidade é definida como a capacidade de um método analítico produzir resultados direta ou indiretamente proporcionais à concentração do analito, em uma determinada faixa (BARROS, 2002). O valor de r da curva mostra que o método é linear no intervalo de concentração analisado, uma vez que se considera que há uma relação linear entre um determinado parâmetro e sua resposta analítica quando o valor de r da curva for superior a 0,99.

Como foi obtido um valor de r de 0,9999 pode-se dizer que o método se apresenta linear no intervalo testado. O coeficiente de correlação próximo do valor 1 indica que o método apresenta linearidade, segundo a Resolução 899/2003 da Anvisa.

4.1.2. Limite de quantificação e limite de detecção

De acordo com o descrito no item 3.1.2, o limite de detecção obtido para a loratadina foi de (0,0445µg/mL), tendo apresentado um valor bastante reduzido, o que significa que o método de análise tem uma boa capacidade de detecção em soluções altamente diluídas de loratadina.

O limite de quantificação, considerado como sendo o valor equivalente a 10 vezes a concentração obtida como volume de detecção, foi de 0,445µg/mL.

4.1.3. Precisão e exatidão

4.1.3.1. Precisão e exatidão intraensaio

A precisão é definida como o grau de concordância entre várias medidas efetuado em uma mesma amostra homogênea e é calculada por meio do CV (%). A exatidão é o grau de concordância entre o valor médio obtido e o valor de referência, determinada em porcentagem (BARROS, 2002).

Para os estudos de precisão e exatidão intraensaio, foram utilizadas três concentrações diferentes, com 10 análises de cada, conforme descrito no item 3.1.2. A Tabela 02 exibe os valores médios obtidos após as 10 análises de cada uma das três concentrações selecionadas, bem como o valor do CV:

Tabela 2 - Valores médios calculados para o teste de precisão intraensaio (n = 10), nas concentrações de 0,5, 20,0 e 40,0µg/mL

Concentração (µg/mL)	0,5	20,0	40,0
Média (%)	100,12	99,78	102,18
Desvio Padrão (%)	4,64	2,53	3,91
CV (%)	3,16	2,21	3,62

Observando-se os valores de CV obtidos, provenientes de cada uma das três concentrações utilizadas, concluiu-se que o método atende ao requisito do teste de precisão intraensaio (CV < 5,0%) (ANVISA, 2003).

Para o cálculo da exatidão intraensaio, foram utilizadas as mesmas análises da precisão intraensaio, tendo sido calculada de acordo com a fórmula descrita no item 3.1.2. A Tabela 03 mostra os valores obtidos para o referido cálculo.

Tabela 3 - Valores médios calculados para o teste de exatidão intraensaio (n = 10)

Concentração teórica (µg/mL)	Concentração média obtida (µg/mL)	E(%)
0,5	0,511	2,20
20,0	20,11	0,55
40,0	40,74	1,85
Média		4,60

4.1.3.2. Precisão e exatidão interensaios

Conforme explicado no item 3.1.2., os dados necessários para avaliação da precisão e da exatidão interensaios foram coletados em 5 dias consecutivos. Cada uma das três concentrações utilizadas foi analisada em triplicata. Os resultados obtidos são apresentados nas Tabelas 04 e 05.

Tabela 4 - Valores obtidos para avaliação da precisão interensaios (n = 3)

Concentração (µg/mL)	0,5	20,0	40,0
Média (%)	99,87	101,97	100,05
Desvio Padrão (%)	3,11	3,04	3,29
CV (%)	3,26	3,18	2,84

De acordo com a Tabela 04 e 05, todos os valores de CV encontram-se abaixo de 5%, condição que demonstra a precisão do método.

Tabela 5 - Valores médios calculados para o teste de exatidão interensaio (n = 10)

Concentração teórica (µg/mL)	Concentração média obtida (µg/mL)	E(%)
0,5	0,496	-0,8
20,0	20,51	2,55
40,0	40,18	0,45
Média		2,20

Os resultados expostos na Tabela 05 mostram que os valores de E (%) encontram-se dentro do intervalo de $\pm 15\%$, demonstrando a exatidão do método.

4.1.4. Robustez

O teste de robustez verificou a variação dos resultados analíticos em função de variações no pH, na vazão e na proporção da fase móvel. Os resultados obtidos mostraram que estas variações não configuraram nenhum prejuízo em termos de separação ou perda de linearidade. Na Tabela 06 encontram-se os valores de r obtidos para cada uma das condições avaliadas.

Tabela 6 - Valores de coeficiente de correlação linear obtidos nos testes de robustez ($n = 3$)

pH			Vazão (mL/min)			Proporção: KH_2PO_4 : MeOH : CH_3CN		
7,1	7,2	7,3	0,9	1,0	1,1	35:30:30	40:30:30	34:33:33
0,9992	0,9999	0,9995	0,9991	0,9999	0,9994	0,9999	0,9996	0,9994

Todas as amostras foram injetadas em duplicata e o CV calculado para cada uma delas foi inferior a 5,0%.

A partir dos dados da Tabela 06 é possível verificar que todos os valores de r encontrados foram superiores a 0,99. Sendo assim, as variações testadas não foram capazes de influenciar a linearidade do método no intervalo testado, podendo-se, desta forma, concluir que o método desenvolvido satisfaz os requisitos necessários para avaliação da robustez dos parâmetros avaliados.

4.2. Caracterização

As análises de caracterização estrutural têm o objetivo de elucidar as possíveis interações físico-químicas entre fármaco e adjuvantes, e baseiam em técnicas consagradas, como as análises térmicas, difração de raios-X, espectroscopia do infravermelho, técnicas de microscopia, e análises de teor e perfil de dissolução.

4.2.1. Análise termogravimétrica

A Figura 14 apresenta o resultado da análise termogravimétrica da loratadina.

Figura 14: Curva termoanalítica da loratadina obtida por análise termogravimétrica.

A Figura 14 demonstra que a loratadina permanece estável quimicamente até 230°C, passando a sofrer perda de massa a partir desta temperatura até 345°C onde certamente ocorre sua degradação (RAMOS E CAVALHEIROS, 2007).

Além da caracterização do fármaco, também foi necessário o estudo da molécula de PVP K30, demonstrado na Figura 15.

Figura 15: Curva termoanalítica do polímero PVP K30 obtida por análise termogravimétrica.

A análise termogravimétrica evidenciou a termo-estabilidade do polímero, mantendo-se sem degradação no intervalo de temperatura analisado, como também foi demonstrado por (SANTOS, 2008, ZHANG et. al., 2008). Como se pode observar o polímero começa a sofrer decomposição sem exibir um evento térmico que defina seu ponto de fusão, o que sugere se tratar de um sólido amorfo. Os produtos amorfos são metaestáveis e vulneráveis ao endurecimento ou em colapso durante o armazenamento. A estabilidade destes produtos está fortemente associadas com os valores de Tg, que dependerá das condições de armazenamento, como umidade e temperatura. Os materiais amorfos com baixa umidade e valores de Tg acima da temperatura de armazenamento podem ser considerados estáveis (GALLO et al, 2011).

Neste trabalho, as dispersões sólidas foram obtidas por evaporação do solvente, a partir de soluções alcoólicas com diferentes proporções do fármaco e do polímero e foram comparadas com as misturas físicas de composição equivalentes. Como já havia sido feito com o polímero e o fármaco puros, foram realizados

também experimentos com a finalidade de caracterizar o estado sólido das preparações obtidas (Figuras 16) e seus respectivos eventos térmicos.

Figura 16: Curvas termoanalíticas obtidas por análise termogravimétrica da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e por spray-drying, contendo 10% de loratadina (A), contendo 20% de loratadina (B), contendo 30% de loratadina (C), contendo 40% de loratadina (D), contendo 50% de loratadina (E).

As curvas termoanalíticas obtidas a partir dos ensaios de análise termogravimétrica das misturas físicas e das dispersões sólidas reproduziram os resultados observados nas análises de seus componentes isolados, podendo sugerir que nestas preparações não ocorrem interações químicas entre os componentes (Figura 16). Os resultados das curvas das dispersões sólidas obtidas foram praticamente idênticas às das respectivas misturas físicas, descartando a possibilidade de interações capazes de comprometer a estabilidade do fármaco em decorrência da presença do polímero, como foi descrito por DESAI ET AL. (1996).

4.2.2. Análise calorimétrica diferencial exploratória

Além da análise termogravimétrica, análises por DSC também foram efetuadas.

Figura 17: Curva termoanalítica da loratadina obtida por calorimetria diferencial exploratória.

A análise por DSC (Figura 17) mostrou um evento endotérmico em 136°C, correspondendo à fusão do fármaco, confirmando o resultado obtido na análise térmica diferencial.

Figura 18: Curva termoanalítica obtida por calorimetria diferencial exploratória do polímero.

Na análise do polímero por calorimetria diferencial de varredura, apresentada na Figura 18, foi observado que não ocorreu nenhum pico de fusão, mas ocorreram dois eventos típicos de curvas termoanalíticas de PVP descritos na literatura, sendo um deles uma transição endotérmica em uma ampla faixa de temperatura (entre 50 e 150°C). Este evento endotérmico foi observado por outros autores (SANTOS, 2008, ZHANG et al. 2008, SETHIA E SQUILLANTE 2004), que realizaram estudos de calorimetria diferencial de varredura do PVP, tendo sido atribuído à perda de água adsorvida, pela perda de massa nessa faixa de temperatura.

Um segundo evento endotérmico observado na curva termoanalítica da PVP K30, pode ser atribuído à transição vítrea deste polímero, que, de acordo com SANTOS (2008) encontra-se em torno de 168°C. Entretanto, a partir do gráfico apresentado na Figura 14, a T_g da PVP K30 foi calculada como 157°C, essa divergência pode ocorrer em experimentos para determinação da T_g por DSC convencional, em decorrência da

sobreposição do relaxamento estrutural, que é o processo pelo qual o material tende à cristalização, independente de eventos térmicos.

Além disso, a medida da T_g pode ser afetada pela razão de aquecimento, ou ainda pelo parâmetro de medida utilizado, por exemplo: a mudança de capacidade calorífica, volume específico ou viscoelasticidade (YU, 2001).

Para a obtenção de dispersões sólidas, utiliza-se PVP com diferentes faixas de massa molecular em decorrência de sua alta solubilidade em água, utilizando geralmente os métodos que envolvem evaporação do solvente devido o seu valor de T_g relativamente alto e a proximidade do seu ponto de fusão, limitando os métodos por fusão.

Outro aspecto interessante é que quanto maior a concentração do fármaco nas preparações, maior a perda de massa na temperatura de decomposição, indicando que o fármaco sofre degradação antes do polímero.

Figura 19: Curvas termoanalíticas obtidas por calorimetria diferencial exploratória da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e por spray-drying, contendo 10% de loratadina (A), contendo 20% de loratadina (B), contendo 30% de loratadina, contendo 40% de loratadina (D) e contendo 50% de loratadina (E).

A Figura 19 mostra que as dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying não apresentam um evento endotérmico em 136°C, como as misturas físicas, evidenciando que o fármaco se encontra molecularmente disperso no material polimérico, havendo com isso a formação da dispersão.

A partir das curvas termooanalíticas das misturas físicas obtidas por DSC pode-se observar a permanência dos picos de fusão da loratadina com magnitude proporcional à quantidade de fármaco na formulação e a temperatura de transição vítrea da PVP também se manteve inalterada em todas as amostras (Figura 19).

Na comparação das curvas termooanalíticas das misturas físicas com aquelas obtidas a partir das dispersões sólidas, a transição endotérmica se mostrou significativamente menos intensa, podendo-se sugerir que o fármaco se encontra homogeneamente disperso no polímero compondo uma solução molecular ou amorfa, pois nestes dois casos não seria identificado o pico de fusão do fármaco no DSC.

Nas dispersões sólidas, o valor da temperatura de transição vítrea diferiu significativamente daquele encontrado no polímero puro e nas misturas físicas. Portanto, as curvas termooanalíticas permitem sugerir que, nas dispersões sólidas, as moléculas da loratadina se encontram dissolvidas em uma matriz composta pelo polímero, formando uma solução no estado sólido nas proporções de 10 a 50% para rotaevaporação e para spray-drying.

4.2.3. Análise térmica diferencial

A curva obtida por DTA (Figura 20) revela uma transição endotérmica na temperatura de 136°C, atribuída à fusão do fármaco, exibindo valores próximos aos apresentados por NACSA ET AL. (2008), confirmando a identidade do composto e evidenciando o seu grau de pureza. Este resultado foi semelhante também aos resultados obtidos na análise termogravimétrica do estudo realizado por RAMOS E CAVALHEIROS (2007), no qual o comportamento térmico da loratadina foi analisado, demonstrando um pico endotérmico em 137°C.

Figura 20: Curva termoanalítica da loratadina obtida por análise termogravimétrica diferencial.

4.2.4 Espectroscopia no infravermelho

Através desta técnica foi possível avaliar as possíveis interações da loratadina com a PVP K30 (Figura 21) no estado sólido. A partir da estrutura da PVP pode-se sugerir que esse polímero é capaz de atuar comoceptor de próton em função do átomo de oxigênio carbonílico ou do nitrogênio pirrólico, porém, devido ao impedimento estérico, a acepção de prótons pode não ocorrer, ressaltando a importância de se acompanhar as regiões correspondentes às deformações do grupo carbonílico, que apresenta bandas características.

Figura 21: Espectro de infravermelho da polivinilpirrolidona em pastilha de KBr, na região de 4000 a 450cm⁻¹.

Como o PVP é altamente hidrofílico, é possível que haja a presença de moléculas de água, como observado na Figura 21, onde nota-se uma ampla banda acima de 3000 cm^{-1} confirmando a perda de massa observada na curva termoanalítica, semelhante ao observado por VAN DE MOOTE et al. (2001) e SETHIA E SQUILLANTE (2004), revelando, as bandas na faixa entre $2850\text{-}1700\text{cm}^{-1}$ correspondentes as estiramento das ligações C-H dos grupos metileno e C=O da carbonila que compõe o anel pirrólico.

Figura 22: Espectro de infravermelho da loratadina em pastilha de KBr, na região de $4000\text{ a }450\text{cm}^{-1}$.

Através do espectro da loratadina (Figura 22), pode-se verificar que na banda acima de 3000cm^{-1} verifica-se a presença de ligações $=\text{C-H}$. Nas bandas $3000\text{ a }2850\text{cm}^{-1}$ estiramentos de ligações $\equiv\text{C-H}$. De $1700\text{ a }1650\text{cm}^{-1}$ duas bandas correspondentes a C=O , sendo em 1650cm^{-1} da amida e 1700cm^{-1} do éster presente na estrutura química do fármaco. O resultado obtido é semelhante ao obtido por JALEELI (2010).

Os resultados apresentados nas figuras 23 a 27 sugerem que os espectros das misturas físicas se manifestam como uma somatória dos espectros do fármaco e do polímero, indicando que não houve interação apreciável entre os componentes.

Figura 23: Espectros de infravermelho na região de 4000 a 450cm⁻¹, (A) loratadina, (B) PVP K30, da mistura física (C) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (D) e spray-drying (E), contendo 10% de loratadina, em pastilha de KBr.

Figura 24: Espectros de infravermelho na região de 4000 a 450cm⁻¹, (A) loratadina, (B) PVP K30 da mistura física (C) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (D) e spray-drying (E), contendo 20% de loratadina, em pastilha de KBr.

Figura 25: Espectros de infravermelho na região de 4000 a 450cm⁻¹, (A) loratadina, (B) PVP K30 da mistura física (C) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (D) e spray-drying (E), contendo 30% de loratadina, em pastilha de KBr.

Figura 26: Espectros de infravermelho na região de 4000 a 450cm⁻¹, (A) loratadina, (B) PVP K30 da mistura física (C) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (D) e spray-drying (E), contendo 40% de loratadina, em pastilha de KBr.

Figura 27: Espectros de infravermelho na região de 4000 a 450 cm^{-1} , (A) loratadina, (B) PVP K30 da mistura física (C) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (D) e spray-drying (E), contendo 50% de loratadina, em pastilha de KBr.

Nas dispersões sólidas é possível verificar interações entre o polímero e o fármaco, mostrando que as energias de interação, dados de densidade do elétron, e as vibrações podem revelar um vínculo mais forte de pontes de hidrogênio do fármaco com o PVP, conforme poderá ser evidenciado nas taxas de dissolução das dispersões sólidas correspondentes.

4.2.5. Difração de raios-X

Antes da análise, a amostra de loratadina foi tamisada em malha 250 μm . Pois conforme já foi reportado na literatura, o tamanho da partícula afeta significativamente o número de picos identificáveis e sua área no caso dessa matéria-prima (FILHO, 2010).

O perfil de difração de raios-x serve como técnica de identificação, complementando os testes realizados anteriormente. Através do difratograma da Figura 28 é possível sugerir que a loratadina apresenta-se na sua forma cristalina, visto que apresenta picos bem definidos. Isto também foi evidenciado no trabalho de SKAPIN e MATIJEVIC (2004).

Figura 28: Difratograma da loratadina.

No difratograma da Figura 29 é possível evidenciar que não ocorre a presença de nenhum pico, o caracteriza o PVP como sólido amorfo, também visto nos trabalhos de SANTOS (2008) e VAN DROOGE et al.(2006).

Figura 29: Difratograma da polivinilpirrolidona.

Nos difratogramas apresentados a seguir os picos presentes na amostra proveniente do material de partida também são encontrados nas amostras após os diferentes processamentos.

Para os difratogramas das misturas físicas (A) (Figuras 30 a 34) observa-se a sobreposição dos picos observados para o fármaco e o polímero, onde a intensidade dos picos diminui à medida que se reduz a porcentagem do fármaco na mistura, indicando que com a mistura física a loratadina não perde a sua cristalinidade.

Pode-se observar também que as dispersões sólidas se apresentam completamente amorfas, sugerindo que interações químicas alteram a organização do sistema, subvertendo a relação entre a entropia e a entalpia do sistema, de modo favorável à manutenção da loratadina no estado amorfo.

Figura 30: Difratograma da mistura física (A) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (B) e spray-drying (C), contendo 10% de loratadina.

Figura 31: Difratoograma da mistura física (A) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (B) e spray-drying (C), contendo 20% de loratadina.

Figura 32: Difratoograma da mistura física (A) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (B) e spray-drying (C), contendo 30% de loratadina.

Figura 33: Difratoograma da mistura física (A) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (B) e spray-drying (C), contendo 40% de loratadina.

Figura 34: Difratoograma da mistura física (A) e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação (B) e spray-drying (C), contendo 50% de loratadina.

O PVP contribui para a manutenção do estado amorfo uma vez que a T_g do polímero é relativamente alta. Entretanto, pode-se observar que nas dispersões sólidas houve uma redução nos valores de T_g à medida que a concentração do fármaco aumentava. Além disso, em cada formulação a transição exibiu perfil monobásico, indicando miscibilidade dos componentes. Pode-se enfatizar que inclusive as dispersões sólidas com maior proporção de fármaco mantiveram-se no estado amorfo.

O valor da T_g da mistura (T_{gmix}) situa-se numa faixa intermediária entre a T_g do fármaco e do polímero segundo a equação de Gordon e Taylor:

$$T_{gmix} = \frac{T_{gf} \times w + T_{gp} \times K (1-w)}{w + K (1-w)}$$

Onde T_{gf} e T_{gp} são as temperaturas de transição vítrea do fármaco e do polímero, respectivamente; w é a fração ponderal do fármaco na mistura e K é uma constante que pode ser calculada pela equação de Couchman e Karasz:

$$K = \frac{\Delta C_{p, pol}}{\Delta C_{p, farm}}$$

Nessa equação, os valores de ΔC_p representam as variações na capacidade calorífica dos componentes durante a transição vítrea. Essas equações se aplicam a dispersões sólidas em que os componentes são completamente miscíveis (SANTOS, 2008).

Alguns autores propõem que a estabilização entre o fármaco no estado amorfo se dá principalmente em decorrência de interações específicas entre o fármaco e o polímero. Existem evidências que o sistema pode ser estabilizado por um efeito plastificante intrínseco do polímero. É necessário o uso de técnicas como a espectroscopia na região do infravermelho para se obter uma descrição mais conclusiva das interações que ocorrem a nível molecular entre os componentes da dispersão (SANTOS, 2008).

4.2.6. Análise granulométrica

Previamente à preparação das dispersões sólidas, efetuou-se a análise de distribuição de tamanho de partícula do fármaco (Figura 35).

Figura 35. Distribuição de tamanho das partículas da loratadina ($d_{10}=3,33\mu\text{m}$, $d_{50}=13,97\mu\text{m}$ e $d_{90}=108,45\mu\text{m}$) analisada por difração a laser.

De acordo com os resultados provenientes do referido ensaio, verificou-se que o fármaco apresentou distribuição de tamanho irregular.

Após análise do fármaco realizou-se a análise das dispersões sólidas (Figuras 36 a 45) onde foi possível verificar a redução de até 92% no tamanho das partículas, considerando o d_{90} .

Figura 36. Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação contendo 10% de loratadina ($d_{10}=1,409\mu\text{m}$, $d_{50}=7,12\mu\text{m}$ e $d_{90}=20,98\mu\text{m}$) analisada por difração a laser.

Figura 37. Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação contendo 20% de loratadina ($d_{10}=1,778\mu\text{m}$, $d_{50}=8,471\mu\text{m}$ e $d_{90}=22,076\mu\text{m}$) analisada por difração a laser.

Figura 38. Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação contendo 30% de loratadina ($d_{10}=3,035\mu\text{m}$, $d_{50}=11,709\mu\text{m}$ e $d_{90}=37,103\mu\text{m}$) analisada por difração a laser.

Figura 39. Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação contendo 40% de loratadina ($d_{10}=2,541\mu\text{m}$, $d_{50}=10,858\mu\text{m}$ e $d_{90}=37,655\mu\text{m}$) analisada por difração a laser.

Figura 40. Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação contendo 50% de loratadina ($d_{10}=1,887\mu\text{m}$, $d_{50}=8,80\mu\text{m}$ e $d_{90}=25,65\mu\text{m}$) analisada por difração a laser.

Figura 41. Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por spray-drying contendo 10% de loratadina ($d_{10}=1,283\mu\text{m}$, $d_{50}=6,183\mu\text{m}$ e $d_{90}=15,894\mu\text{m}$) analisada por difração a laser.

Figura 42. Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por spray-drying contendo 20% de loratadina ($d_{10}=1,25\mu\text{m}$, $d_{50}=5,63\mu\text{m}$ e $d_{90}=15,299\mu\text{m}$) analisada por difração a laser.

Figura 43. Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por spray- drying contendo 30% de loratadina ($d_{10}=1,363\mu\text{m}$, $d_{50}=6,766\mu\text{m}$ e $d_{90}=18,579\mu\text{m}$) analisada por difração a laser.

Figura 44. Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por spray- drying contendo 40% de loratadina ($d_{10}=1,409\mu\text{m}$, $d_{50}=7,121\mu\text{m}$ e $d_{90}=20,981\mu\text{m}$) analisada por difração a laser.

Figura 45. Distribuição de tamanho das partículas das dispersões sólidas obtidas por spray- drying contendo 50% de loratadina ($d_{10}=1,003\mu\text{m}$, $d_{50}=6,132\mu\text{m}$ e $d_{90}=19,121\mu\text{m}$) analisada por difração a laser.

Os mecanismos responsáveis pela melhorar na solubilidade aquosa / dissolução das propriedades das dispersões sólidas incluem a redução da o tamanho das partículas do fármaco, conforme evidenciado nas Figuras 36 a 45, transformação do fármaco cristalino em amorfo, formação de soluções sólidas, formação de complexos, e redução da agregação e aglomeração, melhora na molhabilidade do fármaco e solubilização do fármaco pelo polímero na camada de difusão.

4.2.7. Microscopia óptica

Após as dispersões sólidas serem preparadas, as mesmas também foram analisadas por microscopia óptica, com aumento de 35 vezes (Figura 46).

Figura 46. Fotografia de dispersões sólidas contendo loratadina (A), PVPK 30 (B), mistura física (C), a dispersão sólido obtido pela rotaevaporação (D) e spray-drying (E) contendo loratadina 10%, obtidos por microscopia eletrônica de varredura.

Devido ao pequeno aumento não foi possível revelar com clareza a estrutura das partículas. Por isso efetuou-se a microscopia eletrônica de varredura.

4.2.8. Microscopia eletrônica de varredura

Figura 47. Fotomicrografia eletrônica de varredura de dispersões sólidas contendo loratadina (A), PVPK 30 (B), mistura física (C), a dispersão sólido obtido pela rotaevaporação (D) e spray-drying (E) contendo loratadina 10%, obtidos por microscopia eletrônica de varredura.

A imagem mostrada na Figura 48 (A) confirma a irregularidade do tamanho e morfologia dos cristais da droga e que está de acordo com a análise por difração de laser. As dispersão de partículas sólidas formadas apresentaram uma forma esférica devido à possível incorporação do fármaco no polímero.

4.2.9. Análise por hot-stage

Em torno de 150°C observa-se a fusão da loratadina, que se prolonga até aproximadamente 200°C (Figura 49).

Figura 48. Fotomicrografia contendo loratadina à 25°C (A), 180°C (B) e 200°C (C), obtidos por microscopia hot melt stage.

Para o PVP, não se observa uma fusão imediata, mas a partir de aproximadamente 200°C observam-se mudanças que se prolongam até 350°C, quando acontece a fusão completa, podendo este fenômeno estar relacionado à transição vítrea (Figura 50).

Figura 49. Fotomicrografia contendo pvp à 200°C (A), 300°C (B) e 350°C (C), obtidos por microscopia hot melt stage.

Na mistura física é possível observar os eventos separadamente. Em 300°C, claramente pode-se observar gotículas de loratadina separadas do PVP ainda não fundido (Figura 51).

Figura 50. Fotomicrografia da mistura física contendo 10% de loratadina à 25°C (A), 200°C (B) e 350°C (C), obtidos por microscopia hot melt stage.

Por outro lado, nas dispersões sólidas, seja por rotaevaporação (Figura 52) ou spray-drying (Figura 53), não se observa este evento, assim não se pode distinguir entre a fusão do fármaco e do polímero.

Figura 51. Fotomicrografia da dispersão sólida obtida por rotaevaporação contendo 10% de loratadina à 200°C (A), 300°C (B) e 350°C (C), obtidos por microscopia hot melt stage.

Figura 52. Fotomicrografia da dispersão sólida obtida por spray-drying contendo 10% de loratadina à 200°C (A), 300°C (B) e 350°C (C), obtidos por microscopia hot melt stage.

O fármaco pode estar distribuído molecularmente na dispersão sólida, ou ainda pode ter sido formada uma mistura eutética, onde fármaco e o PVP passam a ter o mesmo ponto de fusão. Ou ainda, como o fármaco está intimamente misturado ao PVP, a fusão do mesmo pode não ser visualizada porque o fármaco funde antes do polímero. Esses resultados confirmam o desaparecimento do pico de fusão da loratadina nos termogramas de DSC.

4.3 Determinação da solubilidade da loratadina em água

Conforme exposto anteriormente, a loratadina apresenta solubilidade de 0,004mg/mL no pH 7,5 e cerca de 4,59 mg/mL em pH 1,2 (KHAN et al., 2004), fato este que explica sua baixa biodisponibilidade.

Conforme a Figura 54 a solubilidade diminui com o aumento do pH do estômago (estado/jejum natural) de 1,2 para 2,5 (0,7 mg/ml) (JALEEL et al., 2010).

Figura 53: Solubilidade da loratadina conforme pH (adaptado de Jaleel et al., 2010).

A partir do método padronizado foi determinada a solubilidade da loratadina em água, principalmente para estabelecer as condições “sink” necessárias para avaliar o perfil de dissolução do fármaco e das dispersões sólidas.

Essa concentração de saturação serve para orientar as condições experimentais adequadas para determinar o perfil de solubilidade e se trata efetivamente de possibilitar o estudo de modelos capazes de descrever a cinética de dissolução do fármaco.

O fármaco foi disperso na água pH 6,8, na concentração de 0,02mg/mL, e mantido sob agitação por 24 horas, retirando-se alíquotas de 1,0mL em 6, 12 e 24horas.

Os resultados obtidos da solubilidade da loratadina após 24horas de agitação, se encontram dispostos na Tabela 07.

Tabela 7 - Resultados obtidos nos estudos de solubilidade da loratadina, na concentração de 20µg/mL no meio água pH 6,8. Volume de meio: 100mL. Velocidade rotacional: 30rpm. Temperatura: 37,0°±2C. Tempos de coleta: 6, 12 e 24horas (n=3)

Loratadina		
Tempo (horas)	Média µg/mL	DP
6,0	4,16	3,02
12,0	4,26	2,79
24,0	4,32	2,90

A solubilidade das misturas físicas, dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying estão dispostos nas tabelas 08, 09 e 10 respectivamente.

Tabela 8 - Resultados obtidos nos estudos de solubilidade das misturas físicas, na concentração de 20µg/mL no meio água pH 6,8. Volume de meio: 100mL. Velocidade rotacional: 30rpm. Temperatura: 37,0°±2C. Tempos de coleta: 6, 12 e 24horas (n=3)

Mistura Física	10%		20%		30%		40%		50%	
Tempo (horas)	Média µg/mL	DP	Média µg/mL	DP	Média µg/mL	DP	Média µg/mL	DP	Média µg/mL	DP
6,0	6,24	2,15	6,24	6,27	5,13	2,55	4,45	3,34	4,78	3,23
12,0	6,65	6,06	6,40	4,44	5,08	3,44	4,67	4,50	4,94	1,55
24,0	6,66	3,87	6,43	4,61	4,85	1,06	4,95	1,06	4,99	2,59

Tabela 9 - Resultados obtidos nos estudos de solubilidade das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação, na concentração de 20µg/mL no meio água pH 6,8. Volume de meio: 100mL. Velocidade rotacional: 30rpm. Temperatura: 37,0°±2C. Tempos de coleta: 6, 12 e 24horas (n=3)

DS Obtida por Rotaevaporação	10%		20%		30%		40%		50%	
Tempo (horas)	Média µg/mL	DP	Média µg/mL	DP	Média µg/mL	DP	Média µg/mL	DP	Média µg/mL	DP
6,0	10,87	2,57	7,39	2,05	5,10	4,30	5,03	3,80	4,40	4,34
12,0	11,02	3,00	8,30	2,77	5,61	2,50	5,12	2,75	4,94	1,42
24,0	11,27	2,93	8,63	3,97	5,64	2,89	5,31	2,87	4,96	1,64

Tabela 10 - Resultados obtidos nos estudos de solubilidade das dispersões sólidas obtidas por spray-drying, na concentração de 20µg/mL no meio água pH 6,8. Volume de meio: 100mL. Velocidade rotacional: 30rpm. Temperatura: 37,0°±2C. Tempos de coleta: 6, 12 e 24horas (n=3)

DS Obtida por Spray	10%		20%		30%		40%		50%	
Tempo (horas)	Média µg/mL	DP	Média µg/mL	DP	Média µg/mL	DP	Média µg/mL	DP	Média µg/mL	DP
6,0	11,28	3,65	8,30	2,05	6,44	3,50	5,55	4,80	5,01	5,34
12,0	11,81	2,01	8,39	2,77	6,87	2,89	5,63	2,75	5,17	1,42
24,0	12,33	0,61	8,67	3,97	6,30	1,30	5,91	2,87	5,45	1,64

A partir das tabelas 09 e 10 pode-se sugerir que a presença de PVP aumentou significativamente a solubilidade da loratadina, exercendo um efeito crescente de promoção da solubilidade do fármaco, até uma proporção de 40%, a

partir de então, o polímero o efeito facilitatório da solubilização estabiliza. Esse fato pode estar relacionado com o processo de molhabilidade do fármaco pelo polímero. Comparando as duas técnicas não evidenciou-se diferença na qualidade de obtenção das dispersões sólidas.

4.4. Estudos *in vitro*

Realizou-se o estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco de acordo com as condições descritas no item 3.10.

Pode-se observar no perfil de dissolução da figura 48 que a dissolução da loratadina é crescente nos primeiros 15 minutos estabilizando-se a partir de então.

Tabela 11 - Estudo *in vitro* do perfil de liberação da loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: $37\pm 2^{\circ}\text{C}$. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8)

Loratadina			
Tempo (minutos)	Média	DP	CV%
5,00	0,66	0,04	6,06
10,00	13,48	2,07	15,36
15,00	28,11	6,76	24,05
30,00	28,87	2,45	8,49
60,00	27,60	4,41	15,98
120,00	28,97	3,82	13,19
180,00	29,83	1,98	6,64

Tabela 12 - Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 10% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: $37\pm 2^{\circ}\text{C}$. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8)

Mistura Física				DS Obtida por Rotaevaporação			DS Obtida por Spray Drying		
Tempo (minutos)	Média	DP	CV%	Média	DP	CV%	Média	DP	CV%
5,00	3,86	1,06	27,46	84,19	4,56	5,42	99,54	3,53	3,55
10,00	17,17	3,36	19,57	86,16	3,23	3,75	99,89	1,15	1,15
15,00	33,75	1,84	5,45	88,18	3,31	3,75	100,64	1,2	1,19
30,00	68,8	3,14	4,56	100,2	2,14	2,14	99,83	2,12	2,12
60,00	84,06	1,51	1,80	97,82	1,44	1,47	99,92	2,19	2,19
120,00	97,52	1,11	1,14	97,9	0,99	1,01	100,11	2,01	2,01
180,00	98,05	1,02	1,04	98,06	0,71	0,72	101,04	1,88	1,86

Figura 54. Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 10% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8)

Tabela 13 - Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 20% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8)

Mistura Física				DS Obtida por Rotaevaporação			DS Obtida por Spray Drying		
Tempo (minutos)	Média	DP	CV%	Média	DP	CV%	Média	DP	CV%
5,00	2,88	1,07	37,15	28,83	2,39	8,29	64,47	1,23	1,91
10,00	12,79	2,5	19,55	66,1	3,37	5,10	86,26	2,58	2,99
15,00	25,15	1,37	5,45	77,75	2,92	3,76	94,69	2,83	2,99
30,00	51,26	2,34	4,56	91,55	1,59	1,74	96,38	2,88	2,99
60,00	62,64	1,13	1,80	91,85	1,29	1,40	100,59	3,01	2,99
120,00	71,42	1,02	1,43	96,96	1,23	1,27	101,28	2,84	2,80
180,00	72,78	0,82	1,13	101,48	0,32	0,32	101,43	1,44	1,42

Figura 55. Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 20% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0 $^{\circ}$ ±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8)

Tabela 14 - Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 30% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0 $^{\circ}$ ±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8)

Mistura Física				DS Obtida por Rotaevaporação			DS Obtida por Spray Drying		
Tempo (minutos)	Média	DP	CV%	Média	DP	CV%	Média	DP	CV%
5,00	2,61	1,33	50,96	24,4	2,02	8,28	55,99	2,83	5,05
10,00	11,61	2,27	19,55	55,94	2,85	5,09	68,5	4,39	6,41
15,00	22,82	1,24	5,43	65,79	2,47	3,75	76,95	4,83	6,28
30,00	46,52	2,12	4,56	78,3	1,67	2,13	78,32	4,92	6,28
60,00	56,84	1,02	1,79	76,44	1,13	1,48	80,38	5,05	6,28
120,00	61,99	0,45	0,73	76,5	1,11	1,45	82,43	5,18	6,28
180,00	66,05	0,48	0,73	76,63	0,59	0,77	81,12	3,84	4,73

Figura 56. Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 30% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8)

Tabela 15 - Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 40% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8)

Mistura Física				DS Obtida por Rotaevaporação			DS Obtida por Spray Drying		
Tempo (minutos)	Média	DP	CV%	Média	DP	CV%	Média	DP	CV%
5,00	1,96	0,5	25,51	22,51	1,86	8,26	50,9	2,32	4,56
10,00	21,41	1,44	6,73	51,61	2,63	5,10	57,7	2,57	4,45
15,00	28,18	1,90	6,74	60,7	2,28	3,76	65,39	2,91	4,45
30,00	34,90	1,59	4,56	72,23	1,54	2,13	72,32	3,22	4,45
60,00	42,65	0,77	1,81	70,52	1,04	1,47	72,74	3,24	4,45
120,00	49,56	0,22	0,44	70,58	1,08	1,53	74,63	3,32	4,45
180,00	51,36	0,75	1,46	70,69	0,98	1,39	74,71	2,91	3,90

Figura 57. Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 40% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8)

Tabela 16 - Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 50% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0°±C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8)

Mistura Física				DS Obtida por Rotaevaporação			DS Obtida por Spray Drying		
Tempo (minutos)	Média	DP	CV%	Média	DP	CV%	Média	DP	CV%
5,00	3,03	0,93	30,69	16,54	1,37	8,28	12,86	1,23	9,56
10,00	13,76	1,87	13,59	37,93	1,93	5,09	19,49	0,19	0,97
15,00	31,57	1,92	6,08	44,61	1,67	3,74	43,62	0,42	0,96
30,00	55,5	4,07	7,33	51,84	0,76	1,47	56,98	0,54	0,95
60,00	60,05	4,41	7,34	52,33	0,98	1,87	70,8	0,67	0,95
120,00	63,72	3,22	5,05	63,45	0,77	1,21	72,43	0,78	1,08
180,00	66,75	2,29	3,43	68,89	0,55	0,80	74,11	0,11	0,15

Figura 58. Estudo *in vitro* do perfil de liberação do fármaco a partir da mistura física e das dispersões sólidas obtidas por rotaevaporação e spray-drying, contendo 50% de loratadina. Meio de dissolução: água pH 6,8. Volume de meio: 900mL. Velocidade rotacional: 75rpm. Temperatura: 37,0 $\pm$ C. Tempos de coleta: 5, 10, 15, 30, 60, 120, 180minutos (n = 8)

Nas dispersões sólidas, conforme Figuras (55 a 59) a quantidade de fármaco dissolvida é superior em relação às misturas físicas, bem como a velocidade de dissolução. À medida que a quantidade de fármaco aumenta, diminui a solubilidade e diminui a velocidade de dissolução de acordo com as figuras. Concentrações crescentes de PVP aumentam a solubilidade da loratadina em função da molhabilidade conferida pelo polímero e também pelo fármaco em estado amorfo. A molhabilidade que o polímero proporciona sugere o aumento da solubilidade do fármaco, também evidenciado nos resultados com a mistura física.

Estas preparações podem contribuir para o aumento da solubilidade em água, através da formação de uma solução sólida, que mantém o sistema estável através de ligações de hidrogênio e de um efeito plastificante, de forma semelhante ao efeito exercido pelo polietilenoglicol 6000 sobre benzodiazepínicos (Verheyen et al., 2002).

Pode-se sugerir que o efeito pelo qual ocorreu o aumento da solubilidade seja a formação do estado amorfo, formação de ligações de hidrogênio, o contribuiu para aumentar a desordem e a energia na estrutura do sólido.

Pode-se sugerir também que a dispersão sólida formada está a nível molecular, onde o fármaco é encontrado em toda a extensão polimérica, já que não exhibe endoterma de fusão, evidenciado pelos resultados de DSC.

5. CONCLUSÕES

Com base nos métodos selecionados e nos resultados obtidos foi possível concluir:

1. O método analítico desenvolvido permite analisar a loratadina de maneira confiável, uma vez que apresentou linearidade, repetitividade (precisão e exatidão intraensaio), precisão intermediária (precisão e exatidão interensaios) e robustez.
2. As técnicas de rotaevaporação e spray-drying se mostraram adequadas para a preparação das dispersões sólidas de loratadina, uma vez que estas apresentaram morfologia e tamanho uniformes, sendo capazes de aumentar significativamente a solubilidade do fármaco em pH 6,8, constituindo-se, assim, importante ferramenta para melhorar a biodisponibilidade do fármaco. Em relação às duas técnicas não houve diferença relativa à qualidade de obtenção das dispersões sólidas, mas a técnica por spray-drying se mostrou mais rápida quanto ao processo e vantajosa quanto a redução de partículas e aumento da solubilidade.
3. Essas formulações serão úteis para o desenvolvimento de novas aplicações farmacêuticas, pois a melhoria na solubilidade pode reduzir as doses terapêuticas e diversificar as formas farmacêuticas disponíveis. Para tanto, será necessária a realização de estudos *in vivo*.

6. REFERÊNCIAS

ALLEM, M.A. Solid Dispersion – An Approach to Enhance the Dissolution Rate of Aceclofenac. **Dissertação de Mestrado**, Rajiv Gandhi University of Health Sciences, Bangalore, 2006.

AMORIM, A.M., FRANZOI, A.C., PIRES, A.T., BERTOLINO, J.R. Complexos formados entre poliacrilamida, polivinilpirrolidona e sais de Cu: propriedades térmicas e espectrocópicas. CBECIMat - **Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais**, Foz do Iguaçu, PR, Brasil, 2006.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN J.R. **Formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos**, 6ª. ed., São Paulo: Premier, 2000.

ARAÚJO, A. A. S.; STORPIRTIS, S.; MERCURI, L. P.; CARVALHO, F. M. S.; dos SANTOS FILHO, M.; MATOS, J. R. Thermal analysis of the antiretroviral zidovudine (AZT) and evaluation of the compatibility with excipients used in solid dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol. 260, p. 303–314, 2003.

BARROS, C.B. Validação de métodos analíticos. **Biológico**, Vol. 64, n.2, p. 175 - 177, 2002.

BARTH, A. Infrared spectroscopy of proteins. **Biochimica et Biophysica Acta**. Vol 1767, p. 1073-1101, 2007.

BERRY, D.J., SEATON, C.C., CLEGG, W., HARRINGTON, R.W. Applying Hot-Stage Microscopy to Co-Crystal Screening: A Study of Nicotinamide with Seven Active Pharmaceutical Ingredients. **Growrh & Design**, Vol 8, p. 1697-1712, 2008.

BRASIL. Resolução RE901, 29 de maio. **Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata** (FFSOLI), 2003.

BRASIL. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Resolução-RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=>. Acesso em: 12/2009.

BREITENBACH, J. AND LEWIS, J. Two concepts, one technology: controlled release and solid dispersion with meltrex. **Modified-Release Drug Delivery Technology**, Vol 32, p. 125–134, 2003.

BIKIARS, D., et al. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water soluble drugs: Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. **Thermochimica Acta**. Vol 439, p. 58-67, 2005.

BUCKTON, G., ADENIYI A.A., SAUNDERS, M., AMBARKHANE, A. HyperDSC studies of amorphous polyvinylpyrrolidone in a model wet granulation system. **International Journal of Pharmaceutics**. Vol 302, p. 61-65, 2006.

CHAUHAN, B., SHIMPI, S., PARADKAR, A. Preparation and Characterization of Etoricoxib Solid Dispersions Using Lipid Carriers by Spray Drying Technique. **AAPS PharmSciTech**. Vol, 6, p. 405-412, 2005.

CORDELLA C, ANTINELLI JF, AURIERES C, FAUCON JP, CABROL-BASS D, SBIRRAZZUOLI N. Use of differential scanning calorimetry (DSC) as a new technique for detection of adulteration in honeys. 1. Study of adulteration effect on honey thermal behavior. **J Agric Food Chem**. Vol 50, p. 203-208, 2002.

CORVELEYN, S. REMON, J.P. Bioavailability of hydrochlorothiazide: conventional versus freeze dried tablets. **International Journal of Pharmaceutics**. Vol 173, p. 149-155, 1998.

CORRIGAN, O.I., SABRA, K., HOLOHAN, E.M. Physicochemical properties of spray dried drugs: Phenobarbitone and hydroflumethizide. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Vol 9, p. 1-20, 1983.

CRAIG, D.M. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water – soluble polymers. **International Journal of Pharmaceutics**. Vol 231, p. 131-144, 2002.

CRIADO, P.R., CRIADO, R.F.J., MARUTA, C.W., FILHO, C.A.M. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Vol 85, p. 195-210, 2010.

DAVIES, P. et.al. Applications of supercritical CO₂ in the fabrication of polymer systems for drug delivery and tissue engineering. **Advanced Drug Delivery Reviews**. Vol 60, p. 373-387, 2008.

DEDAVID, B.A., GOMES, C.I., MACHADO, G. **Microscopia Eletrônica de Varredura: Aplicações e preparação de amostras**. Porto Alegre:EDIPUCRS, 2007.

DHIRENDRA, K., LEWIS, D., UDUPA, N., ATIN, K. Solids Dispersions: A Review. **Journal of Pharmaceutics**. Vol 22, p. 234-246, 2009.

DONG, Y.N.G., W.K. SHEN, S., KIM, S., TAN, R.B.H. Preparation and characterization of spironolactone nanoparticles by antisolvent precipitation. **International Journal of Pharmaceutics**. Vol 375, p. 84-88, 2009.

DUARTE, L.C., JUCHEM, P.L. PULZ, G.M. BRUM, T.M.M., CHODUR, N. LICCARDI, A. Aplicações de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Sistema de Energia Dispersiva (EDS) no Estudo de Gemas: exemplos brasileiros. **Pesquisas em Geociências**. Vol 30, p. 3-15, 2003.

ERMER, J., MILLER, J.H.M. **Method Validation in Pharmaceutical Analysis: A Guide to Best Practice**. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005.

FILHO, M.J.P. Estudo de Pré-Formulação, desenvolvimento farmacotécnico e caracterização de formas farmacêuticas sólidas de olanzapina. **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2010.

GALLO, L., LLABOT, J.M, ALLEMANDI, D., BUCALÁ, V., PIÑA, J. Influence of spray-drying operating conditions on Rhamnus purshiana (Cáscara sagrada) extract powder physical properties. **Powder Technology**, Vol 208, p. 205–214, 2011.

GIBBONS, J., SARDELLA, D., DUNCAN, D., PIKE, R. Degradation product of loratadine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Vol 43, p. 1191–1192, 2007.

GUPTA, P., CHAWLA G., BANSAL, A.K. Physical stability and solubility advantage from amorphous celecoxib: The role of thermodynamic quantities and molecular mobility. **Molecular Pharmaceutical**, Vol 1, p. 406-413, 2004.

GUPTA, P. et al. Role of molecular interaction in stability of celecoxib – PVP amorphous systems. **Molecular Pharmaceutical**, Vol 2, p. 384-391, 2005.

ITO, A. WATANABE, T., YADA, S. et al. Prediction of recrystallization behavior of troglitazone/polyvinylpyrrolidone solid dispersion by solid-state NMR. **International Journal of Pharmaceutics**. Vol 383, p. 18-23, 2010.

JALEEL, A., W, O., ALAA, A., GHAREEB, A., M, M. Preparation and Characterization of Orally Disintegrating Loratadine Tablets from PVP Solid Dispersions. **International Journal of Pharmaceutical Sciences**. Vol 2, p. 759-770, 2010.

JANSSENS, S., ARMAS, H.N, AUTRY, W.D., SCHEPDAEL, A.V., MOOTER, V. Characterization of ternary solid dispersions of Itraconazole in polyethylene glycol 6000/polyvidone vinylacetate 64 blends. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Vol 69, p. 1114–1120, 2008.

JANSSENS, S. ANNÉ, M. ROMBAUT, P. MOOTER, G.V.D. Spray drying from complex solvent systems broadens the applicability of Kollicoat IR as a carrier in the formulation of solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Vol 37, p. 241-248, 2009.

KARAVAS, E., GEORGARAKIS, E., SIGALAS, M.P. et al. Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug-polymer interactions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Vol 66, p. 334-347, 2007.

KHAN, M.Z.I., et.al. Classification of loratadine based on the biopharmaceutics drug classification concept and possible in vitro- in vivo correlation. **Biology & Pharmaceutical Bulletin**, Vol 27, p. 1630-1635, 2004.

KUMAR, S.G.V., MISHRA, D. N. Preparation, Characterization and In Vitro Dissolution Studies of Dispersion of Meloxicam with PEG 6000. **Yakugaku Zasshi**, Vol 126, p. 657-664, 2006.

KUNICKI, P. K. Determination of loratadine in human plasma by high-performance liquid chromatographic method with ultraviolet detection. **Journal of Chromatography B**, Vol 755, p. 331-335, 2001.

LAITINEN, R. Physical Modification of Drug Release Controlling Structures Hydrophobic Matrices and Fast Dissolving Particles. **Tese de Doutorado**. University of Kuopio, Kuopio, 2009.

LAMBI JN, NSEHYUKS AT, EGBEWATT N, CAFFERATA LFR, ARVIA AJ. Synthesis, spectral properties and thermal behaviour of zinc(II) acetylsalicylate. **Thermochim Acta**, Vol 398, p. 145-151, 2003.

LEUNER, C., DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Vol 50, p. 47-60, 2000.

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

LOPEZ, A. P., GARZA, E.P., ALANLS, A.P. et al. Bioavailability of Two Oral Formulations of Loratadine 20 mg with Concomitant Ketoconazole: An Open-Label, Randomized, Two-Period Crossover Comparison in Healthy Mexican Adult Volunteers. **Clinical Therapeutics**, Vol 28, N° 1, p. 110-115, 2006.

MARCOLONGO, R. Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica. **Dissertação de Mestrado**, USP, São Paulo, 2003.

MAULYI, F.A., DALWADI, S.J., THAKKAR, V.T., SONI, T.G., GOHEL, M.C., GANDHI, T.R. Improvement of dissolution rate of aceclofenac by solid dispersion technique. **Powder Technology**, Vol 207, p. 47-54, 2011.

MENDONÇA, C.F.V. Desenvolvimento e Avaliação de Revestimento Aplicado a Cápsulas de Gelatina Dura Gastroresistentes em Escala Magistral. **Dissertação de Mestrado**, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2010.

MOOTER, V. G. et al. Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**. Vol 316, p. 1–6, 2006.

NAJIB, A.A., EL – HINNAWI, M.A., SULEIMAN, M.S. Physicochemical characterization of ibuprofen – polyvinylpyrrolidone dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 45, p. 139-144, 1988.

NACSA, A., AMBRUSA, R., BERKESI, O. et. al. Water-soluble loratadine inclusion complex: Analytical control of the preparation by microwave irradiation. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Vol 48, p. 1020-1023, 2008.

NBR ISO/IEC 17025. Requisitos gerais para a competência de laboratórios de calibração e de ensaios. ABNT, Rio de Janeiro, Brasil, 2001.

NEWA, M., BHANDARI, K.H., LI, D.X. et al. Preparation, characterization and in vivo evaluation of ibuprofen binary solid dispersions with poloxamer 188. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 343, p. 228-237, 2007.

NOVAIS, I.C. Ensaio de Dissolução e sua Importância no Desenvolvimento de Novos Medicamentos. **Trabalho de Conclusão de Curso**. Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2007.

NOYES, A.A.; WHITNEY, W.R. The rate of solution of solid substances in their own solutions. **Journal of the American Chemical Society**, Vol 19, p. 930-934, 1897.

OVERHOFF, K, A., MORENO, A., MILLER, D.A., JOHNSTON, K.P. Solid dispersions of itraconazole and enteric polymers made by ultra-rapid freezing. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 336, p. 122-132, 2007.

PASQUALLI, I. BETTINI, R. GIORDANO, F. Supercritical fluid technologies: An innovative approach for manipulating the solid-state of pharmaceuticals. **Advanced Drug Delivery Reviews**. Vol 60, p. 399-410, 2008.

PORKHARKAR, B.B. et al. Development characterizations and stabilization of amorphous form of a low Tg drug. **Powder Technology**, Vol 167, p. 20-25, 2006.

POUTON, C.W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Vol 29, p. 278-287, 2006.

RAMA, A.C.R., VEIGA, F., FIGUEIREDO, I.V., SOUSA, A., CARAMONA, M. Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil-b-ciclodextrina. Estudos de dissolução e coeficiente de partição. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Vol 42, p. 59-68, 2006.

RAMOS, L.A., CAVALHEIRO, T.G. Thermal behavior of loratadina. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Vol. 87, p. 831-834, 2007.

RANDAL, A.S., ERDOS, E.G. Glicocorticóides: Tratamento Medicamentoso da Infamação. Histamina, bradiginina e seus antagonistas. In Brunton, L., Lazo, J.S., Parker K.L. **Goodman & Gilman's As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Ed. 11ª. McGraw-Hill, 2006.

REICH, G. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**. Vol 57, p. 1109-1143, 2005.

REDDY, K.V.S.R. K. et al. Impurity profile study of loratadine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Vol 32, p. 29-39, 2003.

RODANTE F, VECCHIO S, CATALANI G, TOMASSETTI M. Compatibility between active components of a commercial drug. **Fármaco**, Vol 57, p. 833-43, 2002.

RODRIGUES, L.N.C., WATANABLE, S.P., FERRAZ, H.G. Perfil de dissolução in vitro de comprimidos de primaquina disponíveis para tratamento de malária no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Vol 41, p. 41-45, 2008.

RUPERES, F.J., FERNANDEZ, H., BARBAS, C. LC determination of loratadine and related impurities. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Vol 29, p. 35-41, 2002.

SANTOS, A.S. Avaliação das propriedades do estado sólido de dispersões de hidroclorotiazida em polivinilpirrolidona. **Dissertação de Mestrado**. USP, Ribeirão Preto, 2008.

SANTOS, J. Desenvolvimento de Métodos Espectroscópicos Multivariados para Quantificação de Captopril e Hidroclorotiazida em Associação. **Dissertação de Mestrado**, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

SERAJUDDIN, A.T.M. Salt formation to improve drug solubility. **Advanced Drug Delivery Reviews**. Vol 59, p. 603-616, 2007.

SEO, A. et al. The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. **International Journal of Pharmaceutics**. Vol 259, p. 161–171, 2003.

SETHIA, S., SQUILLANTE, E. Solid dispersion of carbamazepine in pvpk30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 272, p. 1-10, 2004.

SCHAFFAZICK, S.R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, Vol 26, p. 726-737, 2003.

SKAPIN, S.D., MATIJEVIC, E. Preparation and coating of finely dispersed drugs 4. Loratadine and danazol. **Journal of Colloid and Interface Science**, Vol 272, p. 90–98, 2004.

SHANBHAG, A., RABEL, S., NAUKA, E., et al. Method for screening of solid dispersion formulations of low solubility compounds-Miniaturization and automation of solvent casting and dissolution testing. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 351, p. 209-218, 2008.

SHENG, QI, , GRYCZKE, A., BELTON, P., CRAIG, D.Q.M. Characterization of solid dispersions of paracetamol and Eudragit E prepared by hot-melt extrusion using thermal, microthermal and spectroscopic analysis. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 354, p. 158-167, 2008.

SHERBINY, D.T.E., ENANCY, N.E., BELAL, F.F., HANSEN, S.H. Simultaneous determination of loratadine and desloratadine in pharmaceutical preparations using liquid chromatography with a microemulsion as eluent. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, Vol 43, p. 1236-1242, 2007.

SMIKALLA, M.M., URBANETZ, N.A. The influence of povidone K17 on the storage stability of solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Vol 66, p. 106-112, 2007.

SNYDER, L.R.; KIRKLAND, J.J.; GLAJCH, J.L. **Practical HPLC Method Development**. 2 ed. New York: John Wiley and Sons, p.293-341, 1997.

SHAHROODI A.B., NASSAB, P.R., RÉVÉSZ, P.S. Preparation of a Solid Dispersion by a Dropping Method to Improve the Rate of Dissolution of Meloxicam. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Vol 34, p. 781–788, 2008.

SIX, K., VERRECK, G., PEETERS, J., BREWSTER, M., VAN DEN MOOTER, G. Increased physical stability and improved dissolution properties of itraconazole, a class II drug, by solid dispersions that combine fast- and slow-dissolving polymers. **Journal Pharmaceutical Science**, Vol 93, p. 124–131, 2004.

SRINUBABU, G., PATEL, R.S., SHEDBALKAR, V.P. et al. Development and validation of high-throughput liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for simultaneous quantification of loratadine and desloratadine in human plasma. **Journal of Chromatography B**, Vol 860, p. 202-208, 2007.

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

TELLO, M.E., DAZA, J.A., ROCHA, M. Validacion de las Metodologias Analiticas para el Control de Calidad de Tabletas de Loratadina. **Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacêuticas**, Vol.26, p. 43-47, 1997.

TOMASSETTI M, CATALANI A, ROSSI V, VECCHIO S. Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures. **Journal Pharmaceutical Biomedical Analysis**, Vol 37, p. 949-55, 2005.

VALGAS, L. Influência de variáveis de processamento sobre as propriedades elétricas de varistores de SnO₂ atomizados via “Spray Dryer”. **Tese de Doutorado**. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

VAN DEN MOOTER, G. et al. Physical stabilization of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Vol 12, p. 261-269, 2001.

VAN DEN MOOTER, G. et al. Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at nanometer scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 310, p. 220-229, 2006.

VAN DROOGE D.J., HINRICHS W.L.J., VISSER M.R. H.W., FRIJLINK H.W. Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at nanometer scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 310, p. 220-229, 2006.

VASCONCELOS, T., SARMENTO, B., COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovey Today**. Vol 12, Nº 23 e 24, p. 1068-1075, 2007.

VERHEYEN, S. et. al. Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**. Vol 249, p. 45-58, 2002.

XIE, Y., XIE, P., SONG, X., TANG, X., SONG, H. Preparation of esomeprazole zinc solid dispersion and study on its pharmacokinetics. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 360, p. 53-57, 2008.

YE, G., WANG, S., HENG, P.W.S., CHEN, L., WANG, C. Development and optimization of solid dispersion containing pellets of itraconazole prepared by high shear pelletization. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 337, p. 80-87, 2007.

YUNZHE, S., RUI, Y., WENLIANG, Z., XING, T. Nimodipine semi-solid capsules containing solid dispersion for improving dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 359, p. 144-149, 2008.

YUSUKE, S.; MAKIKO, F.; YUKA, S., et al. The preparation of a solid dispersion powder of indomethacin with crospovidone using a twin-screw extruder or kneader. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 365, p. 53-60, 2008.

WAARD, H., HINRICHS, W.L.J., VISSER, M.R., BOLOGNA, C., FRIJLINK, H.W. Unexpected differences in dissolution behavior of tablets prepared from solid dispersions with a surfactant physically mixed or incorporated. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 349, p. 66-73, 2008.

WANG, X., ARMAS, H.N., BLATON, N. et al. Phase characterization of indomethacin in binary solid dispersions with PVP VA 64 or Myrj 52. **International Journal of Pharmaceutics**, Vol 345, p. 95-100, 2007.

WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**, 2^a. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

WENDHAUSEN, P.A. Caracterização de Materiais III. **Análises Térmicas**, Vol 1, p. 223-245, 2005.

YU, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. **Advanced Drug Delivery Reviews**. Vol 48, p. 27-42, 2001.

ZHANG, X., SUN, N., WU, B., LU, Y. et al. Physical characterization of lansoprazole/PVP solid dispersion prepared by fluid-bed coating technique. **Powder Technology**, Vol 182, p. 480-485, 2008.