UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêutico

Desenvolvimento e caracterização de dispersões sólidas de
nimodipino empregando PEG 6000 ou Poloxamer 407

Rogério Nepomuceno Kreidel

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Vladi Olga Consiglieri

São Paulo

2009

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

K92d Kreidel, Rogério Nepomuceno
Desenvolvimento e caracterização de dispersões sólidas de
nimodipino empregando PEG 6000 ou Poloxamer 407 /
Rogério Nepomuceno Kreidel. -- São Paulo, 2009.
128p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Consiglieri, Vladi Olga

1. Indústria farmacêutica 2. Formulações farmacêuticas
Tecnologia farmacêutica I. T. II. Consiglieri, Vladi Olga, orientador.

615.4 CDD

Rogério Nepomuceno Kreidel

Desenvolvimento e caracterização de dispersões sólidas de
nimodipino empregando PEG 6000 ou Poloxamer 407

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

O caminho foi penoso,
Doloroso,
Inúmeras as dificuldades,
Técnicas, profissionais,
Pessoais,
Algumas vezes achei que não conseguiria,
Desistiria.
Mas algo me empurrava,
Impulsionava,
Era a vontade de vencer,
Crescer,
Maior que qualquer obstáculo,
E lá no fundo, desde o começo,
Eu sabia,
...Que esse dia chegaria...

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri pelos ensinamentos, paciência, companheirismo e pela oportunidade.

Às Professoras Valentina e Cristina que participaram ativamente do trabalho.

Ao professor Dr. Humberto Gomes Ferraz pelo esclarecimento de dúvidas e pela ajuda dispensada com os equipamentos.

Às professoras do exame geral de qualificação Dra. Letícia Norma Carpentieri Rodrigues pelas sugestões e ajuda com as análises de difração de raios-X e Dra. Maria Palmira Daflon Gremião pelas considerações.

Às técnicas Claudinéia e Carla pela ajuda e pelo auxílio dispensado.

Às Pós-Graduandas Andréia e Michele pela ajuda com os equipamentos e esclarecimento de dúvidas.

Aos colegas Matheus e George pela valorosa ajuda.

Aos estagiários e pós-graduandos do laboratório pela contribuição.

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos pela assistência dispensada.

Aos secretários da Pós-Graduação pela colaboração.

Aos funcionários da Biblioteca do Conjunto das Químicas.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Deus por me proporcionar momentos maravilhosos como esse que estou vivendo.

Aos meus pais Vera e Pedro, pelo amor e pela dedicação. Tenho certeza de que por mais que eu me esforce, nunca conseguirei retribuir o que vocês fizeram por mim durante todos esses anos.

Aos meus irmãos Rodrigo, Eduardo e Verônica pela amizade e pela força.

À minha vó e a minha tia Ana pela hospitalidade, amor e carinho desde a especialização até o fim desse trabalho. Vocês também fazem parte das minhas conquistas.

Ao Fernando, Márcia, Raquel e Rebeca pelo apoio e paciência.

Ao meu amigo Daniel por todos esses anos de amizade sincera e por sempre estar na torcida.

Ao meu amigo Netto por ter me recebido em sua casa para que eu pudesse realizar a parte prática nos infinitos finais de semana. Obrigado por tudo.

Ao meu amigo pós-graduando Marcelo Dutra pela ajuda e apoio dispensados em todos os momentos. Quero que saiba que sem sua ajuda o desenvolvimento do trabalho teria sido mais complicado.

À Mayra pela compreensão, preocupação, carinho e suporte. Seu apoio foi importante na fase final do trabalho.

A todos vocês, o meu muito obrigado.

RESUMO

Kreidel, R.N. **Desenvolvimento e caracterização de dispersões sólidas de nimodipino empregando PEG 6000 ou Poloxamer 407.** 2009. 128p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

O nimodipino é um bloqueador de canais de cálcio usado principalmente na terapia da hemorragia subaracnóidea e no tratamento de distúrbios cognitivos. É praticamente insolúvel em água e, pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), é qualificado como classe II e, portanto, sua dissolução é etapa limitante da absorção, podendo apresentar problemas de biodisponibilidade. Assim, o objetivo do trabalho foi desenvolver e caracterizar dispersões sólidas de nimodipino, obtidas com os carreadores PEG 6000 ou Poloxamer 407 e compará-las quanto à melhoria na solubilidade e na dissolução do nimodipino. As dispersões sólidas foram obtidas pelos métodos de fusão e de evaporação do solvente e foram caracterizadas pelas técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC), espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FT-IR) e difração de raios-X, cujos resultados comprovaram a obtenção das dispersões sólidas. As características de solubilidade e de dissolução do nimodipino nas dispersões sólidas e em misturas físicas foram comparadas. As dispersões sólidas contendo poloxamer 407 apresentaram maior eficiência em melhorar a solubilidade e a velocidade de dissolução do nimodipino, o que pode ser explicado pelo seu efeito tensoativo. O aumento da solubilidade das dispersões sólidas preparadas com PEG (DSPEG-10 = $13,2 \mu\text{g.mL}^{-1}$) foi significativamente maior que aquele devido às misturas físicas de mesma composição (MFPEG-10 = $3,21 \mu\text{g.mL}^{-1}$) que, por sua vez, apresentaram solubilidade maior que a do fármaco ($2,19 \mu\text{g.mL}^{-1}$). O mesmo ocorreu com a eficiência de dissolução dessas preparações (DSPEG-10 = 69,11% , MFPEG-10 = 15,61% e nimodipino = 11,68%). Maior incremento da solubilidade foi obtido com a dispersão sólida produzida pelo método de evaporação do solvente contendo poloxamer 407 como carreador (SOLVP407-10 = $75,61 \mu\text{g.mL}^{-1}$).

Palavras-chave: Nimodipino, dispersões sólidas, polietilenoglicol, poloxamer, dissolução e solubilidade.

ABSTRACT

Kreidel, R.N. **Development and characterization of nimodipine solid dispersions of PEG 6000 or Poloxamer 407.** 2009. 128p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

Nimodipine is a calcium blocker, used in prevention and treatment of ischaemic neurological deficits after aneurismal subarachnoid hemorrhage and cognitive deficit. It exhibits a low solubility in water and it is classified as class two in the Biopharmaceutics Classification System (BCS), thereby dissolution is the rate-limiting step in absorption, which impact on bioavailability. Consequently, the objective of this study was to develop and characterize solid dispersions of nimodipine, prepared with PEG 6000 or Poloxamer 407 and to compare them in terms of nimodipine solubility and dissolution. Solid dispersions were obtained by fusion and solvent methods and they were characterized by differential scanning calorimetry (DSC), infra red spectroscopy (FT-IR) and X-ray diffraction, where results confirmed the formation of solid dispersions. Solubility and dissolution characteristics of nimodipine in solid dispersions and physical mixtures were compared. Solid dispersions containing poloxamer 407 showed better efficiency than PEG in increasing solubility and dissolution rate of nimodipine, and it can be explained due to its surfactant activity.

The solubility results obtained with solid dispersions prepared with PEG 6000 (DSPEG-10 = $13,2 \mu\text{g.mL}^{-1}$) were better than physical mixtures with the same composition (MFPEG-10 = $3,21 \mu\text{g.mL}^{-1}$) which, in turn, showed increased solubility compared with nimodipine ($2,19 \mu\text{g.mL}^{-1}$). Similar results were observed for dissolution efficiency (DSPEG-10 = 69,11% , MFPEG-10 = 15,61% and nimodipine = 11,68%). The best solubility result was obtained by the formulation prepared by the solvent method with poloxamer 407 as carrier (SOLVP407-10 = $75,61 \mu\text{g.mL}^{-1}$).

Key words: Nimodipine, solid dispersions, polyethylene glycol, poloxamer, dissolution and solubility.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	análise de variância
ASC	área sob a curva
CMD	concentração média determinada
CV	coeficiente de variação
DP	desvio padrão
DPR	desvio padrão relativo
DS	dispersões sólidas preparadas pelo método de fusão
DSC	calorimetria exploratória diferencial
ED	eficiência de dissolução
IV	infravermelho
MF	misturas físicas
P407	poloxamer 407
PEG	polietilenoglicol
R	coeficiente de correlação
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
SOLV	dispersões sólidas preparadas pelo método de evaporação do solvente
UV	ultravioleta

SUMÁRIO

1. Introdução.....	1
2. Objetivo.....	5
3. Revisão da literatura.....	7
3.1 Dispersões sólidas.....	8
3.1.1 Considerações gerais.....	8
3.1.2 Métodos de obtenção de dispersões sólidas.....	9
3.1.3 Estabilidade das dispersões sólidas.....	10
3.1.4 Caracterização das dispersões sólidas.....	13
3.1.4.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	13
3.1.4.2 Difração de raios-X.....	14
3.1.4.3 Espectroscopia.....	15
3.1.4.4 Microscopia eletrônica de varredura.....	16
3.1.4.5 Solubilidade.....	16
3.1.4.6 Dissolução.....	17
3.1.4.7 Biodisponibilidade oral em testes <i>in vivo</i>	18
3.1.5 Carreadores solúveis usados em dispersões sólidas.....	19
3.2 Nimodipino.....	23
3.2.1 Farmacocinética e farmacodinâmica.....	26
3.2.2 Reações adversas, interações medicamentosas e posologia.....	27
3.3 Hemorragia subaracnóidea.....	28
4. Materiais e métodos.....	30
4.1 Materiais.....	31
4.1.1 Substância química de referência.....	31
4.1.2 Matérias-primas, reagentes e soluções.....	31

4.1.3 Equipamentos.....	32
4.2 Métodos.....	33
4.2.1 Validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	33
4.2.1.1 Preparo das soluções do padrão e da matéria-prima de nimodipino....	33
4.2.1.2 Preparo das soluções dos placebos.....	34
4.2.1.3 Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	35
4.2.1.4 Linearidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	35
4.2.1.5 Precisão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	36
4.2.1.6 Exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	37
4.2.1.7 Limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	37
4.2.1.8 Avaliação da influência do processo de filtração no método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução	

do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	38
4.2.2 Preparação das misturas físicas (MF).....	38
4.2.3 Preparação das dispersões sólidas pelo método de fusão (DS).....	39
4.2.4 Preparação das dispersões sólidas pelo método de evaporação do solvente (SOLV).....	40
4.2.5 Rendimento de processo das dispersões sólidas.....	41
4.2.6 Caracterização das dispersões sólidas em solução.....	41
4.2.6.1 Determinação do teor de fármaco.....	41
4.2.6.2 Estudos de solubilidade em fases.....	42
4.2.6.3 Estudos de solubilidade das formulações.....	42
4.2.6.4 Perfil de dissolução.....	43
4.2.7 Caracterização das dispersões sólidas no estado sólido.....	44
4.2.7.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	44
4.2.7.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	45
4.2.7.3 Difração de raios-X.....	45
5. Resultados e discussão.....	46
5.1 Validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões e misturas físicas contendo nimodipino.....	47
5.1.1 Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	47

5.1.2 Linearidade do método espectrofométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões e misturas físicas contendo nimodipino.....	49
5.1.3 Precisão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	51
5.1.4 Exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	53
5.1.5 Limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) dos métodos espectrofotométricos no UV para determinação do teor e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo contendo nimodipino.....	54
5.1.6 Avaliação da influência do processo de filtração no método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	55
5.2 Rendimento de processo das dispersões sólidas.....	57
5.3 Caracterização das dispersões sólidas em solução.....	59
5.3.1 Determinação do teor de fármaco.....	59
5.3.2 Estudos de solubilidade em fases.....	60
5.3.3 Estudos de solubilidade das formulações.....	62
5.3.4 Perfil de dissolução.....	68
5.4 Caracterização das dispersões sólidas no estado sólido.....	88
5.4.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho.....	88

5.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	94
5.4.3 Difração de raios-X.....	105
6. Conclusões.....	108
7. Referências bibliográficas.....	111
8. Anexos.....	120
I – Cópia do documento Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado	
II – Ficha de Aluno atualizada	
III – Currículo Lattes	
IV – Declaração referente ao Comitê de Ética em Pesquisa	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação das dispersões sólidas quanto aos carreadores utilizados.....	20
Figura 2. Estrutura química do nimodipino.....	24
Figura 3. Espectro de varredura da solução padrão ($10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ em água destilada) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	48
Figura 4. Espectro de varredura da solução amostra ($10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ em água destilada) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipi.....	48
Figura 5. Curva analítica do método espectrofotométrico UV para determinação do teor e solubilidade do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino, a 360 nm, em água destilada.....	50
Figura 6. Curva analítica do método espectrofotométrico UV para determinação da dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino, a 360 nm em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio.....	50
Figura 7. Espectro de varredura da solução padrão ($10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ em água destilada), filtrada com filtro Hanson [®] , do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	56
Figura 8. Espectro de varredura da solução amostra ($10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ em água destilada), filtrada com filtro Hanson [®] , do método espectrofotométrico UV para	

determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.....	56
Figura 9. Rendimento de processo (%) das dispersões sólidas produzidas com PEG ou P407, pelo método de fusão (DS) e de evaporação do solvente (SOLV).....	58
Figura 10. Curvas de solubilidade do nimodipino em soluções com concentrações crescentes de carreadores (PEG ou P407), em água destilada, segundo método de HIGUCHI e CONNORS. Os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP). Condições: 150 rpm, 37° C, tempo de agitação de 24 horas e leitura em 360 nm.....	61
Figura 11. Estrutura do copolímero de bloco de polioxietileno-polioxipropileno (P407) e o mecanismo proposto para solubilização de fármacos quando em contato com solução aquosa.....	62
Figura 12. Solubilidade das misturas físicas compostas por PEG em água destilada. O nimodipino é apresentado como referência e os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP): 150 rpm, 37° C, 24 horas e leitura em 360 nm.....	64
Figura 13. Solubilidade das misturas físicas compostas por P407 em água destilada. O nimodipino é apresentado como referência e os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP): 150 rpm, 37° C, 24 horas e leitura em 360 nm.....	64
Figura 14. Solubilidade das dispersões sólidas compostas por PEG em água destilada. O nimodipino é apresentado como referência e os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP): 150 rpm, 37° C, 24 horas e leitura em 360 nm.....	65

Figura 15. Solubilidade das dispersões sólidas compostas por P407 em água destilada. O nimodipino é apresentado como referência e os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP): 150 rpm, 37° C, 24 horas e leitura em 360 nm.....	65
Figura 16. Solubilidade das dispersões sólidas obtidas pelo método de evaporação do solvente em água destilada. O nimodipino é apresentado como referência e os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP): 150 rpm, 37° C, 24 horas e leitura em 360 nm.....	66
Figura 17. Perfil de dissolução do nimodipino e das formulações (misturas físicas e dispersões sólidas) em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (p/v), determinado a 360 nm com coletas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos. Dados expressos como concentrações médias $\pm$ DP (n = 3).....	77
Figura 18. Perfil de dissolução do nimodipino e misturas físicas com PEG (MFPEG-1, MFPEG-5, MFPEG-10) em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (p/v), determinado a 360 nm com coletas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos. Dados expressos como concentrações médias $\pm$ DP (n = 3).....	78
Figura 19. Perfil de dissolução do nimodipino e misturas físicas com P407 (MFP407-1, MFP407-5, MFP407-10) em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (p/v), determinado a 360 nm com coletas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos. Dados expressos como concentrações médias $\pm$ DP (n = 3).....	79

Figura 20. Perfil de dissolução do nimodipino e dispersões sólidas com PEG (DSPEG-1, DSPEG-5 e DSPEG-10) em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (p/v) determinado a 360 nm com coletas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos. Dados expressos como concentrações médias $\pm$ DP (n = 3).....	80
Figura 21. Perfil de dissolução do nimodipino e dispersões sólidas com P407 (DSP407-1, DSP407-5 e DSP407-10) em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (p/v) determinado a 360 nm com coletas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos. Dados expressos como concentrações médias $\pm$ DP (n = 3).....	81
Figura 22. Perfil de dissolução do nimodipino e dispersões sólidas com PEG ou P407 produzidas pelo método de evaporação do solvente (SOLVPEG-10 e SOLVP407-10) em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (p/v) determinado a 360 nm com coletas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos. Dados expressos como concentrações médias $\pm$ DP (n = 3).....	82
Figura 23. Eficiência de dissolução (%) das misturas físicas. Os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP).....	84
Figura 24. Eficiência de dissolução (%) das dispersões sólidas. Os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP).....	85
Figura 25. Espectro de absorção na região do infravermelho do nimodipino, PEG, mistura física 1:1 (MFPEG-1) e dispersão sólida 1:1 (DSPEG-1).....	89
Figura 26. Espectro de absorção na região do infravermelho do nimodipino, PEG, mistura física 1:5 (MFPEG-5) e dispersão sólida 1:5 (DSPEG-5).....	89

Figura 27. Espectro de absorção na região do infravermelho do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersão sólida 1:10 (DSPEG-10)....	90
Figura 28. Espectro de absorção na região do infravermelho do nimodipino, P407, mistura física 1:1 (MFP407-1) e dispersão sólida 1:1 (DSP407-1).....	91
Figura 29. Espectro de absorção na região do infravermelho do nimodipino, P407, mistura física 1:5 (MFP407-5) e dispersão sólida 1:5 (DSP407-5).....	91
Figura 30. Espectro de absorção na região do infravermelho do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersão sólida 1:10 (DSP407-10).....	92
Figura 31. Espectro de absorção na região do infravermelho do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersão sólida 1:10 (SOLVPEG-10).....	93
Figura 32. Espectro de absorção na região do infravermelho do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersão sólida 1:10 (SOLVP407-10).....	93
Figura 33. Curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:1 (MFPEG-1) e dispersão sólida 1:1 (DSPEG-1). Condições: razão de aquecimento $10^{\circ} \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, atmosfera de N_2 , vazão de $50,0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$	96
Figura 34. Curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:5 (MFPEG-5) e dispersão sólida 1:5 (DSPEG-5). Condições: razão de aquecimento $10^{\circ} \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, atmosfera de N_2 , vazão de $50,0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$	97
Figura 35. Curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersão sólida 1:10 (DSPEG-10). Condições: razão de aquecimento 10°	

C.min⁻¹, atmosfera de N₂, vazão de 50,0 mL.min⁻¹
 198

Figura 36. Curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:1 (MFP407-1) e dispersão sólida 1:1 (DSP407-1). Condições: razão de aquecimento 10° C.min⁻¹,

atmosfera de N₂, vazão de 50,0 mL.min⁻¹
 199

Figura 37. Curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:5 (MFP407-5) e dispersão sólida 1:5 (DSP407-5). Condições: razão de aquecimento 10° C.min⁻¹,

atmosfera de N₂, vazão de 50,0 mL.min⁻¹
 1100

Figura 38. Curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersão sólida 1:10 (DSP407-10). Condições: razão de aquecimento 10°

C.min⁻¹, atmosfera de N₂, vazão de 50,0 mL.min⁻¹
 1101

Figura 39. Curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersão sólida 1:10 (SOLVPEG-10). Condições: razão de aquecimento 10°

C.min⁻¹, atmosfera de N₂, vazão de 50,0 mL.min⁻¹
 1102

Figura 40. Curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersão sólida 1:10 (SOLVP407-10). Condições: razão de aquecimento 10°

C.min⁻¹, atmosfera de N₂, vazão de 50,0 mL.min⁻¹
 1103

Figura 41 - Difração do pó por raios-X do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersões sólidas (DSPEG-1, DSPEG-5, DSPEG-10 e SOLVPEG-10).....105

Figura 42 - Difração do pó por raios-X do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersões sólidas (DSP407-1, DSP407-5, DSP407-10 e SOLVP407-10).....106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Métodos usados na caracterização das dispersões sólidas.....	13
Tabela 2 - Diferentes características físicas entre os dois polimorfos do nimodipino	25
Tabela 3 - Especialidades farmacêuticas, na forma de comprimidos, soluções injetáveis e soluções orais contendo nimodipino do mercado brasileiro: nomes comerciais, formas farmacêuticas, apresentações e fabricantes (DEF, 2007).....	26
Tabela 4 - Composição das soluções dos placebos utilizadas na validação do método espectrofotométrico.....	34
Tabela 5 - Composição das misturas físicas (MF) em diferentes proporções nimodipino:carreador (PEG ou P407).....	39
Tabela 6 - Composição das dispersões sólidas preparadas pelo método de fusão em diferentes proporções nimodipino:carreador (PEG ou P407).....	40
Tabela 7 - Composição das dispersões sólidas preparadas pelo método de evaporação do solvente (SOLV) na proporção (1:10) nimodipino:carreador (PEG ou P407).....	40
Tabela 8 - Desvio padrão e desvio padrão relativo na etapa de precisão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino, a 360 nm, em água destilada.....	51
Tabela 9 - Desvio padrão e desvio padrão relativo na etapa de precisão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo	

nimodipino, a 360 nm, em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio.....52

Tabela 10 - Valores de exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões e misturas físicas contendo nimodipino, a 360 nm, em água destilada.....53

Tabela 11 - Valores de exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino, a 360 nm, em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio.....54

Tabela 12 - Absorbância das soluções de nimodipino padrão e amostra, não filtradas e filtradas com filtro Hanson[®], em 360 nm.....57

Tabela 13 - Valores de teor de fármaco (%) das misturas físicas e dispersões sólidas contendo nimodipino, determinados pelo método espectrofotométrico em água destilada a 360 nm. Os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP).....60

Tabela 14 - Valores de solubilidade para o fármaco puro, misturas físicas e dispersões sólidas em água destilada. Os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP): 150 rpm, 37° C, 24 horas e leitura em 360 nm.....63

Tabela 15 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo na matéria-prima. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....69

Tabela 16 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação MFPEG-1, que se constitui da mistura física do nimodipino e PEG,

na proporção de 1:1. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....69

Tabela 17 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação MFPEG-5, que se constitui da mistura física do nimodipino e PEG, na proporção de 1:5. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....70

Tabela 18 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação MFPEG-10, que se constitui da mistura física do nimodipino e PEG, na proporção de 1:10. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....70

Tabela 19 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação MFP407-1, que se constitui da mistura física do nimodipino e P407, na proporção de 1:1. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....71

Tabela 20 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação MFP407-5, que se constitui da mistura física do nimodipino e P407, na proporção de 1:5. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....71

Tabela 21 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação MFP407-10, que se constitui da mistura física do nimodipino e P407, na proporção de 1:10. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....72

Tabela 22 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação DSPEG-1, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e PEG, na proporção de 1:1, pelo método de fusão. Condições: tampão acetato

pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....72

Tabela 23 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação DSPEG-5, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e PEG, na proporção de 1:5, pelo método de fusão. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....73

Tabela 24 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação DSPEG-10, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e PEG, na proporção de 1:10, pelo método de fusão. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....73

Tabela 25 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação DSP407-1, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e P407, na proporção de 1:1, pelo método de fusão. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....74

Tabela 26 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação DSP407-5, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e P407, na proporção de 1:5, pelo método de fusão. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....74

Tabela 27 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação DSP407-10, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e P407, na proporção de 1:10, pelo método de fusão. Condições: tampão acetato

pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....75

Tabela 28 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação SOLVPEG-10, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e PEG, na proporção de 1:10, pelo método de evaporação do solvente. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....75

Tabela 29 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação SOLVP407-10, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e P407, na proporção de 1:10, pelo método de evaporação do solvente. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.....76

Tabela 30 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:1 (MFPEG-1) e dispersão sólida 1:1 (DSPEG-1).....96

Tabela 31 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:5 (MFPEG-5) e dispersão sólida 1:5 (DSPEG-5).....97

Tabela 32 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersão sólida 1:10 (DSPEG-10).....98

Tabela 33 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:1 (MFP407-1) e dispersão sólida 1:1 (DSP407-1).....	99
Tabela 34 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:5 (MFP407-5) e dispersão sólida 1:5 (DSP407-5).....	100
Tabela 35 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersão sólida 1:10 (DSP407-10).....	101
Tabela 36 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersão sólida 1:10 (SOLVPEG-10).....	102
Tabela 37 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersão sólida 1:10 (SOLVP407-10).....	103

Aproximadamente 40% dos fármacos sintetizados na última década exibem baixa solubilidade (LIPINSKI, 2002) e, mesmo aqueles que possuem alta permeabilidade, são melhor absorvidos no intestino delgado. A absorção é bastante diminuída após o íleo, assim, diminuindo a chance de serem absorvidos. Pode-se afirmar que a diminuição da biodisponibilidade de fármacos constitui um problema sério de saúde pública, já que podem ocorrer falhas na terapêutica, acarretando em custos maiores para o Estado, principalmente no aumento do número de internações de pacientes. Nesse sentido, um dos maiores desafios da indústria farmacêutica é o de melhorar a absorção desses fármacos (STREUBEL, SIEPMAN, BODMEIER, 2006).

A permeabilidade e a solubilidade dos fármacos são as características que determinam a sua biodisponibilidade. Sabidamente, as formas sólidas são as que mais exibem problemas relacionados à liberação dos fármacos, mais acentuadamente aqueles que apresentam baixa solubilidade. Fármacos que são classificados como praticamente insolúveis, normalmente apresentam problemas de dissolução e, conseqüentemente, de biodisponibilidade (AULTON, 2005).

O nimodipino, que é um bloqueador de canais de cálcio e usado principalmente na terapia da hemorragia subaracnóidea e no tratamento de distúrbios cognitivos, é praticamente insolúvel em água, sendo qualificado como classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), assim podendo apresentar problemas na etapa de dissolução (PAPAGEORGIOU *et al.*, 2006).

Muitos esforços vêm sendo feitos na tentativa de melhorar a velocidade de dissolução dessa classe de substâncias, representados por inúmeros

artigos propostos na literatura. Dentre os principais métodos descritos destacam-se a micronização (KUBO *et al.*, 1996, RASENACK, HARTENHAUER e MULLER, 2003), a obtenção de dispersões sólidas (NEWA *et al.*, 2007; AHUJA, KATARE e SINGH, 2007), complexação com ciclodextrinas (LUCAS-ABELLÁN *et al.*, 2008) e a tecnologia de nanopartículas (ESPOSITO *et al.*, 2008). Entretanto, poucos são os métodos com viabilidade para mudança de escala (*scale up*) ou, ainda, economicamente viáveis em termos de rendimento do processo. Nesse sentido, a obtenção de dispersões sólidas constitui importante alternativa para a indústria farmacêutica na melhoria da solubilidade de fármacos em formas sólidas orais.

As dispersões sólidas são sistemas nos quais as partículas de fármaco estão homogeneamente distribuídas em carreador inerte. O fármaco encontra-se disperso em termos moleculares e seu tamanho de partícula é reduzido drasticamente a tamanhos próximos ao molecular (KAPSI e AYRES, 2001). O emprego de carreadores altamente hidrossolúveis para dissolver ou dispersar fármacos aumenta a biodisponibilidade pela redução do tamanho de partícula ao mínimo, o que eleva a velocidade de dissolução em várias ordens de grandeza (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

As dispersões sólidas podem ser obtidas empregando-se a técnica de fusão simples da mistura física entre fármaco e carreador (FINI *et al.*, 2005), ou seguida de extrusão (*melt-extrusion*) (VERHEYEN *et al.*, 2002; URBANETZ e LIPPOLD, 2005). É também utilizado o método de evaporação do solvente, onde fármaco e carreador são dissolvidos em solvente orgânico com sua posterior evaporação (MARIN, MARGARIT e SALCEDO, 2002).

No presente trabalho foram preparadas dispersões sólidas de nimodipino, utilizando o poloxamer 407 (P407) como carreador selecionado em função de sua propriedade tensoativa e de vantagens como baixo ponto de fusão, baixa toxicidade e compatibilidade com outras substâncias. Adicionalmente, na literatura existem poucos trabalhos conduzidos com o referido polímero em dispersões sólidas, o que traduz a necessidade de estudos adicionais para a avaliação da sua aplicação na melhoria da dissolução de fármacos pouco solúveis (AHUJA, KATARE e SINGH, 2007; MAJERIK *et al.*, 2007).

Considerando que o nimodipino é uma matéria-prima de baixo custo e, ainda, que sua baixa solubilidade pode levar à diminuição da biodisponibilidade, o objetivo deste trabalho foi de desenvolver dispersões sólidas com esse fármaco modelo, caracterizar-las por técnicas termoanalíticas, espectroscópicas, difração de raios-X e avaliar a solubilidade e a dissolução “*in vitro*”.

Objetivo geral:

- O objetivo desse trabalho foi o desenvolvimento e caracterização de dispersões sólidas contendo polietilenoglicol (PEG) 6000 ou poloxamer 407 (P407), tendo em vista melhorar as características de solubilidade e de dissolução do fármaco.

Objetivos específicos:

- Desenvolver e caracterizar dispersões sólidas contendo nimodipino, obtidas com os carreadores polietilenoglicol (PEG) 6000 ou poloxamer 407 (P407) utilizando dois métodos, de fusão e o de evaporação do solvente, para avaliar o mais eficiente.
- Comparar, quanto à eficiência na melhoria da solubilidade e dissolução do fármaco, as características das dispersões obtidas com poloxamer 407, carreador pouco estudado na literatura, com aquelas provenientes de um carreador clássico (PEG), em diferentes formulações e empregando os dois métodos de obtenção.

3.1 Dispersões sólidas

3.1.1 Considerações gerais

Fármacos pouco solúveis ou praticamente insolúveis em água, geralmente apresentam problemas na etapa de dissolução. Várias técnicas já foram utilizadas para melhorar a solubilidade dessas substâncias, dentre as quais, solubilização de fármacos em formulações líquidas, micronização, formação de sais, incorporação de grupos polares ou ionizáveis, dispersões sólidas, formação de complexos, emulsificação e o emprego de nanopartículas (VASCONCELOS, SARMENTO e COSTA, 2007).

O uso das dispersões sólidas também deve ser considerado como uma alternativa de se diminuir a dose do fármaco a ser administrado, já que a biodisponibilidade pode ser aumentada, em fármacos qualificados como classe II pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), pelo aumento na solubilidade (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

A micronização é uma das técnicas mais utilizadas pela indústria farmacêutica, por se tratar de um método simples e de estabilidade físico-química assegurada (KUBO *et al.*, 1996; MONEGHINI *et al.*, 2001). Porém, esse processo possui algumas limitações em sua aplicação. O tamanho de partícula que se deseja obter nem sempre é possível pela capacidade do equipamento e o uso de pós muito finos pode acarretar em dificuldades no seu manuseio e baixa molhabilidade (KUBO *et al.*, 1996).

A técnica de formação de sais e incorporação de grupos polares ou ionizáveis apresenta limitações: novos ensaios clínicos devem ser feitos para a

nova substância; pode ser aplicada, somente para ácidos e bases fracos, não sendo aplicável para moléculas neutras; e, a nova entidade química pode sofrer conversão química *in vivo* transformando-se em outra forma ácida ou básica (VASCONCELOS, SARMENTO e COSTA, 2007).

A solubilização de fármacos em formulações líquidas apresenta inconvenientes como redução da adesão do paciente ao tratamento devido ao tamanho e risco de danos à embalagem e problemas de estabilidade do fármaco em solução (VASCONCELOS, SARMENTO e COSTA, 2007).

Assim, dispersões sólidas tornaram-se alternativa viável para se melhorar a solubilidade de fármacos (VASCONCELOS, SARMENTO e COSTA, 2007).

3.1.2 Métodos de obtenção de dispersões sólidas

As dispersões sólidas são sistemas nos quais as partículas de fármaco estão homogeneamente distribuídas em carreador inerte. O fármaco encontra-se disperso em termos moleculares e seu tamanho de partícula é reduzido drasticamente a tamanhos próximos ao molecular (KAPSI e AYRES, 2001).

SEKIGUCHI e OBI desenvolveram, em 1961, duas técnicas para obtenção das dispersões sólidas que foram qualificadas como misturas moleculares, compostas por fármaco e carreadores solúveis em água, nas quais a liberação do fármaco depende da natureza desses carreadores. No primeiro método, método de fusão, o fármaco e o carreador são fundidos e em seguida resfriados; o segundo método, método de evaporação do solvente, fármaco e carreadores são dissolvidos em um solvente ou em mistura de

solventes (etanol, metanol, clorofórmio, diclorometano, entre outros) que são posteriormente evaporados (VASCONCELOS, SARMENTO e COSTA, 2007).

Entre os métodos de fusão estão: a fusão do polímero e fármaco, a fusão do polímero com posterior adição de fármaco e métodos otimizados como extrusão, Meltrextm (BREITENBACH e LEWIS, 2003), uso de rotagranulador de alta eficiência (*high shear mixer*) e aquecimento da mistura com misturador em alta velocidade (*hot spin mixing*) (DITTIGEN *et al.*, 1995).

Na técnica de extrusão a mistura fármaco/carreador fica sujeita a altas temperaturas em média um minuto, o que permite o uso de alguns fármacos termolábeis. Do mesmo modo, a utilização de misturadores em alta velocidade acaba diminuindo o tempo de residência do fármaco em temperaturas elevadas (BREITENBACH e LEWIS, 2003).

No método de evaporação do solvente, a evaporação ocorre empregando-se secagem a vácuo, aquecimento da solução em placa aquecedora, uso de estufa, liofilização, rotaevaporador, *spray-drying*, *freeze-drying* e emprego da técnica de fluidos supercríticos (CHAUHAN, SHIMPI, PARADKAR, 2005; MARIN, MARGARIT e SALCEDO, 2002; VASCONCELOS, SARMENTO e COSTA, 2007).

3.1.3 Estabilidade das dispersões sólidas

No preparo das dispersões sólidas encontram-se algumas dificuldades. No método de fusão devem-se observar a temperatura e o tempo total de aquecimento para que não ocorra a degradação do fármaco e do carreador. No caso da técnica de evaporação do solvente a dificuldade é encontrar um

solvente que solubilize o fármaco (lipossolúvel) e o carreador (hidrossolúvel). Por vezes o volume de solvente necessário é grande, o que causa problemas na sua remoção. Uma das principais vantagens desse método é que não ocorre degradação de fármaco ou polímeros, pois não se usa aquecimento (LEUNER E DRESSMAN, 2000; MONEGHINI, 2001; SERAJUDDIN, 1999).

Em seu primeiro trabalho SEKIGUCHI e OBI, de 1961, já observaram que as condições de preparação das dispersões sólidas alteravam as características físico-químicas do produto formado. A razão de aquecimento, o tempo no qual a mistura se mantém em altas temperaturas, a razão de resfriamento (rápido ou lento), o grau de saturação do fármaco no polímero e a pulverização são as condições que de fato alteram as propriedades físico-químicas das dispersões sólidas.

As condições de armazenamento também podem modificar as características de dissolução do fármaco contido na formulação (PAPAGEORGIOU *et al.*, 2006). Em 2005, URBANETZ e LIPPOLD, demonstraram em seus experimentos que dispersões sólidas armazenadas durante um mês em ambiente com alta umidade relativa e temperatura de 25º C apresentavam aumento significativo na recristalização do fármaco e consequente diminuição na eficiência de dissolução das dispersões sólidas. No entanto, durante vários anos, após a introdução da técnica não ficou evidenciada preocupação com a estabilidade das formulações. Na década de 80 foi divulgado um dos primeiros trabalhos com esse enfoque (SUMNU, 1986); nos anos 90 (SUZUKI e SUNADA, 1997; SUZUKI e SUNADA, 1998) e mais recentemente surgiram trabalhos com o PEG 2000 como carreador e o PVPK17 empregado como inibidor de recristalização do fármaco (URBANETZ

e LIPPOLD, 2005; URBANETZ, 2006; SMIKALLA e URBANETZ, 2007). Porém, fica claro que são necessários mais estudos para se conhecer melhor quais os polímeros e proporções que funcionam adequadamente inibindo recristalização de fármacos nas dispersões sólidas.

A difícil estabilidade das dispersões sólidas, causada no armazenamento, devido a fatores como temperatura e umidade, além do *stress* mecânico que pode ser decorrente do processo de produção, é a principal responsável pelo número restrito de especialidades farmacêuticas que contêm dispersões sólidas e estão disponíveis no mercado. Outros desafios encontrados são a pulverização e a tamisação, pois o material é de difícil manuseio. Devido a essa característica, geralmente, o fluxo das dispersões sólidas é pobre e de baixa compressibilidade. Os carreadores, por vezes, atuam como potentes aglutinantes dificultando a desintegração e retardando a dissolução. Para produzi-las em larga escala seria necessário um alto investimento e, mesmo assim, ainda encontrar-se-ia dificuldades na validação dos métodos pelos motivos citados anteriormente (SERAJUDDIN, 1999).

Em 1999, SERAJUDDIN, afirmou que apenas duas especialidades farmacêuticas contendo dispersões sólidas foram comercializadas nas primeiras três décadas após o primeiro trabalho de SEKIGUCHI E OBI, em 1961. Em outra revisão, escrita em 2006, KARANTH, SHENOY e MURTHY endossaram a informação de SERAJUDDIN.

Já em 2002, BRETEINBACH, coloca em seu trabalho que foram fabricadas dispersões sólidas de Griseofulvina-PEG (GRIS-PEG[®]), Nabilona-PVP (CESAMET[®]) e troglitazona (REZULIN[®]) que foi retirado do mercado por problemas de toxicidade. Além desses produtos, alguns implantes contendo

agonistas de LHRH (hormônio luteinizante) para uso parenteral foram formulados com a técnica de dispersões sólidas, como exemplo, goserelina (análogo da gonadotrofina) (ZOLADEX[®]) e buserelina (DEPOT-PROFACT[®]). A técnica de extrusão também é utilizada para produzir sistemas de reservatório para liberação modificada com etileno vinil acetato, como exemplo, IMPLANON[®] e NUVARING[®] (BREITENBACH, 2002).

3.1.4 Caracterização das dispersões sólidas

Nas dispersões sólidas o fármaco pode apresentar-se no estado cristalino e/ou amorfo.

Na Tabela 1 são apresentados os métodos comumente usados para se caracterizar dispersões sólidas.

Tabela 1 - Métodos usados na caracterização das dispersões sólidas (Adaptada de LEUNER e DRESSMAN, 2000).

Métodos
Análise térmica: calorimetria exploratória diferencial (DSC), hot stage microscopy (HSM)
Difração de raios-X
Espectroscopia: infravermelho (IV), transformada de Fourier (FT-IV), Raman
Microscopia: microscopia eletrônica de varredura (MEV)
Estudos de solubilidade
Estudos de dissolução

3.1.4.1 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A técnica de DSC avalia o fluxo de calor (variação de entalpia) resultantes de uma alteração química ou física da substância em função da

temperatura (T) ou tempo (t). Nesta técnica, fenômenos como fusão, ebulição, dessolvatação, transição vítrea, cristalização, degradação e transição polimórfica podem ser detectados.

O DSC é bastante utilizado para caracterizar dispersões sólidas, pois com essa técnica é possível avaliar se o fármaco encontra-se no estado cristalino ou amorfo. Geralmente as curvas DSC das dispersões sólidas são comparadas à curva do fármaco, do carreador e da mistura física. Na interpretação dos resultados deve-se considerar que as propriedades térmicas de uma mistura binária são a soma de seus componentes individuais. Assim, as curvas obtidas pela mistura de componentes e as curvas dos compostos isolados são comparadas. (VARSHOSAZ *et al.*, 2008; TRAN, TRAN e LEE, 2009).

Quando uma dispersão sólida possui quantidade significativa de fármaco no estado cristalino, é possível observar o pico de fusão do fármaco na curva DSC. No entanto, quando não é observada sua fusão, o fármaco provavelmente encontra-se em maior proporção no estado amorfo (CIDES *et al.*, 2006).

3.1.4.2 Difração de raios-X

A difratometria de raios-X é uma das principais técnicas de caracterização microestrutural de materiais cristalinos e utiliza a natureza da partícula e as ondas dos raios-X para obter informações acerca da estrutura dos materiais. Suas principais aplicações estão nas áreas: engenharia metalúrgica, química, geologia, entre outras (KAHN, 2009).

Na área farmacêutica essa técnica é utilizada para se conhecer a estrutura cristalina dos fármacos e excipientes e assim caracterizar as dispersões sólidas. O princípio de funcionamento é o de reflexão dos raios-X, que formam difratogramas característicos indicando o grau de cristalinidade do fármaco. É necessário que se conheça a estrutura cristalina do fármaco e do carreador para que se diferenciem as duas estruturas. Contudo, cristalinidades menores que 5-10% dificilmente são detectadas (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

A técnica de difração de raios-X é bastante utilizada para se caracterizar dispersões sólidas. Em 2009, SHIBATA *et al.* demonstraram em seu trabalho diferentes graus de cristalinidade em dispersões sólidas contendo indometacina.

3.1.4.3 Espectroscopia

Na espectroscopia por infravermelho e Raman é possível detectar mudanças nas ligações existentes entre grupos funcionais, o que pode indicar mudanças estruturais e ausência de estrutura cristalina no composto. Essas conclusões podem ser alcançadas interpretando diferenças nas ligações entre grupos funcionais e analisando também alguns picos do espectro que são sensíveis às variações de cristalinidade (TAYLOR e ZOGRIFI, 1997), assim como diferentes forças nas ligações de hidrogênio (TANG, PIKAL e TAYLOR, 2002).

Na espectroscopia por infravermelho as moléculas absorvem a radiação e sofrem rotações ou vibrações, ocasionando mudança no dipólo. Já na

Raman, as moléculas recebem a radiação, ficam temporariamente polarizadas (dipólo induzido), seguido de reemissão dessa radiação (HENDRA, JONES, WARNES, 1991).

Em 2007, ZHENG *et al.* utilizaram espectroscopia no infravermelho para caracterizar dispersões sólidas contendo nimodipino e observaram indícios de formação de ligações de hidrogênio em algumas dessas formulações.

3.1.4.4 Microscopia eletrônica de varredura

Nessa técnica a superfície da amostra é varrida com um padrão de rastreamento com um feixe de elétrons energéticos, onde vários sinais são produzidos, como exemplo, elétrons espalhados. Os sinais são recebidos acima da superfície da amostra e armazenados no computador, que são convertidos em imagem (SKOOG, HOLLER, NIEMAN, 2002).

A microscopia eletrônica de varredura é uma das técnicas utilizadas para caracterizar dispersões sólidas (FINI, CAVALLARI e OSPITALI, 2008). Com ela é possível analisar a morfologia das partículas e avaliar mudanças em seu tamanho, característica essa que determina a área de superfície influenciando sua solubilidade (WON *et al.*, 2005).

3.1.4.5 Solubilidade

Ensaio de solubilidade podem ser empregados para caracterização das dispersões sólidas. O grande aumento na solubilidade do fármaco é indicativo da formação de uma dispersão sólida. A técnica de solubilidade em fases é

comumente utilizada para se conhecer a solubilidade do fármaco em determinado carreador em diferentes concentrações e também saber se a solubilidade cresce linearmente com aumento da concentração de carreador. Outra técnica utilizada pelos pesquisadores é de se realizar o teste de solubilidade com as próprias formulações, onde se adiciona quantidade equivalente a um excesso de fármaco em água destilada ou outro solvente e mantém-se agitação por longos períodos com temperatura controlada. Adicionalmente, observa-se em alguns trabalhos a determinação de solubilidade visual, que é feita com adição de fármaco em carreador previamente fundido (AHMAD, FATTAH, BHARGAVA, 2002; URBANETZ e LIPPOLD, 2005).

Alguns pesquisadores utilizaram somente o ensaio de solubilidade em fases (AHMAD, FATTAH, BHARGAVA, 2002; AHUJA, KATARE, SINGH, 2007), enquanto outros realizaram o teste com as formulações (BABU, PRASAD, MURTHY, 2002; MARIN, MARGARIT, SALCEDO, 2002). No entanto, alguns trabalhos foram conduzidos com solubilidade em fases e com as formulações (NEWA *et al.*, 2007; NEWA *et al.*, 2008).

3.1.4.6 Dissolução

Os resultados dos ensaios de dissolução oferecem evidências da formação ou não das dispersões sólidas. Normalmente o perfil de dissolução é comparado do fármaco, como referência, aos perfis das misturas físicas e aos das dispersões sólidas. Com essas comparações o pesquisador tem condições de avaliar a influência do carreador, das suas diferentes concentrações nas

formulações e se houve melhora nas características de dissolução com as dispersões sólidas (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

Os ensaios de dissolução com dispersões sólidas são conduzidos preparando-se comprimidos com as formulações (FUJII *et al.*, 2005), encapsulando-se o material (CHEN *et al.*, 2004; SIX *et al.*, 2005), ou ainda, utilizando-se o pó diretamente na superfície do meio de dissolução (RUAN *et al.*, 2005; WEUTS, *et al.*, 2005).

3.1.4.7 Biodisponibilidade oral em testes *in vivo*

Os ensaios *in vivo* permitem a análise de resultados mais próximos a realidade, além da possibilidade de se estabelecer correlações *in vivo in vitro* (CRAIG, 2002).

Dispersões sólidas tem sido largamente estudadas usando parâmetros farmacocinéticos (ASC, T_{máx} e C_{máx}.) obtidos a partir de ensaios com cobaias ou seres humanos. Em algumas pesquisas as formulações foram administradas em ratos e avaliados os parâmetros farmacocinéticos. De modo geral as dispersões sólidas mostraram biodisponibilidade oral aumentada em relação ao fármaco puro e as misturas físicas (FRANCO *et al.*, 2001; NEWA *et al.*, 2007; NEWA *et al.*, 2008; WONG, KELLAWAY e MURDAN, 2006).

ZERROUK *et al.* (2001) avaliaram dispersões sólidas de carbamazepina e PEG 6000 em coelhos. TANAKA *et al.* (2006), desenvolveram nova formulação de liberação modificada para o nivaldipino empregando-se um tipo de cera e a correspondente dispersão sólida. A nova formulação conseguiu sustentar prolongadamente os níveis plasmáticos de nivaldipino, sem

diminuição de biodisponibilidade. ZHENG *et al.* (2007) compararam a biodisponibilidade de dispersões sólidas de nimodipino e HPMC, Eudragit[®] EPO, ou PVP/VA com o produto de referência Nimotop[®]. A dispersão sólida composta por nimodipino e Eudragit[®] EPO mostrou ser bioequivalente ao produto referência enquanto que as outras dispersões sólidas demonstraram resultados menos significantes.

KAPSI e AYRES (2001) e SIX *et al.* (2005), fizeram estudo de bioequivalência entre o produto de referência Sporanox[®] e as dispersões sólidas de itraconazol preparadas. Formulações compostas por HPMC mostraram bioequivalência em relação ao produto referência, enquanto que a formulação com PEG 20000 obteve maior biodisponibilidade.

YUKSEL *et al.* (2003), compararam a biodisponibilidade oral de cápsulas formuladas com dispersões sólidas de piroxicam, Gelucire[®] 44/14 e Labrasol[®] com cápsulas contendo fármaco puro e com comprimido comercial composto por complexo de piroxicam e β -ciclodextrina. O fármaco puro mostrou resultados de ASC significativamente menores em relação às duas formulações, enquanto as mesmas não diferiram significativamente.

3.1.5 Carreadores solúveis usados em dispersões sólidas

O emprego de carreadores altamente hidrossolúveis para dissolver ou dispersar fármacos aumenta a biodisponibilidade pela redução do tamanho de partícula ao mínimo, o que eleva a velocidade de dissolução em várias ordens de grandeza (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

Um bom carreador deve ter a capacidade de uniformizar o fármaco na formulação e também apresentar baixo ponto de fusão para que se possa utilizar o método de fusão (YAO *et al.*, 2005).

Em recente revisão de 2007, VASCONCELOS, SARMENTO e COSTA, classificaram as dispersões sólidas com base nos diferentes tipos de carreadores (Figura 1).

Figura 1. Classificação das dispersões sólidas quanto aos carreadores utilizados (Adaptado de VASCONCELOS, SARMENTO e COSTA, 2007).

Na década de 60, quando surgiram as primeiras dispersões sólidas, os pesquisadores utilizaram açúcares e uréia como carreadores, que são

classificados como cristalinos. Porém, por não apresentarem perfil de dissolução desejável, no final da década de 60, novas alternativas foram estudadas e descobriu-se que alguns polímeros conferiam às formulações melhores perfis de dissolução (VASCONCELOS, SARMENTO e COSTA, 2007).

Os PVPs (polivinilpirrolidonas), PEGs (polietilenoglicóis), polimetacrilatos e os derivados celulósicos como HPMC (hidroxipropilcelulose), etilcelulose e hidroxipropilcelulose são os principais polímeros usados nas dispersões sólidas classificadas como de 2ª geração. Mais recentemente, foram introduzidos carreadores com propriedades tensoativas e mistura com outros polímeros, com a intenção de se melhorar a dissolução e prevenir a recristalização do fármaco. Este tipo de dispersão foi classificada como de 3ª geração e o poloxamer 407 (Lutrol®), inulina (polissacarídeo), Inutec® SP1 (derivado da inulina), Compritol® 888 ATO (beenato de glicerila) e Gelucire® 44/14 (gliceril éster de ácido graxo) foram utilizados como carreadores (VASCONCELOS, SARMENTO e COSTA, 2007).

Já no caso dos PEGs, continuam até o presente sendo muito utilizados (DOSCOLIS *et al.*, 2007; SMIKALLA e URBANETZ, 2007), pois apresentam baixo ponto de fusão, baixa toxicidade, são compatíveis com muitos fármacos e bastante hidrossolúveis e ainda, são solúveis em vários solventes orgânicos. É sabido que a diferença entre os pesos moleculares dos PEGs mudam características como solubilidade, higroscopicidade e ponto de fusão. A solubilidade dos PEGs, por exemplo, diminui à medida que se aumento o peso molecular. Entre os PEGs a faixa de peso molecular mais utilizada para o preparação de dispersões sólidas é a de 4000-6000, pois a solubilidade em

água e ponto de fusão são adequados e ainda, não se observa problemas com higroscopicidade. PEGs com pesos moleculares menores geralmente não são utilizados, porque resultam em produtos de consistência amolecida (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

Os PEGs possuem duas hélices paralelas que aprisionam o fármaco em seu espaço intersticial, quando o material fundido (PEG-fármaco) é resfriado rapidamente. Dessa maneira os PEGs diminuem a mobilidade do fármaco e sua cristalização é retardada, (CHIOU e RIEGELMAN, 1969; FINI *et al.*, 2005; MARIN, MARGARIT e SALCEDO, 2002).

O poloxamer 407 (P407) é um copolímero de bloco de polioxietileno-polioxipropileno com ação tensoativa e, nos últimos anos, foi estudado como formador de géis de liberação controlada (RICCI *et al.*, 2005) e em preparações de nano e micropartículas (WONG *et al.*, 2006; FECZKÓ, TÓTH e GYENIS, 2008). Poucos trabalhos foram conduzidos empregando o referido polímero em dispersões sólidas (AHUJA, KATARE, SINGH, 2007; MAJERIK *et al.*, 2007). Pode-se considerar o P407 um excelente carreador, pois apresenta baixo ponto de fusão (menor que 60° C), baixa toxicidade, compatibilidade com outras substâncias e alta capacidade solubilizante (ZHANG *et al.*, 2002).

As dispersões sólidas podem ser obtidas empregando-se a técnica de fusão simples da mistura física entre fármaco e carreador (FINI *et al.*, 2005), ou seguida de extrusão (*melt-extrusion*) (VERHEYEN *et al.*, 2002; URBANETZ e LIPPOLD, 2005). É também utilizado o método de evaporação do solvente, onde fármaco e carreador são dissolvidos em solvente orgânico com sua posterior evaporação (MARIN, MARGARIT e SALCEDO, 2002).

3.2 Nimodipino

A Bayer desenvolveu o nimodipino e em 1984 foi liberado, na Alemanha, para a prevenção e tratamento do déficit neurológico causado por vaso espasmo após hemorragia subaracnóidea (PAPAGEORGIOU *et al.*, 2006).

O fármaco é disponibilizado como mistura racêmica, apresentando a aparência de um pó cristalino amarelo, praticamente insolúvel em água, solúvel em acetato de etila e ligeiramente solúvel em etanol. Seu ponto de fusão é 125° C. Apresenta sensibilidade à luz que transforma o fármaco em um derivado, a nitrofenilpiridina (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2009; MERCK, 2006).

O nimodipino classifica-se entre os fármacos classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (PAPAGEORGIOU *et al.*, 2006).

A estrutura química, fórmula e peso molecular do nimodipino estão apresentados na Figura 2.

Nimodipino

Fórmula molecular $C_{21}H_{26}N_2O_7 = 418,5$ (MARTINDALE, 2007).

Figura 2. Estrutura química do nimodipino

O nimodipino apresenta duas formas polimórficas, modificação I e II. A modificação I é uma mistura racêmica, ou seja, cada cristal possui os dois isômeros *d* e *l* em mesma proporção. Já a modificação II se apresenta como conglomerado, onde cada cristal possui somente um único isômero *d* ou *l* (DOSCOLIS *et al.*, 2007). Na Tabela 2 podem-se observar as diferentes características físicas entre os dois polimorfos.

Tabela 2 - Diferentes características físicas entre os dois polimorfos do nimodipino (Adaptada de GRUNENBERG, KEIL, HENCK, 1995).

Características físicas	Modificação 1	Modificação 2
Cor	Amarelo	quase branco
Ponto de fusão	124° C	116° C
Estabilidade em condições ambientais normais	metaestável	estável
Solubilidade em água a 37° C (mg.100 mL ⁻¹)	0,086	0,044

É importante observar que a modificação 2 é a forma menos solúvel em água, e que em temperatura ambiente e na presença de traços de isopropanol e etanol o nimodipino apresenta tendência a se cristalizar na modificação 2. Considerando esse comportamento, é de vital importância que se previna a mudança do estado amorfo para o cristalino e da modificação 1 para a modificação 2, para que características ideais de dissolução se mantenham por longos períodos (DOSCOLIS *et al.*, 2007).

No Brasil o nimodipino encontra-se disponível nas formas farmacêuticas solução oral, injetável e comprimidos, sendo Nimotop[®] (Bayer), o medicamento referência (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009). A Tabela 3 apresenta as especialidades farmacêuticas contendo nimodipino disponíveis no mercado brasileiro.

Tabela 3 - Especialidades farmacêuticas contendo nimodipino disponíveis no mercado brasileiro (DEF, 2007).

Especialidades farmacêuticas	Formas farmacêuticas e apresentações
Eugerial [®] (Bago)	comprimidos 30 mg/30 cp
Nimobal [®] (Baldacci)	comprimidos 30 mg/30 cp
Nimodipino (Sandoz)	comprimidos 30 mg/30 cp
Nimopax [®] (Cifarma)	comprimidos 30 mg/30 cp
Nimotop [®] (Bayer)	comprimidos 30 mg/30 cp
Nimotop [®] (Bayer)	solução para injeção 10 mg/50 mL
Nimovas [®] (Diffucap-Chemobras)	comprimidos 30 mg/30 cp
Noodipina [®] (Apsen)	comprimidos 30 mg/36 cp
Noodipina [®] (Apsen)	solução para injeção 10 mg/50 mL
Oxigen [®] (Biossintética)	comprimidos 30 mg/30 cp
Oxigen [®] (Biossintética)	Solução oral 40 mg.mL ⁻¹
Oxigen [®] (Biossintética)	solução para injeção 10 mg/50 mL

3.2.1 Farmacocinética e farmacodinâmica

O nimodipino é rapidamente absorvido após administração oral, porém sofre extensa metabolização pré-sistêmica o que acarreta em biodisponibilidade de apenas 13% em pacientes com função hepática normal. O pico plasmático é geralmente alcançado por volta de uma hora, com meia-vida de 9 horas, e declínio da concentração inicial no plasma de uma a duas horas (MARTINDALE, 2007; PHYSICIANS'S DESK REFERENCE, 2007).

Liga-se, quase em sua totalidade, às proteínas plasmáticas e sofre metabolismo no fígado, sendo excretado nas fezes, via bile, e na urina como metabólitos (KOROLKOVAS, 2008).

Como o nimodipino é lipossolúvel e atravessa a barreira hematoencefálica, possui grande afinidade pelos vasos cerebrais. É indicado para prevenir e tratar déficits neurológicos causados por isquemia após hemorragia subaracnóidea (MARTINDALE, 2007). Também é utilizado para tratar distúrbios cognitivos que são frequentes em idosos (KOROLKOVAS, 2008).

É sabido que concentrações aumentadas de cálcio provocam a contração das células do músculo liso vascular. O nimodipino age bloqueando a entrada de Ca^{2+} nas referidas células, assim promovendo relaxamento da musculatura vascular. O fármaco demonstra maior seletividade pelos vasos cerebrais, pois é lipofílico e atravessa a barreira hematoencefálica (RANG, DALE, RITTER, 2004). O nimodipino liga-se à subunidade α dos canais de Ca^{2+} do tipo L, que por sua vez ativa o sistema comporta, impedindo o influxo de Ca^{2+} nas células (BRUNTON *et al.*, 2006).

3.2.2 Reações adversas, interações medicamentosas e posologia

Entre as reações adversas causadas pelo nimodipino, podemos citar a hipotensão, a cefaléia, o rubor, a dor de cabeça e o edema periférico, característicos da vasodilatação causada pelo fármaco. Também podem surgir reações no trato gastrointestinal como dispepsia, irritação, dor abdominal e diarreia. Secura da boca, erupção cutânea e fraqueza, às vezes, são

observadas. Quando administrado em doses maiores para o tratamento da hemorragia subaracnóidea, o nimodipino por vezes causa câibras musculares (BRUNTON *et al.*, 2006; KOROLKOVAS, 2008).

O nimodipino apresenta interação com vários tipos de fármacos. Deve-se evitar a administração concomitante com o ácido valpróico, pois este pode aumentar sua concentração plasmática. Sabe-se também que o nimodipino pode potencializar o efeito anti-hipertensivo de outros fármacos. Outra interação comum ocorre com o uso de medicamentos que utilizam a mesma via de metabolização do nimodipino, o citocromo P450 isoenzima CYP3A4. Alguns deles são a cimetidina, quinidina, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, inibidores de protease do HIV, entre outros (MARTINDALE, 2007; PHYSICIANS'S DESK REFERENCE, 2007).

A dose terapêutica do nimodipino varia conforme a patologia e estado clínico do paciente. No episódio de hemorragia subaracnóidea, o nimodipino deve ser administrado em doses de 60 mg a cada 4 horas, no período entre o quarto dia após o rompimento do aneurisma e o 21º dia. Para tratar distúrbios cognitivos normalmente utilizam-se 30 mg a cada 8 horas (MARTINDALE, 2007; KOROLKOVAS, 2008).

3.3 Hemorragia subaracnóidea

A hemorragia localizada no espaço subaracnóideo (localizado entre o cérebro e os tecidos que o recobrem) é causada principalmente pela ruptura de aneurisma cerebral ou por algum trauma craniano. Esse tipo de aneurisma é

chamado de aneurisma sacular e se desenvolve em 1% da população normal (PORTH, 2005).

Apesar dos cientistas tradicionalmente acreditarem que tais aneurismas surgem devido a defeitos congênitos, a incidência em crianças é rara. A grande maioria dos casos ocorre em pacientes por volta dos 50 anos e existem alguns fatores que aumentam o risco, como exemplo: doença do rim policístico, displasia fibromuscular, entupimento da aorta e má formação arterial cerebral. O tabagismo, a hipertensão e até o próprio dano mecânico que o sangue causa nas paredes dos vasos também contribui significativamente (CROWLEY *et al.*, 2008; KUMAR, COTRAN, ROBBINS, 2003).

Geralmente os aneurismas menores são assintomáticos, porém os maiores causam dores de cabeça crônicas e déficits neurológicos. Após sua ruptura ocorre dor de cabeça severa e, dependendo da extensão da hemorragia, colapso e inconsciência. Várias são as complicações da hemorragia subaracnóidea, no entanto, as mais perigosas são o vaso espasmo induzido pela isquemia cerebral e novos sangramentos (PORTH, 2005).

O vaso espasmo costuma acometer o paciente entre o terceiro e o décimo dia, com pico no sétimo, após a ruptura inicial do aneurisma e como consequência diminui a oferta de sangue ao cérebro causando gradual deterioração do *status* neurológico. Já para novos sangramentos, os danos neurológicos são mais rápidos e a maior incidência está logo após o primeiro dia. O índice de mortalidade é de aproximadamente 50% e apenas um terço dos pacientes recebe alta sem graves sequelas (PORTH, 2005).

4. Materiais e métodos

4. Materiais e métodos

4.1 Materiais

4.1.1 Substância química de referência

- Nimodipino, teor de pureza de 99,86%, foi empregado como padrão nas determinações analíticas.

4.1.2 Matérias-primas, reagentes e soluções

- Nimodipino, lote nº 0701625, grau farmacêutico de pureza, foi adquirido de Henrifarma Ltda
- Poloxamer 407, grau farmacêutico de pureza (Lutrol® F 127 Basf, lote W033254)
- Polietilenoglicol 6000 (PEG 6000), grau farmacêutico de pureza (Grupo Ultra, lote nº 17/88)
- Lauril sulfato de sódio, grau farmacêutico de pureza (Natural Pharma, lote HN4F8340062006)
- Ácido acético glacial 99,7%, p.a. (J. T. Baker)
- Álcool etílico absoluto, p.a. (Merck)
- Álcool metílico, p.a. (Carlo Erba)
- Acetato de etila, p.a. (Carlo Erba)
- Acetato de sódio, p.a. (Synth)
- Solução de HCl 0,1M (USP, 2007)

- Solução de NaOH 0,1 M (USP, 2007)
- Tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2009)

4.1.3 Equipamentos

- Balança analítica Sartorius BL210S
- Balança semi-analítica Marte AS 2000C
- Espectrômetro de absorção na região do infravermelho (FT-IV), Matson, modelo Genesis
- Aparelho de DSC (célula DSC2920) TA Instruments
- Equipamento de difração de raios-X, Shimadzu[®], modelo XD-6000
- Ultrassom (Unique Ultrasonic Clear)
- Membrana filtrante de 0,45 µm, Milipore
- Filtro de amostragem para dissolução Hanson[®], 70 µm de diâmetro médio
- Incubadora orbital, Tecnal, modelo TE-420
- Espectrofotômetro UV-visível (Beckman Coulter DU 640)
- Cubeta de quartzo 10 mm Hellma
- Dissolutor Logan Instruments Corp D-800
- Moinho de faca, IKA-WERKE, modelo IKA 11 BASIC
- Termômetro infravermelho, Minipa, modelo MT-350
- Placa agitadora com aquecimento, Corning, modelo PC320
- pHmetro, Hanna, modelo 8417
- Tamis nº 30 (ABNT) Granutest

- Presa hidráulica, Carver, modelo C.

4.2 Métodos

4.2.1 Validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

As soluções foram preparadas com água destilada para validar a determinação do teor e do teste de solubilidade. Para o teste de dissolução o método foi validado com a solução tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio. Todas as soluções foram submetidas a varredura com espectrofotômetro UV-visível entre 190 e 400 nm, com velocidade de 1200 nm.min⁻¹. Os parâmetros avaliados foram: seletividade e especificidade, linearidade, precisão e exatidão, limites de detecção e quantificação. A metodologia empregada foi validada segundo o preconizado pela Resolução - RE Nº 899, de 2003, da ANVISA (ANVISA, 2003).

4.2.1.1 Preparo das soluções do padrão e da matéria-prima de nimodipino

Pesaram-se, exatamente, cerca de 50,0 mg de nimodipino substância química de referência e transferiram-se para um balão volumétrico de 100,0 mL. Acrescentaram-se 50,0 mL de água destilada e 10,0 mL de etanol absoluto. O balão foi submetido à agitação por 15 minutos em banho de ultrassom e o volume foi completado com água destilada. A solução continha

500,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ de nimodipino. Posteriormente, foram transferidos volumetricamente 2,0 mL da última solução para balão volumétrico de 100,0 mL e completou-se o volume com água destilada, obtendo-se uma solução de concentração final 10,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Do mesmo modo foram preparadas as soluções com a matéria-prima de nimodipino.

4.2.1.2 Preparo das soluções dos placebos

Com a finalidade de validar a seletividade foram preparadas quatro soluções de placebo conforme as composições apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Composição das soluções dos placebos utilizadas na validação do método espectrofotométrico.

Componentes	Placebo 1	Placebo 2	Placebo 3	Placebo 4
PEG 6000	30 mg	30 mg	_____	_____
Poloxamer 407	_____	_____	30 mg	30 mg
Solvente q.s.p. 100 mL	Água destilada	Tampão acetato pH 4,5	Água destilada	Tampão acetato pH 4,5

O tampão acetato continha 0,3% de lauril sulfato de sódio

Foram pesados exatamente cerca de 30,0 mg de placebo e transferidos para um balão de 100,0 mL e o volume ajustado com tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio ou água destilada obtendo-se, solução com

concentração de $300,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$. O mesmo procedimento foi realizado com os quatro placebos.

4.2.1.3 Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

Foram analisadas no espectrofotômetro UV-visível as soluções de placebo 1, 2, 3 e 4 (item 4.2.1.2), soluções branco, a soluções amostra de nimodipino ($10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$) e a solução padrão de nimodipino ($10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$) (item 4.2.1.1).

As soluções branco utilizadas foram a de água destilada e de tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio. As soluções padrão de nimodipino foram obtidas por diluição de uma solução padrão mais concentrada ($500,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$). As soluções da amostra foram obtidas da mesma maneira, porém foi utilizada a amostra nimodipino (matéria-prima).

4.2.1.4 Linearidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

Foi construída uma curva analítica para cada validação. Para a validação do teor e do ensaio de solubilidade usaram-se as seguintes concentrações: 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 15,0, 20,0 e $30,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Já, para a validação do ensaio de dissolução utilizaram-se outras concentrações, a

saber: 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10,0, 15,0, 20,0, 30,0 e 40,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. Essas soluções foram preparadas a partir das diluições adequadas da solução padrão de nimodipino de 500,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

4.2.1.5 Precisão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

No presente trabalho foi avaliada a repetibilidade, com três réplicas de três concentrações diferentes de soluções do padrão de nimodipino em água e solução tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio. As concentrações utilizadas foram 6,0, 15,0 e 30,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. As nove soluções de cada meio foram analisadas no espectrofotômetro UV-visível e preparadas a partir da solução padrão com concentração de 500,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. A precisão equivale ao valor do desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%) da equação:

$$DPR = \frac{DP}{CMD} \times 100 \quad \text{Equação (1)}$$

Onde, *DP* é o desvio-padrão e *CMD* é a concentração média determinada.

4.2.1.6 Exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

Para a etapa de exatidão foram utilizadas as mesmas soluções da etapa de precisão. A exatidão foi calculada empregando a seguinte equação:

$$\text{Exatidão} = \frac{\text{concentração média experimental}}{\text{concentração teórica}} \times 100 \quad \text{Equação (2)}$$

4.2.1.7 Limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

Para calcular os limites de detecção e quantificação foram construídas três curvas analíticas. O limite de detecção foi calculado da seguinte maneira:

$$LD = \frac{DPa \times 3}{IC} \quad \text{Equação (3)}$$

Onde, LD é o limite de detecção, DPa é o desvio padrão do intercepto com o eixo y e IC é a inclinação da curva analítica.

No caso do limite de quantificação a equação é a seguinte:

$$LQ = \frac{DPa \times 10}{IC} \quad \text{Equação (4)}$$

Onde, LQ é o limite de quantificação.

4.2.1.8 Avaliação da influência do processo de filtração no método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

As soluções do padrão, amostra e do placebo (1) não filtradas e filtradas com o filtro de amostragem para dissolução Hanson[®] com poro de 70 µm foram analisadas por espectrofotometria UV obtendo-se os respectivos espectros. As soluções foram preparadas conforme os itens 4.2.1.1 e 4.2.1.2.

4.2.2 Preparação das misturas físicas (MF)

As misturas físicas de fármaco e carreador - PEG 6000 (MFPEG) ou Poloxamer 407 (MFP407) - foram preparadas misturando-se os dois componentes com espátula por 5 minutos. As formulações foram obtidas em diferentes proporções e nomeadas conforme Tabela 5.

Tabela 5 - Composição das misturas físicas (MF) em diferentes proporções nimodipino:carreador (PEG ou P407).

Formulação	Proporção nimodipino:carreador	Carreador
MFPEG-1	1:1	PEG
MFPEG-5	1:5	PEG
MFPEG-10	1:10	PEG
MFP407-1	1:1	P407
MFP407-5	1:5	P407
MFP407-10	1:10	P407

PEG: polietilenoglicol 6000

P407: poloxamer 407

As formulações foram armazenadas em dessecador à temperatura ambiente e protegidas da luz (VERHEYN *et al.*, 2002).

4.2.3 Preparação das dispersões sólidas pelo método de fusão (DS)

O fármaco e os carreadores foram fundidos em temperatura de 130° C em placa aquecedora, até a formação de mistura homogênea. A mistura foi imediatamente resfriada em banho de gelo, pulverizada em moinho de faca e tamisada através de malha nº 30. O pó foi armazenado em dessecador, ao abrigo de luz (PAPAGEORGIOU *et al.*, 2006).

As formulações preparadas encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6 - Composição das dispersões sólidas preparadas pelo método de fusão em diferentes proporções nimodipino:carreador (PEG ou P407).

Formulação	Proporção nimodipino:carreador	Carreador
DSPEG-1	1:1	PEG
DSPEG-5	1:5	PEG
DSPEG-10	1:10	PEG
DSP407-1	1:1	P407
DSP407-5	1:5	P407
DSP407-10	1:10	P407

PEG: polietilenoglicol 6000

P407: poloxamer 407

4.2.4 Preparação das dispersões sólidas pelo método de evaporação do solvente (SOLV)

Foram preparadas dispersões sólidas pelo método de evaporação do solvente. As formulações estão representadas na Tabela 7.

Tabela 7 - Composição das dispersões sólidas produzidas pelo método de evaporação do solvente (SOLV) na proporção (1:10) nimodipino:carreador (PEG ou P407).

Formulação	Proporção nimodipino:carreador	Carreador
SOLVPEG-10	1:10	PEG
SOLVP407-10	1:10	P407

PEG: polietilenoglicol 6000

P407: poloxamer 407

Para a formulação com P407 (SOLVP407-10) foram preparadas duas soluções (1) e (2), as quais foram posteriormente homogeneizadas. O excesso de solvente (acetato de etila com metanol ou etanol) foi evaporado em capela,

à temperatura ambiente, e os resíduos foram secos em estufa a 40° C por período de 72 horas. A massa obtida foi pulverizada em moinho de faca, tamisada e o pó foi armazenado em dessecador, ao abrigo de luz. A solução (1) continha 2,0 g de fármaco dissolvidos em 20,0 mL de acetato de etila e a solução (2) 20,0 g de P407 em 70,0 mL de etanol. A mesma técnica foi adotada para a formulação SOLVPEG-10, contudo, a solução (2) foi preparada com metanol (MARIN, MARGARIT e SALCEDO, 2002).

4.2.5 Rendimento de processo das dispersões sólidas

Após o preparo das dispersões sólidas, o pó foi pesado para se conhecer a massa recuperada. A porcentagem recuperada foi calculada de acordo com a equação:

$$RP = \frac{Mr}{Mi} * 100 \quad \text{Equação (5)}$$

Onde, *RP* é o rendimento de processo, *Mr* é a massa recuperada e *Mi* é a massa inicial.

4.2.6 Caracterização das dispersões sólidas em solução

4.2.6.1 Determinação do teor de fármaco

A concentração de nimodipino nas misturas físicas e dispersões sólidas foi determinada pesando-se o correspondente a 50,0 mg de fármaco, que foi transferido para um balão volumétrico de 250,0 mL. Adicionaram-se 80,0 mL de

etanol absoluto e o volume foi ajustado para 250,0 mL com água destilada. A solução foi submetida ao banho de ultrassom por 15 minutos, adequadamente diluída, obtendo-se solução de concentração final de $10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ que foi quantificada em espectrofotômetro UV-visível a 360 nm. Os ensaios foram feitos em triplicata e o método foi validado conforme o item 4.2.1.

4.2.6.2 Estudos de solubilidade em fases

Para os estudos de solubilidade em fases, foi utilizado o método de equilíbrio de HIGUCHI e CONNORS (1965). Um excesso de fármaco (aproximadamente 50,0 mg) foi adicionado às soluções contendo concentrações crescentes de PEG ou P407 (0,1, 0,3, 0,6 e 1% p/v). As dispersões foram agitadas por um período de 24 horas em incubadora orbital, a 37°C e submetidas à filtração em filtro de amostragem para dissolução de 70 μm de poro. A determinação da concentração do fármaco dissolvido foi feita nos filtrados pelo método espectrofotométrico previamente validado conforme o item 4.2.1. Curvas de solubilidade de fármaco *versus* concentração do carreador foram construídas.

4.2.6.3 Estudos de solubilidade das formulações

Um excesso de amostra, correspondentes a 50,0 mg de fármaco, foi disperso em 50,0 mL de água destilada e submetido à agitação por um período de 24 horas em incubadora orbital, a 37°C . As dispersões resultantes foram filtradas em filtro de amostragem para dissolução de 70 μm de poro. A

determinação da concentração do fármaco dissolvido foi feita nos filtrados pelo método espectrofotométrico validado conforme o item 4.2.1 (BABU, PRASAD, MURTHY, 2002; HIGUCHI e CONNORS, 1965). A comparação entre os valores de solubilidade foram feitos por meio do Teste-t de *Student*.

4.2.6.4 Perfil de dissolução

O ensaio de dissolução foi realizado empregando-se o dissolutor Logan Instruments Corp D-800. As condições utilizadas para a dissolução incluíram o uso de 900,0 mL de tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio como meio de dissolução, o aparato pá, a 75 rpm, temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ e tempo de amostragem de 35 minutos . Quantidades correspondentes a 30,0 mg de nimodipino de cada formulação foram pesadas e adicionadas diretamente sobre a superfície do meio de dissolução. Amostras de 10,0 mL foram coletadas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 min., após adição da formulação. A cada amostragem, o meio foi repostado com mesmo volume e temperatura. A quantificação das amostras foi realizada pelo método espectrofotométrico previamente validado conforme o item 4.2.1 (BRITISH PHARMACOPEIA, 2009).

O meio de dissolução empregado foi o tampão acetato, pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, preparado conforme descrito na Farmacopéia Britânica, 2009, a saber: 2,99 g de acetato de sódio foram dissolvidos em 500,0 mL de água destilada desgaseificada, foram adicionados de 1,66 mL de ácido acético glacial e o volume foi ajustado (1000,0 mL) com água destilada. Foram

adicionados 3,0 g de lauril sulfato de sódio e o pH foi ajustado para $4,5 \pm 0,05$ com solução de NaOH 0,1 M ou HCl 0,1 M.

Os perfis de dissolução das formulações foram obtidos construindo-se curvas de porcentagem dissolvida de fármaco *versus* tempo.

A eficiência de dissolução (ED) do fármaco puro e das formulações foi estabelecida calculando-se a área sob a curva de dissolução (método dos trapezóides), proposta inicialmente por KHAN e RHODES (1975). O valor de ED foi determinado pela razão entre a área sob a curva de dissolução entre 0 e 35 minutos ($ASC_{0-35 \text{ min}}$) e a área total do retângulo (ASC_{total}) definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abscissa (35 minutos), conforme a equação:

$$ED = \frac{ASC(0 - 35 \text{ min})}{AST_{total}} * 100\% \quad \text{Equação (6)}$$

Os valores de ED foram comparados por análise de variância (ANOVA) no Microsoft Excel[®], com nível de significância de 0,05.

4.2.7 Caracterização das dispersões sólidas no estado sólido

4.2.7.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

O ensaio foi realizado com discos preparados com 150,0 mg de brometo de potássio (KBr) e 1,5 mg de amostra. Os discos foram produzidos em prensa hidráulica e os espectros foram obtidos na região do infravermelho ($4000-400 \text{ cm}^{-1}$) (USP, 2007).

4.2.7.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As amostras foram submetidas à calorimetria exploratória diferencial (DSC), no intervalo de temperatura de 25 a 300° C. A análise foi feita em cápsula de alumínio hermeticamente fechada, massa de amostra entre 2,0 e 3,0 mg, razão de aquecimento de 10° C.min⁻¹ e atmosfera dinâmica de nitrogênio, com vazão de 50 mL.min⁻¹ (LEUNER e DRESSMAN, 2000; VIPPAGUNTA *et al.*, 2002).

4.2.7.3 Difração de raios-X

Os difratogramas de raios-X de pó foram obtidos em um difratômetro Shimadzu® mod. XD-6000, operando a 40 KV e 40 mA, com velocidade de varredura de 2° C.min⁻¹ (em 2 theta), usando silício (Si) policristalino como padrão.

5. Resultados e discussão

5.1 Validação do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

5.1.1 Especificidade e seletividade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

Os espectros ultravioleta obtidos após varredura no espectrofotômetro UV-visível da solução branco (água destilada) e da solução branco (tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio) demonstraram não haver absorção no intervalo de 190 a 400 nm, a partir de 190 nm para a água e de 225 nm para a solução tampão.

Resultados similares foram obtidos nos espectros UV-visíveis após varredura no mesmo intervalo de comprimento de onda das soluções placebo 1 e 2 (PEG em água e em tampão), respectivamente, e placebos 3 e 4 (P407 nos mesmos solventes).

Nas Figuras 3 e 4, estão apresentados os perfis espectrofotométricos do nimodipino em água destilada, a 360 nm. A Figura 3 se refere à solução com padrão de nimodipino e na Figura 4 está representada a solução com a amostra (matéria-prima). Observam-se picos a $\lambda = 238$ nm e outro a $\lambda = 360$ nm. Este último, embora de menor intensidade foi selecionado para as determinações analíticas por se encontrar em região onde é menos provável a presença de interferentes.

Figura 3. Espectro de varredura da solução padrão ($10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ em água destilada) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.

Onde: -wavelength = comprimento de onda -[Abs] = absorbância

Figura 4. Espectro de varredura da solução amostra ($10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ em água destilada) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino.

Onde: -wavelength = comprimento de onda -[Abs] = absorbância

A especificidade e a seletividade de um método consistem na capacidade de quantificar uma substância com precisão na presença de contaminantes, produtos de degradação e componentes da matriz (ANVISA, 2003).

O método proposto pode ser considerado específico e seletivo, uma vez que as soluções branco e placebo 1, 2, 3 e 4 não demonstraram ter absorvância que possa interferir a 360 nm. Esse comprimento de onda foi selecionado para as determinações analíticas e foi determinado na solução do padrão com $10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (Figura 3). Em geral, os picos de absorção são os comprimentos de onda que apresentam maior exatidão e precisão. Espectro similar foi obtido com a solução amostra de $10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (matéria-prima) (Figura 4).

5.1.2 Linearidade do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

As curvas analíticas foram construídas no intervalo de concentração de 2,04 a $30,66 \mu\text{g.mL}^{-1}$ empregando água como solvente e no intervalo de 2,03 a $40,77 \mu\text{g.mL}^{-1}$, quando tampão acetato pH 4,5 foi empregado, e estão representadas nas Figuras 5 e 6, respectivamente. O método foi linear no intervalo de 2,04 a $30,66 \mu\text{g.mL}^{-1}$ com equação da reta de $y = 0,0171x$ e coeficiente de correlação $r^2 = 0,9992$ para a metodologia empregando água e, no intervalo de 2,03 a $40,77 \mu\text{g.mL}^{-1}$ com equação da reta de $y = 0,0163x$ e coeficiente de correlação $r^2 = 0,9992$ para tampão acetato pH 4,5.

Figura 5. Curva analítica do método espectrofotométrico UV para determinação do teor e solubilidade do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino, a 360 nm, em água destilada.

Figura 6. Curva analítica do método espectrofotométrico UV para determinação da dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino, a 360 nm em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio.

5.1.3 Precisão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

Os resultados do desvio padrão relativo para as concentrações de 6,0, 15,0 e 30,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, que determinam a precisão dos métodos, podem ser visualizados nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8 - Desvio padrão e desvio padrão relativo na etapa de precisão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino, a 360 nm, em água destilada.

Concentração experimental ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	CMD (concentração média determinada) ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	DP (desvio padrão)	DPR (desvio padrão relativo) (%)
6,06 (1)	6,12	0,12	2,04
6,03 (2)			
6,26 (3)			
15,28 (1)	15,34	0,08	0,53
15,3 (2)			
15,43 (3)			
30,53 (1)	30,77	0,20	0,66
30,87 (2)			
30,9 (3)			

Tabela 9 - Desvio padrão e desvio padrão relativo na etapa de precisão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino, a 360 nm, em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio.

Concentração experimental ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	CMD (concentração média determinada) ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	DP (desvio padrão)	DPR (desvio padrão relativo) (%)
6,3 (1)			
6,06 (2)	6,17	0,12	1,96
6,15 (3)			
15,75 (1)			
15,16 (2)	15,43	0,29	1,92
15,39 (3)			
31,48 (1)			
32,2 (2)	32,02	0,47	1,48
32,38 (3)			

A precisão de um método pode ser demonstrada quando há proximidade entre os resultados obtidos em uma série de medidas de várias amostras, não sendo admitidos valores superiores a 5%. Existem três níveis de precisão: 1- repetibilidade: mesmo analista e instrumentação em um espaço curto de tempo. 2- precisão intermediária: analistas diferentes e/ou mesma instrumentação em dias diferentes. 3- reprodutibilidade: comparação entre os resultados de laboratórios diferentes (ANVISA, 2003).

Os valores calculados de desvio padrão relativo foram inferiores a 5%, portanto os métodos são considerados precisos.

5.1.4 Exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

Os resultados da etapa de exatidão para os dois métodos nas concentrações de 6,0, 15,0 e 30,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ estão expressos nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 10 - Valores de exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino, a 360 nm, em água destilada.

Concentrações teóricas ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Concentrações experimentais ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	CMD (concentração média experimental) ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Exatidão (%)
6,2 (1)	6,06	6,12	98,70
6,2 (2)	6,03		
6,2 (3)	6,26		
15,51 (1)	15,28	15,34	98,90
15,51 (2)	15,3		
15,51 (3)	15,43		
31,02 (1)	30,53	30,77	99,19
31,02 (2)	30,87		
31,02 (3)	30,9		

Tabela 11 - Valores de exatidão do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões e misturas físicas contendo nimodipino, a 360 nm, em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio.

Concentrações teóricas ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Concentrações experimentais ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	CMD (concentração média determinada) ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	Exatidão (%)
6,2 (1)	6,3		
6,2 (2)	6,06	6,17	99,51
6,2 (3)	6,15		
15,51 (1)	15,75		
15,51 (2)	15,16	15,43	99,48
15,51 (3)	15,39		
31,02 (1)	31,48		
31,02 (2)	32,2	32,02	103,22
31,02 (3)	32,38		

Para que um método seja considerado exato os resultados obtidos devem estar próximos ao valor real (ANVISA, 2003). Os valores obtidos para a exatidão de ambos os métodos são bem próximos a 100%, fato que comprova a exatidão dos métodos.

5.1.5 Limites de detecção (LD) e quantificação (LQ) do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

O valor encontrado para o limite de detecção foi de $0,87 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e para o limite de quantificação $2,92 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para o método de determinação de teor e solubilidade (em água destilada). Já para o método do ensaio de dissolução

(em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio) o limite de detecção foi de $1,02 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e o limite de quantificação $3,41 \mu\text{g.mL}^{-1}$. O limite de detecção pode ser considerado como a concentração mínima de fármaco que pode ser detectada em uma amostra, porém não quantificada. Já o limite de quantificação é definido como a menor quantidade de analito que pode ser quantificada com precisão e exatidão (ANVISA, 2003). Todos os valores encontrados são suficientemente baixos para quantificar o nimodipino com exatidão em todos os ensaios realizados no trabalho.

5.1.6 Avaliação da influência do processo de filtração no método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino

Nas Figuras 7 e 8 encontram-se os espectros referentes às soluções filtradas. Quando comparadas às soluções não filtradas (Figuras 3 e 4 do item 5.1.1) não exibiram qualquer variação em virtude da filtração.

Figura 7. Espectro de varredura da solução padrão ($10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ em água destilada), filtrada com filtro Hanson®, do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino. Onde: -wavelength = comprimento de onda -[Abs] = absorvância

Figura 8. Espectro de varredura da solução amostra ($10,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ em água destilada), filtrada com filtro Hanson®, do método espectrofotométrico UV para determinação do teor, solubilidade e dissolução do fármaco puro, das dispersões sólidas e misturas físicas contendo nimodipino. Onde: -wavelength = comprimento de onda -[Abs] = absorvância

Na Tabela 12 são visualizados os valores de absorvância referentes às soluções padrão e amostra (filtradas e não filtradas).

Tabela 12 - Absorvância das soluções de nimodipino padrão e amostra, não filtradas e filtradas com filtro Hanson[®], em 360 nm.

Método	Solução padrão	Solução amostra
Sem filtração	0,1665	0,1585
Com filtro Hanson [®]	0,1694	0,1611
Média	0,1680	0,1598
DP	0,002	0,0018
CV (%)	1,22	1,13

DP: desvio padrão e CV (%): coeficiente de variação

Os baixos valores de CV(%) referentes as absorvâncias das soluções filtradas e não filtradas indicam que o processo de filtração não influenciou na quantificação do nimodipino.

5.2 Rendimento de processo das dispersões sólidas

A Figura 9 mostra os valores de rendimento de processo das dispersões sólidas produzidas.

Figura 9. Rendimento de processo (%) das dispersões sólidas produzidas com PEG ou P407, pelo método de fusão (DS) e de evaporação do solvente (SOLV).

O processo de obtenção das dispersões sólidas pelo método de fusão é relativamente simples e rápido (1 hora). No entanto, para o método de evaporação do solvente utilizado nesse trabalho não se observou a mesma simplicidade, pois evaporar o excesso de solvente em capela e os resíduos em estufa demandou várias horas (24-72 horas).

O rendimento de processo parece depender das características do fármaco e do polímero. Alguns autores, NEWA *et al.*, 2007 e NEWA *et al.*, 2008, conseguiram melhores resultados de rendimento, acima de 97%. Porém, nesses trabalhos eles utilizaram polietilenoglicol de alto peso molecular (mais rígido que o PEG 6000), e o poloxamer 188 que não é tão viscoso como o poloxamer 407, características essas que podem facilitar a trituração do material.

Os diferentes métodos de preparação das dispersões sólidas (fusão e evaporação do solvente) não pareceram ter influência no rendimento das formulações preparadas com PEG (DSPEG-10 e SOLVPEG-10). Já para o P407, o método de obtenção parece ter influído no rendimento, levando a resultados distintos entre as dispersões sólidas (DSP407-10 e SOLVP407-10).

As dispersões sólidas obtidas com PEG tiveram melhor rendimento de processo quando comparadas às de P407, pois como o PEG 6000 tem maior dureza em temperatura ambiente as formulações não aderiram tão fortemente ao recipiente quanto as formulações com P407 e foram mais facilmente trituradas no moinho de faca. A elevada viscosidade do P407 dificultou a trituração, resultando em baixos valores de rendimento. Nas formulações compostas por PEG percebe-se que a sua proporção interfere diretamente nos resultados de rendimento (DSPEG-10 > DSPEG-5 > DSPEG-1). Quanto maior a proporção de PEG utilizada nas formulações, maior foi o rendimento. O mesmo não foi observado para as dispersões sólidas obtidas com P407.

5.3 Caracterização das dispersões sólidas em solução

5.3.1 Determinação do teor de fármaco

O teor de fármaco foi determinado para as misturas físicas (fármaco:carreador) e para as respectivas dispersões sólidas. Na Tabela 13 são apresentados os valores de teor de nimodipino obtidos para as misturas físicas e dispersões sólidas obtidas conforme metodologia descrita no item 4.2.1.

Tabela 13 - Valores de teor de fármaco (%) das misturas físicas e dispersões sólidas contendo nimodipino, determinados pelo método espectrofotométrico em água destilada a 360 nm. Os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP).

Misturas físicas	Teor (%) $\pm$ DP	Dispersões sólidas	Teor (%) $\pm$ DP
MFPEG-1	84,31 $\pm$ 0,28	DSPEG-1	92,65 $\pm$ 2,11
MFPEG-5	88,46 $\pm$ 4,49	DSPEG-5	94,93 $\pm$ 2,82
MFPEG-10	93,45 $\pm$ 1,41	DSPEG-10	102,02 $\pm$ 2,65
MFP407-1	96,56 $\pm$ 4,30	DSP407-1	100,67 $\pm$ 2,18
MFP407-5	94,27 $\pm$ 6,52	DSP407-5	99,77 $\pm$ 6,64
MFP407-10	88,79 $\pm$ 4,01	DSP407-10	95,50 $\pm$ 1,94
		SOLVPEG-10	90,61 $\pm$ 3,47
		SOLVP407-10	94,46 $\pm$ 4,41

A Farmacopéia Britânica, 2009, preconiza para comprimidos que o conteúdo de nimodipino deve estar na faixa de 95 a 105% do valor declarado. A maioria das misturas físicas (MF) apresentou teores de fármaco abaixo do preconizado pela Farmacopéia Britânica provavelmente porque o processo de mistura não foi eficiente. Já nas dispersões sólidas obtidas por fusão (DS), apenas DSPEG-1 e DSPEG-5 tiveram resultados abaixo de 95%, o que indica que o método de preparação foi adequado para manter os resultados de teor próximos ao esperado.

5.3.2 Estudos de solubilidade em fases

A Figura 10 mostra a solubilidade de nimodipino em soluções com concentrações crescentes de PEG ou P407.

Figura 10. Curvas de solubilidade do nimodipino em soluções com concentrações crescentes de carreadores (PEG ou P407), em água destilada, segundo método de HIGUCHI e CONNORS. Os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP). Condições: 150 rpm, 37° C, tempo de agitação de 24 horas e leitura em 360 nm.

O estudo de solubilidade em fases foi realizado para avaliar a influência da concentração dos carreadores na solubilidade do nimodipino. Na presença de P407 a solubilidade aquosa aumentou linearmente com o aumento na concentração do carreador ($R^2=0,9$). Nenhum aumento sobre a solubilidade do nimodipino foi observado para o PEG. O P407 teve efeito mais pronunciado que o PEG no aumento de solubilidade do nimodipino, com coeficientes angulares de 58,56 e 0,88, respectivamente. Isso significa um aumento de 66,5 vezes na solubilidade do nimodipino com o P407 em relação ao PEG.

Esse incremento na solubilidade do nimodipino pelo P407 pode ser explicado por ação combinada, melhora na molhabilidade do fármaco, solubilização e pelo seu efeito tensoativo. O P407 possui em sua molécula uma porção lipofílica (polioxipropileno) e outra hidrofílica (polioxietileno), que se transforma em estrutura micelar quando em contato com solução aquosa. Ou

seja, o fármaco é incorporado na porção hidrofóbica e é liberado em solução como representado na Figura 11 (BATRAKOVA e KABANOV, 2008).

Figura 11. Estrutura do copolímero de bloco de polioxietileno-polioxipropileno (P407) e o mecanismo proposto para solubilização de fármacos quando em contato com solução aquosa (Adaptado de BATRAKOVA e KABANOV, 2008).

No caso do PEG, o baixo efeito na melhoria da solubilidade pode ser explicado pelo fato do PEG somente atuar aumentando a molhabilidade do fármaco pela rápida hidratação que as partículas de polímero sofrem após contato com solução aquosa (NEWA *et al.*, 2008).

5.3.3 Estudos de solubilidade das formulações

O ensaio de solubilidade com as formulações é uma ferramenta que pode ser utilizada para explicar os resultados de dissolução, já que pela equação de Noyes-Whitney a solubilidade da substância é diretamente

proporcional à velocidade de dissolução (NOYES e WHITNEY, 1987). A solubilidade intrínseca do nimodipino obtida em água foi de $2,19 \mu\text{g.mL}^{-1}$. O resultado obtido é próximo ao publicado por BABU, PRASAD e MURTHY, em 2002, que foi de $2,78 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Todas as formulações preparadas (misturas físicas e dispersões sólidas) tiveram resultados significativamente maiores quando comparadas ao nimodipino puro, com exceção da formulação (MFPEG-1). Como previsto no ensaio de solubilidade em fases, as formulações apresentaram grande e crescente aumento de solubilidade com o aumento da proporção do P407 e, para o PEG aumento menor.

Os dados de solubilidade são apresentados na Tabela 14 e nas Figuras 12 a 16.

Tabela 14 - Valores de solubilidade para o fármaco puro, misturas físicas e dispersões sólidas em água destilada. Os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP): 150 rpm, 37°C , 24 horas e leitura em 360 nm.

Misturas físicas	Solubilidade ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) $\pm$ DP	Dispersões sólidas	Solubilidade ($\mu\text{g.mL}^{-1}$) $\pm$ DP
MFPEG-1	$2,47 \pm 0,08$	DSPEG-1	$3,96 \pm 0,13$
MFPEG-5	$2,78 \pm 0,18$	DSPEG-5	$5,93 \pm 0,69$
MFPEG-10	$3,21 \pm 0,32$	DSPEG-10	$13,2 \pm 2,1$
MFP407-1	$11,69 \pm 0,70$	DSP407-1	$22,06 \pm 1,38$
MFP407-5	$31,04 \pm 0,73$	DSP407-5	$30,53 \pm 2,14$
MFP407-10	$48,48 \pm 1,01$	DSP407-10	$42,37 \pm 0,42$
		SOLVPEG-10	$9,12 \pm 0,28$
		SOLVP407-10	$75,61 \pm 6,21$

Figura 12. Solubilidade das misturas físicas compostas por PEG em água destilada. O nimodipino é apresentado como referência e os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP): 150 rpm, 37° C, 24 horas e leitura em 360 nm.

Figura 13. Solubilidade das misturas físicas compostas por P407 em água destilada. O nimodipino é apresentado como referência e os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP): 150 rpm, 37° C, 24 horas e leitura em 360 nm.

Figura 14. Solubilidade das dispersões sólidas compostas por PEG em água destilada. O nimodipino é apresentado como referência e os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP): 150 rpm, 37^o C, 24 horas e leitura em 360 nm.

Figura 15. Solubilidade das dispersões sólidas compostas por P407 em água destilada. O nimodipino é apresentado como referência e os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP): 150 rpm, 37^o C, 24 horas e leitura em 360 nm.

Figura 16. Solubilidade das dispersões sólidas obtidas pelo método de evaporação do solvente em água destilada. O nimodipino é apresentado como referência e os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP): 150 rpm, 37° C, 24 horas e leitura em 360 nm.

Para as dispersões sólidas preparadas com PEG foi detectado aumento de solubilidade de aproximadamente 3 vezes a observada para as misturas físicas de PEG.

Para o P407, nas proporções (1:5 e 1:10) as dispersões sólidas não demonstraram aumento na solubilidade do nimodipino em relação as misturas físicas muito provavelmente pela grande concentração de polímero e seu alto poder tensoativo. Nessas duas proporções as dispersões sólidas preparadas com P407 pelo método de fusão, o estado físico das partículas de nimodipino parece não ter feito diferença no resultado de solubilidade.

Foram preparadas também dispersões sólidas pelo método de evaporação do solvente e observou-se que para a formulação preparada com PEG (SOLVPEG-10), o resultado de solubilidade foi aparentemente inferior ao

resultado da formulação correspondente (DSPEG-10) preparada pelo método de fusão. Porém, aplicando Teste-t de *Student* entre as duas amostras, pode-se concluir que não houve diferença significativa, contrariando resultado obtido por OSKAN *et al.*, em 2000 que obteve melhor resultado com a formulação de PEG preparada pelo método de evaporação do solvente. Possíveis diferenças na solubilidade de formulações equivalentes produzidas pelos dois métodos podem ser explicadas pelo fato de que o polietilenoglicol 6000 pode sofrer recristalização em diferentes tipos de cristais, a forma estendida, cadeia dobrada uma vez e a cadeia dobrada duas vezes. Os tipos formados e suas proporções dependem de algumas variáveis como porcentagem de fármaco na formulação, velocidade de resfriamento e solvente utilizado. O polietilenoglicol geralmente se recristaliza na forma de cadeia dobrada uma vez quando recristalizado com solução orgânica, mas quando é submetido à fusão e rápido resfriamento a tendência é ocorrer cristalização na forma de cadeia dobrada duas vezes. Os diferentes tipos de cristais podem por sua vez exercer influência distinta na molhabilidade do fármaco e na estabilidade das dispersões sólidas (VERHEYN *et al.*, 2001).

Por outro lado, a formulação preparada com P407 (SOLVP407-10) apresentou valor significativamente superior de solubilidade quando comparada à formulação preparada pelo método de fusão (DSP407-10). Nesse caso o método de evaporação do solvente se mostrou mais eficiente que o de fusão e pelo resultado pode-se supor que grande parte do nimodipino presente na formulação SOLVP407-10 esteja na forma amorfa.

Baseado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica um fármaco pode ser considerado com alta solubilidade, quando a maior dosagem utilizada na

terapêutica se dissolve em 250,0 mL de água. Considerando a solubilidade intrínseca experimental do nimodipino de $2,19 \mu\text{g.mL}^{-1}$ seriam necessários aproximadamente 13,0 L de fluido gastrointestinal para dissolver 30,0 mg de nimodipino. Mas, para a formulação SOLVP407-10 que obteve o melhor resultado no ensaio de solubilidade ($75,61 \mu\text{g.mL}^{-1}$), seriam necessários aproximadamente 400,0 mL para dissolver a mesma dosagem e seria mais aproximado das condições ideais (250,0 mL) (AMIDON *et al.*, 1995).

5.3.4 Perfil de dissolução

O ensaio de dissolução é um dos métodos mais importantes usados para a caracterização de dispersões sólidas, já que pela velocidade de dissolução do fármaco é possível prever seu grau de cristalinidade (LEUNER e DRESSMAN, 2000). Os resultados desta análise permitiram a comparação das características de dissolução do fármaco puro, misturas físicas e dispersões sólidas nas diferentes proporções nimodipino:carreador.

As Tabelas de 15 a 29 mostram os valores de porcentagem dissolvida em função do tempo do fármaco puro e das formulações desenvolvidas. Os perfis de dissolução estão apresentados nas Figuras de 17 a 22.

Tabela 15 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo na matéria-prima. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Quantidade de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	5,68	6,86	5,92	6,16	0,62
6	8,19	9,01	8,30	8,50	0,44
10	9,64	10,82	10,34	10,27	0,59
15	11,61	12,42	12,25	12,10	0,42
20	12,88	13,43	13,30	13,21	0,28
25	14,13	14,37	14,39	14,30	0,14
30	14,90	15,46	15,44	15,27	0,31
35	16,23	16,06	16,01	16,10	0,11

Tabela 16 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação MFPEG-1, que se constitui da mistura física do nimodipino e PEG, na proporção de 1:1. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Quantidade de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	7,49	9,05	8,19	8,25	0,78
6	9,90	11,52	10,65	10,69	0,81
10	12,27	14,77	13,43	13,50	1,25
15	14,65	16,98	15,29	15,64	1,20
20	16,38	18,62	16,73	17,25	1,20
25	17,79	19,89	18,11	18,60	1,13
30	19,08	21,18	19,19	19,82	1,18
35	20,26	22,47	20,33	21,02	1,25

Tabela 17 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação MFPEG-5, que se constitui da mistura física do nimodipino e PEG, na proporção de 1:5. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Quantidade de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	6,79	6,12	7,63	6,85	0,75
6	9,53	8,77	10,63	9,65	0,93
10	11,37	11,26	13,69	12,11	1,37
15	14,24	13,58	15,93	14,59	1,21
20	15,12	15,55	17,39	16,02	1,20
25	17,00	17,04	19,08	17,71	1,19
30	18,36	18,34	20,65	19,12	1,32
35	19,01	19,41	21,68	20,04	1,43

Tabela 18 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação MFPEG-10, que se constitui da mistura física do nimodipino e PEG, na proporção de 1:10. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Quantidade de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	8,83	9,12	9,07	9,01	0,15
6	11,55	11,24	11,30	11,37	0,16
10	13,73	13,41	13,52	13,56	0,15
15	16,36	15,86	15,77	16,00	0,31
20	18,05	17,30	17,72	17,69	0,37
25	19,85	18,20	19,32	19,13	0,84
30	20,55	19,69	20,46	20,24	0,47
35	22,03	20,63	21,42	21,36	0,70

Tabela 19 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação DSPEG-1, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e PEG, na proporção de 1:1, pelo método de fusão. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Porcentagem de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	4,23	5,66	3,92	4,61	0,93
6	7,21	8,94	6,60	7,59	1,21
10	11,00	13,85	9,27	11,38	2,31
15	15,53	18,73	12,60	15,63	3,06
20	19,28	22,69	15,88	19,29	3,40
25	22,91	26,92	18,68	22,84	4,12
30	26,46	30,71	21,80	26,33	4,45
35	29,52	34,32	24,12	29,33	5,10

Tabela 20 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação DSPEG-5, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e PEG, na proporção de 1:5, pelo método de fusão. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Porcentagem de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	19,17	12,58	18,73	16,83	3,68
6	35,79	25,14	35,68	32,21	6,12
10	57,99	43,30	54,42	51,91	7,65
15	75,71	62,72	71,50	69,98	6,62
20	86,37	80,20	82,91	83,17	3,09
25	91,47	87,11	89,42	89,32	2,15
30	92,15	90,69	93,23	92,03	1,27
35	93,55	92,15	93,60	93,10	0,82

Tabela 21 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação DSPEG-10, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e PEG, na proporção de 1:10, pelo método de fusão. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Porcentagem de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	22,14	21,31	22,87	22,11	0,78
6	41,74	38,50	43,98	41,41	2,75
10	62,20	56,04	64,14	60,80	4,22
15	79,82	74,68	79,73	78,08	2,93
20	88,32	85,26	87,49	87,03	1,58
25	89,63	87,84	88,78	88,75	0,89
30	89,31	88,06	88,82	88,74	0,63
35	88,78	87,97	88,69	88,48	0,44

Tabela 22 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação MFP407-1, que se constitui da mistura física do nimodipino e P407, na proporção de 1:1. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Porcentagem de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	10,98	8,26	10,01	9,75	1,38
6	14,07	13,89	15,01	14,33	0,60
10	16,30	15,60	18,23	16,72	1,36
15	18,64	18,47	19,73	18,95	0,67
20	20,02	19,96	21,55	20,52	0,89
25	21,84	21,51	23,19	22,18	0,88
30	22,98	22,56	24,44	23,33	0,98
35	24,16	23,41	25,43	24,34	1,02

Tabela 23 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação MFP407-5, que se constitui da mistura física do nimodipino e P407, na proporção de 1:5. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Porcentagem de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	3,40	1,78	2,06	2,42	0,86
6	6,80	5,53	5,00	5,79	0,92
10	10,87	10,21	9,05	10,05	0,92
15	14,35	14,76	12,68	13,93	1,10
20	16,50	16,39	15,92	16,28	0,31
25	18,34	18,55	18,90	18,60	0,27
30	19,69	20,13	19,91	19,91	0,22
35	20,98	21,38	21,10	21,10	0,24

Tabela 24 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação MFP407-10, que se constitui da mistura física do nimodipino e P407, na proporção de 1:10. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Porcentagem de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	2,42	2,52	2,65	2,53	0,11
6	5,04	5,57	4,43	5,02	0,57
10	8,41	9,27	7,63	8,44	0,81
15	13,30	14,55	11,31	13,06	1,63
20	16,50	16,80	14,17	15,83	1,44
25	19,49	19,71	17,07	18,76	1,45
30	21,92	21,40	19,56	20,96	1,23
35	23,85	23,42	21,77	23,02	1,09

Tabela 25 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação DSP407-1, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e P407, na proporção de 1:1, pelo método de fusão. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Porcentagem de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	71,66	74,37	72,90	72,98	1,35
6	79,71	81,49	82,04	81,09	1,22
10	83,57	84,73	85,43	84,58	0,93
15	85,08	85,96	86,53	85,87	0,73
20	85,65	85,91	86,72	86,10	0,55
25	86,94	87,03	86,59	86,86	0,23
30	85,91	86,98	86,81	86,57	0,57
35	86,09	86,35	86,72	86,39	0,31

Tabela 26 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação DSP407-5, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e P407, na proporção de 1:5, pelo método de fusão. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Porcentagem de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	75,53	71,79	77,35	74,90	2,83
6	85,06	86,02	87,47	86,19	1,21
10	87,73	89,26	89,35	88,79	0,90
15	88,73	90,82	90,27	89,94	1,08
20	88,19	90,33	89,81	89,45	1,11
25	87,55	90,05	89,63	89,08	1,33
30	86,79	89,63	89,35	88,60	1,56
35	86,19	88,19	87,55	87,31	1,02

Tabela 27 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação DSP407-10, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e P407, na proporção de 1:10, pelo método de fusão. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Porcentagem de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	69,01	64,19	69,47	67,56	2,92
6	78,55	75,88	79,06	77,83	1,70
10	83,94	81,25	83,22	82,81	1,39
15	87,29	85,71	86,63	86,55	0,79
20	89,63	87,79	89,53	88,99	1,03
25	90,73	89,41	90,51	90,22	0,70
30	90,93	89,41	91,43	90,60	1,05
35	90,82	89,96	90,69	90,50	0,46

Tabela 28 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação SOLVPEG-10, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e PEG, na proporção de 1:10, pelo método de evaporação do solvente. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Porcentagem de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	27,00	36,62	33,44	32,36	4,90
6	40,01	44,94	45,27	43,41	2,94
10	48,79	50,72	51,57	50,36	1,42
15	55,25	56,19	57,12	56,19	0,93
20	59,35	59,57	60,49	59,81	0,60
25	62,41	62,57	62,66	62,55	0,13
30	64,82	64,52	65,09	64,82	0,28
35	66,88	66,36	67,63	66,96	0,63

Tabela 29 - Quantidade de nimodipino dissolvido (%) em função do tempo da formulação SOLVP407-10, que se constitui da dispersão sólida do nimodipino e P407, na proporção de 1:10, pelo método de evaporação do solvente. Condições: tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio, 37° C, aparato 2 a 75 rpm. DP = desvio padrão.

Tempo (min)	Porcentagem de nimodipino dissolvido (%)				
	Cuba 1	Cuba 2	Cuba 3	Média	DP
3	77,26	73,71	73,85	74,94	2,00
6	86,30	85,17	85,65	85,71	0,56
10	90,16	88,26	88,03	88,82	1,16
15	91,38	90,82	90,92	91,04	0,29
20	91,95	91,38	91,28	91,54	0,35
25	92,07	91,04	91,52	91,55	0,51
30	91,38	90,58	91,10	91,02	0,40
35	90,82	90,22	90,58	90,55	0,30

Figura 17. Perfil de dissolução do nimodopino e das formulações (misturas físicas e dispersões sólidas) em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (p/v), determinado a 360 nm com coletas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos. Dados expressos como concentrações médias $\pm$ DP ($n = 3$).

Figura 18. Perfil de dissolução do nimodipino e misturas físicas com PEG (MFPEG-1, MFPEG-5, MFPEG-10) em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (p/v), determinado a 360 nm com coletas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos. Dados expressos como concentrações médias $\pm$ DP (n = 3).

Figura 19. Perfil de dissolução do nimodipino e misturas físicas com P407 (MFP407-1, MFP407-5, MFP407-10) em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (p/v), determinado a 360 nm com coletas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos. Dados expressos como concentrações médias $\pm$ DP ($n = 3$).

Figura 20. Perfil de dissolução do nimodipino e dispersões sólidas com PEG (DSPEG-1, DSPEG-5 e DSPEG-10) em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (p/v) determinado a 360 nm com coletas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos. Dados expressos como concentrações médias $\pm$ DP (n = 3).

Figura 21. Perfil de dissolução do nimodipino e dispersões sólidas com P407 (DSP407-1, DSP407-5 e DSP407-10) em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (p/v) determinado a 360 nm com coletas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos. Dados expressos como concentrações médias $\pm$ DP (n = 3).

Figura 22. Perfil de dissolução do nimodipino e dispersões sólidas com PEG ou P407 produzidas pelo método de evaporação do solvente (SOLVPEG-10 e SOLVP407-10) em tampão acetato pH 4,5 com 0,3% de lauril sulfato de sódio (p/v) determinado a 360 nm com coletas nos tempos de 3, 6, 10, 15, 20, 25, 30 e 35 minutos. Dados expressos como concentrações médias $\pm$ DP ($n = 3$).

Os mecanismos pelos qual o fármaco é liberado da dispersão sólida para o meio de dissolução ainda são discutidos. Dois trabalhos abriram as discussões acerca do tema, ambos de 1985. Tanto na pesquisa de CORRIGAN como na de DUBOIS e FORD foi evidenciado que a velocidade de dissolução do fármaco é controlada pelo carreador, uma vez que, em ensaios de dissolução nos quais vários fármacos foram ensaiados com um único carreador, foram obtidos perfis de dissolução praticamente idênticos. Para fundamentar tal mecanismo foi tomado como base o modelo de HIGUCH e CONNORS de 1965, no qual é previsto que cada componente (fármaco e carreador) se dissolva de acordo com suas características de solubilidade. No entanto, foi considerado que como o carreador se dissolve mais rapidamente e se forma uma camada concentrada deste na qual o fármaco deve se difundir para ser liberado. Como conclusão dessa hipótese foi estabelecido que a velocidade de dissolução do fármaco depende da velocidade de dissolução do carreador (CRAIG, 2002).

Porém, o estado físico da partícula (fármaco) como tamanho e forma (diferentes cristais ou amorfo) não teria influência sobre a velocidade de dissolução. Então, surgiram alguns trabalhos mostrando que o estado físico da partícula exerce influência sobre a dissolução das dispersões sólidas (SJOKVIST-SAERS, NYSTRÖM e ALDÉN, 1991; SJOKVIST-SAERS e CRAIG, 1992). Assim, ficaram estabelecidos diferentes comportamentos para diferentes sistemas (fármaco:carreador), um no qual a dissolução do fármaco independeria do estado físico da partícula e outro que dependeria dessas características (CRAIG, 2002).

O perfil de dissolução do nimodipino foi pouco melhorado com o uso de misturas físicas com PEG (Figura 18). Entre as três misturas físicas preparadas com proporções crescentes de PEG foram observados perfis de dissolução muito parecidos, como esperado tendo em vista os resultados concordantes obtidos no ensaio de solubilidade. Observando-se os resultados de eficiência de dissolução (ED) (Figuras 23 e 24) e utilizando a ferramenta estatística Anova conclui-se que não existe diferença significativa entre seus valores de ED.

Figura 23. Valores de eficiência de dissolução (%) das misturas físicas. Os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP).

Figura 24. Valores de eficiência de dissolução (%) das dispersões sólidas. Os valores estão expressos pelo valor médio de três determinações ($\pm$ DP).

Já nos perfis das misturas físicas com P407 (Figura 19), observa-se que a proporção 1:1 (MFP407-1) obteve o melhor resultado, no entanto não era o esperado após avaliação dos valores encontrados no ensaio de solubilidade. Essa diferença pode ser explicada pelo comportamento do P407, que formou uma espécie de gel e pode ter retardado a liberação do fármaco. Portanto, muito provavelmente, a dissolução do nimodipino nas misturas físicas com P407 foi controlada pela dissolução do gel e, isto explica, quanto maior a proporção de P407 menor a ED. Adicionalmente, na formulação MFP407-10 foi observado que praticamente a metade do pó ficou na superfície do meio de dissolução, diminuindo a superfície de contato e, portanto, retardo da dissolução do nimodipino.

Também foram avaliados os perfis de dissolução das dispersões sólidas compostas por PEG e P407 preparadas pelos métodos de fusão e de evaporação do solvente. Os perfis de todas as dispersões sólidas, com exceção da formulação DSPEG-1, mostraram-se diferenciados em relação ao fármaco puro e às misturas físicas, demonstrando dissolução mais eficiente. As dispersões sólidas obtiveram os melhores resultados de ED, pois de acordo com VERHEYN *et al.*, 2002, nas dispersões sólidas ocorre redução do tamanho de partícula do fármaco, mudança do estado cristalino para o amorfo, redução da agregação e aglomeração e melhora na molhabilidade. O tempo que é usado para quebrar a estrutura cristalina do fármaco para que ocorra sua dissolução não é mais necessário quando se tem o estado amorfo. O mesmo não é observado nas misturas físicas, já que não há mudança física nas partículas de fármaco, quer na estrutura cristalina como no tamanho de partícula.

Nas dispersões sólidas formuladas com PEG (Figura 20), a formulação 1:1 (DSPEG-1) mostrou perfil parecido com o do nimodipino puro e muito diferente das outras duas formulações (DSPEG-5 e DSPEG-10). Esse resultado abaixo do esperado poderia ser explicado pela hipótese de que a proporção 1:1 de PEG não seja suficiente para que quantidade expressiva de fármaco possa ser dissolvida pelo carreador e se transforme no estado amorfo e está de acordo com o observado na análise de DSC. Entre as outras duas formulações os perfis foram parecidos e após aplicação de Teste-t de *Student* concluiu-se que não há diferença estatística significativa entre os dois valores de ED. Assim, sugere-se que a proporção 1:10 não apresenta vantagem sobre a 1:5, no que se refere às características de dissolução.

Para as dispersões sólidas preparadas com P407 (Figura 21) as três diferentes formulações (DSP407-1, DSP407-5 e DSP407-10) apresentaram perfis de dissolução muito parecidos. Após tratamento estatístico dos dados com ANOVA foi verificado que existe diferença, entre os valores de ED dessas formulações, com o melhor resultado para a formulação DSP407-5. Adicionalmente, observando as Figuras 20 e 21, verifica-se que todas as dispersões sólidas obtidas com P407 apresentaram melhor desempenho que aquelas com PEG, mesmo a DSP407-1, com a menor proporção de carreador, teve ED de 80,75%, maior que a formulação DSPEG-10 com a maior proporção de PEG. Isto pode ser explicado, pois, além de o P407 proporcionar a solubilização do nimodipino, apresenta propriedades tensoativas, o que facilita o contato da água com o fármaco (molhante) (BATRAKOVA e KABANOV, 2008).

Com o intuito de comparar os métodos de preparação das dispersões sólidas, também foram preparadas formulações pelo método de evaporação do solvente. A formulação SOLVPEG-10 (solvente) apresentou ED bem inferior à observada pela DSPEG-10 (fusão), contrariando a análise estatística feita com os dados de solubilidade das duas formulações que apontou igualdade das médias. Já a formulação SOLVP407-10 (obtida com P407 pelo método de evaporação do solvente) apresentou melhor resultado de ED entre todas as dispersões sólidas, como previsto no estudo de solubilidade. Porém, após análise estatística verificou-se que não existe diferença significativa de ED entre SOLVP407-10 e DSP407-5. Esse fato indica que, estatisticamente as proporções 1:5 e 1:10 de P407 e o método de preparação não influíram nos resultados de dissolução.

Os melhores resultados de ED foram conseguidos pelas dispersões sólidas com P407 (DSP407-5 e SOLVP407-10), seguidas por DSP407-10 e DSP407-1. Já as dispersões sólidas formuladas com PEG não apresentaram o mesmo desempenho o que está de acordo com os resultados encontrados no ensaio de solubilidade.

5.4 Caracterização das dispersões sólidas no estado sólido

5.4.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho

No espectro infravermelho do nimodipino foram observados dois picos característicos possivelmente referentes à amina secundária na região de aproximadamente 3273 cm^{-1} e outro relacionado à carboxila em 1696 cm^{-1} . Em 2007, ZHENG *et al.* observaram resultados semelhantes com picos nas regiões de 3298 e 1695 cm^{-1} , respectivamente. Nos espectros dos dois carreadores foi observado um pico referente à hidroxila em aproximadamente 3600 cm^{-1} . Nas Figuras de 25 a 27 estão apresentados os espectros na região do infravermelho do fármaco, carreador, misturas físicas e dispersões sólidas com PEG.

Figura 25. Espectro de absorção na região do infravermelho médio do nimodipino, PEG, mistura física 1:1 (MFPEG-1) e dispersão sólida 1:1 (DSPEG-1).

Figura 26. Espectro de absorção na região do infravermelho médio do nimodipino, PEG, mistura física 1:5 (MFPEG-5) e dispersão sólida 1:5 (DSPEG-5).

Figura 27. Espectro de absorção na região do infravermelho médio do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersão sólida 1:10 (DSPEG-10).

Nas Figuras de 28 a 30 podem ser visualizados os espectros do fármaco, carreador, misturas físicas e dispersões sólidas com P407.

Figura 28. Espectro de absorção na região do infravermelho médio do nimodipino, P407, mistura física 1:1 (MFP407-1) e dispersão sólida 1:1 (DSP407-1).

Figura 29. Espectro de absorção na região do infravermelho médio do nimodipino, P407, mistura física 1:5 (MFP407-5) e dispersão sólida 1:5 (DSP407-5).

Figura 30. Espectro de absorção na região do infravermelho médio do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersão sólida 1:10 (DSP407-10).

Na Figura 31 estão apresentados os espectros do nimodipino, mistura física e a dispersão sólida formulada com PEG pelo método de evaporação do solvente. Da mesma forma, a Figura 32 mostra o fármaco, o P407, mistura física correspondente e a dispersão sólida formulada com P407 pelo método de evaporação do solvente.

Figura 31. Espectro de absorção na região do infravermelho médio do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersão sólida 1:10 (SOLVPEG-10).

Figura 32. Espectro de absorção na região do infravermelho médio do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersão sólida 1:10 (SOLVP407-10).

Comparando-se os espectros das misturas físicas e das dispersões sólidas percebe-se que não há grandes diferenças. Porém, é interessante observar que os espectros das dispersões sólidas estão diferenciados em relação aos espectros das misturas físicas na região de aproximadamente 3600 cm^{-1} . As formulações DSPEG-5, DSPEG-10 e DSP407-5 mostraram diminuição na intensidade do pico referente ao grupamento OH. Também na dispersão sólida DSPEG-10 é possível observar um pequeno deslocamento nesse mesmo pico.

A explicação para essas diferenças observadas pode estar no fato de que tanto o PEG quanto o P407 possuem grupamentos OH, que potencialmente podem formar ligações de hidrogênio com o fármaco. As bandas de absorção dos grupos químicos envolvidos nas ligações de hidrogênio geralmente sofrem mudanças para frequências mais baixas, diminuição de intensidade ou desaparecimento de picos. Por esse motivo, essa é uma das técnicas mais utilizadas para se detectar as ligações de hidrogênio nas dispersões sólidas (SETHIA e SQUILLANTE, 2004).

5.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Nas Figuras de 33 a 35 estão apresentadas as curvas DSC do fármaco, carreador, misturas físicas e dispersões sólidas com PEG e nas Tabelas de 30 a 32 os dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC.

A curva DSC do nimodipino mostra comportamento térmico estável até a temperatura de aproximadamente 115°C , quando então se observam dois eventos endotérmicos de fusão, evidenciando a presença de duas formas

cristalinas. O primeiro evento, a 117,09° C, provavelmente, é devido à presença da modificação 2 e o segundo evento, a 127,90° C, relativo à modificação 1. GRUNENBERG, KEIL e HENCK (1995), estudando o polimorfismo do nimodipino, encontraram valores próximos a esses resultados sendo o primeiro pico a 116° C (modificação 2) e o segundo a 124° C (modificação 1).

A curva DSC do PEG mostra evento endotérmico bem definido em 63,59° C, característico da fusão do material, mantendo-se estável a partir desta temperatura. A curva DSC da mistura física MFPEG-1 mostra comportamento térmico semelhante ao PEG, com evento endotérmico de fusão em 65° C. A curva DSC da dispersão sólida DSPEG-1 mostra evento endotérmico em 60° C, semelhante a MFPEG-1 e PEG. O pequeno deslocamento observado pode ser relativo a transição polimórfica do fármaco. A supressão do evento endotérmico de fusão do nimodipino pode indicar a formação das dispersões sólidas. Já os carreadores PEG e P407 apresentaram como ponto de fusão, 63,59 e 55,80° C respectivamente.

Figura 33. Curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:1 (MFPEG-1) e dispersão sólida 1:1 (DSPEG-1). Condições: razão de aquecimento $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, atmosfera de N_2 , vazão de $50,0\text{ mL}.\text{min}^{-1}$.

Tabela 30 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:1 (MFPEG-1) e dispersão sólida 1:1 (DSPEG-1).

Formulação	$T_{\text{onset}} (^{\circ}\text{C})$	Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$)
Nimodipino	115,89 e 125,39	117,09 e 127,90
PEG	57,92	63,59
MFPEG-1	60,23	63,94
DSPEG-1	54,20	58,66

Figura 34. Curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:5 (MFPEG-5) e dispersão sólida 1:5 (DSPEG-5). Condições: razão de aquecimento $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, atmosfera de N_2 , vazão de $50,0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

Tabela 31 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:5 (MFPEG-5) e dispersão sólida 1:5 (DSPEG-5).

Formulação	$T_{\text{onset}} (^{\circ}\text{C})$	Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$)
Nimodipino	115,89 e 125,39	117,09 e 127,90
PEG	57,92	63,59
MFPEG-5	58,83	63,56
DSPEG-5	55,75	59,57

Figura 35. Curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersão sólida 1:10 (DSPEG-10). Condições: razão de aquecimento $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, atmosfera de N_2 , vazão de $50,0\text{ mL}.\text{min}^{-1}$.

Tabela 32 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersão sólida 1:10 (DSPEG-10).

Formulação	$T_{\text{onset}} (^{\circ}\text{C})$	Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$)
Nimodipino	115,89 e 125,39	117,09 e 127,90
PEG	57,92	63,59
MFPEG-10	58,51	63,23
DSPEG-10	55,66	60,01

Nas Figuras de 36 a 38 são mostradas as curvas DSC do nimodipino, misturas físicas e dispersões sólidas formuladas com P407. As Tabelas de 33 a 35 apresentam os resultados termodinâmicos provenientes das curvas DSC.

A curva DSC do P407 apresenta evento endotérmico de fusão bem definido em $55,80^{\circ}\text{C}$ e mantém estabilidade térmica a partir desta temperatura.

Figura 36. Curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:1 (MFP407-1) e dispersão sólida 1:1 (DSP407-1). Condições: razão de aquecimento $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, atmosfera de N_2 , vazão de $50,0\text{ mL}.\text{min}^{-1}$.

Tabela 33 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:1 (MFP407-1) e dispersão sólida 1:1 (DSP407-1).

Formulação	$T_{\text{onset}} (^{\circ}\text{C})$	Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$)
Nimodipino	115,89 e 125,39	117,09 e 127,90
P407	52,72	55,80
MFP407-1	53,13	56,05
DSP407-1	48,54	55,02

Figura 37. Curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:5 (MFP407-5) e dispersão sólida 1:5 (DSP407-5). Condições: razão de aquecimento $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, atmosfera de N_2 , vazão de $50,0\text{ mL}.\text{min}^{-1}$.

Tabela 34 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:5 (MFP407-5) e dispersão sólida 1:5 (DSP407-5).

Formulação	$T_{\text{onset}} (^{\circ}\text{C})$	Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$)
Nimodipino	115,89 e 125,39	117,09 e 127,90
P407	52,72	55,80
MFP407-5	53,96	56,10
DSP407-5	48,06	54,02

Figura 38. Curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersão sólida 1:10 (DSP407-10). Condições: razão de aquecimento $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, atmosfera de N_2 , vazão de $50,0\text{ mL}.\text{min}^{-1}$.

Tabela 35 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersão sólida 1:10 (DSP407-10).

Formulação	$T_{\text{onset}} (^{\circ}\text{C})$	Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$)
Nimodipino	115,89 e 125,39	117,09 e 127,90
P407	52,72	55,80
MFP407-10	53,31	56,25
DSP407-10	47,22	53,88

Na Figura 39 estão apresentadas as curvas DSC do nimodipino, mistura física e a dispersão sólida formulada com PEG pelo método de evaporação do solvente. Da mesma forma a Figura 40 mostra o fármaco, o P407, mistura física correspondente e a dispersão sólida formulada com P407 pelo método de evaporação do solvente. As Tabelas de 36 e 37 apresentam os resultados termodinâmicos provenientes das curvas DSC.

Figura 39. Curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersão sólida 1:10 (SOLVPEG-10). Condições: razão de aquecimento $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, atmosfera de N_2 , vazão de $50,0\text{ mL}.\text{min}^{-1}$.

Tabela 36 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersão sólida 1:10 (SOLVPEG-10).

Formulação	$T_{\text{onset}} (^{\circ}\text{C})$	Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$)
Nimodipino	115,89 e 125,39	117,09 e 127,90
PEG	57,92	63,59
MFPEG-10	58,51	63,23
SOLVPEG-10	55,05	61,13

Figura 40. Curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersão sólida 1:10 (SOLVP407-10). Condições: razão de aquecimento $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, atmosfera de N_2 , vazão de $50,0\text{ mL}.\text{min}^{-1}$.

Tabela 37 - Dados termodinâmicos provenientes das correspondentes curvas DSC do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersão sólida 1:10 (SOLVP407-10).

Formulação	$T_{\text{onset}} (^{\circ}\text{C})$	Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$)
Nimodipino	115,89 e 125,39	117,09 e 127,90
P407	52,72	55,80
MFP407-10	53,31	56,25
SOLVP407-10	53,62	57,18

Quando não se detecta o pico de fusão do fármaco na curva DSC de uma dispersão sólida, é sinal de que o mesmo encontra-se em maior proporção no estado amorfo que no estado cristalino (LEUNER e DRESSMAN, 2000). Com exceção das misturas físicas e dispersões sólidas preparadas nas proporções 1:1, as outras formulações (proporções 1:5 e 1:10) não

apresentaram pico de fusão relativo ao fármaco, o que indicaria a formação da dispersão sólida, ou seja, grande parte do fármaco estaria no estado amorfo. Da mesma maneira, em 2007, NEWA *et al.* mostraram em seu estudo que com altas concentrações de carreador na formulação, não se detectava o pico de fusão do fármaco na curva DSC de dispersões sólidas com ibuprofeno.

Porém, é necessário observar o ponto de fusão dos carreadores utilizados. Tanto o PEG quanto o P407 possuem pontos de fusão mais baixos que o do nimodipino e assim, poderiam dissolver o fármaco impedindo saber se há nimodipino no estado cristalino. BIKIARIS *et al.*, em 2005, mostraram que em algumas dispersões sólidas, o DSC não foi capaz de detectar fármaco no estado cristalino. Formulações compostas por felodipino e PEG 4000 não apresentaram pico de fusão do fármaco, o que caracterizaria ausência de fármaco no estado cristalino. No entanto, após a análise por difração de raios-X, detectaram-se cristais de felodipino. A hipótese mais provável apontada pelos autores é a de que o fármaco tenha se dissolvido no PEG, que possui ponto de fusão em torno de 60° C, assim não permitindo identificação do felodipino.

Nas formulações preparadas na proporção 1:1 (MFPEG-1, DSPEG-1, MFP407-1 e DSP407-1) o pico endotérmico de fusão do fármaco é observado. Assim, o aumento na concentração do carreador parece diminuir a cristalinidade do fármaco.

5.4.3 Difração de raios-X

As principais reflexões observadas no nimodipino são 6,5°, 12,7° e 26,9°, enquanto que o PEG e o P407, embora com intensidades diferentes, demonstraram reflexões em 19,1° e 23,4°. Nas Figuras 41 e 42 são apresentados os difratogramas referentes ao nimodipino, PEG, P407, misturas físicas e dispersões sólidas.

Figura 41 - Difração do pó por raios-X do nimodipino, PEG, mistura física 1:10 (MFPEG-10) e dispersões sólidas (DSPEG-1, DSPEG-5, DSPEG-10 e SOLVPEG-10).

Figura 42 - Difração do pó por raios-X do nimodipino, P407, mistura física 1:10 (MFP407-10) e dispersões sólidas (DSP407-1, DSP407-5, DSP407-10 e SOLVP407-10).

Nas misturas físicas compostas por PEG e P407 a reflexão do nimodipino ($6,5^\circ$) é observada indicando presença de fármaco no estado cristalino. Nas dispersões sólidas preparadas nas proporções 1:1 e 1:5, com os dois carreadores, são observadas reflexões características do nimodipino e dos carreadores. No entanto nas dispersões preparadas pelos métodos de fusão e de evaporação do solvente na proporção de 1:10 são somente observadas reflexões dos dois carreadores.

O desaparecimento das reflexões características do fármaco indicam amorfização do material. Logo se observa que a proporção 1:10 foi a única capaz de manter o nimodipino em sua maior parte no estado amorfo. Os resultados de difração de raios-X são concordantes com os resultados de

solubilidade, pois as formulações que obtiveram os melhores resultados de solubilidade são as que demonstraram possuir menor quantidade de nimodipino no estado cristalino (DSPEG-10, SOLVPEG-10, DSP407-10 e SOLVP407-10).

6. CONCLUSÕES

Foram desenvolvidas e caracterizadas dispersões sólidas com o PEG 6000 e o poloxamer 407 em diferentes proporções (fármaco: carreador) pelo método de fusão e de evaporação do solvente. Considerando o estudo de solubilidade em fases, o poloxamer 407 aumentou a solubilidade do nimodipino em 66,5 vezes em relação ao PEG. Essa diferença entre os carreadores pode ser explicada pelas características tensoativas do poloxamer 407.

Nas dispersões sólidas preparadas com PEG foi obtido grande aumento de solubilidade do fármaco (DSPEG-10 = $13,2 \mu\text{g.mL}^{-1}$, MFPEG-10 = $3,21 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e nimodipino $2,19 \mu\text{g.mL}^{-1}$) e na ED (DSPEG-10 = 69,11% , MFPEG-10 = 15,61% e nimodipino = 11,68%), em relação às misturas físicas de PEG. Já, as dispersões preparadas pelo método de fusão com o poloxamer 407 tiveram resultados de solubilidade superiores a três vezes os observados para as dispersões preparadas com PEG.

O aumento da solubilidade do nimodipino nas dispersões sólidas preparadas com PEG pelo método do solvente (SOLVPEG-10) foi estatisticamente semelhante (Teste-t de *Student*) àquele obtido na formulação resultante do método de fusão (DSPEG-10), embora os resultados absolutos de solubilidade indiquem que este último método tenha sido melhor. Assim, não se observou diferença significativa na solubilidade das dispersões obtidas por ambos os métodos, quando o carreador empregado foi o PEG.

Por outro lado, a formulação preparada com P407 pelo método da evaporação do solvente (SOLVP407-10) apresentou o melhor resultado entre todas as outras formulações ($75,61 \mu\text{g.mL}^{-1}$), valor significativamente superior de solubilidade quando comparada à formulação preparada pelo método de

fusão DSP407-10 ($42,37 \mu\text{g.mL}^{-1}$). Nesse caso o método de evaporação do solvente se mostrou mais eficiente que o de fusão e pelo resultado pode-se supor que grande parte do nimodipino presente na formulação SOLVP407-10 esteja no estado amorfo.

As formulações produzidas com a maior proporção de carreador (1:10) obtiveram os melhores resultados no ensaio de solubilidade. Nos ensaios de dissolução foi observado que os valores de ED das formulações preparadas na proporção (1:5 e 1:10) não tiveram diferença estatística significativa, levando a conclusão de que não há vantagem em se produzir dispersões sólidas na proporção 1:10 com os dois carreadores.

O uso de dispersões sólidas, portanto, foi uma técnica bastante útil para melhorar a solubilidade do nimodipino, fármaco muito pouco solúvel. Assim, pode-se considerar que também para o nimodipino, a técnica de dispersão sólida é alternativa viável para ser empregada na indústria farmacêutica.

O poloxamer 407 apresentou-se como carreador eficaz no aumento da solubilidade do fármaco, haja vista os excelentes resultados obtidos, tanto no método por fusão como no de evaporação do solvente.

7. Referências bibliográficas

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. **Resolução RE n. 899, de 29 de maio de 2003**. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm Acesso em: 20 de jul. 2009.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Medicamentos Genéricos. Listas. **Lista de medicamentos genéricos**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/lista/registrados_nov_08.pdf. Acesso em: 01 ago. 2009.

AHMAD, M.; FATTAH, A.; BHARGAVA, H.N. Preparation and *in vitro* evaluation of solid dispersions of halofantrine. **International Journal of Pharmaceutics**, v.235, p.17-33, 2002.

AHUJA, N.; KATARE, O.P.; SINGH, B. Studies on dissolution enhancement and mathematical modeling of drug release of a poorly water-soluble drug using water-soluble carriers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.65, p.26-38, 2007.

AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, n.3, p.413-420, 1995.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.144, 208-212, 259, 403.

BABU, G.V.M.M.; PRASAD, CH.D.S.; MURTHY, K.V.R. Evaluation of modified gum karaya as carrier for the dissolution enhancement of poorly water-soluble drug nimodipine. **International Journal of Pharmaceutics**, v.234, p.1-17, 2002.

BATRAKOVA, E.V.; KABANOV, A.V. Pluronic block copolymers: evolution of drug delivery concept from inert nanocarriers to biological response modifiers. **Journal of Controlled Release**, v.130, n.2, p.98-106, 2008.

BIKIARIS, D.; PAPAGEORGIOU, G.Z.; STERGIOU, A.; PAVLIDOU, E.; KARAVAS, E.; KANAZE, F.; GEORGARAKIS, M. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. **Thermochimica Acta**, v.439, p.58-67, 2005.

BREITENBACH, J. Melt extrusion: from process to drug delivery technology. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.54, p.107-117, 2002.

BREITENBACH, J.; LEWIS, J. Two concepts, one technology: controlled release and solid dispersion with meltrex. In: RATHBONE, M.J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M.S., eds. **Modified-release drug delivery technology**. New York: Marcel Dekker, 2003. p.125-134. (Drug and the Pharmaceutical Sciences, v.126).

BRITISH Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationery Office, 2009. p.2816-2817.

BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L.; GILMAN, A.G., eds. **Goodman and Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. 11.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. p.744-749.

CHAUHAN, B.; SHIMPI, S.; PARADKAR, A. Preparation and characterization of etoricoxib solid dispersions using lipid carriers by spray drying technique. **AAPS Journal**, v.6, n.3, p.E405-E412, 2005.

CHEN, Y.; ZHANG, G.G.Z.; NEILLY, J.; MARSH, K.; MAWHINNEY, D.; SANZGIRI, Y.D. Enhancing the bioavailability of ABT-963 using solid dispersion containing Pluronic F-68. **International Journal of Pharmaceutics**, v.286, p.69-80, 2004.

CHIOU, W.L.; RIEGELMAN, S. Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.58, n.12, p.1505-1509, 1969. [Review].

CIDES, L.C.S.; ARAÚJO, A.A.S.; SANTOS-FILHO, M.; MATOS, J.R. Thermal behaviour, compatibility study and decomposition kinetics of glimepiride under isothermal and non-isothermal conditions. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.84, n.2, p.441-445, 2006.

CORRIGAN, O.I. Mechanisms of dissolution of fast release solid dispersions. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.11, p.697-724, 1985.

CRAIG, D.Q.M. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. **International Journal of Pharmaceutics** v.231, p.131-144, 2002. [Review].

CROWLEY, R.W.; MEDEL, R.; KASSELL, N.F.; DUMONT, A.S. New insights into the causes and therapy of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. **Drug Discovery Today**, v.13, n.5/6, p.254-260, 2008.

DEF 2007/2008: dicionário de especialidades farmacêuticas. 36.ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2007. p.403, 587, 589, 609.

DITTGEN, M.; FRICKE, S.; GERECKE, H.; OSTERWALD, H. Hot spin mixing: a new technology to manufacture solid dispersions. Part 1: Testosterone. **Pharmazie**, v.50, n.3, p.225-226, 1995.

DOCOSLIS, A.; HUSZARIK, K.L.; PAPAGEORGIOU, G.Z.; BIKIARIS, D.; STERGIOU, A.; GEORGARAKIS, E. Characterization of the distribution, polymorphism, and stability of nimodipine in its solid dispersions in polyethylene glycol by micro-Raman spectroscopy and powder x-ray diffraction. **AAPS Journal**, v.9, p.E361-E370, 2007.

DUBOIS, J.L.; FORD, J.L. Similarities in the release rates of different drugs from polyethylene glycol 6000 dispersions. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.37, p.494–495, 1985.

ESPOSITO, E.; FANTIN, M.; MARTI, M.; DRECHSLER, M.; PACCAMICCIO, L.; MARIANI, P.; SIVIERI, E.; LAIN, F.; MENEGATTI, E.; MORARI, M.; CORTESI, R. Solid lipid nanoparticles as delivery systems for bromocriptine. **Pharmaceutical Research**, v.25, n.7, p.1521-1530, 2008.

FECZKÓ, T.; TÓTH, J.; GYENIS, J. Comparison of the preparation of PLGA–BSA nano- and microparticles by PVA, poloxamer and PVP. **Colloids and Surfaces, A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v.319, n.1/3, p.188-195, 2008.

FINI, A.; MOYANOB, J.R.; GINÉS, J.M.; PEREZ-MARTINEZ, J.I.; RABASCO, A.M. Diclofenac salts. II. Solid dispersions in PEG6000 and Gelucire 50/13. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.60, p.99-111, 2005.

FINI, A.; CAVALLARI, C.; OSPITALI, F. Raman and thermal analysis of indomethacin/PVP solid dispersion enteric microparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.70, n.1, p.409-420, 2008.

FRANCO, M.; TRAPANI, G.; LATROFA, A.; TULLIO, C.; PROVENZANO, M.R.; SERRA, M.; MUGGIRONI, M.; BIGGIO, G.; LISO, G. Dissolution properties and anticonvulsant activity of phenytoin-polyethylene glycol 6000 and polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v.225, p.63-73, 2001.

FUJII, M.; OKADA, H.; SHIBATA, Y.; TEREMACHI, H.; KONDOH, M.; WATANABE, Y. Preparation, characterization, and tableting of a solid dispersion of indomethacin with crospovidone. **International Journal of Pharmaceutics**, v.293, p.145-153, 2005.

GRUNENBERG, A.; KEIL, B.; HENCK, J.O. Polymorphism in binary mixtures, as exemplified by nimodipine. **International Journal of Pharmaceutics**, v.118, p.11-21, 1995.

HENDRA, P.; JONES, C.; WARNES, G. **Fourier transform Raman spectroscopy**: instrumentation and chemical applications. New York: Ellis Horwood, 1991. p.11-43. (Ellis Horwood series in analytical chemistry).

HIGUCHI, T.; CONNORS, K.A. Phase-solubility techniques. **Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation**, v.4, p.117-212, 1965.

KAPSI, S.G.; AYRES, J.W. Processing factors in development of solid solution formulation of itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**, v.229, p.193–203, 2001.

KAHN, H. **Difração de raios-X**. Disponível em: http://www.angelfire.com/crazy3/qfl2308/1_multipart_xF8FF_2_DIFRACAO.pdf. Acesso em: 27 set. 2009.

KARANTH, H.; SHENOY, V.S.; MURTHY, R.R. Industrially feasible alternative approaches in the manufacture of solid dispersions: a technical report. **AAPS PharmSci**, v.7, p.E1-E8, 2006. [Review].

KHAN, K.A.; RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.27, p.48-49, 1975.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara**: 2008-2009. 15.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.8.47.

KUBO, H.; OSAWA, T.; TAKASHIMA, K.; MIZOBE, M. Enhancement of oral bioavailability and pharmacological effect of 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3-bis(methoxycarbonyl)-4-hydroxy-6,7,8-trimethoxynaphthalene (TA-7552), a new hypocholesterolemic agent by micronization in coground mixture with D-mannitol. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v.19, n.5, p.741–747, 1996.

KUMAR, V.; COTRAN, R.; ROBBINS, S. **Robbins basic pathology**. 7.ed. Philadelphia: P.A. Saunders, 2003. 873p.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.50, p.47-60, 2000. [Review].

LIPINSKI, C. Poor aqueous solubility: an industry wide problem in drug delivery. **American Pharmaceutical Review**, v.5, p.82–85, 2002.

LUCAS-ABELLÁN, C.; FORTEA, M.I.; GABALDÓN, J.A.; NÚÑEZ-DELICADO, E. Complexation of resveratrol by native and modified cyclodextrins: determination of complexation constant by enzymatic, solubility and fluorimetric assays. **Food Chemistry**, v.111, p.262-267, 2008.

MAJERIK, V.; CHARBIT, G.; BADENS, E.; HORVÁTH, G.; SZOKONYA, L.; BOSC, N.; TEILLAUD, E. Bioavailability enhancement of an active substance by supercritical antisolvent precipitation. **Journal of Supercritical Fluids**, v.40, n.1, p.101-110, 2007.

MARIN, M.T.; MARGARIT, M.V.; SALCEDO, G.E. Characterization and solubility study of solid dispersions of flunarizine and polyvinylpyrrolidone. **Farmaco**, v.57, p.723-727, 2002.

MARTINDALE: the complete drug reference. 35.ed. London: Pharmaceutical Press, 2007. p.1213-1219.

MERCK index of chemicals and drugs: an encyclopedia for chemists, pharmacists, physicians, and members of professions. 14.ed. Rathway: Merck, 2006. p.1133-1134.

MONEGHINI, M.; KIKIC, I.; VOINOVICH, D.; PERISSUTTI, B.; FILIPOVIC-GRCIC, J. Processing of carbamazepine–PEG 4000 solid dispersions with supercritical carbon dioxide: preparation, characterization, and *in vitro* dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**, v.222, p.129-138, 2001.

NEWA, M.; BHANDARI, K.H.; LI, D.X.; KWON, T.; KIM, J.A.; YOO, B.K.; WOO, J.S.; LYOO, W.S.; YONG, C.S.; CHOI, H.G. Preparation, characterization and *in vivo* evaluation of ibuprofen binary solid dispersions with poloxamer 188. **International Journal of Pharmaceutics**, v.343, p.228-237, 2007.

NEWA, M.; BHANDARI, K.H.; LEE, D.X.; SUNG, J.H.; KIM, J.A.; YOO, B.K.; WOO, J.S.; CHOI, H.G.; YONG, C.S. Enhanced dissolution of ibuprofen using solid dispersion with polyethylene glycol 20,000. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.34, n.10, p.1013-1021, 2008.

NOYES, A.A.; WHITNEY, W.R. The rate of solution of solid substances in their own solutions. **Journal of the American Chemical Society**, v.19, p.930–934, 1987.

OSKAN, Y.; DOGANAY, N.; DIKMEN, N.; ISIMER, A. Enhanced release of solid dispersions of etodolac in polyethylene glycol. **Farmaco**, v.55, n.6/7, p.433-438, 2000.

PAPAGEORGIOU, G.Z.; BIKIARIS, D.; KARAVAS, E.; POLITIS, S.; DOCOSLIS, A.; PARK, Y.; STERGIOU, A.; GEORGARAKIS, E. Effect of physical state and particle size distribution on dissolution enhancement of nimodipine/PEG solid dispersions prepared by melt mixing and solvent evaporation. **AAPS Journal**, v.8, p.E623-E631, 2006.

PHYSICIANS'S Desk Reference 2007. 61.ed. Montvale: Thomson PDR, 2007. p.749-751.

PORTH, C.M. **Pathophysiology**: concepts of altered health states. 7.ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005. p.1251-1252.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p.321-323.

RASENACK, N.; HARTENHAUER, H.; MULLER, B.W. Microcrystals for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v.254, p.137-145, 2003.

RICCI, E.J.; LUNARDI, L.O.; NANCLARES, D.M.A.; MARCHETTI, J.M. Sustained release of lidocaine from Poloxamer 407 gels. **International Journal of Pharmaceutics**, v.288, n.2, p.235-244, 2005.

RUAN, L.; YU, B.; FU, G.; ZHU, D. Improving the solubility of ampelopsin by solid dispersions and inclusion complexes. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.38, p.457-464, 2005.

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v.9, p.866-872, 1961.

SERAJUDDIN, A.T.M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.88, n.10, p.1058-1066, 1999. [Review].

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersions of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. **International Journal of Pharmaceutics**, v.272, n.1/2, p.1-10, 2004.

SHIBATA, Y.; FUJII, M.; SUGAMURA, Y.; YOSHIKAWA, R.; FUJIMOTO, S.; NAKANISHI, S.; MOTOSUGI, Y.; KOIZUMI, N.; YAMADA, M.; OUCHI, K.; WATANABE, Y. The preparation of a solid dispersion powder of a solid dispersion powder of indomethacin with crospovidone using a twin-screw extruder or kneader. **International Journal of Pharmaceutics**, v.365, n.1/2, p.53-60, 2009.

SIX, K.; DAEMS, T.; HOON, J.; VAN HECKEN, A.; DEPRE, M.; BOUCHEC, M.-P.; PRINSEN, P.; VERRECK, G.; PEETERS, J.; BREWSTER, M.E.; VAN DER MOOTER, G. Clinical study of solid dispersions of itraconazole prepared by hot-stage extrusion. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.24, n.2/3, p.179-186, 2005.

SJÖKVIST-SAERS, E.; NYSTRÖM, C.; ALDÉN, M. Physicochemical aspects of drug release. XIII. The effect of sodium dodecyl sulphate additions on the structure and dissolution of a drug in solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics** v.69, n.1, p.53-62, 1991.

SJÖKVIST-SAERS, E.; CRAIG, D.Q.M. An investigation into the mechanisms of dissolution of alkyl *p*-aminobenzoates from polyethylene glycol solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v.83, p.211-219, 1992.

SKOOG, D.A.; HOLLER, F.J.; NIEMAN, T.A. **Princípios de análise instrumental**. 5.ed. Porto Alegre: Bookman, 2002. p.488-492.

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**, v.66, n.1, p.106-112, 2007.

STREUBEL, A.; SIEPMANN, J.; BODMEIER, R. Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. **Current Opinion in Pharmacology**, v.6, p.501-508, 2006.

SUMNU, M. The effect of ageing on nifedipine coprecipitates. **STP Pharma Sciences**, v.2, p.299-302, 1986.

SUZUKI, H.; SUNADA, H. Comparison of nicotinamide, ethylurea and polyethylene glycol as carriers for nifedipine solid dispersions systems. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v.45, n.10, p.1688-1693, 1997.

SUZUKI, H.; SUNADA, H. Influence of water-soluble polymers on the dissolution of nifedipine solid dispersions with combined carriers. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v.46, n.3, p.482-487, 1998.

TANAKA, N.; IMAI, K.; OKIMOTO, K.; UEDA, S.; TOKUNAGA, Y.; IBUKI, R.; HIGAKI, K.; KIMURA, T. Development of novel sustained-release system, disintegration-controlled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine (II): *In vivo* evaluation. **Journal of Controlled Release**, v.112, p.51-56, 2006.

TANG, X.C.; PIKAL, M.J.; TAYLOR, L.S. A spectroscopic investigation of hydrogen bond patterns in crystalline and amorphous phases in dihydropyridine calcium channel blockers. **Pharmaceutical Research**, v.19, n.4, p.477-483, 2002.

TAYLOR, L.S.; ZOGRAFI, G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. **Pharmaceutical Research**, v.14, n.12, p.1691-1698, 1997.

TRAN, T.T.; TRAN, P.H.; LEE, B. Dissolution-modulating mechanism of alkalizers and polymers in a nanoemulsifying solid dispersion containing ionizable and poorly water-soluble drug. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.72, p.83-90, 2009.

UNITED States Pharmacopoeia. 30.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2007. p.2757-2758.

URBANETZ, N.A.; LIPPOLD, B.C. Solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000: dissolution properties and physico-chemical characterization. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.59, p.107-118, 2005.

URBANETZ, N.A. Stabilization of solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.28, p.67-76, 2006.

VARSHOSAZ, J.; TALARI, R.; MOSTAFAVI, S.A.; NOKHODCHI, A. Dissolution enhancement of gliclazide using *in situ* micronization by solvent change method. **Powder Technology**, v.187, p.222-230, 2008.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v.12, p.1068-1075, 2007. [Review].

VERHEYEN, S.; AUGUSTIJNS, P.; KINGET, R.; VAN DE MOOTER, G. Melting behavior of pure polyethylene glycol 6000 and polyethylene glycol 6000 in solid dispersions containing diazepam or temazepam: a DSC study. **Thermochimica Acta**, v.380, n.2, p.153-164, 2001.

VERHEYEN, S.; BLATON, N.; KINGET, R.; VAN DEN MOOTER, G. Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v.249, p.45-58, 2002.

VIPPAGUNTA, S.R.; MAUL, K.A.; TALLAVAJHALA, S.; GRANT, D.J.W. Solid-state characterization of nifedipine solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 236, p.111-123, 2002.

WEUTS, I.; KEMPEN, D.; VERRECK, G.; DECORTE, A.; HEYMANS, K.; PEETERS, J.; BREWSTER, M.; VAN DEN MOOTER, G. Study of the physicochemical properties and stability of solid dispersions of loperamide and PEG6000 prepared by spray drying. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.59, p.119-126, 2005.

WON, D.H.; KIM, M.S.; LEE, S.; PARK, J.S.; HWANG, S.J. Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process. **International Journal of Pharmaceutics**, v.301, p.199-208, 2005.

WONG, S.M.; KELLAWAY, I.W.; MURDAN, S. Enhancement of the dissolution rate and oral absorption of a poorly water soluble drug by formation of surfactant-containing microparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v.317, n.1, p.61-68, 2006.

YAO, W.W.; BAI, T.C.; SUN, J.P.; ZHU, C.W.; HU, J.; ZHANG, H.L. Thermodynamic properties for the system of silybin and poly (ethylene glycol) 6000. **Thermochimica Acta**, v.437, n.1/2, p.17-20, 2005.

YUKSEL, N.; KARATAS, A.; OZKAN, Y.; SAVASER, A.; OZKAN, S.A.; BAYKARA, T. Enhanced bioavailability of piroxicam using Gelucire 44/14 and Labrasol: *in vitro* and *in vivo* evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, n.56, n.3, p.453-459, 2003.

ZERROUK, N.; CHEMTOB, A.; ARNAUD, P.; TOSCANI, S.; DUGUE, J. *In vitro* and *in vivo* evaluation of carbamazepine-PEG 6000 solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, v.225, p.49-62, 2001.

ZHANG, L.; PARSONS, D.L.; NAVARRE, C.; KOMPELLA, U.B. Development and *in vitro* evaluation of sustained release Poloxamer 407 (P407) gel formulations of ceftiofur. **Journal of Controlled Release**, v.85, p.73-81, 2002.

ZHENG, X.; YANG, R.; TANG, X.; ZHENG, L. Part I: Characterization of solid dispersions of nimodipine prepared by hot-melt extrusion. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.33, p.791-802, 2007.

Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a arguição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para arguir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a arguição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a arguição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na arguição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 18 de março de 2005.

Profa. Dra. Bernadette D. G. M. Franco
Presidente da CPG/FCF/USP

- Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9139 - 5771319/2 - Rogério Nepomuceno Kreidel

Email: rogerio.kreidel@usp.br
Data de Nascimento: 22/04/1980
Cédula de Identidade: RG - 32675221-3 - SP
Local de Nascimento:
Nacionalidade:
Graduação: Farmacêutico - Universidade Católica de Santos - Brasil - 2002

Curso: Mestrado
Programa: Fármaco e Medicamentos
Área: Produção e Controle Farmacêuticos
Data de Matrícula: 04/07/2007
Início da Contagem de Prazo: 04/07/2007
Data Limite: 04/01/2010
Orientador: Prof(a). Dr(a). Vladi Olga Consiglieri - 04/07/2007 até o presente.
 E.Mail: siglieri@usp.br
Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 04/07/2007
Prazo Máximo para Aprovação no Exame de Qualificação: 04/07/2009 (verifique em sua CPG se ela possui um prazo anterior)
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 25/06/2009

Data do Depósito do Trabalho:
Título do Trabalho:

Data Máxima para Aprovação da Banca:
Data de Aprovação da Banca:

Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:

Histórico de Ocorrências:
 Ingressou no Mestrado em
 04/07/2007
 Matrícula de Acompanhamento em
 25/07/2009

Situação Atual: Matrícula de Acompanhamento em 25/07/2009

Impresso em: 23/10/09 15:30:52

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9139 - 5771319/2 - Rogério Nepomuceno Kreidel

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
EDM5791-4/9	Metodologia do Ensino Superior (Faculdade de Educação - Universidade de São Paulo)	15/08/2007	06/11/2007	120	8	83.3	A	N	Concluída
FBF5722-5/1	Espectrofotometria Diferencial no Controle de Qualidade de Medicamentos	16/08/2007	17/10/2007	45	0	0.0	-	N	Matrícula cancelada
FBF5731-5/3	Formas Farmacêuticas Sólidas	05/09/2007	13/11/2007	90	0	0.0	-	N	Matrícula cancelada
FBF5777-1/3	Seminários Gerais	25/02/2008	08/06/2008	45	3	100.0	A	N	Concluída
FBF5754-3/3	Farmacoeconomia	08/04/2008	19/05/2008	90	0	0.0	-	N	Turma cancelada
FBF5779-1/2	Preparo de Artigos Científicos na Área de Farmácia	08/05/2008	09/07/2008	90	6	100.0	A	N	Concluída
QFL5714-4/2	Introdução à Análise Térmica (Instituto de Química - Universidade de São Paulo)	08/09/2008	20/10/2008	90	6	95.0	A	N	Concluída
FBF5778-1/2	Biofarmacotécnica: Estudo de Permeabilidade de Fármacos	10/09/2008	21/10/2008	60	4	100.0	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de dissertação	
Disciplinas:	25	25	27

Atividades Programadas:			
Seminários:			
Estágios:			
Total:	25	25	27

Créditos Atribuídos à Dissertação: 71

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Situação Atual: Matrícula de Acompanhamento em 25/07/2009

Rogério Nepomuceno Kreidel

Possui graduação em Farmácia pela Universidade Católica de Santos (2001). Especialista em Farmacologia pela Universidade Católica de Santos. Especialista em Produção em Fármacos e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (2005). cursando mestrado em Fármaco e Medicamentos na Universidade de São Paulo, trabalhando com dispersões sólidas na área de farmacotécnica. Atualmente ministrando aulas no curso de Farmácia da Universidade Paulista - UNIP.

(Texto informado pelo autor)

Última atualização em 04/10/2009

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/0897614849075136>

Dados Pessoais

Nome Rogério Nepomuceno Kreidel
Nascimento 22/04/1980 - Santos/SP - Brasil
CPF 22177989876

Formação Acadêmica/Titulação

	Mestrado em Fármacos e Medicamentos. Universidade de São Paulo, USP, Sao Paulo, Brasil
2007	Título: Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de nimodipino empregando PEG 6000 e Poloxamer 407: avaliação das características de dissolução do fármaco. Orientador: Vladi Olga Consiglieri
2004 - 2005	Especialização em Produção e Controle de Medicamentos. Universidade de São Paulo, USP, Sao Paulo, Brasil Título: Formas farmacêuticas transdérmicas contendo estradiol Orientador: Vladi Olga Consiglieri
2002 - 2003	Especialização em Farmacologia. Universidade Católica de Santos, UNISANTOS, Santos, Brasil Título: Atualização bibliográfica no uso de estatinas
1998 - 2001	Graduação em Farmácia. Universidade Católica de Santos, UNISANTOS, Santos, Brasil

Formação complementar

2006 - 2006	Curso de curta duração em Industrial Pharmaceutical Technology (tablet). Universidade de São Paulo, USP, Sao Paulo, Brasil
-------------	---

2004 - 2004	Certificate in English for Speakers of Other Lang.. City & Guilds Pitman of London Institute, CITY AND GUILDS, Grã-Bretanha
2003 - 2003	Formação em Pesquisa Clínica. Invitare Pesquisa Clínica Auditoria e Consultoria, INVITARE, Sao Paulo, Brasil

Atuação profissional

1. Universidade Paulista - UNIP

Vínculo institucional

2009 - Atual	Vínculo: Celetista formal , Enquadramento funcional: Professor , Carga horária: 8, Regime: Parcial
--------------	---

2. Prefeitura Municipal de Santos - PMS

Vínculo institucional

2007 - Atual	Vínculo: Servidor público , Enquadramento funcional: Farmacêutico , Carga horária: 40, Regime: Integral
--------------	--

Produção em C, T & A

Produção bibliográfica

Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1.
 - ★ DUQUE, D.M., KREIDEL, R. N., TAQUEDA, M. E. S.,
SERRA, C. H. R., PORTA, V., KANEKO, T. M.,
VELASCO, M. V. R., CONSIGLIERI, V. O.
Desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada
de difosfato de primaquina In: XIII Semana Farmacêutica de
Ciência e Tecnologia, 2008, São Paulo.
XIII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia. São
Paulo: Universidade de São Paulo, 2008. v.44. p.39 - 39
2.
 - ★ DUQUE, D.M., KREIDEL, R. N., CONSIGLIERI, V. O.,
BOU-CHACRA, N. A.
Desenvolvimento de nanocápsulas contendo nimodipino

para formulação de produto inovador In: XIII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2008, São Paulo.

XIII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2008. v.44. p.64 – 64

★ KREIDEL, R. N., DUQUE, D.M., SERRA, C. H. R., PORTA, V., TAQUEDA, M. E. S., KANEKO, T. M., VELASCO, M. V. R., CONSIGLIERI, V. O.

Dispersões sólidas de nimodipino, PEG 6000 e poloxamer 407: avaliação das características de solubilidade e dissolução In: XIII Semana Farmacêutica de Ciência e Tecnologia, 2008, São Paulo.

3.

Dispersões sólidas de nimodipino, PEG 6000 e poloxamer 407: avaliação das características de solubilidade e dissolução. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2008. v.44. p.30 - 30

Página gerada pelo
Sistema Currículo Lattes
em 16/11/2009 às
08:42:36.

Declaração referente ao Comitê de Ética em Pesquisa

À Universidade de São Paulo - USP

Dra. Vladi Olga Consiglieri, professora orientadora da pesquisa, sob endereço Rua Lineu Prestes, 580, bloco 13^a, São Paulo-SP e Sr. Rogério Nepomuceno Kreidel, mestrando - nº USP 5771319, residente na Rua Liberdade, nº 242 apto 16 Santos-SP, colocam à disposição da USP ou demais interessados para tal, de que o desenvolvimento da pesquisa sob o título “Desenvolvimento e caracterização de dispersões sólidas de nimodipino empregando PEG 6000 ou Poloxamer 407” dispensou análise do Comitê de Ética em Pesquisa, uma vez que os ensaios foram realizados “*in vitro*”.

Atenciosamente

São Paulo - SP, 22 de novembro de 2009.

Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri

Sr. Rogério Nepomuceno Kreidel