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

**Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de
glibenclamida 5 mg obtidos por diferentes processos**

CHRISTIANE YURIKO HAMAI ZAIM

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU
DE MESTRE

ORIENTADOR:
PROF. DR. HUMBERTO GOMES FERRAZ

SÃO PAULO
2004

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

Z21a Zaim, Christiane Yuriko Hamai
Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de
glibenclamida 5mg obtidos por diferentes processos /
Christiane Yuriko Hamai Zaim. -- São Paulo, 2004.
114p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Ferraz, Humberto Gomes

1. Comprimido : Farmacotécnica 2. Tecnologia farmacêutica
3. Medicamento : Dissolução : Química farmacêutica I. T. II.
Ferraz, Humberto Gomes, orientador.

615.43 CDD

Christiane Yuriko Hamai Zaim

Avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de glibenclamida
5 mg obtidos por diferentes processos

**Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre**

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, 14 de maio de 2004.

*Ao Marcio,
por tudo*

*Aos meus pais Aiko e Mikio
por tornar possível a realização deste trabalho*

*e a meu irmão Ricardo,
que, mesmo à distância, sempre tem me apoiado e incentivado...*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz minha sincera gratidão pela oportunidade oferecida, orientação, apoio e confiança durante estes anos.

À Prof. Vladi Olga Consiglieri pela atenção e auxílio dispensados.

Ao Prof. Francisco Veiga da Universidade de Coimbra pela beta-ciclodextrina utilizada no trabalho.

À Profa. Elizabeth Igne Ferreira por disponibilizar o uso do rotaevaporador.

Aos Profs. Dr. Jivaldo Matos e Dra. Lucildes Mercuri pela oportunidade de utilizar o LATIG – Laboratório e pela ajuda, paciência e tempo dispensados na realização das análises térmicas.

Ao Prof. Leoberto Tavares por disponibilizar a utilização do equipamento de infravermelho.

À Kátia Botelho pelo auxílio, supervisão e tempo dispensado nas análises de infravermelho.

Ao Sr. Mário Moffa pela realização do trabalho de micronização.

Aos secretários Bete, Elaine, Jorge e Benê pelo atendimento prestativo.

Às bibliotecárias Adriana, Leila e Maria Luiza pela ajuda, revisão das referências bibliográficas e elaboração da ficha catalográfica.

Às estagiárias Kátia e Regiane pelo agradável convívio e auxílio em análises.

À Claudinéia e à Carla pela amizade, constante incentivo e prontidão em ajudar.

À Luciane Faria pela amizade e paciência no esclarecimento de dúvidas.

A todos os colegas e amigos da farmacotécnica e do curso de pós-graduação pelo convívio gratificante e estimulante que contribuíram imensamente para a realização deste trabalho.

À amiga de todas as horas Cássia Autilio pelo incentivo, por sempre acreditar na importância do trabalho e crer que ia dar certo.

À amiga Gabi Vitagliano pelo carinho, incentivo e exemplo de alegria.

Aos priminhos Amanda e Rafael por me fazerem acreditar em um mundo melhor.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução desta dissertação, muito obrigada.

SUMÁRIO

	PÁGINA
LISTA DE FIGURAS	iv
LISTA DE QUADRO E TABELAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVOS	04
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	05
3.1. GLIBENCLAMIDA	05
3.1.1 GENERALIDADES	05
3.1.2. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS	06
3.2. BIODISPONIBILIDADE E DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS	08
3.2.1. FATORES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS	08
3.2.2. PERFIL DE DISSOLUÇÃO	10
3.3. FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS EM FORMULAÇÕES SÓLIDAS	13
3.3.1. CONSIDERAÇÕES BIOFARMACÊUTICAS	13
3.3.2. MELHORIA DA DISSOLUÇÃO	14
3.3.2.1. POLIMORFISMO	14
3.3.2.2. MICRONIZAÇÃO	18
3.3.2.3. DISPERSÕES SÓLIDAS	20
3.3.2.4. COMPLEXAÇÃO COM CICLODEXTRINAS	24

4. MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1. MATERIAL	27
4.1.1. EQUIPAMENTOS.....	27
4.1.2. AMOSTRA COMERCIAL - MEDICAMENTO REFERÊNCIA.....	27
4.1.3. PADRÃO DE REFERÊNCIA.....	28
4.1.4. REAGENTES, SOLVENTES E MATÉRIAS-PRIMAS.....	28
4.2. MÉTODOS	29
4.2.1. ELABORAÇÃO DAS FORMULAÇÕES	29
4.2.1.1. FORMULAÇÕES BASE	31
4.2.1.2. DISPERSÃO SÓLIDA COM CELULOSE MICROCRISTALINA	32
4.2.1.3. DISPERSÕES SÓLIDAS EM PEG 4000	34
4.2.1.4. COMPLEXOS COM β -CICLODEXTRINA	36
4.2.1.4.1. CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO GLIBENCLAMIDA- β - CICLODEXTRINA POR CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)	40
4.2.1.4.2. CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO GLIBENCLAMIDA- β - CICLODEXTRINA POR INFRAVERMELHO	41
4.2.1.5. MOAGEM (MOINHO DE BOLA)	41
4.2.1.6. MICRONIZAÇÃO	42
4.2.1.6.1. MICRONIZAÇÃO DA GLIBENCLAMIDA	43
4.2.1.6.2. ANÁLISE DE TAMANHO DE PARTÍCULAS (DIFRAÇÃO A LASER).	43
4.2.2. ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DOS COMPRIMIDOS	44
4.2.2.1. ASPECTO	44
4.2.2.2. VARIAÇÃO DE PESO DOS COMPRIMIDOS (PESO MÉDIO)	44
4.2.2.3. DIÂMETRO E ESPESSURA	44

4.2.2.4. DUREZA	45
4.2.2.5. FRIABILIDADE	45
4.2.2.6. PERFIL DE DISSOLUÇÃO	45
4.2.3.6. 1. ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV	46
4.2.3.6. 2. RETA DE CALIBRAÇÃO	46
4.2.3.6. 3. ANÁLISE DE INTERFERENTES NO ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV	46
4.2.3.6. 4. PERFIL DE DISSOLUÇÃO	47
4.2.3.6. 5. EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO	48
4.2.3.7. QUANTIFICAÇÃO DE GLIBENCLAMIDA NOS COMPRIMIDOS (TEOR)	48
4.2.3.7. 1. VALIDAÇÃO DO MÉTODO PARA QUANTIFICAÇÃO DE GLIBENCLAMIDA EM COMPRIMIDOS	49
4.2.3.7. 1.1. EXATIDÃO	50
4.2.3.7. 1.2. PRECISÃO	51
4.2.3.7. 1.3. ESPECIFICIDADE	51
4.2.3.7. 1.4. LINEARIDADE	51
5. RESULTADOS	52
6. DISCUSSÃO	78
7. CONCLUSÃO	96
8. ANEXOS	97
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103

LISTA DE FIGURAS

	página
FIGURA 1 Estrutura química da glibenclamida	05
FIGURA 2 Processos envolvidos na biodisponibilidade de fármaco sob forma farmacêutica sólida quando administrado por via oral	09
FIGURA 3 Esquema do processo de produção de comprimidos B1, B2, B3 e B4 por compressão direta	31
FIGURA 4 Esquema do processo de produção de comprimidos T1, T2 e T3. Dispersão sólida de glibenclamida em celulose microcristalina	33
FIGURA 5 Esquema do processo de produção de comprimidos PEG1 e PEG2. Dispersão sólida de glibenclamida em PEG 4000	35
FIGURA 6 Esquema do processo de produção dos comprimidos das formulações CD1 e CD2. Complexos de inclusão de β -ciclodextrina com GLI obtidos através do método da moagem.....	37
FIGURA 7 Esquema do processo de produção dos comprimidos das formulações CD3 e CD4. Complexos de inclusão de β -ciclodextrina com GLI obtidos através do método da rotaevaporação	38
FIGURA 8 Esquema do processo de produção dos comprimidos das formulações CD5 e CD6. Comprimidos controle de mistura simples de GLI com β -ciclodextrina sem formação de complexo de inclusão	39
FIGURA 9 Esquema do processo de produção de comprimidos Mo1 e Mo2, em que a GLI sofre efeito da moagem	42
FIGURA 10 Curvas DSC obtidas sob atmosfera dinâmica de N ₂ (100 mL /min) e razão de aquecimento de 10 °C/min das amostras de glibenclamida (GLI), β -ciclodextrina (β -CD), complexo de inclusão GLI- β -CD_moinho, complexo de inclusão GLI- β -CD_rotaevaporação e mistura física GLI: β -CD, 1:4 (p/p)	52

FIGURA 11	Espectros de absorção na região do infravermelho de: glibenclamida (GLI) (A), β -ciclodextrina (β -CD) (B), mistura de GLI e β -CD na proporção 1:4 (p/p) (C), complexo GLI- β -CD_rotaevaporação (D), complexo GLI- β -CD_moinho (E) e GLI micronizada (F)	53
FIGURA 12	Análise do tamanho de partículas por difração de raios laser de amostras de glibenclamida e glibenclamida micronizada. Média de 3 análises	54
FIGURA 13	Espectro de absorção, na região do ultravioleta, de uma solução de glibenclamida 5 μ g/mL, em lauril sulfato de sódio 0,5% em água.....	59
FIGURA 14	Reta de calibração para glibenclamida em LSS 0,5% em água, a 229 nm, no intervalo de concentração de 1 a 8 μ g/mL	60
FIGURA 15	Espectro de absorção (200 a 400nm) da mistura de excipientes da formulação B4 em lauril sulfato de sódio 0,5% em água	61
FIGURA 16	Espectro de absorção (200 a 400nm) da mistura de excipientes da formulação T3 em lauril sulfato de sódio 0,5% em água	61
FIGURA 17	Espectro de absorção (200 a 400nm) da mistura de excipientes da formulação PEG2 em lauril sulfato de sódio 0,5% em água	62
FIGURA 18	Espectro de absorção (200 a 400nm) da mistura de excipientes da formulação CD4 em lauril sulfato de sódio 0,5% em água.....	62
FIGURA 19	Perfil de dissolução das formulações de glibenclamida. As barras indicam respectivos desvios-padrão (n=12)	66
FIGURA 20	Perfis de dissolução obtidos para Daonil® e as formulações B1, B2, B3 e B4. Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. Determinação a 229 nm. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)	67
FIGURA 21	Perfis de dissolução obtidos para Daonil® e as formulações T1, T2, T3, B1 e B3. Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. Determinação a 229 nm. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)	67

FIGURA 22	Perfis de dissolução obtidos para Daonil® e as formulações B1, B3, PEG1 e PEG2. Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. Determinação a 229 nm. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)	68
FIGURA 23	Perfis de dissolução obtidos para Daonil® e as formulações B1, B3, CD1, CD2, CD3, CD4, CD5 e CD6. Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. Determinação a 229 nm. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)	68
FIGURA 24	Perfis de dissolução obtidos para Daonil® e as formulações B1, B3, Mo1 e Mo2. Determinação a 229 nm. Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)	69
FIGURA 25	Perfis de dissolução obtidos para Daonil® e as formulações B1, B3, MIC1 e MIC2. Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. Determinação a 229 nm. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)	69
FIGURA 26	Valores médios de ED (%) para os produtos. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)	70
FIGURA 27	Espectro de absorção da mistura dos excipientes (sem o fármaco) utilizados nas formulações (λ = 200 a 400 nm)	76
FIGURA 28	Reta de calibração de glibenclamida em lauril sulfato de sódio 0,5% em água a 229 nm, e intervalo de concentração de 1 a 20 $\mu\text{g/mL}$	76

LISTA DE QUADRO E TABELAS

	página
QUADRO 1	Formulações produzidas e respectivos excipientes 30
TABELA 1	Composição das formulações B1, B2, B3 e B4 de glibenclamida 5,0 mg sem tratamento 32
TABELA 2	Composição das formulações de dispersão sólida de glibenclamida 5,0 mg em celulose microcristalina. Formulações T1, T2 e T3 34
TABELA 3	Composição das formulações de dispersão sólida de glibenclamida 5,0 mg em PEG 4000. Formulações PEG 1 e PEG 2. 36
TABELA 4	Composição das formulações de glibenclamida 5,0 mg com β -ciclodextrina. Formulações CD1, CD2, CD3, CD4, CD5 e CD6 40
TABELA 5	Composição das formulações MIC1 e MIC2 com glibenclamida micronizada 43
TABELA 6	Condições utilizadas na determinação do perfil de dissolução das formulações de comprimidos de glibenclamida 5,0 mg 47
TABELA 7	Preparação das soluções para determinação da exatidão do método para quantificação de glibenclamida 50
TABELA 8	Aspecto do produto referência e dos comprimidos de glibenclamida 5,0 mg produzidos 55
TABELA 9	Valores de peso médio dos comprimidos (mg), desvio padrão (mg) e coeficiente de variação (%) (n=20) 56
TABELA 10	Valores de diâmetro (mm) e espessura (mm) das formulações produzidas (desvio padrão, n=10) 57
TABELA 11	Resultados de dureza (desvio padrão, n=10) e friabilidade das formulações produzidas 58
TABELA 12	Concentrações de glibenclamida em lauril sulfato de sódio 0,5% em água e suas respectivas absorbâncias. Leitura em 229nm 60

TABELA 13	Porcentagem dissolvida de glibenclamida (desvio padrão, n=12) <i>versus</i> tempo de comprimidos de Daonil® e das formulações produzidas submetidos ao ensaio de dissolução em LSS 0,5% em água	64
TABELA 14	TABELA 14 – Coeficiente de variação de Daonil® e das formulações produzidas submetidos ao ensaio de dissolução (n=12)	65
TABELA 15	Análise de variância dos resultados de eficiência de dissolução de cada formulação estudada	71
TABELA 16	Comparação dos valores de eficiência de dissolução de cada formulação estudada, empregando-se o teste de TUKEY	72
TABELA 17	Exatidão da metodologia para quantificação de glibenclamida, realizada no mesmo dia (intradia)	73
TABELA 18	Exatidão da metodologia para quantificação de glibenclamida, realizada em dias diferentes (interdias)	74
TABELA 19	Precisão da metodologia para quantificação de glibenclamida, realizada no mesmo dia (intradia)	74
TABELA 20	Precisão da metodologia para quantificação de glibenclamida, realizada em dias diferentes (interdias)	75
TABELA 21	Teor de fármaco nas amostras de Daonil® e nas formulações produzidas (desvio padrão, n=3)	77

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e SÍMBOLOS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	- Área sob a curva
β -CD	- Beta-ciclodextrina
$C_{\max}$	- Concentração plasmática máxima do fármaco
C.V.	- Coeficiente de variação
DSC	- Differential scanning calorimetry (Calorimetria Exploratória Diferencial)
ED	- Eficiência de dissolução
f1	- Fator de diferença
f2	- Fator de semelhança
FDA	- Food and drug administration
GLI	- Glibenclamida
HPC	- Hidroxipropilcelulose
HPMC	- Hidroxipropilmetilcelulose
IV	- Infravermelho
IVIV	- <i>In vitro in vivo</i>
LSS	- Lauril sulfato de sódio
Mg	- Magnésio
PEG 4000	- Polietilenoglicol 4000
PVP	- Polivinilpirrolidona
P/p	- Peso/peso
P/v	- Peso/volume
R^2 (ou r)	- Coeficiente de correlação de Pearson
rpm	- rotações por minuto
SCB	- Sistema de classificação biofarmacêutica
UV-VIS	- Ultravioleta - visível
ΔH	- Variação de entalpia
λ	- Comprimento de onda

RESUMO

Fármacos pouco solúveis em água são um dos maiores desafios encontrados em formulação de comprimidos, uma vez que, se não adequadamente formulados, podem apresentar problemas de dissolução e de biodisponibilidade.

O presente trabalho teve como objetivo produzir comprimidos de glibenclamida 5 mg (hipoglicemiante oral pouco solúvel) utilizando diferentes processos visando a melhoria da dissolução do fármaco e comparar a liberação *in vitro* (perfil de dissolução) das formulações entre si, bem como em relação ao medicamento referência no Brasil, Daonil[®]. Foram obtidas 19 formulações por compressão direta empregando dispersão sólida, complexação com ciclodextrina ou micronização do fármaco. Os comprimidos foram analisados quanto ao aspecto, peso médio, dureza, friabilidade, teor e eficiência de dissolução.

Os resultados indicaram que, dentre os processos estudados, a utilização de complexos glibenclamida- β -ciclodextrina e glibenclamida micronizada, promoveram uma melhora da dissolução do fármaco. O superdesintegrante Explocel[®] promoveu significativa melhoria no perfil de dissolução em todas as formulações em que estava presente. A utilização do complexo glibenclamida- β -ciclodextrina com o Explocel[®] apresentou perfil de dissolução estatisticamente semelhante ao Daonil[®], além de atender aos demais requisitos físico-químicos.

ABSTRACT

Slightly soluble drugs are one of the largest challenges found in tablet formulation, once, if not appropriately formulated, they can present dissolution and bioavailability problems.

The present work had as objective to produce 5 mg glibenclamide (practically insoluble hypoglycemic drug) tablets using different processes which aim at enhancing drug dissolution and to compare the *in vitro* release (dissolution profile) of these formulations with each other as well as with the reference medicine in Brazil, Daonil[®]. 19 different formulations were obtained through direct compression using solid dispersion, cyclodextrin complexation or micronization of the drug. The tablets were also analyzed in relation to aspect, medium weight, hardness, friability, assay and dissolution efficiency.

The results indicated that, among the studied processes, an enhancement of the dissolution rate of the drug have arisen from the use of the glibenclamide- β -cyclodextrin complex and the micronized glibenclamide. The disintegrant Explocel[®] promoted enhancement in the dissolution rate in all the formulations in which it was present. The use of the glibenclamide- β -cyclodextrin complex with Explocel[®] have presented the best dissolution profile, statistically similar to Daonil[®], besides accomplishing the other physico-chemical requirements.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A via oral é a mais utilizada para a administração de fármacos por ser considerada a mais simples, conveniente e segura para o paciente. Por essa via são administradas diferentes formas farmacêuticas, sendo o comprimido o mais amplamente utilizado (ANSEL *et al.*, 2000; BANKER & ANDERSON, 2001).

Se comparado a outras formas farmacêuticas, o comprimido é considerado a primeira escolha da indústria devido ao seu baixo custo de produção, embalagem e distribuição; maior estabilidade e resistência à violação, ou, se violados, apresentam alterações físicas visíveis (RUDNIC & KOTTKE, 1996; ANSEL *et al.*, 2000; BANKER & ANDERSON, 2001), assim, quando do descobrimento de um novo fármaco, este é, sempre que possível, lançado no mercado sob esta forma farmacêutica (BANKER & ANDERSON, 2001).

À exceção de algumas terapias, espera-se que a maioria dos medicamentos administrados sob esta forma farmacêutica apresente ação sistêmica (SHARGEL & YU, 1999; ANSEL *et al.*, 2000). Porém, sob a ótica biofarmacêutica, nem sempre estes medicamentos cumprem seu papel na íntegra, uma vez que a absorção do fármaco implica em etapas anteriores de liberação do princípio ativo contido na forma farmacêutica, seguida da sua respectiva dissolução ou solubilização sob condições fisiológicas e de sua permeação através do trato gastrintestinal (SHAH *et al.*, 1995; ABDOU *et al.*, 2000; CONSIGLIERE *et al.*, 2000; ANSEL *et al.*, 2000).

Nota-se, então, a importância de uma adequada formulação que promova a eficiente liberação e dissolução do fármaco. Esta etapa de dissolução assume importância fundamental na absorção, uma vez que a grande maioria dos fármacos é absorvida por difusão passiva de suas moléculas dissolvidas (FERRAZ, 1993; ABDOU *et al.*, 2000; CONSIGLIERI

et al., 2000). Pode-se assim dizer que a velocidade de dissolução da forma farmacêutica sólida é uma etapa limitante no processo de absorção de fármacos no trato gastrintestinal (HÖRTER & DRESSMAN, 2001).

A liberação do fármaco da forma farmacêutica é fator determinante para que o mesmo possa ser absorvido pelo organismo e promover sua ação, assim o ensaio de dissolução *in vitro* torna-se uma das ferramentas mais adequadas para se verificar o desempenho de medicamentos sob a forma sólida (ABDOU *et al.*, 2000; ANSEL, 2000).

Os ensaios de dissolução *in vitro* têm como função não só verificar a reprodutibilidade na produção e assegurar a propriedade de liberação durante a vida útil do medicamento, mas, principalmente, garantir a confiabilidade das propriedades biofarmacêuticas do produto. Deseja-se que os ensaios de dissolução *in vitro* promovam a completa dissolução da forma farmacêutica e simultaneamente indiquem como o produto se comportará *in vivo*. Com o alto custo dos estudos farmacocinéticos e considerações éticas quanto ao uso de animais, há um aumento crescente no interesse de desenvolvimento de ensaios de dissolução que estabeleçam uma correlação *in vitro-in vivo* (DRESSMAN, 2000).

O comportamento dos fármacos com relação à solubilidade ainda é um dos maiores desafios no desenvolvimento de formulações, uma vez que fármacos pouco solúveis freqüentemente apresentam baixa biodisponibilidade. Com o advento da química combinatória, que proporciona a obtenção de um número cada vez maior de fármacos com potencial ação terapêutica, a quantidade de compostos pouco solúveis em água tem crescido drasticamente e a formulação destes compostos passou a ser um dos maiores e mais freqüentes desafios do formulador (SUGIMOTO, 1998; LEUNER & DRESSMAN, 2000).

A glibenclamida, um importante fármaco na terapia do diabetes, é citada dentre os que podem apresentar problemas biofarmacêuticos em suas formas farmacêuticas sólidas devido a sua baixa solubilidade em água e velocidade de dissolução (MATSUI *et al.*, 1999).

Sabe-se que no Brasil existem diversos medicamentos, além do produto referência, que utilizam este fármaco como princípio ativo (PR VADE MÉCUM, 2002/2003). PRATES (2003) verificou que algumas destas formulações apresentam problemas de liberação no meio de dissolução. Alterações também haviam sido constatadas por BLUME *et al.* (1992) ao avaliarem medicamentos contendo glibenclamida presentes no mercado alemão e em dez países da comunidade européia.

Muitas outras formulações existentes no mercado contendo glibenclamida foram estudadas quanto à sua dissolução e biodisponibilidade, apresentando, em alguns casos, diferenças entre as mesmas (SIGNORETTI *et al.*, 1985; EL-SAYED *et al.*, 1989; SMEETS *et al.*, 1992; BLUME *et al.*, 1993; RODRÍGUEZ *et al.*, 1993).

Outros trabalhos reportam propostas de formulações de glibenclamida utilizando técnicas conhecidas para promoção da melhoria do perfil de dissolução, e conseqüentemente a sua biodisponibilidade. Por exemplo, pode-se citar técnicas de dispersão sólida, complexação com ciclodextrinas e micronização (BETAGERI & MAKARLA, 1995; BABU & PANDIT, 1995; LETHO *et al.*, 1996; GHOSH *et al.*, 1998; SAVOLAINEN *et al.*, 1998; SINCHAIPANID *et al.*, 2000).

Portanto, um estudo no qual se verifique a eficiência de diferentes métodos para melhoria do perfil de dissolução, utilizando-se a glibenclamida como fármaco modelo, é bastante interessante na medida em que tais métodos podem ser utilizados para obtenção de produtos com uma adequada liberação do fármaco, notadamente de baixa solubilidade.

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho foi comparar o perfil de dissolução de comprimidos de glibenclamida 5 mg obtidos por compressão direta e produzidos a partir de diferentes processos para melhoria da dissolução do fármaco em relação ao medicamento referência no Brasil (Daonil® Aventis Pharma Ltda.).

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. GLIBENCLAMIDA

3.1.1. GENERALIDADES

A glibenclamida, 1-[[p-[2-(5-chloro-o-anisamido)ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-cyclohexylurea ou 5-cloro-N-[2-[4-[[[(cicloexilamino)carbonil]amino]sulfonyl]fenil]etil]-2-metoxibenzamida, também denominada gliburide (MERCK INDEX, 2001), é um fármaco hipoglicemiante derivado da sulfoniluréia (MARTINDALE, 2002). Desenvolvida em conjunto pela Boehringer e Hoechst em 1966, hoje é comercializada sob a forma de comprimidos, possuindo forte ação hipoglicemiante em baixas doses (MATSUI *et al.*, 1999).

É um pó branco cristalino, inodoro e praticamente insípido. Muito pouco solúvel em água e em éter, é solúvel em 330 partes de álcool, em 36 partes de clorofórmio e em 250 partes de metanol. É ácido fraco e forma sal solúvel em soluções alcalinas. O ponto de fusão está situado entre 169-174 °C, seu peso molecular é de 494,0 e sua fórmula molecular é $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$. Sua fórmula estrutural está indicada na FIGURA 1 (TAKLA, 1981; MERCK INDEX, 2001).

FIGURA 1- Estrutura química da glibenclamida

3.1.2. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

O *diabetes mellitus* é uma disfunção caracterizada por uma falha no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, no qual a ação da insulina é diminuída ou ausente devido alteração na sua secreção, diminuição na atividade ou combinação dos dois fatores, sendo caracterizada pela hiperglicemia. Existem duas formas principais de *diabetes mellitus*: diabetes tipo I, conhecida como insulino-dependente no qual o paciente não produz ou produz insulina em quantidade insuficiente e diabetes tipo II, conhecida como não insulino-dependente, na qual ocorre uma resistência à insulina e conseqüente comprometimento na regulação da secreção desta (MARTINDALE, 2002).

O tratamento do diabetes tipo II se dá principalmente por hipoglicemiantes orais, como as sulfoniluréias que agem principalmente aumentando a secreção endógena de insulina. A diminuição da glicemia é promovida somente naqueles pacientes capazes de sintetizar insulina endógena (MARTINDALE, 2002).

A glibenclamida, uma sulfoniluréia de segunda geração, possui capacidade de reduzir o açúcar sanguíneo com alta taxa de efetividade e tolerância, sendo que a dose inicial usual em formulações convencionais é de 2,5 a 5 mg por dia (MARTINDALE, 2002).

O efeito hipoglicemiante da glibenclamida se dá por meio tanto do efeito pancreático como efeito extrapancreático. No efeito pancreático promove um aumento na secreção da insulina através do aumento da resposta das células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas à glicose, reduzindo assim a concentração plasmática de glicose. Nos casos de resistência à insulina, o efeito extra-pancreático promove um aumento da insulina através do aumento da suscetibilidade da insulina e da ligação da

insulina com os tecidos alvos. (P.R. VADE MÉCUM, 2002/2003; BAUER & KELLER, 1991).

Dentre as sulfoniluréias utilizadas como hipoglicemiantes, a glibenclamida pode ser considerada uma das mais potentes no tratamento do *diabetes mellitus* tipo II ou diabetes não insulino-dependente. Apesar de não haver correlação exata entre doses, 5 mg de glibenclamida é terapeuticamente equivalente a 500 a 700 mg de acetohexamida, 250 a 375 mg de clorpropamida ou tolazamida, 5 a 10 mg de glipizida ou 1 a 1,5 g de tolbutamida, no controle da concentração de açúcar sanguíneo. Pacientes que sofrem de diabetes e não controlam adequadamente a glicemia apresentam maior susceptibilidade a contrair infecções e podem desenvolver complicações graves como retinopatia, nefropatia e neuropatia resultantes da destruição microvascular dos tecidos e aterosclerose (MARTINDALE, 2002; GLYBURIDE, 2003).

A glibenclamida é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal (TGI), sendo que os picos de concentrações plasmáticas ocorrem no período de 2 a 4 horas e exercem seu efeito dentro da primeira hora, persistindo por pelo menos 24 horas. Estudos com pacientes idosos sem diabetes revelaram que há uma alteração na farmacocinética e farmacodinâmica da glibenclamida. Devido ao seu longo período de ação aconselha-se a evitar a administração a estes pacientes (SCHWINGHAMMER *et al.*, 1991; MARTINDALE, 2002; P.R. VADE MÉCUM, 2002/2003).

3.2. BIODISPONIBILIDADE E DISSOLUÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

3.2.1. FATORES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE DE MEDICAMENTOS

A biodisponibilidade indica a velocidade e a extensão de absorção de um princípio ativo em uma forma de dosagem, a partir de sua curva concentração/tempo na circulação sistêmica ou sua excreção na urina (BRASIL, 1999; ANSEL, 2000).

Os principais processos envolvidos na biodisponibilidade de um fármaco são a dissolução, a permeabilidade no TGI, o metabolismo enzimático na membrana gastrintestinal e o metabolismo de primeira passagem no fígado (CRISON, 2000; DRESSMAN, 2000), logo a biodisponibilidade é dependente tanto de fatores fisiológicos do indivíduo quanto às características físico-químicas do medicamento (STORPIRTIS *et al.*, 1999; CONSIGLIERI *et al.*, 2000).

Quanto aos fatores fisiológicos deve-se considerar os tensoativos presentes no suco gástrico e biliar, a viscosidade do conteúdo no lúmen, a motilidade e fluxo do TGI, a capacidade tamponante, pH, composição da bile e alimentos, a permeabilidade e volume de líquido, considerando as secreções e líquidos co-administrados. Os fatores físico-químicos relacionados ao fármaco importantes são: tamanho de partícula, molhabilidade, tamanho da molécula, hidrofiliicidade, estrutura cristalina e solubilização (DRESSMAN *et al.*, 1998).

Um fármaco administrado por via oral precisa ser absorvido pelo organismo para apresentar efeito sistêmico. A absorção, no entanto é dependente de outras etapas que a antecedem: liberação e dissolução de

sua forma farmacêutica (SHARGEL & YU, 1999; CONSIGLIERI *et al.* 2000; CRISON, 2000).

A Figura 2 ilustra a desintegração e/ou liberação do fármaco e a dissolução como processos limitantes no processo de absorção do fármaco.

FIGURA 2 – Processos envolvidos na biodisponibilidade de fármaco sob forma farmacêutica sólida quando administrado por via oral.

Para ser absorvido o fármaco deve ser suficientemente solúvel em água para ser rapidamente liberado da sua forma farmacêutica e dissolvido, e hidrofóbico o bastante para atravessar a membrana celular do TGI (LIU, 2000). Em geral, para fármacos pouco solúveis a permeabilidade, ou seja, o processo de atravessar a membrana do TGI, não é o maior obstáculo para a absorção, uma vez que, o caráter lipofílico do composto, que facilita a permeação, aumenta com a diminuição da solubilidade em água (CRISON, 2000).

3.2.2. PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Sendo a via oral a mais conveniente e empregada na terapêutica; comprimidos a forma farmacêutica preferida; e a liberação e dissolução do fármaco de sua forma farmacêutica etapas fundamentais na absorção e conseqüente biodisponibilidade, a análise da dissolução *in vitro* do fármaco, é ferramenta essencial no desenvolvimento farmacotécnico (BROCKMEIER, 1999).

Fatores que afetam a dissolução podem estar relacionados às propriedades físico-químicas do fármaco (solubilidade, tamanho de partícula, estado cristalino) e/ou à forma farmacêutica (efeito dos excipientes e/ou processo de fabricação empregado) (ABDOU *et al.*, 2000).

O ensaio de dissolução, muito utilizado rotineiramente para a garantia da qualidade do medicamento, seja na produção, seja na avaliação da reprodutibilidade entre lotes ou na estabilidade (DRESSMAN *et al.*, 1998), tornou-se obrigatório a partir de 1959 para a análise de muitas formas farmacêuticas somente depois que pesquisadores provaram que existe uma correlação entre os ensaios de dissolução *in vitro* com estudos de absorção *in vivo* para a aspirina. Apesar de existirem correlações *in vitro in vivo* (IVIV) bem sucedidas descritas na literatura, a dissolução, por si, não é capaz de prever a eficácia terapêutica, entretanto, fornece informações valiosas sobre a disponibilidade biológica do fármaco (ABDOU *et al.*, 2000).

O desenvolvimento de ensaios de dissolução *in vitro* tem apresentado interesse crescente, principalmente em modelos que indiquem como o fármaco se comportará *in vivo*, e possibilite o estabelecimento de uma correlação IVIV (DRESSMAN *et al.*, 1998; DRESSMAN, 2000). Quando os resultados *in vitro* não são capazes de prever a performance *in vivo* de um produto, mais estudos clínicos e de maior amplitude são necessários,

aumentando o custo do desenvolvimento do produto (DRESSMAN *et al.*, 1998).

AMIDON *et al.* (1995) estabeleceram o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), no qual consideraram a dissolução e a permeabilidade gastrointestinal dos fármacos como parâmetros fundamentais para a absorção dos mesmos. Ao classificar os fármacos em 4 grupos de acordo com sua solubilidade e permeabilidade intestinal, este SCB propiciou uma base para correlação *IVIV* para formulações de liberação imediata.

Para os fármacos que, como a glibenclamida, são considerados classe II no sistema de classificação biofarmacêutica, ou seja, apresentam baixa solubilidade e alta permeabilidade, onde a dissolução é o fator limitante para a absorção do mesmo, pode-se obter uma boa correlação *IVIV* (AMIDON *et al.*, 1995; DRESSMAN *et al.*, 1998; LÖBENBERG & AMIDON, 2000), lembrando que, o comportamento dos fármacos desta classe frente à dissolução, é afetado diretamente pela escolha do meio (GALIA *et al.*, 1998; LÖBENBERG *et al.*, 2000).

BLUME *et al.* (1985) comprovaram, em produtos genéricos contendo glibenclamida disponíveis na Alemanha, que a maior velocidade de liberação e dissolução do fármaco de sua forma farmacêutica reflete-se em uma absorção mais rápida *in vivo*, mostrando uma correlação linear entre dissolução *in vitro* e a área sob a curva (ASC) (BLUME & SCHUG, 1999).

CHALK *et al.* (1986), ao contrário, concluíram que os resultados de dissolução *in vitro* não são confiáveis para prever os efeitos terapêuticos da glibenclamida administrados por via oral. Entretanto, ao contrário de BLUME *et al.* (1985) que utilizaram solução tampão pH 7,4 como meio de dissolução, os autores utilizaram água como meio de dissolução.

O FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (1997) classifica, através de seu guia a correlação *IV/V* em três diferentes níveis: A, B e C.

- O nível A é o nível mais alto de correlação, uma vez que estabelece relação ponto a ponto entre a dissolução *in vitro* e a absorção *in vivo*; útil para fins regulatórios.
- Para a correlação nível B o tempo médio de dissolução correlaciona-se com valores de tempo médio de permanência do fármaco no organismo.
- E, para os modelos nível C, os parâmetros farmacocinéticos *in vivo* como ASC ou C_{max} são relacionados com um único ponto de dissolução (ex. tempo para 50% dissolvido *in vitro*); útil para desenvolvimento farmacotécnico.

BALAN *et al.* (2000) desenvolveram modelos nível C para a glibenclamida com boa previsibilidade, ou seja, um bom nível de correlação *IV/V*.

BLUME *et al.* (1993) avaliaram comprimidos de glibenclamida disponíveis no mercado em 29 países, encontrando diferenças quanto ao perfil de dissolução *in vitro* das mesmas. PRATES (2003) obteve resultado semelhante ao avaliar produtos presentes no mercado brasileiro.

No Brasil, além da glibenclamida, outros medicamentos presentes no mercado apresentaram deficiência na liberação do fármaco de sua forma farmacêutica. Pode-se citar, como exemplos: piroxicam (DEL COMUNE *et al.*, 1996), ampicilina (FERRAZ *et al.*, 1998a), cimetidina (FERRAZ *et al.*, 1998b), diclofenaco potássico (FERRAZ *et al.*, 1998c), cloreto de potássio (FERRAZ *et al.*, 1999), dipirona (VILLANOVA, 1999), ibuprofeno (STORPIRTIS, *et al.* 1999b) e diclofenaco sódico (CARVALHO *et al.*, 2000).

3.3. FÁRMACOS POUCO SOLÚVEIS EM FORMULAÇÕES SÓLIDAS

3.3.1. CONSIDERAÇÕES BIOFARMACÊUTICAS

Fármacos pouco solúveis são os que apresentam maiores problemas de biodisponibilidade, e tem apresentado absorção limitada, variável e/ou imprevisível se comparados aos fármacos de maior solubilidade (BETAGERI & MAKARLA, 1995; CRISON, 2000; MERISKO-LIVERSIDGE *et al.*, 2003). Quando formulados de maneira convencional podem promover uma dosagem sub-ótima e de baixa eficácia (MERISKO-LIVERSIDGE *et al.*, 2003).

Os avanços da tecnologia em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos têm promovido um número enorme de moléculas químicas com potencial ação terapêutica como nunca antes visto. No entanto, ao se priorizar a ação farmacológica, visando potencializar esta qualidade, as propriedades biofarmacêuticas, como a solubilidade em água, tendem a ficar comprometidas (LIU, 2000).

Estima-se que mais de 40% das substâncias ativas identificadas através de programas de análise combinatória são pouco solúveis em água (MERISKO-LIVERSIDGE *et al.*, 2003), e muitas destas substâncias candidatas a fármacos, com valiosa ação terapêutica, são colocadas de lado e/ou abandonadas durante a triagem farmacológica devido à sua lipofilicidade (RASENACK & MÜLLER, 2002).

Como já visto anteriormente, para fármacos pouco solúveis a dissolução é o fator limitante para a absorção (AMIDOM *et al.*, 1995). Portanto, a fim de se obter os níveis plasmáticos adequados de fármaco no organismo, o desenvolvimento de formulações sólidas orais deve priorizar a melhoria da dissolução (LIU, 2000).

3.3.2. MELHORIA DA DISSOLUÇÃO

Ao formulador cabe a responsabilidade de elaborar um produto física e quimicamente estável, manufaturável industrialmente e biodisponível (SINGHAL & CURATOLO, 2004).

Muitas técnicas descritas na literatura podem ser utilizadas durante o desenvolvimento da formulação para promover a resposta melhorada na dissolução *in vitro* e na biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água. Dentre elas, destacam-se considerações quanto ao polimorfismo, micronização, dispersões sólidas e complexos de inclusão de fármacos com ciclodextrinas.

3.3.2.1. POLIMORFISMO

Os fármacos sólidos podem existir como substâncias cristalinas ou partículas amorfas sem estrutura identificável. O caráter amorfo ou cristalino da substância pode afetar a estabilidade e atividade do fármaco na formulação. De maneira geral, a forma amorfa apresenta maior solubilidade, velocidade de dissolução e biodisponibilidade que a forma cristalina, uma vez que, no estado amorfo, a energia necessária para separação das moléculas, coesas ao acaso, é menor que para a forma cristalina. Por outro lado, formas cristalinas são mais estáveis que as amorfas (SHARGEL & YU, 1999; GRANT, 1999; ANSEL, 2000).

Substâncias cristalinas podem, ainda, existir sob uma ou mais formas. As formas cristalinas comuns encontradas nos fármacos são chamadas de polimorfos e solvatos (VIPAGUNTA *et al.* 2001).

Polimorfos são diferentes formas cristalinas de uma mesma substância pura, possuem a mesma composição química, mas diferem

quanto à estrutura interna dos cristais que se apresentam em diferentes conformações e/ou arranjo e, como resultado dessa diferença, os polimorfos apresentam diferentes propriedades físico-químicas (GRANT, 1999; SHARGEL & YU, 1999; JOZWIAKOWSKI, 2000; VIPPAGUNTA *et al.*, 2001). A ocorrência de polimorfos em fármacos é bastante comum, e estima-se que um terço dos compostos orgânicos apresentem polimorfismo (ANSEL, 2000).

Formas cristalinas que contém moléculas de solvente na estrutura do cristal são denominados solvatos. Quando o solvente é a água, são conhecidos como hidratos (JOZWIAKOWSKI, 2000; CARSTENSEN, 2001).

Os polimorfos podem apresentar diferenças quanto a propriedades (GRANT, 1999):

- no arranjo (índice de refração, condutividade, higroscopia);
- termodinâmicas (temperatura de fusão e sublimação, energia interna, entalpia, entropia, solubilidade, etc.);
- espectroscópicas (transição eletrônica, transição rotacional, transição de *spin* nuclear);
- cinéticas (velocidade de dissolução, reações no estado sólido, estabilidade);
- na superfície (energia livre na superfície, tensão interfacial, forma);
- mecânicas (dureza, compressibilidade, fluidez, etc.).

Quando da existência de polimorfos, a forma mais estável geralmente apresenta menor solubilidade, e, conseqüentemente, a forma que apresenta maior solubilidade é a menos estável, também denominada metaestável (CARSTENSEN, 2001). As formas que apresentam maior ponto de fusão são usualmente denominadas forma I, e as formas instáveis são II, III, etc, seguindo essa ordem à medida que o ponto de fusão diminui (BORKA, 1991).

Sob o ponto de vista farmacêutico, essas diferenças nas propriedades entre os polimorfos e entre as formas amorfa e cristalina afetam diretamente a solubilidade e dissolução do fármaco na formulação, afetando, por consequência, também a biodisponibilidade (BYRN *et al.*, 1995; HANCOCK & ZOGRAFI, 1997; JOZWIAKOWSKI, 2000).

O maior problema enfrentado quando se deseja utilizar um polimorfo metaestável ou a forma amorfa em produtos farmacêuticos, visando a melhoria da dissolução e da biodisponibilidade, é a possibilidade de se converterem espontaneamente desta forma, de maior energia e maior solubilidade, para a de menor energia, ou seja, para a forma cristalina estável. Essa possibilidade de interconversão dos polimorfos durante o processo de produção ou durante o armazenamento limita a exploração comercial das formas metaestáveis e amorfas. (HANCOCK & ZOGRAFI, 1997; HÖRTER & DRESSMAN, 2001).

Existem muitos estudos relacionando biodisponibilidade e/ou velocidade de absorção dependentes de forma amorfas e de polimorfos (JOZWIAKOWSKI, 2000). As formas amorfas de um produto podem ser desenvolvidas intencionalmente a fim de melhorar a biodisponibilidade, e para isso utilizam-se artifícios para tentar estabilizá-las como as dispersões com polímeros (SINGHAL & CURATOLO, 2004).

Os polimorfos cristalinos e as formas amorfas apresentam propriedades mecânicas diferentes da forma cristalina estável. Ambas podem ser utilizadas em formulações desde que haja uma escolha criteriosa dos excipientes e do processo de fabricação empregado a fim de se evitar que se convertam para a forma mais estável e menos solúvel e afetando sua ação *in vivo* (SINGHAL & CURATOLO, 2004).

Técnicas espectroscópicas como ressonância magnética nuclear, infravermelho, Raman, ressonância eletrônica de *spin*, difração de raios X,

calorimetria exploratória diferencial, dentre outras são ferramentas valiosas na caracterização destas formas e auxiliam no processo de desenvolvimento da forma farmacêutica como no cumprimento dos requisitos regulatórios (BYRN *et al.*, 1995).

Processos vigorosos de moagem podem induzir ao aparecimento da forma amorfa do fármaco (HANCOCK & ZOGRAFI, 1997; BRITAIN & FIESE, 1999). De maneira geral a formação deste material amorfo não é desejável uma vez que este é considerado termodinamicamente metaestável com alta energia, e uma variedade de caminhos podem fazer com que este se converta, novamente, para a forma cristalina. Esta conversão certamente acarretará em alterações na dissolução e possivelmente na biodisponibilidade do fármaco. Na prática, o tempo de exposição dos materiais a moagem é muito curto, esperando-se pouca ou nenhuma mudança em polimorfismo na escala industrial (BRITAIN & FIESE, 1999).

SULEIMAN & NAJIB (1989) descreveram duas formas polimórficas da glibenclamida e dois pseudopolimorfos (solvato pentanol e solvato tolueno) que são significativamente diferentes com relação a solubilidade e propriedades de fusão. A forma I é a mais estável e apresenta a pior solubilidade. Os pseudopolimorfos apresentaram maiores porcentagens dissolvidas *versus* tempo que as formas cristalinas.

HASSAN *et al.* (1991) obtiveram glibenclamida na forma vítrea após resfriamento da mesma fundida a 185°C, e esta apresentou dissolução mais rápida que Daonil® e que a forma cristalina.

PANAGOPOULOU-KAPLANI & MALAMATARIS (2000) prepararam uma nova forma cristalina de glibenclamida através da sublimação da forma vítrea do fármaco micronizado e verificaram que essa forma apresenta a menor solubilidade ao ser comparada com a forma sem tratamento e a forma vítrea. Este trabalho indica que as condições de resfriamento às quais

a glibenclamida pode sofrer seja durante a manufatura ou durante o armazenamento, podem afetar a solubilidade e biodisponibilidade da mesma.

3.3.2.2. MICRONIZAÇÃO

Sabe-se que a distribuição do tamanho de partícula e a área de superfície do fármaco são propriedades que afetam não só etapas do processo de fabricação como também a biodisponibilidade (CARTENSEN, 1998; BARBER *et al.*, 1998). A redução do tamanho de partícula através da micronização é uma das maneiras de melhorar a dissolução e, conseqüentemente, a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis devido o aumento da área específica da superfície em contato com o meio (LEVY, 1963; HOENER & BENET, 1996; ANSEL, 2000; LEE *et al.*, 2000).

SIGNORETI *et al.* (1985) ao avaliarem a biodisponibilidade e perfis de dissolução de comprimidos contendo 5 mg de glibenclamida micronizada e não micronizada encontraram que, *in vivo*, o fármaco micronizado atinge em menor tempo os picos plasmáticos e em níveis superiores (quase o dobro) que o não micronizado. *In vitro*, porém, a melhora observada para porcentagem dissolvida do fármaco micronizado foi menos expressiva devido ao alto valor de desvio padrão encontrado.

MOSHARRAF & NYSTRÖM (1995) relataram que a velocidade de dissolução de fármacos pouco solúveis em água está relacionada não somente ao tamanho, mas também à forma da partícula, que pode afetar propriedades da superfície do fármaco. Partículas esféricas apresentaram maior dissolução que partículas irregulares e maiores.

Comparando o perfil de dissolução de amostras de pó de glibenclamida microfina (tamanho de partícula de aproximadamente 50 μm) e outra não micronizada (tamanho de partícula compreendido entre 50 e 350 μm) em diversos meios (diferentes pHs, e conteúdo enzimático), LÖBENBERG *et al.* (2000) verificaram que a amostra microfina apresentou melhores resultados de dissolução na maioria dos meios.

A micronização pode promover, em fármacos pouco solúveis, um efeito contrário ao esperado, ou seja, uma diminuição na velocidade de dissolução. Este fenômeno é atribuído à tendência de aglomeração das partículas micronizadas, resultando em uma diminuição da área de superfície específica (BOLHUIS *et al.*, 1997; LEE *et al.*, 2000; HÖRTER & DRESSMAN, 2001; RASENACK & MÜLLER, 2002).

Este efeito indesejado pode ser revertido ao se utilizar meios de dissolução que possuam melhor poder de molhabilidade, como, por exemplo, no caso da fenacetina, adicionando-se ao meio de dissolução um agente que atue na superfície da partícula, como o Tween 80[®] (HOENER & BENET, 1996). Além disso, a repulsão eletrostática e a estabilização estática são descritas como técnicas que podem ser utilizadas para estabilizar estas partículas micronizadas (LEE *et al.*, 2000; RASENACK & MÜLLER, 2002).

RASENACK & MÜLLER (2002) propuseram uma técnica denominada micronização *in situ* para produção de nano ou micropartículas com a cristalização controlada através da adição de um agente estabilizador. O fármaco é dissolvido em solvente orgânico que seja imiscível com a água. O agente estabilizador (polímero hidrofílico) dissolvido em água é adicionado, rapidamente e sob agitação, à solução com o fármaco. A estabilidade da dispersão e o tamanho das partículas obtido dependem do tipo de estabilizador empregado. Somente após a formação dos precipitados, as partículas são secadas por "spray-drying". Os fármacos testados foram ibuprofeno, itraconazol e cetoconazol. Este método apresentou partículas

com maior área específica de superfície e melhor dissolução que os fármacos que não passaram por este processo.

3.3.2.3. DISPERSÕES SÓLIDAS

O termo *dispersões sólidas* refere-se a um ou mais componentes ativos dispersos em um carreador ou matriz inerte no estado sólido, e também são utilizadas para melhorar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis (CHIOU & RIEGELMAN, 1971). Quando se prepara uma dispersão sólida, o fármaco pode se apresentar disperso no carreador ao nível molecular (ex.: solução sólida) ou ao nível não molecular (nível particulado) (NANDA *et al.*, 2000).

Os mecanismos pelos quais as dispersões sólidas melhoram a dissolução de fármacos pouco solúveis são: redução do tamanho de partícula, alterações na superfície da partícula do fármaco promovendo aumento na molhabilidade e formação de estado sólido de maior energia (ex.: forma amorfa) (NANDA *et al.*, 2000).

Os principais métodos de preparo das dispersões sólidas são fusão e método do solvente. Em linhas gerais, o método da fusão implica na adição do fármaco no carreador fundido, agitação para formar uma solução e resfriamento. O método do solvente consiste na mistura, em solução, do fármaco e do carreador em um solvente orgânico, seguido de secagem para eliminação do solvente. Este último método apresenta uma importante vantagem: menor risco de decomposição térmica uma vez que a evaporação de solventes orgânicos é possível a temperaturas relativamente baixas (SERAJUDDIN, 1999; NANDA *et al.*, 2000; LEUNER & DRESSMAN, 2000).

GHOSH *et al.* (1997) demonstraram que dispersões de glibenclamida obtidas através do método da fusão seguido de rápido resfriamento

apresentam melhores resultados de dissolução que o método do solvente, não importando o tipo de carreador. Foram estudados os seguintes carreadores: PEG 4000, PEG 6000, estearato de polioxietileno 40 (Myrij 52®), polivinil pirrolidona, gliceril monoestearato e gliceril triestearato. O resultado de dissolução melhorada é justificado pelos autores pela conversão de glibenclamida para um estado metaestável através do aquecimento. O rápido resfriamento do sistema não permite que retorne à forma original, e esta forma metaestável, em testes de dissolução, possui maior solubilidade devido à alta energia entálpica.

As propriedades dos carreadores têm grande influência nas características de dissolução dos fármacos neles dispersos. Um carreador deve ser solúvel em água apresentando propriedade de dissolução intrínseca rápida, não tóxico, inerte farmacologicamente, solúvel em uma variedade de solventes, compatível quimicamente com o fármaco, porém não deve se ligar fortemente com o fármaco (KERC, SRCIC & KOFLER, 1998).

As dispersões sólidas são tipicamente preparadas usando carreadores como polietilenoglicol (PEG) ou polivinilpirrolidona (PVP), hidrossolúveis e de baixa toxicidade (LEUNER & DRESSMAN, 2000; NANDA *et al.*, 2000).

Dentre os PEGs, os de peso molecular 4000-6000 são os mais utilizados para o preparo de dispersões sólidas, pois nessa faixa de peso molecular, a solubilidade em água é alta, mas não apresenta problemas de higroscopia e já apresenta pontos de fusão maiores de 50°C. A proporção fármaco:PEG utilizada também influencia na performance de uma dispersão sólida (LEUNER & DRESSMAN, 2000).

No caso dos PVPs, a hidrosolubilidade piora com o aumento do tamanho da cadeia, e em estudos de dispersão, os PVPs mais utilizados são

os de peso molecular entre 2.500 e 50.000 daltons (K12 a K30). De maneira semelhante aos PEGs, quanto maior a proporção de carreador utilizado de PVP, maior será o efeito em termos de melhoria da solubilidade do fármaco (LEUNER & DRESSMAN, 2000).

IWATA & UEDA (1996) reportaram melhora na dissolução de glibenclamida em dispersão sólida com PVPs de peso molecular 24.000 e 40.000, obtidas pelo método do solvente (etanol). Encontraram a relação 1:5 (relação molar) como a que promovia melhor dissolução para as PVPs testadas.

BETAGERI & MAKARLA (1995) utilizaram PEG 4000, PEG 6000 e mistura dos dois (1:1) em diferentes proporções glibenclamida/carreador, e avaliaram o método da fusão, o método do solvente e o efeito da liofilização nas dispersões sólidas. Todas as dispersões com PEG apresentaram perfil de dissolução significativamente maior que a glibenclamida pura. Misturas de glibenclamida em PEG 4000 (1:10), PEG 6000 (1:8) e mistura (1:6) nestas proporções mostraram os melhores perfis de dissolução, sendo que a liofilização apresentou melhores resultados quanto à dissolução em comparação aos outros métodos.

Além dos PEGs e PVPs, outros carreadores são utilizados em dispersões sólidas como: estearato de polioxietileno 40, ácido cítrico, ácido succínico, uréia e metilcelulose, hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), ciclodextrina, sacarose, manitol, lactose, fosfatidilcolina e polímeros pertencentes ao grupo polivinil (polivinilálcool, crospovidona, copolímero de polivinilpirrolidona-polivinilacetato) (NANDA *et al.*, 2000; LEUNER & DRESSMAN, 2000).

Também foram descritos como carreadores: polisorbato 80, dodecil éter polietileno, dodecil sulfato de sódio, brometo de dodecil trimetilamônia (SJÖKVIST *et al.*, 1992), talco, PEG-talco, (KHAN & JIABI, 1998) e

polivinilálcool substituído com monoetiléter de trietileneglicol (TEGME) (ORIENTI *et al.*, 2002).

CHOWDARY, MURTHY & PRASAD (1995) estudaram o perfil e eficiência de dissolução de diferentes dispersões sólidas de nimodipino. Utilizaram como carreadores PVP, HPMC, PEG 6000, celulose microcristalina (MCC) e mistura combinada destes: PVP-MCC, HPMC-MCC e PEG-MCC. Todas as dispersões sólidas, obtidas pelo método do solvente com metanol, apresentaram melhoria quanto à dissolução em relação ao fármaco puro. A utilização de combinação de carreadores apresentou porcentagem dissolvida de nimodipino maiores que as dispersões que utilizaram o carreador de maneira individual.

CHOWDARY & RAO (2000) testaram a lactose, a celulose microcristalina (MCC) e os superdesintegrantes amido glicolato de sódio (Primogel[®]), crospovidona (Kollidon CL[®]) e croscarmellose sódica (Ac-Di-Sol[®]) como carreadores para dispersão sólida do itraconazol. As dispersões foram obtidas através do método do solvente utilizando diclorometano, e avaliadas quanto à dissolução sob a forma de comprimidos. Os resultados indicaram que todos os carreadores testados melhoraram dissolução do fármaco testado, com destaque para os superdesintegrantes, na seguinte ordem: Ac-Di-Sol[®] > Kollidon CL[®] > Primogel[®] > MCC > lactose.

JOSHI *et al.* (2004) avaliaram a dispersão sólida de um fármaco experimental, pouco solúvel em água, em polietilenoglicol 3350 com polisorbato 80. Os resultados de aumento de biodisponibilidade são condizentes com a melhoria da dissolução com o uso da dispersão, que demonstraram uma ASC 21 vezes maior para as cápsulas contendo estas dispersões sólidas se comparadas com cápsulas contendo o composto sob a forma micronizada (tamanho de partícula entre 7-10 μm). Ao polissorbato 80 é atribuída a capacidade de evitar que as partículas se aglomerem quando em solução, por isso uma melhoria na biodisponibilidade.

3.3.2.4. COMPLEXAÇÃO COM CICLODEXTRINAS

As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos formadas por pelo menos 6 unidades de glicose, sendo a α -ciclodextrina (6 unidades), a β -ciclodextrina (7 unidades) e a γ -ciclodextrina (8 unidades), as ciclodextrinas naturais. Visando a melhoria da solubilidade e diminuição da toxicidade, estas ciclodextrinas naturais foram modificadas quimicamente e são conhecidas como ciclodextrinas derivadas. Existe hoje uma ampla gama de ciclodextrinas derivadas com aplicações na área farmacêutica: metiladas, hidroxiálquiladas, ramificadas, aniônicas etc. (LOFTSSON & BREWSTER, 1996).

As ciclodextrinas apresentam uma característica peculiar na sua estrutura: possuem uma forma tronco-cônica que apresenta uma face externa hidrofílica e uma cavidade hidrofóbica na qual pode ser incluída uma grande variedade de moléculas hóspedes de tamanho e forma variados, formando os complexos de inclusão. O complexo pode ser considerado como uma encapsulação a nível molecular (LOFTSSON & BREWSTER, 1996; MITREVEJ *et al.*, 1996). Os principais métodos para a formação destes complexos são: co-precipitação, neutralização, liofilização, secagem por pulverização, malaxagem e moagem (FERNANDES & VEIGA, 1999).

Na área farmacêutica o principal uso de complexos de *fármaco-ciclodextrina* é o aumento da solubilidade, velocidade de dissolução e estabilidade do fármaco (FRIJLINK *et al.*, 1990).

ESCLUSA-DIAZ *et al.* (1994) obtiveram complexos de glibenclamida com 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina através dos métodos de secagem por pulverização (*spray drying*), malaxagem e liofilização. O método da malaxagem não promoveu formação de complexo. Os outros dois métodos apresentaram resultados de dissolução melhorada em meio entérico simulado quando comparados com o fármaco sob a forma não complexada.

SANGHAVI, VENKATESH & TANDEL (1994) prepararam complexos de inclusão de glibenclamida com β -ciclodextrina e seus derivados, hidroxipropilados e dimetilados, utilizando o método da malaxagem, na proporção 1:1 (relação molar). Ensaio de dissolução, utilizando tampão fosfato pH 7,2 como meio de dissolução, obtiveram, em 45 minutos, acima de 94% de glibenclamida dissolvida (complexos) contra 43% para glibenclamida não complexada.

BABU & PANDIT (1995) desenvolveram comprimidos contendo complexos de glibenclamida- β -ciclodextrina através de compressão direta. Os complexos desenvolvidos por rotaevaporação se mostraram mais solúveis e com melhor atividade hipoglicemiante que os obtidos por mistura em pasta. BABU & PANDIT (1999) também apontaram maior estabilidade nos comprimidos que continham complexos com β -ciclodextrina se comparados àqueles que continham somente a glibenclamida.

MITREVEJ *et al.* (1996) obtiveram complexos glibenclamida- β -ciclodextrina através dos métodos da malaxagem e moagem utilizando a proporção 1:2 e 1:4 de glibenclamida/ β -ciclodextrina (p/p). Comprimidos contendo os complexos, celulose microcristalina, lactose, 0,1% de sílica coloidal e 0,5% de estearato de magnésio foram produzidos e submetidos a ensaio de dissolução e de estabilidade. Os complexos de inclusão obtidos por moagem na proporção 1:4 (p/p), proporcionaram um melhor perfil de dissolução e também maior estabilidade.

SINCHAIPANID *et al.* (2000) formaram complexos de glibenclamida com β -ciclodextrina utilizando moinho de bolas de cerâmica. Desenvolveram comprimidos por compressão direta utilizando celulose microcristalina (Avicel PH 102) ou lactose "spray dried" (Super-Tab), e estearato de magnésio como lubrificante. Os complexos promoveram aumento na dissolução das formulações apresentando melhor dissolução que quatro produtos do mercado. No estudo *in vivo* aplicando um método baseado em

tolerância a glicose em ratos Wistar indicou que a ciclodextrina não possui qualquer atividade hipoglicêmica, e a administração do complexo resultou em uma maior redução inicial dos níveis plasmáticos de glicose que a glibenclamida e os produtos do mercado.

Além da glibenclamida, a utilização de complexos de inclusão com β -ciclodextrinas, visando melhoria da solubilidade do fármaco, também foram estudadas para outros hipoglicemiantes orais derivados de sulfoniluréias. Como exemplos pode-se citar glibornurida (TORRES-LABANDEIRA *et al.*, 1993) tolbutamida (VEIGA *et al.*, 1996) e glicazida (ÖZKAN *et al.*, 2000).

KEDZIEREWICS, HOFFMAN & MAINCENT (1990) avaliaram o efeito do complexo de inclusão com β -ciclodextrina e a dispersão sólida com PEG 6000 nas características físico-químicas e de dissolução da tolbutamida. Através das técnicas de infravermelho, análise térmica diferencial e difração de raios X, comprovaram a formação dos complexos e das dispersões sólidas. Os resultados de dissolução indicaram que ambas as técnicas melhoraram a dissolução da tolbutamida se comparadas ao fármaco sozinho, entretanto, o complexo tolbutamida- β -ciclodextrina se destacou ao promover um aumento na velocidade de dissolução mais significativa que o PEG 6000.

ITO *et al.*, (1995) compararam a diminuição de tamanho de partículas, dispersões sólidas com PEG 6000 e PVP e complexos de inclusão com ciclodextrinas naturais e seus efeitos nas características de dissolução de um novo derivado de chalcona com potente atividade antiúlcera. A solubilidade e velocidade de dissolução do fármaco melhoraram com todas as técnicas empregadas, sendo a micronização a menos eficiente para este fármaco. A complexação com β -ciclodextrina mostrou-se a mais adequada porque manteve as características de dissolução após período de armazenagem.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. MATERIAL

4.1.1. EQUIPAMENTOS

- ✓ Equipamento de dissolução: Hanson Research Corp., modelo SR 6
- ✓ Balança analítica: Sartorius, modelo BL 2105
- ✓ Balança semi-analítica: Gehaka, modelo BG 4000;
- ✓ Espectrofotômetro UV-VIS: Beckman Coulter, modelo DU 640
- ✓ Cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico: Micronal
- ✓ Moinho de bola: VEB Leuchtenbau, modelo MLW-KM1
- ✓ Máquina de comprimir excêntrica: Fabbe-Primar
- ✓ Punções côncavas de 8 mm: Lemaq
- ✓ Estufa com circulação de ar: Fabbe-Primar
- ✓ Rotaevaporador: Büchi, modelo R-205
- ✓ Pipetas automáticas: Labsystems/ Finnpipette®
- ✓ Centrífuga: Donner, modelo CD 100 – 3500rpm
- ✓ Banho Ultrassom: Unique, modelo USC-2800 A
- ✓ Friabilômetro: Ética, modelo 300
- ✓ Durômetro: Nova Ética, modelo 298
- ✓ Paquímetro: Mitutoyo
- ✓ Tamises: Granutest, malha 14 e malha 28
- ✓ Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) por fluxo de calor – Shimadzu Corporation
- ✓ Espectrofotômetro IR: Shimadzu, modelo IR-479
- ✓ Analisador de tamanho de partículas: Malvern - Mastersizer 2000

4.1.2. AMOSTRA COMERCIAL - MEDICAMENTO REFERÊNCIA

- ✓ **Daonil®:** comprimidos contendo 5 mg de glibenclamida da Aventis Pharma Ltda., lote 201596 e com validade até fevereiro de 2005.

4.1.3. PADRÃO DE REFERÊNCIA

Foi utilizado padrão de referência secundário de glibenclamida, proveniente do lote G-020128 da Gerbrás Química Farmacêutica, com teor de 99,57% de pureza e validade até 01 de abril de 2006.

4.1.4. REAGENTES, SOLVENTES E MATÉRIAS-PRIMAS

- ✓ Glibenclamida, grau de pureza farmacêutico: *Gerbrás*
- ✓ Celulose Microcristalina PH 101 (Microcel[®] MC-101), grau de pureza farmacêutico: *Blanver*
- ✓ Lauril Sulfato de Sódio, grau de pureza analítico: *Casa Americana de Artigos para Laboratório Ltda*
- ✓ Dióxido de silício coloidal (Aerosil 200[®]): *Galena*
- ✓ β -Ciclodextrina, grau de pureza farmacêutico: *Roquette*
- ✓ Polietileno Glicol 4000 (PEG 4000), grau de pureza farmacêutico: *Synth*
- ✓ Croscarmellose sódica (Explocel[®]), grau de pureza farmacêutico: *Blanver*
- ✓ Estearato de Magnésio, grau de pureza farmacêutico: *Natural Pharma*
- ✓ Álcool Etílico Absoluto, grau de pureza analítico: *Synth*
- ✓ Álcool Etílico 96^o: *Prolim*
- ✓ Água deionizada e degaseificada por aquecimento à ebulição durante 30 minutos.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. ELABORAÇÃO DAS FORMULAÇÕES

Foram produzidos comprimidos contendo 5,0 mg de glibenclamida (GLI) como princípio ativo, empregando-se:

- fármaco sem tratamento (formulação base) e
- fármaco com tratamento:
 - dispersão sólida em celulose microcristalina
 - dispersão sólida em polietilenoglicol 4000 (PEG 4000)
 - complexação com β -ciclodextrina
 - moagem em moinho de bola
 - micronização

Foram obtidas 19 formulações com peso médio de 200 mg. Os comprimidos foram preparados através de compressão direta, empregando-se punção 8 mm, utilizando-se como excipientes:

- celulose microcristalina PH 101 (Microcel[®] MC-101) qsp 1 cp.,
- dióxido de silício coloidal (Aerosil 200[®]) 0,7% (p/p) e
- estearato de magnésio 0,5% (p/p).

O Quadro 1 apresenta as 19 formulações produzidas e excipientes utilizados.

QUADRO 1 – Formulações produzidas e respectivos excipientes.

FÓRMULA	EXCIPIENTES								
	GLI 5 mg	Microcel [®] MC-101 qsp. 1 cp.	Aerosil 200 [®] 0,7%	Esterato de Mg 0,5%	LSS 0,5%	Explocel [®] 2%	Etanol	PEG 4000 30%	β-CD 20 mg
B1	x	x	x	x					
B2	x	x	x	x	x				
B3	x	x	x	x		x			
B4	x	x	x	x	x	x			
T1	x	x	x	x			x		
T2	x	x	x	x	x		x		
T3	x	x	x	x	x		x		
PEG1	x	x	x	x			x	x	
PEG2	x	x	x	x		x	x	x	
CD 1 ¹	x	x	x	x					x
CD 2 ¹	x	x	x	x		x			x
CD 3 ²	x	x	x	x					x
CD 4 ²	x	x	x	x		x			x
CD 5 ³	x	x	x	x					x
CD 6 ³	x	x	x	x		x			x
Mo1 ⁴	x	x	x	x					
Mo2 ⁴	x	x	x	x		x			
MIC1 ⁵	x	x	x	x					
MIC2 ⁵	x	x	x	x		x			

1 = complexo de inclusão de GLI e β-CD obtido através do moinho de bola.

2 = complexo de inclusão de GLI e β-CD obtido através de rotaevaporação.

3 = mistura simples de GLI e β-CD sem formação de complexos de inclusão.

4 = fármaco submetido à moagem por 48h.

5 = fármaco submetido à micronização

4.2.1.1. FORMULAÇÕES BASE

- Foram preparadas 4 formulações base: B1, B2, B3 e B4.

A formulação B1 era constituída por celulose microcristalina PH 101, Aerosil 200[®] e estearato de magnésio (Quadro 1) e, nas demais, acrescentou-se:

- B2: lauril sulfato de sódio (LSS).
- B3: croscarmelose sódica (Explocel[®]).
- B4: LSS e Explocel[®].

O procedimento para obtenção destas formulações encontra-se esquematizado na Figura 3. A composição quantitativa está descrita na Tabela 1.

FIGURA 3 – Esquema do processo de produção de comprimidos B1, B2, B3 e B4 por compressão direta

TABELA 1 - Composição das formulações B1, B2, B3 e B4 de glibenclamida 5,0 mg sem tratamento

MATERIAL	FORMULAÇÃO			
	B1	B2	B3	B4
Glibenclamida	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
Microcel [®] MC-101	192,6 mg	191,6 mg	188,6 mg	187,6 mg
Aerosil 200 [®]	0,7 %	0,7 %	0,7 %	0,7 %
Estearato de magnésio	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %
LSS	---	0,5%	---	0,5%
Explocel [®]	---	---	2,0 %	2,0 %

4.2.1.2. DISPERSÃO SÓLIDA COM CELULOSE MICROCRISTALINA

Foram produzidas 3 formulações: T1, T2 e T3 empregando-se a dispersão sólida da GLI em celulose microcristalina.

As formulações diferem quanto ao uso e etapa de incorporação do LSS:

- T1: não há LSS
- T2: LSS é adicionado na mesma etapa que o Aerosil 200[®],
- T3: LSS é adicionado juntamente a GLI e Microcel[®] MC-101 na fase do etanol, antes da eliminação do solvente.

O procedimento para obtenção destas formulações encontra-se esquematizado na Figura 4, e a composição das formulações está descrita na Tabela 2.

FIGURA 4 – Esquema do processo de produção de comprimidos T1, T2 e T3. Dispersão sólida de glibenclamida em celulose microcristalina

TABELA 2 - Composição das formulações de dispersão sólida de glibenclamida 5,0 mg em celulose microcristalina. Formulações T1, T2 e T3.

MATERIAL	FORMULAÇÃO T1	FORMULAÇÃO T2 E T3
Glibenclamida	5,0 mg	5,0 mg
Microcel [®] MC-101	192,6 mg	191,6 mg
Aerosil 200 [®]	0,7 %	0,7 %
Estearato de magnésio	0,5 %	0,5 %
LSS	- - -	0,5%

4.2.1.3. DISPERSÕES SÓLIDAS EM PEG 4000

Foram produzidas 2 formulações, PEG1 e PEG2, utilizando PEG 4000 em dispersão sólida com o fármaco. As formulações diferiam quanto ao uso de Explocel[®].

O procedimento para obtenção destas formulações encontra-se esquematizado na Figura 5, e a composição das formulações está descrita na Tabela 3.

FIGURA 5 – Esquema do processo de produção de comprimidos PEG1 e PEG2. Dispersão sólida de glibenclamida em PEG 4000

TABELA 3 - Composição das formulações de dispersão sólida de glibenclamida 5,0 mg em PEG 4000. Formulações PEG 1 e PEG 2.

MATERIAL	FORMULAÇÃO PEG 1	FORMULAÇÃO PEG 2
Glibenclamida	5,0 mg	5,0 mg
Microcel [®] MC-101	132,6 mg	128,6 mg
Aerosil 200 [®]	0,7 %	0,7 %
Estearato de magnésio	0,5 %	0,5 %
PEG 4000	60,0 mg (30,0%)	60,0 mg (30,0%)
Explocel [®]	- - -	2,0 %

4.2.1.4. COMPLEXOS COM β -CICLODEXTRINA

Foram produzidas 6 formulações contendo β -ciclodextrina: CD1, CD2, CD3, CD4, CD5 e CD6. Empregou-se, nestas formulações, a β -ciclodextrina (β -CD), na proporção 1:4, GLI/ β -CD (p/p) (MITREVEJ *et al.* 1996).

Os complexos de inclusão GLI- β -CD foram obtidos através de dois métodos: moagem (MITREVEJ *et al.* 1996) e rotaevaporação (BABU & PANDIT, 1995). A caracterização da formação de complexo de inclusão de glibenclamida com β -ciclodextrina foi realizada por análise térmica: calorimetria exploratória diferencial (DSC) e infravermelho (vide itens 4.2.1.4.1. e 4.2.1.4.2.)

As formulações CD1 e CD2 utilizaram complexo GLI- β -CD obtidos pelo método de moagem (moinho de bolas). O procedimento para obtenção destas formulações encontra-se esquematizado na Figura 6.

FIGURA 6 – Esquema do processo de produção dos comprimidos das formulações CD1 e CD2. Complexos de inclusão de β -ciclodextrina com GLI obtidos através do método da moagem.

As formulações CD3 e CD4 utilizaram complexo GLI- β -CD obtidos pelo método da rotaevaporação. O procedimento para obtenção destas formulações encontra-se esquematizado na Figura 7.

FIGURA 7 – Esquema do processo de produção dos comprimidos das formulações CD3 e CD4. Complexos de inclusão de β -ciclodextrina com GLI obtidos através do método da rotaevaporação.

As formulações CD5 e CD6 contém mistura simples de GLI e β -CD, respeitando a proporção 1:4 (p/p, GLI/ β -CD). Foram produzidos sem formação de complexo de inclusão com a finalidade de controle do processo de complexação. O procedimento para obtenção destas formulações encontra-se esquematizado na Figura 8.

FIGURA 8 – Esquema do processo de produção dos comprimidos das formulações CD5 e CD6. Comprimidos controle de mistura simples de GLI com β -ciclodextrina sem formação de complexo de inclusão.

A composição das formulações está apresentada na Tabela 4.

TABELA 4 - Composição das formulações de glibenclamida 5,0 mg com β -ciclodextrina. Formulações CD1, CD2, CD3, CD4, CD5 e CD6.

MATERIAL	FORMULAÇÕES	FORMULAÇÕES
	CD 1	CD 2
	CD 3	CD 4
	CD 5	CD 6
Glibenclamida	5,0 mg	5,0 mg
Microcel [®] MC-101	172,6 mg	168,6 mg
Aerosil 200 [®]	0,7 %	0,7 %
Estearato de magnésio	0,5 %	0,5 %
β -ciclodextrina	20,0 mg (4 x GLI)	20,0 mg (4 x GLI)
Explocel [®]	- - -	2,0 %

4.2.1.4.1. CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO GLIBENCLAMIDA- β -CICLODEXTRINA POR CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

Curvas DSC foram obtidas empregando célula DSC-50 da Shimadzu, na faixa de temperatura de 25 a 250 °C, com razão de aquecimento de 10 °C/min e atmosfera dinâmica de nitrogênio com vazão de 100 mL/min. Procedeu-se a leitura do branco (cápsula de alumínio fechada vazia) e para avaliação da amostra utilizou-se cápsula de alumínio parcialmente fechada contendo aproximadamente 2 mg de massa de amostra. O equipamento foi calibrado antes e após o ensaio com padrões com pureza de 99,99%: índio metálico ($T_{\text{fusão}} = 156,4$ °C, $\Delta H_{\text{fusão}} = 28,5$ J/g) e zinco metálico ($T_{\text{fusão}} = 156,4$ °C).

4.2.1.4.2. CARACTERIZAÇÃO DO COMPLEXO GLIBENCLAMIDA- β -CICLODEXTRINA POR INFRAVERMELHO (IV).

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos diluindo-se a amostra em brometo de potássio (KBr), formando pastilhas e procedendo a leitura entre os comprimentos de onda 4000 a 400 cm^{-1} .

4.2.1.5. MOAGEM (MOINHO DE BOLA)

Foram produzidas 2 formulações (Mo1 e Mo2) recorrendo-se à moagem da GLI. Nestas formulações GLI e Microcel[®] MC-101 (1:4) foram tratadas em moinho de bola e foram utilizadas para comparação com as fórmulas CD1 e CD2, que utilizou complexo GLI- β -CD obtido por este método.

As composições de Mo1 e Mo2 são idênticas às formulações B1 (base sem Explocel[®]) e B3 (base com Explocel[®]), respectivamente, conforme Tabela 1 (vide item 4.2.1.1.). O procedimento para obtenção destas formulações encontra-se esquematizado na Figura 9.

FIGURA 9 – Esquema do processo de produção de comprimidos Mo1 e Mo2, em que a GLI sofre efeito da moagem.

4.2.1.6. MICRONIZAÇÃO

Utilizou-se fármaco micronizado na produção das formulações MIC1 e MIC2. O procedimento de obtenção da GLI micronizada encontra-se descrito no item 4.2.1.6.1. O método de análise do tamanho de partículas encontra-se descrito no item 4.2.1.6.2.

O procedimento para obtenção das formulações MIC1 e MIC2 é idêntico ao apresentado na Figura 3 (vide item 4.2.1.1.). As composições destas formulações são idênticas as formulações B1 e B3, respectivamente, e encontram-se descritas na Tabela 5.

TABELA 5 - Composição das formulações MIC1 e MIC2, com glibenclamida micronizada.

MATERIAL	FORMULAÇÃO MIC1	FORMULAÇÃO MIC2
GLI micronizada	5,0 mg	5,0 mg
Microcel [®] MC-101	192,6 mg	188,6 mg
Aerosil 200 [®]	0,7 %	0,7 %
Explocel [®]	- - -	2%
Estearato de magnésio	0,5 %	0,5 %

4.2.1.6.1. MICRONIZAÇÃO DA GLIBENCLAMIDA

A glibenclamida foi micronizada por um processo de abrasão a jato, cujo princípio é a utilização de injeção de ar comprimido dentro de uma câmara. Foi utilizado equipamento de fabricação própria da empresa Microbel - Serviços de Peletização e Micronização Ltda., construído em aço inox 316 L com polimento sanitário.

Foram empregadas as seguintes condições:

- ❑ Quantidade de produto processado: 500,0 gramas
- ❑ Pressão do ar comprimido na câmara de micronização: 4,0 Kgf/cm²
- ❑ Pressão do ar comprimido de arraste / ejeter: 2,5 Kgf/cm²
- ❑ Tempo de processamento: 40 minutos

4.2.1.6.2. ANÁLISE DE TAMANHO DE PARTÍCULAS (DIFRAÇÃO A LASER)

A avaliação do tamanho de partículas das amostras de glibenclamida e glibenclamida micronizada, foi realizada por análise de distribuição de tamanho de partícula, empregado o método de difração de raios laser, de acordo com o seguinte procedimento: as amostras foram suspensas em água, obtendo-se uma dispersão que foi levada ao ultra-som por 3 minutos.

4.2.2. ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DOS COMPRIMIDOS

Os comprimidos de glibenclamida 5,0 mg foram submetidos aos seguintes ensaios:

- ✓ aspecto;
- ✓ variação de peso (peso médio);
- ✓ diâmetro e espessura;
- ✓ dureza;
- ✓ friabilidade;
- ✓ perfil de dissolução;
- ✓ quantificação de glibenclamida em comprimidos.

4.2.2.1. ASPECTO

Os comprimidos foram avaliados quanto às características de cor, formato, integridade, sulcos e gravações.

4.2.2.2. VARIAÇÃO DE PESO DOS COMPRIMIDOS (PESO MÉDIO)

Pesaram-se individualmente 20 comprimidos de cada formulação em balança analítica anotando-se cada valor obtido (FARMACOPÉIA BRASILEIRA – IV ed., 1988). Calculou-se a média, o coeficiente de variação e o desvio-padrão.

4.2.2.3. DIÂMETRO E ESPESSURA

Para este ensaio foram realizadas 10 determinações para cada formulação utilizando-se paquímetro. Foram calculados a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação correspondentes.

4.2.2.4. DUREZA

Utilizou-se aparelho com mecanismo de força exercido por mola espiral. Foram realizadas 10 determinações para cada formulação, calculando-se a média, o desvio-padrão e o coeficiente de variação correspondentes (FARMACOPÉIA BRASILEIRA 4 ed., 1988).

4.2.2.5. FRIABILIDADE

Foram tomados 20 comprimidos de cada formulação para o ensaio de friabilidade em equipamento de acordo com a Farmacopéia Brasileira IV ed. (1988). Os comprimidos foram pesados, colocados no friabilômetro e submetidos a 100 rotações. Os comprimidos foram retirados do equipamento e novamente pesados para que se calculasse a porcentagem de perda de peso.

4.2.2.6. PERFIL DE DISSOLUÇÃO

Para avaliação do perfil de dissolução de comprimidos de glibenclamida empregou-se solução de lauril sulfato de sódio 0,5% (p/v) em água deionizada como meio de dissolução, e leitura na região do ultravioleta, no comprimento de onda 229 nm conforme PRATES (2003).

Os perfis de dissolução das diferentes formulações foram traçados a partir da quantificação dos fármacos nas cubas de dissolução, em intervalos de tempo de 2, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. A quantificação do fármaco foi obtida empregando-se equação da reta, conforme item 4.2.3.6. 2. *Reta de calibração*. O equipamento utilizado foi calibrado e obedece às especificações da Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2002).

4.2.2.6. 1. ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA

O espectro de absorção foi obtido a partir de uma solução do padrão secundário de glibenclamida a uma concentração final de 5 µg/mL: 100,00 mg de glibenclamida dissolvida em álcool absoluto (etanol P.A.) qsp. 100,00 mL de, e em seguida diluída em solução de lauril sulfato de sódio 0,5% (p/v) até a concentração desejada. O intervalo da região de UV compreendido na determinação foi de 200 a 300 nm. Utilizou-se solução de lauril sulfato de sódio 0,5% como branco.

4.2.2.6. 2. RETA DE CALIBRAÇÃO

O padrão secundário de glibenclamida (100,00 mg) foi dissolvido em 100,00 mL de álcool absoluto (etanol P.A.), com auxílio de ultrassom durante 10 minutos. Seguiu-se a diferentes diluições em solução de lauril sulfato de sódio 0,5% (p/v) para obter diferentes concentrações do princípio ativo. As concentrações variaram de 1 a 8 µg/mL. Leitura a 229 nm.

Utilizando-se o programa Microsoft Excel 2000® os resultados obtidos foram relacionados em gráficos, e foram também determinados a equação da reta e o coeficiente de correlação de Pearson (r ou R^2).

4.2.2.6. 3. ANÁLISE DE INTERFERENTES NO ESPECTRO DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO UV.

Avaliou-se a interferência dos excipientes empregados na região de leitura de absorvância do fármaco a 229 nm através de uma varredura na região do UV (200 a 400 nm) com a utilização de mistura de excipientes empregados na produção das formulações. Avaliando-se a composição qualitativa das formulações, selecionou-se aquelas que apresentavam a

maior variedade de excipientes. Selecionou-se todos os excipientes da formulação B4, T3, PEG2 e CD4.

Cada mistura de excipientes foi submetida às mesmas condições experimentais para a obtenção do perfil de dissolução às quais foram avaliados os comprimidos, conforme descrito em 4.2.3.6.4. O tempo de coleta foi aos 30 minutos.

4.2.2.6. 4. PERFIL DE DISSOLUÇÃO

As condições adotadas para a obtenção de perfil de dissolução estão descritas na TABELA 6.

TABELA 6 – Condições utilizadas na determinação do perfil de dissolução das formulações de comprimidos de glibenclamida 5,0 mg.

Sistema de agitação	Aparato 2 (pá)
Velocidade	100 rpm
Meio de dissolução	Lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada e desgaseificada.
Volume do meio	900 mL
Temperatura	37 °C ± 0,5 °C
Tempos de coleta das amostras	2, 5, 10, 15, 20 e 30 minutos
Alíquota retirada	10 mL
Deteção	UV 229 nm

Foram analisados 12 comprimidos de cada produto. Para cada tomada de amostra, fazia-se a reposição com igual volume de meio de dissolução. Após a centrifugação da amostra por 10 minutos a 3500 rpm procedeu-se à leitura das mesmas em espectrofotômetro UV-VIS a 229 nm.

Para determinação da concentração de cada formulação *versus* tempo, utilizou-se a equação obtida a partir da reta de calibração, conforme descrito em 4.2.3.6.2.

4.2.2.6. 5. EFICIÊNCIA DE DISSOLUÇÃO

Para cada comprimido foi calculada a eficiência de dissolução (ED) a partir das curvas de porcentagem de fármaco dissolvida *versus* tempo (perfil de dissolução). Esse parâmetro, expresso em %, foi obtido através da razão entre a área sob a curva de dissolução do fármaco entre os tempos 0 e 30 minutos (ASC) e a área total do retângulo (ASC_{TR}) definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abscissa (tempo igual a 30 minutos), seguindo a equação abaixo (KHAN & RHODES, 1975):

$$ED = \frac{ASC_{(0-30 \text{ min})}}{ASC_{TR}} \times 100 \%$$

Os resultados de eficiência de dissolução foram submetidos à análise estatística para verificar a existência ou não de diferenças significativas, utilizando-se a análise de variância (ANOVA). Para indicar quais perfis seriam significativamente diferentes entre si, empregou-se o teste de TUKEY de comparação. Utilizou-se o software Instat[®], versão 2.1 da GraphPad Software[®].

4.2.2.7. QUANTIFICAÇÃO DE GLIBENCLAMIDA NOS COMPRIMIDOS (TEOR)

Preparo da solução padrão: pesou-se rigorosamente cerca de 100,00 mg de glibenclamida (padrão de referência secundário) e transferiu-se para balão volumétrico de 100,00 mL. Dissolveu-se completamente a glibenclamida através da adição de 60 mL de etanol absoluto e manteve-se

o balão durante 10 minutos em banho de ultra-som, completou-se o volume com etanol e manteve-se em banho de ultra-som durante mais 10 minutos.

Para a obtenção da reta de calibração, utilizou-se alíquotas desta solução padrão em solução de lauril sulfato de sódio 0,5% (p/v) em água deionizada para concentrações que variaram de 1 a 8 µg/mL.

Preparo da amostra: foram pesados e triturados não menos que 20 comprimidos para cada formulação; pesou-se o equivalente ao peso médio dos comprimidos de cada formulação e transferiu-se para balão de 100,00 mL. Acrescentaram-se 60 mL de etanol absoluto e manteve-se o balão durante 10 minutos em banho de ultra-som, completou-se o volume com etanol e manteve-se em banho de ultra-som por mais 10 minutos. Retirou-se parte desta solução (cerca de 13 mL) e centrifugou-se a 3500 rpm durante 10 minutos. Retirou-se 11 mL desta solução centrifugada, transferindo para um balão de 100 mL e completando-se o volume com lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada, obtendo-se uma solução contendo 5,5 µg/mL de glibenclamida.

Procedeu-se à leitura das absorvâncias das soluções em espectrofotômetro, em comprimento de onda de 229 nm, utilizando solução de lauril sulfato de sódio 0,5% (p/v) em água como branco. Para determinação da concentração de cada formulação, utilizou-se a equação obtida na reta de calibração.

4.2.2.7. 1. VALIDAÇÃO DO MÉTODO PARA QUANTIFICAÇÃO DE GLIBENCLAMIDA EM COMPRIMIDOS.

O método utilizado para a quantificação de glibenclamida nos comprimidos foi previamente validado conforme os critérios estabelecidos

pela Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2002), avaliando-se os parâmetros exatidão, precisão, especificidade e linearidade.

4.2.2.7. 1.1. EXATIDÃO

A exatidão é calculada através da porcentagem de recuperação da quantidade conhecida do analito na amostra, e foi determinada através de ensaios intradia e em ensaios interdias conforme Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2002).

Preparou-se padrão de glibenclamida com concentração 1,0 mg/mL e solução amostra com concentração 0,1 mg/mL. A partir destas, as soluções A, B e C foram preparadas conforme descrito na TABELA 7.

TABELA 7 – Preparação das soluções para determinação da exatidão do método para quantificação de glibenclamida.

	Solução Padrão (mL)	Solução Amostra (mL)	Volume final (mL)	Concentração final (µg/mL)
Solução A*	0,30	2,0	100,0	5,0
Solução B*	0,35	2,0	100,0	5,5
Solução C*	0,40	2,0	100,0	6,0
Sol. Padrão A	0,30	0	100,0	3,0
Sol. Padrão B	0,35	0	100,0	3,5
Sol. Padrão C	0,40	0	100,0	4,0
Sol. Amostra*	0	2,0	100,0	2,0

* soluções preparadas em triplicata

A exatidão, que expressa a porcentagem de recuperação da quantidade conhecida do analito adicionado, foi calculada utilizando-se a seguinte expressão:

$$\% R = [(C_x - C_a) / C_p] \times 100$$

onde:

% R = porcentagem de recuperação;

Cx = concentração de glibenclamida na solução A, B ou C (obtido através do método analítico que está sendo validado)

Ca = concentração de glibenclamida na solução amostra (obtido através do método analítico que está sendo validado)

Cp = concentração de glibenclamida na solução padrão.

4.2.2.7. 1.2. PRECISÃO

Analisaram-se sete amostras do padrão em ensaios intradia e interdias, conforme descrito no item 4.2.3.7. *Quantificação de glibenclamida nos comprimidos*. Os resultados foram expressos pelo desvio padrão (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2002).

4.2.2.7. 1.3. ESPECIFICIDADE

Foram separados, tamisados, pesados e homogeneizados todos os excipientes utilizados para a fabricação dos comprimidos. Seguiu-se à preparação de amostras conforme descrito no item 4.2.3.7. Efetuou-se leitura espectrofotométrica da solução contendo estes excipientes em $\lambda = 229$ nm.

4.2.2.7. 1.4. LINEARIDADE

Este parâmetro foi determinado através da construção de reta de calibração com soluções padrão de glibenclamida em concentrações de 1 µg/mL a 20 µg/mL, abrangendo de 20 a 400% da concentração teste (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2002).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

As análises de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e os espectros obtidos na região do infravermelho (IV) das amostras de glibenclamida (utilizada nas formulações), β -ciclodextrina, mistura simples de ambas e os complexos glibenclamida / β -ciclodextrina obtidos pelos métodos do moinho e evaporação de solvente (utilizados na produção das formulações CD1 a CD6) encontram-se nas Figuras 10 (DSC) e 11 (IV).

FIGURA 10 - Curvas DSC obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL /min) e razão de aquecimento de 10 °C/min das amostras de glibenclamida (GLI), β -ciclodextrina (β -CD), complexo de inclusão GLI- β -CD_moinho, complexo de inclusão GLI- β -CD_rotaevaporação e mistura física GLI: β -CD, 1:4 (p/p).

FIGURA 11 – Espectros de absorção na região do infravermelho de: glibenclamida (GLI) (A), β -ciclodextrina (β -CD) (B), mistura de GLI e β -CD na proporção 1:4 (p/p) (C), complexo GLI- β -CD_rotaevaporação (D), complexo GLI- β -CD_moinho (E) e GLI micronizada (F).

Os resultados análise de tamanho de partícula da glibenclamida e glibenclamida micronizada por difração de raios laser estão representados na Figura 12 (detalhes no ANEXO I).

FIGURA 12 - Análise do tamanho de partículas por difração de raios laser de amostras de glibenclamida e glibenclamida micronizada. Média de 3 análises.

Quanto às análises físico-químicas dos comprimidos, as Tabelas 8 e 9 apresentam, respectivamente, os resultados do exame visual e peso médio dos comprimidos do produto referência e das formulações produzidas.

Nas Tabelas 10 e 11 estão apresentados os resultados obtidos na avaliação do diâmetro, espessura, dureza e friabilidade das formulações produzidas.

TABELA 8 - Aspecto do produto referência e dos comprimidos de glibenclamida 5,0 mg produzidos.

FÓRMULA	DESCRIÇÃO
Daonil®	Comprimidos íntegros, oblongos, de cor branca, aspecto uniforme, com gravação.
B 1	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
B 2	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
B 3	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
B 4	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
T 1	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
T 2	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
T 3	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
PEG 1	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
PEG 2	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
CD 1	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
CD 2	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
CD 3	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
CD 4	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
CD 5	Comprimidos friáveis, com bordas lascadas, redondos, de cor branca, sem gravação.
CD 6	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
Mo 1	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
Mo 2	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
MIC 1	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.
MIC 2	Comprimidos íntegros, redondos, de cor branca, aspecto uniforme, sem gravação.

TABELA 9 – Valores de peso médio dos comprimidos (mg), desvio padrão (mg) e coeficiente de variação (%) (n=20).

FÓRMULAS	PESO MÉDIO	DESVIO PADRÃO	C.V.
Daonil®	158,89	3,18	2,00
B1	205,56	2,29	1,11
B2	211,57	3,66	1,73
B3	203,87	2,22	1,09
B4	212,33	2,50	1,18
T1	197,78	1,37	0,69
T2	210,90	2,15	1,02
T3	211,05	3,12	1,48
PEG1	214,53	1,34	0,65
PEG2	216,68	1,60	0,74
CD1	203,85	2,19	1,07
CD2	203,80	2,20	1,08
CD3	200,76	1,26	0,63
CD4	202,92	1,66	0,82
CD5	206,50	10,4	5,03
CD6	211,08	2,46	1,17
Mo1	206,90	0,82	0,40
Mo2	206,91	1,94	0,94
MIC1	211,84	2,12	1,00
MIC2	212,17	1,50	0,71

(C.V.= coeficiente de variação)

TABELA 10 – Valores de diâmetro (mm) e espessura (mm) das formulações produzidas (desvio padrão, n=10).

FÓRMULAS	DIÂMETRO	DESVIO PADRÃO	ESPESSURA	DESVIO PADRÃO
B1	8,07	0,04	5,09	0,01
B2	8,06	0,02	4,74	0,03
B3	8,10	0,03	5,22	0,04
B4	8,06	0,02	4,87	0,03
T1	8,00	0,03	4,4	0,02
T2	8,05	0,02	4,6	0,01
T3	8,06	0,02	4,59	0,01
PEG1	8,04	0,00	4,72	0,02
PEG2	8,04	0,00	4,75	0,04
CD 1	8,05	0,02	4,56	0,02
CD 2	8,05	0,03	4,63	0,03
CD 3	8,06	0,02	4,90	0,02
CD 4	8,06	0,02	4,89	0,02
CD 5	8,10	0,01	4,82	0,03
CD 6	8,09	0,01	4,79	0,01
Mo1	8,05	0,03	4,84	0,02
Mo2	8,07	0,02	4,71	0,14
MIC1	8,09	0,01	4,95	0,04
MIC 2	8,08	0,02	4,96	0,03

TABELA 11 – Resultados de dureza (desvio padrão, n=10) e friabilidade das formulações produzidas

FÓRMULAS	DUREZA (Kgf)			FRIABILIDADE %
	Média	Desvio Padrão	CV (%)	
B1	3,97	0,36	9,07	0,41
B2	6,48	0,52	8,02	0,36
B3	4,56	0,42	7,38	0,64
B4	5,67	0,31	5,47	0,61
T1	3,60	0,26	7,22	1,12
T2	5,53	0,33	5,97	1,37
T3	5,76	0,28	4,86	0,76
PEG 1	4,13	0,48	11,62	0,72
PEG 2	4,10	0,37	9,02	0,52
CD 1	4,95	0,32	6,46	0,43
CD 2	4,45	0,16	3,60	0,64
CD 3	4,08	0,25	6,13	0,41
CD 4	3,96	0,22	5,56	0,46
CD 5	4,66	1,60	34,33	2,19
CD 6	5,17	0,60	11,61	0,49
Mo1	4,12	0,23	5,58	0,80
Mo2	4,33	0,34	7,85	0,88
MIC1	4,60	0,34	7,39	0,36
MIC 2	4,57	0,44	9,63	0,28

(C.V.= coeficiente de variação)

O espectro de absorção da glibenclamida na região do ultravioleta em meio lauril sulfato de sódio 0,5% em água pode ser observado na Figura 13. A Tabela 12 apresenta as concentrações de glibenclamida e suas respectivas absorvâncias, utilizadas na obtenção da reta de calibração traçada em lauril sulfato de sódio 0,5% em água em 229 nm (Figura 14).

As Figuras 15, 16, 17 e 18 fornecem os espectros de absorção da mistura de excipientes que compõem, respectivamente, as formulações B4, T3, PEG2 e CD4.

FIGURA 13 – Espectro de absorção, na região do ultravioleta, de uma solução de glibenclamida 5 $\mu\text{g/mL}$, em lauril sulfato de sódio 0,5% em água.

TABELA 12 - Concentrações de glibenclamida em lauril sulfato de sódio 0,5% em água e suas respectivas absorbâncias. Leitura em 229nm.

Concentração (µg/mL)	Absorbância
1	0,0503
2	0,1010
3	0,1497
4	0,2009
5	0,2566
5,5	0,2726
6	0,3018
7	0,3540
8	0,4054

FIGURA 14 - Reta de calibração para glibenclamida em LSS 0,5% em água, a 229 nm, no intervalo de concentração de 1 a 8 µg/mL.

FIGURA 15 – Espectro de absorção (200 a 400nm) da mistura de excipientes da formulação B4 em lauril sulfato de sódio 0,5% em água.

FIGURA 16 – Espectro de absorção (200 a 400nm) da mistura de excipientes da formulação T3 em lauril sulfato de sódio 0,5% em água.

FIGURA 17 – Espectro de absorção (200 a 400nm) da mistura de excipientes da formulação PEG2 em lauril sulfato de sódio 0,5% em água.

FIGURA 18 – Espectro de absorção (200 a 400nm) da mistura de excipientes da formulação CD4 em lauril sulfato de sódio 0,5% em água.

A Tabela 13 apresenta os resultados médios ($n=12$) de porcentagem dissolvida de fármaco das formulações estudadas *versus* tempo, ao passo que a Tabela 14 apresenta os respectivos coeficientes de variação. A Figura 19 apresenta os perfis de dissolução das mesmas.

O perfil de dissolução do produto referência (Daonil[®]) e das formulações B1, B2, B3 e B4 podem ser visualizadas na Figura 20, ao passo que a Figura 21 apresenta o perfil de dissolução das formulações T1, T2, T3, Daonil[®], B1 e B3.

Nas Figuras 22 e 23 são apresentados, respectivamente, os perfis de dissolução das formulações PEG1, PEG2, Daonil[®], B1 e B3, e os perfis de dissolução das formulações que contém ciclodextrina: CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, além do perfil de Daonil[®], B1 e B3.

A Figura 24 apresenta o perfil de dissolução das formulações Mo1 e Mo2 com do Daonil[®], B1 e B3, enquanto o perfil de dissolução das formulações MIC1, MIC2, Daonil[®], B1 e B3 pode ser visualizado na Figura 25.

TABELA 13 – Porcentagem dissolvida de glibenclamida (desvio padrão, n=12) *versus* tempo de comprimidos de Daonil® e das formulações produzidas submetidos ao ensaio de dissolução em LSS 0,5% em água

FÓRMULAS	% DISSOLVIDA						
	tempo (min)						
	0	2	5	10	15	20	30
Daonil®	0,00 (0,00)	77,51 (5,12)	87,42 (1,97)	97,04 (1,63)	100,44 (1,96)	101,71 (1,91)	103,70 (1,75)
B1	0,00 (0,00)	5,96 (3,49)	10,72 (4,90)	19,64 (8,67)	25,62 (9,55)	31,80 (10,67)	38,22 (8,38)
B2	0,00 (0,00)	3,09 (1,09)	5,61 (0,89)	11,10 (1,85)	15,91 (2,47)	19,83 (2,87)	26,58 (4,01)
B3	0,00 (0,00)	10,08 (1,32)	18,22 (1,98)	33,83 (4,02)	41,48 (3,66)	49,09 (3,00)	55,64 (5,03)
B4	0,00 (0,00)	11,50 (1,81)	20,84 (1,65)	35,93 (1,07)	40,53 (0,96)	46,73 (0,76)	53,00 (0,86)
T1	0,00 (0,00)	4,45 (1,55)	8,61 (2,45)	16,52 (5,91)	21,42 (5,73)	26,67 (8,03)	35,47 (8,16)
T2	0,00 (0,00)	2,88 (1,81)	6,71 (2,18)	8,48 (3,43)	10,47 (2,55)	12,50 (4,04)	14,19 (3,31)
T3	0,00 (0,00)	5,87 (1,50)	8,37 (1,98)	11,20 (3,25)	13,09 (2,67)	16,59 (4,67)	19,57 (3,87)
PEG1	0,00 (0,00)	4,00 (1,88)	6,58 (2,37)	11,72 (4,28)	18,44 (4,35)	23,57 (6,21)	32,33 (6,09)
PEG2	0,00 (0,00)	16,36 (4,13)	30,41 (7,48)	43,86 (8,52)	55,68 (9,80)	70,93 (11,99)	100,55 (12,93)
CD 1	0,00 (0,00)	14,87 (2,48)	28,02 (6,38)	41,12 (4,88)	48,45 (5,96)	54,49 (4,90)	65,12 (9,10)
CD 2	0,00 (0,00)	43,25 (9,71)	70,44 (6,82)	91,45 (5,47)	100,07 (3,74)	105,03 (3,22)	107,66 (3,25)
CD 3	0,00 (0,00)	13,04 (1,78)	21,64 (3,24)	35,54 (3,19)	43,18 (3,39)	50,80 (3,63)	59,26 (3,31)
CD 4	0,00 (0,00)	32,74 (7,37)	45,29 (5,79)	65,41 (5,55)	72,22 (5,99)	78,95 (5,26)	85,40 (5,32)
CD 5	0,00 (0,00)	9,51 (5,18)	15,65 (7,51)	24,49 (10,33)	29,73 (11,06)	36,14 (10,86)	42,83 (10,85)
CD 6	0,00 (0,00)	10,15 (1,28)	19,34 (1,56)	33,92 (1,26)	39,24 (1,22)	46,03 (1,52)	52,11 (1,48)
Mo1	0,00 (0,00)	7,81 (2,20)	14,62 (2,67)	24,63 (3,57)	33,44 (4,43)	40,40 (5,43)	50,56 (5,47)
Mo2	0,00 (0,00)	19,44 (5,75)	37,48 (8,16)	57,55 (8,26)	70,74 (6,67)	76,20 (4,76)	84,04 (4,24)
MIC1	0,00 (0,00)	12,58 (2,64)	27,59 (5,65)	47,60 (8,57)	57,11 (10,51)	68,73 (11,21)	79,78 (11,28)
MIC 2	0,00 (0,00)	34,82 (8,67)	64,89 (7,73)	86,21 (2,21)	92,24 (1,76)	97,35 (1,50)	101,04 (1,04)

TABELA 14 – Coeficiente de variação de Daonil® e das formulações produzidas submetidos ao ensaio de dissolução (n=12)

FÓRMULAS	COEFICIENTE DE VARIAÇÃO (%)						
	tempo (min)						
	0	2	5	10	15	20	30
Daonil®	0,00	6,61	2,25	1,68	1,95	1,88	1,69
B1	0,00	58,56	45,71	44,14	37,28	33,55	21,93
B2	0,00	35,28	15,86	16,67	15,52	14,47	15,09
B3	0,00	13,10	10,87	11,88	8,82	6,11	9,04
B4	0,00	15,74	7,92	2,98	2,37	1,63	1,62
T1	0,00	34,83	28,46	35,77	26,75	30,11	23,01
T2	0,00	62,85	32,49	40,45	24,36	32,32	23,33
T3	0,00	25,55	23,66	29,02	20,40	28,15	19,78
PEG1	0,00	47,00	36,02	36,52	23,59	26,35	18,84
PEG2	0,00	25,24	24,60	19,43	17,60	16,90	12,86
CD 1	0,00	16,68	22,77	11,87	12,30	8,99	13,97
CD 2	0,00	22,45	9,68	5,98	3,74	3,07	3,02
CD 3	0,00	13,65	14,97	8,98	7,85	7,15	5,59
CD 4	0,00	22,51	12,78	8,48	8,29	6,66	6,23
CD 5	0,00	54,47	47,99	42,18	37,20	30,05	25,33
CD 6	0,00	12,61	8,07	3,71	3,11	3,30	2,84
Mo1	0,00	28,17	18,26	14,49	13,25	13,44	10,82
Mo2	0,00	29,58	21,77	14,35	9,43	6,25	5,05
MIC1	0,00	20,99	20,48	18,00	18,40	16,31	14,14
MIC 2	0,00	24,90	11,91	2,56	1,91	1,54	1,03

FIGURA 19 – Perfil de dissolução das formulações de glibenclamida. As barras indicam respectivos desvios-padrão (n=12)

FIGURA 20 – Perfis de dissolução obtidos para Daonil® e as formulações B1, B2, B3 e B4. Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. Determinação a 229 nm. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)

FIGURA 21 – Perfis de dissolução obtidos para Daonil® e as formulações T1, T2, T3, B1 e B3. Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. Determinação a 229 nm. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)

FIGURA 22 – Perfis de dissolução obtidos para Daonil® e as formulações B1, B3, PEG1 e PEG2. Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. Determinação a 229 nm. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)

FIGURA 23 – Perfis de dissolução obtidos para Daonil® e as formulações B1, B3, CD1, CD2, CD3, CD4, CD5 e CD6. Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. Determinação a 229 nm. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)

FIGURA 24 – Perfis de dissolução obtidos para Daonil® e as formulações B1, B3, Mo1, Mo2, CD1 e CD2. Determinação a 229 nm. Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)

FIGURA 25 – Perfis de dissolução obtidos para Daonil® e as formulações B1, B3, MIC1 e MIC2. Meio de dissolução: lauril sulfato de sódio 0,5% em água deionizada. Determinação a 229 nm. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)

Os dados de eficiência de dissolução das formulações encontram-se apresentados na Figura 26.

FIGURA 26 – Valores médios de ED (%) para os produtos. As barras indicam os respectivos valores de desvio-padrão (n=12)

O tratamento estatístico através da análise de variância dos valores de eficiência de dissolução está apresentado na Tabela 15. O teste de comparação de TUKEY está representado na Tabela 16. Detalhes dos tratamentos estatísticos podem ser visualizados no Anexo II.

TABELA 15 - Análise de variância dos resultados de eficiência de dissolução de cada formulação estudada.

FONTE DE VARIAÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADOS MÉDIOS	F OBSERVADO
Entre tratamentos	19	101588	5346,7	324,27*
Dentro dos tratamentos	220	3627,4	16,488	
Total	239	105215		

* Corresponde a $p < 0,0001$, considerado extremamente significativo

TABELA 16 - Comparação dos valores de eficiência de dissolução de cada formulação estudada, empregando-se o teste de TUKEY

PRODUTO	GRUPOS HOMOGÊNEOS
Daonil®	CD2
B1	T1, PEG1, CD5
B2	T1, T2, T3, PEG1
B3	B4, CD1, CD3, CD6, Mo1
B4	B3, CD3, CD6, Mo1
T1	B1, B2, PEG1
T2	B2, T3
T3	B2, T2, PEG1
PEG1	B1, B2, T1, T3
PEG2	Mo2, MIC1
CD1	B3, CD3
CD2	Daonil®, MIC2
CD3	B3, B4, CD1, CD6
CD4	Mo2
CD5	B1, Mo1
CD6	B3, B4, CD3, Mo1
Mo1	B3, B4, CD5, CD6
Mo2	PEG2, CD4
MIC1	PEG2
MIC2	CD2

Nas Tabelas 17 e 18 são apresentados, respectivamente, resultados intradia e interdias da exatidão, enquanto as Tabelas 19 e 20 fornecem os resultados de precisão intradia e interdias utilizados para a validação do método de quantificação de glibenclamida.

O espectro de absorção dos excipientes utilizados nas diferentes formulações (sem o fármaco) após diluição em solução de lauril sulfato de sódio 0,5% está apresentado na Figura 27. A Figura 28 apresenta a reta de calibração para a análise da linearidade da validação da metodologia de quantificação de glibenclamida.

Os resultados da análise de teor de glibenclamida das amostras de Daonil® e das formulações produzidas estão apresentados na Tabela 21 (n=3).

TABELA 17 – Exatidão da metodologia para quantificação de glibenclamida, realizada no mesmo dia (intradia).

Solução	Análise em triplicata	Recuperação (%)	Média (%)
A	1	105,64	103,95
	2	108,33	
	3	97,89	
B	1	104,98	100,33
	2	101,55	
	3	94,45	
C	1	104,10	102,59
	2	104,89	
	3	98,78	
Média	102,29		

TABELA 18 – Exatidão da metodologia para quantificação de glibenclamida, realizada em dias diferentes (interdias).

Solução	Análise em triplicata	Recuperação (%)	Média (%)
A	1	95,73	97,87
	2	100,00	
	3	97,87	
B	1	97,99	99,99
	2	102,29	
	3	99,70	
C	1	106,81	102,10
	2	97,58	
	3	101,92	
Média			99,99

TABELA 19 – Precisão da metodologia para quantificação de glibenclamida, realizada no mesmo dia (intradia).

Amostra	Absorvância	Teor de Glibenclamida (%)
1	0,2816	101,55
2	0,2823	101,80
3	0,2813	101,44
4	0,2815	101,51
5	0,2808	101,26
6	0,2805	101,15
7	0,2808	101,26
Média		101,42
Desvio Padrão		0,20
C.V. (%)		0,20

(C.V.= Coeficiente de Variância)

TABELA 20 – Precisão da metodologia para quantificação de glibenclamida, realizada em dias diferentes (interdias).

Dia	Amostra	Abs	Teor	Média	D.P.	C.V. %
1	1	0,2816	101,55	101,42	0,20	0,20
	2	0,2823	101,80			
	3	0,2813	101,44			
	4	0,2815	101,51			
	5	0,2808	101,26			
	6	0,2805	101,15			
	7	0,2808	101,26			
2	1	0,2720	98,10	97,98	0,21	0,21
	2	0,2711	97,77			
	3	0,2709	97,70			
	4	0,2717	97,99			
	5	0,2715	97,92			
	6	0,2726	98,31			
	7	0,2719	98,06			
3	1	0,2820	101,69	101,85	0,32	0,31
	2	0,2833	102,16			
	3	0,2834	102,19			
	4	0,2818	101,62			
	5	0,2810	101,33			
	6	0,2828	101,98			
	7	0,2829	102,01			
Média				100,42		
D.P.				2,12		
C.V. %				2,11%		

(D.P.= Desvio Padrão; C.V.= Coeficiente de Variância)

FIGURA 27 - Espectro de absorção da mistura dos excipientes (sem o fármaco) utilizados nas formulações ($\lambda = 200$ a 400 nm).

FIGURA 28 – Reta de calibração de glibenclamida em lauril sulfato de sódio 0,5% em água a 229 nm, e intervalo de concentração de 1 a 20 $\mu\text{g/mL}$.

TABELA 21 - Teor de fármaco nas amostras de Daonil® e nas formulações produzidas (desvio padrão, n=3)

FÓRMULA	MÉDIA(MG) ± DP	MÉDIA (%) ± DP	C.V. (%)
Daonil®	5,35 ± 0,01	97,33 ± 0,18	0,19
B1	5,64 ± 0,13	102,59 ± 2,40	2,34
B2	5,73 ± 0,07	104,26 ± 1,22	1,17
B3	5,33 ± 0,13	96,95 ± 2,34	2,42
B4	5,57 ± 0,16	101,19 ± 2,83	2,80
T1	5,24 ± 0,04	95,24 ± 0,82	0,86
T2	4,94 ± 0,06	89,89 ± 1,01	1,13
T3	5,30 ± 0,13	96,36 ± 2,34	2,43
PEG1	5,74 ± 0,14	104,41 ± 2,47	2,37
PEG2	5,78 ± 0,08	105,13 ± 1,42	1,35
CD1	5,70 ± 0,07	103,67 ± 1,19	1,15
CD2	5,63 ± 0,16	102,42 ± 2,92	2,85
CD3	5,63 ± 0,18	102,32 ± 3,19	3,12
CD4	5,59 ± 0,07	101,72 ± 1,25	1,23
CD5	5,72 ± 0,06	103,98 ± 1,01	0,97
CD6	5,98 ± 0,36	108,65 ± 6,52	6,02
Mo1	5,07 ± 0,08	92,15 ± 1,49	1,61
Mo2	4,99 ± 0,03	90,81 ± 0,58	0,64
MIC1	6,06 ± 0,18	110,18 ± 3,29	2,98
MIC2	5,56 ± 0,06	101,04 ± 1,01	1,00

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A glibenclamida, utilizada neste estudo como modelo, sendo pouco solúvel, deve, como todos os fármacos dessa classe, ser trabalhada com especial atenção durante o desenvolvimento farmacotécnico, especialmente de comprimidos, uma vez que a baixa solubilidade é um fator que afeta diretamente a dissolução do mesmo e, conseqüentemente, pode afetar sua biodisponibilidade (BABU, & PANDIT, 1995; ANSEL *et al.*, 2000).

Foram desenvolvidas 19 formulações contendo 5 mg de glibenclamida com o objetivo de comparar, através do perfil de dissolução, diferentes processos que comprovadamente, possuem a capacidade de promover a melhoria da dissolução de um fármaco, e compará-los ao o perfil de dissolução do medicamento referência, produzido pela Aventis Pharma Ltda., cujo nome comercial é Daonil® (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003).

Uma vez que a concentração de glibenclamida nas formulações é de 5 mg, utilizou-se, no desenvolvimento das mesmas, o processo de compressão direta conforme esquema apresentado na FIGURA 3. As formulações base continham os seguintes excipientes: Microcel® MC-101 (celulose microcristalina PH101), Aerosil 200® e estearato de magnésio, podendo ainda conter Explocel® e/ou lauril sulfato de sódio (TABELA 1).

Visando a melhoria da dissolução do fármaco utilizaram-se algumas técnicas como dispersão sólida (CHOWDARY, *et al.*, 1995; LEUNER & DRESSMAN, 2000), complexação com ciclodextrinas (LOFTSSON & BREWSTER, 1996; STELLA & RAJEWSKI, 1997; KANG *et al.*, 2002), redução do tamanho de partícula do fármaco (micronização) (LEVY, 1963).

No presente estudo foi testada, inicialmente, a dispersão sólida de glibenclamida com celulose microcristalina, formulações T1, T2 e T3, para

avaliar se este sistema promoveria alguma alteração na dissolução em comprimidos (FIGURA 4 e TABELA 2).

Posteriormente, foi empregada a dispersão sólida de glibenclamida em PEG 4000 (FIGURA 5 e TABELA 3). As dispersões foram obtidas através do método do solvente, no qual o fármaco e o carreador são inicialmente dissolvidos em solventes ou mistura de solventes com a posterior remoção dos mesmos por evaporação.

Após o emprego das dispersões sólidas foram produzidas formulações contendo β -ciclodextrina (β -CD). Os complexos GLI- β -CD foram obtidos pelo método da moagem e rotaevaporação. Cada formulação produzida continha β -CD sob a forma de complexo ou mistura simples (FIGURAS 6, 7, 8 e TABELA 4).

Produziram-se, também, formulações para avaliar a influência da moagem (FIGURA 9) e da utilização fármaco micronizado (TABELA 5) sobre o perfil de dissolução.

As características das principais matérias primas empregadas neste estudo encontram-se descritas a seguir (HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 2003; SHETH *et al.*, 1980; ANSEL *et al.*, 2000; MERCK INDEX 13^a ed., 2001):

- ✓ Glibenclamida (GLI): princípio ativo. Sulfoniluréia de segunda geração de atividade hipoglicemiante. Praticamente insolúvel em água.
- ✓ Celulose microcristalina PH101 (Microcel[®]MC-101): excipiente amplamente utilizado como diluente e aglutinante na obtenção de cápsulas e comprimidos, seja por granulação úmida ou compressão direta. Também possui propriedade lubrificante e desintegrante úteis em compressão. É compatível com a maioria dos excipientes

podendo ser utilizado com outros diluentes com excelentes resultados.

- ✓ Lauril sulfato de sódio (LSS): tensoativo aniônico, utilizado como agente lubrificante nas formulações.
- ✓ Dióxido de silício coloidal (Aerosil 200[®]): agente promotor de reologia, desintegrante e adsorvente.
- ✓ β -ciclodextrina: oligossacarídeo cíclico formado por 6 unidades de glicose com capacidade de formar complexos de inclusão com alguns fármacos.
- ✓ Polietilenoglicol 4000 (PEG 4000): polímero estável e hidrofílico de peso molecular médio entre 2600 – 3800. Pode aumentar a efetividade do agente aglutinante na formulação e possui também alguma ação lubrificante.
- ✓ Croscarmelose sódica (Explocel[®]): agente desintegrante.
- ✓ Estearato de Magnésio: agente lubrificante de ação antiaderente, utilizado em geral nas concentrações de 0,25% a 5,0% p/p.
- ✓ Álcool Etílico 96°: solvente utilizado para a obtenção das dispersões sólidas.

Ao desenvolvimento das formulações, seguiu-se às análises físico-químicas dos comprimidos. As formulações desenvolvidas foram avaliadas quanto ao aspecto, e, com exceção à denominada CD5, todas apresentaram comprimidos íntegros e de aspecto uniforme, sem fraturas ou lascas (TABELA 8).

A Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988) preconiza que comprimidos de peso médio ou valor nominal declarado compreendido entre 80,0 e 250,0 mg podem sofrer um limite de variação de $\pm 7,5\%$, e não pode ser tolerada mais que duas unidades fora deste limite especificado, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas. Os resultados

de peso médio, apresentados na TABELA 9, indicam que todos os comprimidos atendem a especificação. Dentre as formulações desenvolvidas, a formulação CD5 foi a que apresentou o maior coeficiente de variação, 5,03%; as demais apresentaram valores de coeficiente de variação compreendidos entre 0,40% e 1,73%.

Quanto ao diâmetro e espessura dos comprimidos (TABELA 10) não foram observadas variações uma vez que estes fatores são determinados pela matriz e punção da máquina de compressão (FERRAZ, 1993). Somente a formulação CD5 se apresentou fora das especificações da Farmacopéia Brasileira 4 ed. (1988) para as análises de dureza e friabilidade (TABELA 11). O valor mínimo aceitável de dureza é de 30N, aproximadamente 3 kgf, quando os resultados são obtidos por aparelho com mecanismo de força exercido por de mola espiral. O menor resultado médio obtido foi de 3,6 kgf para a formulação T1, porém a formulação CD5 cuja dureza média é de 4,66 kgf, apresentou um alto coeficiente de variação, 34,33%. Para a friabilidade são aceitáveis os comprimidos com perda inferior a 1,5%, sendo que a formulação CD5 apresentou 2,19 % de perda.

Os resultados obtidos de bordas lascadas, valores de dureza com alto coeficiente de variação e friabilidade fora da especificação dos comprimidos de CD5 foram inesperados, uma vez que a sua composição assemelha-se a CD6, com diferença apenas no uso de Expolcel[®], e o processo de obtenção dos comprimidos foi idêntico para ambas. Pretende-se, no futuro, efetuar estudos com o intuito de esclarecer as causas deste fato.

Em relação ao perfil de dissolução das formulações, utilizou-se metodologia proposta e desenvolvida por PRATES (2003), uma vez que, para a glibenclamida, não existe ensaio de dissolução descrito em compêndio oficial (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2002; BRITISH PHARMACOPOEIA, 2000).

Dentre as várias propostas de meio de dissolução descritas na literatura para ensaio de comprimidos de glibenclamida, pode-se citar o emprego de tampão fosfato contendo 8,5% de álcool e 0,24% de Tween 80 (EL-MASSIK *et al.*, 1996), tampão fosfato pH 7,5 (SHAHEEN *et al.*, 1987), tampão fosfato pH 7,4 (SIGNORETTI *et al.*, 1985; GANGULI *et al.*, 1992; BLUME *et al.*, 1993; ISMAIL *et al.*, 1996; SIEWERT *et al.*, 2002), tampão fosfato pH 6,0 (LÖBENBERG *et al.*, 2000), fluidos intestinais simulados sem enzima pH 7,5 (RODRÍGUEZ *et al.*, 1993; LÖBENBERG *et al.*, 2000) e lauril sulfato de sódio (LSS) 0,5% em água, sendo que este último mostrou-se eficaz para análise de produtos contendo glibenclamida no mercado brasileiro (PRATES, 2003).

SHAH *et al.* (1989) estudaram o efeito de tensoativos no meio de dissolução e seus efeitos em relação ao perfil de dissolução *in vitro* de fármacos pouco solúveis como griseofulvina, avaliando diferentes tensoativos em diferentes concentrações. Carbamazepina, clofibrato, acetato de medroxiprogesterona e acetato de cortisona foram avaliados quanto ao efeito de concentrações crescentes de LSS no meio de dissolução. Os resultados demonstraram completa dissolução de tais fármacos, e que a velocidade e extensão de dissolução aumentaram com concentrações crescentes de LSS. Estes meios de dissolução, especialmente solução aquosa de LSS, podem ainda ser considerados similares às condições do fluido intestinal, onde micelas de sais biliares e lecitina são capazes de melhorar a solubilidade de substâncias pouco solúveis.

No presente trabalho, a técnica analítica empregada para a quantificação do fármaco no meio de dissolução foi espectrofotometria de ultravioleta, sendo que foi utilizado o comprimento de onda de 229 nm, que correspondia ao comprimento de onda de máxima absorção no espectro de glibenclamida em etanol em LSS 0,5% (FIGURA 13).

A equação da reta de calibração obtida, conforme representado na TABELA 12 e na FIGURA 14, apresentou coeficiente de correlação significativo com valor igual a 0,9996, ou seja, existe uma boa relação linear entre as duas variáveis medidas: as absorvâncias e as concentrações do padrão secundário de glibenclamida. Além disso, os excipientes utilizados nas diferentes formulações não interferem na leitura da glibenclamida a 229 nm (FIGURAS 15, 16, 17 e 18).

Os resultados dos perfis de dissolução de todas as formulações estão representados na TABELA 13 e na FIGURA 19. Os perfis de dissolução de Daonil[®] indicam que o produto apresenta uma dissolução muito rápida, chegando a uma média de 97,04% aos 10 minutos (TABELA 13).

De maneira geral, as formulações base B1, B2, B3 e B4, e as formulações que empregaram o método da dispersão sólida em celulose microcristalina (T1, T2 e T3) apresentaram valores de porcentagem dissolvida de fármaco muito baixos (FIGURA 19). Aos 10 minutos B1, B2, B3 e B4 apresentaram respectivamente 19,64%, 11,10%, 33,83% e 35,93% de fármaco dissolvido; enquanto T1, T2, T3 apresentaram 16,52%, 8,48% e 11,20%. As formulações B3 (Explocel[®] sem LSS) e B4 (Explocel[®] com LSS) não aparentam diferenças entre si (FIGURA 20). Estranhamente o lauril sulfato de sódio promoveu uma pequena piora nas formulações B2 em relação à B1 (FIGURA 20), e nas formulações T2 e T3 em relação à T1 (FIGURA 21).

A utilização de tensoativos em formas farmacêuticas sólidas para melhoria da solubilidade de fármacos pouco solúveis é conhecida, estando o lauril sulfato de sódio presente em formulações de comprimidos de lidoflazine, griseofulvina e albendazol (VEIGA & AHSAN, 1997). Entretanto tal vantagem esperada não foi observada nas formulações desenvolvidas.

SINGH (1986) avaliou o efeito do uso dos tensoativos lauril sulfato de sódio (LSS) e Tween®80 na eficácia terapêutica de comprimidos de glibenclamida em redução do açúcar sanguíneo de coelhos e em humanos. Os comprimidos obtidos por granulação úmida apresentavam diferentes concentrações de LSS (4 lotes) e de Tween®80 (4 lotes). Avaliou-se em testes em coelhos que concentrações crescentes tanto de LSS como Tween®80 nos comprimidos promovia uma maior redução no açúcar sanguíneo comparado com a administração de uma solução de glibenclamida. Em humanos, ao comparar solução do fármaco com comprimidos que promoveram o melhor resultado em coelhos (20 mL de solução 1% p/v de tensoativo), verificou-se que ambos tensoativos promovem maior redução no açúcar sanguíneo que a solução de glibenclamida, e que Tween®80 na formulação apresentou resultado significativamente melhor que LSS.

As formulações com dispersão em PEG apresentaram diferença em relação às formulações base. PEG1 apresentou valores de porcentagem dissolvida inferiores a B1, ao passo que PEG2 (Explocel®) apresenta valores de porcentagem dissolvida sensivelmente melhor que a formulação B3 (Explocel®), em todos os tempos. Por exemplo, no tempo de coleta 10 minutos PEG1 = 11,72%, B1 = 19,64%, PEG 2 = 43,86% e B3=33,83%. Entretanto estas formulações apresentam porcentagem média de fármaco dissolvido inferiores aos do Daonil® (FIGURA 22).

A melhora observada na formulação PEG 2 foi abaixo do esperado para uma dispersão sólida. GHOSH *et al.* (1997) e BETAGERI & MAKARLA (1995) relataram melhoria superior no perfil de dissolução de glibenclamida através de dispersões sólidas com polietilenoglicol (PEG) 4000 e 6000, estes autores, entretanto, não avaliaram a dissolução destas dispersões sob a forma de comprimidos. A falta de desintegração e a baixa dissolução em comprimidos de dispersão sólida pode estar ser relacionada à natureza

macia e moldável do carreador (ex. PEG) que agem como fortes aglutinantes nestas formulações. Uma maneira de contornar este problema é através do uso de uma quantidade de excipiente muito maior, cerca de 9 vezes, em relação à quantidade de dispersão (SERAJUDDIN, 1999). Nas formulações produzidas utilizou-se uma proporção relativamente elevada de PEG 4000 em relação ao fármaco: 1:12, (p/p) de GLI/PEG 4000, porém a quantidade de excipiente (celulose microcristalina) utilizada em relação à dispersão foi de apenas 1:2 (65 mg de dispersão para 130 mg de celulose microcristalina).

As formulações CD1 a CD6 contém β -ciclodextrina em sua composição. Os resultados de análise térmica (FIGURA 10) indicam a formação dos complexos de inclusão através de ambos os métodos de complexação: moagem e rotaevaporação. As curvas DSC indicam que a glibenclamida apresenta somente um pico endotérmico a 176,26°C referente ao seu ponto de fusão. A β -ciclodextrina apresenta uma variação entálpica no sentido endotérmico em aproximadamente 90°C devido a liberação de água. A mistura física utilizada respeitou as proporções utilizadas de 1:4 (p/p) e apresentou dois eventos endotérmicos: o primeiro referente à perda de água da β -ciclodextrina, e o segundo referente ao ponto de fusão da glibenclamida.

No complexo de inclusão por moinho, há uma sensível diminuição do pico de fusão da glibenclamida, e no complexo de inclusão por evaporação também se nota uma diminuição deste pico. A diminuição do pico de fusão indica que houve formação de complexos de inclusão com β -ciclodextrina, porém uma parte da glibenclamida permaneceu sem formar complexo. A ausência total de evento nesta temperatura indicaria que toda a glibenclamida havia formado complexo com a β -ciclodextrina (FIGURA 10).

Os valores de ΔH (glibenclamida = 89,69 J/g; mistura física = 18,40 J/g; complexo obtido por moagem = 10,78 J/g e complexo obtido por rotaevaporação = 9,33 J/g) indicam que através do método do moinho houve 59% de glibenclamida em complexo com β -ciclodextrina, ao passo que pelo método da rotaevaporação foram 50%.

A FIGURA 10 também mostra, através da curva DSC da glibenclamida, que esta corresponde ao polimorfo I, conforme descrito por SULEIMAN & NAJIB (1989), uma vez que o polimorfo II, metaestável, apresentaria um pico endotérmico aos 148,7°C que pode corresponder à transformação do polimorfo II para o polimorfo I.

A FIGURA 11 apresenta os espectros de infravermelho (IV). A glibenclamida (espectro A) apresenta as bandas referentes às deformações axiais C=O da uréia e amida, respectivamente em 1619 cm^{-1} e 1714 cm^{-1} . E banda referente à deformação angular do N-H do grupo uréia e a banda II do grupo amida apresentam sinal a 1527 cm^{-1} no espectro (BABU & PANDIT, 1995; PRETSCH, BÜHLMANN & AFFOLTER, 2000).

Nos espectros dos produtos de complexação com β -ciclodextrina (espectros D e E), verifica-se um deslocamento significativo na banda relativa a deformação axial do C=O do grupo uréia (1633 cm^{-1}), indicando, assim, a formação do complexo de inclusão (FIGURA 11).

No complexo obtido por rotaevaporação (espectro D) verificou-se um deslocamento significativo em relação à banda referente à deformação axial do C=O do grupamento amida (1734 cm^{-1}). Entretanto, no complexo obtido por moagem não se verificou nenhum deslocamento. Este fato pode estar indicando a obtenção de complexos de inclusão ligeiramente diferentes devido ao emprego de processos de complexação diferentes.

Ainda com relação aos espectros no IV dos complexos de inclusão (FIGURA 11), a banda referente à deformação angular do N-H da uréia e a banda II da amida, apresentou um leve deslocamento em relação a glibenclamida (1534 cm^{-1} e 1530 cm^{-1} , respectivamente espectros D e E), reforçando o indício de formação de complexo.

Os deslocamentos verificados nos espectros dos complexos glibenclamida- β -ciclodextrina não foram observados na mistura física (espectro C), que apresentou as mesmas bandas que caracterizam a glibenclamida (espectro A) (FIGURA 11).

Na FIGURA 23 pode-se observar que as formulações cujos complexos de inclusão foram obtidos pelo método da moagem, CD1 e CD2, apresentaram aos 10 minutos 41,12 e 91,45 % de fármaco dissolvido, valores maiores que aqueles obtidos por rotaevaporação, CD3 e CD4, cujas porcentagens de glibenclamida dissolvida foram respectivamente 35,54 e 65,41%. CD2 apresentou, no tempo 10 minutos maior porcentagem de fármaco dissolvido que o Daonil®. As formulações que utilizaram complexos obtidos pelo método da moagem (CD1 e CD2) apresentaram melhores resultados de dissolução que as formulações que utilizaram complexos obtidos pelo método da rotaevaporação (CD3 e CD4); tal fato pode ser explicado pela formação de complexo em maior porcentagem através da moagem conforme já mencionado e/ou possível redução do tamanho de partícula da glibenclamida através deste mesmo processo.

As formulações controle CD5 (sem Explocel®) e CD6 (com Explocel®) apresentam valores médios de quantidade de fármaco dissolvido próximos de B1 (sem Explocel®) e B3 (com Explocel®), respectivamente. Os valores de % dissolvida aos 10 minutos de CD5 (24,49%) comparado a B1 (19,64%), e de CD6 (33,92%) comparado a B3 (33,83%) são bem semelhantes e confirmam os resultados obtidos por DSC (FIGURA 10), indicando a não

formação de complexo de inclusão da mistura simples, GLI e β -CD, utilizada nas formulações controle (FIGURA 23).

Em todos os tempos de coleta de CD1 e CD3, os valores obtidos apresentaram porcentagens médias de glibenclamida dissolvida maiores que seu controle CD5. O mesmo ocorreu com as fórmulas com Explocel[®]: CD2 e CD4 em relação ao controle CD6 (FIGURA 23). Portanto, a utilização de complexos com β -CD promove uma melhora na dissolução da glibenclamida.

As formulações Mo1 e Mo2 serviram de controle para avaliar o efeito do processo de moagem nas formulações CD1 e CD2. Mo1 (sem Explocel[®]) e Mo2 (com Explocel[®]) apresentaram, em 10 minutos, respectivamente, 24,63% e 57,55% de glibenclamida dissolvida; valores um pouco superiores às formulações correspondentes que não passaram por este processo, B1 (19,64%) e B3 (33,83%). Aparentemente o processo de moagem causa uma pequena melhora da dissolução, que pode ser justificado por uma alteração do tamanho de partícula do fármaco. Essa pequena melhora, porém, não foi o fator determinante nos altos valores de porcentagem de fármaco dissolvido encontrados nas formulações que utilizaram os complexos com β -ciclodextrina obtidos por moagem, que aos 10 minutos apresentaram média de 41,12% (CD1) e 91,45% (CD2) dissolvido (FIGURA 24).

A redução do tamanho de partícula de um fármaco aumenta sua área de superfície específica e conseqüentemente a velocidade de dissolução do mesmo (LEE *et al.*, 2000). NI (1990) patenteou formulações de glibenclamida micronizada com lactose “*spray-dried*” que apresentam melhoria na absorção e biodisponibilidade.

A análise do tamanho de partícula fornece uma ferramenta de controle dos atributos físicos das substâncias com finalidade farmacêutica

(BARBER *et al.*, 1998). Um dos aspectos mais importantes com relação ao tamanho de partícula é estabelecer o perfil da distribuição granulométrica relacionada a biodisponibilidade desejada. CAVE & NICHOLSON (2001) são detentores de patente de comprimidos e cápsulas que utilizam glibenclamida com tamanho de partícula definido. Na patente citada, reivindica-se a utilização de glibenclamida com tamanho de partícula definido: 25% das partículas tem distribuição do tamanho de partícula entre 3 e 11 μm , 50% entre 6 e 23 μm , e 75% compreendidas entre 15 e 46 μm , sendo que estas partículas, com esta distribuição definida, fazem parte da composição das formulações.

A glibenclamida micronizada apresentou uma granulometria muito menor [d(0.5):8160 μm e d(0.9):18.057 μm], que a amostra original [d(0.5):54,353 μm e d(0.9): 141,783 μm]. Pode-se ainda afirmar que para a glibenclamida micronizada 75 % da amostra está compreendida no tamanho de partícula entre 13,13 e 15,14 μm , ao passo que para a não micronizada 75% da amostra está compreendida entre 91,20 e 104,71 μm (FIGURA 12 e ANEXO I).

Nas formulações MIC1 (sem Explocel[®]) e MIC2 (com Explocel[®]) foram utilizadas glibenclamida micronizada, e aos 10 minutos apresentaram, respectivamente, 47,60 e 86,21% de fármaco dissolvido, indicando uma aparente melhora se comparada às formulações idênticas que utilizaram a glibenclamida não micronizada B1 (19,64%) e B3 (33,83%). MIC 2 apresentou valor muito próximo ao Daonil[®] neste tempo de dissolução (87,42%) (FIGURA 25).

Os resultados de perfil de dissolução melhorados são condizentes com a redução do tamanho de partícula do fármaco. Convém ressaltar que os espectros de infravermelho (FIGURA 11) indicaram que a glibenclamida não sofreu alterações estruturais após o processo de micronização, pois as

bandas características da glibenclamida se apresentam idênticas na amostra micronizada (espectro F) e na amostra não micronizada (espectro A).

É interessante notar que todas as formulações produzidas que apresentavam o desintegrante Explocel[®], em sua composição, tiveram liberação melhorada em comparação a formulação semelhante sem o mesmo: B3 melhor que B1, B4 melhor que B2, PEG 2 melhor que PEG 1, CD2 melhor que CD1, CD4 melhor que CD3, CD6 melhor que CD5, Mo2 melhor que Mo1, MIC2 melhor que MIC1.

Ferramentas estatísticas são importantes instrumentos quando se deseja comparar dois ou mais grupos de resultados. O "Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)" publicado na Resolução RE nº 901/2003 da ANVISA, apresenta métodos estatísticos de comparação de perfis de dissolução, como o método modelo independente que emprega fator de semelhança e o método modelo independente multivariado. O primeiro método preconiza a utilização de, no mínimo, cinco pontos de coleta; inclusão de apenas um ponto acima de 85% de dissolução para ambos os produtos, teste e referência; e, para permitir o uso de médias, os coeficientes de variação para os primeiros pontos não devem exceder 20%. Já o segundo é recomendado para casos em que o coeficiente de variação dentro do lote é maior que 15% (BRASIL, 2003).

Os resultados de dissolução obtidos para as formulações (TABELAS 13 e 14) não permitiram a utilização de nenhum dos dois modelos apresentados no Guia da ANVISA. Por este motivo, os valores de eficiência de dissolução (ED %), parâmetro proposto por KHAN & RHODES (1975), foram utilizados para comparação dos perfis de dissolução.

ANDERSON *et al.* (1998) compararam os fatores f1 e f2 com a eficiência de dissolução (ED) na avaliação de perfis de dissolução *in vitro*, e

relatam que ambos levam a resultados semelhantes. A ED possui também como vantagens a não exigência de lote de referência, a não necessidade de um número mínimo de lotes, exigidos para f_1 e f_2 , a fim de se obter resultados estatisticamente semelhantes, e também permite monitorar a variabilidade intra lote.

Os valores de ED (FIGURA 26) apresentam Daonil® com ED de 78,12%. As formulações CD2 e MIC 2 foram as que mais se aproximaram deste valor, apresentando cada uma, respectivamente, 74,26% e 68,73%.

A análise de variância (ANOVA) foi, então, utilizada a fim de se verificar a existência ou não de diferença significativa entre os valores de ED obtidos das formulações (BOLTON, 1990). Os resultados da ANOVA indicam que, de fato, existem diferenças significativas entre as formulações (TABELA 15 e ANEXO II).

YUKSEL, KANIK & BAYKARA (2000) aplicaram diferentes métodos de comparação de perfis de dissolução *in vitro* para identificar as vantagens e desvantagens de cada método. Aos perfis de dissolução de comprimidos de naproxeno sódico de liberação imediata aplicaram-se métodos de comparação baseados em ANOVA (ANOVA e MANOVA), os modelo dependentes (primeira ordem, Hixson-Crowell, Higuchi, Weibull e logística) e os modelo independentes (fatores f_1 e f_2). Os resultados indicaram que os modelos baseados em ANOVA e os modelo dependentes possuem limites mais estreitos e são mais discriminativos que os fatores f_1 e f_2 , embora, estes últimos são de aplicação e interpretação mais simples. Ainda, a aplicação e avaliação dos métodos modelo dependentes são mais complicados e os métodos baseados em ANOVA são mais informativos quanto à dissolução.

Para se definir quais formulações são significativamente diferentes ou quais são significativamente semelhantes entre si, foi necessário aplicar um

teste de comparação múltipla, o teste de Tukey (BOLTON, 1990; GONZÁLEZ *et al.*, 1995; FERRAZ, 1998).

Os resultados de comparação múltipla (TABELA 16 e ANEXO II) indicam que somente a CD2 é significativamente semelhante ao Daonil[®], confirmando o efeito do uso de β -ciclodextrina na melhoria do perfil de dissolução. A utilização de LSS nas formulações não afetou o resultado de dissolução entre B3 e B4, semelhantes entre si. O método da dispersão em celulose microcristalina não apresentou melhorias na dissolução uma vez que B1 é semelhante a T1, e B2 semelhante a T1, T2, e T3.

A inclusão de PEG 4000 na ausência de Explocel[®], não afetou a dissolução: PEG1 semelhante a B1 e B2; entretanto, na presença de Explocel[®], PEG 4000 apresentou diferenças, conforme já visto na análise do perfil de dissolução. Pode-se também observar que PEG2 é semelhante a Mo2 e MIC1, ou seja, a utilização de PEG 4000 adicionado de desintegrante nesta formulação equivale a moagem com desintegrante ou a micronização do fármaco.

Pode-se verificar que formulações produzidas a utilização de Explocel[®] equivalem à incorporação da glibenclamida com β -CD, visto que B3 apresentou-se semelhante a CD1 e CD3. B3 também é semelhante a CD6, comprovando a mistura sem formação de complexo entre glibenclamida com β -CD, e semelhante a Mo1, neste caso o desintegrante causou efeito semelhante ao processo de moagem na dissolução (TABELA 16).

CD1 sendo semelhante a B3 verifica-se que a β -CD promoveu o mesmo efeito na dissolução que o Explocel[®]. CD1 sendo semelhante a CD3 indica que a β -CD, para este tipo de formulação, apresentou efeito semelhante não importando o método de incorporação, porém o mesmo não pôde ser observado nas formulações β -CD com Explocel[®].

A utilização de complexo glibenclamida- β -CD formado através da rotaevaporação promoveu dissolução semelhante à moagem do fármaco para as formulações com Explocel[®]: CD4 e Mo2. Por outro lado, Mo2 também apresenta eficiência de dissolução semelhante à utilização de dispersão sólida em PEG 4000 com Explocel[®] (PEG2).

MIC2 é significativamente semelhante a CD2, porém não é semelhante ao Daonil[®], a micronização apresentou dissolução semelhante ao uso de complexo com β -CD através do moinho de bola, porém não promoveu dissolução eficiente para ser comparável ao medicamento referência.

A quantificação da glibenclamida foi executada através de método espectrofotométrico não descrito em compêndios oficiais. Utilizou-se lauril sulfato de sódio 0,5% em água como meio para a análise e etanol PA para solubilização da glibenclamida.

A metodologia desenvolvida foi validada de acordo com a Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2002), que preconiza que métodos analíticos para quantificar a substância ativa em produtos farmacêuticos acabados requerem determinação de:

1. exatidão, proximidade dos resultados com o valor real, expresso em % de recuperação.
2. precisão, grau de concordância entre os resultados de análises individuais quando o procedimento é aplicado repetidamente a múltiplas análises de uma mesma amostra homogênea, geralmente expressa pelo desvio padrão ou desvio padrão relativo;
3. especificidade, capacidade do método quantificar o analito de forma inequívoca mesmo na presença de outros componentes;

4. linearidade, capacidade de gerar resultados diretamente proporcionais à concentração da substância em teste dentro de uma variação conhecida.

Os resultados obtidos para cada determinação desta validação foram:

Exatidão: a recuperação variou entre 94,45% e 108,33% na análise intradia, com média de 102,29%, e para a análise interdias exatidão do método variou entre 95,73% e 106,81%, com média de 99,99% (TABELAS 17 e 18), o que indica que o método é capaz de apresentar resposta que corresponde ao resultado verdadeiro.

Precisão: amostras analisadas no mesmo dia apresentaram desvio padrão de 0,20% (TABELA 19), e 2,11% para amostras analisadas em dias diferentes (TABELA 20), indicando, através destes baixos valores de desvio-padrão, que o método é preciso, pois, após uma série de medidas de uma mesma amostra, os resultados obtidos apresentam-se muito próximos entre si.

Especificidade: o espectro de absorção ($\lambda = 200$ a 400 nm) da mistura de todos os excipientes utilizados nas formulações demonstrou que não há interferência no comprimento de onda utilizado pelo método, 229 nm em meio lauril sulfato de sódio 0,5% (FIGURA 27), demonstrando que o método é capaz de medir exatamente a glibenclamida mesmo na presença de outros componentes das formulações produzidas.

Linearidade: o método mostrou-se linear na faixa de concentração de $1\mu\text{g/mL}$ a $20\mu\text{g/mL}$, com coeficiente de correlação igual a $0,9997$, indicando uma boa relação linear entre absorvâncias e concentrações de glibenclamida. A linearidade abrangeu concentrações de 20 a 400% da concentração de trabalho, logo, o método mostrou-se linear dentro da faixa de 80 a 120% da concentração de trabalho utilizada conforme estipulado

pela Farmacopéia Americana (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2002) (FIGURA 28).

Com estes resultados de validação indicando que o método ser apropriado para a execução do ensaio de teor, realizou-se a análise das formulações. O resultado das análises pode ser visualizado na TABELA 21, que apresenta média de 3 determinações. Somente uma das amostras de T2 encontra-se fora do limite determinado pela Farmacopéia Americana, levando sua média (89,89%) para fora das especificações. Todas as demais se encontram dentro da faixa estipulada para teor de glibenclamida em comprimidos, não menos que 90% e não mais que 110% da quantidade rotulada (UNITED STATES PHARMACOPOEIA, 2002).

7. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Com vistas aos resultados obtidos para o fármaco testado, glibenclamida, pode-se concluir que:

- Dentre as formulações produzidas, a que empregou o complexo glibenclamida- β -ciclodextrina obtido por moagem e o superdesintegrante Explocel[®] apresentou perfil de dissolução semelhante ao medicamento de referência no mercado brasileiro (Daonil[®]).
- A utilização da glibenclamida micronizada e de complexos glibenclamida- β -ciclodextrina, nas formulações dos comprimidos obtidos por compressão direta promoveram uma melhora quanto à dissolução, se comparados à formulação em que o fármaco não sofreu qualquer tipo de tratamento.
- A técnica da dispersão sólida com celulose microcristalina não promoveu melhora na dissolução da glibenclamida, ao passo que a dispersão sólida em PEG 4000, promoveu uma pequena melhora no perfil de dissolução, principalmente ao se utilizar Explocel[®] na formulação.
- A utilização do superdesintegrante Explocel[®] nas formulações produzidas promoveu significativa melhora na dissolução dos comprimidos.

Anexo I

MASTERSIZER

Result Analysis Report

Sample Name: glibenclamida micronizado - Average SOP Name: Measured: 10/24/02 17:29:13
 Sample Source & type: Trabalho = Mestrado Measured by: Humberto Analysed: 10/24/02 17:29:14
 Sample bulk lot ref: Result Source: Averaged

Particle Name: Default Accessory Name: Hydro 2000MU (A) Obscuration: 14.94 %
 Particle RI: 1.520 Absorption: 0.1 Analysis model: General purpose
 Dispersant Name: Water Size range: 0.020 to 2000.000 um Weighted Residual: 1.520 %
 Dispersant RI: 1.330 Result Emulation: Off

Concentration: 0.0097 %Vol Vol. Weighted Mean D[4,3]: 9.573 um Specific Surface Area: 1.63 m²/g
 Span: 2.023 Uniformity: 0.853 Surface Weighted Mean D[3,2]: 3.678 um

Result units: Volume

d(0.1): 1.547 um

d(0.5): 8.160 um

d(0.9): 18.057 um

Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.096	0.91	11.482	7.42	120.226	0.03	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.89	13.183	6.64	138.038	0.03	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.84	15.136	5.55	156.468	0.03	1659.587	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.94	17.378	4.29	181.970	0.03	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	1.07	19.953	3.03	208.930	0.02	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.209	0.00	2.188	1.26	22.909	1.92	239.863	0.01	2511.886	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	1.52	26.303	1.07	275.423	0.00	2884.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	1.84	30.200	0.49	316.228	0.00	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.01	3.311	2.24	34.674	0.17	363.078	0.00	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.08	3.802	2.76	39.811	0.04	416.889	0.00	4365.156	0.00
0.040	0.00	0.417	0.42	4.365	3.38	45.709	0.01	478.630	0.00	5011.872	0.00
0.048	0.00	0.479	0.71	5.012	4.13	52.481	0.01	549.541	0.00	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.95	5.754	4.97	60.256	0.02	630.957	0.00	6608.934	0.00
0.060	0.00	0.631	1.12	6.607	5.85	69.183	0.03	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	1.19	7.586	6.67	79.433	0.04	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.076	0.00	0.832	1.17	8.710	7.35	91.201	0.04	954.993	0.00	10600.000	0.00
0.091	0.00	0.955	1.10	10.000	7.75	104.713	0.04	1096.478	0.00		
0.105	0.00	1.096	1.00	11.482	7.79	120.226	0.04	1258.925	0.00

MASTERSIZER

Result Analysis Report

Sample Name: glibenclamida - Average

SOP Name:

Measured: 10/24/02 17:09:13

Sample Source & type: Trabalho = Mestrado

Measured by: Humberto

Analysed: 10/24/02 17:09:14

Sample bulk lot ref:

Result Source: Averaged

Particle Name: Default

Accessory Name: Hydro 2000MU (A)

Obscuration: 15.97 %

Particle RI: 1.520 Absorption: 0.1

Analysis model: General purpose

Dispersant Name: Water

Size range: 0.020 to 2000.000 um Weighted Residual: 0.515 %

Dispersant RI: 1.330

Result Emulation: Off

Concentration: 0.0388 %Vol

Vol. Weighted Mean D[4,3]: 67.001 um

Specific Surface Area: 0.447 m²/g

Span: 2.431

Uniformity: 0.761

Surface Weighted Mean D[3,2]: 13.413 um

Result units: Volume

d(0.1): 9.631 um

d(0.5): 54.353 um

d(0.9): 141.783 um

Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %	Size (µm)	Volume in %
0.010	0.00	0.105	0.00	1.090	0.22	11.482	1.73	120.228	4.54	1258.925	0.00
0.011	0.00	0.120	0.00	1.259	0.19	13.183	1.97	138.038	3.64	1445.440	0.00
0.013	0.00	0.138	0.00	1.445	0.18	15.136	2.21	158.489	2.78	1659.587	0.00
0.015	0.00	0.158	0.00	1.660	0.19	17.378	2.48	181.970	1.94	1905.461	0.00
0.017	0.00	0.182	0.00	1.905	0.21	19.953	2.77	208.930	1.27	2187.762	0.00
0.020	0.00	0.208	0.00	2.188	0.25	22.909	3.11	239.883	0.78	2511.888	0.00
0.023	0.00	0.240	0.00	2.512	0.29	26.303	3.50	275.423	0.38	2884.032	0.00
0.026	0.00	0.275	0.00	2.884	0.34	30.200	3.95	316.228	0.02	3311.311	0.00
0.030	0.00	0.316	0.01	3.311	0.41	34.874	4.45	363.078	0.00	3801.894	0.00
0.035	0.00	0.363	0.01	3.802	0.41	39.811	4.97	418.869	0.00	4385.158	0.00
0.040	0.00	0.417	0.12	4.385	0.49	45.709	5.49	478.830	0.00	5011.872	0.00
0.046	0.00	0.479	0.27	5.012	0.59	52.481	5.94	549.541	0.00	5754.399	0.00
0.052	0.00	0.550	0.33	5.754	0.81	60.258	6.27	630.957	0.00	6606.934	0.00
0.060	0.00	0.631	0.33	6.607	0.96	69.183	6.40	724.436	0.00	7585.776	0.00
0.069	0.00	0.724	0.32	7.586	1.13	79.433	6.29	831.764	0.00	8709.636	0.00
0.079	0.00	0.832	0.30	8.710	1.31	91.201	5.93	954.993	0.00	10000.000	0.00
0.091	0.00	0.966	0.28	10.000	1.52	104.713	5.32	1096.476	0.00		
0.105	0.00	1.096	0.28	11.482	1.73	120.228	5.32	1258.925	0.00		

Anexo II

10/11/2003 16:02

One-way Analysis of Variance (ANOVA)

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatments (between columns)	19	101588	5346.7
Residuals (within columns)	220	3627.4	16.488
=====	=====	=====	
Total	239	105215	

F = 324.27

The P value is < 0.0001, considered extremely significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Bartlett's test for homogeneity of variances.

ANOVA assumes that all columns come from populations with equal SDs. The following calculations test that assumption.

Bartlett statistic (corrected) = 152.09

The P value is < 0.0001.

This test suggests that the difference among the SDs is extremely significant.

Since ANOVA assumes populations with equal SDs, you should consider transforming your data (reciprocal or log) or selecting a nonparametric test.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 5.096 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
DAONIL vs B1	58.293	49.730	*** P<0.001
DAONIL vs B2	65.703	56.052	*** P<0.001
DAONIL vs B3	46.978	40.077	*** P<0.001
DAONIL vs B4	47.286	40.340	*** P<0.001
DAONIL vs T1	61.096	52.121	*** P<0.001
DAONIL vs T2	69.961	59.684	*** P<0.001
DAONIL vs T3	67.233	57.357	*** P<0.001
DAONIL vs PEG1	63.518	54.188	*** P<0.001
DAONIL vs PEG2	31.033	26.475	*** P<0.001
DAONIL vs CD1	41.132	35.090	*** P<0.001
DAONIL vs CD2	3.852	3.286	ns P>0.05
DAONIL vs CD3	45.056	38.437	*** P<0.001
DAONIL vs CD4	23.386	19.951	*** P<0.001
DAONIL vs CD5	54.708	46.671	*** P<0.001

DAONIL vs CD6	48.273	41.182	***	P<0.001
DAONIL vs Mo1	52.303	44.620	***	P<0.001
DAONIL vs Mo2	27.237	23.236	***	P<0.001
DAONIL vs MIC1	34.233	29.204	***	P<0.001
DAONIL vs MIC2	9.386	8.007	***	P<0.001
B1 vs B2	7.411	6.322	**	P<0.01
B1 vs B3	-11.315	9.653	***	P<0.001
B1 vs B4	-11.007	9.390	***	P<0.001
B1 vs T1	2.803	2.392	ns	P>0.05
B1 vs T2	11.668	9.954	***	P<0.001
B1 vs T3	8.941	7.627	***	P<0.001
B1 vs PEG1	5.226	4.458	ns	P>0.05
B1 vs PEG2	-27.259	23.255	***	P<0.001
B1 vs CD1	-17.161	14.640	***	P<0.001
B1 vs CD2	-54.441	46.444	***	P<0.001
B1 vs CD3	-13.237	11.292	***	P<0.001
B1 vs CD4	-34.907	29.779	***	P<0.001
B1 vs CD5	-3.585	3.058	ns	P>0.05
B1 vs CD6	-10.019	8.547	***	P<0.001
B1 vs Mo1	-5.989	5.109	*	P<0.05
B1 vs Mo2	-31.056	26.494	***	P<0.001
B1 vs MIC1	-24.060	20.526	***	P<0.001
B1 vs MIC2	-48.907	41.723	***	P<0.001
B2 vs B3	-18.726	15.975	***	P<0.001
B2 vs B4	-18.417	15.712	***	P<0.001
B2 vs T1	-4.607	3.931	ns	P>0.05
B2 vs T2	4.258	3.632	ns	P>0.05
B2 vs T3	1.530	1.305	ns	P>0.05
B2 vs PEG1	-2.185	1.864	ns	P>0.05
B2 vs PEG2	-34.670	29.577	***	P<0.001
B2 vs CD1	-24.572	20.962	***	P<0.001
B2 vs CD2	-61.852	52.766	***	P<0.001
B2 vs CD3	-20.648	17.615	***	P<0.001
B2 vs CD4	-42.317	36.101	***	P<0.001
B2 vs CD5	-10.996	9.381	***	P<0.001
B2 vs CD6	-17.430	14.870	***	P<0.001
B2 vs Mo1	-13.400	11.432	***	P<0.001
B2 vs Mo2	-38.467	32.816	***	P<0.001
B2 vs MIC1	-31.471	26.848	***	P<0.001
B2 vs MIC2	-56.317	48.045	***	P<0.001
B3 vs B4	0.3083	0.2630	ns	P>0.05
B3 vs T1	14.118	12.044	***	P<0.001
B3 vs T2	22.983	19.607	***	P<0.001
B3 vs T3	20.256	17.280	***	P<0.001
B3 vs PEG1	16.541	14.111	***	P<0.001
B3 vs PEG2	-15.944	13.602	***	P<0.001
B3 vs CD1	-5.846	4.987	ns	P>0.05
B3 vs CD2	-43.126	36.791	***	P<0.001
B3 vs CD3	-1.922	1.639	ns	P>0.05
B3 vs CD4	-23.592	20.126	***	P<0.001
B3 vs CD5	7.730	6.595	**	P<0.01
B3 vs CD6	1.296	1.105	ns	P>0.05
B3 vs Mo1	5.326	4.543	ns	P>0.05
B3 vs Mo2	-19.741	16.841	***	P<0.001
B3 vs MIC1	-12.745	10.873	***	P<0.001
B3 vs MIC2	-37.592	32.070	***	P<0.001
B4 vs T1	13.810	11.781	***	P<0.001
B4 vs T2	22.675	19.344	***	P<0.001
B4 vs T3	19.947	17.017	***	P<0.001
B4 vs PEG1	16.232	13.848	***	P<0.001

B4 vs PEG2	-16.252	13.865	***	P<0.001
B4 vs CD1	-6.154	5.250	*	P<0.05
B4 vs CD2	-43.434	37.054	***	P<0.001
B4 vs CD3	-2.230	1.902	ns	P>0.05
B4 vs CD4	-23.900	20.389	***	P<0.001
B4 vs CD5	7.422	6.331	**	P<0.01
B4 vs CD6	0.9875	0.8424	ns	P>0.05
B4 vs Mo1	5.017	4.280	ns	P>0.05
B4 vs Mo2	-20.049	17.104	***	P<0.001
B4 vs MIC1	-13.053	11.136	***	P<0.001
B4 vs MIC2	-37.900	32.333	***	P<0.001
T1 vs T2	8.865	7.563	***	P<0.001
T1 vs T3	6.138	5.236	*	P<0.05
T1 vs PEG1	2.422	2.067	ns	P>0.05
T1 vs PEG2	-30.062	25.646	***	P<0.001
T1 vs CD1	-19.964	17.032	***	P<0.001
T1 vs CD2	-57.244	48.835	***	P<0.001
T1 vs CD3	-16.040	13.684	***	P<0.001
T1 vs CD4	-37.710	32.171	***	P<0.001
T1 vs CD5	-6.388	5.450	*	P<0.05
T1 vs CD6	-12.823	10.939	***	P<0.001
T1 vs Mo1	-8.793	7.501	***	P<0.001
T1 vs Mo2	-33.859	28.885	***	P<0.001
T1 vs MIC1	-26.863	22.917	***	P<0.001
T1 vs MIC2	-51.710	44.114	***	P<0.001
T2 vs T3	-2.727	2.327	ns	P>0.05
T2 vs PEG1	-6.442	5.496	*	P<0.05
T2 vs PEG2	-38.927	33.209	***	P<0.001
T2 vs CD1	-28.829	24.594	***	P<0.001
T2 vs CD2	-66.109	56.398	***	P<0.001
T2 vs CD3	-24.905	21.247	***	P<0.001
T2 vs CD4	-46.575	39.733	***	P<0.001
T2 vs CD5	-15.253	13.013	***	P<0.001
T2 vs CD6	-21.688	18.502	***	P<0.001
T2 vs Mo1	-17.657	15.064	***	P<0.001
T2 vs Mo2	-42.724	36.448	***	P<0.001
T2 vs MIC1	-35.728	30.480	***	P<0.001
T2 vs MIC2	-60.575	51.677	***	P<0.001
T3 vs PEG1	-3.715	3.169	ns	P>0.05
T3 vs PEG2	-36.200	30.882	***	P<0.001
T3 vs CD1	-26.102	22.267	***	P<0.001
T3 vs CD2	-63.382	54.071	***	P<0.001
T3 vs CD3	-22.178	18.920	***	P<0.001
T3 vs CD4	-43.848	37.407	***	P<0.001
T3 vs CD5	-12.526	10.686	***	P<0.001
T3 vs CD6	-18.960	16.175	***	P<0.001
T3 vs Mo1	-14.930	12.737	***	P<0.001
T3 vs Mo2	-39.997	34.121	***	P<0.001
T3 vs MIC1	-33.001	28.153	***	P<0.001
T3 vs MIC2	-57.848	49.350	***	P<0.001
PEG1 vs PEG2	-32.485	27.713	***	P<0.001
PEG1 vs CD1	-22.387	19.098	***	P<0.001
PEG1 vs CD2	-59.667	50.902	***	P<0.001
PEG1 vs CD3	-18.463	15.750	***	P<0.001
PEG1 vs CD4	-40.133	34.237	***	P<0.001
PEG1 vs CD5	-8.811	7.517	***	P<0.001
PEG1 vs CD6	-15.245	13.006	***	P<0.001
PEG1 vs Mo1	-11.215	9.568	***	P<0.001
PEG1 vs Mo2	-36.282	30.952	***	P<0.001
PEG1 vs MIC1	-29.286	24.984	***	P<0.001

PEG1 vs MIC2	-54.133	46.181	***	P<0.001
PEG2 vs CD1	10.098	8.615	***	P<0.001
PEG2 vs CD2	-27.182	23.189	***	P<0.001
PEG2 vs CD3	14.022	11.963	***	P<0.001
PEG2 vs CD4	-7.648	6.524	**	P<0.01
PEG2 vs CD5	23.674	20.197	***	P<0.001
PEG2 vs CD6	17.240	14.708	***	P<0.001
PEG2 vs Mo1	21.270	18.146	***	P<0.001
PEG2 vs Mo2	-3.797	3.239	ns	P>0.05
PEG2 vs MIC1	3.199	2.729	ns	P>0.05
PEG2 vs MIC2	-21.648	18.468	***	P<0.001
CD1 vs CD2	-37.280	31.804	***	P<0.001
CD1 vs CD3	3.924	3.348	ns	P>0.05
CD1 vs CD4	-17.746	15.139	***	P<0.001
CD1 vs CD5	13.576	11.582	***	P<0.001
CD1 vs CD6	7.142	6.093	**	P<0.01
CD1 vs Mo1	11.172	9.531	***	P<0.001
CD1 vs Mo2	-13.895	11.854	***	P<0.001
CD1 vs MIC1	-6.899	5.886	**	P<0.01
CD1 vs MIC2	-31.746	27.083	***	P<0.001
CD2 vs CD3	41.204	35.152	***	P<0.001
CD2 vs CD4	19.534	16.665	***	P<0.001
CD2 vs CD5	50.856	43.385	***	P<0.001
CD2 vs CD6	44.422	37.896	***	P<0.001
CD2 vs Mo1	48.452	41.334	***	P<0.001
CD2 vs Mo2	23.385	19.950	***	P<0.001
CD2 vs MIC1	30.381	25.918	***	P<0.001
CD2 vs MIC2	5.534	4.721	ns	P>0.05
CD3 vs CD4	-21.670	18.487	***	P<0.001
CD3 vs CD5	9.652	8.234	***	P<0.001
CD3 vs CD6	3.217	2.745	ns	P>0.05
CD3 vs Mo1	7.248	6.183	**	P<0.01
CD3 vs Mo2	-17.819	15.202	***	P<0.001
CD3 vs MIC1	-10.823	9.233	***	P<0.001
CD3 vs MIC2	-35.670	30.430	***	P<0.001
CD4 vs CD5	31.322	26.721	***	P<0.001
CD4 vs CD6	24.887	21.232	***	P<0.001
CD4 vs Mo1	28.918	24.670	***	P<0.001
CD4 vs Mo2	3.851	3.285	ns	P>0.05
CD4 vs MIC1	10.847	9.253	***	P<0.001
CD4 vs MIC2	-14.000	11.943	***	P<0.001
CD5 vs CD6	-6.434	5.489	*	P<0.05
CD5 vs Mo1	-2.404	2.051	ns	P>0.05
CD5 vs Mo2	-27.471	23.436	***	P<0.001
CD5 vs MIC1	-20.475	17.467	***	P<0.001
CD5 vs MIC2	-45.322	38.664	***	P<0.001
CD6 vs Mo1	4.030	3.438	ns	P>0.05
CD6 vs Mo2	-21.037	17.947	***	P<0.001
CD6 vs MIC1	-14.041	11.978	***	P<0.001
CD6 vs MIC2	-38.887	33.175	***	P<0.001
Mo1 vs Mo2	-25.067	21.385	***	P<0.001
Mo1 vs MIC1	-18.071	15.416	***	P<0.001
Mo1 vs MIC2	-42.918	36.613	***	P<0.001
Mo2 vs MIC1	6.996	5.968	**	P<0.01
Mo2 vs MIC2	-17.851	15.229	***	P<0.001
MIC1 vs MIC2	-24.847	21.197	***	P<0.001

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

*Baseada na NBR-6023/2000 e NBR 10.520/2000 da Assoc. Bras. de Normas Técnicas (ABNT)
Abreviatura dos títulos dos periódicos em conformidade com Chemical Abstracts*

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDOU, H.M.; HANNA, S.; MUHAMMAD, N. Dissolution. In: GENARO, A.R., ed. *Remington: the science and practice of pharmacy*. 20.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.654-666.
- 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. *Pharm. Res.*, New York, v.12, n.3, p.413-420, 1995.
- ANDERSON, N.H.; BAUER, M.; BOUSSAC, N.; KHAN-MALEK, R.; MUNDEN, P.; SARDARO, M. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of *in vitro* dissolution profiles. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, Amsterdam, v.17, p.811-822, 1998.
- ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN Jr., L.V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. p.65-112, 201-227, 283-286.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Indústria 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genéricos/industria/farmacos.htm>. Acesso em: 24 set. 2003.
- BABU, R.J.; PANDIT, J.K. Enhancement of dissolution rate and hypoglycemic activity of glibenclamide with β -cyclodextrin. *S.T.P. Pharma. Sci.*, Paris, v.5, n.3, p.196-201, 1995.
- BABU, R.J.; PANDIT, J.K. Effect of aging on the dissolution stability of glibenclamide/ β -cyclodextrin complex. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Monticello, v.25, n.11, p.1215-1219, 1999.
- BALAN, G.; TIMMINS, P.; GREENE, D.S.; MARATHE, P.H. *In-vitro in-vivo* correlation models for glibenclamide after administration of metformin/glibenclamide tablets to healthy human volunteers. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.52, n.7, p.831-838, 2000.
- BANKER, G.; ANDERSON, N.R. Comprimidos. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L., eds. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v.2, p.509-597.
- BARBER, D.; KEUTER, J.; KRAVIG, K. A logical stepwise approach to laser diffraction particle size distribution analysis methods development and validation. *Pharm. Dev. Technol.*, Monticello, v.3, n.2, p.153-161, 1998.

- BAUER, K.H.; KELLER, M. *Highly active, rapidly absorbable formulations of glibenclamide, processes for the production thereof and their use*. US Pat. 5.258.185, 19 ago. 1991. p.10.
- BETAGERI, G.V.; MAKARLA, K.R. Enhancement of dissolution of glyburide by solid dispersion and lyophilization techniques. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.126, p.155-160, 1995.
- BLUME, H.; STENZHORN, G.; ALI, S.L. Zur Bioverfügbarkeit und pharmakodynamischen Aktivität handelsüblicher Glibenclamid-Fertigarzneimittel. 1. Mitteilung: Bioäquivalenzprüfung an gesunden Probanden unter oraler Kohlenhydratbelastung. *Pharm. Ztg.*, Eschborn, v.130, p.80-85, 1985.
- BLUME, H.; ALI, S.L.; SIEWERT, M. Zur pharmazeutischen Qualität glibenclamidhaltiger Fertigarzneimittel. 4 Mitteilung: Ergebnisse der Qualitätsprüfung von in Deutschland handelsüblichen 3,5 mg Präparaten im Vergleich zu den in anderen EG-Mitgliedstaaten verfügbaren Produkten. *Pharm. Ztg.*, Eschborn, v.137, p.80-85, 1992.
- BLUME, H.; ALI, S.L.; SIEWERT, M. Pharmaceutical quality of glibenclamide products: a multinational postmarket comparative study. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Monticello, v.19, n.20, p.2713-2741, 1993.
- BLUME, H.H.; SCHUG, B.S. The biopharmaceutics classification system (BCS): class III drugs – better candidates for BA/BE waiver? *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v.9, p.117-121, 1999.
- BOLHUIS, G.K.; ZUURMAN, K.; TE WIERIK, G.H.P. Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant. II. The choice of super disintegrants and effect of granulation. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v.5, p. 63-69, 1997.
- BOLTON, S. *Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications*. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1990. p.262-307. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v.44).
- BORKA, L. Review on crystal polymorphism of substances in the European Pharmacopoeia. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v.66, n.1, p.16-22, 1991.
- BRASIL. Lei n.9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei n.6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial de União*, Brasília, 11 fev 1999. Seção 1, p.1-2.
- BRASIL. Resolução RE n.901, de 29 de maio de 2003. A Agência Nacional

de Vigilância Sanitária determina a publicação do "Guia para ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)" anexo. *Diário Oficial de União*, Brasília, n.104, 02 jun 2003. Seção 1, p.59-60.

BRITAIN, H.G.; FIESE, E.F. Effects of pharmaceutical processing on drug polymorphs and solvates. In: BRITAIN, H.G., ed. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker, 1999. p.331-361. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v.95).

BRITISH Pharmacopoeia. Versão 1.0 for Windows®. London: Crown, 2000. 1 CD ROM.

BROCKMEIER, D. The correlation of *in vitro* and *in vivo* drug dissolution. In: DRESSMAN, J.B. & LENNERNAS, H. eds. *Oral Drug Absorption: Prediction and Assessment*, New York: Marcel Dekker, 2000. p.155-181. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v.106).

BYRN, S.; PFEIFFER, R.; GANEY, M.; HOIBERG, C.; POOCHIKIAN, G. Pharmaceutical solids: a strategic approach to regulatory considerations. *Pharm. Res.*, New York, v.12, n.7, p.945-954, 1995.

CARVALHO, A.P.; PINHO, J.J.R.G.; BRANDÃO, M.A.F.; REIS, J.E.P.; GUERRA, M.O. Estudo biofarmacêutico de cápsulas e comprimidos de diclofenaco sódico de liberação modificada, disponíveis no mercado nacional. Avaliação da eficiência de dissolução. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v.36, p.233-240, 2000.

CAVE, G.; NICHOLSON, S.J. Glyburide composition. WO 01/51463, 14 de janeiro de 2000. p.13.

CARSTENSEN, J.T. Micromeritics. In: _____. *Pharmaceutical preformulation*. Boca Raton: CRC Press, 1998. p.197-213.

CARSTENSEN, J.T. Polymorphism. In: _____. *Advanced pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker, 2001. p.117-131. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v.110).

CHALK, J.B.; PATTERSON, M.; SMITH, M.T.; EADIE, M.J. Correlations between *in vitro* dissolution, *in vivo* bioavailability and hypoglycaemic effect of oral glibenclamide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, Berlin, v.31, p.177-182, 1986.

CHIOU, W.L.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.60, n.9, p.1281-1302, 1971.

- CHOWDARY, K.P.R.; MURTHY, K.V.R.; PRASAD, D.S. Solid dispersions of nimodipine: physico-chemical and dissolution rate studies. *Indian Drugs*, Mumbai, v.32, n.11, p.537-542, 1995.
- CHOWDARY, K.P.R.; RAO, S.S. Investigation of dissolution enhancement of itraconazole by solid dispersion in superdisintegrants. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Monticello, v.26, n.11, p.1207-1211, 2000.
- CONSIGLIERE, V.O.; STORPIRTIS, S.; FERRAZ, H.G. Aspectos farmacotécnicos relacionados a biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos. *Rev. Cienc. Farm.*, Araraquara, v.21, n.1, p.23-41, 2000.
- CRISON, J.R. Biopharmaceutical aspects of water-insoluble drugs for oral drug delivery. In: LIU, R., ed. *Water insoluble drug formulation*. Boca Raton: Interpharm, CRC Press, 2000. p.97-110.
- DEL COMUNE, A.P.D.; STORPIRTIS, S.; KEDOR, E.R.M.H. Avaliação da dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo piroxicam e piroxicam- β -ciclodextrina. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.32, n.1, p.29-32, 1996.
- DRESSMAN, J.B.; AMIDON, G.; REPPAS, C.; SHAH, V.P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.*, New York, v.15, n.1, p.11-21, 1998.
- DRESSMAN, J.B. Dissolution testing of immediate-release products and its application to forecasting *in vivo* performance. In: DRESSMAN, J.B.; LENNERNAS, H., eds. *Oral drug absorption: prediction and assessment*. New York: Marcel Dekker, 2000. p.155-181. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v.106).
- EL-MASSIK, M.A.; DARWISH, I.A.; HASSAN, E.E.; EL-KHORDAGUI, L.K. Development of a dissolution medium for glibenclamide. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.140, p.69-76, 1996.
- EL-SAYED, Y.M.; SULEIMAN, M.S.; HASAN, M.M.; ABDEL-HAMID, M.E.; NAJIB, N.M.; SALLAM, E.S.E.; SHUBAIR, M.S. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of two commercial products containing glibenclamide. *Int. J. Clin. Pharmacol., Ther. Toxicol.*, Munchen, v.27, n.11, p.551-557, 1989.
- ESCLUSA-DIAZ, M.T.; TORRES-LABANDEIRA, J.J.; KATA, M.; VILA-JATO, J.L. Inclusion complexation of glibenclamide with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in solution and in solid state. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v.1, p.291-296, 1994.

FARMACOPÉIA Brasileira 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt.1.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidance for industry: *Extended release oral dosage forms*: development, evaluation and application of *in vitro/in vivo* correlations. Rockville: US Department of Health, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, setembro, 1997. p.24.

FERNANDES, C.M.; VEIGA, F.J.B. As ciclodextrinas na tecnologia farmacêutica. III. Preparação e caracterização dos complexos de inclusão no estado sólido. *Rev. Cienc. Farm.*, Araraquara, v.20, n.2, p.375-387, 1999.

FERRAZ, H.G. *Comprimidos de ibuprofeno*: formulação e avaliação do perfil de dissolução. São Paulo, 1993. 115p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

FERRAZ, H.G.; CONSIGLIERI, V.O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, São Paulo, v.34, n.2, p.93-99, 1998a.

FERRAZ, H.G.; PINHO, J.J.R.G.; FELSCH, A.S.; GERES, K.C.; GUTIERREZ, A.S.; KAWAKAMI, C.M.; OLIVEIRA, J.C.M.; ARAÚJO, I.M.A. Avaliação da cinética de dissolução de comprimidos de cimetidina comercializados no Brasil. *Rev. Port. Farm.*, Lisboa, v.48, n.4, p.159-162, 1998b.

FERRAZ, H.G.; PINHO, J.J.R.G.; FERREIRA, C.A.M.; IKEDO, M.T.; PEREIRA, R.R.; RUSSO, R.M.S.; LEISTER, V.B.; SOUSA, V.L. Estudo comparativo do perfil de dissolução de comprimidos e drágeas contendo diclofenaco potássico disponíveis no mercado nacional. *Rev. Bras. Farm.*, Rio de Janeiro, v.79, n.1/2, p.15-16, 1998c.

FERRAZ, H.G.; PINHO, J.J.R.G.; UEHARA, A.C.; REIS, M.T.L.; SIGUENAGA, A.M. Estudo comparativo do perfil de dissolução de comprimidos de cloreto de potássio comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, São Paulo, v.35, n.1, p.95-99, 1999.

FRIJLINK, H.W.; EISSENS, A.C.; SCHONEN, A.J.M.; LERK, C.F. The effects of cyclodextrins on drug absorption II: *in vivo* observations. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.64, p.195-205, 1990.

GALIA, E.; NICOLAIDES, E.; HÖRTER, D.; LÖBENBERG, R.; REPPAS, C.; DRESSMAN, J.B. Evaluation of various dissolution media for predicting *in vivo* performance of class I and class II drugs. *Pharm. Res.*, New York, v.15, n.5, p.698-705, 1998.

- GANGULI, N.; JAYASWAL, S.B.; SINGH, J.; VARMA, M.M. Controlled release dosage forms of glibenclamide. *East. Pharm.*, New Delhi, v.35, p.117-118, 1992.
- GHOSH, L.K.; THAKUR, R.S.; SHARMA, P.K.; GOSH, N.C.; GUPTA, B.K. Development and evaluation of an ideal formulation of glibenclamide by solid dispersion techniques. *Boll. Chim. Farm.*, Milan, v.137, n.1, p.26-29, 1998.
- GLYBURIDE. *Apud*: Drug Information Fulltext. Disponível em: <http://200.179.60.185:8590/?sp.nextform=mainfrm.htm&sp.usernumber.983402>. Acesso em: 04 jan. 2003.
- GRANT, D.J.W. Theory and origin of polymorphism. In: BRITTAİN, H.G., ed. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. New York: Marcel Dekker, 1999. p.1-33. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v.95).
- GONZÁLEZ, M.S.; RETACO, P.; PIZZORNO, M.T.; VOLONTÉ, M.G. Estudio comparativo de disolución de comprimidos de clorhidrato de propranolol. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, São Paulo, v. 31, n.2, p.79-83, 1995.
- HANCOCK, B.C.; ZOGRAFI, G. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.86, n.1, p.1-12, 1997.
- HASSAN, M.A.; NAJIB, N.M.; SULEIMAN, M.S. Characterization of glibenclamide glassy state. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.67, p.131-137, 1991.
- HOENER, B.; BENET, L.Z. Factors influencing drug absorption and drug availability. In: BANKER, G.S.; RHODES, C.T., eds. *Modern pharmaceuticals*. New York: Marcel Dekker, 1996. p.131-137. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v.72).
- HÖRTER, D.; DRESSMAN, J.B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv. Drug Delivery Rev.*, Amsterdam, v.46, p.75-87, 2001.
- ISMAIL, F.A.; EL MASSIK, M.A.; BORAIE, N.A.; ABDALLAH, O.T. Improvement of in vitro availability of glibenclamide via combination with non-porous fumed dioxide. *Acta Pharm.*, Zagreb, v.46, p.229-238, 1996.
- ITO, S.; DEMACHI, M.; TORIUMI, Y.; ADACHI, T.; ITAI, S.; HIRAYAMA, F.; UEKAMA, K. Improvement of dissolution characteristics of a new chalcone derivative, SU-740: comparison between size reduction, solid dispersion and inclusion complexation. *Chem. Pharm. Bull.*, Tokyo, v.43, n.12, p. 2221-2225, 1995.

- IWATA, M.; UEDA, H. Dissolution properties of glibenclamide in combinations with polyvinylpyrrolidone. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Monticello, v.22, n.11, p.1161-1165, 1996.
- JOSHI, H.N.; TEJWANI, R.W.; DAVIDOVICH, M.; SAHASRABUDHE, V.P.; JEMAL, M.; BATHALA, M.S.; VARIA, S.A.; SERAJUDDIN, A.T.M. Bioavailability enhancement of a poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol-polysorbate 80 mixture. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.269, p.251-258, 2004.
- JOZWIAKOWSKI, M.J. Alteration of solid state of the drug substance: polymorphs, solvates, and amorphous forms. In: LIU, R., ed. *Water insoluble drug formulation*. Boca Raton: Interpharm, CRC Press, 2000. p.525-568.
- KANG, J.; KUMAR, V.; YANG, D.; CHOWDHURY, P.R.; HOHL, R.J. Cyclodextrin complexation: influence on the solubility, stability and cytotoxicity of camptothecin, an antineoplastic agent. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v.15, p.163-170, 2002.
- KEDZIEREWICS, F.; HOFFMAN, M.; MAINCENT, P. Comparison of tolbutamide β -cyclodextrin inclusion compounds and solid dispersions: physicochemical characteristics and dissolution studies. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.58, p.221-227, 1990.
- KERC, J.; SRCIC, S.; KOFLER, B. Alternative solvent-free preparation methods for felodipine surfacere solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Monticello, v.24, n.4, p.359-363, 1998.
- KHAN, G.M.; JIABI, Z. Preparation, characterization, and dissolution studies of ibuprofen solid dispersions using polyethylene glycol (PEG), talc, and PEG-talc as dispersion carriers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Monticello, v.24, n.5, p.455-462, 1998.
- KHAN, K.A.; RHODES, C.T. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.27, p.48-49, 1975.
- LEE, R.W.; SHAW, J.M.; McSHANE, J.; WOOD, R.W. Particle size reduction. In: LIU, R., ed. *Water insoluble drug formulation*. Boca Raton: Interpharm, CRC Press, 2000. p.455-492.
- LETHO, P.; LAINE, K.; KIVISTÖ, K.T.; NEUVONEN, P.J. The effect of pH on the *in-vitro* dissolution of three second-generation sulphonylurea preparations: mechanism of antacid-sulphonylurea interaction. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.48, p.899-901, 1996.
- LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery

- using solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Amsterdam, v.50, p.47-60, 2000.
- LEVY, G. Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceutical. *Am. J. Pharm.*, Philadelphia, v.135, p.78-92, 1963.
- LIU, R. *Water insoluble drug formulation*. Boca Raton: Interpharm, CRC Press, 2000. p.1-4.
- LÖBENBERG, R.; AMIDON, G.L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system: new scientific approaches to international regulatory standards. *Eur. J. Pharm Biopharm.*, Amsterdam, v.50, p.3-12, 2000.
- LÖBENBERG, R.; KRÄMER, J.; SHAH, V.P.; AMIDON, G.L.; DRESSMAN, J.B. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: dissolution behavior of glibenclamide. *Pharm. Res.*, New York, v.17, n.4, p.439-444, 2000.
- LOFTSSON, T.; BREWSTER, M.E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.85, n.10, p.1017-1025, 1996.
- MARTINDALE: The complete drug reference. 33.ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2002. p.315-337.
- MATSUI, R.; KIYOTA, Y.; NAKASHIMA, M.; KANAYAMA, T. *Antidiabetic external skin application composition*. US Pat. 6.174.543, 29 jul. 1999. p.10.
- MERCK Index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 13.ed. Whitehouse Station: Merck Research Laboratories, p. 798, 2001.
- MERISKO-LIVERSIDGE, E.; LIVERSIDGE, G.G.; COOPER, E.R. Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v.18, p.113-120, 2003.
- MITREVEJ, A.; SINCHAIPANID, N.; JUNYAPRASERT, V.; WARINTORNUWAT, L. Effect of grinding of β -cyclodextrin and glibenclamide on tablet properties. Part I. *In vitro*. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Monticello, v.22, n.11, p.1237-1241, 1996.
- MOSHARRAF, M.; NYSTRÖM, C. The effect of particle size and shape on the surface specific dissolution rate of micronized practically insoluble drugs. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.122, p.35-47, 1995.

- NANDA, A.R.; ROWLINGS, C.E.; BARKER, N.P.; SHEEN, P.C. Immediate release solid dispersions for oral drug delivery. In: LIU, R., ed. *Water insoluble drug formulation*. Boca Raton: Interpharm, CRC Press, 2000. p.455-492.
- NI, P.F. *Spray-dried lactose formulation of micronized glyburide*. US Pat. 4.916.163, 4 jun. 1985. p.5.
- ORIENTI, I.; BIGUCCI, F.; LUPPI, B.; CERCHIARA, T.; ZUCCARI, G.; GIUNCHEDI, P.; ZECCHI, V. Polyviylalcohol substituted with triethyleneglycolmonoethylether as a new material for preparation of solid dispersions of hydrofobic drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Amsterdam, v.54, p.229-233, 2002.
- ÖZKAN, Y.; ATAY, T.; DIKMEN, N.; ISIMER, A.; ABOUL-ENEIN, H.Y. Improvement of water solubility and *in vitro* dissolution rate of glicazide by complexation with β -cyclodextrin. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v.74, p.365-370, 2000.
- PANAGOPOULOU-KAPLANI, A.; MALAMATARIS, S. Preparation and characterization of a new insoluble polymorphic form of glibenclamide. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.195, p.239-246, 2000.
- PRATES, E.C. *Dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais contendo sulfoniluréias comercializadas no Brasil*. 2003, 80p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.
- PRETSCH, E.; BÜHLMANN, P.; AFFOLTER, C., eds. Structure determination of organic compounds: tables of spectral data. Berlin: Springer, 2000. p.245-301.
- P.R. Vade-mécum. Edição Brasil Versão for Windows® 95. São Paulo: Soriak, 2002/2003. 1 CD ROM.
- RASENACK, N.; MULLER, B.W. Dissolution rate enhancement by in situ micronization of poorly water-soluble drugs. *Pharm. Res.*, New York, v.19, n.12, p.1894-1900, 2002.
- RODRÍGUEZ, M.M.; SANTURIO, J.R.V.; CALZADILLA, M.L.; IZQUIERDO, J.C. Desarrollo de un ensayo de disolución para tabletas de glibenclamida: estudio de 3 formulaciones diferentes. *Rev. Cubana Farm.*, Havana, v.27, n.1, p.35-45, 1993.
- ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; WELLER, P.J., eds. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 4.ed. London: Pharmaceutical Press; Washington: American Pharmaceutical Association, 2003. 776p.

- RUDNIC, E.M.; KOTTKE, M.K. Tablet dosage forms. In: BANKER, G.S.; RHODES, C.T., eds. *Modern pharmaceuticals*. New York: Marcel Dekker, 1996. p.333-394. (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v.72).
- SANGHAVI, N.M.; VENKATESH, H.; TANDEL, V. Solubilization of glibenclamide with β -cyclodextrin & its derivatives. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Monticello, v.20, n.7, p.1275-1283, 1994.
- SAVOLAINEN, J.; JÄRVINEN, K.; TAIPALE, H.; JARHO, P.; LOFTSSON, T.; JÄRVINEN, T. Co-administration of a water-soluble polymer increases the usefulness of cyclodextrins in solid oral dosage forms. *Pharm. Res.*, New York, v.15, n.11, p.1696-1701, 1998.
- SCHWINGHAMMER, T.L.; ANTAL, E.J.; KUBACKA, R.T.; HACKIMER, M.E.; JOHNSTON, J.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in young and elderly nondiabetic adults. *Clin. Pharm.*, Bethesda, v.10, p.532-538, 1991.
- SERAJUDDIN, A.T.M. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *J. Pharm. Sci.*, New York, v.88, n.10, p.1058-1066, 1999.
- SHAH, V.P.; KONECNY, J.J.; EVERETT, R.L.; McCULLOUGH, B.; NOORIZADEH, A.C.; SKELLY, J.P. *In vitro* dissolution profile of water-insoluble drug dosage forms in the presence of surfactants. *Pharm. Res.*, New York, v.6, n.7, p.613-618, 1989.
- SHAH, V.P.; NOORY, A.; NOORY, C.; McCULLOUGH, B.; CLARKE, S.; EVERETT, R.; NAVIASKY, H.; SRINIVASAN, B.N.; FORTMAN, D.; SKELLY, J.P. *In vitro* dissolution of sparingly water-soluble drug dosage forms. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.125, p.99-106, 1995.
- SHAHEEN, O.; OTHMAN, S.; JALAL, I.; AWIDI, A.; AL-TURK, W. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of a conventional and a new rapidly dissolving glibenclamide preparation. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.38, p.123-131, 1987.
- SHARGEL, L.; YU, A.B.C. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*. 4.ed. New York: McGraw-Hill, 1999. p.129-167.
- SHETH, B.B.; BANDELIN, F.J.; SHANGRAW, R.F. Compressed tablets. In: LIEBERMAN, H.A.; LACHMAN, L., eds. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. New York: Marcel Dekker, 1980. v.1, p.109-185.
- SIEWERT, M.; WEINANDY, L.; WHITEMAN, D.; JUDKINS, C. Typical variability and evaluation of sources of variability in drug dissolution testing. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Amsterdam, v.53, n.1, p.9-14, 2002.

- SIGNORETTI, E.C.; DELL'UTRI, A.; CINGOLANI, E.; AVICO, U.; ZUCCARO, P.; CAMPANARI, G.; FOSCHI, F.; FUMELLI, P. Bioavailability of glibenclamide tablets. *Farmaco*, Amsterdam, v.40, p.141-151, 1985.
- SINCHAIPANID, N.; TIPTHAWORNNUKUL, W.; PEUNGVICHA, P.; MITREVEJ, A. Effect of grinding on formation of β -cyclodextrin and glibenclamide inclusion complex and on bioavailability. *Warasan Phesatchasat*, Bangkok, v.27, n.1/4, p.19-26, 2000. Apud: CA 137:174744.
- SINGH, J. Effect of sodium lauryl sulfate and Tween 80 on the therapeutic efficacy of glibenclamide tablet formulations in terms of BSL lowering in rabbits and diabetic human volunteers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Monticello, v.12, n.6, p.851-866, 1986.
- SINGHAL, D.; CURATOLO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Adv. Drug Delivery Rev.*, Amsterdam, v.56, p.335-347, 2004.
- SJÖKVIST, E.; NYSTRÖM, C.; ALDÉN, M.; CARAM-LEHAM, N. Physicochemical aspects of drug release. XIV. The effects of some ionic and non-ionic surfactants on properties of a sparingly soluble drug in solid dispersion. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.79, p.123-133, 1992.
- SMEETS, O.S.; VAN-DE-VAART, F.J.; VAN-DE-LANGERIJT, A.E.; ELFERINK, F. Comparative study on the pharmaceutical Quality of glibenclamide containing tablets. *Pharm. Weekbl.*, The Hague, v.127, p.545-549, 1992. Apud International Pharmaceutical Abstracts. Disponível em: <http://200.179.60.195:8590/?sp.nextform=mainfrm.htm&sp.usernumber.p=815081>. Acesso em: 07 fev. 2003.
- STELLA, V.J.; RAJEWSKI, R.A. Cyclodextrins: their future in drug formulation and delivery. *Pharm. Res.*, New York, v.14, n.5, p.556-567, 1997.
- STORPIRTIS, S.; OLIVEIRA, P.G.; RODRIGUES, D.; MARANHO, D. Considerações biofarmacotécnicas relevantes na fabricação de medicamentos genéricos: fatores que afetam a dissolução e a absorção de fármacos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v.35, n.1, p.1-16, 1999.
- STORPIRTIS, S.; BUENO, C.M.; KIMURA, E.; REZENDE, K.N.; PAULDETTI, L.A.; MORI, A.L.P.M. Estudo comparativo da cinética de dissolução de ibuprofeno em comprimidos de liberação imediata comercializados Brasil. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v.35, n.2, p.281-288, 1999b.

- SUGIMOTO, M.; OKAGAKI, T.; NARISAWA, S.; KOIDA, Y.; NAKAJIMA, K. Improvement of dissolution characteristics and bioavailability of poorly water-soluble drugs by novel cogrinding method using water-soluble polymer. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.160, p.11-19, 1998.
- SULEIMAN, M.S.; NAJIB, N.M. Isolation and physicochemical characterization of solid forms of glibenclamide. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.50, p.103-109, 1989.
- TAKLA, P.G. Glibenclamide. *Anal. Profiles Drug Subst.*, New York, v.10, p.337-355, 1981.
- TORRES-LABANDEIRA, J.; ECHEZARRETA-LÓPEZ, M.; SANTANA-PENÍN, L.; VILA-JATO, J.L. Glibornuride- β -cyclodextrin inclusion complexes: preparation, structural characterization and in vitro dissolution behavior. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Amsterdam, v.39, p.255-259, 1993.
- UNITED States Pharmacopeia. 25.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2002.
- VEIGA, F.; TEIXEIRA-DIAS, J.J.C.; KEDZIEREWICS, F.; SOUSA, A.; MAINCENT, P. Inclusion complexation of tolbutamide with β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.129, p.63-71, 1996.
- VEIGA, M.D.; AHSAN, F. Influence of surfactants over the dissolution of mequitazine. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Monticello, v.23, n.7, p.717-719, 1997.
- VILLANOVA, J.C.O.; BRANDÃO, M.A.F.; REIS, J.E.P.; MACEDO, J.A.B.; PINHO, J.J.R.G. Estudo comparativo de formas farmacêuticas sólidas contendo dipirona comercializadas no mercado nacional: teste e cinética de dissolução. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v.35, n.1, 1999.
- VIPPAGUNTA, S.R.; BRITAIN, H.G.; GRANT, D.J.W. Crystalline solids. *Adv. Drug Delivery Rev.*, Amsterdam, v.48, p.3-26, 2001.
- YUKSEL, N.; KANIK, A.E.; BAYKARA, T. Comparison of *in vitro* dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and independent methods. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.209, p.57-67, 2000.