

# CONSIDERAÇÕES SOBRE O PROCESSO DE OBTENÇÃO DE DISPERSÕES MOLECULARES

---

ANA DÓRIS DE CASTRO<sup>1</sup>, SAMANTA CARDOZO MOURÃO<sup>2,3</sup>, JOSÉ HAMILTON FERREIRA BUENO<sup>2</sup>, RAUL CESAR EVANGELISTA<sup>1,2</sup>, MARIA PALMIRA DAFLON GREMIÃO<sup>1,2</sup>

1. Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista-Unesp. Rodovia Araraquara-Jaú, km 01 Cep14801-902 – Araraquara, Sp.

2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unesp.

3. Núcleo de Investigação Químico Farmacêutico, Curso de Farmácia, Universidade Vale do Itajaí-Univali – Itajaí, Sc.

## INTRODUÇÃO

---

As dispersões moleculares são obtidas por dissolução simples, como as soluções simples, xaropes e elixires, ou por processos extrativos, como as soluções extrativas. Estas preparações apresentam uma série de van-

tagens, quando comparadas com outras preparações farmacêuticas. Uma das principais é a exatidão de dose, comparada a de outras formas farmacêuticas líquidas, como emulsões e suspensões.

Por se tratar de um sistema monofásico, o fármaco em solução está homogeneamente distribuído no ve-

ículo, enquanto nas emulsões ou suspensões os fármacos encontram-se como partículas, líquidas ou sólidas, no meio. Em relação às formas farmacêuticas sólidas, a obtenção de mistura homogênea de substâncias sólidas é mais trabalhosa.

As dispersões moleculares fornecem absorção mais rápida do fármaco que a forma farmacêutica comprimida, na qual há necessidade da dissolução do fármaco para que ocorra absorção. A facilidade de administração, principalmente a crianças, é outra vantagem apresentada por estas formas farmacêuticas.

As dificuldades no desenvolvimento das formas farmacêuticas obtidas por dispersão moleculares estão relacionadas à estabilização e à conservação. Fármacos em solução estão mais sujeitos à decomposição por processos químicos, como hidrólise e oxidação, do que aqueles preparados em formas farmacêuticas sólidas. A contaminação microbiana é favorecida, principalmente, devido à quantidade de água presente. Além disso, alterações físicas, tais como precipitação, podem ocorrer.

O grande desafio tecnológico no desenvolvimento de um produto farmacêutico é preparar medicamentos contendo o menor número possível de componentes auxiliares, maior especificidade para o local de atuação, que sejam de fácil manuseio pelo paciente e apresentem menor custo.

Quando se dispõe de fórmula adequadamente estruturada e técnica de obtenção convenientemente otimizada, pode-se considerar que as dispersões moleculares são de fácil preparação. Entretanto, antes de se atingir estes estágios, muitos são os fatores que devem ser considerados, sendo comum o aparecimento de dificuldades mais ou menos acentuadas na concretização desta tarefa, pois, na maioria das vezes, o favorecimento do processo de dissolução pode implicar em dificuldades no processo de estabilização das dispersões moleculares podendo inviabilizar a preparação da dispersão molecular.

Assim, para se obter dispersões moleculares, ou seja, sistemas físico-químicos monofásicos e termodinamicamente estáveis, é necessário criar condições para que se consiga dissolver e ao mesmo tempo assegurar a integridade do fármaco. Raramente o medicamento apresenta uma fórmula com composição simples. Comumente, o fármaco é incorporado numa matriz complexa, constituída de adjuvantes e veículo, que fornecerão as características necessárias para garantir a estabilidade do fármaco ou, ainda, para facilitar o processo de dissolução e conservação da preparação.

Por outro lado, para que esses parâmetros sejam mantidos, é preciso que o meio, no qual o fármaco vai ser incorporado, reúna as características responsáveis por manter a estabilidade, dissolução e conservação da dispersão molecular. Assim, além da fórmula, é necessário que a técnica de obtenção seja adequada para garantir que essas características sejam mantidas. A utilização de uma técnica de obtenção adequada pode tornar mais racional a formulação, empregando um menor número de componentes auxiliares.

O objetivo do presente artigo é discutir as técnicas mais adequadas para a obtenção de dispersões mo-

leculares, organizando, num único texto, teorias relevantes e úteis do ponto de vista tecnológico.

## TÉCNICAS DE OBTENÇÃO DE SOLUÇÕES SIMPLES

A solução simples resulta da dissolução completa de uma ou mais substâncias químicas em solvente ou sistema solvente, denominado tecnicamente veículo. A técnica de obtenção de uma solução simples contendo um fármaco facilmente solúvel e estável num veículo adequado consiste em dissolver o fármaco diretamente no solvente (Esquema 1a).

Sem dúvida, o principal veículo empregado na preparação de dispersões moleculares é a água. Esta deve ser purificada, tendo sido obtida por processos como a osmose reversa, destilação ou, ainda, através de resinas trocadoras de íons. Estes processos produzem veículos com características bem diferentes, que podem afetar os processos de dissolução e estabilização da preparação.

O etanol é o veículo de segunda escolha, mas dificilmente pode ser utilizado como único constituinte do sistema solvente, devido às suas características de irritabilidade, toxicidade, inflamabilidade, entre outras, que restringem seu uso. Outros solventes, como glicerina, polietilenoglicol e propilenoglicol são comumente empregados como misturas de solventes.

A utilização de sistemas solventes pode resolver inúmeros problemas, como a dissolução e estabilidade do fármaco. A constante dielétrica é um importante conceito que pode ser aplicado na escolha do sistema solvente mais conveniente. O efeito da temperatura na velocidade de solubilidade de alguns compostos é bem variado. A elevação da temperatura promoverá um aumento da solubilidade de compostos que absorvam calor ao se dissolverem. Neste caso, o processo de dissolução é endotérmico e a elevação da temperatura aumenta a solubilidade deste composto. Inversamente, porém, quando a dissolução é um processo exotérmico, a solubilidade diminui com o aumento da temperatura.

Alguns fármacos são solúveis apenas em solventes inadequados ao uso na preparação de medicamento. Esses devem ser substituídos por outro solvente ou sistema solvente dotado de bom poder dissolvente para o fármaco que se pretende dissolver. Verificou-se que, em alguns casos, é possível substituir um dado solvente, com melhor poder dissolvente, por outro ou por uma mistura de vários líquidos, desde que o segundo tenha constante dielétrica semelhante ao primeiro. Apesar da constante dielétrica não explicar completamente a solubilidade, ela é um indicativo da solubilidade de um composto, tendo-se revelado útil para resolver, de maneira simples, problemas na dissolução de fármacos.

Conhecendo a exigência de constante dielétrica do fármaco, é possível calcular as percentagens de cada constituinte do sistema e substituir o solvente inadequado. Contudo, o número de fármacos que têm sua exigência de constante dielétrica estabelecida é reduzido. Para contornar este problema, pode-se fazer um estudo de solubilidade em diferentes solventes ou sistemas solvente. Outra alternativa é empregar o valor da constante

dielétrica do solvente dotado de um bom poder dissolvente e calcular as percentagens de cada constituinte do sistema.

Entretanto, algumas vezes, esse artifício não resolve totalmente o problema e torna-se necessário incorporar alguns componentes que fornecerão as características necessárias para facilitar a dissolução do fármaco. Estes componentes são denominados agentes solubilizantes. De um modo geral, estes adjuvantes podem atuar como modificadores de pH, como substâncias complexantes ou, ainda, ser um tensoativo.

A introdução de radicais hidrofílicos junto às moléculas ou a utilização de sistemas solventes mais adequados são artifícios que podem também ser utilizados para melhorar a solubilidade do fármaco na água. Nestes casos, a técnica consiste em preparar inicialmente um meio solubilizante e depois incorporar o fármaco (Esquema 1b). Algumas vezes, é conveniente, especialmente se o agente solubilizante for um líquido, dispersar o fármaco no agente solubilizante e depois misturar esta solução com o veículo.

Fármacos em solução estão mais sujeitos à decomposição que pode acontecer por processos químicos, físicos ou biológicos. A estabilidade de um fármaco numa dispersão molecular depende diretamente do veículo. Entretanto, alguns parâmetros, como temperatura, presença de metais e o pH, podem alterar a velocidade com que as reações de decomposição acontecem. Portanto, é necessário que se conheça os mecanismos das reações de decomposição do fármaco e os fatores que a catalisam. A contribuição de cada fator, bem como a maneira de atenuar essas reações, devem ser conhecidas e os adjuvantes devem ser selecionados de forma criteriosa.

Como já foi dito, a água é o solvente mais utilizado na preparação de dispersões moleculares e também um meio natural para as reações de decomposição do fármaco, como hidrólise e oxidação. A reação de hidrólise pode ser atenuada, quando a água é substituída total ou parcialmente por um solvente não aquoso. Entre os solventes mais comumente empregados como agentes anti-hidrolíticos estão o propilenoglicol, a glicerina e o sorbitol. Outro fator que pode favorecer a reação de hidrólise é o pH da solução. A faixa de pH em que a velocidade de decomposição é mínima e, portanto de máxima estabilidade, é dependente das propriedades físico-químicas do fármaco.

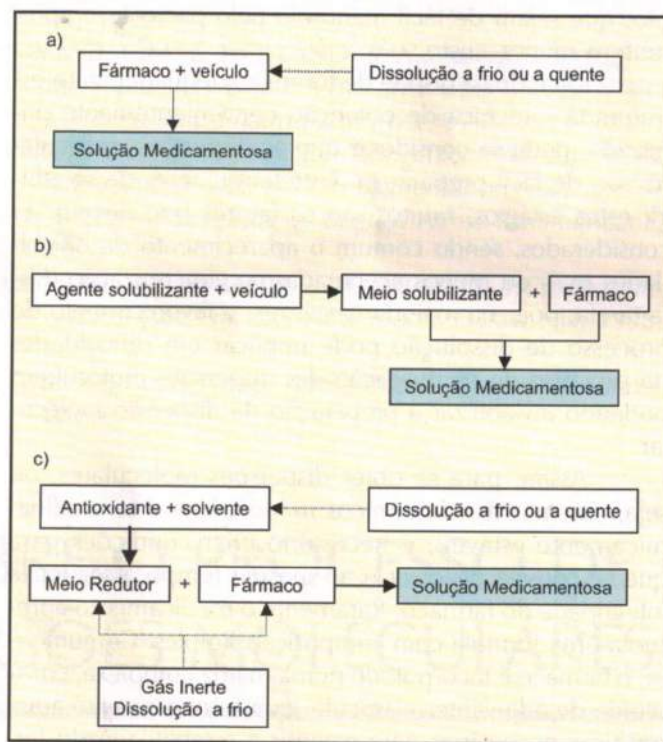
A lista de fármacos que estão sujeitos a alterações por reação de oxidação é muito extensa. Estas alterações resultam da ação conjugada de vários fatores, como temperatura, presença de oxigênio e catalisadores, pH do meio e luz. A oxidação da maioria das substâncias ocorre, através de uma reação em cadeia, que se inicia com a formação de radicais livres e da presença de oxigênio. A substituição do solvente, a preparação da dispersão molecular em pH adequado, a proteção contra a ação da luz, a eliminação de oxigênio dissolvido no meio e a incorporação de substâncias antioxidantes podem atenuar a oxidação de compostos facilmente oxidáveis.

Os antioxidantes atuam por dois mecanismos. As substâncias dotadas de alto poder redutor, tais como o

ácido ascórbico, os ésteres do ácido gálico, os bissulfitos, os sulfitos e os metabissulfitos, atuam bloqueando a cadeia oxidativa. O ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), o ácido tartárico e o ácido cítrico, entre outros, atuam por mecanismos preventivos, pois inibem as reações catalisadas por metais, complexando-os. Assim, a escolha do modo de proteger o fármaco da oxidação deve ser criteriosa. Além disso, deve-se levar em consideração que a técnica de obtenção é um fator determinante na estabilidade da preparação.

Dessa forma, para evitar que o fármaco facilmente oxidável se decomponha, é interessante que o meio em que o fármaco será incorporado esteja estruturado de tal forma que desfavoreça a reação de oxidação. Deste modo, deve-se, inicialmente, preparar o meio antioxidante e, depois, incorporar o fármaco (Esquema 1c). Em algumas situações, para garantir que a reação de oxidação não ocorra, é comum deslocar o oxigênio dissolvido no meio através de borbulhamento de gás inerte.

**Esquema 1:** Técnicas de obtenção de solução simples: (a) contendo fármaco estável e facilmente solúvel no veículo; (b) utilização de agente solubilizante; (c) contendo fármaco facilmente oxidável.



## TÉCNICAS DE OBTENÇÃO DE XAROPES

Xaropes são soluções aquosas contendo açúcar em concentração próxima à saturação. Por esta razão, esta forma farmacêutica apresenta propriedades edulcorante e conservante. Por apresentar constante dielétrica menor que a da água, os xaropes ( $x=60$ ) podem ser utilizados para dissolver fármacos pouco solúveis em água. Por outro lado, a alta viscosidade, além de mascarar o sabor desagradável, pode facilitar a dispersão de fármacos pouco solúveis.

Existem basicamente três métodos de preparação de xarope: com o auxílio de calor, a frio e através da

percolação. Os xaropes preparados com auxílio do calor apresentam como vantagem a rapidez na preparação, pois a velocidade de dissolução do açúcar é favorecida pelo aquecimento. Contudo, a elevação da temperatura pode favorecer a hidrólise da sacarose, formando açúcar invertido, que apresenta menor solubilidade em água.

Esta situação pode acarretar maior quantidade de água livre, o que torna a preparação mais susceptível à contaminação microbiana. Na preparação do xarope a frio, a dissolução do açúcar é obtida por agitação. Este procedimento minimiza a decomposição do açúcar, mas é necessário que a agitação seja vigorosa, implicando maior tempo de processamento. Além de tornar o xarope mais susceptível à contaminação microbiana, a temperatura pode promover a decomposição de fármacos. Assim, além do método de preparação, é importante estabelecer a técnica de obtenção mais apropriada para cada preparação.

Há algumas situações nas quais ocorre a diminuição da concentração do açúcar com conseqüente comprometimento da conservação do xarope. Entre outros exemplos, pode-se citar o armazenamento em altas temperaturas, o aquecimento prolongado e a incorporação de grandes quantidades de outras matérias-primas. Embora o xarope apresente propriedade conservante, o uso de agente conservante é recomendado somente para garantia a conservação durante seu uso. Portanto, é preciso resolver os problemas tecnológicos de forma adequada para a garantia da qualidade microbiológica da preparação.

A ação dos agentes conservantes fica reservada para as situações em que o farmacêutico não tem controle, como as condições de uso e armazenagem dadas pelo paciente. Os conservantes são substâncias dotadas de ação antimicrobiana que se destinam a evitar as alterações que possam ocorrer numa preparação farmacêutica provenientes de proliferação microbiana. Os conservantes mais comumente empregados em dispersões moleculares são o benzoato de sódio e os ésteres do ácido p-hidroxibenzóico.

Quando a dissolução do fármaco é favorecida pela temperatura e esta não compromete sua estabilidade, o fármaco pode ser incorporado no início da preparação do xarope. Contudo, este procedimento só é conveniente se o aumento da temperatura for necessária para a dissolução do fármaco. Caso contrário, além de promover o desperdício de energia, pode se comprometer a estabilidade do fármaco.

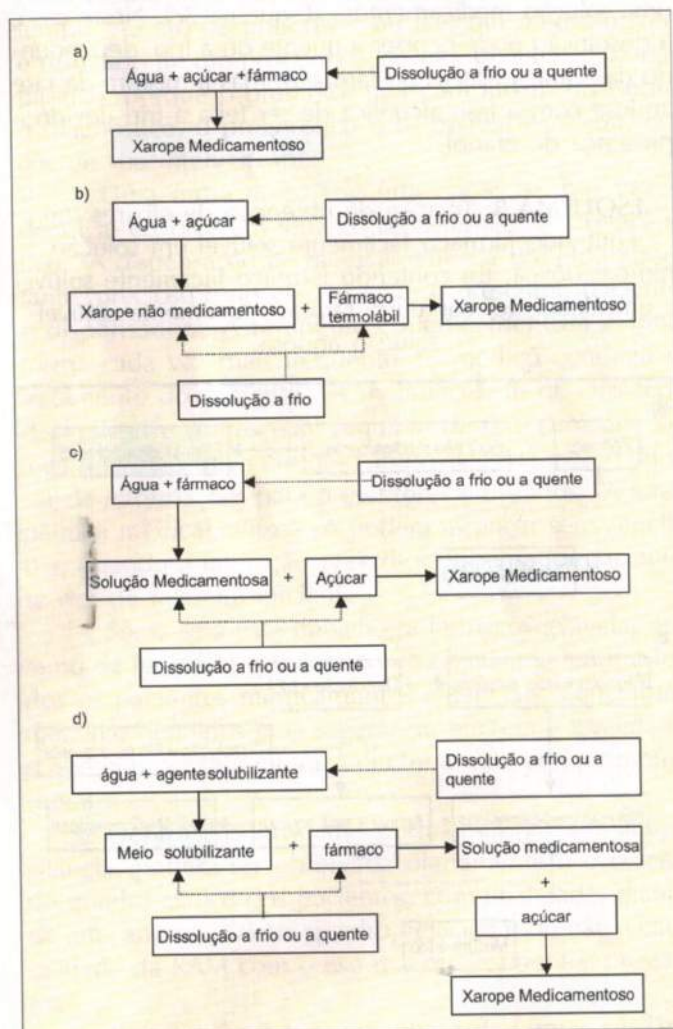
No estabelecimento da técnica de obtenção, deve-se decidir qual será o melhor momento para incorporar o fármaco e os demais componentes da fórmula, como os conservantes, edulcorantes, aromatizantes, corantes, etc. (Esquema 2a). O aromatizante, por ser um componente volátil, deve ser incorporado a frio. Fármacos termolábeis devem ser adicionados no xarope a frio (Esquema 2b).

Nos casos em que é preciso incorporar uma quantidade de matérias-primas que impliquem em redução da concentração de açúcar, é conveniente dissolver o açúcar na solução medicamentosa (Esquema 2c). Este procedimento evita que a concentração do açúcar seja

diminuída, garantindo, dessa forma, a qualidade microbiológica do xarope. Por exemplo, o alto volume de soluções extrativas usualmente empregado na preparação de xaropes pode comprometer a propriedade conservante deste, principalmente se o solvente empregado na extração for a água.

Na incorporação de fármacos pouco solúveis, pode-se utilizar um agente solubilizante para facilitar a sua dissolução. Nestes casos, é conveniente preparar inicialmente o meio solubilizante, constituído de agente solubilizante e água, e, depois, incorporar o fármaco (esquema 2d). Como discutido anteriormente, a incorporação de fármacos facilmente oxidáveis deve ser feita em meio antioxidante ou redutor.

**ESQUEMA 2:** Técnica de obtenção de xarope (a) contendo fármaco facilmente solúvel em meio aquoso; (b) empregando xarope não medicamentoso previamente preparado; (c) a partir de solução medicamentosa; (d) empregando agente solubilizante.



## TÉCNICAS DE OBTENÇÃO DE ELIXIRES

O elixir é uma solução hidroalcoólica edulcorada com açúcar ou edulcorante sintético, apresentando graduação alcoólica na faixa de 20 a 50%GL (% V/V). Entretanto, este conceito deve ser revisto, devido à restrição do uso do etanol como solvente. A propriedade conservante dos elixires está relacionada com a concentração

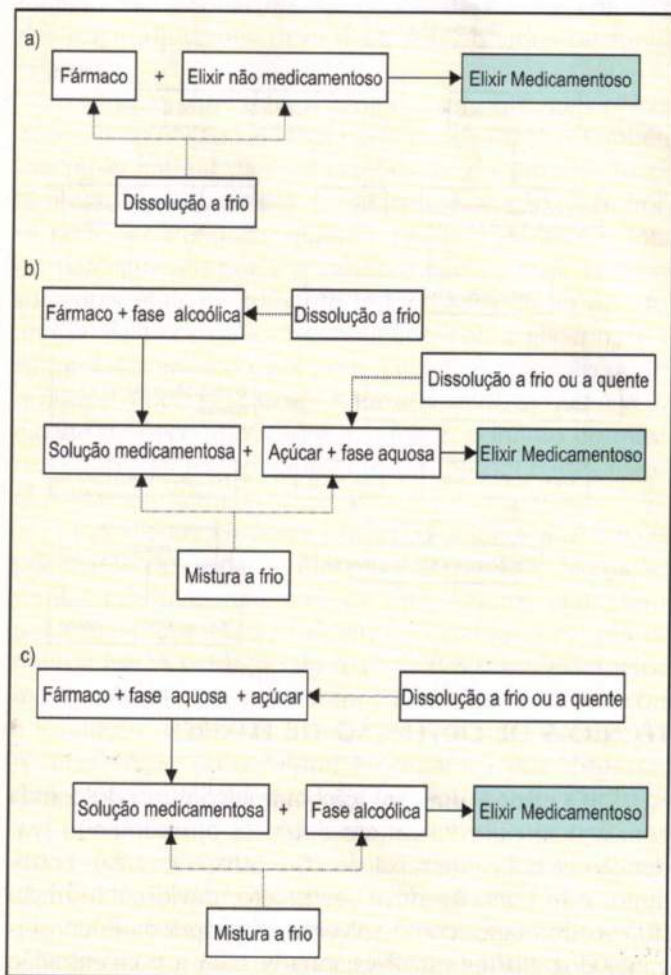
de açúcar e álcool. A presença de açúcar na fórmula dos elixires pode diminuir a concentração de etanol. Além de apresentar melhor propriedade conservante que os xaropes, os elixires apresentam ainda como vantagem a possibilidade de se obter veículos com diferentes constantes dielétricas. Esta característica pode favorecer a dissolução de fármacos pouco solúveis em meio aquoso.

A técnica de obtenção dos elixires depende das características do fármaco. Algumas vezes é conveniente dissolver o fármaco num elixir não medicamentoso. Neste caso devemos lembrar que esta solução não deve ser aquecida, devido à presença de etanol (Esquema 3a).

Fármacos pouco solúveis em água devem ser inicialmente dissolvidos no etanol e depois misturados com a fase aquosa (Esquema 3b). Caso a fórmula contenha açúcar, este deve ser dissolvido na fase aquosa, devido a sua baixa solubilidade em etanol. A dissolução do açúcar pode ser a frio ou a quente.

Quando o fármaco for mais solúvel em água, pode-se dissolver o fármaco na fase aquosa, preparando assim uma solução medicamentosa (Esquema 3c). Neste caso, a dissolução pode ocorrer a quente ou a frio, dependendo das características do fármaco, mas a mistura da fase aquosa com a fase alcoólica de ser feita a frio devido à presença de etanol.

**ESQUEMA 3:** Técnica de obtenção de elixires: (a) contendo fármaco facilmente solúvel em solução hidroalcoólica; (b) contendo fármaco facilmente solúvel em álcool; (c) contendo fármaco facilmente solúvel em solução aquosa.



## CONCLUSÃO

A seleção dos componentes de uma fórmula deve ser feita, de forma criteriosa, pois muitos deles apresentam características que podem restringir o seu uso. Entretanto, a estruturação da fórmula não garante a qualidade da preparação. É necessário que a técnica de obtenção seja adequada, para garantir que as características pretendidas com a inclusão dos adjuvantes sejam mantidas. O efeito pretendido pode não ocorrer por diversos motivos, sendo que, algumas vezes, a alteração da técnica de obtenção pode evitar ou diminuir o emprego de alguns componentes na fórmula.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR., L.V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. 6. ed. São Paulo: Premier, 1999. 568 p.
- BANKER, G. S.; RHODES, C. T. *Modern Pharmaceutics*. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1990. 888 p.
- BURI, P.; PUISIEUX, F.; DOELKER, E.; BENOIT, J. P. *Formes pharmaceutiques nouvelles*. Paris: Tec & Doc., 1985. 686 p.
- CARSTENSEN, J. T. *Theory of pharmaceutical systems*. New York: Academic Press, v. I e II, 1973. 375 p.
- CASADIO, S. *Tecnologia farmacêutica*. 2. ed. Milano: Cisalpino - Goliardica, v. I e II, 1972. 1907 p.
- CORRÊA, M. A.; BUENO, J. H. F. Influência da constante dielétrica do solvente na solubilidade do paracetamol. *Rev. Ciênc. Farm.*, São Paulo, v. 11, p. 125-132, 1989.
- GREMIÃO, M. P. D.; CASTRO, A. D. Considerações sobre o processo de dissolução na preparação de dispersões moleculares. *Infarma*, Brasília, v. 9, n. 1/5, p.7-11, 1999.
- HANDBOOK of pharmaceutical excipients. 3. ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 2000. 665 p.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001, v. 2, p. 783-818.
- MORETTO, L. D. Novos sistemas de disponibilização de medicamentos: desafios tecnológicos e perspectivas. *Pharm. Technol.*, v. 23, n.1 0, p. 46-48, 1999.
- OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V. Alterações e conservação de medicamentos. *Infarma*, v. 9, n. 1/5, p. 11-17, 1999.
- PRISTA, L. N.; ALVES, C. A., MORGADO, R. *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste-Gulbenkian, v. I e II, 1979. 1858 p.
- REMINGTON'S *Pharmaceutical Sciences*. 18. ed. Easton: Mack Publishing, 1990. 2000 p.