

CONSIDERAÇÕES SOBRE O PROCESSO DE DISSOLUÇÃO NA PREPARAÇÃO DE DISPERSÕES MOLECULARES

GREMIÃO, M. P. D., CASTRO, A. D.

Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Unesp, Rodovia Araraquara-Jaú km 01 - 14801-902 Araraquara, São Paulo, Brasil.

I. INTRODUÇÃO

As preparações farmacêuticas líquidas obtidas por dispersão molecular são caracterizadas como sistemas físico-químicos monofásicos e termodinamicamente estáveis. Elas podem ser obtidas por dissolução simples, como as soluções simples, xaropes e elixires, ou por processos extrativos, como as soluções extrativas. Solução simples resulta da dissolução completa de uma ou mais substâncias químicas em solvente puro ou sistema solvente. Tinturas, extratos, decoctos e macerados são exemplos de soluções extrativas, pois resultam da dissolução parcial dos componentes de uma droga, principalmente de origem vegetal.

Uma das principais vantagens das formas farmacêuticas obtidas por dispersão molecular é a exatidão de dose. Por se tratar de um sistema monofásico, o fármaco em solução está homogêneo dividido no veículo, enquanto que, em outras formas farmacêuticas, como emulsões e suspensões, os fármacos encontram-se particionados ou dispersos no meio. Em relação às formas farmacêuticas sólidas, a mistura homogênea de substâncias sólidas é mais laboriosa.

As dispersões moleculares são mais rapidamente absorvidas, quando comparadas com a forma farmacêutica comprimido, no qual há necessidade da desagregação e dissolução do fármaco para que ocorra absorção. A facilidade de administração, principalmente a crianças, é outra vantagem apresentada por estas formas farmacêuticas.

As desvantagens das formas farmacêuticas obtidas por dispersão molecular estão relacionadas com a estabilização e conservação. Fármacos em solução estão mais sujeitos à decomposição por processos químicos, como hidrólise e oxidação, do que aqueles preparados na forma farmacêutica sólida. A contaminação microbiana é favorecida, principalmente, devido à quantidade de água. Além disso, alterações por processos físicos, principalmente precipitação, podem ocorrer.

Quando se dispõe de uma fórmula adequadamente estruturada e de uma técnica de preparação convenientemente otimizada, pode-se considerar que as dispersões moleculares são de fácil obtenção. 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. Contudo, muitos destes problemas podem ser solucionados de forma relativamente fácil, através do equacionamento dos fatores envolvidos no processo de solubilização e estabilização das formulações.

O objetivo do presente artigo é analisar e discutir alguns aspectos básicos relativos ao processo de dissolução e relacioná-los aos fatores que podem influenciar nesse processo, organizando em um único texto teorias relevantes e úteis do ponto de vista tecnológico.

II. SOLUÇÕES IDEAIS E NÃO IDEAIS - MECANISMO DE DISSOLUÇÃO

As forças intermoleculares são responsáveis pelo estado físico (sólido, líquido ou gasoso) de uma substância, sob determinada condição de temperatura e pressão. Quando duas moléculas atuam uma sobre a outra, duas forças se manifestam: as repulsivas e as atrativas. A força de repulsão é devida à penetração das camadas eletrônicas das moléculas, a qual aumenta exponencialmente com a diminuição da distância entre elas. As forças atrativas que mantêm as partículas agregadas são as ligações do tipo eletrostática, covalente, as forças de Van Der Waals e pontes de hidrogênio, sendo que a energia de ligação dessas forças decresce nessa mesma ordem. Existe porém, uma distância de equilíbrio, da ordem de 3 a 4 Å, em que as forças atrativas e repulsivas se igualam e o sistema atinge seu estado mais estável.

Soluções ideais são constituídas por moléculas que não são afetadas pelas forças atrativas e, ao se misturarem, não apresentam variação de energia. Nestas condições, o único efeito observado é o de diluição dos constituintes, não ocorrendo nem liberação nem absorção de calor.

A lei de Raoult estabelece que numa solução ideal a pressão de vapor de cada constituinte é proporcional à sua fração molar. Se tivermos uma solução ideal formada por dois componentes, as propriedades de cada componente permanecem inalteradas e praticamente não são influenciadas pela presença do outro. Ou seja, se misturarmos dois líquidos voláteis numa solução, e não houver liberação ou absorção de calor, a solução é ideal e os componentes seguem a Lei de Raoult em todo o intervalo de concentração; isto é, a pressão de vapor da solução é a soma das pressões parciais de cada um dos componentes.

Dois líquidos que formam uma solução ideal são miscíveis em qualquer proporção e possuem solubilidade ilimitada um no outro, não havendo, nesse processo de mistura, variação de energia que possa restringir a dissolução. Assim, trata-se de um processo de mistura e não de dissolução.

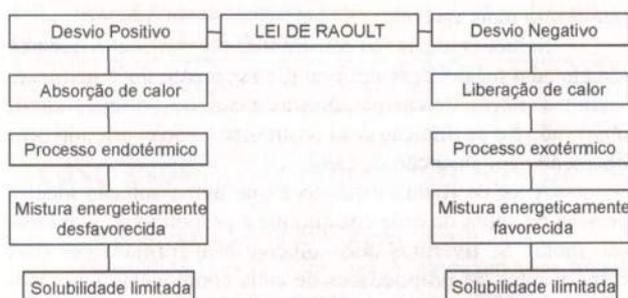
Nas soluções não ideais ou reais, as propriedades de um constituinte são marcadamente influenciadas pela presença do outro constituinte. Isto significa que uma solução não ideal é obtida, quando o processo de dissolução dos componentes é acompanhado por absorção ou liberação de calor. As soluções não ideais não obedecem à Lei de Raoult. A formação de soluções não ideais acompanhada de liberação de calor, indica que a solução alcançou um estado de energia menor que nos estados puros de cada solvente.

Este fato ocorre, quando a estrutura molecular dos componentes apresenta forças de atração mais fortes entre moléculas diferentes do que entre as moléculas de mesma espécie. Um exemplo do que acabamos de discutir é o que ocorre com a mistura de clorofórmio e acetona. Quando se mistura esses dois

componentes, os átomos de hidrogênio das moléculas de clorofórmio são fortemente atraídos pelos átomos de oxigênio das moléculas de acetona. O desprendimento de calor indica que as moléculas em solução estão num estado de energia mais baixo. Esta condição mostra um desvio negativo da Lei de Raoult. Quando um dos componentes está em excesso, a solução não ideal passa a ter um comportamento semelhante ao de solução ideal.

Por outro lado, o desvio positivo da referida lei promove uma diminuição da solubilidade dos dois componentes, devido a uma interação específica entre as moléculas do mesmo constituinte, que favorece a associação das respectivas moléculas. Em outras palavras, as forças de atração entre moléculas diferentes são menores do que entre as de mesma espécie. Nesta condição, ocorrerá absorção de calor durante o processo de dissolução indicando que as moléculas dos componentes na solução apresentam energia maior do que no estado puro; como as moléculas em solução possuem energia mais alta, elas tenderão a se manter unidas.

Desta forma, observa-se um desvio positivo em relação à Lei de Raoult, que é consequência de fenômenos ocorridos, durante a dissolução de uma substância na outra, desfavorecendo, assim, a dissolução dos constituintes. Pode-se atribuir esses desvios às diferenças existentes entre as forças de coesão das moléculas das substâncias dissolvidas que estão condicionadas à interação solvente-soluto. O Esquema 1 resume o comportamento das soluções não ideais frente à lei de Raoult.



Esquema 1

Desvios da Lei de Raoult exibidos pelas soluções não ideais.

III. FATORES INFLUENTES NA DISSOLUÇÃO

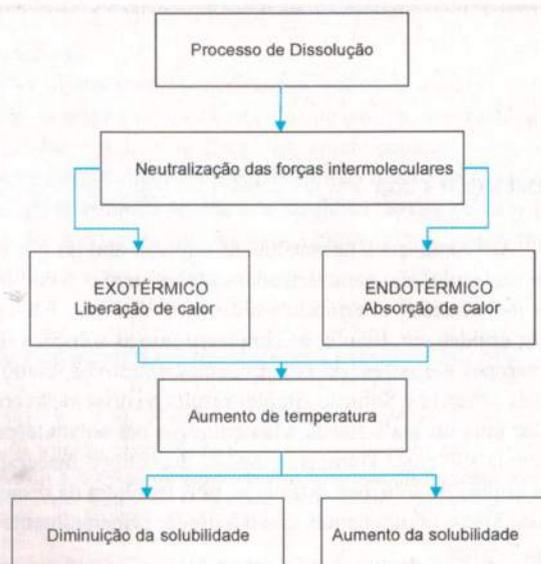
Vários fatores podem influir, favorecendo ou desfavorecendo, o processo de dissolução.

• TEMPERATURA

Na dissolução de um soluto em um solvente é necessária a neutralização das forças intermoleculares, que só é conseguida à custa de energia. A absorção de calor caracteriza um processo endotérmico, enquanto que a liberação de calor indica um fenômeno exotérmico. Deste modo, quando na dissolução, a absorção de calor for necessária para vencer as forças de coesão das moléculas ou íons do soluto e do solvente, a dissolução provocará um abaixamento da temperatura. Quando na dissolução ocorrer a liberação de calor não haverá qualquer modificação da temperatura quando a magnitude dos fenômenos endotérmico e exotérmico se igualarem.

O efeito da temperatura na 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, ou seja, a temperatura do sistema abaixa e, em razão disto, 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, como ilustra o Esquema 2.



Esquema 2

Efeito da temperatura no processo de dissolução

Estes fenômenos ocorrem, com muita frequência, na dissolução de um sal na água. A maioria dos sólidos, ao se dissolverem, absorve calor; entretanto, há casos em que isso não se verifica. Sulfato de sódio hidratado exemplifica este comportamento: até 32° C, o processo de dissolução é endotérmico e, portanto favorecida pelo aumento da temperatura. A partir desse ponto, a curva começa a decrescer, pois o sal torna-se anidro e o processo passa a ter um comportamento exotérmico. O cloreto de sódio constitui exemplo de substância cujo processo de dissolução em água não é acompanhado de liberação ou absorção de quantidade apreciável de calor; como consequência, variações de temperatura não alteram a solubilidade desse sal.

Ao se associar dois ou mais líquidos, estes podem formar soluções ideais ou não ideais. Conforme a solubilidade dos constituintes, os sistemas líquido-líquido agrupam-se em duas categorias: sistema completamente miscível ou parcialmente miscível. Neste último, as solubilidades dos líquidos, mantendo-se constante a pressão, são nitidamente influenciadas pela temperatura. Em geral, sistemas formados por líquidos parcialmente miscíveis formam duas fases, em temperaturas baixas. A solubilidade mútua das substâncias aumenta com a elevação da temperatura até um determinado ponto, denominado temperatura crítica de dissolução. Acima desta temperatura os dois líquidos tornam-se miscíveis em todas as proporções e passam a constituir um sistema homogêneo. Alguns outros sistemas não possuem qualquer temperatura crítica, significando que não se poderá obter mistura homogênea, qualquer que seja a temperatura.

• POLARIDADE DE SOLUTOS E SOLVENTES - CONSTANTE DIELETRICA.

Como foi descrito anteriormente, para que ocorra a dissolução de uma substância num solvente, é necessário vencer

as forças atrativas, tanto do soluto como do solvente. Em razão disto, a solubilidade é grandemente afetada pelas características físicas e químicas do soluto e do solvente. A solubilidade de uma substância num determinado solvente é, em grande parte, condicionada à polaridade do soluto e do solvente. Uma maneira de expressar essa característica é através da constante dielétrica, a qual mede o momento dipolar das moléculas e é tanto maior, quanto mais polar for o composto (tabela 1).

Compostos altamente ionizáveis ou polares, tais como a formamida e a água, somente se dissolverão em solventes com elevada constante dielétrica, pois somente eles são capazes de vencer a energia das forças atrativas intermoleculares que mantém coesas as moléculas das substâncias. Por este motivo, compostos como sais, bases, ácidos e produtos polihidroxilados dissolvem-se bem na água. A água mistura-se em todas as proporções com álcool e glicerina. A solubilidade de um composto polar em um solvente polar depende, também, da facilidade do soluto para formar ponte de hidrogênio com o solvente.

Este fator pode ser mais importante que a polaridade propriamente dita. Na tabela 1, pode-se observar que apesar do 1,1-diclorometano apresentar constante dielétrica maior que a do ácido acético, ele não é miscível com a água. Esse fato pode ser explicado pelo valor maior na escala de Hildebrand apresentado pelo ácido acético que indica a facilidade deste composto em formar ponte de hidrogênio com a água.

A solubilidade de um composto em um solvente polar depende, ainda, de certas características estruturais de sua molécula, em particular, da proporção de grupamentos polares e não polares existente na sua estrutura. O aumento da porção não polar diminui a solubilidade em água. Compostos de cadeia linear com mais de quatro ou cinco átomos de carbono, como álcool monohidroxilado, aldeídos, cetonas e ácidos, são pouco solúveis na água porque não formam pontes de hidrogênio com facilidade.

Os líquidos não polares, como os hidrocarbonetos, têm uma baixa constante dielétrica e não são capazes de neutralizar as forças atrativas intermoleculares fortes ou fracas, assim como não destroem as ligações covalentes nem ionizam os eletrólitos fracos. Estes solventes só dissolvem compostos igualmente não polares nos quais as moléculas do soluto são mantidas unidas por forças de Van Der Waals, como óleos, gorduras sólidas, alcalóides (forma base) e ácidos graxos.

Tabela 1

Parâmetros que determinam a polaridade de vários solventes

SOLVENTE	CONSTANTE DIELETRICA (ϵ) (20 °C)	ESCALA DE HILDEBRAND	MISCIBILIDADE EM ÁGUA
Formamida	109	17,9	Miscível
Água	80,4	21	Miscível
Glicerol	43		Miscível
Metanol	33,6	12,9	Miscível
Poliétilenoglicol	32		Miscível
Etanol	25,0	11,2	Miscível
Acetona	21,5	9,4	Miscível
1,1-diclorometano	9,1	9,6	Imiscível
ácido Acético	6,3	12,4	Miscível
Cloroformio	4,8	9,1	Imiscível
vaselina líquida	2,5		Imiscível
Benzeno	2,3		Imiscível

Apesar da constante dielétrica não explicar completamente a solubilidade, ela é um indicativo da solubilidade de um composto. Verificou-se que, em alguns casos, é possível substituir determinado solvente, com melhor poder dissolvente,

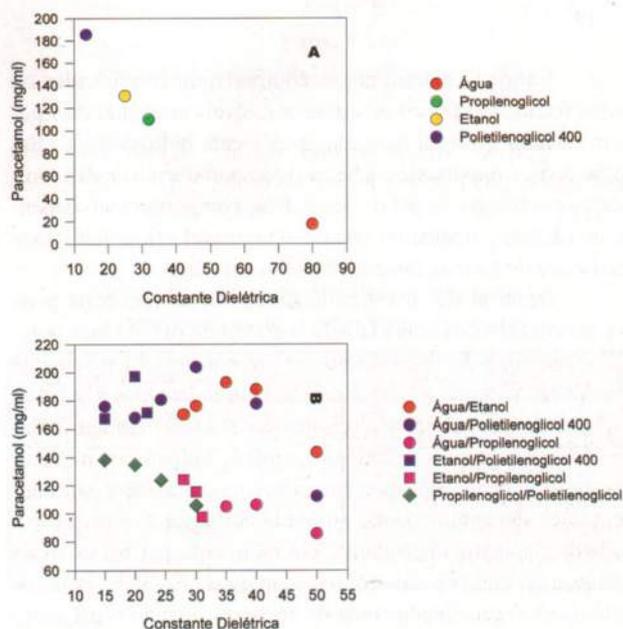
por outro ou por uma mistura de vários solventes, desde que o segundo tenha constante dielétrica semelhante ao primeiro. Este conceito tem se revelado útil para resolver problemas na dissolução de certos fármacos solúveis apenas em solventes tóxicos ou voláteis.

Um solvente tóxico ou volátil dotado de bom poder dissolvente para o fármaco que se pretende dissolver, mas inadequado para ser utilizado, pode ser substituído por outro solvente ou sistema solvente, não tóxico, que apresente constante dielétrica semelhante.

A constante dielétrica apresenta propriedades aditivas, por isto, a constante dielétrica de um sistema solvente depende da constante dielétrica de cada solvente e da respectiva percentagem na mistura. Deste modo, conhecendo-se a exigência de constante dielétrica do fármaco, é possível calcular as percentagens de cada constituinte do sistema e substituir um dado solvente, com melhor solubilidade para determinado composto, por um sistema solvente mais adequado. Entretanto, são poucos os fármacos que têm sua exigência de constante dielétrica estabelecida.

Como já reportado anteriormente, a constante dielétrica é um importante parâmetro na determinação da solubilidade de um composto, porém outros parâmetros, dependentes do soluto e do solvente envolvidos, podem interferir de maneira mais marcante. Corrêa e Bueno (1989), estudando o efeito da constante dielétrica do solvente na solubilidade do paracetamol em solventes puros (Figura 1A) e sistemas solventes binários, (Figura 1B) observaram que, para um mesmo valor de constantes dielétricas, a solubilidade do fármaco variou consideravelmente com o sistema solvente empregado. Estes autores concluíram que foi possível melhorar a solubilidade do paracetamol, empregando solventes mais adequados.

Figura 1
Solubilidade do paracetamol em função da constante de dielétrica de diversos



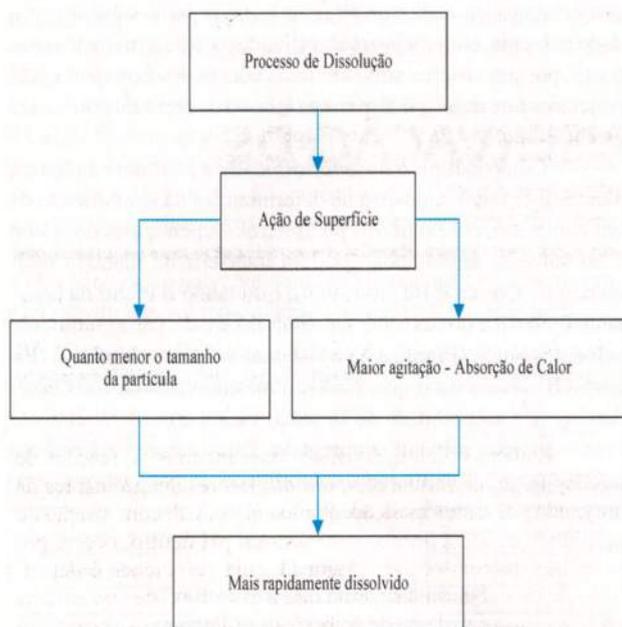
(A) solventes puros e (B) sistemas solventes (Corrêa & Bueno, 1989).

• GRAU DE DIVISÃO DOS SOLUTOS/AGITAÇÃO

Como o mecanismo de dissolução implica numa ação de superfície, é evidente que quanto menor o tamanho das partículas do soluto maior será sua área em contato com o solvente e, por isso, a dissolução será mais rápida. Quanto mais dividido estiver o sólido, mais rapidamente será dissolvido. A agitação da mistura solvente-soluto também exerce uma influência marcante na velocidade de dissolução de um sólido. O esquema abaixo resume o efeito do tamanho de partícula e da agitação do sistema no processo de dissolução.

Esquema 3

Efeito do tamanho de partícula e da agitação do sistema no processo de dissolução.



• pH

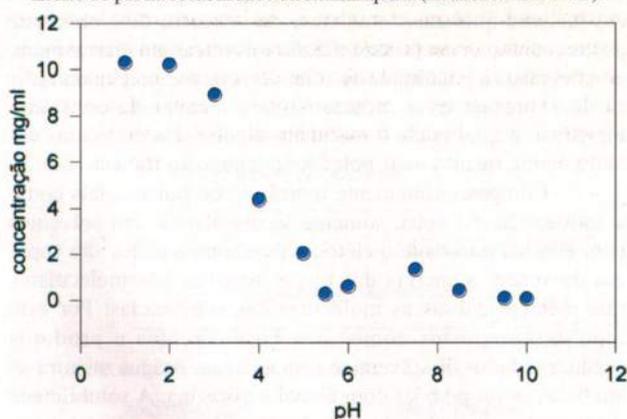
Vários fármacos, por se comportarem como ácidos ou bases fracas, são pouco ou quase insolúveis em água, mas podem assumir a forma ionizada, geralmente hidrossolúvel. Em razão disto, é importante conhecer o comportamento desses compostos em função do pH do meio. Esse comportamento depende do pKa do grupamento funcional ionizável e da solubilidade intrínseca de formas ionizada e não ionizada.

Deste modo, a solubilidade de vários fármacos pode ser acentuadamente afetada pela variação de pH. Ácidos orgânicos com mais de cinco átomos de carbonos são relativamente insolúveis na água, porém a reação com hidróxidos alcalinos, carbonatos e bicarbonatos, origina sais solúveis em água. Bases orgânicas como os alcalóides, aminas simpaticomiméticas, anestésicos locais, etc, apresentam baixa polaridade e, por conseguinte, são muito pouco solúveis em água e solúveis em solventes apolares. Entretanto, em meio com pH baixo, esses compostos originam sais solúveis em água. A solubilidade de sulfatiazol é aumentada cerca de 16 vezes quando o pH passa de 6 para 10,2.

A oxamniquina é outro fármaco que tem sua solubilidade marcadamente influenciada pelo pH (figura 2).

Figura 2:

Efeito do pH na solubilidade da oxamniquina (Leandro e Gremião).



• ESTRUTURA QUÍMICA DO FÁRMACO

A solubilidade de um fármaco é marcadamente influenciada pela estrutura química do mesmo. Compostos orgânicos são geralmente mais solúveis em solventes orgânicos que em água. Inverso é o comportamento apresentado por seu sal. A inclusão na molécula desses compostos de grupamentos capazes de formar pontes de hidrogênio, como OH, CHO, COOH, NH₂, pode torná-los hidrossolúveis. A introdução de haletos na molécula tende a decrescer a hidrossolubilidade por causa do aumento do peso molecular do composto.

O aumento do peso molecular do composto orgânico, sem que ocorra mudança na polaridade, geralmente resulta em diminuição da solubilidade em água. A solubilidade de moléculas inorgânicas é extremamente influenciada por seu cátion ou ânion. Quando um ou os dois íons de um composto iônico for monovalente, esse composto certamente será solúvel em água. Se ambos, cátion e ânion, forem multivalentes esse composto será fracamente solúvel em água. Sulfatos, sulfitos e tiosulfatos são solúveis em água (exceção deve ser feita para os sais de cálcio e bário). O mesmo acontece com os nitratos, nitritos e lactatos. Fosfatos, carbonatos, silicatos e boratos são insolúveis em água, exceto seus sais alcalinos e de amônio.

• ESTRUTURA FÍSICA DO FÁRMACO

Polimorfismo é a tendência da substância apresentar uma ou mais formas cristalina e amorfa. A forma cristalina e amorfa de um sólido têm grande influência na solubilidade de um composto. A forma cristalina de um composto é caracterizada pela repetição espacial de átomos ou moléculas em três dimensões, enquanto que a forma amorfa apresenta átomos ou moléculas randomicamente distribuídos. A energia requerida por uma molécula para escapar da forma cristalina é maior que a requerida pela forma amorfa, por isto, a forma amorfa é mais solúvel do que a cristalina. Muitos compostos apresentam duas ou mais formas cristalinas (acicular, prismática, tubular, etc), as quais se distinguem não só pelo aspecto como também pelo seu ponto de fusão, densidade e coeficiente de solubilidade. Geralmente, as substâncias polimórficas são instáveis, tendendo a se converter em sua forma mais estável, a qual caracteriza-se por apresentar ponto de fusão mais elevado e menor coeficiente de solubilidade. Em 1995, Giron publicou uma lista com mais de 600 fármacos que apresentam polimorfismo.

IV. CONCLUSÃO

Conhecendo os fatores que podem afetar o processo de

dissolução, podemos modificá-los de modo a favorecer este processo e facilitar a obtenção de dispersões moleculares. Entretanto, deve-se considerar que, na maioria das vezes, o favorecimento desse processo poderá implicar em dificuldades no processo de estabilização das dispersões moleculares. O equacionamento destes processos, que em alguns casos podem ser antagônicos, poderá tornar mais racional e adequada a formulação e a técnica de obtenção de dispersões moleculares.

V. BIBLIOGRAFIA

1. BANKER, G.S., RHODES, C.T. *Modern Pharmaceutics* 2.ed., New York, Marcel Dekker, 1990.
2. BURI, P., PUISIEUX, F., DOELKER, E., BENOIT, J.P. *Formes pharmaceutiques nouvelles*. Paris, Tec & Doc., 1985.
3. CARSTENSEN, J.T. *Theory of pharmaceutical systems*. New York, Academic Press, vo. I e II, 1973.
4. CASADIO, S. *Tecnologia farmacêutica*. Milano, Cisalpino - Goliardica, vol. I e II, 1972.
5. Corrêa, M. A.; Bueno, J. H. F. Influência da constante dielétrica do solvente na solubilidade do paracetamol. São Paulo, *Rev. Ciências Farm.* 11: 125-132, 1989.
6. DENOEL, A., JAMINET, F. *Pharmacie galénique*. Liège, Les Presses Universitaires, vol. III, 1971.
7. Giron, G. Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvents - *Thermochimica Acta*, 248: 1-56, 1995.
8. *HANDBOOK of pharmaceutical excipients*. Washington, American Pharmaceutical Association, 1986.
9. LACHMAN, L. et al. *The theory and practice of industrial pharmacy*. 3.ed. Philadelphia. Lea & Febiger, 1986.
10. Leandro, S. M., GREMIÃO, M. P. D. (dados não publicados)
11. LIEBERMAN, H.A., LACHMAN, L., SCHWARTZ, J.B. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 2.ed. New York, Marcel Dekker, 1990.
12. PRISTA, L.N., ALVES, C.A., MORGADO, R. *Técnica farmacêutica e farmácia galênica*. 3.ed. Lisboa, Fundação Calouste-Gulbenkian, vol. I, II e III, 1975.
13. *REMINGTON'S Pharmaceutical Sciences*. 18.ed. Easton, Mack Publishing, 1990.
- TURCO, S., KING, R.E. *Sterile dosage forms*. 3.ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1987.