



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102015019605-9 A2

(22) Data do Depósito: 14/08/2015

(43) Data da Publicação: 26/12/2017



(54) Título: APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DE COMPÓSITOS COMPOSTOS POR FILOSSILICATOS COMO EXCIPIENTES FUNCIONAIS

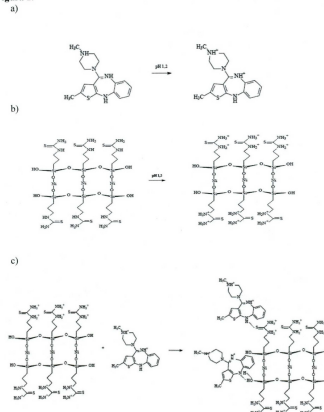
(51) Int. Cl.: A61K 47/02; A61K 47/50; A61K 31/551; A61P 25/18

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE, UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO, UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

(72) Inventor(es): JOSÉ LAMARTINE SOARES SOBRINHO; MARIA LUIZA CARNEIRO MOURA GONÇALVES; MAGALY ANDREZA MARQUES DE LYRA; LARISSA ARAÚJO ROLIM; FERNANDO JOSÉ VOLPI EUSÉBIO DE OLIVEIRA; LÍVIO CÉSAR CUNHA NUNES; EDSON CAVALCANTI DA SILVA FILHO; RIVELILSON MENDES DE FREITAS; MÔNICA FELTS DE LA ROCA SOARES

(57) Resumo: APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DE COMPÓSITOS COMPOSTOS POR FILOSSILICATOS COMO EXCIPIENTES FUNCIONAIS A presente patente de invenção tem por objetivo a aplicação farmacêutica de compósitos (materiais híbridos inorgânicos orgânicos a base de argila) compostos por filossilicatos e/ou derivados (naturais ou modificados) como excipientes funcionais para obtenção de sistemas fármacos-argilominerais acarretando no aperfeiçoamento da solubilidade, em relação ao fármaco sem a formação do sistema, tendo sua aplicação na formulação de medicamentos de liberação imediata e/ou prolongada. Tendo como estudo de caso a formação do sistema fármaco fitossilicato, no caso, o fármaco utilizado foi a Olanzapina. Neste estudo observou-se o aumento da velocidade de dissolução da Olanzapina por meio da formação do sistema em solução aquosa ácida proporção (w/w) de 1:1 que permite a obtenção de produtos farmacêuticos sólidos e/ou líquidos de administração oral, com solubilidade e/ou perfil de dissolução modificados em relação ao medicamento formulado a base do fármaco não complexado, conferindo ao medicamento maior eficácia terapêutica(...)

Figura 1:



“APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DE COMPÓSITOS COMPOSTOS POR FILOSSILICATOS COMO EXCIPIENTES FUNCIONAIS”

Campo da Invenção

001 A presente patente de invenção tem por objetivo a obtenção de materiais híbridos inorgânicos – orgânicos a base de argila, no caso filossilicato (Phy – NT, Phy – 2NT, Phy – 3NT) e/ou seus derivados destinado a seu uso como excipiente funcional de produtos farmacêuticos. Para demonstrar este fim, utilizou-se o fármaco Olanzapina (OLZ) como um estudo de caso, acarretando num aumento da velocidade de dissolução deste fármaco, em relação ao fármaco isolado. O uso do filossilicato destina-se a conferir incremento da solubilidade de fármacos por meio de suas interações e alterações morfológicas a fim de obter sistemas sólidos de administração oral, com solubilidade e/ou perfil de dissolução modificada em relação ao fármaco isolado, aumentar a estabilidade físico-química do fármaco, conferindo ao medicamento maior eficácia terapêutica e menor toxicidade, sendo para uso farmacêutico humano e veterinário.

Fundamentos da Invenção

002 A frase “Argilas Especiais” ficou conhecida através da revista inglesa “Industrial Minerals”, desde 1985, para indicar um grupo de argilas modificadas quimicamente e/ou encontradas na natureza, porém raras, por possuírem elevado valor agregado, sendo desenvolvidas para aplicações específicas. Esses desenvolvimentos foram baseados nas características especiais da composição química e da estrutura cristalina de alguns argilominerais (COELHO, SANTOS, 2007b).

003 As argilas são constituídas por um número grande de minerais denominados argilominerais, podendo ser compostos por um único argilomineral ou ainda por uma mistura, acompanhados por um grande número de impurezas, tais como matéria orgânica, sais solúveis, quartzo, pirita, caulinita, diversos minerais residuais da sua diagênese, minerais amorfos, entre outros (SANTOS, 1989).

004 De acordo com Bergaya et al. (2006), minerais de argila também podem ser considerados como sais (bidimensionais) policatiônicos rígidos com raio infinito e com cátions (troçáveis) compensadores de cargas. Podem ser também considerados polímeros inorgânicos, onde a folha contínua octaédrica se baseia em uma repetição de um monômero octaedro, e o outro monômero básico consiste no tetraedro de silício, que encontra-se ligado em um (ou ainda em ambos) lados da folha octaédrica.

005 Novos materiais baseados em argilas têm atraído grande atenção, pois são abundantes, de baixo custo, ambientalmente compatíveis e com potencial ilimitado (BANKOVIĆ, et al, 2012), reunindo importantes propriedades como: elevada área superficial e porosidade, sítios ativos e atraentes para o processo de adsorção (CAGLAR, 2012), excelente estabilidade térmica e estrutural (YANG, et al, 2012), capacidade de troca iônica e toxicidade baixa ou nula (CHOY, et al, 2007).

006 Segundo Bordes *et al.* (2009), as argilas mais utilizadas no campo dos nanocompósitos pertencem à família dos silicatos em camadas 2:1, também conhecidos como filossilicatos 2:1, como a montmorilonita (MMT) e a saponita. Sua estrutura consiste de camadas constituídas de dois átomos de silício tetraédricos que partilham um dos vértices com folhas octaédricas de hidróxido de alumínio ou de magnésio.

007 Os arranjos dos átomos nas folhas tetraédricas e octaédricas são tais que podem se ajustar entre si, formando camadas ou lamelas de espessura nanométrica e dar origem a uma série de aluminossilicatos, como descrito por Bragança (2008).

008 Cada camada das folhas tem aproximadamente 1 nm de espessura e seu comprimento varia de dezenas de nanômetros para mais de um micron. O empacotamento das camadas é resultado de forças de van der Waals, deixando entre as lamelas um espaço vazio chamado de galeria interlamelar. Devido à substituição isomórfica dos átomos de Si^{+4} nas posições tetraédricas por Al^{+3} e dos átomos de Al^{+3} nas posições octaédricas por Mg^{+2} ou Fe^{+2} e Mg^{+2} por Li^{+} há uma deficiência de carga na estrutura cristalina e este fica carregado negativamente, que é compensado por cátions alcalinos e alcalinos-terrosos (Na^{+} , Ca^{+2} , etc), situados nas galerias, o que aumenta o caráter hidrofílico da argila (BRAGANÇA, 2008).

009 Os silicatos apresentam uma estrutura extremamente estável, sendo uma classe de minerais composta por unidades tetraédricas representado por SiO_4 , aos quais se ligam o alumínio, o sódio, o potássio, o cálcio, o magnésio e o ferro, nas mais variadas proporções, resultando em camadas de estrutura de minerais relativamente semelhantes, mas com diferentes propriedades física e química, assim, conforme o arranjo, os silicatos podem ser agrupados em classes, dentre as várias classes dos silicatos, a dos filossilicatos é a que possui maior participação dentro da química de materiais. (PAIVA, 2008, NDLOVU, et. al., 2013; KURGANSKAYA, LUTTGE, 2013).

0010 Os filossilicatos têm sido amplamente estudados quanto as sistema de liberação de fármacos, devido sua elevada capacidade de adsorção, vários autores citam sua intercalação com quitosana, formando nanocompósitos apresentando assim inúmeras vantagens como aumento da biodisponibilidade dos fármacos no trato gastrointestinal, liberação direcionada a um alvo específico, entre outras (DEPAN, et. al., 2009; LIU, et. al., 2008; JOSHI, et. al., 2008; NANDA, SASMAL, NAYAK, 2011; LEE, CHEN, 2004; COJOCARIU, et. al. 2012; WANG, DU, LUO, 2008; SALCEDO, et. al., 2012; ZHUANG, et. al., 2007; PALUSZKIEWICZA, et. al., 2012).

0011 A bentonita, que é um filossilicato, é uma substância com propriedades que são requeridas para utilização como excipiente funcional em comprimidos, visto a sua capacidade de formar géis em concentrações baixas por intumescimento em água, sendo apropriado seu uso como agente ligante e desintegrante (DORNELAS, et. al., 2008). Seu uso também se inclui em bases como agentes molhantes (VISERAS, et. al, 2007).

0012 O talco e as micas também são da classe dos filossilicatos, sendo que o talco atua como agente emulsivo em preparações cosméticas, devido a sua elevada área superficial, tem capacidade de se localiza na interface dos dois líquidos (VISERAS, et. al, 2007). Já as micas são utilizadas em sombras para uso na pálpebra dos olhos, devido ao seu efeito luminoso na pele (CARRETERO, POZO, 2010).

0013 O processo de obtenção dos filossilicatos, dos sistemas Filossilicato – Fármaco e a posterior incorporação deste sistema em uma forma farmacêutica envolvem etapas, tais como, síntese pelo método sol-gel, incorporação do fármaco no filossilicato em

solução aquosa ácida, a caracterização deste sistema, e incorporação destes complexos a formulações farmacêuticas sólidas e/ou líquidas de uso oral.

Breve Descrição da Invenção

0014 Como forma de estudar e comprovar a adequada aplicação dos filossilicatos como excipientes funcionais, realizou-se um estudo de caso com o fármaco Olanzapina. Devido à baixa solubilidade em água, a Olanzapina (OLZ) possui entraves à terapêutica da esquizofrenia atual. O conhecimento aprofundado sobre o fármaco e técnicas capazes de melhorar a solubilidade aquosa deste, terão como consequência um aumento na biodisponibilidade oral e possível diminuição da toxicidade do fármaco, disponibilizando a população um medicamento mais seguro e eficaz no tratamento da doença. O uso de argilominerais (filossilicatos) para aumentar a velocidade de dissolução, para incremento de solubilidade, para vetorização de fármacos, e estudos de perfil de liberação tem sido uma tendência atual entre pesquisadores na área da tecnologia farmacêutica. A presente invenção possibilitou a formação de sistemas (Filossilicato - Fármaco), que foram posteriormente caracterizados através de técnicas analíticas como espectroscopia de Infra Vermelho (IV), difração de Raios-X (R-X) e análise térmica termogravimetria (TG); sendo sua performance analisado por meio de testes de dissolução *in vitro*. O incremento na taxa de dissolução do OLZ foi significativa nos sistemas sólidos obtidos, e as análises para caracterização (IV, R-X, TG) confirmaram a influência do filossilicato para o incremento de solubilidade da OLZ.

Descrição Detalhada da Invenção

0015 Nesta presente invenção foi utilizado para obtenção do filossilicato através do processo método de síntese Sol-gel (ALENCAR, et. al., 2014). Um novo agente silanizante foi obtido por reação de 3 – aminopropiltrietoxissilano com tioureia. O organossilano foi obtido a partir da adição de 10 mL de silano (42 mmol) e 1,63 g de tioureia (21 mmol) num balão com agitação magnética, na presença de 0,030 g de sulfato de amônio (NH₄)₂SO₄. O sistema foi mantido a 423 K por 15 h em um banho de areia e o sistema foi mantido sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi monitorada pela mudança de cor da sílica, de azul para preto, mantida no tubo de secagem, e o

produto obtido foi um líquido viscoso amarelo. O filossilicato de níquel foi preparado por dissolução de 8,2 g de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em 75 ml de etanol e misturado com uma solução de 10 ml do novo agente silanizante dissolvidos em 80 mL de etanol. As soluções foram colocadas em conjunto, sob agitação, foi adicionado 128 ml de uma solução de hidróxido de sódio a $0,50 \text{ mol L}^{-1}$. A suspensão foi mantida sob agitação a 323 K e toda a solução de base foi adicionada. Após a adição de hidróxido de sódio, a agitação foi interrompida e a solução foi deixada em repouso durante 48 h. Por fim, o produto final da síntese foi lavado com água deionizada, filtrada e seca ao ar ambiente durante 24 h e sob dessecador a vácuo durante 12 h. O filossilicato níquel contendo o silano modificado foi denominado Phy (Alencar, et. al., 2014). Foi utilizado para geração de diagramas de ionização da OLZ (pH x pKa) um software químico o Marvin® v 5.5.1 (ChemAxon Kft., Budapest, Hungria) (MONKS, et. al., 2012). Para obtenção do Sistema foi preparada uma solução de pH 1,2 com o ácido HCl, transferiu-se uma alíquota de 30 mL para um becker e adicionou-se 290mg de OLZ. Em seguida, inseriu-se em solução de OLZ, 250 mg de Phy e deixada a agitar à temperatura ambiente durante 24 horas. Após isso, a solução foi centrifugada removeu-se o sobrenadante e realizando a leitura no espectrofotômetro, e os sólidos foram deixados na estufa a 50°C durante 12 horas. As amostras (Phy: OLZ) foram determinadas em soluções de 5 mg mL^{-1} , Padrão de trabalho de droga, nos meio de solução pH 1,2 com o ácido HCl, usando determinação por espectrofotometria UV- VIS (RÊGO, MOURA, MOITA, 2010). As análises de difração de raios-X foram realizadas em um difratômetro Diffraktometer Shimadzu®, modelo XRD-700, utilizando radiação Cu ka ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). As amostras foram analisadas no intervalo de ângulo 2θ de 2-60 a uma velocidade de varredura de $0,02^\circ 2\theta/\text{s}$. As amostras foram preparadas em suportes de vidro com uma fina camada de material do pó sem solvente (SOARES-SOBRINHO et al., 2011a). O espectro de infravermelho foi obtido utilizando o equipamento PerkinElmer® (Spectrum 400) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de seleneto de zinco. As amostras a serem analisadas foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR, sendo o resultado obtido da média de 16 varreduras. Os espectros foram obtidos de $4000 \text{ a } 650 \text{ cm}^{-1}$ na resolução de 4 cm^{-1} . Para

a obtenção da varredura por espectrofotometria na região UV utilizou-se espectrofotômetro da marca SHIMADZU® UV-2401 PC equipado com detector ultravioleta e cubetas de quartzo de seção transversal de 1 cm² (SOARES-SOBRINHO et al., 2012; FREITAS et al., 2012). As curvas termogravimétricas (TG) das amostras foram obtidas por meio de termobalança, equipamento Shimadzu® modelo TGA 60, sob atmosfera de nitrogênio, em fluxo de 50 mL.min⁻¹, razão de aquecimento 10°C.min⁻¹ e intervalo de temperatura 30-900°C. As massas das amostras foram cerca de 5 mg, acondicionadas em porta amostra de alumina. Antes dos ensaios, o equipamento foi verificado com amostra padrão de oxalato de cálcio monoidratado para verificação das variações de temperatura e massa. Os dados da análise térmica foram analisados por meio do software TA- 60WS® (Therma Analysis) versão 2.20 da Shimadzu® (FREITAS, et al., 2012). Para o perfil de dissolução as condições utilizadas foram baseadas na monografia para comprimidos de OLZ da USP nº 35, as amostras analisadas (OLZ e Phy: OLZ) foram colocadas em cápsulas incolores com um peso equivalente a 5 mg de OLZ cada. Os testes de dissolução foram realizados a uma temperatura de 37 ° C (± 0,5°C), utilizando 900 ml de água destilada deionizada como meio de dissolução, aparato II (pá) e uma velocidade de agitação de 50 rpm no dissolutor Varian® 7010 VK. Os intervalos de tempo analisados foram de 5, 10, 15, 20, 30, 45 e 60 min, e alíquotas de 5,0 mL de volume foram coletadas e quantificadas, em comprimento de onda a 260 nm, por espectrofotometria (UV). Os produtos obtidos tanto o Phy quanto o sistema Phy: OLZ foram secos e tamizados montados em uma base com vibração magnética (Tamizador Bertel®), apresentaram-se como pó, inodoro e de coloração verde e amarelo respectivamente. Na figura 2 é mostra a curva de ionização do fármaco obtido pelo software Marvin ® v. 5.5.1, verificou-se que em pH 1,2 aproximadamente 98% da OLZ é protonada em dois nitrogênios, ficando com um grupo livre de NH e S, promovendo a interação com o filossilicato através de ligações de hidrogênio, como se mostra no esquema proposto na figura 1. A confirmação da estrutura do Phy foi obtida a partir da difractometria de raios - X do filossilicato, e com os planos basais refere-se à estrutura de talco, sendo possível confirmar a formação da estrutura cristalina semelhante à estrutura de talco natural como apresentado na figura

1b. Os planos referentes ao talco natural são exatamente as quatro reflexões observadas para o Phy obtido, sendo este muito maior devido à desordem interlamelar causada pela organofuncionalização da estrutura. A reflexão (020) em 2θ próxima a 20° confere características de um composto organomineral. Em face do valor do plano basal ângulo (d 001) a distância interlamelar foi calculada (d), cujo valor é 1193 pm. Quando comparado com a distância interlamelar do talco natural, este sendo 936 pm, é muito provável que o novo agente de sililação é encontrada no interior do espaço interlamelar (ALENCAR, et. al., 2014). O perfil difractométrico da OLZ revela a presença de 2 picos de maior intensidade entre $2\theta = 7,5$ a 10° e $17,5$ a 20° (Figura 3), além de diversos picos secundários, evidenciando o comportamento cristalino da OLZ (TIWARI, CHAWLA & BANSAL, 2007). Os dados de DRX de Phy, OLZ e do sistema Phy: OLZ são mostrados na Figura 1 difração de raios - X mostram em cada caso uma ampla reflexão interlamelar d001, indicando que as estruturas em camadas foram reagrupadas espontaneamente na presença das moléculas de OLZ. Analisando o espectro de infravermelho (Figura 4) de OLZ, Phy e o do Phy: OLZ, observa-se no espectro da OLZ uma banda correspondente ao grupo amina do anel que contem dois nitrogênios ($3100-3400\text{ cm}^{-1}$) (BARBOSA & SANSIVIERO, 2005). AYALA et al. (2006), ao realizar caracterização da OLZ no estado sólido, evidenciaram bandas características na faixa relatada neste trabalho ($3100-3400\text{ cm}^{-1}$). Evidencia-se também bandas características de C=C ($1450-1600\text{ cm}^{-1}$) (LOPES & FASCIO, 2004), e de ligação de hidrogênio entre o N-H do anel que contem dois nitrogênios. Há ainda bandas características de N=C ($570-705\text{ cm}^{-1}$) (HIRIYANNA et al., 2008) do anel que contem dois nitrogênios no infravermelho. No espectro da OLZ, em torno de 750 cm^{-1} , observa-se banda característica de C-H em compostos benzênicos 1,2 dissustituídos ($735-770\text{ cm}^{-1}$) (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007). A presença de bandas entre $2760-2820\text{ cm}^{-1}$ são características de N cíclico ligado a CH_3 do anel piperazina (RESHETOV et al., 1990). Já o espectro do Phy, observam-se, bandas na região de 3500 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações O-H presentes nos grupos orgânicos pendentos, provenientes das moléculas de etanolamina e dietanolamina, e também nas moléculas de água intercaladas entre as lamelas. Os filossilicatos possuem também

grupos O-H em suas redes inorgânicas nos vértices não compartilhados das unidades octaédricas. As bandas intensas observadas em 2935 e 2870 cm^{-1} são atribuídas aos estiramentos simétrico e assimétrico da ligação C-H, enquanto que uma pequena banda localizada na região de 1200 cm^{-1} é atribuída ao estiramento da ligação Si-C. A presença destas bandas confirma o efetivo ancoramento das cadeias orgânicas na estruturas inorgânicas. As bandas intensas observadas em 1035 e 1110 cm^{-1} estão relacionadas aos estiramentos das ligações silício – oxigênio - silício, formadoras do esqueleto inorgânico dos filossilicatos. As bandas na região de 1650 cm^{-1} são atribuídas à vibração angular das moléculas de água ligadas à rede inorgânica. Para estes híbridos, a presença de oxigênio ligado aos átomos metálicos da estrutura inorgânica provoca a aparição de bandas de absorção em 670 cm^{-1} e 630 cm^{-1} devido às presenças das ligações Ni-O e Co-O, respectivamente. Os espectros ainda mostram algumas outras bandas características destes tipos de materiais, como as bandas que se encontram em 916 e 780 cm^{-1} e são atribuídas às deformações das ligações Si-O e Si-C, respectivamente. A banda intensa e estreita mostrada na região de 1384 cm^{-1} do espectro é atribuída à presença de grupos nitrato, provenientes dos sais utilizados para as sínteses dos materiais, que encontram-se intercalados entre as camadas das estruturas. Pode-se observar na Figura 4 que para o Phy: OLZ há uma sobreposição da banda que corresponde ao grupo amina do anel que contém dois átomos de nitrogênios (3100 – 3400 cm^{-1}) e bandas entre 2760-2820 cm^{-1} são características de N cíclico ligado a CH_3 do anel piperazina pela banda atribuída ao grupo hidroxila silanol (OH), com uma intensa banda na região de 3400 cm^{-1} e bandas relacionadas a grupos amina (NH) pode ser observada na região de 3100 cm^{-1} e deformação (NH) que aparece a 1645 cm^{-1} . A banda na região de 2095 cm^{-1} refere-se a C=N que se estende ao grupo SCN, sugerindo a interação da olanzapina com o filossilicato através da ligação de hidrogênio com o grupo amina do anel que contém dois nitrogênios. O Sistema Phy: OLZ foi caracterizado por comparação com amostras OLZ e Phy isolado para verificar a interação. Como pode ser observado na Figura 5 a análise da curva DTA verificou a ausência do ponto de fusão da OLZ (195 °C), o que sugere uma eficiência na desestruturação da rede cristalina da OLZ ao ser incorporada ao Phy, corroborando com

os resultados observados no DRX, com a diminuição da cristalinidade do fármaco ao interagir com o Phy. Esta interação sugere uma interação entre a OLZ e o Phy, já que após a secagem do solvente do sistema a rede cristalina da OLZ não foi reestruturada completamente. Para os resultados das curvas TG (Figura 5) pode-se observar que na temperatura correspondente à fusão da OLZ (195°C) não há variação de massa na amostra, confirmando, portanto, que tal pico refere-se a um processo físico. Na curva de TG referente a OLZ foi verificada duas etapas de perda de massa, uma inicial até aproximadamente 120° característico de perda de moléculas de água, depois a segunda etapa correspondente a processo de degradação. A temperatura inicial de degradação foi de 216°C e a temperatura final de 359°C. Para o Phy foi possível observar perdas de massa em três regiões típicas para esses materiais. A primeira perda ocorre do início até aproximadamente 100°C, esse intervalo é característico da saída de moléculas de água fisiossorvidas na superfície através de ligações de hidrogênio. A segunda perda de matéria, ocorrida entre o primeiro intervalo até cerca de 400°C, está associada à decomposição da cadeia. Finalmente, a última perda em torno de 600°C até o término do aquecimento pode ser atribuída aos grupos silanóis livres sendo condensados, e assim convertidos a grupos siloxano (Si-O-Si). A presença de água fisiossorvida Phy e no Phy: OLZ através de uma pequena perda de massa abaixo de 100°. O sistema Phy: OLZ que contém a proporção de 1:3 de (OLZ – Phy), apresentou comportamento muito parecido com o do Phy isolado, com as mesmas temperaturas de perda de massa (216° - 359°C), diferenciando apenas com o percentual de perda de massa devido a quantidade de OLZ no sistema Phy: OLZ. Phy e o sistema Phy: OLZ mostrou ser termicamente estáveis em relação a perda de massa característica a etapa de degradação da OLZ porque inicia sua degradação a 259 ° C e 247 ° C, respectivamente. O teor de sorção de OLZ em Phy foi de 27 % da massa total do sistema. Na figura 6 foi que na dissolução do sistema houve uma liberação da droga mais rápida do que com droga pura, podendo ser explicada da seguinte forma, durante a formação do sistema Phy: OLZ parte da OLZ pode ter sido sorvida na superfície do argilomineral, enquanto que outra parte da OLZ estava associada nas camadas do filossilicato por ligações de hidrogênio. Portanto, nos meios aquosos, a droga sorvida na superfície do filossilicato foi liberada rapidamente

numa fase precoce (isto é, em pontos de tempo iniciais), cerca de 80% do fármaco foi liberado nos primeiros vinte minutos. Outro aspecto que também favorece o aumento da taxa de velocidade de dissolução pode ser atribuído à desordem do perfil cristalino da droga OLZ, causada pelas interações entre a OLZ e o Phy, bem como pela ausência do pico de fusão de OLZ demonstrado na Figura 5.

Referências Bibliográficas

- 0016 A. A. Tireli, F. C. F. Marcos, L. F. Oliveira, I. R. Guimarães, M. C. Guerreiro, J. P. Silva: Influence of magnetic field on the adsorption of organic compound by clays modified with iron, *Applied Clay Science*, 97–98, 2014, 1–7.
- 0017 C. V. Coelho, P. S. Santos, H. S. Santos: ‘Argilas Especiais: Argilas quimicamente modificadas – uma revisão’. *Quím Nova*, 2007, 30, 1282-1294.
- 0018 H. Kibbe: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2000, 3rd Ed. Washington DC, American Pharmaceutical Association, 665.
- 0019 AYALA, A.P.; SIESLER, H.W.; BOESE, R.; HOFMANN G.G., POLLA, G.I., VEGA, D.R. Solid state characterization of olanzapina polymorphs using vibrational spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, v.326, p.69-79, 2006.
- 0020 BARBOSA, C.M.L.; SANSIVIERO, M.T.C. Decomposição térmica de complexos de Zn e Cd com isomaleonitriladitiolato (imnt). *Quím. Nova*, v.28, n.5, p. 761-765, 2005.
- 0021 *Bras. Psiquiatr.*, v.25, n.3, p. 177-83, 2003.
- 0022 BRESSANA, R.A.; PILOWSKY L.S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v.25, n.3, p. 177-83, 2003.
- 0023 D. C. Hoyo: Layered double hydroxides and human health: An overview. *Appl. Clay Sci.*, 2007, 36, 103-121.
- 0024 DRESSMAN, J.B.; AMIDON, G.L.; 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.11-22, 1998.

0025 FREITAS, M.R.; ROLIM, L.A.; SOARES, M.F.R.; ROLIM NETO, P.J.; ALBUQUERQUE, M.M.; SOARES SOBRINHO, J.L. Inclusion complex of methylbeta- cyclodextrin and olanzapine as potential drug delivery system for schizophrenia. *Carbohydrate Polymers*, v.89, p.1095-1100, 2012.

0026 GUEDES, F.L. Obtenção dos Sistemas de Dispersão Sólida e Complexos de Inclusão para Solubilização de Benzilideno-Imidazolina-2,4-Diona e Benzilideno-Tiazolidina-2,4-Diona. Recife, 2008. 115p. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Pernambuco.

0027 HIRIYANNA, S.G.; BASAVAIHAH, K.; GOUD, P.S.K.; DHAYANITHI, V.; RAJU, K.; PATI, H.N. Identification and Characterization of Olanzapine Degradation Products under Oxidatives Stress Conditions. *Acta Chromat.*, v. 20, n.1, p. 81-93, 2008.

0028 Wawezycka-Gorczyca, P. Borowski, J. Osypiuk-Tomasik, L. Mazue, A. E. Koziol: Crystal structure of olanzapine and its solvates. Part 3. Two and threecomponent solvates with water, ethanol, butan-2-ol and dichloromethane. *J. Mol. Struct.*, 2007, 830, 188–197.

0029 F. Rêgo, J. I. Moura, G. C. Moita: Determinação de olanzapina em formulações farmacêuticas por espectrofotometria: desenvolvimento e validação. *Quim. Nova*, 2010, 33, 471-477.

0030 L. Soares-Sobrinho, F. L. A. Santos, M. A .M. Lyra, L. D. S. Alves, L. A. Rolim, A. A. N. Lima, L. C. C. Nunes, M. F. R. Soares, P. J. Rolim-Neto, J. J. Torres-Labandeira: Benznidazole drug delivery by binary and multicomponent inclusion complexes using cyclodextrins and polymers. *Carbohydr. Polym.*, 2012, 89, 323-330.

0031 J. L. Soares-Sobrinho, M. F. R. Soares, J. J. T. Labandeira, L. D. S. Alaves, P. J. Rolim-Neto: Improving the solubility of the antichagasic drug benznidazole through

formation of inclusion complexes with cyclodextrins. *Quim. Nova*, 2011, 34, 1534–1538.

0032 J. L. Soares-Sobrinho, M. F. R. Soares, P. J. Rolim-Neto, J. J. Torres-Labandeira: Physicochemical study of solid-state benznidazole–cyclodextrin complexes *J. Therm. Anal. Calorim*, 2011, 106, 319-325.

0033 J. M. Alencar, F. J. E. Oliveira, C. Airoidi, E. C. Silva Filho: Organophilic nickel phyllosilicate for reactive blue dye removal. *Chem. Eng. J.* 2014, 236, 332–340.

0034 MONKS, I. MOLNÁR, 24. H.-J. RIEGER, B. BOGÁTI, E. SZABÓ. Quality by Design: Multidimensional exploration of the design space in high performance liquid chromatography method development for better robustness before validation. *Journal of Chromatography A*, 1232 (2012) 218– 230.

0035 K. Monksa, I. Molnára, H.-J. Riegera, B. Bogátib, E. Szabób, Quality by Design: Multidimensional exploration of the design space in high performance liquid chromatography method development for better robustness before validation. *Journal of Chromatography A*, 1232 (2012) 218– 230.

0036 B. de Paiva, A. R. Morales, F. R. V. Diaz: Argilas organofílicas: características, metodologias de preparação, compostos de intercalação e técnicas de caracterização. *Cerâmica*, 2008, 54, 213-226.

0037 L. L. Chaves, L. A. Rolim, M. L. C. M. Gonçalves, A. C. C. Vieira, L. D. S. Alves, M. F. R. Soares, J. L. Soares-Sobrinho, M. C. A. Lima, P. J. Rolim-Neto: Study of stability and drug-excipient compatibility of diethylcarbamazine citrate., *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2013, 111, 2179-2186.

0038 L. Yang, S.-K. Choi, H.-J. Shin, H.-K. Han: 3-aminopropyl functionalized magnesium phyllosilicate as an organoclay based drug carrier for improving the bioavailability of flurbiprofen, *International Journal of Nanomedicine*, 2013,8, 4147–4155.

0039 LIMA, A.A.; SOARES SOBRINHO, J.L.; SILVA, J.L.; CORRÊA JR, R.A.; LYRA, M.A., SANTOS, F.L.; OLIVEIRA, B.G.; HERNANDES, M.Z.; ROLIM, L.A.; ROLIM NETO, P.J. The use of solid dispersion systems in hydrophilic carriers to increase benzimidazole solubility. *J. Pharm. Sci.*, v.100, n.6, p.2443-2451, 2011.

0040 LOPES, W.A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. *Quím. Nova*, v.27, n.4, p. 670-673, 2004.

0041 A. M. Lyra, J. L. Soares-Sobrinho, R. C. B. Figueiredo, J. M. Sandes, A. A. N. Lima, R. P. Tenório, D. A. F. Fontes, F. L. A. Santos, L. A. Rolim, P. J. Rolim-Neto: Study of benzimidazole-cyclodextrin inclusion complexes, cytotoxicity and trypanocidal activity. *J. Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2012, 73, 397-404.

0042 M. A. Tantawy, N. Y. Hassan, N. A. Elaragehy, M. Abdelkawy: Simultaneous determination of olanzapine and fluoxetine hydrochloride in capsules by spectrophotometry, TLC-spectrodensitometry and HPLC. *J. Advan. Res.*, 2013, 4, 173–180.

0043 M. F. R. Soares, J. L. Soares-Sobrinho, K. E. R. Silva, L. D. S. Alves, P. Q. Lopes, L. P. Correia, F. S. Souza, R. O. Macêdo, P. J. Rolim-Neto: Thermal characterization of antimicrobial drug ornidazole and its compatibility in a solid pharmaceutical product. *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2011, 104, 307-313.

- 0044 M. I. Carretero: Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review. *Appl. Clay Sci.*, 2002, 21, 155-163.
- 0045 M. R. de Freitas, L. A. Rolim, M. F. R. Soares, P. J. Rolim-Neto, M. M. Albuquerque, J. L. Soares-Sobrinho: Inclusion complex of methyl- β - cyclodextrin and olanzapine as potential drug delivery system for schizophrenia. *Carbohydr. Polym.*, 2012, 89, 1095– 1100.
- 0046 Rajendraprasad, K. Basavaiah: Determination of olanzapine by spectrophotometry using permanganate. *Braz. J. Pharm. Sci.*, 2009, 45, 539– 550.
- 0047 PALUSZKIEWICZA, C.; WESELUCHA-BIRCZYNSKA, A.; STODOLAK-ZYCH, E.; HASIK, M. 2D IR correlation analysis of chitosan-MMT nanocomposite system. *Vibrational Spectroscopy*, v. 60, p. 185-188, 2012.
- 0048 RAJENDRAPRASAD, N.; BASAVAIAH, K. Determination of olanzapine by spectrophotometry using permanganate. *Braz. J. of Pharmac. Scien.*, v.45, n.3, jul./set. 2009.
- 0049 RÊGO, J.F., MOURA, J.I.M., MOITA, G.C. Determinação de olanzapina em formulações farmacêuticas por espectrofotometria: desenvolvimento e validação. *Quím. Nova*, v. 33, n.00, p. 1-7, 2010.
- 0050 REGULSKA, E.; KARPINSKA, J. Photocatalytic degradation of olanzapine in aqueous and river waters suspension of titanium dioxide. *Applied Catalysis B: Environmental*, v. 117– 118, p.96– 104, 2012.
- 0051 RESHETOV, P.V; FEDOTOVA, O.V.; KRIVEN'KO A.P.; KHARCHENKO, V.G. Hydroamination of pyrylium salts. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. v.26, n.5, p. 513-516, 1990.

0052 SALCEDO, I.; AGUZZI, C.; SANDRI, G.; BONFERONI, M. C.; MORI, M.; CERESO, P. In vitro biocompatibility and mucoadhesion of montmorillonite chitosan nanocomposite: A new drug delivery. *Applied Clay Science*, v. 55, p. 131-137, 2012.

0053 SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X., KIEMLE, D.J. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. Tradução de Ricardo Bicca de Alencastro. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007. Título original: Spectrometric identification of organic compounds.

0054 The United States Pharmacopeia 34 ed.

0055 TIWARI, M.; CHAWLA, G.; BANSAL, A.K. Quantification of olanzapine polymorphs

0056 using powder X-ray diffraction technique. *Journal Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 43, p. 865-872, 2007.

0057 V. R. R. Cunha, A. M. C. Ferreira, V. R. L. Constantino, J. Tronto, J. B. Valim: Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. *Quím. Nova*, 2010, 33, 159-171.

0058 ZHUANG, H.; ZHENG, J. P.; GAO, H.; YAO, K. D. In vitro biodegradation and biocompatibility of gelatin/montmorillonite-chitosan intercalated nanocomposite. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, v. 18, p. 951-957, 2007.

REIVINDICAÇÕES

“APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DE COMPÓSITOS COMPOSTOS POR FILOSSILICATOS COMO EXCIPIENTES FUNCIONAIS”

1. Aplicação farmacêutica de compósitos compostos por filossilicatos como excipientes funcionais, que são materiais híbridos inorgânicos – orgânicos a base de argila compostos por filossilicatos e/ou derivados (naturais ou modificados) caracterizados por ser utilizados na presente invenção como excipientes funcionais, ou seja, podem ser utilizados com função de incremento de solubilidade, da biodisponibilidade e estabilidade de medicamentos e na redução de seus efeitos colaterais.
2. Aplicação farmacêutica de compósitos compostos por filossilicatos como excipientes funcionais caracterizado pelo processo de formulação do sistema, de acordo com a reivindicação 1, sendo adicionada a qualquer excipiente, veículo, diluente e/ou solvente farmaceuticamente aceitáveis para obtenção de um produto farmacêutico de uso oral, injetável, transdêmico, entre outros, sendo a forma farmacêutica final sólida e/ou líquida.
3. Aplicação farmacêutica de compósitos compostos por filossilicatos como excipientes funcionais, caracterizado pelo processo de formulação do sistema, de acordo com a reivindicação 1, sendo um produto farmacêutico para uso humano e/ou veterinário.
4. Aplicação farmacêutica de compósitos compostos por filossilicatos como excipientes funcionais caracterizado pelo processo de formulação do sistema, de acordo com a reivindicação 1, sendo um produto para farmacêutico de uso industrial, hospitalar e manipulação.
5. Aplicação farmacêutica de compósitos compostos por filossilicatos como excipientes funcionais caracterizado pelo processo de formulação do sistema, de

acordo com a reivindicação 1 e 2, sendo um produto farmacêutico ligado a qualquer fármaco.

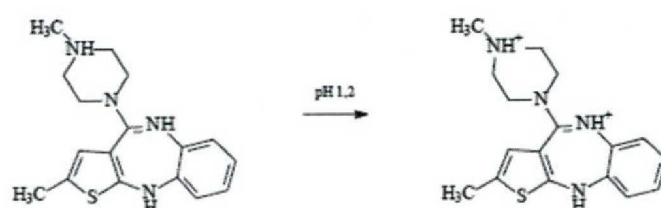
6. Aplicação farmacêutica de compósitos compostos por filossilicatos como excipientes funcionais caracterizado pelo processo de formulação do sistema, de acordo com a reivindicação 1, sendo uma composição da formulação usada em quaisquer proporções fármaco – filossilicato.
7. Aplicação farmacêutica de compósitos compostos por filossilicatos como excipientes funcionais caracterizado pelo processo de formulação do sistema, de acordo com a reivindicação 1, sendo obtida com qualquer grau de pureza e com qualquer grau de substituição.
8. Aplicação farmacêutica de compósitos compostos por filossilicatos como excipientes funcionais caracterizado pelo processo de formulação do sistema, de acordo com a reivindicação 1, sendo um produto farmacêutico caracterizado por ser formulada com o sistema fármaco - argilomineral de liberação imediata, modificada e/ou prolongada, formada com qualquer fármaco.

FIGURAS

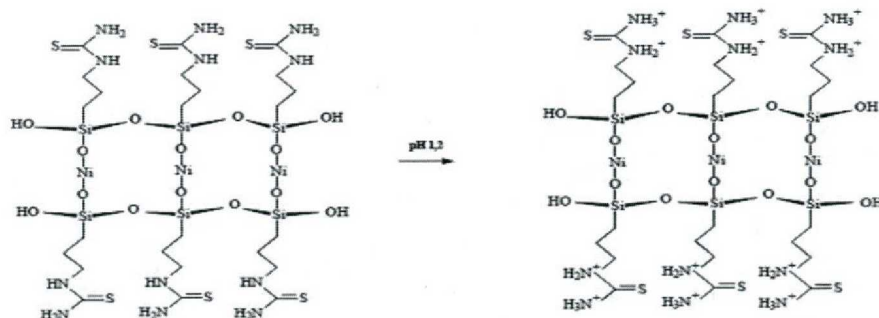
“APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DE COMPÓSITOS COMPOSTOS POR FILOSSILICATOS COMO EXCIPIENTES FUNCIONAIS”

Figura 1:

a)



b)



c)

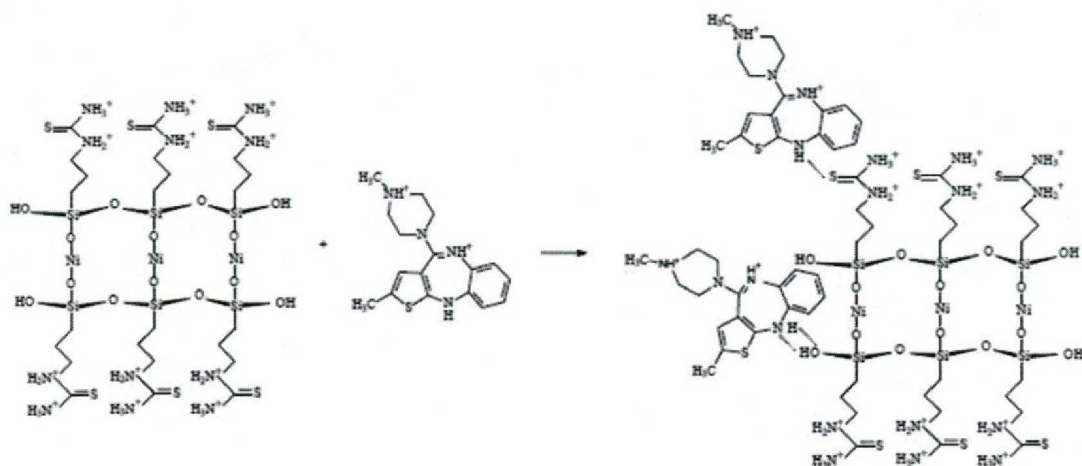


Figura 2:

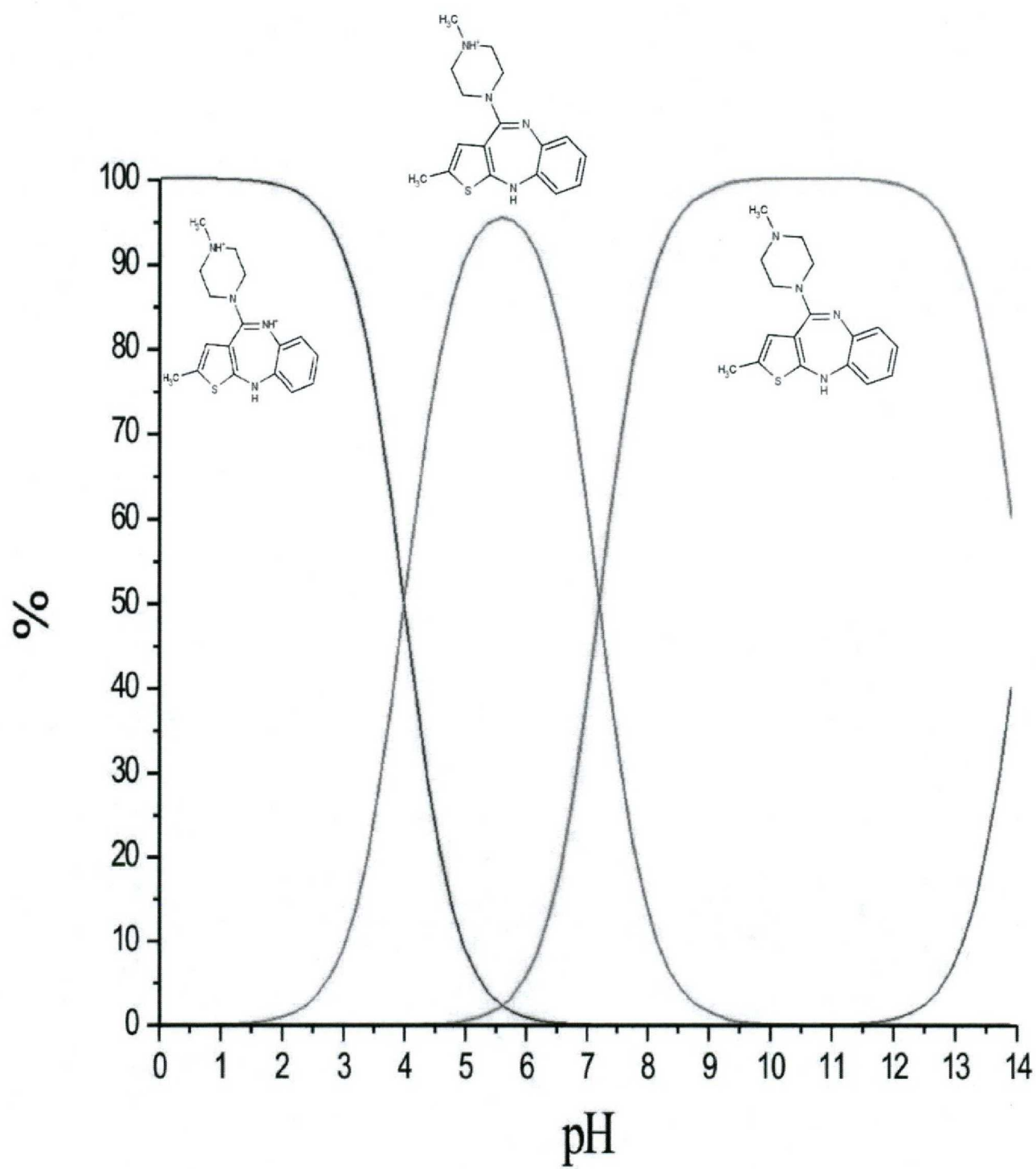


Figura 3:

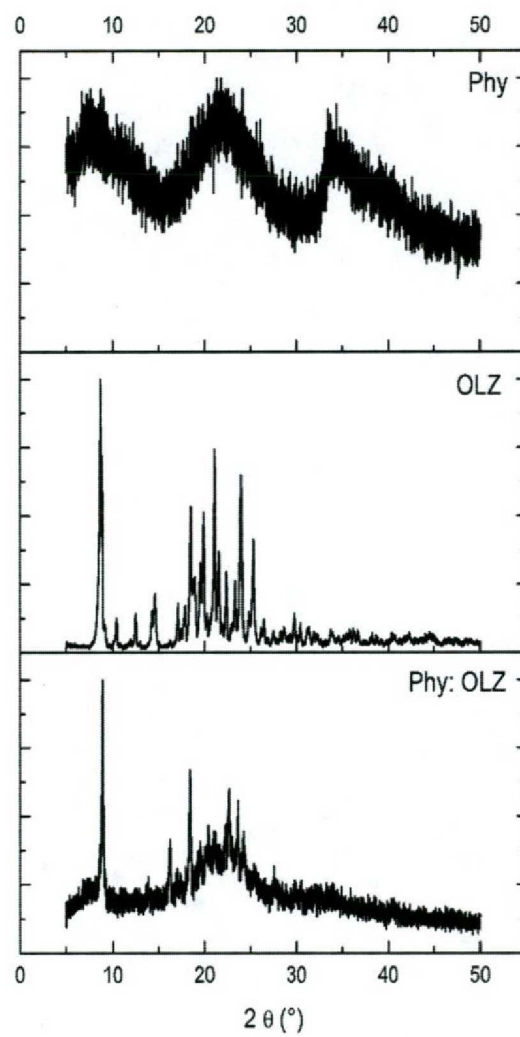


Figura 4:

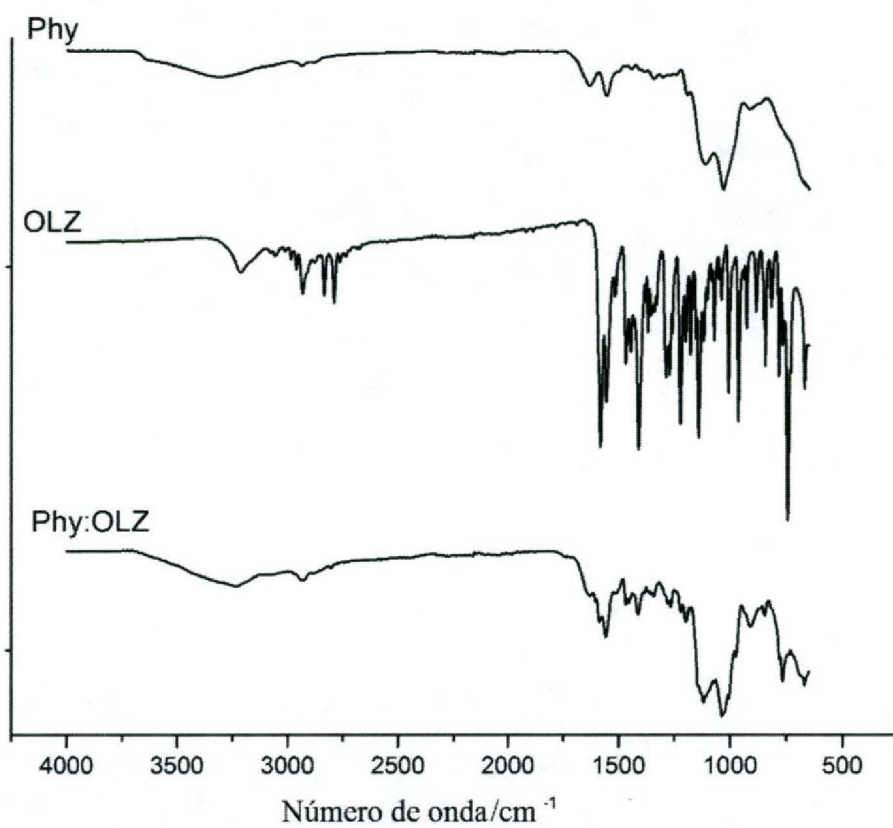


Figura 5:

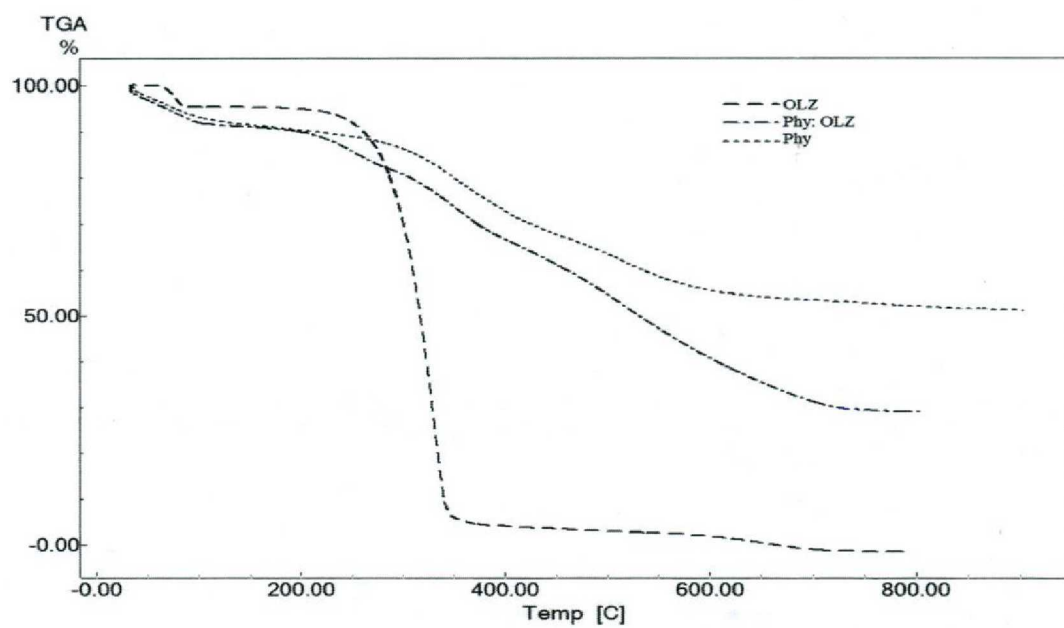
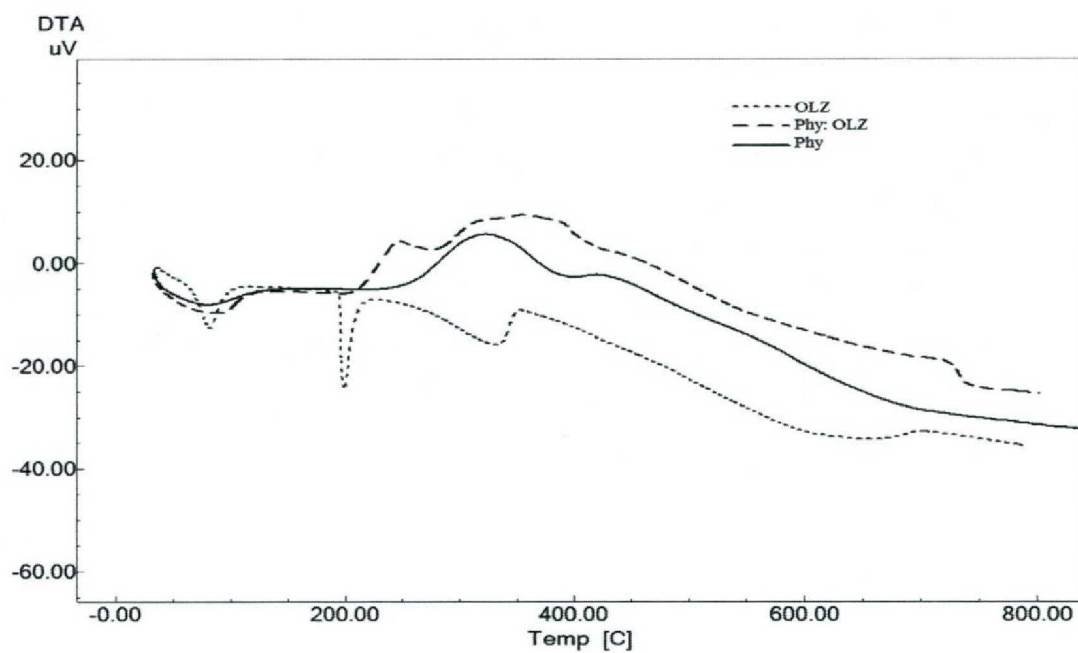
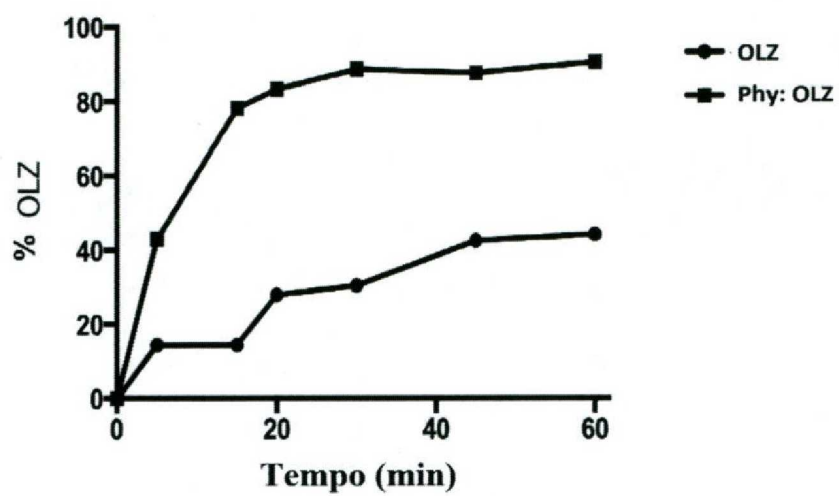


Figura 6:



RESUMO

“APLICAÇÃO FARMACÊUTICA DE COMPÓSITOS COMPOSTOS POR FILOSSILICATOS COMO EXCIPIENTES FUNCIONAIS”

A presente patente de invenção tem por objetivo a aplicação farmacêutica de compósitos (materiais híbridos inorgânicos – orgânicos a base de argila) compostos por filossilicatos e/ou derivados (naturais ou modificados) como excipientes funcionais para obtenção de sistemas fármacos-argilominerais acarretando no aperfeiçoamento da solubilidade, em relação ao fármaco sem a formação do sistema, tendo sua aplicação na formulação de medicamentos de liberação imediata e/ou prolongada. Tendo como estudo de caso a formação do sistema fármaco – filossilicato, no caso, o fármaco utilizado foi a Olanzapina. Neste estudo observou-se o aumento da velocidade de dissolução da Olanzapina por meio da formação do sistema em solução aquosa ácida proporção (w/w) de 1:1 que permite a obtenção de produtos farmacêuticos sólidos e/ou líquidos de administração oral, com solubilidade e/ou perfil de dissolução modificados em relação ao medicamento formulado a base do fármaco não complexado, conferindo ao medicamento maior eficácia terapêutica e menor toxicidade.