

## SUMÁRIO

NOTA DA TRADUÇÃO .....	15
PREFÁCIO À TERCEIRA EDIÇÃO .....	17
PREFÁCIO À SEGUNDA EDIÇÃO .....	19
PREFÁCIO À PRIMEIRA EDIÇÃO .....	21
INTRODUÇÃO .....	23
1 PROPRIEDADES DO ESTADO SÓLIDO .....	29
1.1 Estrutura cristalina .....	29
1.2 Forma cristalina .....	33
1.2.1 Cristalização e fatores que afetam a forma cristalina .....	35
1.3 Polimorfismo .....	37
1.3.1 Implicações farmacêuticas do polimorfismo .....	42
1.4 Hidratos cristalinos .....	45
1.4.1 Conseqüências farmacêuticas da formação de solvatos .....	46
1.5 Dissolução de drogas sólidas .....	49
1.6 Importância biofarmacêutica do tamanho de partículas .....	51
1.7 Molhamento de pós .....	56
1.7.1 Ângulo de contato e molhabilidade de superfícies sólidas .....	57
1.7.2 Molhabilidade de pós .....	58
1.8 Dispersões sólidas .....	60
1.8.1 Eutético e identificação de drogas .....	63
Resumo .....	64
Referências Bibliográficas .....	65

2	GASES E AGENTES VOLÁTEIS	67
2.1	Unidades de pressão	67
2.2	Gases ideais e não-ideais	67
2.3	Pressão de vapor	70
2.3.1	Pressão de vapor e composição de soluções – Lei de Raoult	70
2.3.2	Variação da pressão de vapor com a temperatura – Equação de Clausius-Clapeyron	74
2.3.3	Abaixamento da pressão de vapor	77
2.4	Solubilidade de gases em líquidos	80
2.4.1	Efeito da temperatura na solubilidade	81
2.4.2	Efeito da pressão na solubilidade	81
2.4.3	Solubilidade de anestésicos voláteis em óleo	83
2.5	Solubilidade de gases no sangue e nos tecidos	84
2.5.1	Solubilidade do oxigênio no sangue	85
2.5.2	Solubilidade de gases anestésicos no sangue e nos tecidos	86
	Resumo	90
	Referências Bibliográficas	91
3	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE DROGAS EM SOLUÇÃO	93
3.1	Unidades de concentração	93
3.1.1	Concentração em peso	94
3.1.2	Molaridade e molalidade	94
3.1.3	Miliequivalentes	94
3.1.4	Fração molar	95
3.2	Termodinâmica: uma breve introdução	96
3.2.1	Energia	96
3.2.2	Entalpia	97
3.2.3	Entropia	98
3.2.4	Energia livre	100
3.3	Atividade e potencial químico	103
3.3.1	Atividade e estados-padrão	103
3.3.2	Atividade de drogas ionizadas	104
3.3.3	Atividades de solventes	108
3.3.4	Potencial químico	110
3.4	Propriedades osmóticas de drogas em solução	115
3.4.1	Pressão osmótica	115
3.4.2	Osmolalidade e osmolaridade	116
3.4.3	Relevância clínica de efeitos osmóticos	118
3.4.4	Preparação de soluções isotônicas	124
3.5	Ionização de drogas em solução	125
3.5.1	Dissociação de drogas fracamente ácidas ou básicas, e seus sais	127
3.5.2	Efeito do pH na ionização de drogas fracamente ácidas e básicas e seus sais	128
3.5.3	Ionização de eletrólitos anfotéricos	137

3.5.4 Ionização de drogas polipróticas e constantes de microdissociação .....	138
3.5.5 Valores de pKa em proteínas .....	140
3.5.6 Cálculo do pH de soluções de drogas .....	140
3.5.7 Preparação de soluções tampão .....	144
3.6 Difusão de drogas em solução .....	149
Resumo .....	153
Referências Bibliográficas .....	154
4 ESTABILIDADE DE DROGAS .....	155
4.1 A decomposição química de drogas .....	156
4.1.1 Hidrólise .....	156
4.1.2 Oxidação .....	158
4.1.3 Isomerização .....	161
4.1.4 Decomposição fotoquímica .....	163
4.1.5 Polimerização .....	165
4.2 Cinética da decomposição química em solução .....	166
4.2.1 Ordem de reação .....	166
4.2.2 Reações de ordem zero .....	167
4.2.3 Reações de primeira ordem .....	168
4.2.4 Reações de segunda ordem .....	171
4.2.5 Reações de terceira ordem .....	172
4.2.6 Determinação da ordem de reação .....	173
4.2.7 Reações complexas .....	175
4.3 Cinética da decomposição química em formulações sólidas .....	179
4.4 Fatores que influenciam a estabilidade de drogas .....	183
4.4.1 Formulações líquidas .....	184
4.4.2 Formulações semi-sólidas .....	197
4.4.3 Formulações sólidas .....	198
4.5 Teste de estabilidade de drogas e previsão de tempo de estocagem .....	203
4.5.1 Efeito da temperatura sobre a estabilidade .....	203
4.5.2 Outros fatores ambientais que afetam a estabilidade .....	213
4.5.3 Protocolo para testar a estabilidade .....	214
Resumo .....	216
Referências Bibliográficas .....	218
5 A SOLUBILIDADE DAS DROGAS .....	219
5.1 Definições .....	220
5.1.1 Expressões de solubilidade .....	221
5.2 Fatores que influenciam a solubilidade .....	221
5.2.1 Características estruturais de moléculas e solubilidade em água .....	223
5.2.2 Hidratação e solvatação .....	228
5.2.3 Efeitos de aditivos simples na solubilidade .....	231
5.2.4 Efeitos do pH e da ionização na solubilidade de drogas ionizáveis .....	233

5.3	Medida da solubilidade	243
5.4	Parâmetro de solubilidade	246
5.4.1	Parâmetros de solubilidade e processos biológicos	247
5.5	Solubilidade em mistura de solventes	248
5.6	Ciclodextrinas como agentes de solubilização	249
5.7	Problemas de solubilidade em formulações	252
5.7.1	Misturas de compostos ácidos e básicos	252
5.7.2	Escolha do sal de drogas para otimizar a solubilização	254
5.7.3	Solubilidade de drogas e atividades biológicas	257
5.8	Partição	259
5.8.1	Suporte teórico	260
5.8.2	Energia livre de transferência	263
5.8.3	Octanol como uma fase não-aquosa	264
5.9	Atividade biológica e o coeficiente de partição: atividade termodinâmica e o princípio de Ferguson	264
5.10	O uso do log P	266
5.10.1	A relação entre lipofilicidade e comportamento das tetraciclina	267
5.10.2	Sorção	273
5.10.3	Um modelo cromatográfico para a biofase	274
5.10.4	Cálculo de log P a partir de estruturas moleculares	275
5.10.5	Distribuição de drogas em leite humano	275
	Resumo	277
	Referências Bibliográficas	278
6	TENSOATIVOS	279
6.1	Substâncias anfipáticas	280
6.2	Propriedades de superfície e interfaciais dos tensoativos	281
6.2.1	Efeitos das anfífilas na tensão interfacial e superficial	281
6.2.2	Equação de adsorção de Gibbs	283
6.2.3	Aplicação da equação de Gibbs para soluções de tensoativos	286
6.2.4	Atividade de superfície de drogas	289
6.2.5	Monocamadas insolúveis	291
6.2.6	Estudos sobre aplicações farmacêuticas dos filmes superficiais	297
6.2.7	Adsorção na interface sólido-líquido	301
6.3	Micelização	311
6.3.1	Estrutura da água e ligações hidrofóbicas	312
6.3.2	Teorias da formação de micelas	316
6.3.3	Estrutura micelar	317
6.3.4	Fatores que afetam a concentração micelar crítica e o tamanho micelar	319
6.4	Cristais líquidos e vesículas de tensoativos	323
6.4.1	Lipossomas, niossomas e vesículas de tensoativos	327
6.5	Propriedades de alguns tensoativos de uso comum	329
6.5.1	Tensoativos aniônicos	329
6.5.2	Tensoativos catiônicos	329

6.5.3	Tensoativos não-iônicos	330
6.6	Solubilização	333
6.6.1	Determinação da concentração máxima de aditivos	333
6.6.2	Localização do solubilizado	333
6.6.3	Fatores que afetam a solubilização	336
6.6.4	Aplicações farmacêuticas da solubilização	339
	Resumo	342
	Referências Bibliográficas	343
7	EMULSÕES, SUSPENSÕES E OUTRAS DISPERSÕES	345
7.1	Classificação dos sistemas coloidais	348
7.2	Estabilidade dos colóides	349
7.2.1	Forças de interação entre partículas coloidais	349
7.2.2	Repulsão entre superfícies hidratadas	356
7.3	Emulsões	360
7.3.1	Estabilidade de emulsões o/a e a/o	360
7.3.2	Sistema EHL	362
7.3.3	Emulsões múltiplas	367
7.3.4	Microemulsões	369
7.3.5	Emulsões encorpadas (semi-sólidas)	374
7.3.6	Aspectos biofarmacêuticos das emulsões	376
7.3.7	Disponibilidade do conservante em sistemas emulsificados	376
7.3.8	Transporte de massa em emulsões óleo em água	379
7.3.9	Emulsões lipídicas intravenosas	380
7.3.10	A reologia das emulsões	382
7.4	Suspensões	385
7.4.1	Estabilidade das suspensões	386
7.4.2	Aspectos da estabilidade das suspensões	386
7.4.3	Suspensões extemporâneas	394
7.4.4	Reologia de suspensões	395
7.4.5	Suspensões não-aquosas	396
7.4.6	Adesão de partículas suspensas aos recipientes	397
7.5	Aplicação da teoria da estabilidade dos colóides a outros sistemas	400
7.5.1	Interações célula-célula	401
7.5.2	Adsorção das células microbianas em superfícies	402
7.5.3	Sangue como sistema coloidal	405
7.6	Espumas	407
7.6.1	Considerações clínicas	408
	Resumo	410
	Referências Bibliográficas	411
8	POLÍMEROS E MACROMOLÉCULAS	413
8.1	Polímeros farmacêuticos	414
8.1.1	Definições	414

8.1.2	Polidispersão	420
8.1.3	Solubilidade	421
8.2	Polímeros solúveis em água	423
8.3	Propriedades gerais das soluções de polímeros	424
8.3.1	Viscosidade de soluções de polímeros	424
8.3.2	Geleificação de polímeros solúveis em água	427
8.3.3	Sinérese	430
8.3.4	Complexos de polímeros	432
8.3.5	Ligação de íons a macromoléculas	434
8.3.6	Interação de polímeros com solventes que incluem água	435
8.3.7	Adsorção de macromoléculas	440
8.4	Alguns polímeros solúveis em água usados em Farmácia e na Medicina	442
8.4.1	Carboxipolimetileno (Carbomer, Carbopol)	444
8.4.2	Derivados de celulose	444
8.4.3	Gomas naturais e mucilagens	447
8.4.4	Dextrano	450
8.4.5	Polivinilpirrolidona	452
8.4.6	Polioxietileno glicóis (Macrogols)	454
8.4.7	Bioadesividade de polímeros solúveis em água	455
8.4.8	Polímeros usados como ataduras	456
8.4.9	Cristalinidade do polímero	457
8.5	Polímeros insolúveis em água e membranas poliméricas	457
8.5.1	Permeabilidade de polímeros	458
8.5.2	Resinas de troca iônica	463
8.5.3	Oligômeros e polímeros de sílica	468
8.6	Algumas aplicações de sistemas poliméricos na liberação de droga	470
8.6.1	Filmes de revestimento	470
8.6.2	Matrizes	471
8.6.3	Microcápsulas e microesferas	475
8.6.4	Membranas e sistemas limitantes de velocidade	481
8.6.5	Sistemas de erosão	482
8.6.6	Bombas osmóticas	483
	Resumo	490
	Referências Bibliográficas	491
9	ABSORÇÃO E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE DROGAS	493
9.1	Membranas biológicas e o transporte de drogas	494
9.1.1	Permeabilidade e a hipótese da partição devido ao pH	500
9.1.2	Problemas da aplicação quantitativa da hipótese pH-partição	503
9.2	A via oral e a absorção oral	509
9.2.1	Absorção de drogas do trato gastrointestinal	509
9.2.2	Estrutura do trato gastrointestinal	511
9.2.3	Vias de absorção de sais biliares e gorduras	513
9.2.4	Esvaziamento, motilidade e volume do conteúdo gástrico	515

9.3	Absorção bucal e sublingual	517
9.3.1	Mecanismos de absorção	518
9.4	Injeções intramusculares e subcutâneas	521
9.4.1	Veículos	524
9.4.2	Fluxo sanguíneo	525
9.4.3	Efeitos da formulação	526
9.4.4	Insulina	527
9.5	Liberação transdérmica	531
9.5.1	Vias de penetração na pele	534
9.5.2	Influência da droga	535
9.5.3	Influência do veículo	537
9.5.4	Diluição de preparações tópicas de esteróides	542
9.5.5	Medicação transdérmica: emplastos e dispositivos	543
9.5.6	Ultra-som e penetração transdérmica	546
9.6	Medicação do olho e o olho como uma rota para liberação controlada	548
9.6.1	O olho	548
9.6.2	Absorção de drogas aplicadas nos olhos	549
9.6.3	Influência da formulação	552
9.6.4	Efeitos sistêmicos de drogas oculares	558
9.7	O ouvido	559
9.8	Absorção da vagina	560
9.8.1	Sistemas de liberação	560
9.9	Terapia por inalação	562
9.9.1	Fatores físicos que afetam a deposição de aerossóis	564
9.9.2	Observações experimentais	568
9.10	A via intranasal	575
9.11	Absorção retal de drogas	578
9.12	Administração intratecal de drogas	584
	Resumo	585
	Referências Bibliográficas	586

## 10 INTERAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS ENTRE DROGAS E

	INCOMPATIBILIDADES	587
10.1	Efeitos de pH <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	588
10.1.1	<i>In vitro</i>	588
10.1.2	<i>In vivo</i>	590
10.2	Efeitos de diluição em sistemas mistos de solventes	597
10.3	Interações cátion-ânion	598
10.4	Políons e soluções de drogas	602
10.5	Quelação e outras formas de complexação	603
10.6	Outros complexos	612
10.6.1	Interação de drogas com ciclodextrinas	613
10.6.2	Interações de troca iônica	614
10.7	Adsorção de drogas	616



10.7.1	Adsorção de proteínas e peptídeos	620
10.8	Interações de drogas com plásticos	621
10.9	Ligação a proteínas	622
10.9.1	Termodinâmica da ligação a proteínas	627
10.9.2	Lipofilicidade e ligação à proteína	627
10.9.3	Penetração de sítios especializados	632
	Resumo	634
	Apêndice – Interações de drogas baseadas em mecanismos físicos	634
	Referências Bibliográficas	641
11	PEPTÍDEOS E PROTEÍNAS	643
11.1	Estrutura e propriedades de soluções de peptídeos e proteínas	645
11.1.1	Estrutura de peptídeos e proteínas	645
11.1.2	Hidrofobicidade de peptídeos e proteínas	650
11.1.3	Solubilidade de peptídeos e proteínas	650
11.2	A estabilidade de peptídeos e proteínas	655
11.2.1	Instabilidade física	656
11.2.2	Formulação e estabilização de proteínas	659
11.2.3	Instabilidade química	661
11.2.4	Testes acelerados da estabilidade de proteínas	670
11.3	Formulação de proteínas e liberação	671
11.3.1	Transporte de proteínas e peptídeos	671
11.3.2	Proteínas liofilizadas	674
11.3.3	Isotermas de adsorção de água	675
11.3.4	Rotas de liberação	676
11.4	Dois proteínas terapêuticas	678
11.4.1	Insulina	678
11.4.2	Calcitonina	681
	Resumo	681
	Referências Bibliográficas	682
12	AVALIAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS <i>IN VITRO</i>	685
12.1	Teste de dissolução de formulações sólidas	685
12.1.1	Testes de dissolução da Farmacopéia e de compêndios	687
12.1.2	Sistemas de fluxo	689
12.2	Avaliação de formulações de supositórios <i>in vitro</i>	691
12.3	Liberação <i>in vitro</i> de produtos tópicos e sistemas transdérmicos	694
12.4	Características reológicas de produtos	695
12.5	Adesividade de formas farmacêuticas	699
12.6	Análise da distribuição do tamanho de partículas em aerossóis	703
12.7	Conclusão	709
	Resumo	709
	Referências Bibliográficas	710
	Índice Remissivo	711