

DESENVOLVIMENTO, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMAS MICROESTRUTURADOS EMPREGANDO DISPERSÕES SÓLIDAS CONTENDO HIDROCLOROTIAZIDA.

Rafaela Haiabe dos Reis (IC) e Marcelo Guimarães (Orientador)

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

As microestruturas são sistemas formados principalmente por polímeros e, na maioria das vezes são utilizados para a encapsulação de moléculas que são insolúveis em certos meios, aumentando a sua estabilidade e, conseqüentemente, a sua absorção. Esses sistemas são de grande importância na área de desenvolvimento de formas farmacêuticas e medicamentos e são delineados com o objetivo de aumentar a eficácia nos processos de liberação e absorção de fármacos que possuam baixa solubilidade em meios aquosos (fisiológicos). A biodisponibilidade indica a absorção de um fármaco em determinado tempo e concentração. Ela é um fator chave na produção de medicamentos, pois ela pode ser utilizada como parâmetro de melhora nas características de absorção e efetividade de diversos fármacos. A hidroclorotiazida é classificada como pouco permeável e pouco solúvel, sendo objeto ideal de pesquisa para aplicação do método de microestruturação, que visará o aumento de sua solubilidade e, conseqüentemente, biodisponibilidade. Sendo assim, esse trabalho tem a finalidade de desenvolver sistemas microestruturados na forma de dispersões sólidas contendo hidroclorotiazida e uma matriz sólida constituída de PEG (polietilenoglicol). Esses sistemas foram caracterizados físico-quimicamente por meio de testes como microscopia eletrônica de varredura (MEV), além de análises de termogravimetria (TGA), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e espectroscopia de absorção na região do infravermelho, apresentando resultados satisfatórios que sugerem a formação de um sistema de liberação de fármacos estável e inovador.

Palavras-chave: Dispersões sólidas, microtecnologia e hidroclorotiazida

ABSTRACT

Microstructures are systems mainly developed with polymers and are used most of the times for encapsulation of molecules that are insoluble in certain

solutions, enhancing its stability and consequently its absorption. These systems are highly valued in the area of development of dosage forms and medication and are focused with the objective to enhance the efficiency of liberation and absorption of drugs that have low solubility in aqueous solutions (physiological). Bioavailability indicates the absorption of a drug in determined time and concentration. It is a key factor in drug production due to the fact that it can be used as a parameter for enhancing absorption and effectiveness of many drugs. The drug hydrochlorothiazide is classified as a low permeable and low solubility substance, indicating to be the ideal research subject for the application of the microstructuration method that will increase its solubility and consequently its bioavailability in physiological means. This research has the goal to develop microstructured systems with solid dispersions containing hydrochlorothiazide and a matrix made of poly (polyethylene glycol). These systems went through characterization tests of physical-chemical analysis such as scanning electron microscopy, thermogravimetry analysis, differential calorimetry scanning (DSC) and absorption spectroscopy in the infrared wavelength, presenting satisfactory results suggesting the creation of a stable and inovative drug release system.

Keywords: Solid dispersions, Microtechnology and hydrochlorothiazide

1. INTRODUÇÃO

A biodisponibilidade é um parâmetro fundamental para o desenvolvimento de sistemas diferenciados que modulem a liberação do fármaco, melhorando sua efetividade e aprimorando a disponibilidade de fármacos com concentrações terapêuticas deficientes. Este parâmetro indica a velocidade e a extensão de absorção de um fármaco em determinada forma farmacêutica, a partir de sua curva de concentração/tempo na circulação sistêmica e que se torna disponível no seu sítio de ação (ANVISA, 1999).

Fármacos que apresentam baixa biodisponibilidade têm sua velocidade de dissolução reduzida, ocasionando a perda de potência do seu efeito. Isso está relacionado com o grau de permeabilidade e solubilidade do princípio ativo no organismo (FERREIRA et. al., 2013). No *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) a hidroclorotiazida está classificada como pouco permeável e pouco solúvel e, portanto, diminutamente biodisponível, sendo essas propriedades que tornam o fármaco adequado para a realização desta pesquisa, uma vez que o objetivo é aumentar a sua biodisponibilidade.

Para superar a baixa biodisponibilidade e promover um melhor efeito diurético, diversos estudos usando diferentes tecnologias farmacêuticas foram desenvolvidos, com intuito de propor um novo sistema de liberação para maximizar as ações da hidroclorotiazida e, simultaneamente, melhorar a aderência do paciente ao tratamento devido à redução da dose terapêutica do medicamento. (SOUZA, 2017).

Nesse contexto, optou-se pela manipulação de uma dispersão sólida, um novo microsistema de liberação de fármacos. É um sistema inovador no qual um fármaco com baixa solubilidade aquosa encontra-se disperso em um carreador hidrofílico, que em solução aquosa promove o aumento da solubilidade do fármaco, pois o microcarreador passa a ditar as características do material. (LIMA, 2007). Esta técnica traz vantagens como significativa redução no tamanho da partícula, possivelmente em nível molecular, aumento da molhabilidade e porosidade, maior uniformidade e aumento da superfície de contato e, em geral, mudança de estado cristalino para o amorfo. (SOUZA, 2017).

Essas dispersões serão a base para aplicação da microestruturização, ramo tecnológico aplicado a fármacos que visa a redução micrométrica do tamanho das

partículas de um fármaco, tornando-o mais uniforme e aumentando sua superfície de contato com o meio eluente, sendo que o diâmetro das micropartículas pode variar de 1 até 1000 μm (ALVES et. al. 2012. STORPIRTIS et. al., 2011).

A resistência química, o tamanho médio das partículas, a estabilidade térmica, as propriedades organolépticas, a especificidade e o perfil de liberação do fármaco são propriedades do princípio ativo que visam ser melhoradas com a aplicação da Microtecnologia (HABIB, 2001).

Este trabalho teve como finalidade desenvolver sistemas microestruturados através da aplicação de dispersões sólidas contendo o fármaco hidroclorotiazida e a matriz sólida PEG (polietilenoglicol) para verificar, por meio de testes, a variação da estabilidade, solubilidade e, conseqüentemente, a biodisponibilidade do fármaco.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Dispersões sólidas

As dispersões sólidas são microssistemas de liberação em que uma ou mais substâncias farmacologicamente ativas são associadas a uma matriz sólida inerte (SIMÕES, 2015). Após a agregação, o princípio ativo cristalino que é pouco solúvel em água em estado amorfo tende a possuir maior solubilidade. O aprimoramento da liberação do fármaco pode ser atingido usando o fármaco na forma amorfa, pois não é necessário uso de energia para quebrar as redes de cristais durante o processo de dissolução. (TAYLOR, L.S; ZOGRIFI, G. 1997). Os atributos de liberação de um fármaco podem ser controlados pela modificação da razão entre o princípio ativo e o carreador inerte.

Partículas na forma de dispersões sólidas possuem maior porosidade. (VASCONCELOS, T; COSTA, 2007). O aumento na porosidade também depende das propriedades do carreador. Por exemplo, dispersões sólidas contendo polímeros lineares produzem partículas mais porosas a aquelas que contêm polímeros reticulares e assim resultam em melhor dissolução. (GHADERI, R et. al. 1999).

Segundo Chiou e Riegleman (1971), um fármaco pouco solúvel combinado com uma matriz sólida hidrossolúvel origina um sistema de liberação rápida. Para isso, deve-se escolher cuidadosamente o polímero a ser utilizado para que as

características de dissolução estejam de acordo com o fármaco disperso (SANTOS, 2008). A dispersão sólida proporciona alterações no fármaco microencapsulado, forçando-o a passar do estado cristalino para o amorfo e tornando-o muito mais estável e resistente a fatores externos como temperatura, umidade e luz. Dessa forma, é possível afirmar que são as modificações físicas obtidas em um fármaco disperso no carreador, passa a ditar as características do material sintetizado (LIMA, 2007).

De acordo com Amidon e seus colaboradores (1995) as dispersões sólidas podem ser divididas em quatro gerações, a saber:

- A *Primeira Geração* fundamenta-se na formação de misturas eutéticas com carreadores hidrofílicos cristalinos, como ureia e manitol;
- A *Segunda Geração* baseia-se no desenvolvimento de dispersões do fármaco com polímeros amorfos como PEG (polietilenoglicol) e PVP (polivinilpirrolidona). O produto obtido é um sistema contendo um fármaco na forma amorfa, cuja forma é a mais solúvel em termos termodinâmicos;
- Na *Terceira Geração* obtêm-se misturas com tensoativos, que promovem aumento da solubilidade pela diminuição da tensão interfacial;
- A *Quarta Geração* emprega polímeros insolúveis, como etilcelulose e polímero carboxivinílico ou carbômer, que diminuem a velocidade de liberação do fármaco, oferecendo melhoria em sua solubilidade e prolongamento de liberação.

A evaporação do solvente foi o método empregado neste trabalho. Ele se baseia na dissolução do fármaco em um solvente orgânico contendo o carreador. Posteriormente o solvente foi eliminado do sistema por evaporação através de rotaevaporação, secagem a vácuo ou *spray-drying*, restando um produto sólido e seco.

Durante a fusão o fármaco é aquecido, fundindo-se ao carreador e, posteriormente, é resfriado para que ocorra a solidificação do sistema e pulverizado, facilitando o manuseio do produto que estará na forma de pó (SOUTO, 2008).

Para desenvolver o procedimento de aplicação das dispersões sólidas, utiliza-se a Microtecnologia. Este ramo tecnológico aplicado a fármacos visa a redução micrométrica do tamanho das partículas de um fármaco, tornando-o mais uniforme e aumentando sua superfície de contato com o meio eluente (ALVES et. al., 2012). Nesses sistemas o diâmetro das suas partículas pode variar de 1 até 1000 μm (STORPIRTIS et. al., 2011).

A resistência química, o tamanho médio das micropartículas, a estabilidade térmica, as propriedades organolépticas, a especificidade e o perfil de liberação são propriedades do fármaco que visam ser aperfeiçoadas com a aplicação da Microtecnologia (HABIB, 2001).

As características que um microcarreador deve possuir para ser utilizado em uma dispersão sólida são intrínsecas para se atingir o resultado esperado de sua aplicação. A matriz deve apresentar-se inerte, estável, atóxica, solúvel na maior parte dos solventes orgânicos e ser compatível com o fármaco que irá ser encapsulado (ALMEIDA, 2009).

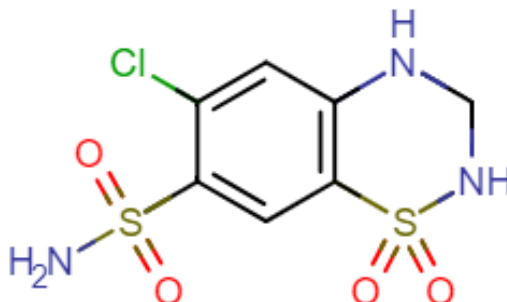
O PEG (polietilenoglicol) é um polímero sintético que exerce ação direta na liberação de fármacos. Esta matriz sólida inerte evita a formação de cristais de fármacos lipossolúveis, aumentando sua concentração no organismo e, por conseguinte, sua biodisponibilidade. Esta particularidade ocorre devido à sua elevada massa molar, habilidade de formar ligações de hidrogênio, flexibilidade de cadeia polimérica e à capacidade de dispersão em água (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

O PEG é um polímero aplicado ao método de dispersões sólidas de segunda geração, ou seja, que diminuem a cristalinidade de fármacos utilizando um carreador. Esse polímero pode ser empregado na obtenção de dispersões sólidas, soluções sólidas ou misturas físicas, sendo o alvo do trabalho a formação das dispersões sólidas contendo hidroclorotiazida. (VARGAS, 2014).

A hidroclorotiazida (Figura 1) é um diurético da classe das benzotiazidas que diminui a reabsorção de sais e água, provocando uma maior eliminação de líquidos do organismo. É administrada por via oral com a finalidade no tratamento de desordem renal e hepática, de edemas associados à insuficiência cardíaca e em casos de hipertensão. Sua biodisponibilidade é de 60 a 80% após a administração oral, sendo que não ocorrem modificações cinéticas se

administrada repetidas vezes (PIRES, 2011). Sua solubilidade em água é extremamente baixa, refletindo em uma baixa biodisponibilidade (SANTOS, 2008).

Figura 1: Estrutura química da hidroclorotiazida



Fonte: <https://chemicalize.com/> (2018)

A hidroclorotiazida é principalmente comercializada sob a forma de comprimidos, uma forma farmacêutica sólida. Essa apresentação possui importantes características físicas e químicas que influenciam em sua ação terapêutica, tais como doseamento, uniformidade, peso médio, dureza e dissolução, sendo esta última característica, de grande importância para a pesquisa. Senso assim, a análise desta propriedade é de grande importância para a verificação do tempo de liberação do fármaco e sua estabilidade, indicando a eficiência do tratamento farmacológico (CORREIA et. al., 2014).

Solubilidade de fármacos

A solubilidade tem como definição a concentração de soluto em uma solução saturada, a uma determinada temperatura. Ela o principal parâmetro que afeta a velocidade de dissolução de um fármaco (VARGAS, 2014).

De acordo com a *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), os fármacos são divididos em quatro classes conforme sua solubilidade e permeabilidade gastrointestinal (AMIDON et. al., 1995). A hidroclorotiazida pertenceu à classe III, na qual os princípios ativos possuem alta solubilidade e baixa permeabilidade gastrointestinal, fazendo com que a absorção deste princípio ativo seja limitada por sua permeação (FERREIRA et. al., 2013). Da mesma forma foi realizado um estudo por Lobenberg e Amidon (2000) caracterizando a hidroclorotiazida como pouco solúvel e pouco permeável. A

partir desta pesquisa o fármaco foi classificado como classe IV do BCS. Essa classificação torna a hidroclorotiazida um fármaco com as características ideais para ser associado à uma dispersão sólida.

Formas cristalinas de fármacos são geralmente mais estáveis (maior densidade e ponto de fusão) e consequentemente possuem a menor energia livre e solubilidade. Formas solvatadas (denominadas pseudopoliformos) são as formas menos solúveis no solvente, isto é, hidratos geralmente são menos solúveis que fármacos anidros em água. Pelos hidratos já possuem interações entre fármaco e hidrogênio, a energia livre que é liberada para mais ligações de hidrogênio é menor que sua forma anidra. Consequentemente, hidratos de fármacos são menos solúveis que sua forma anidra (GRANT; KHANKARI, 1994).

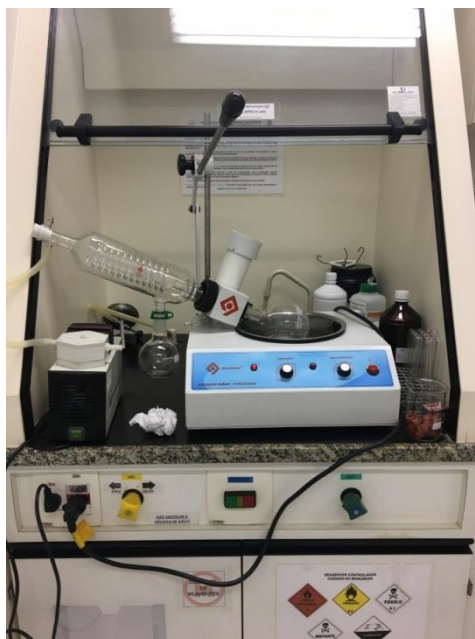
De acordo BABU e NANGIA (2011), fármacos amorfos são as formas menos estáveis, fases com alta entropia podem ser preparadas prendendo ou congelando as moléculas mais rápido do que podem se organizar em sua grade cristalina. Fases amorfas podem existir como sólidos ou como estados vítreos super-resfriados. A alta energia livre e a baixa densidade das fases amorfas significam que fármacos nesta forma se dissolvem mais rapidamente que sua forma cristalina. No entanto, sua natureza metaestável e transformação para a forma cristalina durante o seu armazenamento são preocupações para desenvolvedores de fármacos.

3. METODOLOGIA

3.1 Preparo da dispersão sólida

O PEG 6000 foi utilizado como carreador hidrofílico da dispersão sólida. A acetona foi eleita como solvente orgânico devido à baixa solubilidade da hidroclorotiazida em solventes polares. Em um béquer pesou-se o PEG (20g), em papel de pesagem pesou-se a hidroclorotiazida (2g) e o volume da acetona (30 ml) foi medido em uma proveta.

Todos os componentes então foram transferidos a um balão de vidro de fundo redondo que foi acoplado a um rotaevaporador (Figura 2), a 55°C, auxiliando na fusão do microcarreador na homogeneização do sistema formado, além de eliminar o solvente orgânico, devido ao calor e sua alta volatilidade.

Figura 2: Preparo da dispersão sólida

Fonte: Imagem tirada pela autora, 2018.

Após sua solidificação, o material formado foi retirado por processo de raspagem, com auxílio de espátula de metal. A dispersão formada foi tratada por trituração e posterior calibração por método de tamisação. A trituração realizada por gral e pistilo de porcelana e tamisação por tamis de tamanho 20 na escala ABNT. A dispersão branca (dispersão sólida sem o fármaco) foi realizada de forma idêntica à da dispersão contendo o fármaco. As amostras de PEG puro e hidroclorotiazida pura também foram preparados da mesma forma, ou seja, por trituração e posterior tamisação.

3.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Através da técnica de microscopia eletrônica de varredura é possível explorar a superfície de uma amostra. Assim, foram observados o tamanho médio das partículas, a presença de cristais e características gerais das dispersões sólidas formadas. (DEDAVID; GOMES; MACHADO, 2007).

As amostras foram tratadas para a análise, colocadas em porta amostra com cola de carbono e em seguida foi feita uma deposição de ouro através de plasma. E então foram analisadas em aparelho MEV da marca Jeol., modelo JSM 6510.

3.3 Termogravimetria (TG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A Termogravimetria é uma técnica termoanalítica empregada para avaliar a variação de massa da amostra em função do tempo e temperatura. Já a Calorimetria Exploratória Diferencial é uma técnica na qual as variações de entalpia das amostras são monitoradas em relação a um material de referência termicamente inerte enquanto ambas são submetidas à uma programação controlada de temperatura (DENARI; CAVALHEIRO, 2012).

As amostras foram acondicionadas em frascos Eppendorf® para análise laboratorial, e as análises foram realizadas empregando o aparelho *Thermal Analysis sdt q600* no intervalo de temperatura de 25 a 600°C, utilizando cápsulas de alumínio seladas hermeticamente, com massa de aproximadamente 2,0 mg, razão de aquecimento de 10°C/min com atmosfera inerte de nitrogênio.

As duas técnicas citadas informam sobre fenômenos químicos e físicos como os listados no Quadro 1:

Quadro 1: Fenômenos físicos e químicos na termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial

Fenômenos Físicos	Fenômenos Químicos
Transição cristalina	Quimiossorção
Transição de segunda ordem	Dessolvatação
Fusão	Decomposição
Vaporização	Degradação oxidativa
Sublimação	Reações de estado sólido
Absorção	Reações de gases (oxidação ou redução))
Adsorção	
Dessorção	

Fonte: COATS, A. W.; REDFERN, J.P.; 1963

3.4 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR)

Esta técnica baseia-se na observação de que as ligações químicas apresentam frequências específicas que vibram a níveis de energia bem definidos. Consiste na irradiação de raios infravermelhos em uma amostra, induzindo-a emitir transições rotacionais e vibracionais. As deformações vibro-rotacionais resultantes são medidas pelo espectrofotômetro e determinadas pela forma da molécula, massa dos átomos que a constituem e pelos seus níveis de energia. Para um fármaco com baixa hidrossolubilidade interagir com um microcarreador hidrossolúvel formam-se interações fracas como, pontes de hidrogênio ou Van der Waals, que emitem deformações vibro-rotacionais particulares resultantes desta interação, que serão visualizadas pela espectrofotometria no IV (LIRA, 2004).

A espectroscopia fornece informações sobre a concentração de compostos específicos e sua estrutura química e morfológica. Essas informações são importantes em casos que o fármaco possui morfologia complexa ou apresente mudanças polimórficas em contato com a solução. Dessa forma, o FTIR oferece um método de análise de distribuição de um fármaco e sua estrutura molecular em função do tempo de dissolução (ANDREW, C.; KAZARIAN, S. 2004).

As amostras foram transformadas em pastilhas de KBr para leitura no aparelho, sendo adotados o seguinte procedimento no seu preparo:

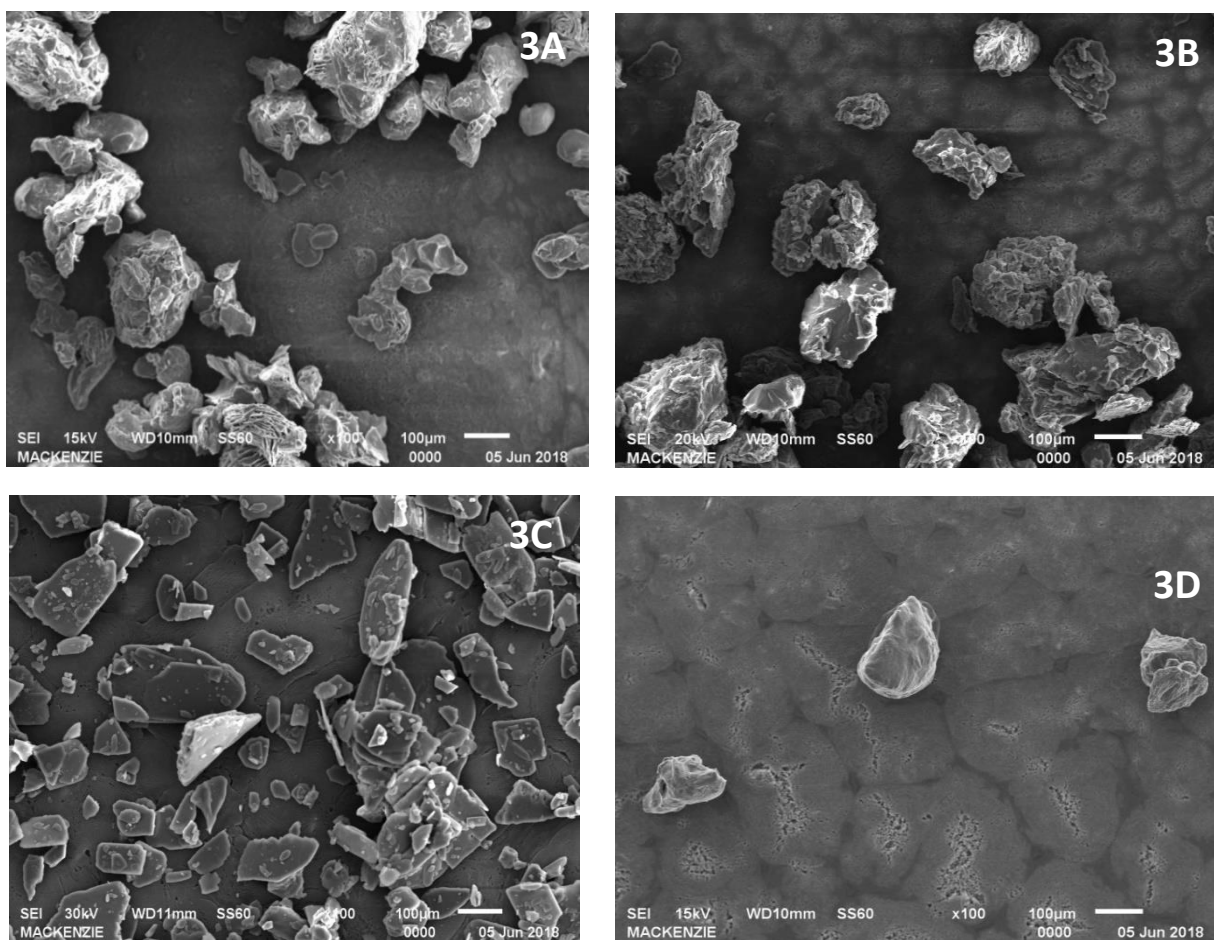
- Secagem do KBr com pureza FTIR: em um cadinho de porcelana em mufla a 600°C por 4h;
- Trituração de 0,8g de KBr seco e dessecado e 0,2g de amostra seca com auxílio de um gral e pistilo de ágata;
- Transferência do pó para o conjunto de matriz e punções para prensagem a frio com uma prensa uni axial;
- Retirada da pastilha utilizado o aparato para extrusão e transferência para o suporte adequado;

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

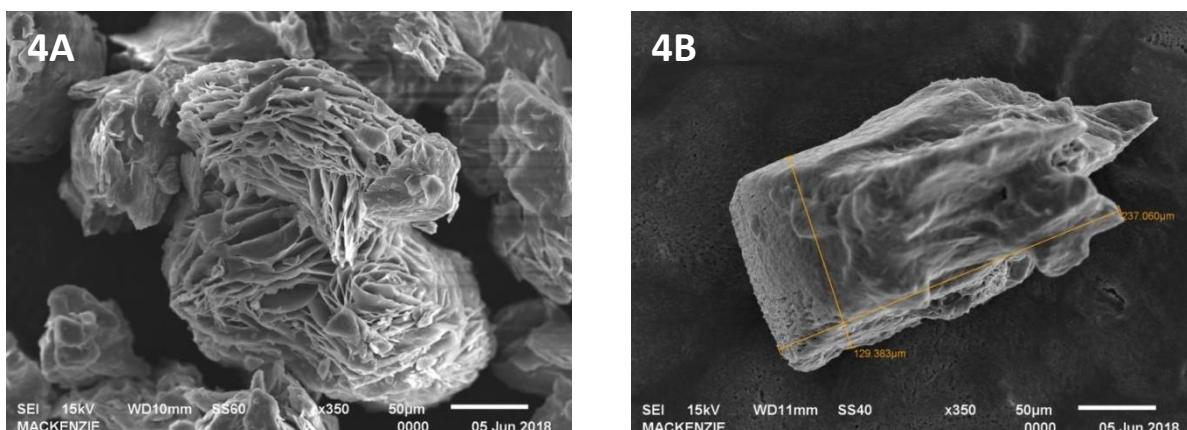
4.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As imagens mostradas na Figura 3 apresentam as diferentes amostras a aumento de 100x. Nelas é possível observar que há maior número de partículas nas amostras da dispersão sólida constituída por PEG solubilizado em acetona, bem como da dispersão sólida constituída por PEG solubilizado em acetona contendo hidroclorotiazida, além de notáveis diferenças na superfície dos mesmos, com variações na superfície como “escamas”. Isto possivelmente contribuirá para a maior biodisponibilidade fisiológica.

Figura 3: Imagens das análises das formulações desenvolvidas no aumento de 100x

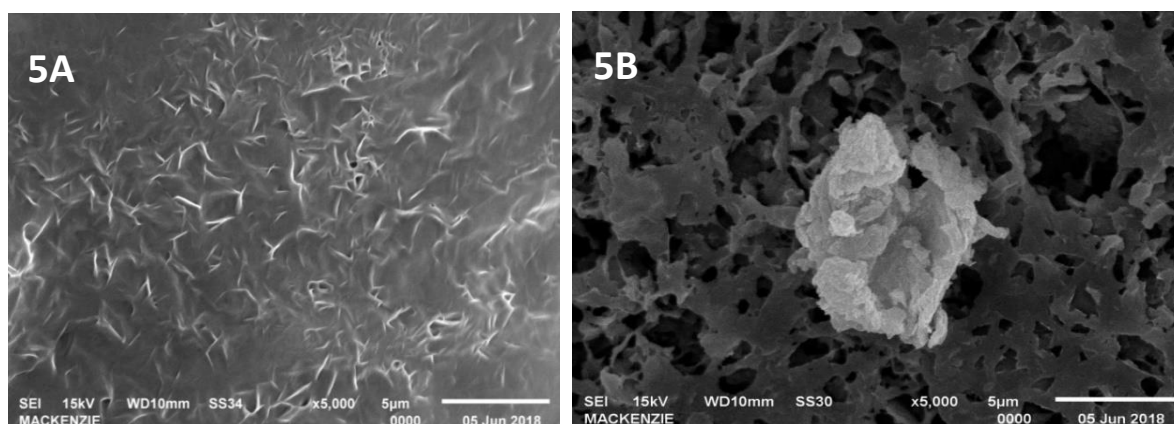


(3A) Amostra de PEG + Acetona; (3B) Amostra de Hidroclorotiazida + PEG + Acetona; (3C) Amostra de Hidroclorotiazida pura; (3D) Amostra de PEG puro

Figura 4: Imagens das análises das formulações desenvolvidas no aumento de 350X

(4A) Amostra de PEG + Acetona; (4B) Amostra de PEG Puro

De acordo com as imagens da Figura 4, é possível observar que a amostra de PEG após solubilização em acetona (4A) possui maior superfície de contato quando comparada com a amostra de PEG puro (4B), obtida pelo mesmo tratamento. Acredita-se que isso possa ter acontecido devido à sua maior porosidade e maior aspecto de escamas, motivo para contribuição do aumento do mecanismo de retenção (absorção e adsorção) do fármaco hidroclorotiazida e sua posterior encapsulação no microcarreador. Na amostra de PEG puro, ainda que demonstre leve porosidade, não é tão notável quanto a da amostra que possui a acetona.

Figura 5: Imagens das análises das formulações desenvolvidas no aumento de 5.000X

(5A) Amostra de PEG + Acetona; (5B) Amostra de Hidroclorotiazida + PEG + Acetona

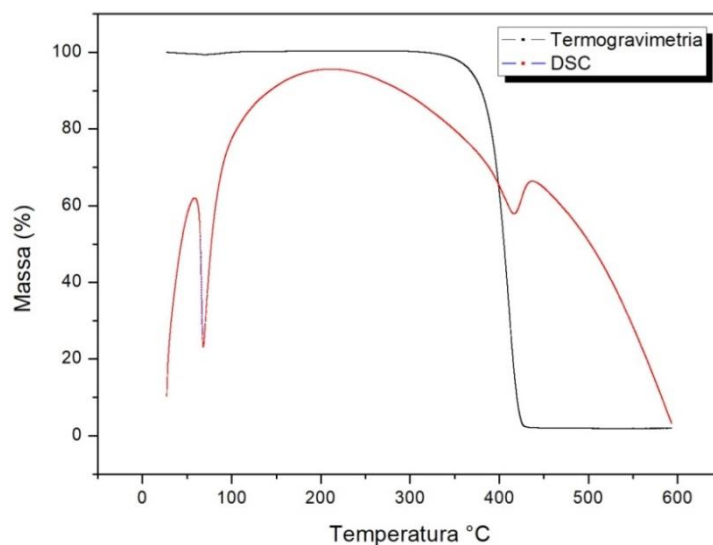
Na Figura 5 (Imagens 5A e 5B) a distinção mais relevante é da amostra PEG solubilizado em acetona e da mistura de hidroclorotiazida e PEG solubilizado em acetona.

Da mesma forma, comparando a imagem 5A com a 5B, nota-se que na segunda há um centro mais claro que o exterior, podendo formular a hipótese que o fármaco está no centro do carreador polimérico, demonstrando a correta encapsulação do mesmo que permitirá que cumpra o objetivo de aumentar a solubilidade do fármaco e consequente aumento da biodisponibilidade.

4.2 Termogravimetria e Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

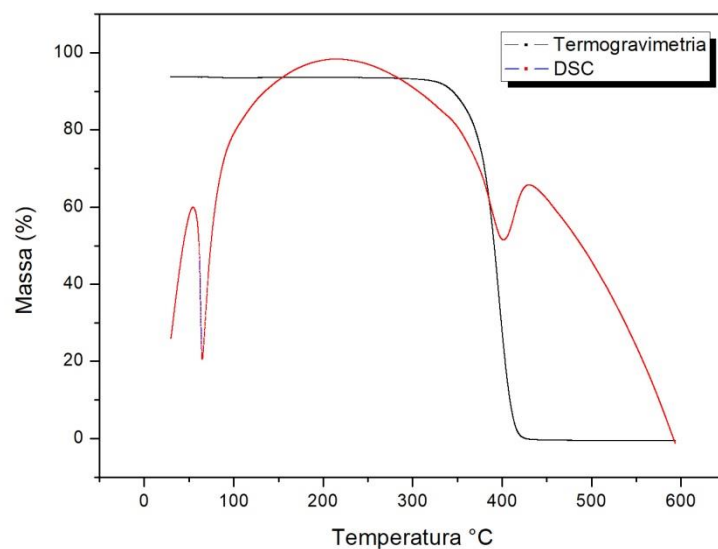
De acordo com as figuras 6 e 9, é possível observar que não houve mudanças significativas tanto nas amostras das análises de Termogravimetria quanto nas análises de DSC, indicando que a acetona provavelmente foi evaporada no rotaevaporador, sem deixar resíduos e o tratamento no aparelho não interferiu nas propriedades do PEG.

Figura 6: Resultados das análises de Termogravimetria e DSC da dispersão sólida constituída por PEG solubilizado em acetona. (dispersões sólidas brancas)



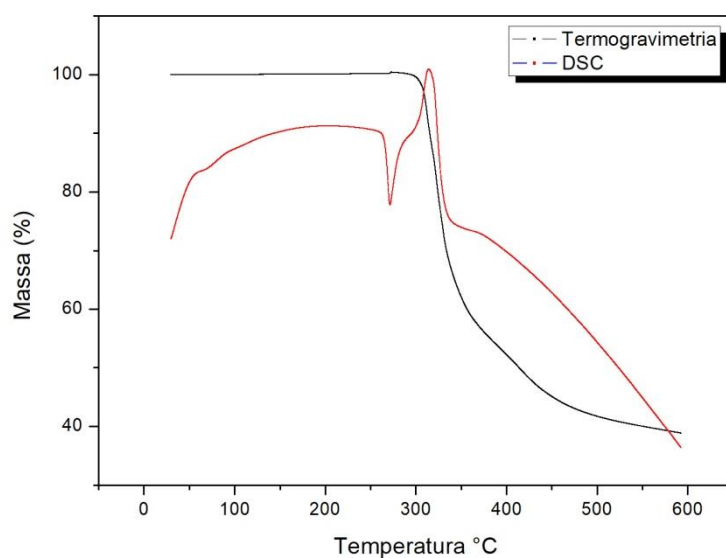
Fonte: Elaborado pela própria autora. 2018.

Figura 7: Resultados das análises de Termogravimetria e DSC da dispersão sólida constituída por PEG solubilizado em acetona contendo hidroclorotiazida.

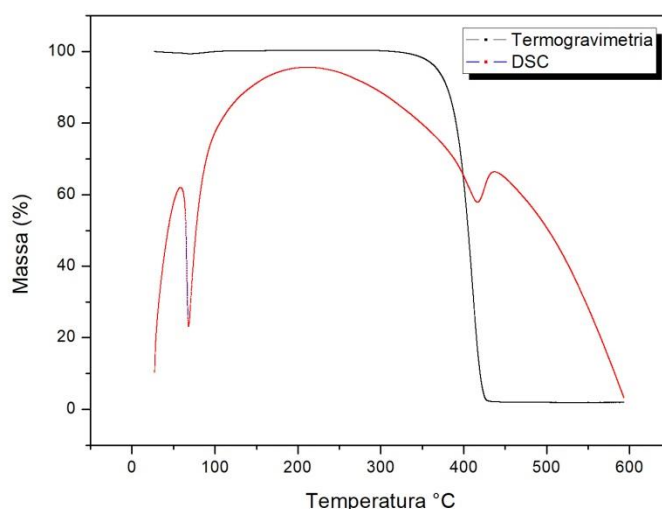


Fonte: Elaborado pela própria autora, 2018.

Figura 8: Resultados das análises de Termogravimetria e DSC de hidroclorotiazida pura



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2018.

Figura 9: Resultados das análises de Termogravimetria e DSC de PEG puro.

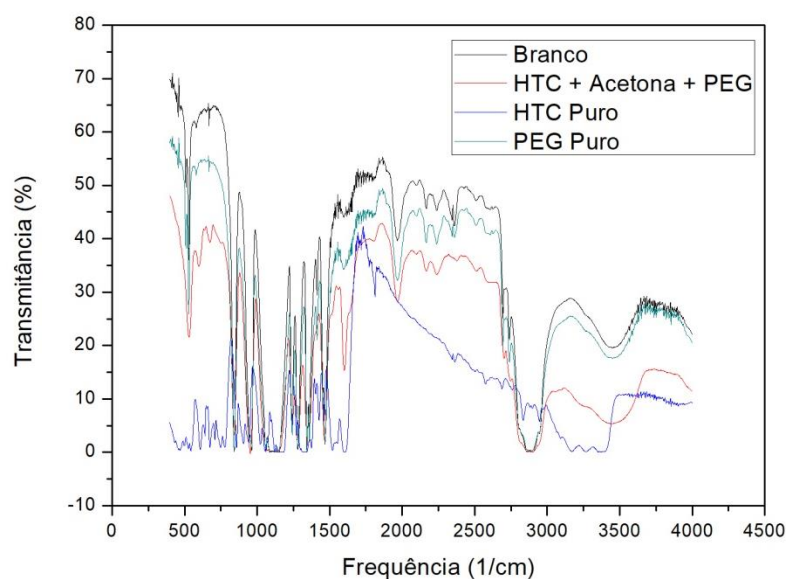
Fonte: Elaborado pela própria autora, 2018.

As Figuras 8 e 9 são análises das substâncias utilizadas na dispersão em sua forma pura, ou seja, o PEG e hidroclorotiazida. Esses gráficos serviram de base pois é possível observar a partir deles se o fármaco foi encapsulado de forma adequada pelo PEG ao comparar às outras figuras. As Figuras 6 e 7 possuem características semelhantes ao PEG puro (Figura 9) e diferente da hidroclorotiazida pura (Figura 8).

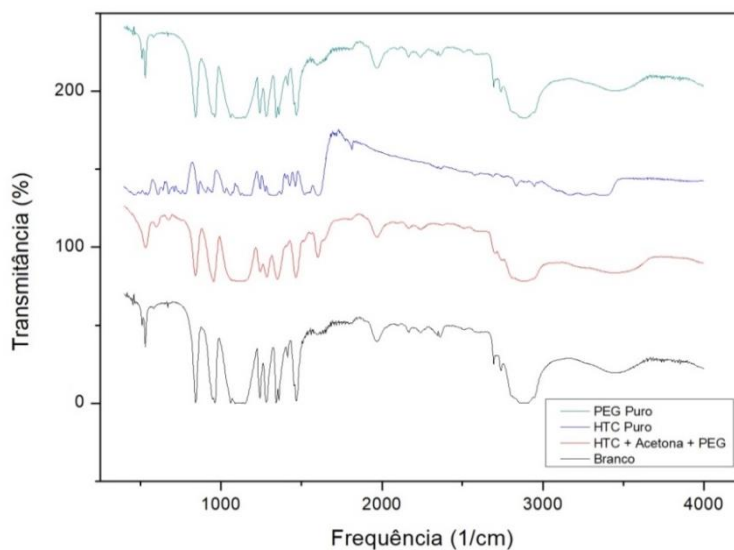
Dessa forma, esta correspondência indica que o fármaco foi encapsulado pois não demonstra características termogravimétricas e DSC como a Figura 8 (fármaco puro) e sim do carreador (Figura 9). Sendo assim, é possível inferir que a dispersão sólida (Figura 7) comportou-se como uma forma eficiente de microcarreador, mostrando ser um envoltório eficaz para o fármaco.

4.3 Espectrofotometria no infravermelho

Foram elaborados dois gráficos (figuras 10 e 11) para melhor análise dos resultados, pois apresentam de forma mais clara as variações nas curvas, uma vez que as diferenças podem ser mais facilmente visualizadas entre os sistemas formados e as substâncias puras.

Figura 10: Espectros de infravermelho das amostras

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2018

Figura 11: Espectro de infravermelho das amostras

Fonte: Elaborado pela própria autora, 2018

É possível observar a similaridade entre as curvas de amostra da dispersão sólida constituída por PEG solubilizado em acetona (dispersão sólida branca) e a amostra de PEG puro. Sendo assim, pode-se inferir que a presença de acetona no branco não alterou suas propriedades de transmitância que, por sua vez, deve ter sido evaporada no processo de rotaevaporação devido à sua alta volatilidade, sem deixar residuais interferentes.

Em relação à curva de da amostra da dispersão sólida constituída por PEG solubilizado em acetona contendo hidroclorotiazida (sistema completo), é viável a comparação com duas outras curvas, do fármaco puro (HTC) e do carreador puro (PEG). O sistema completo desenvolvido possui diferenças significativas em relação ao fármaco puro e grandes similaridades ao carreador puro, ou seja, é possível sugerir que ele se assemelha ao PEG pela hidroclorotiazida ter sido dispersa corretamente em seu carreador, sendo assim, encapsulada de forma adequada.

Observação: O aparelho para o teste dissolução não estava disponível por problemas técnicos e sua manutenção não foi realizada em tempo hábil para realizar os testes para o trabalho. Além disso, sugere-se a realização de ensaios in vitro de permeação com objetivo de enriquecer a pesquisa.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de novas técnicas é fundamental para o aprimoramento e delineamento de formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos que criem uma solução para o problema da administração de altas doses de medicamentos contendo fármacos com baixa solubilidade. Nesse contexto, fármacos com baixa solubilidade em meio fisiológico podem ser melhorados com aplicação das dispersões sólidas, que podem corrigir as características hidrofóbicas do medicamento e auxiliar na sua absorção, na diminuição de dose e, conseqüentemente, na diminuição da dose administrada. Os resultados gerados nesse trabalho auxiliam na sugestão da dispersão sólida como um microcarreador inovador adequado para melhorar a absorção do fármaco. Esses resultados mostraram características propícias e alta qualidade do sistema desenvolvido além de indicarem o sucesso do método aplicado, demonstrando que o mesmo pode ser incorporado a diversas formas farmacêuticas como modo eficiente sistema de liberação de fármacos e conseqüente aumento da absorção.

6. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, H. E. P. P. de J. **Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno**. 2009. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/20817/2/DISSERTA%C3%83O.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

ALVES, L. et. al. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl**, Recife, v. 33, n. 1, p. 17-25, 2012. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1550/1207>. Acesso em: 05 jul. 2018.

ANDREW, C.; KAZARIAN, S. **FTIR Spectroscopic Imaging of Dissolution of a Solid Dispersion of Nifedipine in Poly(ethylene glycol)**. Departamento de Engenharia química e tecnologia química. Colégio Imperial de Londres, Sul de Kensington Campus, Londres, Inglaterra. 2004.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Conceitos técnicos**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm#2.8>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. P. et. al. **A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability**. **Pharm. Res.**, v.12, p. 413-420, 1995. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1023/A:1016212804288>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

BABU, N.; NANGIA, A. **Solubility of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals**. ACS Publications. 2011. Inglaterra.

CHIOU, W. L.; RIEGELMAN, S. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 60, n. 9, 1971. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.2600600902/pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

COATS, A. W.; REDFERN, J. P. **Thermogravimetric Analysis**. Battersea College of technology, London. 1963.

CORREIA, L. et al. **Estudo comparativo de comprimidos de hidroclorotiazida disponíveis no mercado do RJ**. Disponível em: <<http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/jornada/pdf/FM49.pdf>>. **Rev. Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 35, agosto 2014. Acesso em: 05 jul. 2018.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. **Microscopia eletrônica de varredura: aplicações e preparação de amostras**. Disponível em: <<http://www.pucrs.br/edipucrs/online/microscopia.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

DENARI, G.; CAVALHEIRO, E.T. **Princípios e aplicações de análise térmica**. Universidade de São Paulo. Instituto de química de São Carlos. 2012.

FERREIRA, T. F, et. al. **Estudo comparativo da influência dos excipientes na qualidade de hidroclorotiazida 25 mg em medicamentos referência e**

genéricos. 2013. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2293/1363>. Acesso em: 05 jul. 2018.

GHADERI, R. et al. **Preparation of biodegradable microparticles using solutionenhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS).** 1999. Pharm. Res.

HABIB, M.J. **Pharmaceutical solid dispersion technology.** Technomic Publishing Co. 2001. 97p.

KHANKARI, R.; GRANT, D. Pharmaceutical hydrates. **Thermochimica Acta** 248. (1995) 61-79. Minnesota, EUA.

LIMA, A. C. **Taxa de dissolução de dispersões sólidas de praziquantel em Polietilenoglicol.** 2007 Disponível em: <<http://www.unimep.br/phpg/mostraacademica/anais/5mostra/5/527.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

LIRA, L. M. **Avaliação de sistemas nanoparticulados baseados em bentonita sódica purificada como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida e compressão direta.** 2004. Disponível em: <<http://objdig.ufrj.br/59/teses/648277.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

LOBENBERG, R.; AMIDON, G. L. *Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards.* **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v. 50, p. 3-12, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840189>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

PIRES, M. A. S. **Preparo de compostos de inclusão de hidroclorotiazida, pioglitazona e claritromicina em ciclodextrinas por diferentes técnicas: caracterização e estudos biológicos.** 2011. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/SFSA-8TNQ33/tese___maria_arlete_silva_pires___outubro_2011.pdf?sequence=1>. Acesso em: 05 jul. 2018.

SANTOS, A. S. **Avaliação das propriedades de estado sólido de dispersões de hidroclorotiazida em polivinilpirrolidona.** 2008. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-02102008-162508/publico/Tese.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

SIMÕES, M. Q. **Tecnologias de obtenção de dispersões sólidas de fármacos com baixa solubilidade:** revisão. 2015. Disponível em: <http://www.academia.edu/18978813/TECNOLOGIAS_DE_OBTEN%C3%87%C3%83O_DE_DISPERS%C3%95ES_S%C3%93LIDAS_DE_F%C3%81RMACOS_COM_BAIXA_SOLUBILIDADE_REVIS%C3%83O>. Acesso em: 05 jul. 2018.

SOUTO, P. F. C. de. **Avaliação da solubilidade do fluconazol em dispersões sólidas obtidas por técnica de co-precipitação.** 2008. Disponível em: <<http://www.unimep.br/phpg/mostraacademica/anais/6mostra/1/73.pdf>>. Acesso em: 05 jul. 2018.

SOUZA, C.M., et al. **Thermal analysis study of solid dispersions hydrochlorothiazide**. Springer. Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2017.

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C. et. al. *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. xxviii 321 p. (Ciências farmacêuticas) ISBN 9788527715874

TAYLOR, LS, ZOGRAFI, G. Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. 1997. **Pharm. Res.**

VARGAS, M. R. W. **Dispersões sólidas de sinvastatina**: preparação, caracterização, no estado sólido utilizando técnicas emergentes e estudo de estabilidade. 2014 Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13869/1/MaraRWV_TES E.pdf>. Acesso em: 05 jul. 2018.

VASCONCELOS, T; COSTA, P. **Development of a rapid dissolving ibuprofen solid dispersion**. 2007. Pharmaceutical Sciences Wolrd Conference

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. **Aplicações farmacêuticas de polímeros.2010 Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/po/v20n1/aop_pol_0497.pdf>.**

Contatos: rafaela-haiabe@hotmail.com e marcelo.guimaraes@mackenzie.com.br