

SISTEMAS *DRUG-DELIVERY* MICROESTRUTURADOS NA FORMA DE DISPERSÃO SÓLIDA EMPREGANDO POLISSORBATO 80 CONTENDO HIDROCLOROTIAZIDA: DESENVOLVIMENTO, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E MORFOLÓGICA

Danielle Costa Vargas Redondo (IC) e Marcelo Guimarães (Orientador)

Apoio: PIBIC Mackpesquisa

RESUMO

A biodisponibilidade indica a velocidade de dissolução e absorção do fármaco pelo seu sítio ativo, caracteriza potencialização do efeito farmacológico, dosagem de um medicamento, e a eficácia de um tratamento. Sistemas microestruturados possibilitam o aumento na eficácia nos processos de liberação e absorção de fármacos que apresentam baixa solubilidade em meios fisiológicos e possuem extrema importância na área de desenvolvimento de medicamentos e novas formas farmacêuticas. O medicamento contendo hidroclorotiazida, distribuído pelo RENAME e amplamente utilizado para o tratamento da hipertensão arterial é classificado como pouco permeável e pouco solúvel, possuindo assim, uma baixa absorção e biodisponibilidade, o que requer a administração de altas doses, de modo a gerar efeitos colaterais e falta de aderência ao tratamento. A aplicação de um sistema *drug-delivery* microestruturado na forma de dispersão sólida contendo hidroclorotiazida, fármaco lipofílico, disperso em uma matriz sólida constituída pelos carreadores hidrofílicos PEG6000 (polietilenoglicol) e polisorbato80, visa o aumento da solubilidade, perfil de dissolução e consequentemente da biodisponibilidade do fármaco. O sistema foi caracterizado físico-quimicamente e morfologicamente 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 eficiente e inovador sistema de liberação de fármacos.

Palavras-chave: Dispersão sólida, PEG 6000 (Polietilenoglicol) e hidroclorotiazida.

ABSTRACT

Bioavailability indicates the speed of dissolution and absorption of the drug by its active site, characterization of the potential pharmacological effect, dosage of a medication, and the effectiveness of a treatment. Microstructured systems make it possible to increase the efficiency of drug release and absorption processes that have low solubility in physiological media and are extremely important in the area of drug development and new pharmaceutical forms. The drug containing hydrochlorothiazide, distributed by RENAME and widely used for the treatment of arterial hypertension is classified as poorly permeable and poorly soluble, thus having low absorption and bioavailability, which requires administration of high doses in order to generate side effects. and lack of adherence to treatment. The application of a microstructured drug-delivery system in the form of a solid dispersion containing hydrochlorothiazide, lipophilic drug, dispersed in a solid matrix found by the hydrophilic carriers PEG6000 (polyethylene glycol) and polysorbate80, given the increased solubility, dissolution profile and consequently the bioavailability of the drug. The system was extended physically-chemically and morphologically by means of testicles such as scanning electron microscopy (SEM), in addition to thermogravimetry (TGA), differential scanning calorimetry (DSC) and infrared absorption spectroscopy, satisfactory results in that region. formation of an efficient and innovative drug delivery system.

Keywords: Solid dispersion, PEG 6000 (Polyethyleneglycol) and hydrochlorothiazide.

1. INTRODUÇÃO

Hidroclorotiazida é um diurético tiazídico, utilizado na primeira linha de tratamento da hipertensão arterial, listado como um medicamento essencial na lista da OMS. Todavia, pertence à classe IV dos medicamentos do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), que ordena classes de fármacos de I à IV, considerando suas constantes de solubilidade e permeabilidade de maneira decrescente, isto é, a hidroclorotiazida destaca-se por apresentar os mais baixos níveis de solubilidade, permeabilidade e biodisponibilidade entre todas as classes de fármacos. Com a baixa biodisponibilidade, há significativa perda da eficácia terapêutica. Desta forma, requer um sistema de administração (sistema *drug-delivery*) compatível e eficiente (KUMAR *et al.*, 2018).

A biodisponibilidade é definida como a fração da forma ativa de um medicamento que atinge a circulação sistêmica, ou seja, a extensão que uma substância se torna completamente disponível para o destino biológico. A via de administração caracteriza a dosagem de um fármaco, pois norteia sua farmacocinética, devido à modificação da concentração sérica causada pela absorção intestinal ou metabolismo de primeira passagem, que ocorre no medicamento oral, mas não no intravenoso, já que sua administração entrega imediatamente o fármaco à circulação sistêmica. A dose é indiretamente proporcional à sua biodisponibilidade, ou seja, um medicamento com biodisponibilidade relativamente baixa requer uma dose mais alta para exceder o limite mínimo de concentração e obter um efeito terapêutico (PATEL; PRICE, 2020).

Vários estudos foram desenvolvidos para propor uma forma farmacêutica que maximize a biodisponibilidade e as ações da hidroclorotiazida e simultaneamente melhorar a aderência ao tratamento por pacientes, por permitir a diminuição da dose administrada (DE SOUZA *et al.*, 2017). Uma biodisponibilidade elevada pode reduzir a dosagem e os efeitos secundários para o doente (DOBROWOLSKI *et al.*, 2019).

Sistemas como nanocristais, complexação, sistemas de entrega de drogas de auto-micro (nano) emulsificação, emulsão, co-cristais e dispersões sólidas estão sendo empregados na potencialização da solubilidade e dissolução dos fármacos. O último é amplamente utilizado através de métodos de síntese, tais como a fusão, evaporação de solvente, secagem por *spray*, processo anti-solvente supercrítico, e liofilização (CHOI *et al.*, 2018).

De maneira a quebrar as limitações de medicamentos convencionais, novas tecnologias, como o uso de carreadores na formulação de um medicamento, visam melhorar a solubilidade, absorção, permeação, retenção nos tecidos alvo, biodisponibilidade, o tempo de circulação e a estabilidade do fármaco, além disso, podem proteger várias moléculas de

drogas contra a degradação prematura no corpo e mostram uma maior eficiência de absorção nas células-alvo em comparação com as células normais. Estudos deste tipo são de grande importância, já que no mercado 90% dos medicamentos são hidrófobos ou pouco solúveis em água, de maneira a restringir a entrega do fármaco para a circulação sistêmica (RANJOUS *et al.*, 2019).

A técnica utilizada é constituída pela dispersão de um componente farmacologicamente ativo em uma matriz biologicamente inerte (carreador), constituída por polímeros, podendo ser associados a surfactantes (de maneira a adaptar as propriedades físico-químicas dos polímeros ao sistema de dispersão e aumentar sua estabilidade), os excipientes utilizados na preparação incluem propilenoglicol (PG), polietilenoglicol (PEG) 4000, 6000 e 8000, Polisorbato-80, e povidone (PVPK-30). Sua aplicação traduz em aumento de molhabilidade e porosidade, maior uniformidade de superfície de contato, redução significativa no tamanho das partículas, possivelmente a nível molecular, mudança do estado cristalino para o amorfo, proporcionando maior solubilidade e maiores taxas de dissolução, observando-se melhora da ação terapêutica devido ao aumento da biodisponibilidade (DE SOUZA *et al.*, 2017).

Este trabalho teve como objetivo desenvolver sistemas microestruturados através da aplicação de dispersões sólidas contendo o fármaco hidroclorotiazida e a matriz sólida constituída por PEG (polietilenoglicol) e polissorbato 80, além de sua caracterização físico-química e morfológica.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Medicamentos atuam na prevenção, alívio de sintomas, cura e diagnóstico de doenças. Desenvolvidos com rigorosa fiscalização técnica, em farmácias ou indústrias, para que as etapas de pesquisa, produção e comercialização possam satisfazer aos critérios determinados pela ANVISA. Podem possuir diferentes formas farmacêuticas, tais como cápsulas; comprimidos; pós; granulados; soluções, entre outros, de modo a garantir a aderência ao tratamento pelo paciente, proteger a substância durante o percurso pelo organismo, garantir a precisão da dose e a presença do fármaco no seu local de ação. Os efeitos medicamentosos se devem a um ou mais princípios ativos com propriedades terapêuticas reconhecidas cientificamente (ANVISA, 2010).

A absorção, biodisponibilidade e o perfil farmacocinético dos fármacos, são amplamente discutidos na área farmacêutica. O sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) classifica fármacos de acordo com sua solubilidade e permeabilidade. A classe I possui os fármacos com alta solubilidade e permeabilidade (84% dos fármacos); a classe II contém os fracamente solúveis e altamente permeáveis (17%); a classe III com os altamente solúveis

e fracamente permeáveis (39%); e a classe IV, fracamente solúveis e permeáveis (6%) (JATWANI *et al.*, 2012). As pesquisas em tecnologia farmacêutica abordam modificações físicas focadas em geração de estados amorfos e redução do tamanho de partícula, em vista ao aumento do grau de dissolução de princípios ativos pouco solúveis em água, além da área de superfície, a molhabilidade de partículas e a solubilidade (GOMES *et al.*, 2015).

Observado que fármacos pouco hidrossolúveis e com reduzida velocidade de dissolução são afetados pela forma farmacêutica ou pelo sistema de liberação, elege-se o emprego do sistema de dispersão sólida (DS), caracterizado pela incorporação de um fármaco em um polímero carreador hidrofílico (LACERDA; LIONZO, 2011). A técnica proporciona vantagens significativas, como o aumento da molhabilidade a redução no tamanho da partícula, possivelmente ao nível molecular, a porosidade, aumento da superfície de contato, uniformidade e mudança de estado cristalino para o amorfo (DE SOUZA *et al.*, 2017).

Empregando a DS, são formadas micropartículas, possibilitando maior dissolução às formulações convencionais, como as cápsulas e comprimidos. O ato de transformar o fármaco que se encontra no estado cristalino para o estado amorfo melhora a solubilidade, pois facilita seu contato com o meio de dissolução. A energia de solvatação no processo de dissolução é reduzida devido à conformação das moléculas que possibilitam o aumento da solubilização aquosa no estado amorfo (LARIZA *et al.*, 2012).

A técnica possui baixo custo, sendo acessível à laboratórios. Apesar de ainda poucos medicamentos no mercado usarem a tecnologia, ela é estudada há mais de meio século, é observado inovação em seu uso, surgiram artigos científicos, equipamentos e carreadores (SIMÕES, 2015). Os medicamentos GrisPEG®, Sporanox® e kaletra são exemplos de especialidades farmacêuticas presentes no mercado, obtidas pela tecnologia de dispersão sólida. Essas informações estão representadas no quadro 1, adaptado de *New Jersey Centre for Biomaterials* (2015).

Quadro 1- Exemplos de Medicamentos (Especialidades Farmacêuticas) com Tecnologia de Dispersão Sólida

Medicamentos	Fármacos	Carreadores	Método	Ano de Aprovação	Indústria
GrisPEG	Griseofulvina	PVP, PEG 400 e 8000	Fusão a quente	1975	Pedinol Pharm Inc.
Sporanox	Itraconazol	PEG	<i>Spray Drying</i>	1996	Jansen
Kaletra	Lopinavir/Ritonavir	PVP e PEG	Extrusão à quente	2005	Abbott

Fonte: Adaptado de "New Jersey Centre for Biomaterials", 2015.

Fusão, fusão-solvente e malaxagem, fluido supercrítico e *spray drying* são citados como métodos de obtenção da DS, comumente utilizados (ALVES, 2010). No método fusão-solvente ocorre a dissolução do fármaco e adição do carreador em um solvente, que será em seguida evaporado pela rotaevaporação, *spray-drying* ou secagem a vácuo. No método *spray-*

drying, evapora-se o solvente por secagem rápida. O Fluido supercrítico utiliza um equipamento de extração no estado supercrítico e pela ação de CO₂ o solvente é extraído da dispersão, não emprega temperaturas elevadas. A malaxagem é formada pela mistura do fármaco, ciclodextrinas (compostos que possuem centro hidrofóbico e superfície hidrofílica) e uma pequena quantidade de água, através do método diluição geométrica. A mistura é malaxada e secada em estufa (STORPIRTIS *et al.*, 2011). A DS possui gerações diferentes (Quadro 2) de acordo com as características dos carreadores e de sua composição.

Quadro 2- Características de carreadores em função de gerações das dispersões sólidas

Gerações	Características dos carreadores	Exemplo de Composição
Primeira geração	Carreadores cristalinos	ureia e manitol
Segunda geração	Carreadores poliméricos	PVP, PEG, HPMC, HPC e polimetacrílico
Terceira geração	Mistura de surfactantes e polímeros	Poloxamer® 407, polissorbato
Quarta geração	Polímeros insolúveis em água	etilcelulose, carbômero ou polímero carboxilímico.

Fonte: Adaptado de CID *et al.*, 2019.

A terceira geração geralmente emprega os carreadores polissorbato 80 e polietilenoglicol. De acordo com a sexta edição da Farmacopeia Brasileira (2019), descreve-se o primeiro como agente tensoativo, não iônico, solubilizante, emulsionante e umectante, também pode ser encontrado de diferentes formas, tais como polissorbato 20, polissorbato 40, polissorbato 60 e polissorbato 80, possuindo cada uma, características diferentes. O polissorbato 80 é um líquido viscoso, límpido, possui cor marrom clara ou amarelada, odor característico e sabor ligeiramente amargo, é miscível em água, acetato de etila e etanol absoluto, e praticamente insolúvel em parafina líquida e óleos fixos.

Já o polietilenoglicol 6000 é um polímero sintético, possui elevada massa molecular, flexibilidade de cadeia polimérica, capaz de formar ligações de hidrogênio e dispersão em água. Deste modo, uma matriz sólida inerte, evita o desenvolvimento de cristais de fármacos lipossolúveis, aumenta a concentração destes no organismo e, portanto, sua biodisponibilidade. (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010). O PEG é aplicado ao método de dispersões sólidas, principalmente nas de segunda geração, diminuindo a cristalinidade de fármacos utilizando um carreador. Também 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).

O emprego de tensoativos na dispersão sólida é principalmente visto nas microestruturas de terceira geração. O uso de um Polímero hidrófilo juntamente com um tensoativo é uma estratégia recorrente em diversas pesquisas, um exemplo da prática se trata do uso do polietilenoglicol com o polissorbato 80. Tensoativos usados como carregadores podem evitar a recristalização do fármaco, pelo fato de estabilizarem a dispersão sólida (ELOY, 2012).

De acordo com o BCS, a hidroclorotiazida pertence à classe biofarmacêutica IV, isto é, caracteriza-se pela permeabilidade e solubilidade baixas. Propriedades físico-químicas e biofarmacotécnicas que irão interferir na biodisponibilidade do fármaco após sua administração oral. A solubilização nos fluidos gastrointestinais, seguida da permeabilidade do princípio ativo através das barreiras biológicas, é essencial para atingir o local de ação, portanto, o controle ou modulação das propriedades biofarmacêuticas de fármacos classe IV como este, viabilizam o aperfeiçoamento da sua absorção oral e, conseqüentemente, poderá levar à diminuição da dose administrada (MENDES, 2016).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2019), a hidroclorotiazida ou 6-cloro-3,4-diidro-2H-1,2,4- benzotiadiazina-7-sulfonamida descreve-se como classe terapêutica diurética. Trata-se de um pó cristalino branco ou quase branco e inodoro. É muito pouco solúvel em água, pouco solúvel em etanol, solúvel em acetona e em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos. Possui faixa de fusão de 266 a 270°C, com decomposição. Segundo a bula das especialidades farmacêuticas, o uso do medicamento visa eliminar líquidos do organismo através da urina. Seu efeito tem início em 2 horas após sua administração, contudo, ao decorrer da primeira a segunda hora e meia, é atingida a concentração plasmática máxima, sendo que sua ação decorre por 6 a 12 horas. A composição do comprimido se dá por 50 mg de hidroclorotiazida e os excipientes empregados são amido, dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio e talco.

Considerando-se que doença cardiovascular mais comum é a hipertensão arterial sistêmica, além de possuir um aumento em sua prevalência com a idade, cerca de 50% de pessoas com mais de 60 anos são pacientes hipertensos (CHOBANIAN *et al.*, 2003). A hipertrofia do ventrículo esquerdo e alterações patológicas na vascularização são causadas pela pressão arterial elevada, representando a principal causa de acidente vascular cerebral, sendo fator de risco para a coronariopatia e suas complicações, ou seja, insuficiências cardíacas e aneurisma dissecante da aorta contribuem no infarto cardíaco e na morte súbita cardíaca (KATZUNG, 2003).

3. METODOLOGIA

A dispersão sólida foi manipulada através do método fusão solvente, no qual o fármaco e os microcarreadores empregados, polissorbato 80 e PEG 6000 foram solubilizados em solvente orgânico comum e, em seguida, o solvente foi evaporado sob agitação constante, utilizando-se um rotaevaporador, resultando em um resíduo sólido e seco. Este sólido foi mantido em dessecador até o peso permanecer constante e, posteriormente, foi pulverizado (ALMEIDA, 2009).

Em meio às complexidades do projeto, através das sínteses realizadas pelo rotaevaporador e secagem à vácuo, as primeiras tentativas de formação da dispersão sólida de hidroclorotiazida contendo polissorbato não apresentaram resultados satisfatórios. Deste modo, através de estudos, foi empregado o excipiente PEG 6000, melhorando assim a qualidade dos da dispersão formada.

3.1. PREPARO DO MICROCARREADOR NA FORMA DE DISPERSÃO SÓLIDA

O PEG 6000 e o Polissorbato 80 foram utilizados como carreadores hidrofílicos nesta síntese e a acetona foi empregada como solvente orgânico.

Pesou-se 20g de PEG em um béquer, 2g de hidroclorotiazida em papel de pesagem, 2g de Polissorbato em um vidro relógio e o volume da acetona (30 ml) foi medido em uma proveta. Dissolveu-se a HCTZ e o polissorbato em acetona, em paralelo, o PEG foi fundido em banho-maria. A solução contendo o fármaco foi vertida lentamente, sob vigorosa agitação ao PEG. Transferiu-se o sistema formado para um balão de fundo redondo. Empregou-se o rotaevaporador (Figura 1), sendo empregado o método de síntese de dispersão sólida “fusão-solvente”, de maneira a permitir a fusão do microcarreador, homogeneização do sistema formado e eliminação do solvente orgânico, devido ao calor e alta volatilidade da acetona.

Figura 1: Preparo da dispersão sólida



Fonte: Os autores, 2020.

Após o resfriamento e solidificação, o material formado foi retirado do balão pela raspagem e homogeneizado pela pulverização, com auxílio de gral e pistilo de porcelana. A dispersão branca (sem o fármaco) foi realizada de forma idêntica à da DS contendo o fármaco.

Figura 2: Dispersão sólida contendo o fármaco antes de ser pulverizada.



Fonte: Os autores, 2020.

3.2. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E MORFOLÓGICA DAS ESTRUTURAS ESTUDADAS

A avaliação da interação entre a dispersão sólida e o fármaco são necessárias para conhecer o nível de interação entre os participantes da dispersão estudada (VARGAS, 2014). Caracteriza-se através das análises de espectroscopia de absorção na região do infravermelho; calorimetria diferencial de varredura; termogravimetria e microscopia eletrônica de varredura.

3.2.1. Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR)

Uma técnica realizada através da irradiação de raios infravermelhos na amostra, estimulando a emissão de transmissões vibracionais e rotacionais, em seguida é mensurada a deformação vibro-rotacionais, determinadas pelos níveis de energia e forma da molécula que constituem a substância. A análise baseia-se no fato de que diferentes ligações químicas evidenciam frequências específicas que vibram em níveis de energia fixos. Quando um fármaco que tem como característica a baixa hidrossolubilidade e interage com um microcarreador hidrossolúvel são formadas ligações de hidrogênio ou de *Van Der Waals*. Essas são ligações fracas emitem deformações vibro-rotacionais que são visualizadas pela espectrometria no IV (LIRA, 2004).

Para leitura do espectro, as amostras foram transformadas em pastilhas de KBr, havendo a prévia secagem do KBr, com pureza FTIR: com auxílio de um cadinho de porcelana em mufla a 600°C por 4h. Triturou-se 0,8g de KBr seco e dessecado e 0,2g de amostra seca com auxílio de um gral e pistilo de ágata. Houve a transferência do pó para o conjunto de matriz e punções para prensagem a frio com uma prensa uni axial e assim retirou-se a pastilha utilizado o aparato para extrusão e transferência para o suporte adequado; os resultados foram analisados a partir da construção e plotação de gráficos da leitura da análise através do programa *OriginPro8®*.

3.2.2. Calorimetria diferencial de varredura (DSC)

Mede a diferença de energia provida de uma substância ou mistura à um material de referência, de acordo com a temperatura, obtendo dados quantitativos sobre as reações de decomposição, oxirredução, desidratação e de mudanças do estado físico (SILVA; PAOLA; MATOS, 2007). Pode determinar entalpia, desidratação, pureza, afinidade fármaco/excipientes e polimorfismo, podendo ser empregada para aferir a estabilidade térmica da hidroclorotiazida em dispersão sólida (STORPIRTIS *et al.*, 2011).

As curvas foram obtidas empregando o aparelho *Thermal Analysis sdt q600*, sob uma atmosfera dinâmica de nitrogênio (fluxo de 50 mL min⁻¹), 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. Os resultados foram analisados no programa *OriginPro 8*.

3.2.3. Termogravimetria (TG)

Avalia a variação de massa da amostra em função da temperatura, permitindo verificar a estabilidade térmica de um fármaco e/ou de um microcarreador, através do intervalo de temperatura em que o material não altere sua massa (STORPIRTIS *et al.*, 2011).

As curvas foram obtidas empregando o aparelho *Thermal Analysis sdt q600*, sob uma atmosfera dinâmica de nitrogênio com uma taxa de fluxo de 50 mL min⁻¹, no intervalo de temperatura de 25 a 600°C, utilizando cápsulas de alumínio seladas hermeticamente, com massa de aproximadamente 2,0 mg de amostra, razão de aquecimento de 10°C/min com atmosfera inerte de nitrogênio.

3.2.4. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Realizada através do microscópio apto a permitir a visualização de imagens de alta qualidade topográfica das particularidades tridimensionais e microestruturais de objetos sólidos (DEDAVID *et al.*, 2007).

As amostras foram transferidas para um porta amostra com cola de carbono e, seguida, realizou-se a deposição de ouro através de plasma. Por fim, as amostras foram analisadas em aparelho MEV da marca Jeol., modelo JSM 6510.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

4.1. ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho da síntese foram obtidos pelo aparelho espectro vibracional (Figura 3), realizados na região de 4000-500cm⁻¹, à temperatura ambiente. As amostras foram aplicadas sobre o acessório de refletância total atenuada horizontal (ATR).

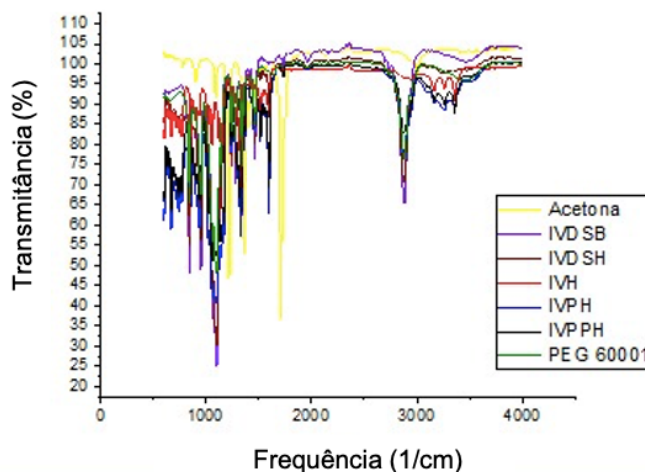
Figura 3: Aparelho Espectrometro Vibracional.



Fonte: Os autores.

A partir dos gráficos de transmitância/comprimento de onda, foi construída a figura 5 (A e B) para facilitar a interpretação dos resultados, apresentando as variações nas curvas, de modo que as diferenças entre os sistemas formados e as substâncias puras possam ser visualizadas com maior facilidade.

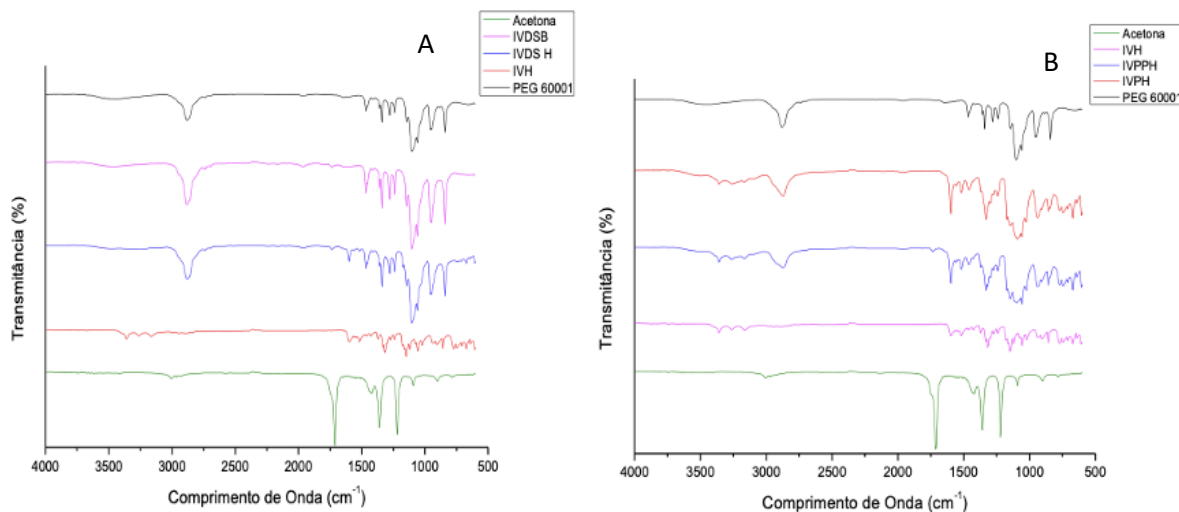
Figura 4: Espectros de infravermelho das amostras



Legenda: IVH: Hidroclorotiazida; IVD SH: Dispersão sólida com hidroclorotiazida; IVD SB: dispersão sólida branca; IVP PH: Mistura física (1:1) de PEG 6000, polissorbato 80 e hidroclorotiazida; IVP H: mistura física PEG 6000+ hidroclorotiazida; Acetona= acetona

Fonte: Os autores

Figura 5: Espectros de infravermelho das amostras



Legenda das fotos 4 e 5: IVH: Hidroclorotiazida; IVDSH: Dispersão sólida com hidroclorotiazida; IVDSB: dispersão solida branca; IVPPH: Mistura física (1:1) de PEG 6000, polissorbato 80 e hidroclorotiazida; IVPH: mistura física PEG 6000+ hidroclorotiazida; Acetona= acetona
Fonte: Os autores.

Por conta da configuração dos gráficos, algumas bandas ficaram suprimidas, como o caso da banda em torno de 3600 a 3200 cm^{-1} (figura 4). Os espectros de Infravermelho apresentados na figura 5 (A e B) buscam mostrar possíveis alterações presentes nos sistemas de dispersão sólida. Em ambas as figuras visualiza-se os espectros do fármaco, PEG da acetona. No espectro da Hidroclorotiazida, observa-se bandas correspondentes a grupos amina e ligação C—H de alquenos aromáticos em torno de 3500 a 3250 cm^{-1} . Há outras duas bandas na faixa de 1600 a 1500 cm^{-1} também características para aminas. Abaixo de 1500 cm^{-1} , na região de impressão digital do espectro, se encontram bandas indicativas de ligação C—H de alcano, ligação C—N e N—H de amina e ligação C—Cl de haloalcano.

Analisando os espectros do PEG e dispersões (Figura 5A), pode-se dizer que há indicativos da incorporação do fármaco, devida a similaridade dos espectros das dispersões (branca e com o fármaco) com o espectro do PEG. Tal similaridade pode ser comprovada pela banda abaixo de 3000 cm^{-1} , característica de ligação C—H de alcanos, presente nos três materiais. Outro indicativo são as bandas abaixo de 1500 cm^{-1} , principalmente a banda mais intensa em torno de 1200 a 1000 cm^{-1} , que corresponde a ligação C—O de álcool presente na estrutura do PEG.

É possível notar a união da banda na região de 3500 cm^{-1} do PEG com as bandas da Hidroclorotiazida abaixo de 3500 cm^{-1} . Além disso, a banda abaixo de 3000 cm^{-1} do PEG sofreu uma pequena alteração, se tornando mais larga e menos intensa. Nas misturas com o polissorbato 80, surge algumas bandas acima de 1500 cm^{-1} que podem ser do próprio polissorbato ou do fármaco. Abaixo de 1500 cm^{-1} aparece uma banda que pode ser derivada

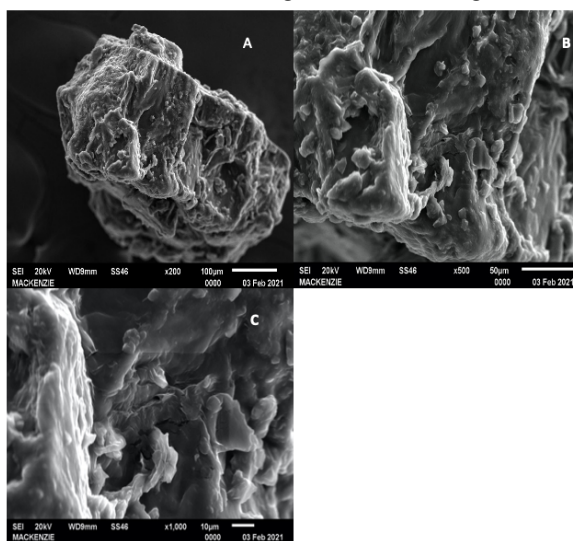
de ligações C—H de alcanos provenientes da adição do polissorbato. Em torno de 1250 a 1000 cm^{-1} , há o alargamento da banda que correspondia a ligação C—O de álcool do PEG e pode ser derivada das variadas ligações C—O que existem na estrutura do polissorbato.

Observa-se a similaridade entre as curvas de amostra da dispersão sólida branca constituída por polissorbato 80 e PEG6000 solubilizado em acetona (IVDSB) e a amostra de PEG puro, assim como a não similaridade com o gráfico da acetona. Conclui-se que as propriedades de transmitância da amostra não foram alteradas pela presença de acetona, como o solvente é altamente volátil, deve ter sido evaporado no processo de rotaevaporação, não deixando residuais interferentes e sugerindo que o fármaco foi disperso corretamente ao seu carreador, devido à sua semelhança aos espéctros do PEG.

4.2. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Observando-se os aspectos morfológicos das imagens de MEV PEG, mostram que esse material não apresenta fragmentos em sua superfície. É possível notar a presença de vários grânulos espalhados pela superfície. Conforme é aumentada a magnitude da imagem, nota-se algumas rugosidades no material (Figura 6).

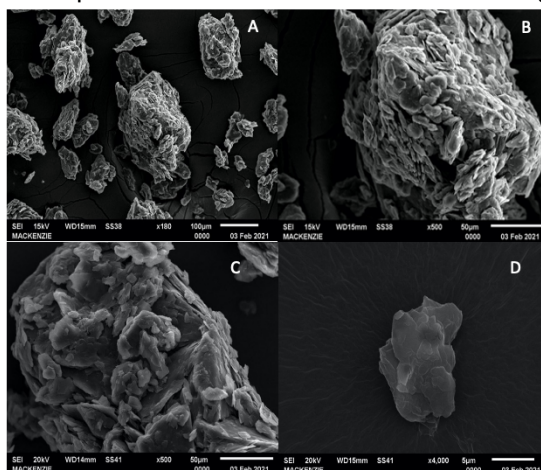
Figura 6: Análises de PEG6000 em diferentes magnitudes de imagem



(A) Amostra de PEG no aumento 200x; (B) Amostra de PEG no aumento 600x; (C) amostra de PEG no aumento 1000x

Fonte: Os autores.

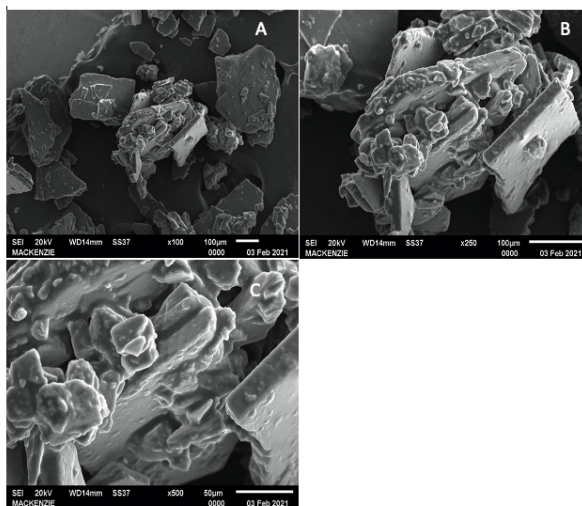
Figura 7: Análises da dispersão sólida branca em diferentes magnitudes de imagem



(A) Dispersão sólida branca no aumento de 180x; (B) Dispersão sólida branca no aumento de 500x; (C) Dispersão sólida branca no aumento de 500x; (D) Dispersão sólida branca no aumento de 4000x
Fonte: Os autores.

Observando as imagens da dispersão sólida branca (figura 7), nota-se diversas partículas e fragmentos do material, dos quais apresentam uma superfície de aspecto escamado composta por pequenos fragmentos aglomerados. Contudo, ao analisar uma partícula isolada, percebe-se uma notável diferença em sua superfície, dando vez à um aspecto lamelar, formado por fragmentos sobrepostos.

Figura 8: Análise da mistura sólida contendo Polissorbato 80+ PEG+ Hidroclorotiazida em diferentes magnitudes de imagem



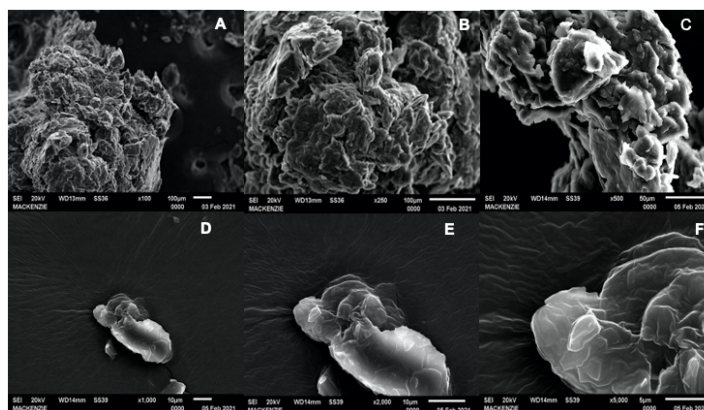
(A) mistura sólida no aumento de 100x; (B) mistura sólida no aumento de 250x; (C) mistura sólida no aumento de 500x.

Fonte: Os autores.

Nota-se que o material da mistura sólida (Figura 8) é formado por placas com alguns pequenos fragmentos. De modo geral, as placas se apresentam na posição horizontal, mas o material mais destacado apresenta essas placas na posição vertical. Ao aumentar a magnitude da imagem, observa-se uma superfície uniforme e algumas elevações semelhantes a bolhas.

Imagem de PEG com acetona e polissorbato (mistura sólida) possui maior superfície de contato quando comparada com a amostra de PEG puro, mesmo que o PEG puro demonstre leve porosidade, não é tão notável quanto a da amostra que possui a acetona e o PEG, a maior superfície de contato contribui com mecanismo de retenção (absorção e adsorção) do fármaco hidroclorotiazida e sua posterior encapsulação no microcarreador.

Figura 9: Análises da dispersão sólida contendo Hidroclorotiazida em diferentes magnitudes de imagem



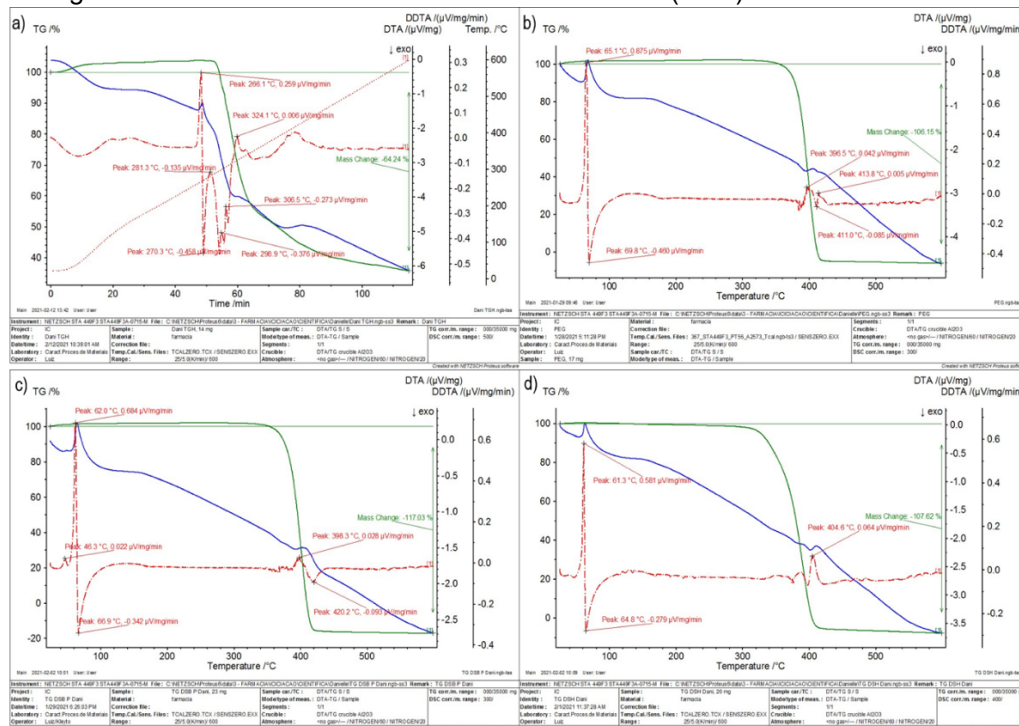
(A) Dispersão sólida com HCTZ no aumento de 100x; (B) Dispersão sólida com HCTZ no aumento de 250x; (C) Dispersão sólida com HCTZ no aumento de 500x; (D) Dispersão sólida com HCTZ no aumento de 1000x; (E) Dispersão sólida com HCTZ no aumento de 2000x; (F) Dispersão sólida com HCTZ no aumento de 5000x.

Fonte: Os autores.

Os MEVs da dispersão sólida com o fármaco (Figura 9) são bastante semelhantes ao da dispersão branca (Figura 7). Mas, nota-se que a superfície dessa partícula é formada por diversos fragmentos sobrepostos, parecidos com pequenas escamas. Quando se observa uma partícula mais isolada, percebe-se novamente a diferença da superfície. Nesse último caso, a partícula apresenta pequenas lâmina sobrepostas em sua superfície, além dela ser mais uniforme. A partir da imagem é possível observar que na dispersão sólida contendo o fármaco, o exterior está mais claro que o centro, de maneira a poder formular a hipótese que o fármaco está na parte interior do carreador polimérico, demonstrando a encapsulação da hidroclorotiazida.

4.3. TERMOGRAVIMETRIA E CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE VARREDURA (DSC)

Figura 10: Termogravimetria e Calorimetria diferencial de varredura (DSC)



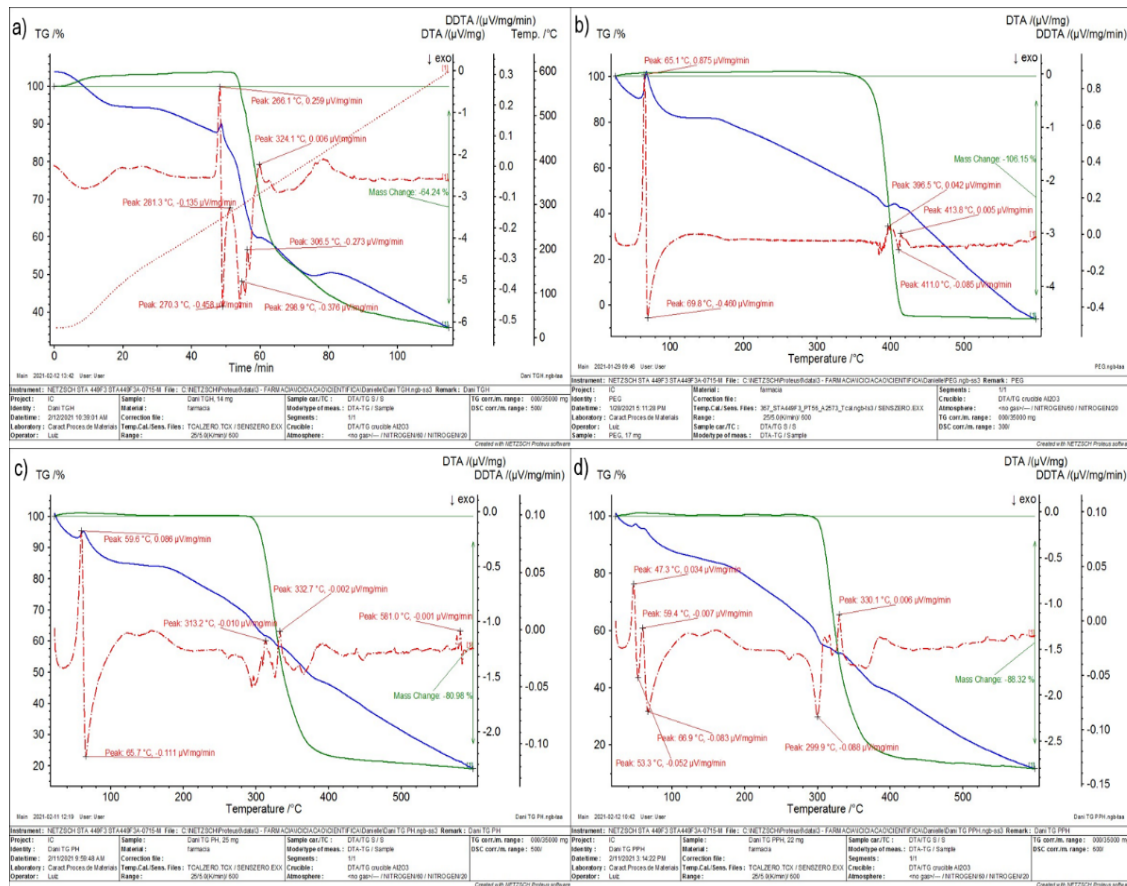
Legenda: A) Fármaco; b) PEG; c) DSB; d) DSH

Fonte: Os autores.

Na curva de TG (curva verde, A) do fármaco é possível observar um acréscimo inicial na massa (podendo ser um erro analítico ou uma comportamento característico do próprio fármaco) que se mantém até os 55 minutos da análise. Após esse período, o material sofre decomposição em duas etapas: uma etapa maior que se inicia em 55 minutos e termina em 64 minutos; a última etapa começa em 72 minutos e termina depois de 100 minutos. O início da primeira etapa pode ser confirmado pelo pequeno pico endotérmico presente na curva de DTA (curva azul, figura 1), indicando a temperatura que começa a queda (256,1 a 270,3°C). Já a segunda não é tão evidente por ela ser menos pronunciada.

Na curva de TG (curva verde, b) PEG, nota-se que ele se mante estável termicamente até a temperatura de 320°C, onde inicia a decomposição do PEG. A decomposição térmica do PEG ocorre em uma única etapa, terminando em 420°C. A curva de DTA (curva azul, figura 2) apresenta apenas um pico endotérmico, correspondente ao início da análise.

Figura 11: Termogravimetria e Calorimetria diferencial de varredura (DSC)



A) FÁRMACO; b) PEG; c) PH; d) PPH

Fonte: Os autores.

Nas curvas de TG da figura anterior, podemos ter indicativos de que o sistema de dispersão contendo o fármaco foi formado, considerando a semelhança da curva do PEG da dispersão. Nas misturas, a curva de TG tem um perfil similar. O material se manteve termicamente estável até 300°C e, em seguida, sofre uma decomposição em uma única etapa que termina em torno de 400°C. As curvas de TG das dispersões se mostra bastante semelhantes a curva do PEG, possuindo um padrão de decomposição em uma única etapa.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fármacos que apresentem baixa solubilidade e permeabilidade em meios fisiológicos exigem tratamentos com a administração de altas doses de medicamentos, podendo causar efeitos colaterais e não aderência à terapia. Dessa forma, é fundamental o desenvolvimento de soluções inovadoras para o delineamento e aprimoramento de formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. Nesse contexto, é possível corrigir as características hidrofóbicas do medicamento, melhorar sua absorção e, conseqüentemente, diminuir a dose administrada a partir da aplicação das dispersões sólidas.

A presente pesquisa sugere a aplicação inovadora do método de dispersão sólida empregando um microcarreador constituído de polissorbato 80 e PEG 6000 adequado para

melhorar a absorção do fármaco hidroclorotiazida. As análises demonstraram características propícias ao sistema desenvolvido de acordo com os resultados positivos, indicando possível sucesso do método aplicado, sugerindo aumento na absorção e, conseqüentemente, biodisponibilidade, assim como um eficiente sistema de liberação de fármacos.

6. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, H. E. P. P. de J. **Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno**. 2009. Disponíveis em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/20817/2/DISSERTA%C3%83O.pdf>>. Acesso em: 29 mar. 2019
- ALVES, L. **Desenvolvimento de dispersões sólidas binárias visando a incrementada solubilidade aquosa do antirretroviral Efavirenz**. 2010. 131 f. Dissertação (Mestrado)-Curso de Inovação Terapêutica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/9247/1/arquivo2944_1.pdf. Acesso em: 27 abr. 2019.
- AMIDON, G. L. *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. 2019.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. O que devemos saber sobre medicamentos. 2010. 100 p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/2501339/O+que+devemos+saber+sobre+medicamentos/f462f5a1-53b1-4247-9116-a6bcd59cae6c>. Acesso em: 15 fev. 2020.
- CHOBANIAN, et al. **The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report**. *JAMA*, v.289, n.19, p.2560-72, 2003.
- CHOI, J. *et al.* Solid dispersion of dutasteride using the solvent evaporation method: Approaches to improve dissolution rate and oral bioavailability in rats. **Materials Science and Engineering: C**, [S. l.], v. 90, p. 387–396, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.04.074>. Acesso em: 3 mar. 2020.
- DE SOUZA, C. M. P. *et al.* Thermal analysis study of solid dispersions hydrochlorothiazide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, [S. l.], v. 131, n. 1, p. 681–689, 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10973-017-6091-0>>. Acesso em: 03 mar. 2020.
- 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: 25 mar. 2019.
- DOBROWOLSKI, A. *et al.* Preparation of submicron drug particles via spray drying from organic solvents. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 567, p. 118501, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118501>. Acesso em: 4 mar. 2020.
- ELOY, J. Dispersões sólidas de ácido ursólico para otimização da doença de chagas. 2012. Mestrado em medicamentos e cosméticos- Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto,

2012. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-28092012-133532/>. Acesso em: 29 mar 2021.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/brasileira>. Acesso em: 30 mar. 2021.

GOMES, T. A. *et al.* Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [S. l.], v. 36, n. 2, 2015. Disponível em: <http://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/39>. Acesso em: 10 ago. 2020.

JATWANI, S. *et al.* ChemInform Abstract: An Overview on Solubility Enhancement Techniques for Poorly Soluble Drugs and Solid Dispersion as an Eminent Strategic Approach. **ChemInform**, [S. l.], v. 44, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/chin.201313244>. Acesso em: 10 ago. 2020.

KATZUNG, Bertram G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 8ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

KUMAR, Sachin *et al.* Bio Pharmaceutics Classification System (BCS) Class IV Drug Nanoparticles: quantum leap to improve their therapeutic index. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 617-625, 29 nov. 2018. Maad Rayan Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.15171/apb.2018.070>. Disponível em: <https://apb.tbzmed.ac.ir/Article/apb-19562#1>. Acesso em: 14 mar. 2020.

LACERDA, D.; LIONZO, M. **ASPECTOS ATUAIS DA BIODISPONIBILIDADE DE FÁRMACOS COM BAIXA SOLUBILIDADE: Um enfoque sobre a sinvastatina**. Centro Universitário Metodista do IPA. Porto Alegre – RS, Brasil. Vol. 24. Nº 5/6. 2011.

LARIZA, D. *et al.* Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, [S. l.], v. 33, 2012.

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**. Disponível em: <http://objdig.ufrj.br/59/teses/648277.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2019.

MENDES, C. *Estratégias Para a Melhoria Das Propriedades Biofarmacêuticas De Fármacos Classe IV: Desenvolvimento De Sistemas Nanoestruturados Para a Hidroclorotiazida E Norfloxacino*. 2016.

NEW JERSEY CENTRE FOR BIOMATERIALS (NJCBM). Basic and translational research and developing new biomaterials. Disponível em: http://www.njbiomaterials.org/NJCB_Files/File/Skin%20Workshop/3.%20McKelvery_Presentation.pdf > Acesso em 18 nov 2020.

PATEL, D. A.; PRICE, G. **Drug Bioavailability**. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2020. *E-book*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557852/>. Acesso em: 8 ago. 2020.

PATIL, M.; WAYDANDE, S.; PAWAR, P. Design and evaluation of topical solid dispersion composite of voriconazole for the treatment of ocular keratitis. **Therapeutic Delivery**, [S. l.], v. 10, n. 8, p. 481–492, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4155/tde-2019-0021>. Acesso em: 14 mar. 2020.

RANJOUS, Y. *et al.* Optimization of the Production Process and Product Quality of Titanate Nanotube–Drug Composites. **Nanomaterials**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. 1406, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nano9101406>. Acesso em: 14 mar. 2020.

SILVA, E.; PAOLA, M.; MATOS, J. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 347-356, Sept. 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151693322007000300004&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 30 Mar. 2021.

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 nov. 2019.

STORPIRTIS, S. et al. **Farmacocinética Básica e Aplicada**. Guanabara Koogan. Cap. 1. p. 3-16. 2011.

VARGAS, M. R. W. **Dispersões sólidas de sinvastatina**: preparação, caracterização, no estado sólido utilizando técnicas emergentes e estudo de estabilidade. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/13869/1/MaraRWV_TESE.pdf. Acesso em: 25 mar. 2019.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drugs Discovery Today**, v. 12, n 23- 24, p. 1068-1075, 2007.

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. Acesso em: 12 jan. 2020.