

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

Enzo Caruso Leite (Iniciação científica) e Marcelo Guimarães (Orientador)

Apoio: PIVIC Mackenzie

RESUMO

Os sistemas micro estruturados são compostos por polímeros utilizados são geralmente aplicados em moléculas com diferenças de afinidade por certos meios, com o objetivo de encapsulá-las e, por consequência, aumentar sua estabilidade e absorção pelo organismo, estabelecendo uma relação direta com a biodisponibilidade do fármaco no sangue. A biodisponibilidade é responsável por indicar a fração do fármaco inalterada que alcança a circulação sistêmica após sua administração por qualquer via. Sistemas para a proteção da molécula em meio fisiológico e alteração da biodisponibilidade são considerados fatores chave para o aumento da eficácia e potência medicamentosa, que vai definir o sucesso terapêutico. A hidroclorotiazida foi escolhida e empregada para a pesquisa, pois é classificada como um fármaco pouco permeável e solúvel em meio fisiológico, sendo ideal para a aplicação de microestruturas na forma de dispersão sólida, buscando uma alteração benéfica no seu comportamento no organismo, até a sua absorção, sem interferir em sua atividade. Foram realizadas algumas análises como microscopia eletrônica de varredura (MEV), termogravimetria e espectroscopia de absorção de infravermelho e os resultados demonstraram resultados satisfatórios, sugerindo que houve a formação de microestruturas adequadas e estáveis.

Palavras-chave: Dispersão sólida, Carbopol, Hidroclorotiazida

ABSTRACT

Micro-structured systems are composed of polymers used and are generally applied to molecules with differences in affinity by certain means, with the objective of encapsulating them and, consequently, increasing their stability and absorption by the organism, establishing a direct relationship with the bioavailability of the organism. drug in the blood. Bioavailability is responsible for indicating the unchanged fraction of the drug that reaches the systemic circulation after its administration by any route. Systems for protecting the molecule in a physiological environment and altering bioavailability are considered key factors for increasing drug efficacy and potency, which will define therapeutic success. Hydrochlorothiazide was chosen and used for the research, as it is classified as a little permeable drug and soluble in physiological medium, being ideal for the application of microstructures in the form of solid dispersion, seeking a beneficial change in its behavior in the organism, until its absorption, without interfering in its activity. Some analyzes were performed such as scanning electron microscopy (SEM), thermogravimetry and infrared absorption spectroscopy and the results showed satisfactory results, suggesting that there was the formation of adequate and stable microstructures

Keywords: Solid dispersion: Carbopol, Hydrochlorothiazide

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a ANVISA, a biodisponibilidade é um parâmetro fundamental a ser estudado para o desenvolvimento de novas formulações que modulem a liberação e o comportamento de do fármaco no organismo até a sua absorção, assim amplificando as concentrações terapêuticas de medicamentos que possuem uma biodisponibilidade reduzida (ANVISA, 1999).

A variação de respostas a um tratamento medicamentoso depende de muitos fatores, tais como dose, gravidade da enfermidade, velocidade de metabolização do indivíduo em particular, excreção de fármacos, e outros fatores farmacocinéticos. As características físico-químicas do fármaco também influenciam muito quando se trata da via de administração, hidrofiliidade ou lipofiliidade e estabilidade da molécula em meio fisiológico. Dentre todas as possíveis escolhas para as possibilidades farmacotécnicas, as dispersões sólidas (DS) podem ser obtidas por diversos processos tecnológicos que consistem em dispersar um componente farmacologicamente ativo em um carreador ou matriz no estado sólido, com a finalidade de alterar a solubilidade e aumentar a taxa de dissolução, o que, consequentemente, modula a ação terapêutica devido ao incremento da biodisponibilidade (JANSSENS et al., 2008a; LIMA et al., 2008). Também têm sido utilizadas para aumentar a estabilidade química de fármacos em solução ou suspensão (SETHIA, SQUILLANTE, 2003).

Esse projeto tem como objetivo realizar o desenvolvimento, a síntese e a caracterização físico-química e morfológica de um sistema estrutural de disposição micrométrica na forma de uma dispersão sólida de quarta geração constituída pelo carbômero (Carbopol®), contendo o fármaco hidroclorotiazida. Consequentemente foi verificada, por meio de testes, a variação da estabilidade e solubilidade, sendo possível obter um entendimento sobre a biodisponibilidade do fármaco. A hidroclorotiazida (HCTZ) é um fármaco anti-hipertensivo da categoria diurética, que não apenas trata hipertensão, como também é utilizado para auxiliar no tratamento de insuficiência cardíaca, é barato, muito usado mundialmente e está representado na Figura 1.

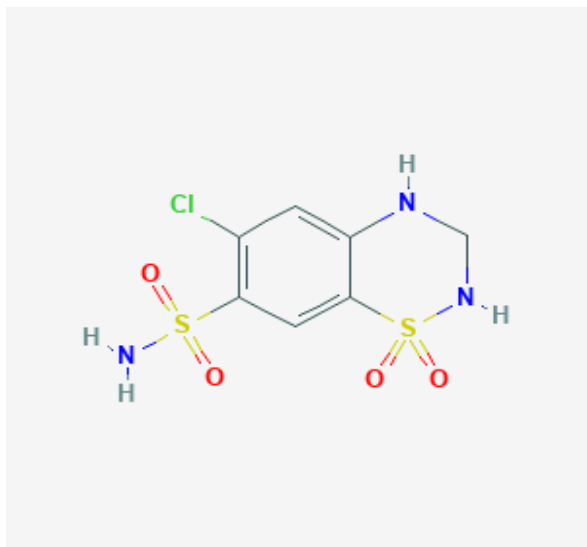


Figura 1 - Estrutura química da molécula de Hidroclorotiazida (HCTZ)

Fonte: PubChem (2019)

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A solubilidade e a biodisponibilidade são fatores interrelacionados que frequentemente constituem uma barreira no desenvolvimento das formas farmacêuticas. Diversos fatores relacionados à forma farmacêutica podem afetar a absorção e, conseqüentemente, a solubilidade e biodisponibilidade de fármacos. Acredita-se que uma substância é bem absorvida quando apresenta as seguintes características: lipossolubilidade adequada, além da relativa hidro solubilidade; estabilidade no lúmen gastrointestinal e, finalmente, peso molecular relativamente baixo (STORPIRTIS, 1999).

Entre as estratégias atualmente utilizadas para superar estas limitações, destaca-se o desenvolvimento de dispersões sólidas de fármacos com carreadores hidrossolúveis ou hidro dispersíveis, já que a deficiente solubilização dos fármacos pertencentes às Classes II e IV, após a administração oral requer otimização da forma farmacêutica utilizada. Muitos dos métodos tecnológicos, para aumentar a dissolução de fármacos pouco solúveis em água, têm sido apresentados na literatura. Estas incluem redução do tamanho da partícula para aumentar a área de superfície, solubilização em sistemas tensoativos, formação de complexos solúveis em água e uso de pró-fármacos (MUTALIK et al, 2008)

As dispersões sólidas são sistemas nos quais fármacos com baixa solubilidade aquosa encontra-se dispersos em um carreador hidrofílico, que em solução aquosa promove o aumento da solubilidade do fármaco, pois o carreador passa a ditar as características do material (VASCONCELOS, SARMENTO, COSTA, 2007). Além disso, nesses sistemas não deve haver interação entre a matriz sólida e o fármaco transportado, o que poderia ser prejudicial para a finalidade terapêutica. Várias estratégias utilizando a Micro e/ou a

Nanotecnologia têm sido exploradas, dentre as quais são incluídas o uso das dispersões sólidas (LIU et. al., 2000).

Uma grande vantagem das dispersões sólidas é a possibilidade de utilizar técnicas de obtenção mais simples, de fácil acesso nos laboratórios e com menor custo. Possivelmente essas características têm atraído a atenção dos pesquisadores, justificando a retomada das pesquisas na busca de soluções para a baixa solubilidade de fármacos.

A dispersão sólida proporciona alterações no fármaco em que é aplicada forçando-o passar do estado cristalino para o amorfo, tornando o princípio ativo muito mais estável e resistente à fatores externos como temperatura, umidade e luz. De forma geral, são as modificações físicas de um princípio ativo que, após disperso no carreador, passa a ditar as características do material (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 fármaco amorfo, cuja forma é a mais solúvel em termos termodinâmicos;
- Na *Terceira Geração* obtêm-se misturas com tensoativos, como por exemplo polissorbatos e inulina, que promovem aumento da solubilidade pela diminuição da tensão interfacial;
- A *Quarta Geração* emprega polímeros insolúveis, como etil celulose e polímero carboxivinílico ou carbômer, que diminuem a velocidade de liberação do fármaco, oferecendo melhoria em sua solubilidade e prolongamento de liberação.

O método empregado para este trabalho foi a evaporação do solvente, iniciando-se com a dispersão do carbopol em etanol, e posteriormente a evaporação do solvente a partir de roto evaporação, promovendo uma aglomeração do material. Após essa agregação, o fármaco se dispersa molecularmente em partículas cristalinas no carreador polimérico, proporcionando a elevação da solubilidade do fármaco através do aumento da superfície de contato com o meio, e assim, pode amplificar a biodisponibilidade no organismo por meio da eficácia de sua liberação (PEDREIRO, 2012).

Medicamentos de administração oral dotados de liberação sustentada são delineados para liberar o princípio ativo paulatinamente, sob um tempo estendido até a próxima administração. Além disso, oferecem vantagens significativas quando comparados com produtos administrados por via oral de liberação convencional, incluindo a redução da frequência das doses e a redução da dosagem do fármaco livre no plasma (CHARMAN et. al.). Maiores intervalos de tempo entre uma administração medicamentosa e outra ajudam a reduzir efeitos adversos causados por concentrações excessivas do fármaco na circulação sanguínea.

Existem diversas maneiras para se obter dispersões sólidas atualmente, como: evaporação do solvente, fusão, *spray-drying*, fluido supercrítico e malaxagem (AGUIAR, 2016).

No método de obtenção por evaporação o fármaco é diluído em um solvente de maior afinidade, como a acetona, e logo em seguida ocorre a aplicação de seu carreador no mesmo recipiente. O solvente será eliminado através do processo de roo evaporação até a obtenção de um produto sólido.

No método de fusão, o carreador é aquecido à uma temperatura ligeiramente superior a do seu ponto de fusão e o fármaco é incorporado ao carreador. Este método é útil principalmente para fármacos e carreadores que se misturam no estado líquido após a fusão de ambos (SOUTO, 2008).

O processo de *spray-drying* consiste em três etapas. Na primeira fase, o fluído é disperso como gotículas, produzindo uma grande área superficial. Na segunda, ocorre contato destas com uma corrente de ar aquecido, havendo uma transferência de calor. Na terceira etapa acontece a evaporação do solvente e a formação da partícula sólida.

A técnica de fluido supercrítico é mais recente, e faz o uso de dióxido de carbono acima de sua pressão e temperatura crítica, com finalidade de extrair o solvente da mistura, enquanto realiza uma excelente economia de amostras, solventes, reagentes e tempo. O resultado é uma dispersão em forma de partículas finas (GALVÃO, 2004; BRONDI, 2005).

Para o desenvolvimento e a aplicação das dispersões sólidas, faz-se o uso de Microtecnologia. Neste ramo da Tecnologia Farmacêutica, o objetivo é reduzir o tamanho das partículas de um fármaco para níveis micrométricos, o que lhe garante uma uniformidade e aumentando a sua superfície de contato com o meio eluente (ALVES et. al., 2012). O diâmetro das micropartículas pode variar de 1 até 1000 μm (STORPIRTIS et. al., 2011), já 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 ativo que visam ser aperfeiçoadas com a aplicação da Microtecnologia (HABIB, 2001).

Sabe-se que as micropartículas podem ser administradas por via oral, pulmonar, nasal, intramuscular, tópica e subcutânea, porém, não podem ser administradas por via intravenosa em razão do seu tamanho que pode obstruir pequenos capilares (STORPIRTIS et. al., 2011).

Para que a dispersão sólida atinja o seu efeito esperado de sua aplicação, é essencial que a matriz se apresente inerte, atóxica, estável, solúvel na maior parte dos solventes orgânicos e ser compatível com o fármaco em que será associada (ALMEIDA, 2009).

A hidroclorotiazida é um diurético da classe das benzo tiazidas, funcionando na base de reduzir a capacidade de reabsorção de sais e água, provocando uma maior excreção de líquidos do organismo. É administrada por via oral com a finalidade no tratamento doenças renais e hepáticas, de edemas associados à insuficiência cardíaca e casos de hipertensão arterial. Sua biodisponibilidade é de 60 a 80% após a administração oral, sendo que não ocorrem modificações cinéticas se administrada repetidas vezes (PIRES, 2011).

A principal forma de comercialização da hidroclorotiazida é de comprimidos, uma forma farmacêutica sólida e de ampla aplicabilidade. 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. Sendo 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).

O principal parâmetro que afeta a velocidade de dissolução de um fármaco, ou de outras substâncias, é a temperatura. A solubilidade pode ser definida como a concentração de um soluto em uma solução saturada, à determinada temperatura. (VARGAS, 2014).

De acordo com a *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), os fármacos são divididos em quatro classes (I, II, III e IV) conforme sua solubilidade e permeabilidade gastrointestinal (AMIDON et. al., 1995). Posteriormente, 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 biofarmacotécnicas ideais para a sua veiculação em uma dispersão sólida.

3. METODOLOGIA

3.1. Preparo das amostras de dispersão sólida

O etanol foi utilizado como um agente dispersante do polímero carboxivinílico ou carbômero (Carbopol®), misturado com hidroclorotiazida. Em um béquer foi pesado 1,5g de Carbopol®, 1,0g de hidroclorotiazida e 30mL de etanol medido em proveta.

Ao promover a dispersão do meio, tudo foi transferido para um balão de vidro com fundo redondo, que então foi colocado em um equipamento de roo evaporação a 80°C, responsável pela homogeneização do sistema formado, além de eliminar o máximo de álcool possível por conta da temperatura escolhida.



Figura 2: Roto evaporador. Fonte: Laboratório Semi-industrial do curso de Farmácia da UPM (Universidade Presbiteriana Mackenzie).

Foi escolhido o método roto evaporação para formar a dispersão sólida, e de liofilização para desidratar a mistura de Carbopol® com hidroclorotiazida, sem alterar suas características farmacológicas. A roto evaporação é um método empregado no desenvolvimento de dispersão sólida, utilizado frequentemente em escala laboratorial, sendo a possível decomposição do fármaco reduzida devido ao procedimento ser realizado em temperaturas mais baixas (AGUIAR, 2016).

3.2. Liofilização das amostras de dispersão sólida

Liofilização é um método de secagem pouco relatado na literatura para dispersão sólida, mas ainda eficaz. Seu princípio é modificar o ponto tríplice, causando um processo de sublimação através do congelamento da amostra, seguido de evaporação por redução da temperatura e elevação da pressão. É um método útil para fármacos com elevado ponto de fusão ou termolábeis, evitando degradações de matéria-prima indesejadas (ALVES et al., 2012), porém existe uma dificuldade na transposição de escala, porque se trata de um método que exige tempo, apesar de vantajoso (STORPIRTIS et al, 2009).

3.3. Caracterização físico-química e morfológica das amostras de dispersão sólida

3.3.1. Análise de microscopia eletrônica de varredura (M.E.V.)

É uma análise realizada através do microscópio eletrônico de varredura, que permite a visualização de imagens de alta qualidade topográfica das propriedades tridimensionais e microestruturais de objetos sólidos, especificamente na superfície da amostra analisada. Além disso, nesta técnica é utilizado um feixe de elétrons para que a uma fonte de luz branca proporcione uma alta resolução de imagem (DEDAVID et. al., 2007).

3.3.2. Termogravimetria e Análise Térmica Diferencial (DTA)

Termogravimetria se trata de uma análise térmica que monitora a variação da massa de determinada amostra em função do tempo em um ambiente de temperatura e atmosfera controlada. Analisa-se a perda de massa ou a alteração das características dela em temperaturas variadas.

A análise foi realizada através da utilização do equipamento TG/DTA 7200, taxa de aquecimento de 5°C/min iniciando em 25°C até 600°C em um cadinho de alumínio com 2mg de amostra. Pelas análises térmicas é possível verificar a estabilidade térmica de um fármaco e/ou de um micro carreador, através do intervalo de temperatura em que o material se apresente com composição fixa e constante. (STORPIRTIS et. al., 2011).

3.3.3. Espectroscopia de absorção de infravermelho

É uma técnica realizada através da irradiação de raios infravermelhos, na amostra, estimulando a emissão de transmissões vibracionais e rotacionais. Em seguida são mensuradas as deformações vibro-rotacionais através de um espectrofotômetro, além de serem determinadas pelos níveis de energia, forma da molécula que constituem a substância. Esta análise é baseada no fato de que as diferentes ligações químicas evidenciam frequências específicas que vibram em níveis de energia fixo. Quando um fármaco que tem como característica, a baixa hidrosolubilidade, interage com um micro carreador hidrossolúvel, são formadas as ligações de hidrogênio ou de *Van Der Waals*. Essas são ligações fracas e emitem deformações vibro-rotacionais, que são visualizadas pela espectrometria no IV (LIRA, 2004)

início à decomposição em 257°C em uma reação exotérmica, seguido de outra reação endotérmica em 265°C. Há um pico endotérmica de decomposição ao atingir 292°C.

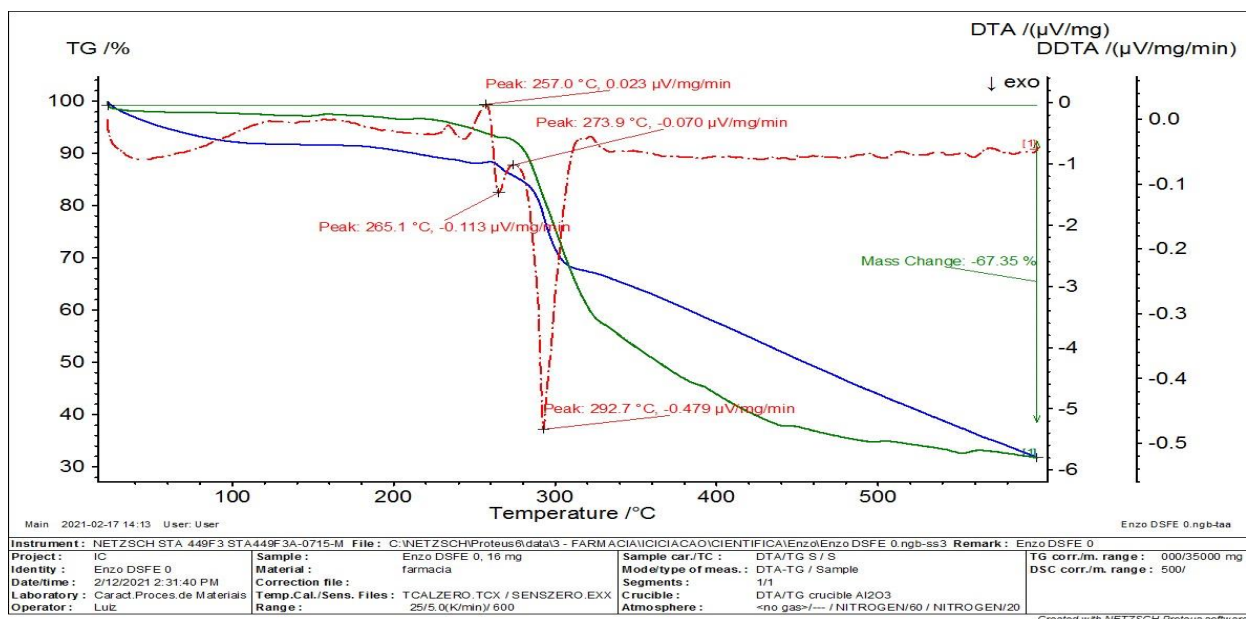


Figura 4: Gráfico referente à análise de termo gravimetria da dispersão sólida contendo o fármaco (HCTZ). Fonte: Autores

Ao observarmos à Figura 5, referente à análise da mistura física do Carbopol® com a hidroclorotiazida é possível detectar um comportamento similar ao da dispersão sólida com o fármaco. Analisando a curva de TG (curva verde), percebe-se pouca alteração em sua estabilidade térmica até os 200°C. Assim como as demais curvas de TG apresentadas anteriormente, aparentemente há mais de uma etapa de degradação, contudo elas são de difícil percepção. Para esse material existe uma etapa significativa que se inicia em 260°C e que se estende até os 500°C. É possível notar na curva de calorimetria diferencial (curva vermelha) que a amostra tem o início do seu processo de degradação por volta dos 120 a 180°C, sendo semelhante ao primeiro gráfico de dispersão sólida branca, e tendo o seu primeiro pico de degradação aos 243°C, seguido de outro pico exotérmico aos 252°C e um endotérmico ao atingir 261,9°C.

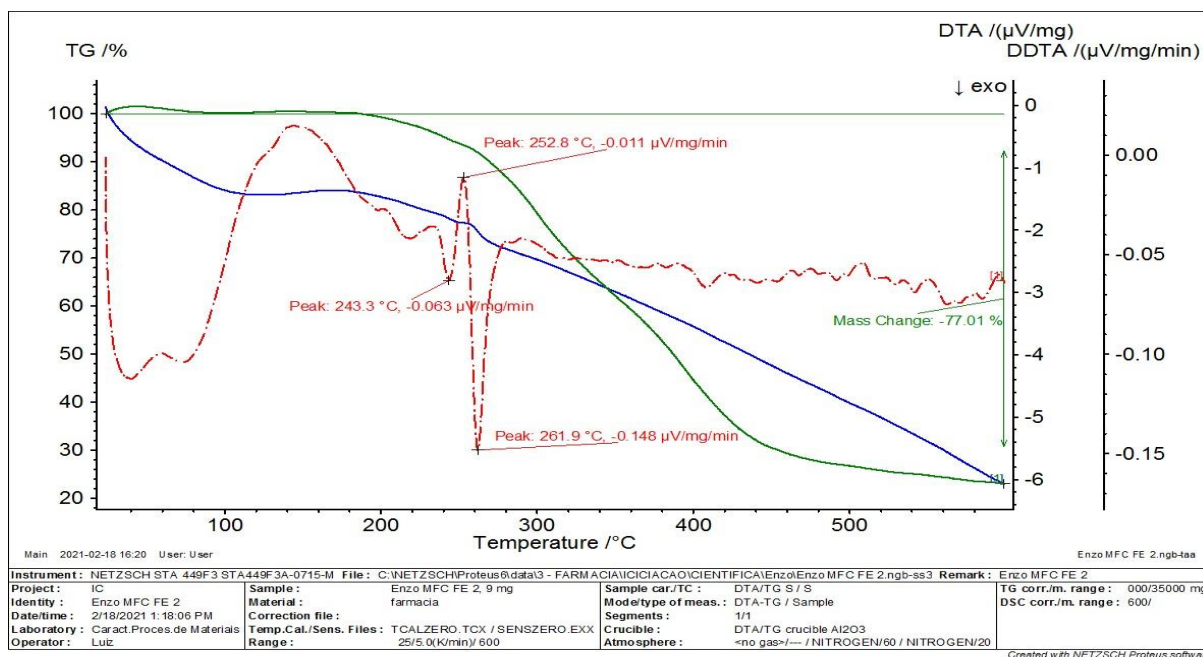


Figura 5: Gráfico referente à análise de termo gravimetria da dispersão do Carbopol 940 com o fármaco (HCTZ). Fonte: Autores

4.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As análises em MEV foram realizadas para possibilitar a visualização dos aspectos morfológicos do produto por meio da observação detalhada da imagem obtida pelo microscópio eletrônico e dos diversos graus de ampliação diferentes sobre a amostra. Devido à maneira com que as imagens são criadas no equipamento, elas tomam uma aparência tridimensional que é útil para avaliar a superfície da amostra que está sendo analisada com facilidade, destacando os aspectos topográficos do material.

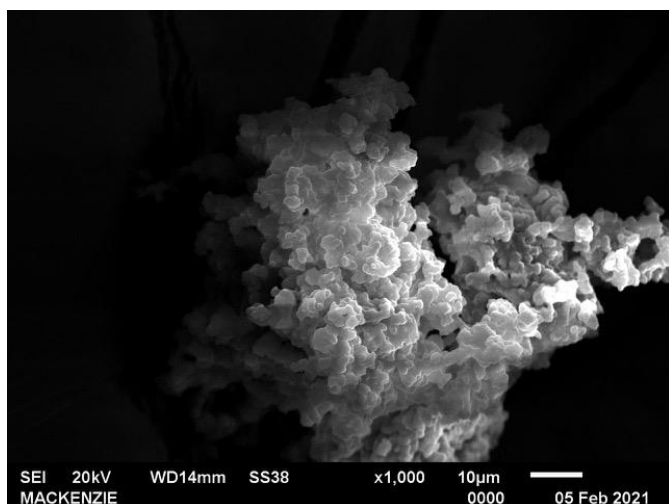


Figura 6: Dispersão sólida aumento de 1000x. Fonte: Autores

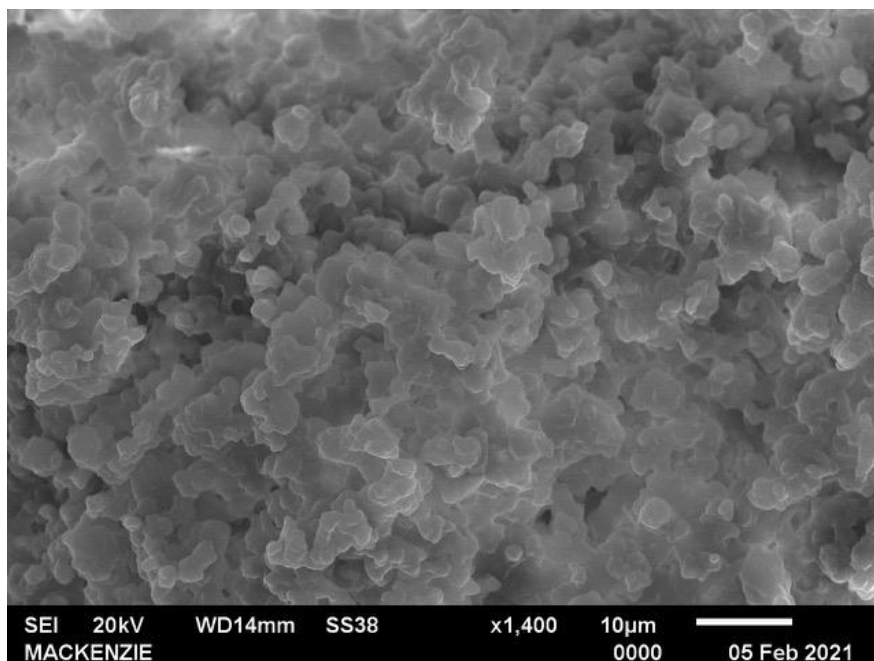


Figura 7: Dispersão sólida aumento de 1400x. Fonte: Autores

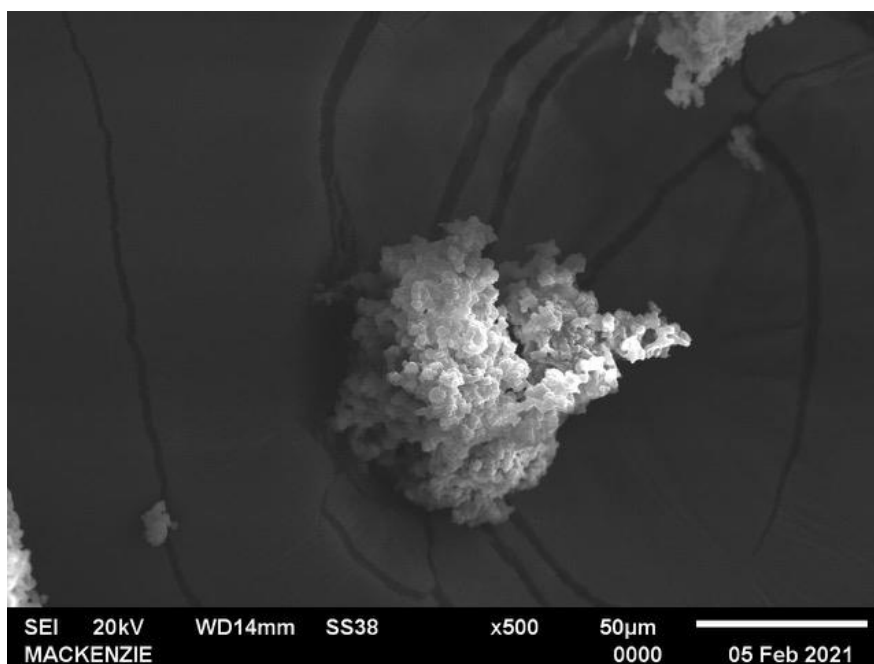


Figura 8: Dispersão sólida aumento de 500x. Fonte: Autores

As dispersões sólidas do fármaco com o Carbopol® (Figuras 6, 7 e 8) apresentam-se em tamanhos consideravelmente grandes, com um aspecto de goma ou rugoso. Não foi possível observar partículas de hidroclorotiazida, como placas afiadas ou pontiagudas na amostra analisada, o que sugere o envolvimento completo do medicamento pelo Carbopol®, devido às características e resultados das outras análises.

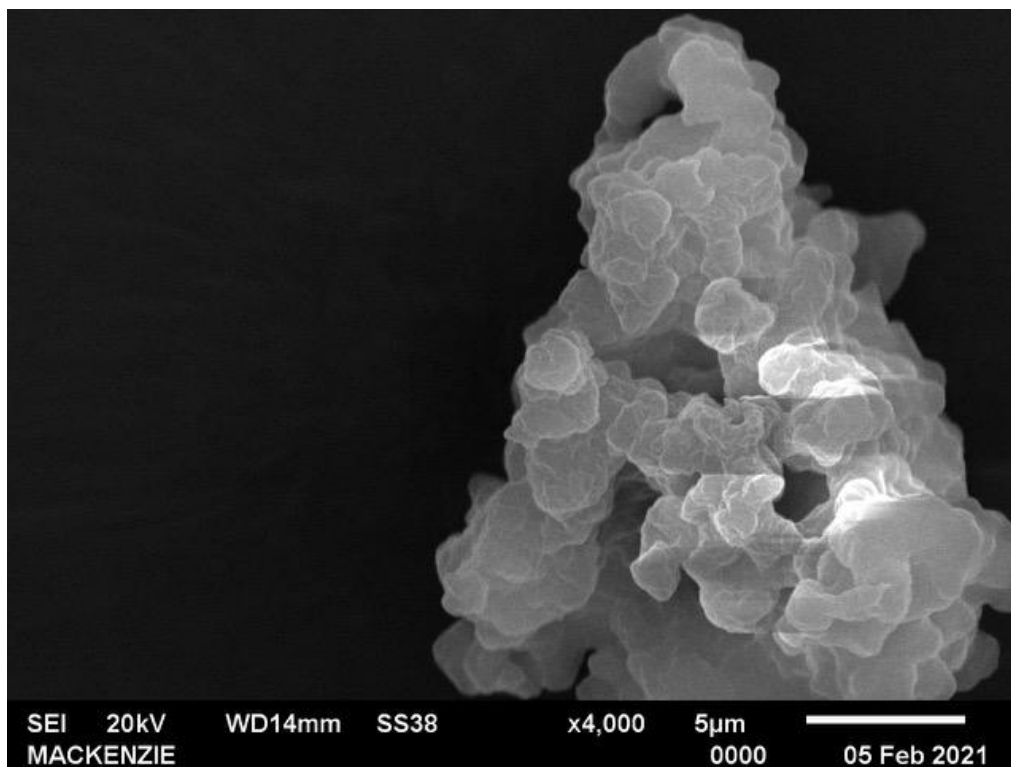


Figura 9: Carbopol® aumento de 4000x. Fonte: Autores

Aspecto do Carbopol® 940 (Figura 9) em MEV, por sua vez, apresenta-se em forma de pequenos pedaços ou aglomerações de material, também com aspecto de gomas ou rugosos, observa-se o aspecto gelatinoso do material na imagem, este sendo capaz de envolver o fármaco para formar a dispersão sólida da formulação.

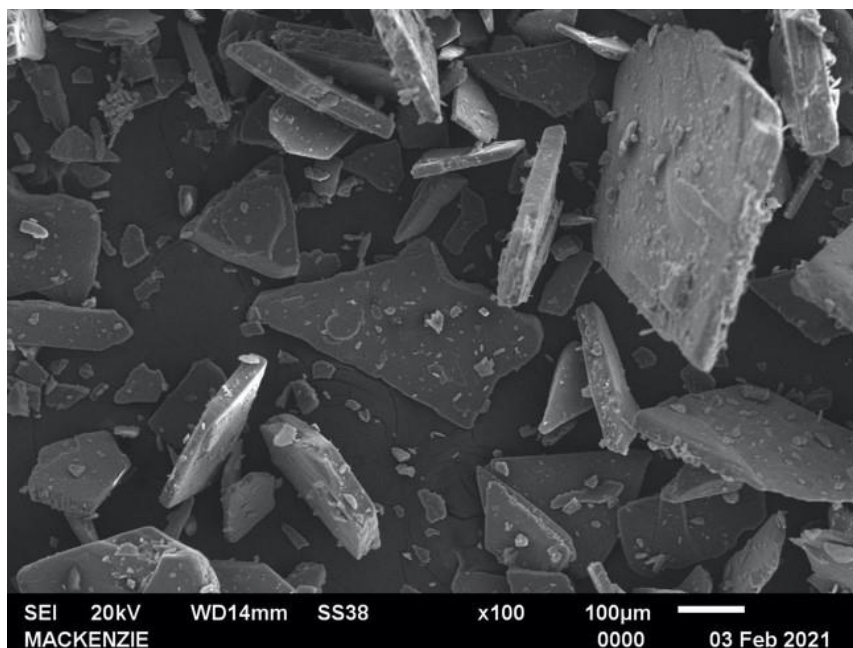


Figura 10: Hidroclorotiazida aumento de 100x. Fonte: Autores

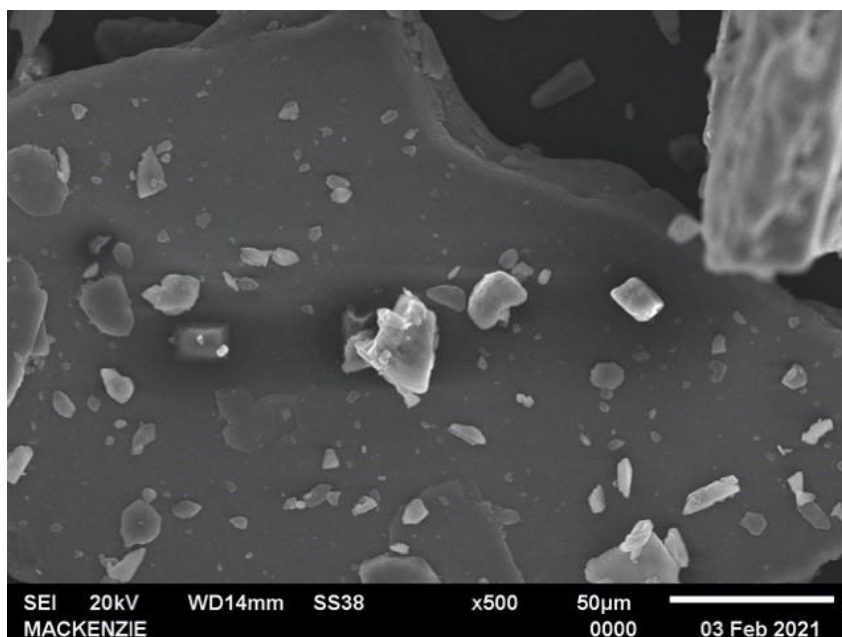


Figura 11: Hidroclorotiazida aumento de 500x. Fonte: Autores

A hidroclorotiazida (Figuras 10 e 11) nota-se que este se apresenta em aspecto de fragmentos ou partículas mais finas e pontiagudas, ou formato de placas, sendo muito diferentes quando comparado com o Carbopol®, visto que este é um sólido e o outro possui características que aumentam a viscosidade e gelificante. Ao aumentar a magnitude da imagem, é possível visualizar com mais definição as diversas partículas ainda menores da hidroclorotiazida e o formato com maiores detalhes das partículas do fármaco. Como são

diversos fragmentos, é possível dizer que esta característica favorece o aumento da superfície de contato do medicamento com o seu carreador.

4.3 Espectros de Infravermelho das amostras

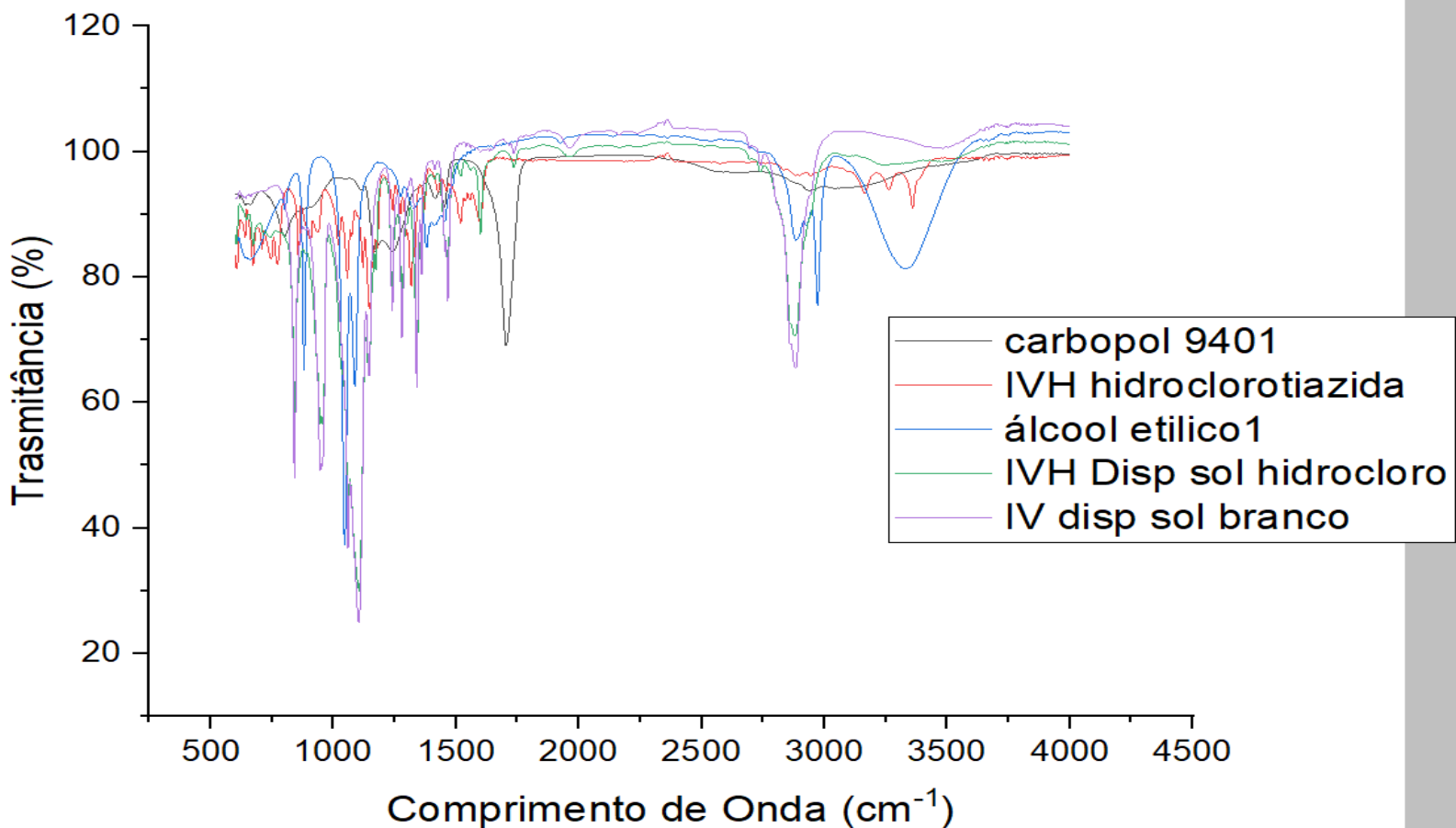


Figura 12: Comprimento de ondas infravermelho sobrepostos. Fonte: Autores

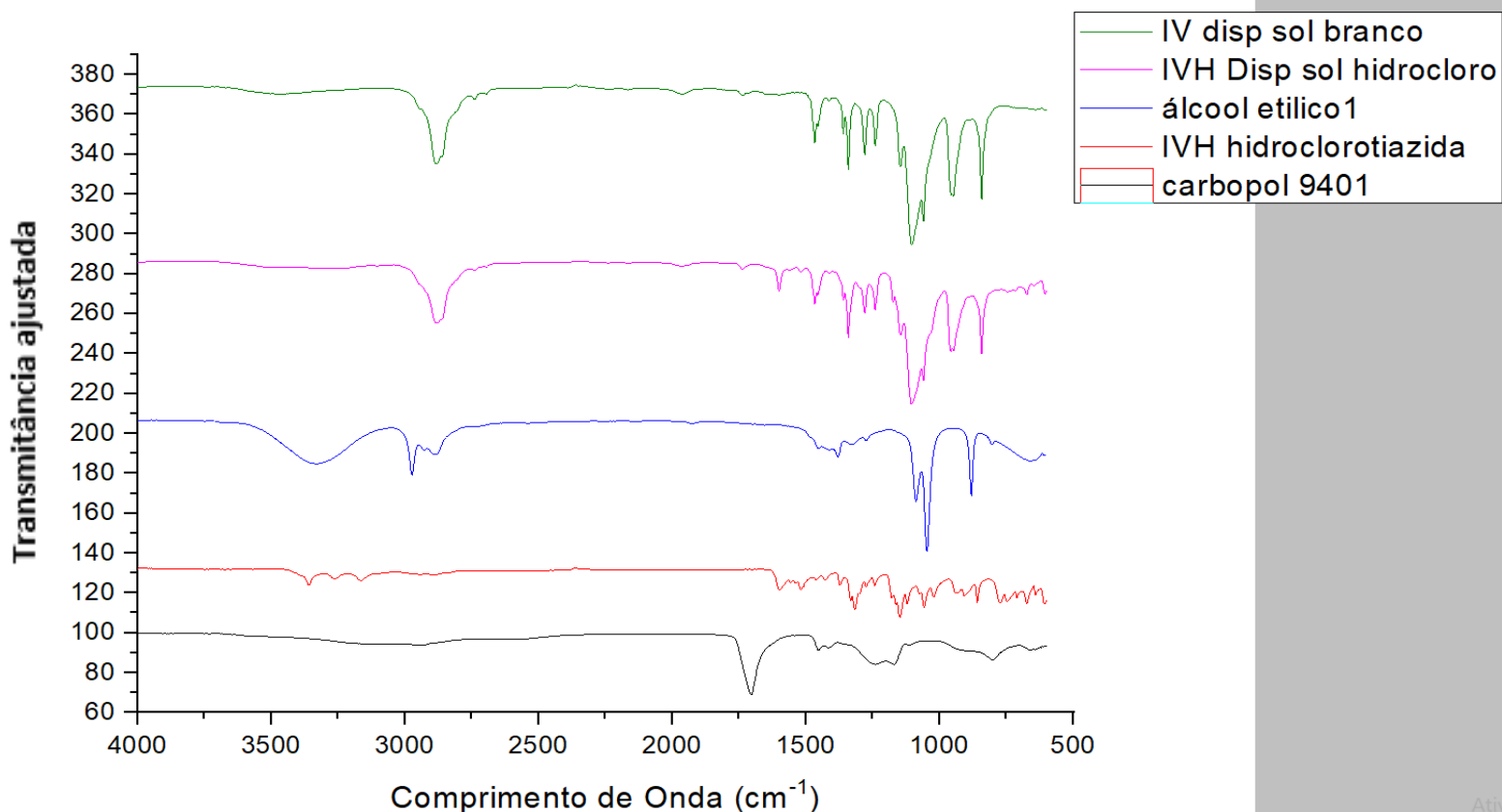


Figura 13: Comprimento de ondas separadas. Fonte: Autores

Legenda: IV – Infravermelho

IVH Disp sol hidrocloro – Dispersão sólida com HCTZ

IVH hidroclorotiazida – Infravermelho da HCTZ

De acordo com as figuras 12 e 13, na região de 3500-3000/2750 cm^{-1} , há uma banda larga que é característica para O-H de ácidos carboxílicos e referente a identificação das características do Carbopol940. Ele também tem uma banda pêndula, em 2800 cm^{-1} , junto a essa banda larga que representa ligação C-H de alcanos. Em torno de 1700, tem uma banda muito intensa de C=O, sendo proveniente dos ácidos carboxílicos da estrutura do Carbopol®940. Abaixo de 1500, existem algumas bandas que são de C-H de alcanos, C-O e O-H de ácidos carboxílicos. Entre 3500 e 3000 cm^{-1} , existe uma banda larga característica de O-H de álcoois, referente ao álcool etílico utilizado no preparo da amostra. Abaixo de 3000 cm^{-1} , aparece um conjunto de bandas correspondentes a C-H de alcanos. Abaixo de 1500 cm^{-1} , são mostrados um conjunto de bandas referentes a C-H e C-O, sendo essa última bastante intensa. Em 3400-3250 cm^{-1} , estão duas bandas atribuídas N-H de aminas, primária e secundária, indicando a detecção da Hidroclorotiazida presente na formulação. Abaixo de 3200 cm^{-1} , há uma banda correspondente para C-H de alcenos aromáticos. Entre 3000 e 2750 cm^{-1} , há uma banda de ligação C-H de alcanos. Na região em torno de 1600 e 1500 cm^{-1} , há duas bandas que podem ser atribuídas a N-H de amina primária e a C-C de

aromáticos. Abaixo de 1500 cm^{-1} , existem bandas indicativas de C-C de alcanos, C-N de amina alifática, N-H de amina primária e secundária, sendo todas indicativas de porções da molécula de Hidroclorotiazida em seu espectro infravermelho.

Os espectros das dispersões seguem um perfil similar ao de seus componentes avaliados separadamente. Na região de 3500 cm^{-1} , existe uma banda pequena de O-H, que pode indicar a presença resquícios do solvente após a sua evaporação. Entre 3000 e 2750 cm^{-1} , há uma banda não muito intensa que pode ser atribuída a ligação de C-H de alcanos, sendo proveniente da estrutura do carbopol. Na dispersão sólida contendo o fármaco, aparece uma banda em 1600 cm^{-1} , atribuída a ligação C-C de aromático, provavelmente, oriundo da estrutura da hidroclorotiazida. Em ambos os espectros das dispersões, as bandas abaixo de 1500 cm^{-1} são similares. A partir desses dados, pode-se dizer que há indicativos da incorporação do fármaco na dispersão sólida.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para auxiliar o efeito desejado de fármacos com baixa solubilidade ou biodisponibilidade em meios fisiológicos é necessário realizar algumas alterações para que a administração destes fármacos não tenha uma grande perda em sua capacidade de produzir um efeito fisiológico devido à sua própria característica farmacológica e estabilidade química. Portanto, é fundamental o desenvolvimento de opções diferentes e variadas para o delineamento e aprimoramento de formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos (*drug delivery systems*). Nesse contexto, é possível corrigir ou auxiliar a melhora das características hidrofóbicas do medicamento, melhorar sua absorção e consequentemente, diminuir a dose administrada a partir da aplicação das dispersões sólidas.

O presente trabalho sugere a aplicação do método dispersão sólida empregando um microcarreador adequado para melhorar a absorção do fármaco hidroclorotiazida. As análises demonstraram características promissoras ao sistema desenvolvido, obtendo-se resultados positivos em quesitos de revestimento do fármaco com o polímero carboxivinílico. Os gráficos dos resultados das análises de termogravimetria e análise térmica diferencial (DTA) apresentaram um resultado da dispersão sólida com o fármaco que se assemelhava em alguns pontos aos outros dois resultados, indicando possível sucesso do método aplicado porque as propriedades dos materiais estão sendo incorporadas. Além destes, os gráficos de infravermelho também estão com resultados semelhantes e sobrepostos, também indicando a incorporação do fármaco. De uma forma geral, os resultados demonstraram um aumento de alterações na camada externa do fármaco hidroclorotiazida, podendo afirmar que este está

sendo revestido pelas propriedades dos materiais utilizados para o desenvolvimento desta dispersão sólida. Acredita-se que isso irá impactar sobre a absorção e biodisponibilidade, porém para confirmação será necessário realizar mais análises e testes com o produto para que se possa ter alguma confirmação sobre isso, assim podendo afirmar que o sistema formado afetou a liberação do fármaco de forma positiva ou negativa, e que se enquadra em uma sistema de liberação de fármacos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, M. M. G. B. **Obtenção de gel muco adesivo de nistatina para o tratamento da candidíase oral. Desenvolvimento e caracterização de dispersões sólidas de nistatina.**

Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-06052016-102001/en.php>>. Acessado em 18/03/2019.

ALMEIDA, H. E. P. P. de J. **Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno.** Disponível em:

<https://www.researchgate.net/profile/Hugo_Almeida3/publication/233081614_Preparation_and_Characterization_of_Solid_Dispersions_and_Lipid_Microparticles_containing_Ibuprofen/links/09e41509cf9e881080000000.pdf>. Acessado em 28/03/2019.

AMIDON, G.L., LENNERNAS, H. SHAH, V. P., CRISON, J.R. **A theoretical basis for biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug products dissolution and in vivo bioavailability.** Pharmaceutical Research. 1995. n.p.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Conceitos técnicos.** Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm#2.8>> Acessado em 23/02/2019

BEDÊ, P. M. **Produção e caracterização de nanopartículas polimérico-magnéticas para aplicações biomédicas.** Disponível em:

<http://www.ime.eb.br/arquivos/teses/se4/mec2010/Pedro_B_Dissert.pdf>. Acessado em 29/03/2019

BRONDI, S. H., LANÇAS, F. M. **Development and validation of a multi-residue analytical methodology to determine the presence of selected pesticides in water through liquid chromatography.** 2005. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532005000400026&lang=pt>. Acessado em 28/03/2019.

BRUNTON, L. L., LAZO, J. S., PARKER, L. K. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 11º ed. 2010. p130.

CHARMAN, S.A.; CHARMAN, W.; RATHBONE, M.J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M.S. **Oral modified-release delivery systems. Modified-release drug delivery technology.** Nova Iorque: Marcel Dekker, 2002. cap. 1.

CHIOU, W.L., RIEGELMAN, S. **Pharmaceutical Applications of Solid Dispersions.** Journal of Pharmaceutical Sciences. v. 60. p1281-1302. 1971.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. **Microscopia eletrônica de varredura: aplicações e preparação de amostras**. Disponível em: <<http://www.pucrs.br/edipu>

ELOY, O. J., et. al **DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO ANALÍTICO POR CLAE PARA QUANTIFICAÇÃO DE ÁCIDO URSÓLICO EM DISPERSÕES SÓLIDAS**. Disponível em: <<http://submission.quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/2012/vol35n5/30-NT11644.pdf>>. Acessado em 18/03/2019.

GALVÃO, E. L. **Extração do óleo essencial de Cymbopogon winterianus J. com CO2 pressurizado**. 2004. Disponível em: <<ftp://ftp.ufrn.br/pub/biblioteca/ext/bdtd/ElisangelaLG.pdf>>. Acessado em 18/03/2019.

HABIB, M.J. **Pharmaceutical solid dispersion technology**. Technomic Publishing Co. 2001. p97-100.

JANSSENS, S., ARMAS, H.N., AUTRY, W.D., SCHEPDAEL, A.V., MOOTER, G.V. **Characterization of ternary solid dispersions of Itraconazole in polyethylene glycol 6000/polyvidonevinylacetate 64 blends**. Eur J Pharm Biopharm. 2008.

KARAVAS, E. et al. **Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug polymer interactions**. Eur. J. Pharm. Biopharm., v.66, 2007. p334-347.

LIMA, A. C., et. al. **Força de Compressão e Umidade no Perfil de Dissolução da Hidroclorotiazida**. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/25/1/LAJOP_25_1_2_3_M2PJ125R5P.pdf>. Acessado em 24/02/2019

LIMA, A.N., SOBRINHO, J.L.S., CORRÊA, J.R.A.C., ROLIM, N.P.J. **Alternative Technologies to Improve Solubility of Poorly Water Soluble Drugs**. Lat Am J Pharm. 2008. n.p.

LIU, R., et. al. **Water-insoluble drug formulation**. Boca Raton: CRC Press. Londres. 2000. n.p.

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>>. Acessado em

MUTALIK, S., ANJU, P., MANOJ, K., USHA, A. N. **Enhancement of dissolution rate and bioavailability of aceclofenac: A chitosan-based solvent change approach.** Int J Pharm. v. 350. 2008. p279-290.

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>. Acessado em 23/03/2019.

PEDREIRO, L. N. **Desenvolvimento e caracterização de dispersão sólida com propriedade mucoadesiva para liberação de zidovudina.** Disponível em:
<http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/91696/pedreiro_In_me_arafcf.pdf?sequence=1>. Acessado em 18/03/2019.

SETHIA, S., SQUILLANTE, E. **Solid dispersion: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery.** Crit Rev Ther Drug Carrier System. 2003. n.p.

SILVA, G., MATTOS, E. C., NAKAMURA, N. M. **APLICAÇÃO DA CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL NO ESTUDO DA CINÉTICA DE TRANSIÇÃO $\alpha \rightarrow \delta$ HMX.** 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v27n6/22275.pdf>>. Acessado em 18/03/2019.

SIMÕES, S. M. Q.. **Tecnologias de obtenção de dispersões sólidas de fármacos com baixa solubilidade: revisão.** 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>. Acessado em 18/03/2019.

SLIVERSTEIN, R.M., BASSIER, G.C., MORRILL, T.C. **Espectrometria no Infravermelho. Em: Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos.** 5ª ed. Editora Guanabara Koogan. 1994. p86-89.

SOUTO, P. F. C. de. **Avaliação da solubilidade do fluconazol em dispersões sólidas obtidas por técnica de co-precipitação.** Disponível em:
<<http://www.unimep.br/phpg/mostraacademica/anais/6mostra/1/73.pdf>>. Acessado em 18/03/2019.

STORPIRTIS, S., GONÇALVES, J. E., CHIANN, C. et al. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p321.

STORPIRITIS, S., OLIVEIRA, P.G., RODRIGUES, D., MARANHO, D. **Biopharmaceutical considerations in the manufacturing of generic drug products: Aspects related to drug dissolution and absorption**. Disponível em:
<https://www.researchgate.net/publication/286605551_Biopharmaceutical_considerations_in_the_manufacturing_of_generic_drug_products_Aspects_related_to_drug_dissolution_and_absorption>. Acessado em 25/03/2019.

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

Contatos

Aluno: enzo-caruso@hotmail.com

Professor: marcelo.guimaraes@mackenzie.br