



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE ASSOCIAÇÃO EM DOSE FIXA A
PARTIR DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE HIDROCLOROTIAZIDA E ANLODIPINO**

Cinthya Maria Pereira de Souza

Recife /2017

CINTHYA MARIA PEREIRA DE SOUZA

**DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE ASSOCIAÇÃO EM DOSE FIXA A
PARTIR DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE HIDROCLOROTIAZIDA E ANLODIPINO**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de doutora em Ciências Farmacêuticas na linha de pesquisa: Produção e Controle de Qualidade de Medicamentos.

Orientador: Dr. FÁBIO SANTOS DE SOUZA

Co-Orientador: Dr. RUI OLIVEIRA MACÊDO

RECIFE – PE

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Susyleide Brito, CRB4-1141

S729d Souza, Cinthya Maria Pereira de.
Desenvolvimento de formulação de associação em dose fixa a partir de dispersões sólidas de hidroclorotiazida e anlodipino / Cinthya Maria Pereira de Souza. – 2017.
203 f.: il.; tab.; quad.; gráf.; 30 cm.

Orientador: Fábio Santos de Souza.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2017.
Inclui referências e apêndices.

1. Tecnologia farmacêutica. 2. Técnicas analíticas. 3. Solubilidade. 4. Hidroclorotiazida. 5. Anlodipino. I. Souza, Fábio Santos de (Orientador). II. Título.

615.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2018-050)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Recife, 24 de agosto de 2017.

Tese defendida e _____, por unanimidade, em 24 de agosto de 2017, cuja banca examinadora foi constituída pelos seguintes professores:

PRESIDENTE E EXAMINADOR INTERNO: Prof. Dr. Fábio Santos de Souza

(Deptº de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco- UFPE)

Assinatura: _____

EXAMINADORA INTERNA: Profª. Dra. Rosali Maria Ferreira Silva

(Deptº de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco- UFPE)

Assinatura: _____

EXAMINADORA EXTERNA: Profª. Dra. Ana Paula Barreto Gomes

(Deptº de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN)

Assinatura: _____

EXAMINADORA EXTERNA: Profª. Dra. Lidiane Pinto Correia

(Deptº de Farmácia da Faculdade Maurício de Nassau- UNINASSAU)

Assinatura: _____

EXAMINADORA EXTERNA: Profª. Dra. Elisana Afonso de Moura Pires

(Deptº de Farmácia da Faculdade Maurício de Nassau- UNINASSAU)

Assinatura: _____

**Dedico este trabalho, com muito amor, ao meu
filho Davi Lucas e ao meu esposo Márcio Aristóteles.**

AGRADECIMENTOS

Como foi difícil chegar até aqui! Quantos obstáculos precisei superar! Mas Deus sempre esteve à minha frente conduzindo o meu caminho. Por isso, agradeço imensamente ao meu Pai do Céu pela proteção diária, força e sabedoria durante esta árdua caminhada de pós-graduação;

Agradeço de modo muito especial ao meu esposo Márcio Aristóteles, pelo seu constante incentivo, companheirismo, paciência, compreensão e principalmente, por todo amor e carinho para comigo;

Ao meu filho Davi Lucas, por dar sentido a minha vida, por ser a minha alegria de viver e a minha mola propulsora a cada vez que me impulsiona a lutar por um futuro melhor pra nossa família. “Filho, te amo incondicionalmente!”;

Aos meus pais Joel e Irene, que incentivaram nos estudos desde minha infância e sempre estiveram torcendo pela minha vitória. Agradeço inclusive, por todas as vezes que, de certa forma, apresentaram-me dificuldades para superar, pois isso me estimulou a ser mais forte e continuar lutando;

Ao meu irmão Joel Júnior, por todo encorajamento e confiança no meu potencial;

Aos meus familiares, bem como ao meu sogro José Pinto, minha sogra Raminha e aos meus cunhados Fábio, Afonso e Adriana por todo apoio e confiança depositados em mim;

Ao meu orientador Dr. Fábio Santos Souza, pelos ensinamentos repassados e por ter acreditado na minha capacidade e na minha perseverança em meio a tantas adversidades;

Ao meu co-orientador Dr. Rui Oliveira Macêdo, pelo carinho e sabedoria transmitidos e pela oportunidade de poder realizar este trabalho de doutorado;

Aos membros desta banca examinadora, por terem aceitado o convite e por toda contribuição que me repassaram;

Aos professores do programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPE, por todo aprendizado transmitido com muita competência;

À Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros pela amizade, fomento, pelas orientações de vida, pela transmissão dos conhecimentos, disponibilidade de equipamentos e pela iniciação da minha carreira acadêmica através da oportunidade do PIBIC;

Aos laboratórios: LDCPF, LABDEM, LTF, LACOM, CERTBIO/UFCG pelas análises fornecidas;

À Universidade Federal da Paraíba-UFPB, pela infraestrutura concedida para realização deste trabalho;

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco PPGCF/UFPE, pela possibilidade de realização deste doutorado;

A CAPES, pelo apoio financeiro para realização deste trabalho;

Aos amigos do laboratório LUDEM: Deysiane, Karla Monik, Renata, Daniele, Gionany, Fabrício, Agnaldo, Valmir, Rayane e Natália pelo companheirismo, pela amizade e pela partilha em todos os momentos,

Agradeço de modo especial aos amigos Fernando, Jonh, Venâncio, Severino, Marta, Ígor Barros e Paulo por toda parceria, colaboração e incentivo durante a jornada; E à minha querida aluna Kilma, por toda contribuição, disponibilidade, prontidão e sincera amizade.

**“Lembre da minha ordem:
SEJA FORTE E CORAJOSO.”
(Josué 1:9)**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Comparação entre coração normal e hipertrofiado.....	29
Figura 2 - Requisitos para o sucesso de uma terapia combinada anti-hipertensiva.	32
Figura 3 - Esquema de Birmingham para a associação de fármacos no manejo da hipertensão arterial.....	33
Figura 4 - Estrutura química da hidroclorotiazida.....	35
Figura 5 - Estrutura química do bensilato de anlodipino.	38
Figura 6 - Esquema do Sistema de Classificação Biofarmacêutica.....	41
Figura 7- Representação esquemática da comparação entre as biodisponibilidades de formulações convencionais e das dispersões sólidas.....	44
Figura 8 - Composição e propriedades de quatro gerações de dispersões sólidas.	46
Figura 9 - Representação de dispersão sólida amorfa de fármaco e polímero.	47
Figura 10 - Ilustração de equipamento Spray drying.	51
Figura 11 - Estrutura química do polímero Polietilenoglicol.	55
Figura 12 - Estrutura genérica do polímero Polivinilpirrolidona.	56
Figura 13 - Estrutura química do Soluplus®.....	57
Figura 14 - Estrutura química do Kollidon® VA 64.....	58
Figura 15 - Estrutura química do Kollicoat IR®.....	58
Figura 16 - Esquema representativo de um analisador térmico atual.....	60
Figura 17 - Esquema de correlação das bandas espectrais com grupos químicos característicos.	62
Figura 18 - Sistemas Cristalinos Fundamentais.	64
Figura 19 - Esquema ilustrativo da difração de raio X.....	65
Figura 20 – Fluxograma descritivo da metodologia geral da tese.	67
Figura 21 - Esquema de preparo da formulação da associação em dose fixa.	77
Figura 22 - Curva do fármaco hidroclorotiazida, sob atmosfera de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10°C.min ⁻¹	84
Figura 23 - Curva DSC do fármaco bensilato de anlodipino, sob atmosfera de nitrogênio (50 mL.min ⁻¹) e razão de aquecimento de 10°C.min ⁻¹	85
Figura 24 - Curva DSC dos polímeros, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de 10°C.min ⁻¹	86

Figura 25 - Curvas DSC dos copolímeros, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.	87
Figura 26 - Curva DSC dos surfactantes, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.	89
Figura 27 - Curva TG de hidroclorotiazida, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.	90
Figura 28 - Curva TG de anlodipino, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.	91
Figura 29 - Curva TG dos surfactantes, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.	92
Figura 30 - Curva TG dos polímeros, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.	94
Figura 31 - Curva TG dos copolímeros, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.	96
Figura 32 - Espectro de Infravermelho do fármaco hidroclorotiazida.	98
Figura 33 - Espectro de Infravermelho do fármaco bensilato de anlodipino.	98
Figura 34 - Espectro de Infravermelho do Lauril Sulfato de Sódio.	99
Figura 35 - Espectro de Infravermelho do PVP K30.	100
Figura 36 - Espectros de Infravermelho do PEG 1500 e PEG 6000.	101
Figura 37 - Espectro de Infravermelho do Kollidon [®] VA64.	102
Figura 38 - Espectro de Infravermelho do Kollicoat [®] IR.	102
Figura 39 - Espectro de Infravermelho do Soluplus [®] .	103
Figura 40 - Difratoograma de raios-X do fármaco hidroclorotiazida.	104
Figura 41 - Célula unitária com suas dimensões (A) e organização da estrutura tridimensional da rede cristalina (B).	105
Figura 42 - Difratoograma de raios-X do fármaco bensilato de anlodipino.	108
Figura 43 - Difratoograma de raios X do PVP K30, PEG 600 e LSS.	110
Figura 44 - Difratoograma de raios X dos copolímeros.	112
Figura 45 - Curvas DSC de misturas físicas de HCTZ com polímeros (1:1) em comparação com a do fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}.\text{min}^{-1}$).	113
Figura 46 - Curvas DSC de misturas físicas de AND com polímeros (1:1) em comparação com a do fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}.\text{min}^{-1}$).	114

Figura 47 - Curvas DSC de misturas físicas de HCTZ com copolímeros (1:1) em comparação com a do fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).	115
Figura 48 - Curvas DSC de misturas físicas de AND com copolímeros (1:1) em comparação com a do fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).	116
Figura 49 - Curvas DSC de misturas físicas de HCTZ com surfactantes (1:1) em comparação com a do fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).	117
Figura 50 - Curvas DSC de misturas físicas de AND com surfactantes (1:1) em comparação com as do fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).	117
Figura 51 - Curva DSC da mistura física HCTZ:AND em comparação com os fármacos isolados.	118
Figura 52 - TG dinâmico das misturas físicas de HCTZ e polímeros, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	119
Figura 53 - TG dinâmico das misturas físicas de AND e polímeros, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	120
Figura 54 - TG dinâmico das misturas físicas de HCTZ e copolímeros, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	121
Figura 55 - TG dinâmico das misturas físicas de AND e copolímeros, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	123
Figura 56 - TG dinâmico das misturas físicas de HCTZ e surfactantes, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	124
Figura 57 - TG dinâmico das misturas físicas de AND e surfactantes, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	126
Figura 58 - Curvas TG da mistura física de HCTZ:AND em comparação com os fármacos isolados.	127
Figura 59 - Espectros de IV das misturas físicas de HCTZ com polímeros e surfactante em comparação com o fármaco isolado.	129
Figura 60 - Espectros de IV das misturas físicas de AND com polímeros e surfactante em comparação com o fármaco isolado.	131
Figura 61 - Espectros de IV das misturas físicas de HCTZ com copolímeros em comparação com o fármaco isolado.....	132

Figura 62 - Espectros de IV das misturas físicas de AND com copolímeros em comparação com o fármaco isolado.....	133
Figura 63 - Espectros de IV da mistura física de HCTZ:AND em comparação com os fármacos isolados.	134
Figura 64 - Difrátogramas de raios X da mistura física de HCTZ com polímeros e surfactante, em comparação com o fármaco isolado.	135
Figura 65 - Difrátogramas de raios X das mistura físicas de AND com polímeros e surfactante, em comparação com o fármaco isolado.	136
Figura 66 - Difrátogramas de raios X da mistura física de HCTZ com copolímeros, em comparação com o fármaco isolado.	137
Figura 67 - Difrátogramas de raios X das mistura físicas de AND com copolímeros, em comparação com o fármaco isolado.	138
Figura 68 - Espectros de raios-X da mistura física de HCTZ:AND em comparação com os fármacos isolados.	139
Figura 69 - Varredura no espectro de UV do fármaco hidroclorotiazida em água.	140
Figura 70 - Varredura no espectro de UV do fármaco bensilato de anlodipino em água.	141
Figura 71 - Curva de calibração do fármaco hidroclorotiazida em água, a 37°C.	141
Figura 72 - Curva de calibração do fármaco bensilato de anlodipino em água, a 37°C.	142
Figura 73 - Curvas DSC das dispersões sólidas de HCTZ em comparação com o fármaco isolado, obtidas a 10°C.min ⁻¹ , sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹).	147
Figura 74 - Curvas DSC das dispersões sólidas de AND em comparação com o fármaco isolado, obtidas a 10°C.min ⁻¹ , sob atmosfera dinâmica de N ₂ (50 mL.min ⁻¹).	148
Figura 75 - Curvas TG das dispersões sólidas de HCTZ.	149
Figura 76 - Curvas TG das dispersões sólidas de AND.	150
Figura 77 - Espectros de IV das dispersões sólidas de HCTZ em comparação com o IFA isolado.....	152
Figura 78 - Espectros de IV das dispersões sólidas de AND em comparação com o IFA isolado.....	153
Figura 79 - Difrátogramas de raios X das dispersões sólidas de HCTZ em comparação com o fármaco isolado.....	154
Figura 80 - Difrátogramas de raios X das dispersões sólidas de AND em comparação com o fármaco isolado.....	155
Figura 81 - Perfil de dissolução da HCTZ e suas dispersões sólidas.	157
Figura 82 - Perfil de dissolução do AND e suas dispersões sólidas.....	159

Figura 83 - Curva DSC da formulação dose fixa combinada obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).	160
Figura 84 - TG dinâmico da formulação dose fixa combinada, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).	161
Figura 85 - Espectro de IV da formulação dose fixa combinada, em comparação com os fármacos isolados.	162
Figura 86 - Difratoograma de raio X da formulação dose fixa combinada, em comparação com o fármaco isolado.....	163
Figura 87 - Fotomicrografias de HCTZ, AND e formulação dose fixa combinada.	164
Figura 88 - Cromatograma de hidroclorotiazida associado à anlodipino.	167
Figura 89 - Cromatograma de hidroclorotiazida associado à anlodipino na presença e ausência de excipientes, em $\lambda=237\text{nm}$	168
Figura 90 - Curva de Calibração de Hidroclorotiazida e Anlodipino.....	169
Figura 91 - Solubilidade de hidroclorotiazida e anlodipino isolados em comparação com a formulação, em diferentes valores de pH.	172
Figura 92 - Perfil de dissolução de HCTZ e AND isolados em comparação com a formulação ADF.	173
Figura 93 - Teor de hidroclorotiazida e anlodipino isolados em comparação com a formulação ADF durante estudo de estabilidade.	175
Figura 94 - Cromatogramas da formulação dose fixa combinada em comparação com os IFAS isolados após estudo de estabilidade forçada de 72h, com leitura em $\lambda=237\text{nm}$	176

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabelas

Tabela 1 - Classificação da PA, de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos).	30
Tabela 2- Composição em proporção das dispersões sólidas de hidroclorotiazida.....	74
Tabela 3 - Composição em proporção das dispersões sólidas de bensilato de anlodipino.....	74
Tabela 4 - DSC de adjuvantes farmacotécnicos, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	88
Tabela 5 - TG dinâmico do fármaco hidroclorotiazida, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	90
Tabela 6 - TG dinâmico de anlodipino, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	91
Tabela 7 - TG dinâmico dos adjuvantes farmacotécnicos, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	93
Tabela 8 - TG dinâmico dos adjuvantes farmacotécnicos, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	94
Tabela 9 - TG dinâmico dos adjuvantes farmacotécnicos, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	96
Tabela 10 - Valores de tamanho do cristalito, planos de difração e distâncias interplanares para hidroclorotiazida.....	107
Tabela 11 - Valores de tamanho do cristalito, planos de difração e distâncias interplanares para bensilato de anlodipino.....	109
Tabela 12 - TG dinâmico das misturas físicas de HCTZ e polímeros, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	119
Tabela 13 - TG dinâmico das misturas físicas de AND e polímeros, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	120
Tabela 14 - TG dinâmico das misturas físicas de HCTZ e copolímeros, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	122
Tabela 15 - TG dinâmico das misturas físicas de AND e copolímeros, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	123
Tabela 16 - TG dinâmico das misturas físicas de HCTZ e surfactantes, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	125
Tabela 17 - TG dinâmico das misturas físicas de AND e surfactantes, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$	125

Tabela 18 - TG dinâmico na razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹ da mistura física HCTZ:AND.	127
Tabela 19 - Solubilidade dos fármacos Hidroclorotiazida e Bensilato de Anlodipino em água, à 37°C.	142
Tabela 20 - Solubilidade aquosa da Hidroclorotiazida e de suas respectivas misturas físicas (1:1).	144
Tabela 21 - Solubilidade aquosa do bensilato de anlodipino e percentagem de incremento de solubilidade de suas respectivas misturas físicas (1:1).	145
Tabela 22 - Solubilidade das MF em diferentes proporções IFA:excipiente.	146
Tabela 23 - TG dinâmico das dispersões sólidas de HCTZ, na razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹	149
Tabela 24 - TG dinâmico das dispersões sólidas de AND, na razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹	151
Tabela 25 - Doseamento de DS de anlodipino e hidroclorotiazida.	156
Tabela 26 - Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvido em 60 minutos.	158
Tabela 27 - Porcentagem de anlodipino dissolvido em 60 minutos. Porcentagem de anlodipino dissolvido em 60 minutos.	159
Tabela 28 - TG dinâmico da formulação dose fixa combinada, na razão de aquecimento de 10 °C.min ⁻¹	161
Tabela 29 - Condições cromatográficas avaliadas no desenvolvimento do método.	166
Tabela 30 - Precisão do método cromatográfico utilizado na análise de HCTZ e AND.	170
Tabela 31 - Exatidão do método cromatográfico utilizado na análise de HCTZ e AND.	170
Tabela 32 - Robustez do método cromatográfico utilizado na análise de HCTZ e AND.	171
Tabela 33 - Porcentagem de fármaco dissolvido em 60 minutos.	173

Quadros

Quadro 1- Associações de anti-hipertensivos reconhecidas como eficazes.	34
Quadro 2 - Classificação dos fármacos quanto ao SCB.	40
Quadro 3 - Classificação biofarmacêutica de substâncias ativas.	42
Quadro 4 - Produtos comercializados utilizando dispersão sólida.	45
Quadro 5 - Insumos farmacêuticos usados no estudo.	68
Quadro 6 - Composição das misturas físicas binárias.	71

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AND- Anlodipino

ANOVA- Análise de variância

CLAE- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

DS - Dispersões Sólidas

DP – Desvio Padrão

DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

DRX – Difração de Raios-X

FTIR – Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica

HCTZ- Hidroclorotiazida

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo

IV – Infravermelho

KBr – Brometo de Potássio

LSS- Lauril Sulfato de Sódio

MF - Mistura Física

MEV- Microscopia Eletrônica de Varredura

PA – Polímero Amorfo

PE – Polímero com poder de entumecimento

PEG- Polietilenoglicol

pH – potencial Hidrogeniônico

PIA – polímero insolúvel em água

pKa – potencial da constante de dissociação

PVP- Polivinilpirrolidona

PS – Polímero Surfactante

SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutica

SF – Surfactante

TG – Termogravimetria

T_{fusão} – Temperatura de fusão

T_{final} – Temperatura final

Tg – Temperatura de transição vítrea

T_{inicial} – Temperatura inicial

T_{pico} – Temperatura do pico

USP – *United States Pharmacopeia*

UV-Vis – Ultravioleta-Visível

°C – graus Celsius

g – grama

g.mL⁻¹ – gramas por mililitro

J – Joule

mg - miligrama

min – minuto

mmHg – milímetros de mercúrio

m/m – relação massa por massa

mL – mililitro

r² – Coeficiente de Correlação Linear

ΔH – variação de entalpia

Δm – variação de massa

% – Porcentagem

RESUMO

Os fármacos bensilato de anlodipino (AND) e hidroclorotiazida (HCTZ) são utilizados em combinação no tratamento da hipertensão leve e moderada, em formas farmacêuticas distintas. Ambos apresentam baixa biodisponibilidade oral, tornando-se um dos grandes desafios da área farmacêutica e instigando a aplicação de tecnologias, como a obtenção de dispersões sólidas (DS), ao processo de desenvolvimento, no sentido de aumentar a biodisponibilidade destes insumos farmacêuticos ativos (IFA) e ao mesmo tempo garantir a estabilidade dos mesmos. Portanto, objetivou-se desenvolver formulação de dosagem sólida contendo a associação de HCTZ e AND, a partir de DS, visando aumento de dissolução dos fármacos e estabilidade do produto final. As técnicas analíticas do tipo calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), espectroscopia por infravermelho com transformada de fourrier (FTIR) e difração de raio-X (DRX) foram utilizadas para caracterizar os insumos farmacêuticos e avaliar a compatibilidade de misturas físicas (MF) binárias fármaco: fármaco (HCTZ e AND) e fármaco: excipientes (PEG 1500; PEG 6000, PVP K30, Soluplus[®], Kolidon[®] VA64, Kollicoat[®] IR, Lauril sulfato de sódio (LSS), Tween[®] 80 e Brij[®] 52), sendo essas MFs também estudadas quanto à solubilidade, pelo método *shake flash*. O polímero PVP K30 e o surfactante LSS foram selecionados e utilizados em diferentes proporções para desenvolvimento de DS de 3ª geração, de HCTZ e AND isolados, obtidas pelo método do solvente, com secagem por *spray drying*. A partir da DS escolhida para cada IFA isolado, de acordo com o melhor perfil de dissolução, obteve-se a formulação contendo a associação em dose fixa (ADF), a qual foi estudada quanto à solubilidade em diferentes pHs, perfil de dissolução e estabilidade química à temperatura de 70°C, por 72h, determinados empregando-se método desenvolvido e validado por CLAE. Os resultados do estudo indicaram que a ADF foi caracterizada como um produto amorfo, com tendência a formação de micropartículas esféricas, estável termicamente e com solubilidade aquosa e perfil de dissolução melhores que os dos IFAs isolados, especialmente, para HCTZ (aumento de solubilidade de 705% e dissolução de 99,4%). Portanto, foi constatado que o modelo empregado no desenvolvimento de ADF usando a DS como tecnologia farmacêutica, foi eficiente para incrementar, consideravelmente, a dissolução dos fármacos HCTZ e AND o que, certamente, contribuirá para aumento da biodisponibilidade dos mesmos.

Palavras-chave: Tecnologia Farmacêutica. Técnicas analíticas. Solubilidade. Hidroclorotiazida. Anlodipino.

ABSTRACT

The drugs amlodipine besylate (AND) and hydrochlorothiazide (HCTZ) are used in combination in the treatment of mild to moderate hypertension, in distinct pharmaceutical forms. Both have low oral bioavailability, making it one of the great challenges of pharmaceutical and instigating the application of technologies such as obtaining solid dispersions (DS), the development process in order to increase the bioavailability of these drugs while ensuring the stability. Therefore, the aim of this study was to develop a formulation of solid dispersion containing an association between HCTZ and AND from DS obtained by spray-drying in order to increase the dissolution and stability of the final product. The analytical techniques like DSC, TG, FTIR e DRX were used to characterize the drugs and to evaluate the compatibility of binary physical mixtures (PM) drug:drug (HCTZ e AND) and drug:excipient (PEG 1500; PEG 6000, PVP K30, Soluplus®, Kolidon® VA64, Kollicoat® IR, *Sodium Lauryl Sulfate* -SLS, Tween 80 and Brij® 52). The solubility of this PMs were also evaluated by the shake flash method. The PVP K30 polymer and the LSS surfactant were chosen and used in different proportions to third generation SDs development, isolated HCTZ and AND obtained by the solvent method with spray drying. According to the better dissolution profile shown by the SD selected to each drug, the fixed dose combination (FDC) was obtained. The solubility of this FDC was evaluated in different pHs, dissolution profiles e chemical stability at 70 °C for 72 hours, all determined by the developed and validated method by High Performance Liquid Chromatography (HPLC). The results have shown that the FDC was described as an amorphous product with a tendency to form spherical microparticles, thermally stable and it has an aqueous solubility and dissolution profile better than the isolated drugs, especially for HCTZ (increase of solubility to 705% and dissolution to 99,4%). Thus, it was proved that the model used in the development of de FDC using a SD as pharmaceutical technology was effective to increase the dissolution of the HCT and AND considerably, wich certainly will contribute to the increase of their bioavailability.

Keywords: Technology Pharmaceutical. Analytical techniques. Solubility. Hydrochlorothiazide. Amlodipine.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
2 OBJETIVOS	26
2.1 Objetivo Geral	27
2.2 Objetivos Específicos.....	27
3 REFERENCIAL TEÓRICO	29
3.1 Hipertensão Arterial: aspectos gerais.....	29
3.2 Terapias anti-hipertensivas	30
<i>3.2.1 Terapia Combinada</i>	<i>32</i>
<i>3.2.1.1 Associação em Dose Fixa.....</i>	<i>34</i>
<i>3.2.2 Hidroclorotiazida</i>	<i>35</i>
<i>3.2.3 Bensilato de Anlodipino</i>	<i>37</i>
3.3 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).....	40
3.4 Dispersões sólidas como estratégia tecnológica para melhorar perfil de dissolução de fármacos de baixa solubilidade	43
<i>3.4.1 Classificação das dispersões sólidas.....</i>	<i>46</i>
<i>3.4.1.1 Primeira Geração</i>	<i>46</i>
<i>3.4.1.2 Segunda Geração</i>	<i>47</i>
<i>3.4.1.3 Terceira Geração.....</i>	<i>48</i>
<i>3.4.1.4 Quarta Geração</i>	<i>48</i>
<i>3.4.2 Métodos de obtenção de dispersões sólidas</i>	<i>49</i>
<i>3.4.2.1 Método de Fusão</i>	<i>49</i>
<i>3.4.2.2 Método de Solvente.....</i>	<i>49</i>
<i>3.4.2.2.1 Técnicas de remoção do solvente</i>	<i>50</i>
<i>3.4.2.2.1.1 Spray drying</i>	<i>50</i>
<i>3.4.2.2.1.2 Liofilização.....</i>	<i>52</i>
<i>3.4.2.3 Método fusão-solvente</i>	<i>53</i>

3.4.3 Carreadores utilizados nas dispersões sólidas	53
3.4.3.1 Polietilenoglicol (PEG).....	54
3.4.3.2 Polivinilpirrolidona (PVP).....	55
3.4.3.3 Soluplus [®]	56
3.4.3.4 Kollidon [®] VA 64	57
3.4.3.5 Kollicoat IR [®]	58
3.5 Técnicas analíticas de caracterização de fármacos no estado sólido	59
3.5.1 <i>Análise térmica</i>	59
3.5.1.1 Termogravimetria (TG)	60
3.5.1.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	61
3.5.2 <i>Espectroscopia de Infravermelho (IV)</i>	62
3.5.3 <i>Difração de Raio X (DRX)</i>	63
4 METODOLOGIA.....	67
4.1 Insumos Farmacêuticos.....	68
4.1.1 <i>Descrição dos insumos farmacêuticos</i>	68
4.1.2 <i>Caracterização dos insumos farmacêuticos</i>	69
4.1.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	69
4.1.2.2 Termogravimetria (TG)	69
4.1.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	70
4.1.2.4 Difração de raios X por policristais (DRX).....	70
4.2 Misturas Físicas (MF)	70
4.2.1 <i>Obtenção das Misturas Físicas Binárias</i>	70
4.2.2 <i>Estudo de compatibilidade das Misturas Físicas</i>	71
4.2.3 <i>Avaliação da influência dos polímeros sobre a solubilidade dos fármacos em meio aquoso</i>	72
4.2.3.1 Espectroscopia de Ultravioleta (UV).....	72
4.2.3.2 Curva de Calibração	72
4.2.3.3 Ensaio de Solubilidade	72

4.2.4 Avaliação da correlação entre a proporção fármaco-excipiente e o incremento de solubilidade	73
4.3 Dispersões Sólidas (DS)	73
4.3.1 Preparo das Dispersões sólidas (DS).....	73
4.3.2 Caracterização das Dispersões sólidas.....	74
4.3.3 Doseamento das Dispersões sólidas	74
4.3.3.1 Doseamento de DS de Hidroclorotiazida	75
4.3.3.2 Doseamento de DS de Anlodipino	75
4.3.4 Avaliação do Perfil de dissolução das DS.....	75
4.3.4.1 Perfil de dissolução de DS de Hidroclorotiazida.....	75
4.3.4.2 Perfil de dissolução de DS de Anlodipino.....	76
4.4 Formulação da Associação em Dose Fixa (ADF)	76
4.4.1 Obtenção da Formulação em Dose Fixa	76
4.4.2 Caracterização da Formulação da ADF	77
4.4.2.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	77
4.4.3 Desenvolvimento e validação de metodologia analítica por CLAE	78
4.4.3.1 Material e Equipamentos	78
4.4.3.2 Validação do Método.....	78
4.4.3.2.1 Condições cromatográficas.....	78
4.4.3.2.2 Seletividade	78
4.4.3.2.3 Linearidade	78
4.4.3.2.4 Precisão e Exatidão.....	79
4.4.3.2.5 Robustez	79
4.4.4 Estudo de Solubilidade da Formulação da ADF.....	80
4.4.5 Estudo de dissolução da Formulação ADF.....	80
4.4.5.1 Avaliação do perfil de dissolução da Hidroclorotiazida na formulação.....	80
4.4.5.2 Avaliação do perfil de dissolução de Anlodipino na formulação.....	81

4.4.6 Estudo do perfil de degradação térmica da formulação ADF	81
4.4.7 Análise Estatística	82
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	83
5.1 Insumos Farmacêuticos.....	83
5.1.1 Caracterização dos insumos farmacêuticos	83
5.1.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	83
5.1.1.2 Termogravimetria	89
5.1.1.3 Espectroscopia de Infravermelho	97
5.1.1.4 Difração de Raio X por policristais	103
5.2 Misturas Físicas (MF)	112
5.2.1 Estudo de Compatibilidade das Misturas Físicas	112
5.2.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	112
5.2.1.2 Termogravimetria	118
5.2.1.3 Espectroscopia de Infravermelho	128
5.2.1.4 Difração de Raio X de policristais.....	134
5.2.2 Avaliação da influência dos polímeros sobre a solubilidade dos fármacos em meio aquoso.....	139
5.2.3 Avaliação da correlação entre a proporção IFA:excipiente e o incremento de solubilidade	146
5.3 Dispersões Sólidas (DS).....	147
5.3.1 Caracterização das DS.....	147
5.3.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	147
5.3.1.2 Termogravimetria(TG)	148
5.3.1.3 Espectroscopia de Infravermelho (IV)	151
5.3.1.4 Difração de Raio X de policristais (DRX).....	153
5.3.2 Doseamento das DS.....	155
5.3.3 Perfil de dissolução das DS.....	156
5.4 Formulação da Associação em Dose Fixa (ADF).....	160

5.4.1 <i>Caracterização da Formulação Dose Fixa Combinada</i>	160
5.4.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	160
5.4.1.2 Termogravimetria(TG)	161
5.4.1.3 Espectroscopia de Infravermelho	162
5.4.1.4 Difração de Raio X de policristais.....	163
5.4.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura.....	164
5.4.2 <i>Desenvolvimento e validação de metodologia analítica por CLAE</i>	165
5.4.2.1 Seleção e otimização das condições cromatográficas	165
5.4.2.2 Validação do Método Analítico.....	167
5.4.2.2.1 Seletividade	167
5.4.2.2.2 Linearidade	168
5.4.2.2.3 Limites de detecção e quantificação	169
5.4.2.2.4 Precisão e Exatidão.....	169
5.4.2.2.5 Robustez	171
5.4.3 <i>Estudo de solubilidade da formulação ADF</i>	172
5.4.4 <i>Estudo de dissolução da formulação ADF</i>	173
5.4.5 <i>Estudo do perfil de degradação térmica da formulação ADF</i>	174
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	177
REFERÊNCIAS	179
APÊNDICE A- Artigo publicado	203

1 INTRODUÇÃO

No tratamento farmacológico dos pacientes hipertensos de alto e muito alto risco cardiovascular é empregada como estratégia inicial da terapêutica a combinação de dois anti-hipertensivos. Para tanto, diferentes associações de fármacos das sete classes de anti-hipertensivos podem ser utilizadas (KOHLMANN JUNIOR et al., 2011). Dentre elas, pode-se mencionar a combinação dos bloqueadores dos canais de cálcio com os diuréticos tiazídicos.

O fármaco bensilato de anlodipino (AND) é um bloqueador dos canais de cálcio, pertencente à classe das dihidropiridinas de terceira geração, que se encontra comercialmente disponível sob a forma de comprimidos e cápsulas magistrais, nas apresentações de 5 e 10mg. Apesar de ser classificado como classe I no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), a sua biodisponibilidade é baixa e corresponde de 52 a 88% da dose oral administrada (KORADIA et al., 2010, GIORGETTI, 2012, KOROKOLVAS et al., 2010).

Já a hidroclorotiazida (HCTZ) é um diurético tiazídico, administrado por via oral, na forma de comprimidos, disponibilizado no mercado farmacêutico nas apresentações de 25 e 50mg. Devido a sua baixa solubilidade em água, HCTZ é classificada como classe II do SCB, sendo sua biodisponibilidade oral de 60 a 80% da dose administrada. (HARDMAN; LIMBIRD, 2001; FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2006; BRASIL, 2010).

Um dos maiores desafios no desenvolvimento de novos medicamentos ou de *me too* é contornar a baixa taxa de solubilidade e de dissolução aquosa dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs), especialmente aqueles enquadrados na classe II do SCB (FERRAZ, 2009). Dentre as estratégias propostas pela tecnologia farmacêutica para contornar essa escassa solubilidade, destacam-se as dispersões sólidas (DS).

A DS produz uma significativa redução no tamanho da partícula do fármaco, com um aumento da uniformidade e superfície de contato, propiciando dissolução e absorção mais rápidas, o que consequentemente, modula a ação terapêutica devido ao incremento da biodisponibilidade (ALVES et al., 2012). A técnica consiste em dispersar um componente farmacologicamente ativo numa matriz biologicamente inerte (carreador). E nesse sentido, combinações de polímeros ou de polímeros e surfactantes têm sido propostas na tentativa de adequar as propriedades físico-químicas dos polímeros ao sistema de dispersão sólida (JANSSENS et al., 2008).

A fim de caracterizar o produto farmacêutico desenvolvido e avaliar a compatibilidade dos insumos, podem-se utilizar diferentes ferramentas analíticas, a saber: as análises térmicas, a Difração de Raios X (DRX), a Espectroscopia por Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e a Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) (SOARES-SOBRINHO et al., 2010; VIJAY et al., 2012). A aplicação destas técnicas de forma adequada e integrada

permite avaliar a existência de polimorfismo, a ocorrência de interação entre os componentes da formulação, a alteração da estrutura cristalina do fármaco, o tamanho das partículas formadas, dentre outros.

Portanto, sabe-se que os estudos de pré-formulação constituem um valioso instrumento para traçar estratégias de desenvolvimento racional de formulações mais eficazes, estáveis, seguras e com maiores possibilidades de êxito (MAXIMIANO et al., 2010). É sabido também da necessidade de estudos de compatibilidade e de incremento de solubilidade aquosa dos fármacos HCTZ e AND, com consequente aumento de suas biodisponibilidades, para promoção de maior eficácia terapêutica e maior comodidade do esquema posológico para o paciente hipertenso.

Assim, mediante o exposto, objetivou-se realizar o estudo de pré-formulação e o desenvolvimento de formulação de associação em dose fixa dos fármacos hidroclorotiazida e bensilato de anlodipino para terapia combinada da hipertensão, a partir de dispersão sólida obtida por *spray drying*, visando o aumento da dissolução dos fármacos e estabilidade do produto final.

2 OBJETIVOS

Abaixo estão descritos o objetivo geral e os específicos desta tese.

2.1 Objetivo Geral

Desenvolver formulação de dosagem sólida contendo a associação de hidroclorotiazida com bensilato de anlodipino, a partir de dispersões sólidas, visando aumento de dissolução dos fármacos e estabilidade do produto final.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar os IFAs: hidroclorotiazida e bensilato de anlodipino e os adjuvantes farmacêuticos: PEG 1500, PEG 6000, PVP K30, Kollidon[®] VA64, Kollicoat[®] IR, Soluplus[®], Brij[®] 52, Tween[®] 80 e Lauril Sulfato de Sódio utilizando técnicas analíticas de controle de qualidade;
- Preparar misturas físicas (1:1) e realizar estudo de compatibilidade fármaco-fármaco e fármaco-excipiente;
- Avaliar a solubilidade das misturas físicas fármaco-excipiente (1:1) em comparação com os fármacos isolados;
- Escolher um polímero e um surfactante, dentre os excipientes estudados, que seja compatível e que tenha incrementado a solubilidade do IFA, para poder produzir dispersões sólidas de terceira geração, de cada IFA isolado, usando a técnica de *spray-drying* e avaliando diferentes proporções dos excipientes;
- Caracterizar as dispersões microparticuladas obtidas para cada fármaco;
- Estudar o perfil de dissolução das dispersões sólidas microparticuladas em comparação com cada fármaco isolado e escolher a melhor dispersão de cada fármaco em termos de incremento de dissolução;
- Obter a forma farmacêutica cápsula contendo a associação em dose fixa de HCTZ e AND, a partir da mistura física da dispersão sólida selecionada para cada fármaco isolado;
- Caracterizar a formulação da cápsula obtida;
- Desenvolver e validar metodologia analítica por CLAE para quantificação simultânea de HCTZ e AND na formulação da cápsula obtida;

- Determinar a solubilidade aquosa, o perfil de dissolução e o perfil de degradação térmica da formulação da cápsula obtida;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

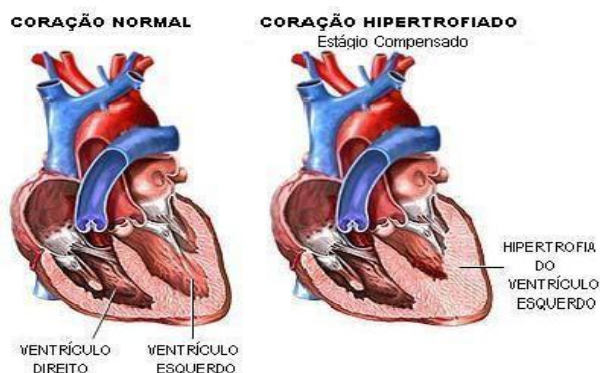
3.1 Hipertensão Arterial: aspectos gerais

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui um dos problemas de saúde pública de maior prevalência na atualidade (PESCATELLO et al, 2004). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a pressão alta contribui para cerca de 9,4 milhões de mortes por doenças cardiovasculares por ano e aumenta o risco de doenças como a insuficiência renal e a cegueira. A hipertensão arterial é uma das causas mais constantes para doenças cardíacas e acidentes vasculares cerebrais — que, juntos, formam a principal causa mundial de morte prematura e invalidez (OMS, 2013).

A HAS pode ser definida como uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA) acima dos limites considerados como normais, limites estes que possui pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg e diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (SBC, 2016).

O aumento do débito cardíaco pode constituir uma característica inicial, seguido de elevação da resistência periférica e normalização desse débito. A elevação persistente da pressão arterial resulta em hipertrofia do ventrículo esquerdo (Figura 1) e da média das artérias de resistência, com estreitamento da luz. Uma vez aumentada a resistência periférica é desencadeada uma variedade de respostas fisiológicas que envolvem o sistema cardiovascular, o sistema nervoso e os rins (RANG, 2016).

Figura 1 - Comparação entre coração normal e hipertrofiado.



Fonte: RANG, 2016.

Embora a HAS seja considerada uma doença de origem multifatorial, alguns fatores de risco são mais relevantes. Dentre estes, destacam-se a faixa etária, gênero, cor/etnia, excesso de peso e obesidade, ingestão excessiva de sal e álcool, por período prolongado de tempo, sedentarismo, tabagismo, fatores socioeconômicos, escolaridade e genética (DEMONER, RAMOS, PEREIRA, 2012).

Os limites de PA considerados normais são arbitrários. Os valores que classificam os indivíduos acima de 18 anos quanto ao estágio hipertensivo estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 - Classificação da PA, de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos).

Classificação*	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-Hipertensão	121-139	81-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

* Quando a pressão sistólica e a diastólica situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para a classificação da PA.

Fonte: SBC, 2016.

O tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), assim como o de todas as outras doenças, visa à melhora dos sintomas e à diminuição dos eventos clínicos. Como a hipertensão cursa de forma assintomática na grande parte das vezes, fica evidente, nessa situação, a importância negativa dos efeitos adversos e dos custos das medicações para os pacientes. Assim, o benefício do tratamento só pode ser aferido por redução da incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e outros eventos cardiovasculares. Portanto, a redução da pressão arterial tem de ser encarada como um desfecho dos objetivos terapêuticos (MOCHEL et al, 2007).

3.2 Terapias anti-hipertensivas

O tratamento da hipertensão arterial contempla tanto medidas não farmacológicas (como mudanças de estilo de vida) quanto o uso de anti-hipertensivos administrados como

monoterapia ou combinações com o objetivo de reduzir a pressão arterial no mínimo para patamares inferiores a 140/90 mmHg (KOHLMANN JR., 2011).

Com relação ao tratamento não medicamentoso devem ser incluídas medidas como aumento do exercício físico, redução do sal e da gordura saturada da dieta com aumento no consumo de frutas e fibras, redução do peso corporal e do consumo de álcool (RANG et al, 2004).

Para o tratamento medicamentoso estão disponíveis sete classes de anti-hipertensivos (SBC, 2016):

- Diuréticos
- Inibidores adrenérgicos:
 - Ação central – agonistas alfa-2 centrais
 - Betabloqueadores – bloqueadores beta-adrenérgicos
 - Alfabloqueadores - bloqueadores alfa-1 adrenérgicos
- Vasodilatadores diretos
- Bloqueadores dos canais de cálcio
- Inibidores da enzima conversora da angiotensina
- Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II
- Inibidor direto da renina

Dentre os aspectos importantes na escolha do anti-hipertensivo deve-se levar em consideração a eficácia por via oral, a segurança, a permissão da administração em menor número possível de tomadas, com preferência para dose única diária; a possibilidade de disponibilizar uma forma farmacêutica em associação para os pacientes com hipertensão em estágio 2 e 3 e para pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular que, na maioria das vezes, não alcançam a meta de redução da pressão arterial preconizada com a monoterapia; a capacidade de ser iniciado com as menores doses efetivas preconizadas para cada situação clínica podendo ser aumentadas gradativamente ressaltando-se que, quanto maior a dose, maiores serão as probabilidades de efeitos adversos e a capacidade de reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovasculares associadas à hipertensão arterial (SBC, 2016).

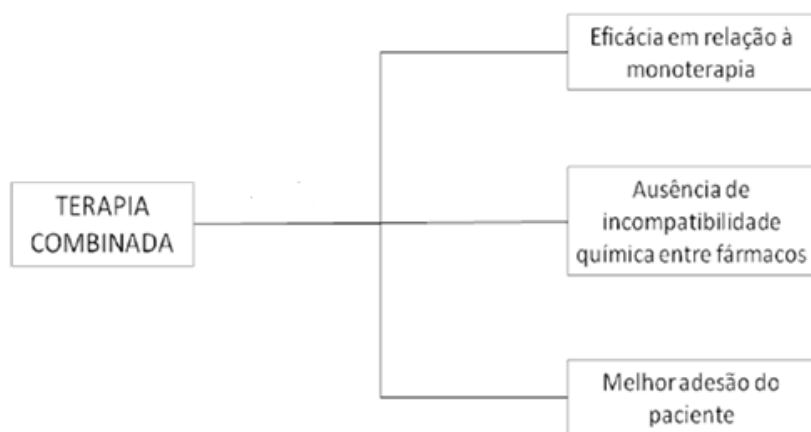
A monoterapia pode ser a estratégia anti-hipertensiva inicial para pacientes com hipertensão arterial estágio 1 e com risco cardiovascular baixo a moderado. Entretanto, a experiência clínica acumulada indica que para cerca de dois terços da população hipertensa o

uso da monoterapia, mesmo em doses mais elevadas, não é suficiente para o alcance e manutenção em longo prazo das metas de controle da pressão arterial. Assim, as VII Diretrizes Brasileira de Hipertensão Arterial, recomendam o emprego da combinação de dois anti-hipertensivos já como estratégia inicial do tratamento tanto para pacientes hipertensos em estágios 2 e 3 como para hipertensos estágio 1, que apresentam risco cardiovascular alto e muito alto (KOHLMANN JR., 2011; SBC, 2016).

3.2.1 Terapia Combinada

A base para o sucesso de uma terapia combinada (Figura 2) se resume na sua eficácia, na tolerabilidade entre os fármacos (ausência de incompatibilidade química) e na aderência do paciente ao tratamento (GRADMAN et al., 2010).

Figura 2 - Requisitos para o sucesso de uma terapia combinada anti-hipertensiva.



Fonte: GIORGETTI, 2012.

Deste modo, segundo o protocolo hipertensão de arterial sistêmica para a atenção primária em saúde (BRASIL, 2009) as pessoas com mais de 55 anos ou negros de qualquer idade, além da mudança de estilo de vida, recomenda-se:

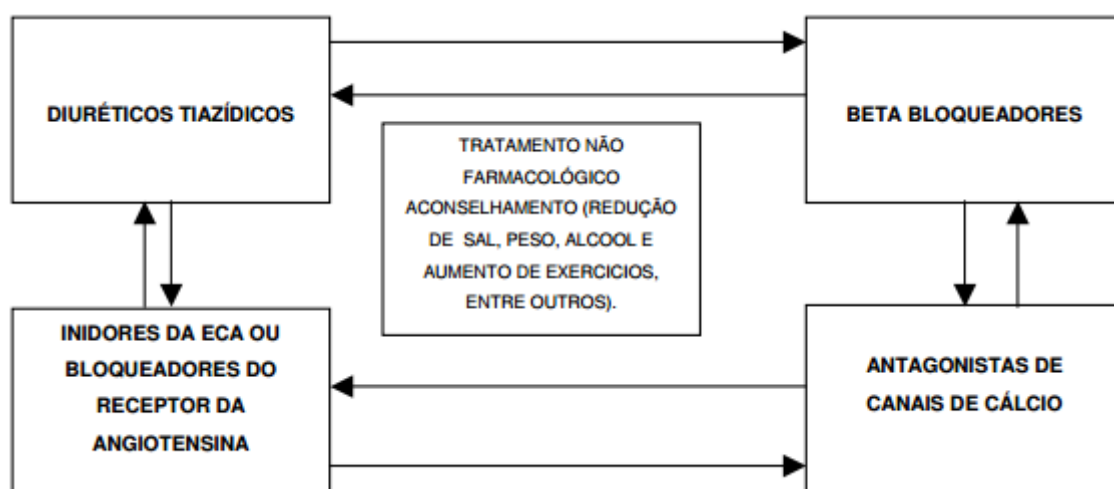
- Estágio I: Iniciar, preferencialmente, com diurético tiazídico em baixa dose (12,5 mg/dia). Na sua contra-indicação ou impossibilidade, iniciar com ACC (antagonista dos canais de cálcio).

- Estágio II: Associar o iECA (inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina) ao diurético.

É importante observar que iECA e BB (Beta Bloqueadores) pertencem a uma categoria de anti-hipertensivos que atuam inibindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Este sistema apresenta uma menor atividade em idosos e negros, devendo-se evitar iECA e BB como primeira escolha nessas pessoas. Desta forma, a categoria de anti-hipertensivos indicada para este caso é composta pelos diuréticos (em especial tiazídico) e ACC (Antagonistas dos Canais de Cálcio), que reduzem a tensão arterial independente do SRAA, inclusive causando uma ativação deste sistema. Os tiazídicos têm uma ação predominantemente natriurética, enquanto os ACC são primariamente vasodilatadores. Portanto, são os mais indicados especialmente, para idosos e negros. Caso seja necessária uma terapia tripla, um tiazídico, um i-ECA e um ACC devem ser prescritos (BRASIL, 2009).

O esquema de Birmingham (Figura 3) sugere o uso racional de associações medicamentosas.

Figura 3 - Esquema de Birmingham para a associação de fármacos no manejo da hipertensão arterial.



Fonte: LIP, BEEVERS, BEEVERS, 1988

De acordo com a SBC (2016) associações de anti-hipertensivos devem seguir a lógica de não combinar medicamentos com mecanismos de ação similares (Quadro 1).

Quadro 1- Associações de anti-hipertensivos reconhecidas como eficazes.

Associações eficazes de anti-hipertensivos
Diuréticos com outros diuréticos de diferentes mecanismos de ação.
Diuréticos com simpatolíticos de ação central.
Diuréticos com betabloqueadores.
Diuréticos com inibidores da enzima conversora de angiotensina.
Diuréticos com bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II.
Diuréticos com inibidor direto da renina.
<i>Diuréticos com bloqueadores dos canais de cálcio.</i>
Bloqueadores dos canais de cálcio com betabloqueadores.
Bloqueadores dos canais de cálcio com inibidores da enzima conversora da angiotensina.
Bloqueadores dos canais de cálcio com bloqueadores do receptor AT1
Bloqueadores dos canais de cálcio com inibidor direto da renina.

Fonte: SBC, 2016.

3.2.1.1 Associação em Dose Fixa

Os fármacos usados em terapia combinada podem ser formulados em SPCs (*single-pill combinations*), que nada mais são do que formas farmacêuticas que contém todos os princípios ativos necessários para o tratamento, sendo também conhecidos como associação em dose fixa (ADF). Além de aumentar a segurança e eficácia, o uso dessas formulações (comprimidos ou cápsulas) representa uma queda no custo financeiro para o paciente, aumentando assim, sua adesão ao tratamento (BURNIER et al., 2009; HUSSEIN et al., 2010, BRASIL, 2010).

No mercado farmacêutico brasileiro, existem várias associações com dose fixa, que podem ser úteis por simplificarem o esquema posológico, reduzindo o número de comprimidos administrados e, assim, estimulando a adesão ao tratamento (SBC, 2016).

Ressalta-se que a adesão ao tratamento é fator primordial para o sucesso terapêutico e para redução da morbi-mortalidade. Uma pesquisa realizada no Brasil demonstrou que 46% dos idosos portadores de hipertensão arterial interromperam o tratamento por conta própria e outra realizada nos Estados Unidos mostrou que 50% dos portadores de hipertensão arterial param o tratamento antes do primeiro ano de terapia (BENSON, VANCE-BRYAN, RADDATZ 2000; TEIXEIRA, LEFÉVRE, 2001). As causas da não adesão dos pacientes ao

tratamento medicamentoso são multifatoriais, mas dentre elas inclui-se a quantidade de diferentes medicamentos, as repetições das doses e os horários de uso (LYRA JÚNIOR et al, 2006).

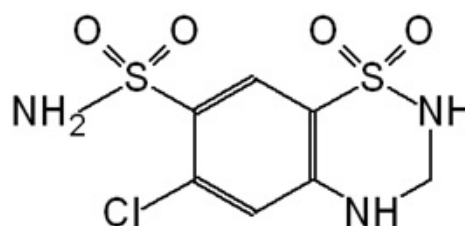
Dentre as associações eficazes de anti-hipertensivos, pode-se destacar a de diuréticos com bloqueadores dos canais de cálcio (Quadro1), sendo os principais representantes dessas classes a hidroclorotiazida e o bensilato de anlodipino, respectivamente.

3.2.2 Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida (HCTZ) é um fármaco diurético da classe das benzotiadiazidas que foi sintetizado na década de 1950 e que atualmente é vastamente utilizado na prática clínica como agente anti-hipertensivo, diurético e na redução do edema associado à insuficiência cardíaca congestiva (SANTOS, 2008). Faz parte dos medicamentos padronizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), constando na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Brasil e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Integra também a lista de medicamentos disponibilizados pelo programa Farmácia Popular do Governo Federal, sendo distribuído gratuitamente à população brasileira (BRASIL, 2010; BRASIL, 2015).

A HCTZ corresponde quimicamente ao 6-cloro-3,4dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida 1,1dióxido (Figura 4), o qual apresenta-se como um pó cristalino branco, ou quase branco, inodoro e peso médio de $297,74\text{g.mol}^{-1}$. Sua solubilidade em água é extremamente baixa, contudo é solúvel em acetona e soluções alcalinas e moderadamente solúvel em álcool (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2003). Sobre sua faixa de fusão, a Farmacopéia Brasileira (2010) indica de 266- 270°C e o Index Merck (2010) de 273 a 275°C.

Figura 4 - Estrutura química da hidroclorotiazida.



Fonte: INDEX MERCK, 2010.

A HCTZ é administrada por via oral e em adultos a dose usual é de 12,5 a 100 mg por dia em dose única (máxima 200mg), sendo apresentada na forma de comprimidos de 25 e 50mg, podendo estar associada a outros fármacos como antagonistas beta adrenérgicos ou diuréticos poupadores de potássio, neste último caso visando prevenir a hipopotassemia causada pelo tiazídico (HARDMAN; LIMBIRD, 2001).

Atualmente, existem mais de 90 registros de medicamentos na ANVISA que utilizam tanto a hidroclorotiazida isolada (Clorana[®]) como em associações com outros fármacos. Os principais fármacos combinados à HCTZ, em formulações de ADF, disponíveis no mercado, incluem: amilorida (Moduretic[®]), valsartana (Diovan[®] HCT), losartana (Hyzaar[®]), espironolactona (Aldazida[®]) e enalapril (Co-Renitec). Existem, também, medicamentos dose tripla combinada contendo HCTZ associado à anlodipino e valsartana (Diovan[®] Triplo) e HCTZ associado à olmesartana e medoxomila (Benicar[®] HCT) (BRASIL, 2014).

Quanto a farmacocinética da HCTZ, é relatado que sua absorção pelo trato gastrointestinal é incompleta, mas se dá de forma rápida, tendo início da diurese em 1 a 2 horas e atingindo efeito máximo, em média, dentro de 4 horas. A ação diurética dura de 6 a 12 horas. O metabolismo hepático é não significativo e a biodisponibilidade é de 60 a 80%. É excretado de forma inalterada pela urina, atravessa a barreira placentária e é excretado também no leite materno (FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2006; BRASIL, 2010; SANTOVEÑA, HERNÁNDEZ-PAIZ, FARIÑA, 2012).

Sobre sua farmacodinâmica, sabe-se que inibe a reabsorção de sódio e cloreto no ramo ascendente da alça de Henle e túbulos distais, aumentando assim a excreção urinária de sódio e cloretos. Seu mecanismo relaciona-se também com o aumento da excreção de potássio e bicarbonato, diminuição da excreção de cálcio, promovendo retenção de ácido úrico. Sua ação anti-hipertensiva é dependente da depleção do sódio, queda na resistência vascular periférica e redução do volume extracelular (ALLHAT, 2002; FARMANGUINHOS/FIOCRUZ, 2006).

Com relação a sua posição no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) proposto por Amidon et al. (1995) há controvérsias na literatura, sendo por vezes classificado como fármaco de classe II (KHAN et al, 2015), outras como classe III (SANTOVEÑA, HERNÁNDEZ-PAIZ, FARIÑA, 2012) e outras ainda como classe IV (CHADHA et al, 2014). Contudo, a maioria dos autores concorda com a baixa solubilidade do HCTZ o que reflete na sua baixa biodisponibilidade (CORVELEYN; REMON, 1998; CHADHA et al, 2014; KHAN et al, 2015).

Para contornar a baixa biodisponibilidade e proporcionar um maior efeito diurético vários estudos utilizando diferentes formas de tecnologia farmacêutica vêm sendo

desenvolvidos no sentido de propor uma nova forma farmacêutica que potencialize as ações terapêuticas do HCTZ. Corveleyn & Remon (1998) avaliaram três formulações de comprimidos de liberação imediata e concluíram que os comprimidos liofilizados contendo maltodextrina, goma de xantana e PEG 6000 proporcionaram uma biodisponibilidade superior em relação à HCTZ comparada a um comprimido convencional. Chadha et al. (2014) prepararam cristais multicomponentes de HCTZ com ácido nicotínico (HCTZ-NA) e com ácido 2-picolínico (HCTZ-PIC) visando melhorar as propriedades físico-químicas do fármaco e obtiveram um significativo incremento de solubilidade. Comprovaram ainda um aumento de 1,5 vezes da atividade terapêutica e a ausência de efeitos tóxicos nas novas fases sólidas propostas. El-Gizawy et al. (2015) fizeram um co-cristal de HCTZ com aerosil 200 na presença de acetona e comprovaram também um importante aumento na taxa de dissolução do fármaco. Khan et al. (2015) prepararam diferentes produtos farmacêuticos utilizando as técnicas liqui-sólido e dispersões sólidas com diferentes adjuvantes farmacêuticos e concluíram que as preparações liqui-sólido melhoraram a velocidade de dissolução em até 95%, enquanto que as dispersões sólidas aumentaram em 88%.

A literatura disponível relata a existência de polimorfos, solvatos e co-cristais de HCTZ. No entanto, entre as duas formas anidra (Forma I e Forma II), a forma II é mais solúvel em água e não é comercialmente disponível devido à sua natureza instável. Além disso, a natureza tóxica dos solvatos relatados de HCTZ com dioxano, DMSO, acetato de metila, N-metil pirrolidona, DMA e anilina limita a sua utilidade numa formulação (JOHNSTON et al., 2005; CHADHA et al., 2014)

3.2.3 *Bensilato de Anlodipino*

O bensilato de anlodipino (AND) é um fármaco de primeira linha no tratamento da hipertensão arterial, podendo ser utilizado na maioria dos pacientes como agente único de controle da pressão sanguínea. Contudo, pacientes que não são adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo também podem ser beneficiados com a adição de anlodipino, que tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (RIENZO et al., 2009).

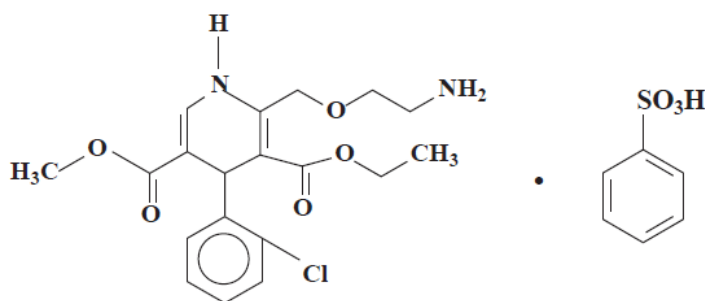
Os principais fármacos combinados ao AND, em formulações de ADF, disponíveis no mercado, incluem: losartana (Lotar[®]), valsartana (Diovan Amlo Fix[®]) e ramipril (Naprix A[®]).

Existem, também, medicamentos dose tripla combinada contendo AND associado à hidroclorotiazida e valsartana (Diovan® Triplo) e AND associado à olmesartana e medoxomila (Benicarano®) (BRASIL, 2014).

O bensilato de anlodipino compõe a lista dos medicamentos padronizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), constando na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Brasil e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Integra também a lista de medicamentos disponibilizados pelo programa Farmácia Popular do Governo Federal, sendo distribuído gratuitamente à população brasileira mediante apresentação de receita atualizada (BRASIL, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

O AND ou benzenossulfonato de (4*R,S*)-3-etil 5-metil 2-[(2-aminoetoxi)methyl]-4-(2-clorofenil)-6-metil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato (Figura 5), de fórmula empírica $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_5SO_3H$ e peso molecular $567,05 \text{ g.mol}^{-1}$ apresenta-se como um pó branco ou quase branco, pouco solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, ligeiramente solúvel em etanol e pouco solúvel em 2-propanol (MERCK INDEX, 2010; USP 2010). Seu coeficiente de partição (log P) é de 1,9, o que sugere que a molécula é hidrofílica em valores fisiológicos de pH. Sua solubilidade em água é de $0,75 \text{ mg.ml}^{-1}$ e pKa 8,9 o que significa que após dissociação do sal, ele encontra-se dissolvido e na forma ionizada nos fluidos do trato gastrointestinal. Seu ponto de fusão situa-se na faixa de 195 a 204°C, é estável em condições normais de temperatura e umidade, contudo apresenta fotosensibilidade (MALESUICK, 2005; PARAÍSO, 2012; GIORGETTI, 2012).

Figura 5 - Estrutura química do bensilato de anlodipino.



Fonte: SILVA, 2013.

AND é um fármaco bloqueador dos canais de cálcio, da classe das dihidropiridinas de terceira geração, o qual foi introduzido na terapêutica em meados da década de 1980 pela

Pfizer, sob o nome Norvasc[®], sendo indicado como um agente anti-hipertensivo e anti-isquêmico (GIORGETTI, 2012). Sua estrutura química possui duas cadeias laterais longas no anel di-hidropiridínico, sendo uma delas a 2-aminoetoximetila, que protege o anel diidropiridínico da oxidação promovida pelo citocromo P450 (KOROKOLVAS; FRANÇA; CUNHA, 2010). Possui, ainda, um carbono quiral que lhe confere a existência dos isômeros S(-) e R(+) e é então utilizado terapeuticamente como uma mistura racêmica dos enantiômeros, porém seu efeito como bloqueador dos canais de cálcio se limita a sua forma de bensilato de S-anlodipino. A existência de quatro formas sólidas: anidra, monohidrato, dihidrato e amorfa foi relatada na literatura (KORADIA et al., 2010).

O AND é administrado por via oral e absorvido no trato intestinal, alcançando picos plasmáticos entre 5,6 e 6,4 horas. A dose usual como anti-hipertensivo e antianginoso é de 5 a 10 mg (máxima 10mg/dia), sendo apresentado na forma de comprimidos de 5 e 10 mg. Ao ser absorvido sofre intensa metabolização de primeira passagem, sendo sua biodisponibilidade sistêmica entre 52 e 88% (média 64%). Possui um amplo volume de distribuição, com ligação às proteínas plasmáticas em torno de 95%. O metabolismo hepático é lento. Os metabólitos são derivados piridínicos sem propriedades bloqueadoras de cálcio, com 60% excretados pela urina e aproximadamente, 25% nas fezes. Menos de 10% da dose oral administrada é excretada na forma inalterada. Possui meia-vida de eliminação muito longa, em torno de 35-50 horas (MALESUIK, 2005; KIM et al., 2009; KOROKOLVAS; FRANÇA; CUNHA, 2010).

Os fármacos diidropiridínicos são seletivos para a musculatura lisa vascular, ligando-se especificamente a subunidade α_1 do canal L, que nada mais é do que um sensor que promove mudança de conformação do canal de cálcio, abrindo e fechando o poro por onde passam os íons Ca^{2+} . Com os canais fechados, o influxo de íons fica menor, gerando assim, um efeito vasodilatador que reduz a pressão sistêmica e aumenta a oferta de sangue rico em oxigênio para as células dos tecidos miocárdicos (KOROKOLVAS; FRANÇA; CUNHA, 2010; GIORGETTI, 2012).

No que diz respeito à classificação do anlodipino no SCB não há um consenso na literatura. Apesar de ser um fármaco de alta solubilidade, sua biodisponibilidade média (64%) gera dúvidas quanto a permeabilidade do ativo, o que leva alguns autores identifica-lo como classe III e outros como classe I (LINDENBERG et al., 2004). Contudo, KANDELWAL e colaboradores (2007) classificaram o anlodipino de acordo com outro sistema, que considera a

taxa de metabolismo como critério de permeabilidade. De acordo com essa classificação, o anlodipino é inserido na classe III, por ser de alta solubilidade e baixo metabolismo.

Não há contraindicações relevantes para o uso do anlodipino no tratamento da hipertensão, a não ser em casos de hipersensibilidade e gravidez. Da mesma forma que os demais bloqueadores de canais de cálcio, deve-se evitar a administração do fármaco quando o paciente apresente risco de infarto iminente, ocasionado pelo enfraquecimento da musculatura do ventrículo esquerdo do coração (ELLIOTT; RAM, 2011).

3.3 Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)

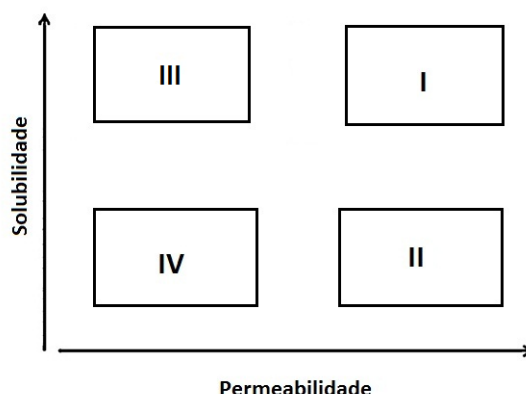
O Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) de fármacos foi desenvolvido por Amidon et al. (1995) para distinguir os fármacos em relação à sua solubilidade fisiológica e permeabilidade intestinal. Esta classificação pode ser utilizada na definição de especificações para o teste de dissolução e também pode ajudar na previsão de se obter correlação *in vivo*- *in vitro* (STORPIRTIS et al., 2009). O SCB propõe, portanto, quatro classes de fármacos (Quadro 2; Figura 6):

Quadro 2 - Classificação dos fármacos quanto ao SCB.

Classificação dos fármacos	
Classe I	Alta solubilidade/ alta permeabilidade
Classe II	Baixa solubilidade/ alta permeabilidade
Classe III	Alta solubilidade/ baixa permeabilidade
Classe IV	Baixa solubilidade/ baixa permeabilidade

Fonte: AMIDON et al., 1995.

Figura 6 - Esquema do Sistema de Classificação Biofarmacêutica.



Fonte: MEIRELLES, 2012.

Classe I- Os fármacos desta classe se dissolvem rapidamente quando administrados em formas farmacêuticas de liberação imediata e são também, transportados rapidamente pela parede do intestino (AULTON, 2005). Alguns órgãos regulatórios no mundo isentam o teste de bioequivalência *in vivo* para produtos que contenham fármacos Classe I e que tenham rápida dissolução *in vitro* (STORPIRTIS et al., 2009).

Classe II- Nesta classe, a velocidade de dissolução é a etapa limitante da velocidade de absorção oral (AULTON, 2005). Esse grupo tem sido o alvo principal de estudos em tecnologia farmacêutica justamente por apresentarem problemas de dissolução e não de permeabilidade membranar, em se tratando de administração via oral. Alterações podem então ser feitas na formulação do medicamento para melhorar esta solubilidade, sem partir para modificações moleculares (LIRA, 2004).

Classe III- Este grupo apresenta a permeação do fármaco através da membrana intestinal como a etapa limitante no processo de absorção (FLACH; DALLA, 1999). Apesar de apresentarem boa solubilidade, têm dificuldade de passar através da parede do intestino com uma velocidade suficiente para que haja uma absorção completa (AMARAL, 2003).

Classe IV- A este grupo pertencem os fármacos classificados como escassamente solúveis e pouco permeáveis os quais apresentam baixa biodisponibilidade oral (AULTON, 2005).

Alguns exemplos de fármacos e sua respectiva classificação de acordo com SCB podem ser visualizados no Quadro 3 proposto por Ramirez et al. (2010).

Quadro 3 - Classificação biofarmacêutica de substâncias ativas.

ALTA SOLUBILIDADE		BAIXA SOLUBILIDADE		NÃO CLASSIFICADAS
ALTA PERMEABILIDADE				Amisulprida
Classe 1		Classe II		Azitromicina
Anlodipino	Bisoprolol	Aceclofenaco	Irbesartan	Bromazepan
Cetrazina	Quinapril	Carbamazepina	Lamotrigina	Claritromicina
Citalopram/Escitalopram	Ramipril	Carvedilol	Lorazepam	Clavulanato
Donepezila	Sertralina	Lovastatina	Clopidogrel	Deflazacort
Doxazosina	Sildenafil	Ebastina	Quetiapina	Dipirona
Enalapril	Terbinafina	Ibuprofeno	Mofetil micofenolato	Flutamida
Loratadina	Tramadol	Risperidona	Sinvastatina	Leflunomida
Mirtazapina	Venlafaxina			Lecardinipina
Ondasetrona	Zolpidem			Loperamida
BAIXA PERMEABILIDADE				Lormetazepam
Classe III		Classe IV		Naproxeno
Ácido alendrónico	Levetiracetam	Acetaminofeno		Norfloxacino
Anastrozol	Levofloxacina	Amoxicilina		Pentoxifilina
Cefaclor	Lisinopril	Cefixima		Piroxicam
				Dicloridrato de prami-
Codeína	Lozartana	Axetil cefuroxima		pexol
Fluconazol	Pirazinamida	Famotidina		Prednison
Gabapentina	Ranitidina	Hidroclorotiazida		Repaglanida
Isoniazida	Ácido risderónico	Oxcarbazepina		Rifampicina
Lamivudina	Terasozina			Ropinirol
Letrozol	Topiramato			Torasemide

Fonte: RAMIREZ et al., 2010.

A solubilidade do fármaco é determinada por meio da solubilização da maior dose disponível do produto em 250 mL de meio de dissolução com pH na faixa de 1,0 a 7,5. A substância é considerada altamente solúvel quando a maior dose se dissolve em 250 mL ou volume menor de meio de dissolução. Alta permeabilidade é quando o fármaco é absorvido em mais de 90% da dose administrada (SAVJANI, et al., 2012).

Com o advento da triagem computacional na década de 1990, uma mudança nas características biofarmacêuticas dos novos compostos pôde ser percebida. Os novos fármacos tendem a apresentar baixa solubilidade, resultando em um aumento de compostos de classe II de aproximadamente 30% para 50-60% e a diminuição de compostos classe I de cerca de 40% para 10-20% (KU, 2008).

3.4 Dispersões sólidas como estratégia tecnológica para melhorar perfil de dissolução de fármacos de baixa solubilidade

Um dos maiores desafios no desenvolvimento farmacêutico de novos medicamentos é contornar a baixa taxa de solubilidade e de dissolução aquosa dos novos ingredientes ativos farmacêuticos, especialmente aqueles enquadrados na classe II do SCB. De fato, um aumento da biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis pode ser obtido por intermédio de um recurso farmacotécnico qualquer que seja capaz de promover a dissolução mais adequada do fármaco em líquidos presentes no trato gastrointestinal (FERRAZ, 2009).

Nesse sentido, têm sido investigadas algumas estratégias tais como: formação de sal (BERGE; BIGHLEY; MONKHOUSE, 1977), formação de pró-droga (RAUTIO et al., 2008), redução de tamanho de partícula (RABINOW, 2004), complexação (LOFTSSON; DUCHENE, 2007), micelas (LAVASANIFAR; SAMUEL; KWON, 2002), microemulsões (MUELLER et al., 1994), nanoemulsões (FATOUROS et al., 2007), nanossuspensões (MÜLLER; PETERS, 1998), nanopartículas sólidas de lípidos (POTTA et al., 2010) e dispersões sólidas (JANSSENS et al., 2008) que é considerado uma das estratégias mais eficazes para melhorar o perfil de dissolução de fármacos pouco solúveis.

As dispersões sólidas (DS) são formas farmacêuticas obtidas através de distintos processos tecnológicos que consistem em dispersar um componente farmacologicamente ativo numa matriz biologicamente inerte (carreador), a fim de melhorar a solubilidade e aumentar a taxa de dissolução, o que, conseqüentemente, modula a ação terapêutica devido ao incremento da biodisponibilidade. Também têm sido utilizadas para aumentar a estabilidade química de fármacos em solução ou suspensão (SETHIA & SQUILANTE, 2003; JANSSENS et al., 2008; ALVES et al., 2012).

Devido à promessa de incremento de hidrossolubilidade, o emprego de dispersões sólidas tornou-se uma das mais ativas áreas de pesquisas no campo farmacêutico. Essa técnica produz como vantagens uma significativa redução no tamanho da partícula do fármaco, possivelmente, a nível molecular, aumentando a molhabilidade e porosidade, com um aumento da uniformidade e superfície de contato e, em geral, alteração do estado cristalino para amorfo, propiciando assim dissolução e absorção mais rápidas (BIKIARIS et al., 2005; VO; PARK; LEE, 2013).

Quando comparamos as DS às formulações convencionais de cápsulas e comprimidos convencionais (Figura 7), a vantagem das DS é que a formulação é desintegrada na forma de partículas de tamanho inferior a $1\ \mu\text{m}$, sendo em consequência mais facilmente dissolvidas, ao passo que, em formulações convencionais, o tamanho de partícula é superior a $5\ \mu\text{m}$ (SERAJUDDIN, 1999; BIKIARIS et al., 2005).

Figura 7- Representação esquemática da comparação entre as biodisponibilidades de formulações convencionais e das dispersões sólidas.



Fonte: ALVES et al., 2012.

Contudo, apesar de todas as pesquisas nesse ramo, a quantidade de produtos que está no mercado decorrente de dispersão sólida é relativamente baixa. Isto devido principalmente a problemas de aumento de escala e instabilidade físico-químicas no processo de produção ou durante a armazenagem do produto, levando a uma separação de fases e a cristalização (VASANTHAVADA et al., 2004; CHAUHAN; SHIMPI, PARADKAR, 2005; VAN DEN MOOTER et al., 2006). Apenas alguns produtos foram comercializados durante o meio século passado (Quadro 4).

Quadro 4 - Produtos comercializados utilizando dispersão sólida

Produto	Fármaco	Tipo de carreador	Forma Farmacêutica
Certican ®	Everolimo	HPMC	Comprimido
Cesamet®	Nabilome	PVP	Comprimido
Gris-PEG®	Griseofulvina	PEG	Comprimido
Isoptin® SR-E	Verapamil	HPC/HPMC	Comprimido
Nivadil®	Nivaldipine	HPMC	Comprimido
Rezulin®	Troglitazona	HPMC	Comprimido
Kaletra®	Lopinavir/ritonavir	PVPVA	Comprimido
Intelence®	Etravirine	HPMC	Comprimido
Zelboraf®	Vemurafenibe	HPMCAS	Comprimido
Incivek®	Telaprevir	HPMCAS-M	Comprimido
Crestor®	Rosuvastatina	HPMC	Comprimido
Afeditab® CR	Nifedipino	Poloxamer/PVP	Comprimido
Fenoglide®	Fenobarbital	PEG	Comprimido
Prograf®	Tracolimo	HPMC	Cápsula
Sporanox®	Itraconazol	HPMC	Cápsula

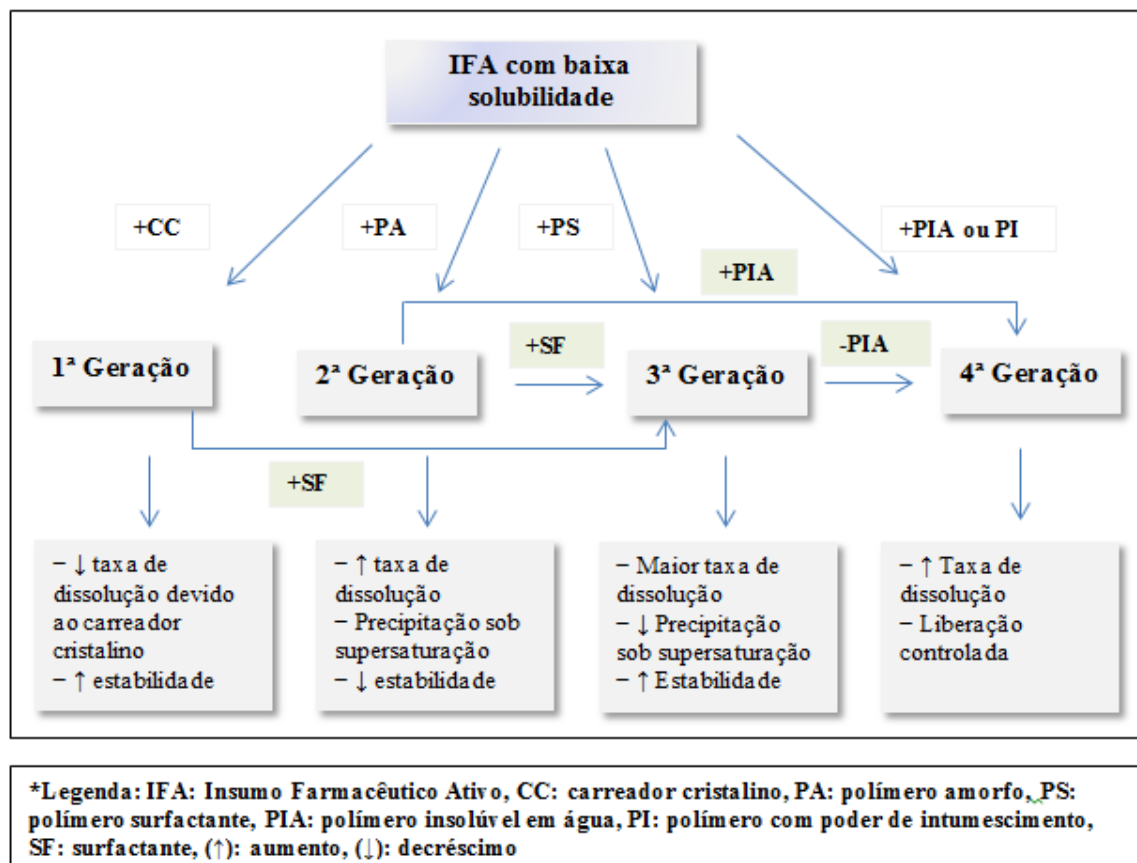
Fonte: VO; PARK; LEE, 2013

Assim, o conhecimento em profundidade de aspectos como: propriedades do transportador, métodos de preparação, técnicas de caracterização físico-química, bem como o mecanismo farmacêutico da formação da matriz e da libertação do fármaco é muito importante para garantir a preparação de uma dispersão sólida produtiva e comercial (VO; PARK; LEE, 2013).

3.4.1 Classificação das dispersões sólidas

Com base na sua composição, as DS podem ser classificadas em quatro gerações (Figura 8) (VASCONCELOS et al., 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

Figura 8 - Composição e propriedades de quatro gerações de dispersões sólidas.



Fonte: Adaptado de VO; PARK; LEE, 2013.

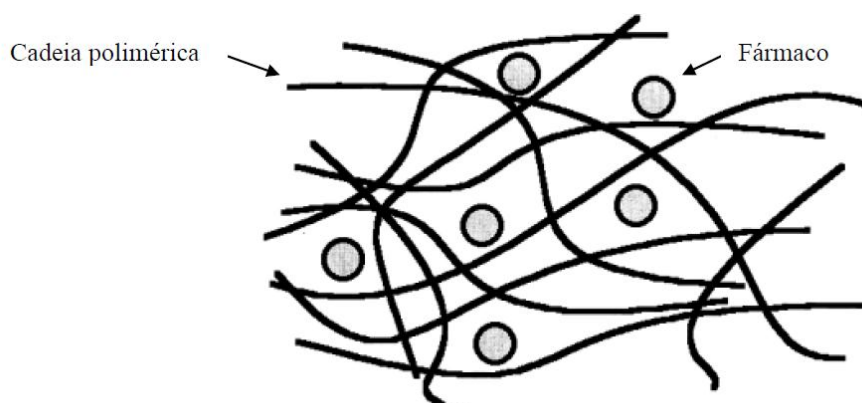
3.4.1.1 Primeira Geração

Baseia-se na formação de DS cristalinas uma vez que são produzidas através de misturas eutéticas de fármacos pouco solúveis com carreadores altamente solúveis em água, representados principalmente por uréia e açúcares, como sorbitol e manitol. A principal desvantagem de dispersões sólidas cristalinas é a elevada estabilidade termodinâmica dos transportadores que reduz a sua taxa de dissolução em comparação com dispersões sólidas amorfas (SHARMA et al., 2013).

3.4.1.2 Segunda Geração

Nesta geração de DS o carreador cristalino foi substituído por polímeros amorfos, o que promove uma “amorfização” do fármaco e aumento de sua solubilidade (Figura 9). Como exemplos desses polímeros, podemos citar os sintéticos, que incluem a polivinilpirrolidona (PVP) e polietilenoglicol (PEG), e os derivados celulósicos naturais, como a

Figura 9 - Representação de dispersão sólida amorfa de fármaco e polímero.



Fonte: MEIRELLES, 2012.

Dispersões sólidas amorfas podem ser classificadas em soluções sólidas (soluções de vidro) e suspensões sólidas de acordo com o estado físico do fármaco. Nas soluções sólidas o fármaco e transportador são completamente miscíveis formando uma mistura homogênea de uma fase, uma vez que há interação em nível molecular entre ambos. Nas suspensões sólidas têm-se duas fases separadas em que pequenas partículas do fármaco (estado amorfo) encontram-se dispersas no carreador polimérico. Suspensões de sólidos amorfos são formadas quando o fármaco tem solubilidade limitada ou um transportador tem ponto de fusão extremamente alto. Pode existir ainda a sobreposição das duas situações citadas acima, coexistindo, no mesmo sistema, o fármaco solubilizado e “amorfizado” (MEIRELLES, 2012).

A maior solubilização aquosa no estado amorfo baseia-se na energia de solvatação envolvida no processo de dissolução, devido a disposição das moléculas nesse sistema, que são arranjadas ao acaso. Portanto, neste caso, baixa energia de solvatação é requerida para separá-las e homogeneizá-las ao meio, proporcionando uma dissolução mais rápida e efetiva. Assim, o desenvolvimento de formulações contendo o fármaco na forma amorfa é

frequentemente benéfico em termos de dissolução e biodisponibilidade (STULZER et al., 2007)

Embora o fármaco no estado amorfo possua uma dissolução mais rápida quando comparada à sua estrutura cristalina, a primeira não é fisicamente estável, sendo possível a recristalização do produto obtido durante o período de vida útil de sua utilização, facilmente verificada através da técnica de difração de raios-X (KIMURA et al., 2000).

3.4.1.3 Terceira Geração

Nesta geração houve a adição de um tensoativo ao sistema, o que promove um efeito sinérgico, melhorando, assim, a solubilidade do fármaco. O sistema formado parece ser mais estável e, portanto, menos propenso à recristalização do fármaco. Estes agentes tensoativos são utilizados como aditivos auxiliares do processo e atuam para melhorar o desempenho biofarmacêutico dos sistemas de supersaturação. A introdução de agentes tensoativos ou emulsionantes em dispersões sólidas não só melhora o perfil de dissolução, mas também a estabilidade física e química do fármaco. Os tensoativos mais comuns para obtenção deste tipo de DS são o polaxamer 407, os polissorbatos, o Gelucire[®] 44/14, Soluplus[®], dentre outros (SHARMA, et al., 2013).

3.4.1.4 Quarta Geração

A quarta geração é de dispersão sólida de liberação controlada (DSLC) contendo fármacos pouco solúveis em água com um meia-vida biológica curta. DSLC de fármacos fracamente solúveis em água, muitas vezes requer dois alvos: aumento da solubilidade e de liberação estendida de uma maneira controlada. Em DSLC, a dispersão molecular de fármacos pouco solúveis em água em carreadores vai melhorar a solubilidade do fármaco enquanto que os polímeros insolúveis em água ou polímeros intumescíveis podem ser utilizados para retardar a liberação do fármaco no meio de dissolução (HUNAG; WIGENT; SCHWARTZ 2006).

A DSLC pode fornecer uma quantidade adequada de fármaco durante um período prolongado de tempo e, assim, oferecer muitas vantagens, tais como a melhoria do paciente mediante cumprimento da posologia devido à frequência de dosagem reduzida, diminuição efeitos colaterais, efeito terapêutico constante ou mais prolongada para fármacos fracamente

solúveis em água (IQBAL; BABAR; ASHRAF 2002; DESAI; ALEXANDER; RIGA 2006). Os polímeros convencionais utilizados em DSLC são acetato de celulose, Hidroxipropilcelulose (HPC), Eudragit[®] RS, RL, poli (óxido de etileno) (PEO) e polímero carboxivinilo (Carbopol[®]) (VO; PARK; LEE, 2013).

3.4.2 Métodos de obtenção de dispersões sólidas

Fusão, solvente, fusão-solvente são os três principais métodos utilizados para obtenção de sistema disperso de forma geral. A escolha do método deve ser cautelosa uma vez as propriedades físico-químicas da DS podem estar diretamente relacionadas com o método de preparação selecionado. Portanto, é necessária a avaliação da interferência do método utilizado, visando a escolha daquele que seja mais eficiente com relação à dissolução e a estabilidade dos produtos obtidos nas condições de armazenamento (BIKIARIS et al., 2005).

3.4.2.1 Método de Fusão

Neste método, o fármaco é incorporado ao carreador fundido, uma vez que o carreador e o fármaco são fundidos em conjunto a uma temperatura acima do ponto eutético, que é o ponto de fusão mais baixo possível da mistura. O sistema permanece sob aquecimento até obtenção de uma solução homogênea, macro e microscopicamente. Posteriormente, o sistema é resfriado sob agitação constante. Nesse caso, devido à utilização de temperaturas elevadas, há maior probabilidade da quebra do estado cristalino do fármaco para o estado amorfo. Porém, há possibilidade de miscibilidade incompleta entre fármaco e carreador devido à alta viscosidade do polímero no estado fundido, além da degradação de fármacos termolábeis (HASEGAWA et al., 2005; KIM et al., 2006). Ademais, a aplicação deste método é inadequada quando ocorre polimorfismo no fármaco devido à transição que pode ocorrer durante a fusão entre as formas polimórficas (ZAJC et al., 2005).

A vantagem deste método é que ele não requer qualquer solvente. Mas um pré-requisito importante para utilizá-lo é a miscibilidade do fármaco e do carreador no estado fundido para se obter uma mistura homogênea (VO; PARK; LEE, 2013).

3.4.2.2 Método de Solvente

O método do solvente ou também chamado de coevaporação tem resolvido os principais problemas do método de fusão relativos à decomposição dos fármacos e carreadores a altas temperaturas. Neste método, o fármaco e o carreador são solubilizados em um solvente orgânico comum, que é, em seguida, evaporado sob agitação constante, obtendo-se um resíduo seco e sólido. A remoção do solvente pode ser realizada por diferentes técnicas. A natureza do solvente e sua taxa e temperatura de evaporação são particularmente críticos nesse método (SETHIA & SQUILLANTE, 2003).

A principal desvantagem desse método é a utilização de solventes orgânicos e a formação de resíduos, apesar de ser um método simples, de baixo custo e muito utilizado em escala laboratorial, além da dificuldade de selecionar um solvente comum que dissolva o fármaco com características hidrofóbicas e o carreador hidrofílico. Alguns agentes tensoativos, tais como Tween 80 e lauril sulfato de sódio (LSS) podem ser utilizados para aumentar a solubilidade dos fármacos e carreadores nos solventes. No entanto, a sua incorporação tem de ser cuidadosamente considerada, pois um grande excesso pode induzir uma significativa alteração na estrutura da matriz (VO; PARK; LEE, 2013).

3.4.2.2.1 Técnicas de remoção do solvente

Existem muitas técnicas desenvolvidas para a rápida remoção do solvente, tais como aquecimento numa placa aquecedora, secagem sob vácuo, evaporação rotativa, liofilização, secagem por pulverização, secagem por congelamento, *spray drying* e congelamento ultra rápido (ALVES et al., 2012). A seguir serão descritas as técnicas de *spray drying* e liofilização.

3.4.2.2.1.1 Spray drying

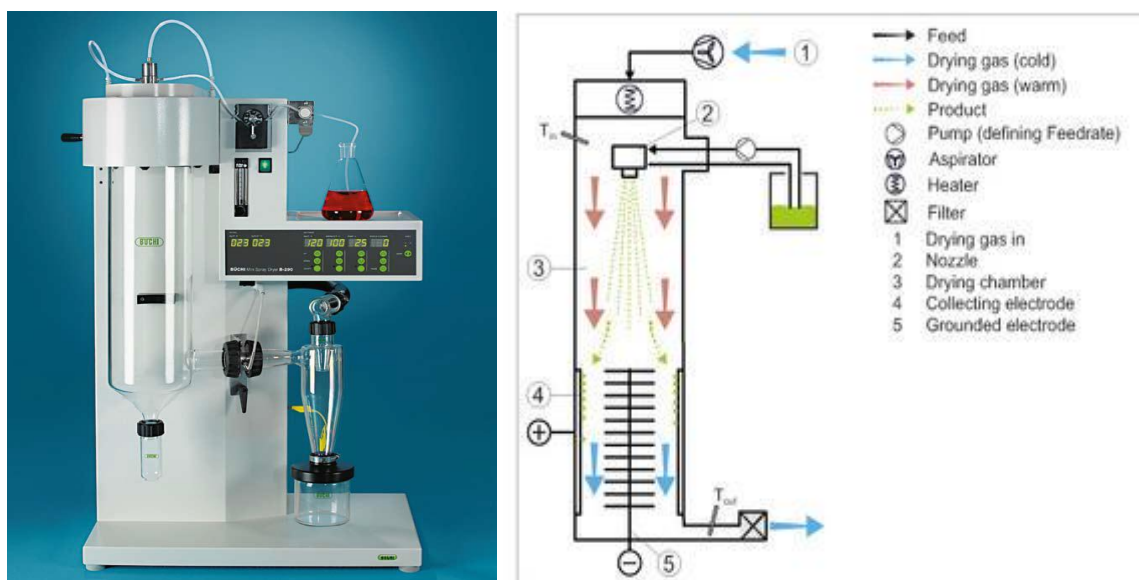
A secagem por pulverização ou nebulização (*spray drying*) é uma tecnologia eficiente para a fabricação de dispersão sólida porque permite evaporação extremamente rápida do solvente resultando na transformação da solução fármaco-carreador em partículas sólidas de fármaco-carreador num período de tempo muito breve (PAULDEL, 2012).

Nesta técnica, a solução ou suspensão de fármaco-carreador é transportada de um recipiente para o bico entrada do equipamento (Figura 10) através de um sistema de bomba e atomizada em gotas finas com grande área superficial. Estas gotículas resultam na evaporação

rápida do solvente e a formação de dispersões sólidas dentro de segundos. O produto de secagem é transportado por uma corrente de ar sendo posteriormente coletado. O tamanho das partículas da dispersão sólida preparada por *spray dried* pode ser personalizado modulando o tamanho das gotas por meio do bico para satisfazer os requisitos de aplicações posteriores (RANKEL et al., 2001).

Esse processo de secagem por pulverização produz DS de partículas com tamanho reduzidos e amorfas, com alta taxa de dissolução e mínimo resíduo de solvente nos sistemas, além da possibilidade de transposição industrial (CHAUHAN et al., 2005).

Figura 10 - Ilustração de equipamento *Spray drying*.



Fonte: www.sisc.com.vn e www.buchi.com

As vantagens relacionadas a essa técnica incluem a produção de partículas de qualidade consistente, facilidade em relação ao uso contínuo, aplicabilidade da técnica tanto em materiais sensíveis quanto resistentes ao aquecimento e capacidade de processar vários tipos de matéria prima, produção de sistemas de liberação prolongada, além de aumentar a hidrossolubilidade de fármacos, o que pode ser bastante útil para incrementar a biodisponibilidade de fármacos da classe biofarmacêutica II (reduzida solubilidade e elevada permeabilidade) (STULZER et al., 2007). Produtos de dispersão sólida preparados por secagem por aspersão estão disponíveis comercialmente, tais como Incivek® e Intelence® (VO; PARK; LEE, 2013).

Considerando a complexidade do processo de secagem obtida por *spray-drying*, a otimização dos parâmetros para obtenção do produto desejado é essencial. Para isso, é necessário um *design* experimental adequado para obtenção de um pó com características favoráveis, ou seja, alto rendimento, alta área de superfície, baixo solvente residual e tamanho de partícula uniforme (PATEL et al., 2015).

Com objetivo de analisar o rendimento do pó, tamanho de partícula, teor de solvente residual e outras características das dispersões obtidas por *spray-drying*, Amaro e colaboradores (2011) realizaram um estudo analisando alguns parâmetros críticos do processo como, taxa de fluxo de ar, taxa do fluxo da solução de alimentação, temperatura de entrada e concentração de alimentação. Eles observaram que houve um aumento no rendimento proveniente da diminuição do fluxo de ar e, com relação ao aumento e/ou diminuição da temperatura de entrada, o rendimento permanece inalterado.

Já Maury e colaboradores (2005) demonstraram que altas temperaturas durante o processo provocam aumento no rendimento do pó, devido a uma melhor secagem das gotículas e uma menor deposição de partículas nas paredes da câmara de secagem. Além disso, também foi demonstrado que uma elevada taxa de alimentação provoca maior vapor de solvente e reduz a temperatura de escape, provocando uma secagem menos eficiente e, portanto, maior teor de solvente residual. Dessa forma, para obtenção de maior rendimento com menor teor residual, é necessária uma temperatura de saída elevada (PATEL et al., 2015).

3.4.2.2.1.2 Liofilização

A secagem por liofilização mostra-se promissora e adequada para a incorporação de fármacos em matrizes estabilizantes, pois o fármaco é sujeito a stress térmico mínimo durante a formação da dispersão sólida. Este método inclui duas etapas: congelamento e liofilização. O processo básico consiste em imergir a solução fármaco-carreador em nitrogênio líquido até ficar completamente congelada e em seguida liofilizar a solução congelada (DROOGE et al., 2006).

A vantagem deste método é minimizar o risco de separação de fase e a desvantagem é que a maioria dos solventes orgânicos têm baixas temperaturas de congelamento e não ficam

congelados durante a sublimação, assim o processo vai demorar muito mais tempo (VAN DROOGE et al., 2006).

3.4.2.3 Método fusão-solvente

O método fusão-solvente é a combinação do método de fusão e de solvente. Neste método, o polímero é aquecido à temperatura ligeiramente superior ao seu ponto de fusão e o fármaco, previamente solubilizado em solvente orgânico, é incorporado ao carreador fundido. Posteriormente, o sistema é resfriado sob agitação constante e seco por liofilização, quando necessário. Esse método torna-se útil para fármacos que tenham elevado ponto de fusão ou que sejam termolábeis (FERNANDEZ et al., 1992).

A vantagem deste método é que a temperatura e o tempo de mistura são mais baixos do que no método de fusão, protegendo assim o fármaco contra a degradação térmica. Além disso, o transportador fundido é mais facilmente disperso e dissolvido no solvente em comparação com o método de solvente (FERNANDEZ et al., 1992).

3.4.3 Carreadores utilizados nas dispersões sólidas

O grande interesse da indústria farmacêutica em polímeros justifica-se pelo fato de contornarem problemas como falta de biocompatibilidade, ausência de solventes residuais e efeitos danosos ao fármaco durante a fabricação, quando comparados a outros excipientes. Quando uma mistura de um fármaco pouco solúvel em água e um veículo inerte, altamente solúvel, é dissolvida em um meio aquoso, o veículo se dissolve rapidamente liberando cristais muito finos do fármaco. A extensa área de superfície resulta em um aumento da taxa de dissolução e, conseqüentemente, da biodisponibilidade. A miscibilidade de um fármaco em um material polimérico é um processo que envolve três etapas: dissolução, migração e difusão das moléculas do fármaco em função da solubilidade e coeficiente de difusão (OLIVEIRA; LIMA, 2006).

Os carreadores amorfos podem ser divididos em polímeros de síntese completa e polímeros à base de produtos naturais. Os polímeros de síntese completa incluem povidona (PVP), polietilenoglicol (PEG), crospovidona (PVP-CL), polivinilpirrolidona-co-acetato de vinilo (PVPVA), e polimetacrilatos. Os polímeros à base de produtos naturais consistem em derivados de celulose, tais como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC),

hidroxipropilcelulose (HPC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCP), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS), amido (amido de milho, amido de batata) e açúcares (trealose, sacarose, inulina) (VO; PARK; LEE, 2013).

A natureza química dos monômeros, o peso molecular e a estrutura macromolecular interferem diretamente nas propriedades dos polímeros (LOFTSSON et al., 2004). Muitas vezes, a solubilidade aquosa do polímero diminui e sua viscosidade torna-se mais elevada, quando o comprimento da cadeia carbônica ou peso molecular aumentam. Os polímeros de viscosidade elevada podem evitar a recristalização dos fármacos no processo de preparação, armazenamento e dissolução. No entanto, eles podem impedir a dispersão do fármaco no carreador no processo de preparação e retardar a velocidade de dissolução do fármaco quando as dispersões sólidas são dispersas em água (VO; PARK; LEE, 2013). Assim, combinações de polímeros ou de polímeros e surfactantes têm sido propostas na tentativa de adequar as propriedades físico-químicas dos polímeros ao sistema de dispersão sólida (JANSSENS et al., 2008).

A interação entre o fármaco e o carreador também é um fator importante para a seleção do transportador. Alguns fármacos possuem efeito plastificante no polímero ou formam ligações de hidrogênio com os carreadores. Estas interações podem afetar o processo de preparação, a taxa de dissolução do fármaco, as propriedades físicas e a estabilidade das dispersões sólidas (KARAVAS et al., 2007).

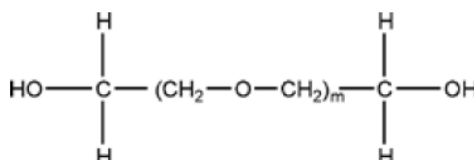
Dentre os polímeros hidrofílicos mais relatados na literatura para preparação das DS temos o PEG, PVP e derivados da celulose, que são frequentemente empregados em diversas formulações farmacêuticas devido à baixa toxicidade, taxa de solidificação rápida, alta solubilidade aquosa, disponibilidade em várias pesos moleculares, custo econômico e fisiologicamente toleráveis (PATEL et al., 2008; LIU; WANG, 2007).

3.4.3.1 Polietilenoglicol (PEG)

Os PEGs são polímeros de óxido de etileno, caracterizados pelas unidades (-CH₂-CH₂-O-) de repetição, com um elevado peso molecular (Figura 11). São bastante empregados nas DS devido às suas propriedades físico-químicas favoráveis: possuem grupamentos hidroxila (-OH) como doadores de elétrons, responsáveis pela interação com compostos hidrofóbicos através de ligações de hidrogênio; apresentam biocompatibilidade; são inodoros,

neutros e não irritantes; possuem baixa toxicidade *in vivo* e solubilidade em diversos solventes orgânicos e em água, proporcionando uma liberação rápida do fármaco disperso e facilitando o processo de obtenção pelo método do solvente (LEAO; SYU, 2009; PATIL; GAIKWAD, 2009; MA et al., 2009).

Figura 11 - Estrutura química do polímero Polietilenoglicol.



Fonte: LEAO; SYU, 2009.

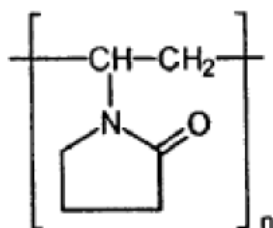
O PEG tem uma estrutura semi-cristalina, mas ponto de fusão muito baixo (abaixo de 65°C), independentemente do seu peso molecular. Portanto, PEG é muito adequado para a preparação de dispersões sólidas através o método de fusão, especialmente quando o fármaco é sensível ao calor. Ademais, sua alta solubilidade em água pode melhorar a molhabilidade do fármaco quando a DS é dispersa em água (VO; PARK; LEE, 2013).

Para o preparo de dispersões sólidas utilizam-se, preferencialmente, aqueles com pesos moleculares de 1.500 a 20.000 Da, pois este é diretamente proporcional à sua viscosidade. O aumento do peso molecular do PEG leva à elevação da sua viscosidade e de seu ponto de fusão. Nas estruturas de peso molecular (PM) de até 600, os PEGs são fluidos e podem fazer dispersões sólidas demasiadamente macias e pegajosas para fabricar comprimidos ou cápsulas; na escala entre 800-1500, apresentam maior consistência; entre 2000 a 6000, em geral, apresentam aspectos cerosos e aqueles com PM acima de 20000, possuem forma de cristais frágeis à temperatura ambiente (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

3.4.3.2 Polivinilpirrolidona (PVP)

O PVP, também chamado de povidona, é um homopolímero de N-vinil-2-pirrolidona (Figura 12), capaz de formar ligações de hidrogênio com outras moléculas por conter grupos de elétrons doadores como nitrogênio e oxigênio (VALERO et al., 2003).

Figura 12 - Estrutura genérica do polímero Polivinilpirrolidona.



Fonte: LEUNER; DRESSMAN, 2000.

A polimerização da vinilpirrolidona leva a formação de polivinilpirrolidona de massas moleculares variando entre 2.500 a 3.000.000 Da. A temperatura de transição vítrea de um PVP é dependente não só da sua massa molecular, mas também do teor de umidade. Em geral, a temperatura de transição vítrea é elevada, entre 110 e 180 °C, desse modo, dificilmente é utilizado para o método de fusão. Mas devido à sua boa solubilidade em uma grande variedade de solventes orgânicos, são adequados para a preparação de dispersões sólidas pelo método de evaporação do solvente (LEUNER; DRESSMAN, 2000).

Apresenta-se como um pó branco amorfo de fluxo livre e seu peso molecular é frequentemente relatado por K, valor de Fikentscher, derivado da viscosidade destes em solução. A variação de peso molecular entre 10.000 a 700.000 apresenta uma ampla faixa de aplicações na indústria farmacêutica devido à alta hidrossolubilidade. Para as dispersões sólidas, o PVP K-12 e K-30 (PM 2500-50.000), são os mais utilizados. Acima de 50.000, a solubilidade aquosa do PVP diminui, sendo sua viscosidade diretamente aumentada, podendo ser utilizado para liberação controlada de fármacos (DORNELAS et al., 2008; PATEL et al., 2008).

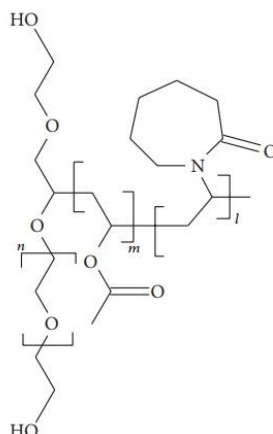
O aumento da dissolução de fármacos pouco hidrossolúveis proporcionado pelos polímeros, em geral, se dá através da maximização da estrutura porosa de uma matriz polimérica solúvel em água, como é o caso do PVP. Logo, o objetivo desse recurso é aumentar a superfície de contato do fármaco com o meio dissolutor, facilitando o processo de solubilização (DORNELAS et al., 2008).

3.4.3.3 Soluplus[®]

Soluplus[®] (*polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate polyethylene glycol graft copolymer*) refere-se a um co-polímero anfifílico, designado para aumentar a solubilidade de insumos farmacêuticos ativos pouco solúveis em água através de dispersão sólida, funcionando

basicamente como um agente solubilizante. Possui peso molecular que varia de 90.000 a 140.000 g/mol e a temperatura de transição vítrea é de 70°C (PAAVER et al., 2014; ALSHAHRANI, et al 2015).

Figura 13 - Estrutura química do Soluplus®.



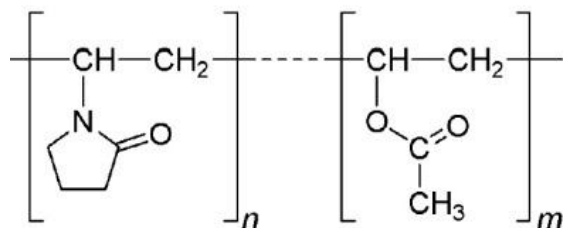
Fonte: PAAVER et al., 2014.

A estrutura química do Soluplus® permite que o mesmo interaja com uma grande variedade de substâncias químicas para formar complexos solúveis em água e suas formulações apresentam boa estabilidade para que as drogas não sofram recristalização, principalmente aquelas que são formuladas em estados amorfo (GUTH, REINTJES, 2012). A solubilidade desse polímero não se altera ao longo do trato gastrointestinal, já que apresenta característica hidrofílica e não-iônica. Além disso, apresenta também baixa higroscopicidade, o que ajuda na estabilização da dispersão durante o armazenamento (SHAAMA, BASHA, 2013; ALSHAHRANI, et al 2015).

3.4.3.4 Kollidon® VA 64

Kollidon® VA 64 é um copolímero de vinilpirrolidona e acetato de vinilo na proporção de 6: 4 bastante empregado no campo farmacêutico, sendo utilizado como aglutinante seco para comprimidos de compressão direta, como agentes de granulação e como carreador hidrofílico em formulações de dispersões sólidas. Também pode ser utilizado em técnicas de mascaramento de sabor e como agentes formadores de película (FENG, et al., 2012; BASF, 2014).

Figura 14 - Estrutura química do Kollidon® VA 64.



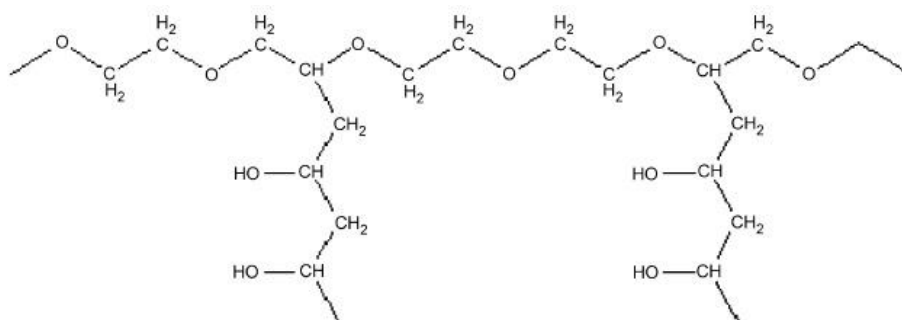
Fonte: SOUZA; FREITAS; OLIVEIRA, 2016.

Kollidon® VA 64 apresenta-se como um pó branco, solúvel em água em álcoois, com temperatura de transição vítrea de aproximadamente de 106 °C e peso molecular médio 45.000 a 70.000 g/mol. Possui características excelentes como estabilidade, dissolubilidade, compatibilidade e resistência, sem apresentar toxicidade aguda (FENG, et al., 2012; ABDELRAZEK; RAGAB; ABDELZIZ, 2013; MADDINENI et al., 2015).

3.4.3.5 Kollicoat IR®

Kollicoat IR® é um copolímero constituído por polivinil álcool e polietilenoglicol, desenvolvido especialmente para revestimento de comprimidos de liberação instantânea. Possui estrutura não-iônica (Figura 15) e sua solubilidade não muda quando há alterações no pH ao longo do trato gastrointestinal (JANSSENS et al., 2007).

Figura 15 - Estrutura química do Kollicoat IR®.



Fonte: JANSSENS et al., 2007.

O polímero é composto por 75% de PVA e 25% de PEG, com massa molecular de 45.000 g/mol (no artigo tem Da como unidade de medida, não entendi) e um dos seus principais benefícios é sua capacidade de reduzir a tensão superficial da água. Por outro lado, apresenta baixa solubilidade em solventes apolares, podendo excluir a possibilidade de preparar dispersões sólidas de fármacos pouco solúveis por métodos como o spray-drying (JANSSENS et al., 2007; FOUAD et al., 2011).

3.5 Técnicas analíticas de caracterização de fármacos no estado sólido

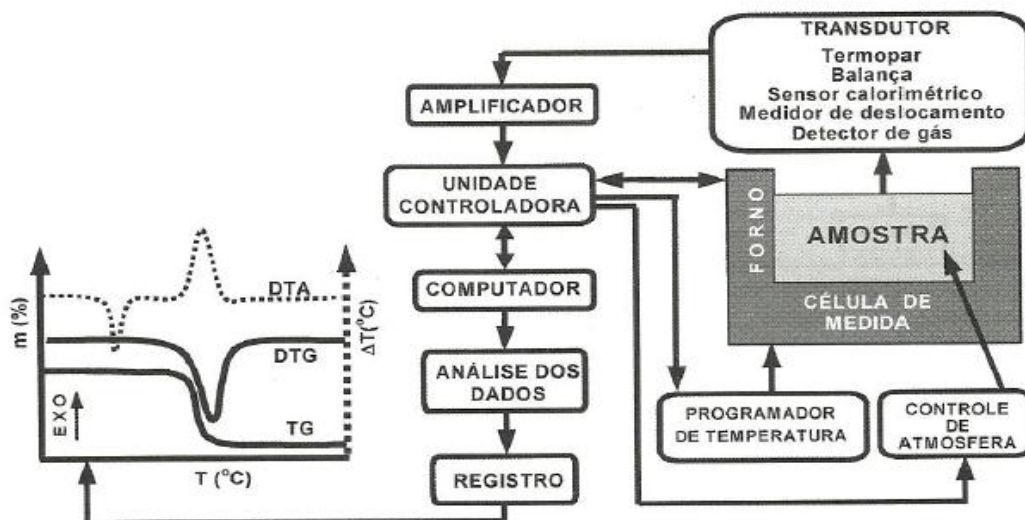
Várias são as técnicas analíticas utilizadas na caracterização e estudo de compatibilidade dos materiais sólidos. Dentre elas, as mais utilizadas são: análise térmica, espectroscopia de absorção no infravermelho (FTIR) e difração de raio x (DRX). A aplicação destas técnicas de forma adequada e integrada permite avaliar a existência de polimorfismo, a ocorrência de interação entre os componentes da formulação, a alteração da estrutura cristalina do fármaco, dentre outros (BERNARDIS, 2013).

3.5.1 Análise térmica

O termo análise térmica abrange um grupo de técnicas, a partir das quais uma propriedade física de uma substância e ou seus produtos de reação é medida em função do tempo ou da temperatura enquanto essa substância é submetida a uma programação controlada de temperatura e sob atmosfera especificada (MATOS; MERCURI; MATOS, 2009).

Em um sistema de termoanálise, a amostra é colocada em um ambiente no qual é possível observar, direta ou indiretamente, uma modificação em função da temperatura e do tempo. As mudanças ocorridas na amostra são monitoradas por um transdutor apropriado, que produz um sinal elétrico análogo à mudança. Este sinal é amplificado de modo eletrônico e aplicado ao dispositivo de leitura em um registrador (Figura 16) (PICOLLI et al., 2006).

Figura 16 - Esquema representativo de um analisador térmico atual.



Fonte: MATOS; MERCURI; MATOS, 2009.

Entre as técnicas largamente empregadas podem ser citadas: a termogravimetria (TG) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC).

3.5.1.1 Termogravimetria (TG)

A TG é utilizada para medir a variação de massa em função da temperatura em uma atmosfera controlada sob um programa de aquecimento (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Esta técnica permite determinar a temperatura em que os materiais começam a se decompor (estabilidade térmica) e também, acompanhar o andamento das reações de desidratação, oxidação, combustão, decomposição, entre outras aplicações (MATOS; MERCURI; MATOS, 2009)

É uma técnica muito utilizada na caracterização do perfil de degradação de polímeros e de outros tantos materiais. A exposição à temperatura elevada pode, algumas vezes, alterar a estrutura química e, por consequência, as propriedades físicas dos materiais. Em uma curva de TG observa-se a inflexão devido ao processo de degradação térmica do material, o qual depende da natureza química, ou seja, da estrutura e da extensão das forças de interação. Na curva de DTG tem-se o comportamento mais detalhado do processo de degradação (PICOLLI et al., 2006).

3.5.1.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A DSC é utilizada para medir a diferença de fluxo de calor entre uma substância e um material de referência em função de um programa de aquecimento ou resfriamento (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

A DSC pode proporcionar informações sobre caracterização e medidas tais como: transição vítrea, temperatura e tempo de cristalização, ponto de fusão, calor específico, oxidação, pureza, estabilidade térmica, ponto de ebulição e cinética de reação. Em uma curva de DSC observa-se uma inflexão na região da temperatura de transição vítrea (T_g) devido ao aumento no calor específico à medida que a movimentação dos segmentos aumenta, que por sua vez é devido a mudanças causadas por vários fatores, sendo um dos mais importantes as mudanças da mobilidade molecular em função das mudanças de interação. Um pico endotérmico denota a temperatura de fusão (T_f) da região cristalina, a qual é uma função expressa do tipo de ordenação da amostra (PICCOLI, 2006).

As técnicas DSC e TG fornecem informações sobre algumas propriedades químicas e físicas, sendo adequadas para o estudo de polimorfismo e pseudopolimorfismo em fármacos e excipientes, estudos de pré-formulação, controle de qualidade de fármacos e excipientes e no controle de processos farmacêuticos, além da estabilidade (GIRON, 2002; FIGUEIREDO, 2012). O polimorfismo acontece frequentemente em substâncias orgânicas. Já foi comprovado que em torno de 80% dos fármacos são polimórficos. Os polimorfos de uma substância são quimicamente idênticos, mas podem diferir significativamente em suas propriedades físicas. Pode haver diferenças consideráveis nas solubilidades, pontos de fusão, densidades, padrão de difração de raio-X e espectro molecular (GRUNENBERG et al., 1996).

No que diz respeito à interpretação das interações visualizadas pelas técnicas analíticas, pode-se observar que, basicamente, as propriedades térmicas de uma mistura física são a soma dos componentes individuais, e assim o termograma da mistura pode ser comparado com aqueles do fármaco e do adjuvante puros (WELLS, 2005). Por isso, o aparecimento, mudança ou desaparecimento de picos endotérmicos ou exotérmicos e/ou variações na entalpia correspondente significam possivelmente interação ou reações indesejáveis, que devem ser confirmadas por outras técnicas analíticas (YOSHIDA et al., 2010). Contudo, pode ser que essas alterações sejam vantajosas, no sentido de alterar a biodisponibilidade (JACKSON et al., 2000). Em geral, não havendo nenhum novo evento térmico, não se pode atribuir nenhuma interação. Interações químicas são indicadas pelo

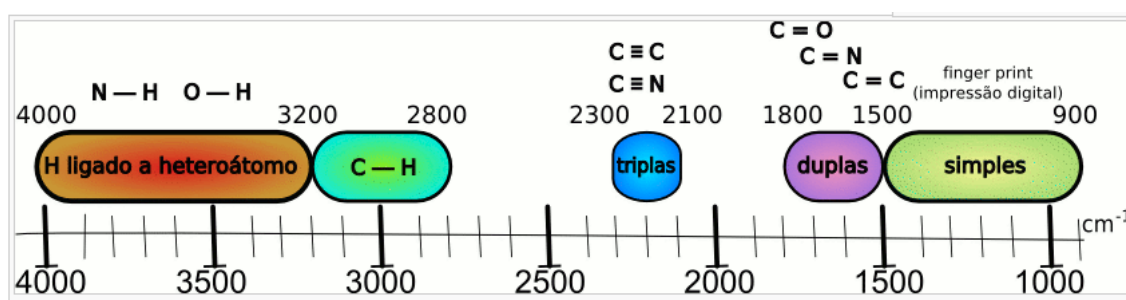
aparecimento de novos picos ou quando houver grande alargamento ou alongamento de um pico endo ou exotérmico (WELLS, 2005).

Portanto, nos estudos de compatibilidade, as técnicas termoanalíticas possibilitam a prévia escolha de formulações farmacêuticas mais estáveis com extrema rapidez, por meio da avaliação de interações que possam existir em suas misturas binárias em primeira instância e, posteriormente, em misturas multicomponentes. A qualidade da informação fornecida juntamente com a rapidez de análise é desejável para a indústria farmacêutica, embora não substituam os estudos convencionais de estabilidade preconizados pela legislação (YOSHIDA et al., 2010).

3.5.2 Espectroscopia de Infravermelho (IV)

O objetivo da espectroscopia de absorção no infravermelho (IV) é a determinação dos grupos funcionais de um dado material. Cada grupo absorve em frequência característica de radiação na região do IV (Figura 17). Assim, um gráfico de intensidade de radiação versus frequência, o espectrograma de IV, permite caracterizar os grupos funcionais de um padrão ou de um material desconhecido (PICCOLI, 2006).

Figura 17 - Esquema de correlação das bandas espectrais com grupos químicos característicos.



Fonte: PICCOLI, 2006

Além disso, no IV médio (4.000- 400 cm^{-1}) podemos encontrar a região de Impressão Digital entre 1300 e 900 cm^{-1} . Essa região é específica para cada composto químico, o que faz com que seja possível identificar um composto problema comparando-o com bibliotecas espectrais contendo espectros conhecidos (SILVERSTAIN; WEBSTER, 2000).

Por isso, a espectroscopia no infravermelho é largamente usada tanto na indústria quanto na pesquisa científica, pois se trata de uma técnica rápida e confiável para medidas,

controle da qualidade e análises dinâmicas. Embora o espectro no IV seja característico da molécula como um todo, certos grupos de átomos originam bandas mais ou menos na mesma frequência, independentemente da estrutura da molécula. É justamente a presença dessas bandas características de grupos funcionais que permite a obtenção de informações úteis para a identificação de estruturas, através de simples exame do espectro e consulta a tabelas. Os espectros de IV, em conjunto com outros dados espectrais, são úteis para a determinação das estruturas de moléculas (PICCOLI, 2006).

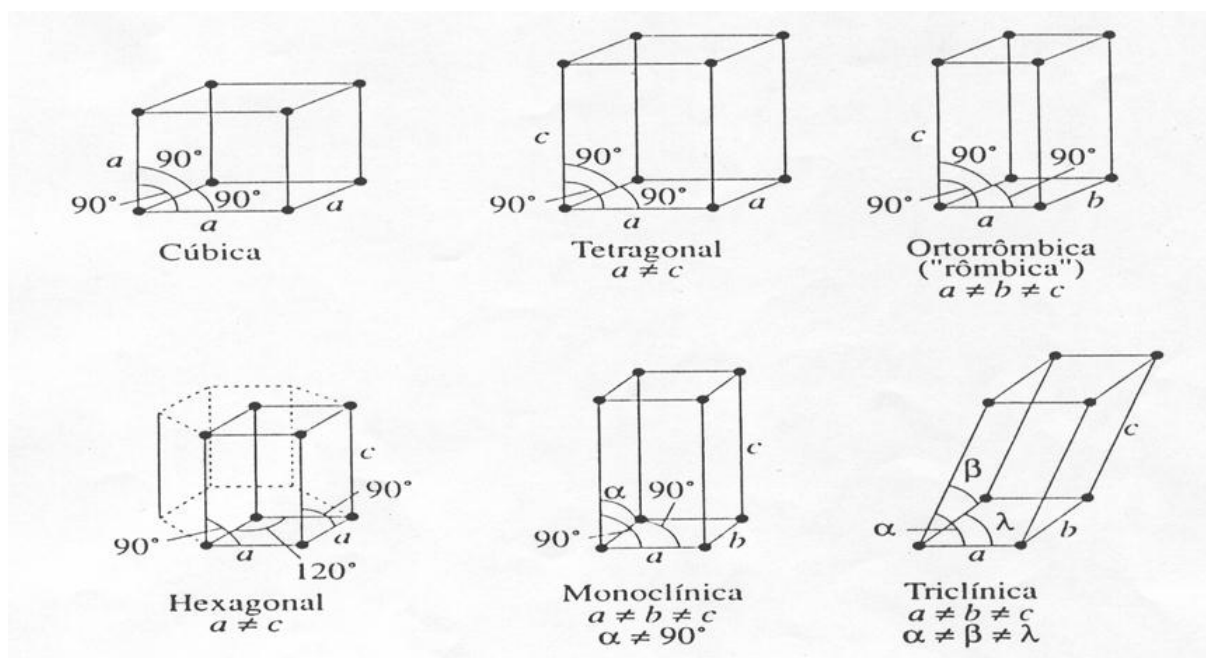
Espectros de transmitância podem ser adquiridos com refletância total atenuada (ATR). ATR é uma medida de transmitância feita de uma amostra colocada sobre a superfície de um cristal com alto índice de refração, por dentro do qual passa um feixe de infravermelho num ângulo tal que o feixe sofra múltiplas reflexões pelo interior do cristal. Quando o feixe encontra uma superfície absorvedora sobre o cristal, como uma folha, por exemplo, penetra a superfície com uma onda evanescente, gerando assim um espectro de transmitância. Em um espectro de transmitância as absorções de grupos funcionais, ou seja, as vibrações fundamentais de moléculas aparecem como mínimos no espectro, e são causadas principalmente pela composição química da amostra (SPRAGG, 2000).

3.5.3 Difração de Raio X (DRX)

Uma das técnicas mais apropriadas para diferenciar formas cristalinas é a difração de raio X por pó (DRXP). A DRX permite identificar as fases cristalinas presentes numa amostra e às vezes é o único meio de determinar, entre possíveis polimorfos de uma substância, a forma predominante (SOUZA, 2005; MARTINS, 2010).

As substâncias no estado sólido podem ser cristalinas ou amorfas ou uma combinação de ambas. As substâncias cristalinas são aquelas nas quais as moléculas estão dispostas segundo uma ordem definida, que se repete indefinidamente ao longo de toda a partícula. No estado sólido, os átomos de uma molécula podem existir em um dos sete arranjos cristalinos fundamentais (Figura 18): triclínico, monoclínico, ortorrômbico, romboédrico, tetragonal, hexagonal ou cúbico (VLACK, 1970; BRITTAIN, 1999).

Figura 18 - Sistemas Cristalinos Fundamentais.

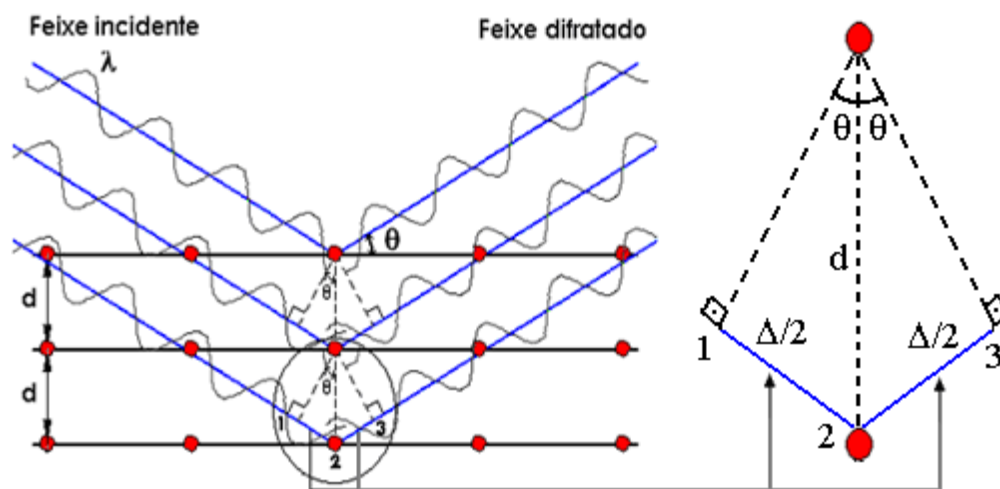


Fonte: SOUZA, 2005.

A difração de raios-X representa o fenômeno de interação entre o feixe de raios-x incidente e os elétrons dos átomos componentes de um material, relacionado ao espalhamento coerente. A teoria que define o estudo de materiais cristalinos por difração de raios X baseia-se no fato de que as distribuições espaciais dos átomos no material definem diferentes planos atômicos que espalham os raios X, causando interferências construtivas e destrutivas, as quais se manifestam no padrão de difração de raios X como máximos e mínimos (BATISTA, 2008; FIGUEIREDO, 2012).

Se considerarmos um cristal como sendo constituído por planos paralelos de átomos periodicamente espaçados por uma distância d um dos outros, então a estrutura de um cristal pode ser imaginada ao longo de planos conforme demonstrado na Figura 19:

Figura 19 - Esquema ilustrativo da difração de raio X.



Fonte: FIGUEIREDO, 2012.

Assim, a condição para que se observe a difração de um feixe de raios-X pelo cristal é dada pela lei de Bragg:

$$n \lambda = 2d \sin \theta$$

onde n é um número inteiro, d é a distância entre planos paralelos, λ é o comprimento de onda do raio X e θ é o ângulo de incidência (CULLITY, 1967).

A posição dos feixes difratados por um cristal depende apenas das dimensões e forma da unidade repetitiva deste cristal e do comprimento de onda do feixe incidente. As intensidades dos feixes difratados dependem, igualmente, do tipo de átomos presentes no cristal e de sua localização na unidade fundamental repetitiva, ou seja, a célula unitária. Não há, portanto, duas substâncias que tenham exatamente o mesmo modelo de difração, considerando-se tanto a direção quanto a intensidade de todos os feixes difratados (BLEICHER, 2000).

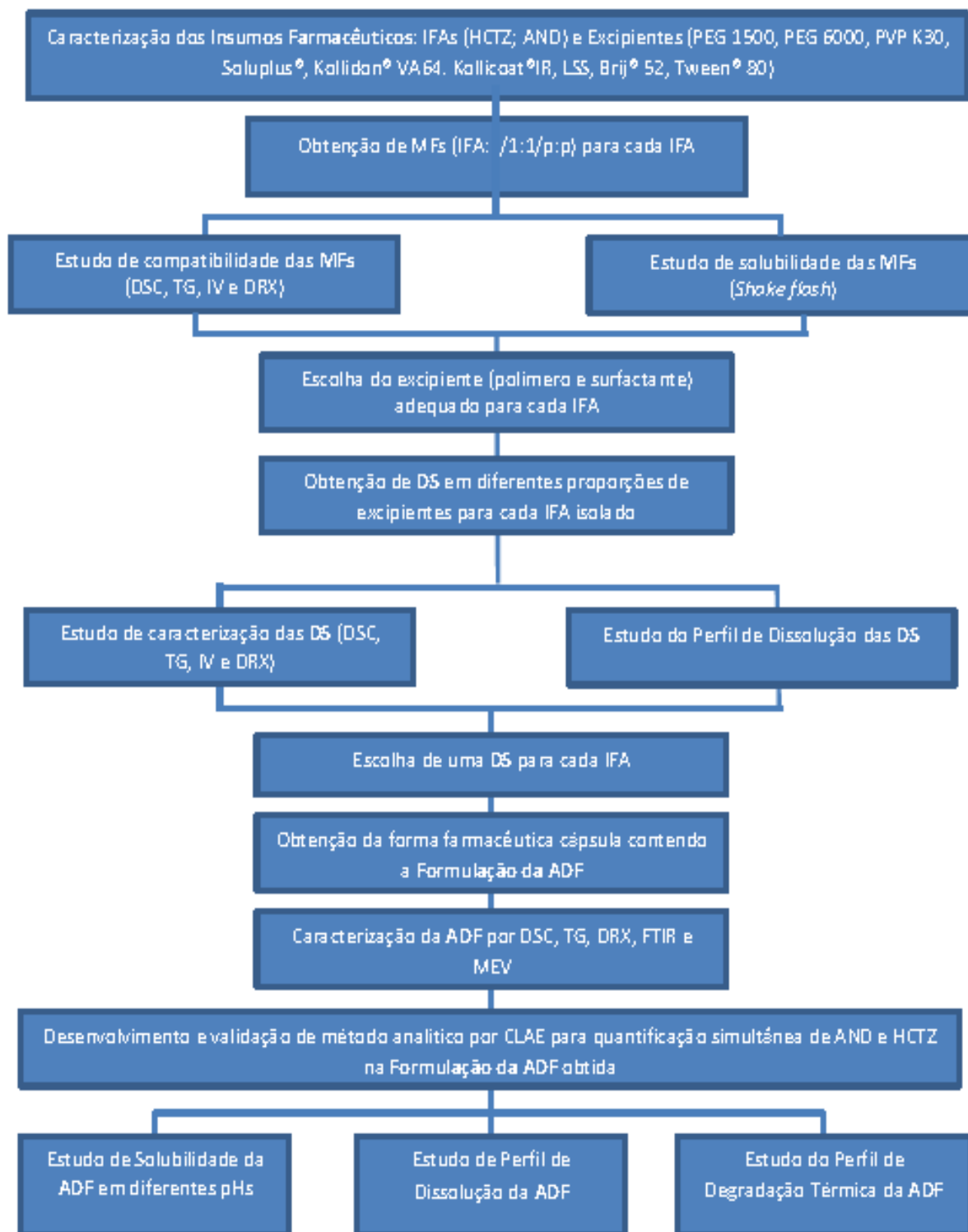
Para o refinamento das estruturas cristalinas, um dos métodos mais utilizados é o método de Rietveld, o qual tem mostrado um grande potencial para a identificação e quantificação de compostos orgânicos, principalmente devido aos avanços de geração e detecção de raios X, e aos avanços dos recursos computacionais. Com o método de Rietveld é possível identificar, sem ambiguidade, os polimorfos e quantificar cada um. Entretanto, o método é limitado aos casos onde a estrutura cristalina é conhecida (FERREIRA et al., 2010).

Este método de refinamento consiste na construção matemática de um padrão de difração de raios X (simulação), baseando-se em um modelo estrutural adotado (estrutura que se espera para o material estudado). Uma grande quantidade de cálculos está envolvida no método, portanto são necessários programas computacionais especialmente escritos para isso. Dentre estes programas podem ser citados o *Topas Academic* v. 4.1 (COELHO, 2007; FIGUEIREDO, 2012).

METODOLOGIA

A metodologia geral da tese pode ser observada através do fluxograma da Figura 20.

Figura 20 – Fluxograma descritivo da metodologia geral da tese.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Legenda: IFA: Insumo Farmacêutico Ativo; HCTZ: Hidroclorotiazida; AND: Anlodipino; E: Excipiente; MF: Mistura Física; DS: Dispersão sólida; ADF: Associação em Dose Fixa.

4.1 Insumos Farmacêuticos

4.1.1 Descrição dos insumos farmacêuticos

Os insumos farmacêuticos utilizados foram adquiridos dos fornecedores certificados listados no Quadro 5.

Quadro 5 - Insumos farmacêuticos usados no estudo.

Insumo Farmacêutico	Substância	Classificação	Fornecedor
AND	Bensilato de Anlodipino	IFA	Gemini [®]
HCTZ	Hidroclorotiazida	IFA	Gemini [®]
PEG 1500	Polietilenoglicol 1500	Polímero	Henrifarma [®]
PEG 6000	Polietilenoglicol 6000	Polímero	Synth [®]
PVP K30	Polivinilpirrolidona K30	Polímero	All Chemistry [®]
Soluplus [®]	Copolímero de Polivinil caprolactama, Acetato de Polivinila e Polietilenoglicol	Copolímero	Basf [®]
Kollidon [®] VA64	Copolímero de Polivinilpirrolidona e Vinil acetato	Copolímero	Basf [®]
Kollicoat [®] IR	Copolímero de Álcoolpolivinílico e Polietilenoglicol	Copolímero	Basf [®]
LSS	Lauril Sulfato de Sódio	Surfactante	Mapric [®]
Brij [®] 52	Éter cetílico polioxietileno	Surfactante	Sigma Aldrich [®]
Tween [®] 80	Polissorbato 80	Surfactante	Vetec [®]
Aerosil [®] 200 (AER)	Dióxido de Silício Coloidal	Adjuvante de secagem	Henrifarma [®]

Fonte: Autoria própria, 2017.

4.1.2 Caracterização dos insumos farmacêuticos

Foram utilizadas as seguintes técnicas analíticas: calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), difração de raios X (DRX) e espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).

4.1.2.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas de DSC foram obtidas usando DSC-50 Shimadzu[®], sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com razão de fluxo 50 mL.min⁻¹. Aproximadamente 2 mg de amostra foram pesados e colocadas em um porta-amostra de alumínio selado. As análises foram realizadas no intervalo de temperatura de 25 a 350°C, com razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹.

Para calibrar o DSC-60, foram aplicados metais de alta pureza, em seguida através de seus pontos de fusão, analisou-se as áreas dos picos e as temperaturas, então, determinados e programados no aparelho. O método padrão foi aplicado usando índio e zinco como padrões de calibração. A temperatura encontrada pode variar $\pm 0,5$ °C para fusão do Índio que é de 156,63 °C ou fusão do Zinco que é de 419,58 °C. O calor de reação encontrado pode variar $\pm 1,0$ J.g⁻¹ para o Índio que é de 28,45 J.g⁻¹ ou do Zinco que é 100,5 J.g⁻¹. Uma vez que estes parâmetros foram atingidos, a calibração foi realizada.

As curvas de DSC foram analisadas no software TASYs[®] para identificar os eventos térmicos apresentados, bem como as temperaturas (T_{inicial} e T_{pico}) e as energias ΔH (J.g⁻¹) envolvidos nesses eventos.

4.1.2.2 Termogravimetria (TG)

As curvas de TG foram obtidas numa termobalança Shimadzu[®] (TGA-50) usando cadinho de alumina. As amostras com massa de aproximadamente 5 mg foram submetidas a uma razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, no intervalo de temperatura de 25 – 750°C, sob atmosfera de nitrogênio (50 mL.min⁻¹).

O equipamento foi calibrado usando oxalato de cálcio monohidratado e índio, que foram aquecidos a 200°C seguido de correção da temperatura de calibração. Em seguida, novos

experimentos foram realizados com o objetivo de verificar se a temperatura de fusão irá variar em $\pm 0,5$ °C. Uma vez que estes parâmetros forem atingidos, a calibração será realizada.

As curvas termogravimétricas foram analisadas no software OriginPro8[®] para identificar as porcentagens e as temperaturas inicial e final de perdas de massa.

4.1.2.3 Espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

Pastilhas com peso aproximado de 70 mg, contendo em média 1,5% de amostra foram preparadas empregando brometo de potássio (KBr) como substância inerte. Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro IR Prestige 21-Schimadzu[®], na região compreendida entre 4000 a 400 cm⁻¹. Os dados foram tratados com o software OriginPro8[®].

4.1.2.4 Difração de raios X por policristais (DRX)

Os padrões de difração de raios X dos fármacos e suas misturas físicas foram registrados em um difratômetro D2 PHASER[®] (Bruker[®] AXS-CuK α , geometria θ -2 θ , voltagem de 30 kV e corrente de 10 mA, tamanho do passo de 0,02°2 θ - 20°2/min, fenda principal = 2mm x 12mm e fenda de recebimento = 0,2mm x 12mm, com monocromador de grafite). As varreduras para as amostras foram realizadas nas faixas angulares de 5° a 40° (2 θ). Para uma melhor apresentação dos difratogramas de raios X, as intensidades foram plotadas com o auxílio do programa Origin Pro8[®]. Para o refinamento das estruturas e análise de fases, foi utilizado o programa Diffra[®] TOPAS[®].

4.2 Misturas Físicas (MF)

4.2.1 Obtenção das Misturas Físicas Binárias

As MF binárias fármaco-fármaco e fármaco-excipiente foram manipuladas na razão de 1:1 (p/p), empregando-se 3 gramas de cada insumo. O preparo ocorreu de forma manual, utilizando gral e pistilo, com homogeneização por 10 minutos. As combinações das MF podem ser visualizadas no Quadro 6.

Quadro 6 - Composição das misturas físicas binárias.

Mistura Física	Composição
MF0	AND+ HCTZ
MF1	HCTZ+ PEG 1500
MF2	AND+ PEG 1500
MF3	HCTZ+ PEG 6000
MF4	AND+ PEG 6000
MF5	HCTZ+ PVP K30
MF6	AND+ PVP K30
MF7	HCTZ+ KOLLIDON [®] VA64
MF8	AND+ KOLLIDON [®] VA64
MF9	HCTZ+ KOLLICOAT [®] IR
MF10	AND+ KOLLICOAT [®] IR
MF 11	HCTZ+ SOLUPLUS [®]
MF 12	AND+ SOLUPLUS [®]
MF 13	HCTZ+ LSS
MF14	AND+ LSS
MF15	HCTZ+ BRIJ [®] 52
MF16	AND+ BRIJ [®] 52
MF17	HCTZ+ TWEEN [®] 80
MF18	AND+ TWEEN [®] 80

Fonte: Autoria própria, 2017.

As MFs obtidas foram armazenadas em frascos plásticos de polietilenoglicol de baixa densidade, hermeticamente fechados e acondicionados em local seco à temperatura ambiente.

4.2.2 Estudo de compatibilidade das Misturas Físicas

As MFs foram caracterizadas e avaliadas quanto à interação fármaco-fármaco e fármaco-excipiente empregando-se as técnicas: DSC, TG, DRX e FTIR descritas anteriormente no tópico 4.1.2

4.2.3 Avaliação da influência dos polímeros sobre a solubilidade dos fármacos em meio aquoso

Para conduzir o ensaio de solubilidade foi necessária a construção de uma curva de calibração para cada fármaco, no solvente utilizado para o ensaio (água), e no comprimento de onda antecipadamente determinado na varredura no espectro de UV.

4.2.3.1 Espectroscopia de Ultravioleta (UV)

Para confirmar o comprimento de onda máximo (λ_{max}) e a absorvância máxima (A_{max}) dos fármacos HCTZ e AND (OLIVEIRA; YOSHIDA; SILVA, 2014; MALESUIK et al., 2006) estes foram dissolvidos, inicialmente, em metanol e em seguida, diluídos em água até a concentração de $10 \mu\text{L.mL}^{-1}$. A varredura foi realizada entre comprimentos de onda de 200 a 400 nm em espectrofotometro Shimadzu® (UV mini 1240) com células de quartzo de 1 cm de percurso óptico. Água destilada foi utilizada como branco e o procedimento foi realizado em triplicata.

4.2.3.2 Curva de Calibração

A fim de construir a curva de calibração, preparou-se uma solução padrão (SP) de $50 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de cada um dos fármacos e procedeu-se a diluição seriada com concentração variando de 0,5 a $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Assim, pesaram-se 5mg de cada fármaco isoladamente e diluiu em água destilada num balão de 100 mL. Colocou a solução em banho maria com agitação, por 50 minutos, a 37°C . Filtrou-se com papel de filtro e procedeu-se a diluição em triplicata.

Após a leitura das absorvâncias em espectro de UV no comprimento de onda específico para cada fármaco, os dados foram plotados em planilha do *software* OriginPro® 8 e uma curva de calibração foi construída. Foi determinada a equação da reta e coeficiente de correlação linear (r^2).

4.2.3.3 Ensaio de Solubilidade

O ensaio para determinação da solubilidade dos fármacos foi realizado pelo método do equilíbrio, conforme as preconizações do FDA (2000), que emprega a técnica *Shake flash*. Para a sua realização, foram preparadas soluções saturadas de cada um dos fármacos em

triplicata, sendo para a HCTZ 200 mg em 10 mL de água e para o AND 100 mg em igual volume. As soluções foram incubadas em incubadora com plataforma de agitação orbital (Tecnal[®] TE-420), sob agitação de 150 rpm, durante 24 horas, sendo mantida à temperatura de 37°C. Após o período do ensaio, as amostras foram filtradas em papel de filtro. Da solução de hidroclorotiazida retirou-se uma alíquota de 150 µL e da solução de bensilato de anlodipino retiraram-se 75µL, os quais foram transferidos para um balão de 25 mL e completado o volume com água destilada. Por fim, procedeu-se a leitura em espectrômetro de ultravioleta no comprimento de onda de absorção máxima para cada um dos fármacos.

Para o preparo de soluções saturadas das misturas físicas pesaram-se 400mg das misturas que continham HCTZ e 200mg das misturas que continham AND. O ensaio foi conduzido da mesma forma empregada para os fármacos.

4.2.4 Avaliação da correlação entre a proporção fármaco-excipientes e o incremento de solubilidade

Para esta avaliação, foi selecionado o polímero que gerou maior incremento de solubilidade de cada IFA isolado e avaliou-se a solubilidade de misturas físicas nas proporções 1:1, 1:2 e 1:3 (p/p) fármaco-excipientes, conforme procedimentos descritos no tópico 4.2.3.

4.3 Dispersões Sólidas (DS)

4.3.1 Preparo das Dispersões sólidas (DS)

Foram preparadas dispersões sólidas (Tabelas 2 e 3) de terceira geração, pelo método do solvente e o *spray drying* foi utilizado como técnica de secagem. Para tanto, primeiramente, solubilizou-se o polímero e surfactante, em 250 mL de etanol a 50% e em seguida adicionou-se lentamente o fármaco, mantendo a mistura sob agitação magnética constante, durante 15 minutos. Por fim, acrescentou-se à suspensão final de 10 a 30% de Aerosil[®] (em relação ao peso total da DS), quando necessário, de acordo com as Tabelas 2 e 3. Após a obtenção das suspensões, as amostras foram submetidas à secagem em *spray drying* (SD- Basic Spray Dryer-Lab Plant[®]), sendo a temperatura de entrada= 170°C, temperatura de exaustão= 90°C, a vazão da bomba= 6-7 mL.min⁻¹ e a agulha 0,5mm. Antes da definição destas condições de estudo, foram feitos alguns testes, a fim de se concluir as concentrações empregadas e o modo de obtenção das dispersões.

As DS obtidas foram armazenadas em frascos plásticos de polietilenoglicol de baixa densidade, hermeticamente fechados e acondicionadas em dessecador.

Tabela 2- Composição em proporção das dispersões sólidas de hidroclorotiazida.

	DS1-H	DS2-H	DS3-H	DS4-H
HCTZ (proporção)	1,0	1,0	1,0	1,0
SURFACTANTE (proporção)	0,3	0,6	0,3	0,6
POLÍMERO (proporção)	2,7	2,4	2,7	2,4
AEROSIL (%)	0,0	0,0	10,0	10,0

Fonte: Autoria própria, 2017.

Tabela 3 - Composição em proporção das dispersões sólidas de bensilato de anlodipino.

	DS1-A	DS2-A	DS3-A	DS4-A
AND (proporção)	1,0	1,0	1,0	1,0
SURFACTANTE (proporção)	0,3	0,6	0,3	0,6
POLÍMERO (proporção)	2,7	2,4	2,7	2,4
AEROSIL (%)	10,0	10,0	30,0	30,0

Fonte: Autoria própria, 2017.

4.3.2 Caracterização das Dispersões sólidas

As DS foram caracterizadas e empregando-se as técnicas: DSC, TG, DRX e FTIR descritas anteriormente no tópico 4.1.2.

4.3.3 Doseamento das Dispersões sólidas

Para o doseamento das DS de HCTZ e de AND utilizou-se o método referido na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) para comprimidos de HCTZ e o descrito na

Farmacopeia Americana (USP, 2010) para comprimidos de AND, respectivamente, conforme descrição abaixo.

4.3.3.1 Doseamento de DS de Hidroclorotiazida

Pesou-se massa equivalente a 30mg do HCTZ, diluiu-se num balão de 100mL com hidróxido de sódio 0,1M e sonicou-se por 20min. Em seguida, retiraram-se 500 μ L desta solução e diluiu-se novamente num balão de 100mL com água destilada. Completou-se o volume com o mesmo solvente e realizou-se a leitura direta em espectrofotômetro no comprimento de 273nm (BRASIL, 2010). O resultado foi expresso pela média de três determinações.

4.3.3.2 Doseamento de DS de Anlodipino

Pesou-se massa equivalente a 10mg do anlodipino, diluiu-se num balão de 10mL com HCl 0,01M e sonicou-se por 10min. Em seguida, retiraram-se 278 μ L desta solução e diluiu-se novamente num balão de 10mL com o mesmo solvente. Realizou-se a leitura direta em espectrofotômetro no comprimento de 239nm (USP, 2010). O resultado foi expresso pela média de três determinações.

4.3.4 Avaliação do Perfil de dissolução das DS

A metodologia empregada para determinação do perfil de dissolução das DS de HCTZ baseou-se no método para comprimidos de HCTZ, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010) e para as DS de AND fundamentou-se no método de dissolução para comprimidos de AND, relatado na Farmacopeia Americana (USP, 2010).

4.3.4.1 Perfil de dissolução de DS de Hidroclorotiazida

As amostras foram encapsuladas, utilizando-se cápsulas de gelatina (tamanho: 00) e a quantidade de fármaco empregada foi a concentração equivalente à 25mg. A fim de obter essa quantidade equivalente de fármaco nas DS, aplicou-se o fator de correção a partir do resultado de doseamento de cada DS isoladamente.

Para determinação do perfil de dissolução, utilizaram-se 900 mL de ácido clorídrico (HCl) 0,1 M como meio de dissolução, mantido a $37 \pm 0,5$ °C, no dissolutor Nova Ética[®] (Modelo: 299) empregando-se o aparato I (cesta), a 100 rpm, por um tempo de 60 minutos. Alíquotas de 5mL foram retiradas em intervalos de tempo predeterminados (5, 10, 15, 30, 45, 60 min.), filtradas em filtros de seringa de 0,45 µm, diluídas em HCl 0,1 M na proporção 1:4 (v/v) e analisadas no espectrofotômetro UV (Schimadzu[®] – Modelo: UV-1650PC) a 272nm (BRASIL, 2010). O ensaio foi realizado em triplicata.

4.3.4.2 Perfil de dissolução de DS de Anlodipino

As DS de AND foram encapsuladas, empregando-se cápsulas de gelatina (Tamanho: 00) e a quantidade de fármaco utilizada foi a concentração equivalente à 10mg. Para obter essa quantidade equivalente de fármaco nas DS aplicou-se o fator de correção a partir do resultado de doseamento de cada DS isoladamente.

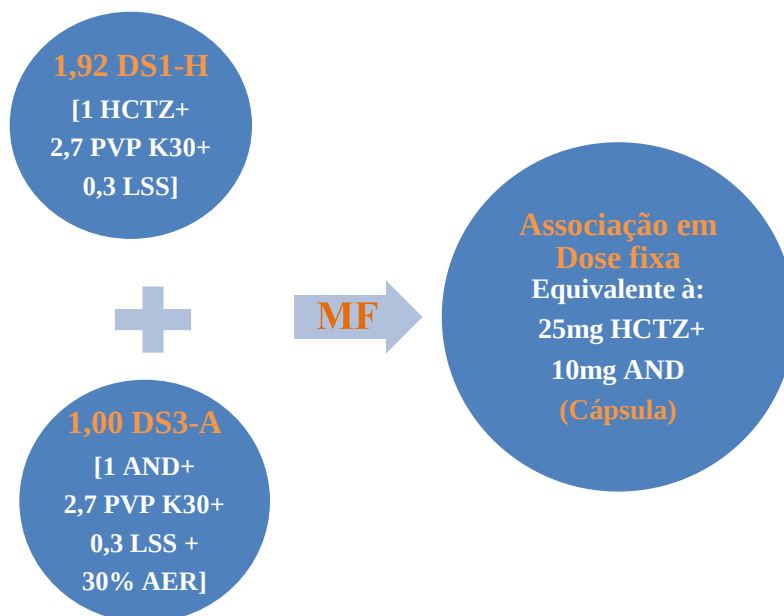
Para determinação do perfil de dissolução utilizou-se 500 mL de ácido clorídrico (HCl) 0,01 M como meio de dissolução, mantido a $37 \pm 0,5$ °C, no dissolutor Nova Ética[®] (Modelo: 299) empregando-se o aparato II da USP (pá), a 75 rpm, por um tempo de 60 minutos. Alíquotas de 5mL foram retiradas em intervalos de tempo predeterminados (5, 10, 15, 30, 45, 60 min.), filtradas em filtros de seringa de 0,45 µm e analisadas no espectrofotômetro UV (Schimadzu[®] – Modelo: UV-1650PC) a 239nm (USP 25). O ensaio foi realizado em triplicata. E para as cápsulas não flutuarem na cuba foram anexadas a um disposto de metal.

4.4 Formulação da Associação em Dose Fixa (ADF)

4.4.1 Obtenção da Formulação em Dose Fixa

A formulação da associação em dose fixa foi obtida em escala de bancada, pela simples mistura física, realizada de forma mecânica, sob agitação em recipiente fechado, com homogeneização por 10 minutos, das dispersões sólidas DS1-H e DS3-A (1,92:1,00/ p:p), conforme esquema representativo na Figura 21.

Figura 21 - Esquema de preparo da formulação da associação em dose fixa.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Após a mistura física, a formulação foi então encapsulada em cápsulas de tamanho 00, contendo quantidade equivalente à 25mg de HCTZ e 10mg de AND. As cápsulas foram armazenadas em potes de plásticos de polietilenoglicol de baixa densidade, hermeticamente fechados e acondicionados em local seco à temperatura ambiente.

4.4.2 Caracterização da Formulação da ADF

A formulação foi caracterizada empregando-se as técnicas: calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimentria (TG), difração de raios X (DRX) e espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), descritas no tópico 4.1.2, bem como por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).

4.4.2.1 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As análises microscópicas foram realizadas num microscópio eletrônico de varredura (Hitachi®, modelo TM-1000), utilizando voltagem de aceleração do feixe de elétron de 15 kV. A amostra foi fixada em porta-amostras e as imagens foram gravadas com aumento de 1000 e 5000 vezes.

4.4.3 Desenvolvimento e validação de metodologia analítica por CLAE

4.4.3.1 Material e Equipamentos

Foi utilizado metanol grau CLAE (Vetec[®], lote DCBC8672V); acetonitrila grau CLAE (Tédia, lote 1102370R); trietilamina (Sigma Aldrich[®], lote 5HBG1702V); ácido ortofosfórico (Dinâmica, lote 83579); balança analítica Shimadzu[®], modelo AW220 e cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE) da marca Shimadzu[®], modelo L201547, com detector arranjo de fotodiodos SPD-M20A.

4.4.3.2 Validação do Método

A validação do método foi realizada conforme as especificações contidas na Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003, que trata do guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.

4.4.3.2.1 Condições cromatográficas

As condições cromatográficas definidas a partir do desenvolvimento do método foram: coluna Phenomenex C18 (250x3,0mm 3µm), fase móvel (FM) metanol:água (70:30) e pH ajustado para 4,5, fluxo de 1 mL.min⁻¹, temperatura do forno de 40 °C e volume de injeção de 20µL.

4.4.3.2.2 Seletividade

A seletividade foi determinada pela comparação dos resultados obtidos de amostras de HCTZ/ AND contaminadas com quantidades apropriadas dos excipientes empregados nas dispersões sólidas: PVP K30, LSS, Aerosil[®] e análise das dispersões sólidas sem o fármaco (placebos).

4.4.3.2.3 Linearidade

Pesaram-se 25 mg de cada IFA, transferiu-se para balão volumétrico de 50 mL, solubilizou-se com fase móvel (FM) e obteve-se solução estoque, na concentração de 500 µg.mL⁻¹. Este procedimento de preparo das amostras foi realizado em triplicata para cada IFA.

Da solução estoque retiraram-se alíquotas (HCTZ: 1mL; AND: 0,5mL) que foram transferidas para balões de 25 mL, obtendo-se soluções com concentrações de 20µg.mL⁻¹ para

HCTZ e 10 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para AND (em triplicata). A partir dessas soluções foi construída curva de calibração, nas concentrações de 5, 10, 20, 30 e 35 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para HCTZ e de 2,5, 5, 10, 15, 17,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para AND, sendo analisadas a área do pico e a concentração do fármaco.

A curva de calibração foi obtida pelo método do ajuste por mínimos quadrados, com os dados plotados no Microsoft Excel e o limite de detecção (LD) e o limite de quantificação (LQ) foram calculados por meio das equações:

$$\text{LD} = \frac{\text{DPa} \times 3}{\text{IC}} \quad \text{e} \quad \text{LQ} = \frac{\text{DPa} \times 10}{\text{IC}}$$

Em que, DPa é o desvio padrão do intercepto com o eixo Y de, no mínimo, 3 curvas de calibração construídas, contendo concentrações do fármaco próximas ao suposto limite de quantificação e IC é a inclinação da curva de calibração.

4.4.3.2.4 Precisão e Exatidão

A precisão foi apreciada através da repetibilidade e precisão intermediária e a exatidão foi avaliada intraensaio. Para examinar estes parâmetros, a partir da solução estoque de cada IFA (500 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) foram obtidas soluções com concentrações finais de 10, 20 e 30 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para HCTZ e de 5, 10 e 15 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para AND, equivalentes aos níveis baixo (50%), médio (100%) e alto (150%) da curva de calibração. Para determinação da repetibilidade e da exatidão intraensaio, as análises de 3 repetições em 3 concentrações foram realizadas em um mesmo dia; e para precisão intermediária foi repetido o procedimento acima em dias consecutivos. Os resultados da precisão do método foram apresentados através do coeficiente de variação (CV), calculado pela razão do desvio padrão com a média dos valores obtidos.

Os resultados da exatidão intraensaios foram obtidos através do cálculo da concentração experimental dividido pela concentração teórica, multiplicado por 100.

4.4.3.2.5 Robustez

A robustez do método foi avaliada por meio de discretas modificações na proporção da fase móvel (68:32 e 72:28 – metanol:água), fluxo (0,8 e 1,2 mL.min^{-1}) e temperatura do forno (38 e 42°C).

4.4.4 Estudo de Solubilidade da Formulação da ADF

O ensaio para determinação da solubilidade da formulação foi realizado pelo método do equilíbrio, conforme as preconizações do FDA (2000), que emprega a técnica *Shake flash*. Para a sua realização, foram preparadas soluções saturadas em meio aquoso (pH=3,7), ácido (HCl 0,1M, pH=1,2) e básico (Tampão Fosfato 0,05M, pH= 7,4) de cada um dos fármacos, em triplicata, sendo para a hidroclorotiazida quantidade equivalente a 200 mg em 10 mL de água e para o bensilato de anlodipino equivalente à 100 mg em igual volume. Como as concentrações dos IFAs na formulação são diferentes realizou-se o estudo, colocando em erlemeyers distintos a quantidade de formulação dose fixa combinada desejada para cada fármaco.

As soluções foram incubadas em incubadora com plataforma de agitação orbital (Tecnal[®] TE-420), sob agitação de 150 rpm, durante 24 horas, sendo mantida à temperatura de 37°C. Após o período do ensaio, as amostras foram filtradas em papel de filtro. Da solução de hidroclorotiazida retirou-se uma alíquota de 50 µL e da solução de bensilato de anlodipino retiraram-se 75µL, os quais foram transferidos para um balão de 25 mL e completado o volume com água destilada.

Por fim, procedeu-se a leitura em CLAE (Shimadzu[®] L201547) usando comprimento de onda de absorção máxima para cada um dos fármacos, aplicando metodologia cromatográfica previamente desenvolvida e descrita no tópico anterior 4.4.3.

4.4.5 Estudo de dissolução da Formulação ADF

Como os métodos de dissolução para cada fármaco são distintos, aplicou-se o método de dissolução mais adequado para cada IFA, procedendo-se a leitura em CLAE usando comprimento de onda de absorção máxima para cada um dos fármacos, aplicando metodologia cromatográfica previamente desenvolvida e descrita no tópico 4.4.3.

4.4.5.1 Avaliação do perfil de dissolução da Hidroclorotiazida na formulação

Para determinação do perfil de dissolução das cápsulas contendo a formulação ADF foram utilizados 900 mL de ácido clorídrico (HCl) 0,1 M como meio de dissolução, mantido a $37 \pm 0,5$ °C, no dissolutor Nova Ética[®] (Modelo: 299), empregando-se o aparato I (cesta), a 100

rpm, por um tempo de 60 minutos. Alíquotas de 5mL foram retiradas em intervalos de tempo predeterminados (5, 10, 15, 30, 45, 60 min.), filtradas em filtros de seringa de 0,45 µm, diluídas em HCl 0,1 M na proporção 1:4 e analisadas em CLAE (Shimadzu® L201547) a 271nm. O ensaio foi realizado em triplicata.

4.4.5.2 Avaliação do perfil de dissolução de Anlodipino na formulação

Para determinação do perfil de dissolução das cápsulas contendo a formulação ADF foram utilizados 500 mL de ácido clorídrico (HCl) 0,01 M como meio de dissolução, mantido a $37 \pm 0,5$ °C, no dissolutor Nova Ética® (Modelo: 299), empregando-se o aparato II da USP (pá), a 75 rpm, por um tempo de 60 minutos. Alíquotas de 5mL foram retiradas em intervalos de tempo predeterminados (5, 10, 15, 30, 45, 60 min.), filtradas em filtros de seringa de 0,45 µm e analisadas em CLAE (Shimadzu® L201547) a 237nm. O ensaio foi realizado em triplicata. E para as cápsulas não flutuarem na cuba foram anexadas a um disposto de metal.

4.4.6 Estudo do perfil de degradação térmica da formulação ADF

O estudo teve como foco avaliar a estabilidade química preliminar da formulação ADF e dos IFAs isoladamente através da determinação do teor de fármaco por cromatografia, após exposição à temperatura.

Portanto, foi avaliada a estabilidade térmica preliminar da formulação ADF e dos IFAs isoladamente, a fim de detectar a formação de possíveis produtos de degradação. Para tanto, alíquotas, em torno de 200mg, de cada amostra: formulação ADF, hidroclorotiazida e anlodipino foram colocados em tubos de ensaio hermeticamente fechados e identificados. Estas amostras foram, então, submetidas à temperatura de 70°C, em estufa (Tecnal, modelo TE 394/2) com circulação e renovação de ar, durante o período de 24, 48 e 72h. O ensaio foi realizado em triplicata. Ao final de cada tempo, pesou-se quantidade de amostra necessária para o preparo de solução com concentração final de $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para HCTZ e de $8 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para AND. Por fim, procedeu-se a leitura em CLAE (Shimadzu® L201547), aplicando metodologia cromatográfica previamente desenvolvida e descrita no tópico 4.4.3.

4.4.7 Análise Estatística

Os dados foram analisados utilizando a análise de variância (ANOVA) seguida do pós-teste de Bonferroni. Os resultados foram expressos como média e nível de significância de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Insumos Farmacêuticos

5.1.1 Caracterização dos insumos farmacêuticos

As técnicas termoanalíticas do tipo termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) são usadas em conjunto na área farmacêutica para caracterização térmica e determinação da pureza de fármacos, estudos de compatibilidade entre os constituintes da formulação, identificação de polimorfismo com determinação das entalpias de cada forma cristalina, avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos e em estudos de cinética de degradação (GOMES et al., 2006, AULTON, 2005).

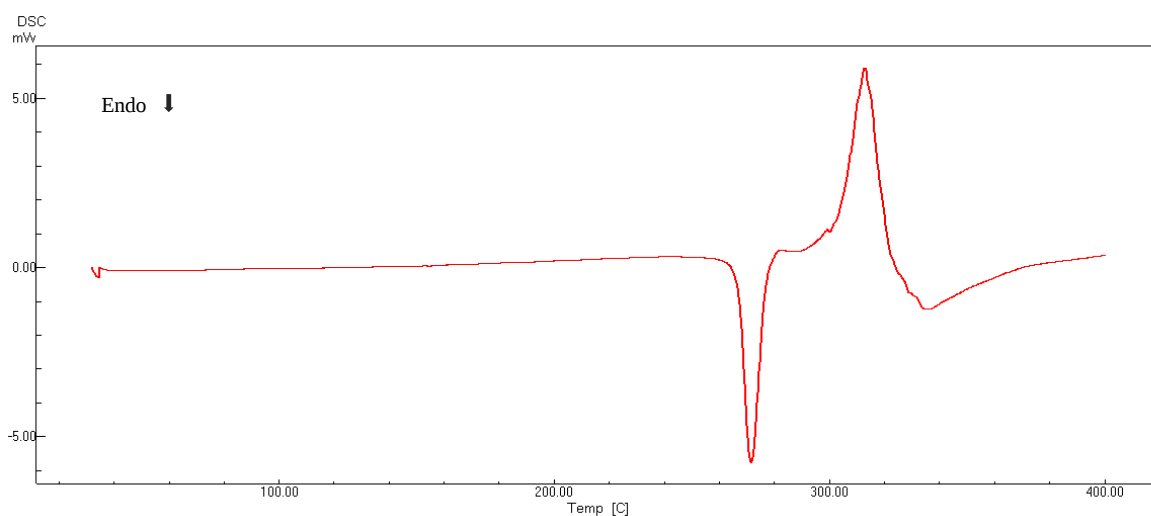
5.1.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

❖ *Insumos Farmacêuticos Ativos*

A curva de DSC da hidroclorotiazida (Figura 22) revela uma transição endotérmica no intervalo de $T_{\text{inicial}} = 266,55^{\circ}\text{C}$ a $T_{\text{final}} = 276,63^{\circ}\text{C}$, na forma de pico afunilado em $271,70^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = -240,79 \text{ J.g}^{-1}$), que foi atribuída à fusão do fármaco, conforme dados da literatura para este insumo farmacêutico ativo (IFA), confirmando a identidade do composto (SANTOS, 2006; BRASIL, 2010). Adicionalmente, foi verificado um pico exotérmico em $312,90^{\circ}\text{C}$ que coincide com o início de perda de massa observada na análise de TG (Figura 27), o que permite inferir que o fármaco sofre decomposição a partir dessa temperatura. Essa conclusão é respaldada pelo trabalho de Menon et al. (2002), que estudou o processo de decomposição da HCTZ utilizando a técnica de espectrometria de massas e demonstrou que, após a fusão, esse fármaco sofre decomposição através de múltiplas etapas.

Oliveira, Yoshida e Silva (2014), ao avaliarem a qualidade de formulações contendo HCTZ, utilizaram também a técnica de DSC e concluíram que a curva de HCTZ revela dois eventos, sendo o primeiro endotérmico e atribuído à fusão do fármaco, com pico em $269,21^{\circ}\text{C}$ e o segundo, exotérmico, com pico em $311,60^{\circ}\text{C}$ atribuído à sua degradação, semelhante aos dados deste estudo.

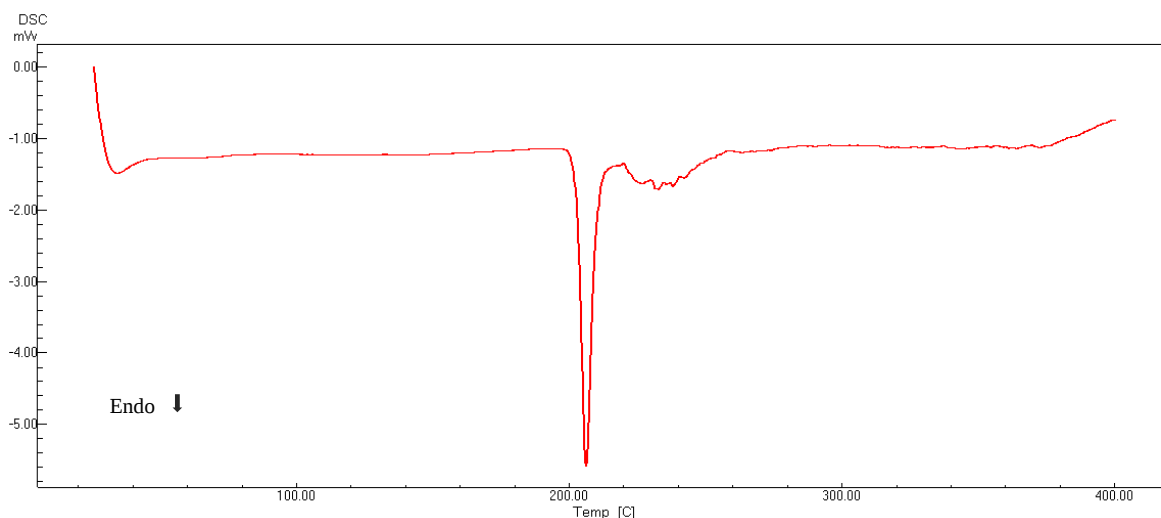
Figura 22 - Curva do fármaco hidroclorotiazida, sob atmosfera de nitrogênio ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) e razão de aquecimento de $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$.



Fonte: Autoria própria, 2017.

A curva de DSC do AND (Figura 23) apresenta uma transição endotérmica no intervalo de $T_{\text{inicial}} = 202,66^\circ\text{C}$ a $T_{\text{final}} = 210,32^\circ\text{C}$ na forma de pico endotérmico ($T_{\text{pico}} = 206,23^\circ\text{C}$, $\Delta H = 129,04 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$) que foi atribuído à fusão do fármaco. Este resultado muito se assemelha ao obtido por Leite (2014), Silva (2013) e Giorgetti (2012) e que detectaram um evento endotérmico relacionado à fusão do bensilato de anlodipino em $205,80^\circ\text{C}$, $207,90^\circ\text{C}$, $206,70^\circ\text{C}$, respectivamente, quando avaliaram o comportamento térmico deste fármaco por DSC na razão de $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$. A literatura relata que o AND se funde e se decompõe em intervalos muito próximos e, portanto, em algumas curvas do DSC não é possível observar a ocorrência de picos devido à sobreposição dos eventos térmicos de natureza endo e exotérmicos (GIORGETTI, 2012; SILVA 2013).

Figura 23 - Curva DSC do fármaco bensilato de anlodipino, sob atmosfera de nitrogênio (50 mL.min⁻¹) e razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹.

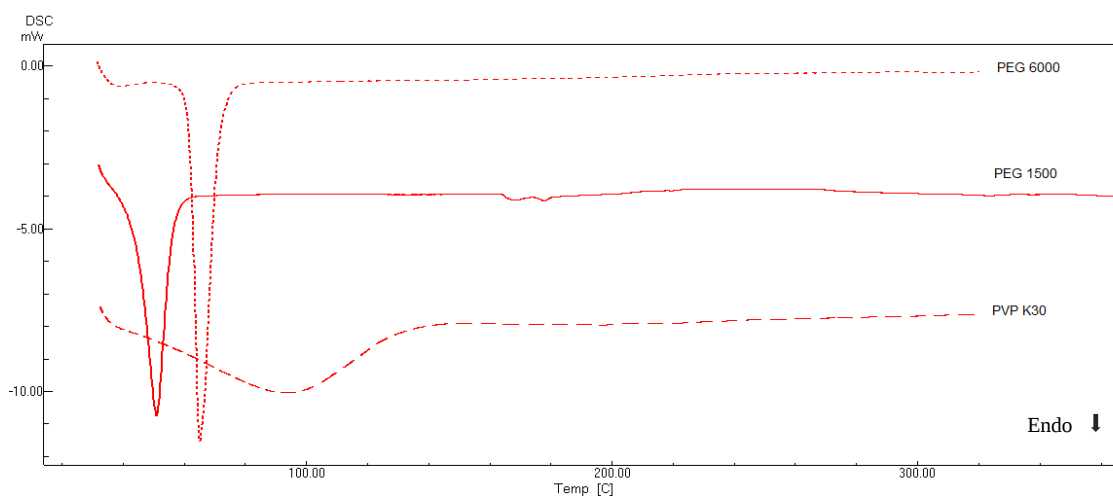


Fonte: Autoria própria, 2017.

❖ *Adjuvantes Farmacotécnicos*

As curvas DSC dos polímeros podem ser observadas na Figura 24. As curvas DSC dos PEGs apresentam um único evento endotérmico que pode ser atribuído à fusão dos mesmos. Sendo que para o PEG 1500 o pico de fusão é em 51,10°C ($T_{\text{inicial}} = 44,84^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{final}} = 55,84^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = -312,02 \text{ J/g}$) e para o PEG 6000 o pico é em 65,20°C ($T_{\text{inicial}} = 62,26^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{final}} = 71,16^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = -208,00 \text{ J/g}$). Resultado semelhante foi observado no estudo de Eloy & Marchette (2014), os quais averiguaram que o PEG 6000 apresenta um pico de fusão em $T_{\text{pico}} = 57,50^{\circ}\text{C}$. Segundo Leuner & Dressman, (2000) o aumento do peso molecular do PEG aumenta a sua viscosidade e seu ponto de fusão, conforme ratificado neste estudo.

Figura 24 - Curva DSC dos polímeros, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.



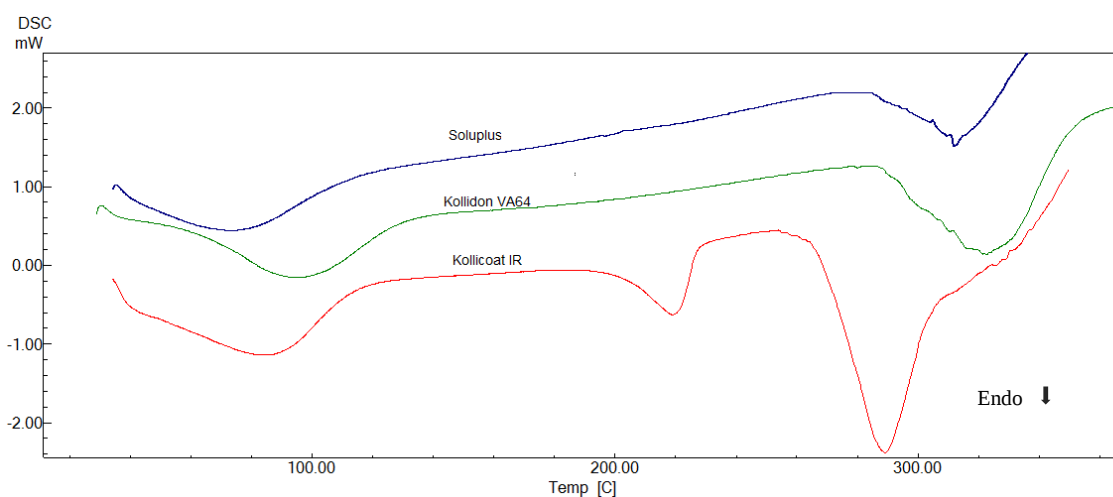
Fonte: Autoria própria, 2017.

A PVP K30 (Figura 24) apresenta dois eventos, semelhante ao que é retratado pela literatura (SETHIA; SEQUILLANTE, 2004; SANTOS, 2006). O primeiro evento apresenta-se como uma transição endotérmica de $T_{\text{inicial}} = 37,57^{\circ}\text{C}$ a $T_{\text{final}} = 137,39^{\circ}\text{C}$ ($\Delta H = -335,52 \text{ J/g}$) a qual tem sido atribuída à perda de água adsorvida, podendo ser ratificada pela perda de massa nessa faixa de temperatura na análise termogravimétrica (Figura 30). E o segundo evento de $T_{\text{inicial}} = 161,05^{\circ}\text{C}$ a $T_{\text{final}} = 163,75^{\circ}\text{C}$ ($T_{\text{pico}} = 162,28^{\circ}\text{C}$) refere-se ao um deslocamento da linha de base, atribuído à temperatura de transição vítrea (T_g). Buckton et al. (2006) estudaram o efeito da razão de aquecimento sobre a determinação da T_g da PVP e obtiveram valores de T_g na faixa de 162 a 169°C , em diferentes razões de aquecimento, sendo que segundo os autores, a amplitude da variação pode abranger até 12°C . Já Tajber et al. (2005) concluiu que a T_g do PVP ocorre em torno de 123°C .

A T_g ocorre em polímeros amorfos e semicristalinos e pode ser considerada como a temperatura (na verdade a faixa de temperatura) na qual o polímero vítreo amolece para um estado como um líquido viscoso ou tipo borracha. Ao nível molecular, ela representa a temperatura na qual as cadeias em regiões desordenadas do polímero ganham suficiente energia para conseguir passar de um canto a outro numa faixa observável (CALLISTER JR., 2002). Apesar de ser altamente variável (desde abaixo de 0°C até 400°C), a medida da T_g constitui uma prática extremamente útil e é empregada amplamente na caracterização de polímeros em diferentes áreas.

As curvas DS dos copolímeros (Figura 25) mostram-se semelhantes, com a ocorrência de eventos endotérmicos. O primeiro, comum aos três adjuvantes, apresenta-se como uma transição endotérmica de baixa entalpia (Tabela 4), que tem sido atribuída à perda de água adsorvida, de acordo com dados de FTIR e o último evento corresponde à decomposição desses copolímeros, conforme mostra a análise termogravimétrica (Figura 31). O segundo evento endotérmico que ocorre, exclusivamente, no Kollicoat[®] IR ($T_{\text{pico}} = 162,28^{\circ}\text{C}$) pode estar relacionado à fusão das regiões cristalinas presentes dentro das regiões amorfas deste copolímero.

Figura 25 - Curvas DSC dos copolímeros, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Comportamento térmico congênere para estes copolímeros foram detectados nos estudos de Sambath et al. (2013), Ibrahim (2014) e artigo para kolidon. Segundo Karl et al. (2017) Kollidon[®] VA64 apresenta transição vítrea na temperatura de 101°C e Soluplus[®] em 70°C , já de acordo com Maniruzzaman et al. (2012) os valores de T_g são 105°C e 68°C , para Kollidon[®] VA64 e Soluplus[®], respectivamente.

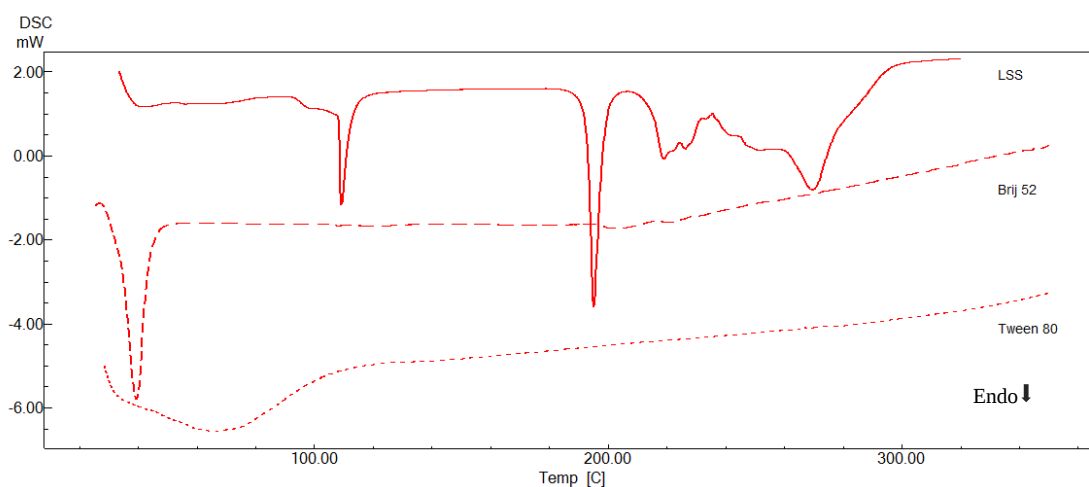
Tabela 4 - DSC de adjuvantes farmacotécnicos, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹.

Insumo	Eventos	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	T _{pico} (°C)	ΔH (J/g)
Kollidon [®] VA64	1	64,56	123,98	94,62	-92,1
	2	296,88	346,3	322,66	-153,96
Soluplus [®]	1	40,59	103,35	73,28	-69,76
	2	307,3	333,63	312,12	-65,35
Kollicoat [®] IR	1	42,36	109,94	84,18	-98,47
	2	205,21	226,35	218,9	-35,4
	3	270,24	302,66	289,14	-150,74

Fonte: Autoria própria, 2017.

Na Figura 26, observa-se a curva DSC de cada um dos surfactantes. A curva DSC do LSS mostra a ocorrência de três eventos endotérmicos definidos, com picos em T_{pico}= 109,19°C, T_{pico}= 195,08°C e T_{pico}= 269,78°C, de modo muito similar ao padrão encontrado por Baltazar (2013). O primeiro evento (T_{inicial}= 94,14°C, T_{final}= 119,80°C, ΔH= -72,40 J/g) pode ser atribuído à perda de água adsorvida, podendo ser ratificada na análise termogravimétrica (Figura 29) pela perda de massa nessa faixa de temperatura (T_{inicial}= 101,73°C, T_{final}= 118,61°C). O segundo evento endotérmico (T_{inicial}= 192,16°C, T_{final}= 199,41°C, ΔH= -120,77 J/g) pode estar relacionado à fusão deste excipiente, visto que segundo o *Aldrich Chemical Catalog*, o valor da temperatura de fusão para o LSS puro varia em torno de 204-207°C. Conforme pode ser observado na curva TG (Figura 29), o evento de fusão é acompanhado de perda de massa, sugerindo que o LSS se funde e logo começa a se decompor (T_{inicial}= 193,51°C, T_{final}= 269,82°C, Δm= 65,03%). O terceiro evento endotérmico (T_{inicial}= 262,05°C, T_{final}= 276,92°, ΔH= -80,70 J/g) coincide com a etapa final de decomposição do LSS quando submetido à termogravimetria (T_{inicial}= 270,87°C, T_{final}= 362,83°C, Δm= 9,20%).

Figura 26 - Curva DSC dos surfactantes, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.



Fonte: Autoria própria, 2017.

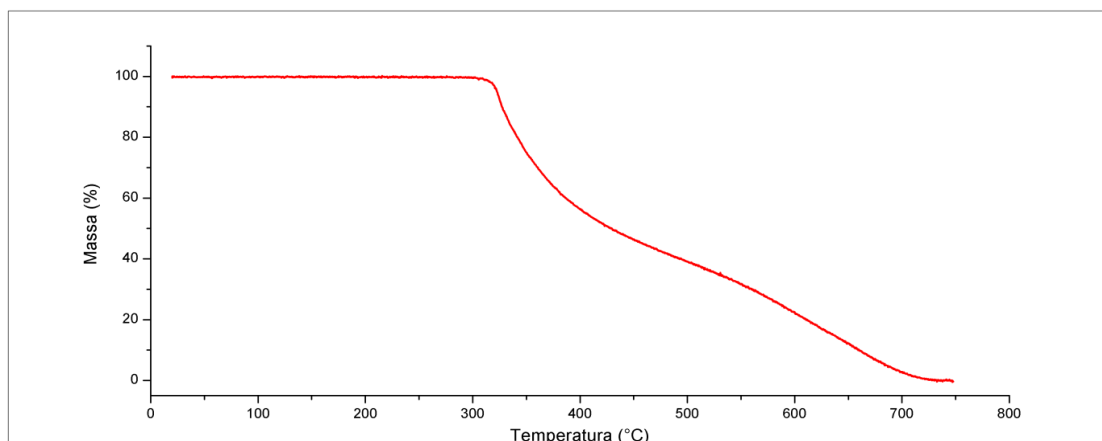
A curva DSC do Brij[®] 52 (Figura 5) apresenta um único evento endotérmico que pode ser atribuído à fusão do mesmo, com pico em $39,56^{\circ}\text{C}$ ($T_{\text{inicial}} = 34,86^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{final}} = 43,73^{\circ}\text{C}$, $\Delta H = -82,20 \text{ J/g}$), conforme dados da *Aldrich Chemical Catalog*, que relata ponto de fusão em $32,80^{\circ}\text{C}$ para esta substância. Já a curva DSC do Tween[®] 80 não apresenta picos definidos.

5.1.1.2 Termogravimetria

❖ *Insumos Farmacêuticos Ativos*

Conforme pode ser observado na curva de TG dinâmica (Figura 27), a hidroclorotiazida é termicamente estável até $309,71^{\circ}\text{C}$, indicando, portanto, que o composto é anidro. Nota-se que a perda de massa do fármaco acontece em 3 etapas, sendo a etapa determinante no intervalo de temperatura de $T_{\text{inicial}} = 309,71^{\circ}\text{C}$ e $T_{\text{final}} = 381,65^{\circ}\text{C}$, com perda de 38,18%. Na temperatura de 750°C , esse IFA não forma resíduo e apresenta-se estável. Resultados semelhantes foram encontrados por Santos (2008) que observou estabilidade térmica na HCTZ até 310°C , quando submetida à TG na razão de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ e por Oliveira, Yoshida e Silva (2014), bem como por Moraes (2011) que também evidenciaram uma perda de massa do fármaco em 3 etapas e decomposição total do IFA.

Figura 27 - Curva TG de hidroclorotiazida, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.



Fonte: Autoria própria, 2017.

A tabela 5 mostra os valores de temperatura inicial, temperatura final e percentual de perda de massa para todas as etapas de decomposição térmica da HCTZ.

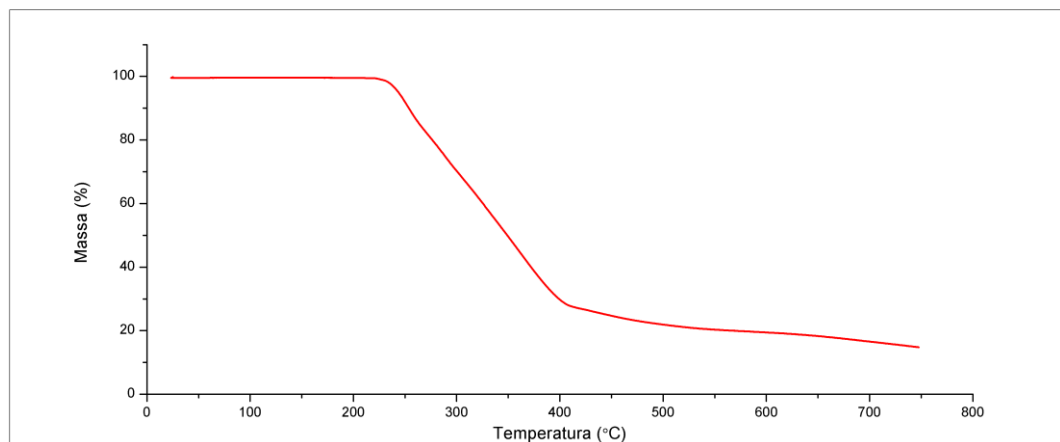
Tabela 5 - TG dinâmico do fármaco hidroclorotiazida, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

IFA	Etapas de Decomposição	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	Δm (%)
HCTZ	I	309,71	381,65	38,18
	II	381,65	531,06	26,98
	III	531,06	727,66	34,84

Fonte: Autoria própria, 2017.

Na curva TG do AND (Figura 28), observa-se que este fármaco apresenta estabilidade térmica até $216,40^{\circ}\text{C}$, sendo que a partir desta temperatura começa a se decompor. Resultado semelhante ($T_{\text{inicial}} = 215^{\circ}\text{C}$) foi detectado por Leite (2010) ao estudar a estabilidade térmica do anlodipino e outros bloqueadores dos canais de cálcio.

Figura 28 - Curva TG de anlodipino, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Depreende-se a partir da curva TG (Figura 28), que o AND se decompõe em 2 etapas, conforme relatado por Silva (2013). De acordo com a Tabela 6 o principal estágio de perda de massa, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ apresentou perda de 72,43% ($T_{\text{inicial}} = 216,40^{\circ}\text{C}$ e $T_{\text{final}} = 409,69^{\circ}\text{C}$). Na temperatura de 750°C , esse IFA forma resíduo de, aproximadamente, 14,69%.

Tabela 6 - TG dinâmico de anlodipino, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

IFA	Etapas de Decomposição	$T_{\text{inicial}} (^{\circ}\text{C})$	$T_{\text{final}} (^{\circ}\text{C})$	$\Delta m (\%)$
AND	I	216,40	409,69	72,43
	II	409,69	745,84	12,91

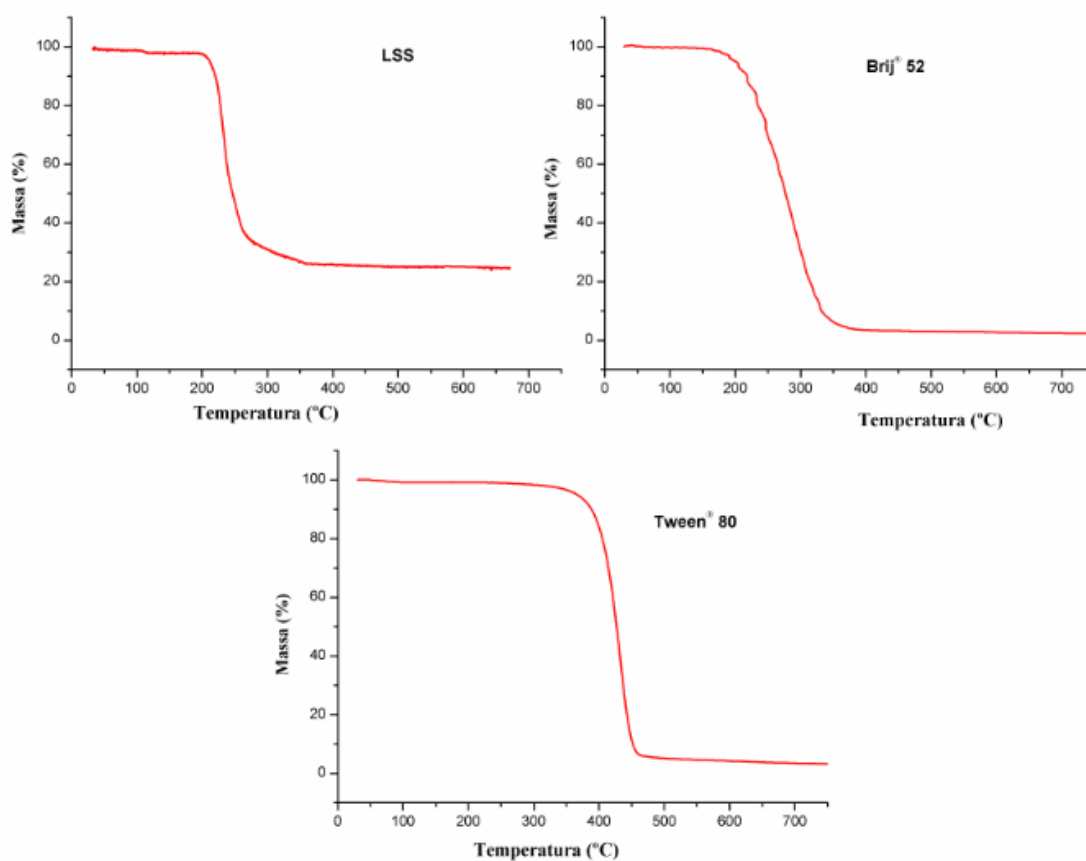
Fonte: Autoria própria, 2017.

Korodia et al. (2010) estudaram as formas cristalinas do bensilato de anlodipino e verificaram a existência de quatro estruturas distintas (anidra, monohidratada, dihidratada e amorfa). De acordo com os resultados obtidos neste estudo, pode-se inferir que o bensilato de anlodipino encontra-se na forma anidra, o que é evidenciado na curva de TG pela ausência de perda de massa antes do ponto de fusão do fármaco ($T_{\text{pico}} = 206,23^{\circ}\text{C}$) e ratificado no DSC pela presença de um único pico endotérmico.

❖ *Adjuvantes Farmacotécnicos*

Analisando-se o perfil da curva termogravimétrica do LSS (Figura 29), nota-se que o mesmo se decompõe em três etapas (Tabela 7), sendo a primeira etapa caracterizada por uma leve alteração na linha de base de $T_{\text{inicial}} = 101,73^{\circ}\text{C}$ a $T_{\text{final}} = 118,61^{\circ}\text{C}$, com perda de massa muito pequena ($\Delta m_1 = 0,93\%$) atribuída à perda de água adsorvida, conforme pode ser confirmada na curva de DSC (Figura 26) e no espectro de IV através da detecção de bandas na região de OH (Figura 34).

Figura 29 - Curva TG dos surfactantes, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Tabela 7 - TG dinâmico dos adjuvantes farmacotécnicos, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Adjuvante Farmacotécnico	Etapas de Decomposição	T_{inicial} (°C)	T_{final} (°C)	Δm (%)
LSS	I	101,73	118,61	0,93
	II	193,51	269,82	65,03
	III	270,87	362,83	9,20
Brij [®] 52	I	226,07	327,88	94,67
Tween [®] 80	I	406,61	447,60	90,58

Fonte: Autoria própria, 2017.

Após o primeiro evento, o LSS foi termicamente estável até $193,51^{\circ}\text{C}$, temperatura na qual inicia o evento de maior perda de massa desse excipiente ($\Delta m_2 = 65,03\%$). O LSS se decompõe até $362,83^{\circ}\text{C}$ e posteriormente se mantém estável, gerando um resíduo de $24,61\%$ à 750°C . Resultados semelhantes foram achados por Figueiredo (2012), o qual ao caracterizar o LSS observou que este se degrada em 3 etapas sendo a etapa determinante de $T_{\text{inicial}} = 222,80^{\circ}\text{C}$ a $T_{\text{final}} = 253,60^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m_2 = 68,70\%$).

A Tabela 7 mostra que os surfactantes Brij[®] 52 e Tween[®] 80 foram termicamente estáveis até $226,07^{\circ}\text{C}$ e $406,61^{\circ}\text{C}$, respectivamente, e que se decompuseram em uma única etapa (Figura 29), com perda de massa em torno de 90% .

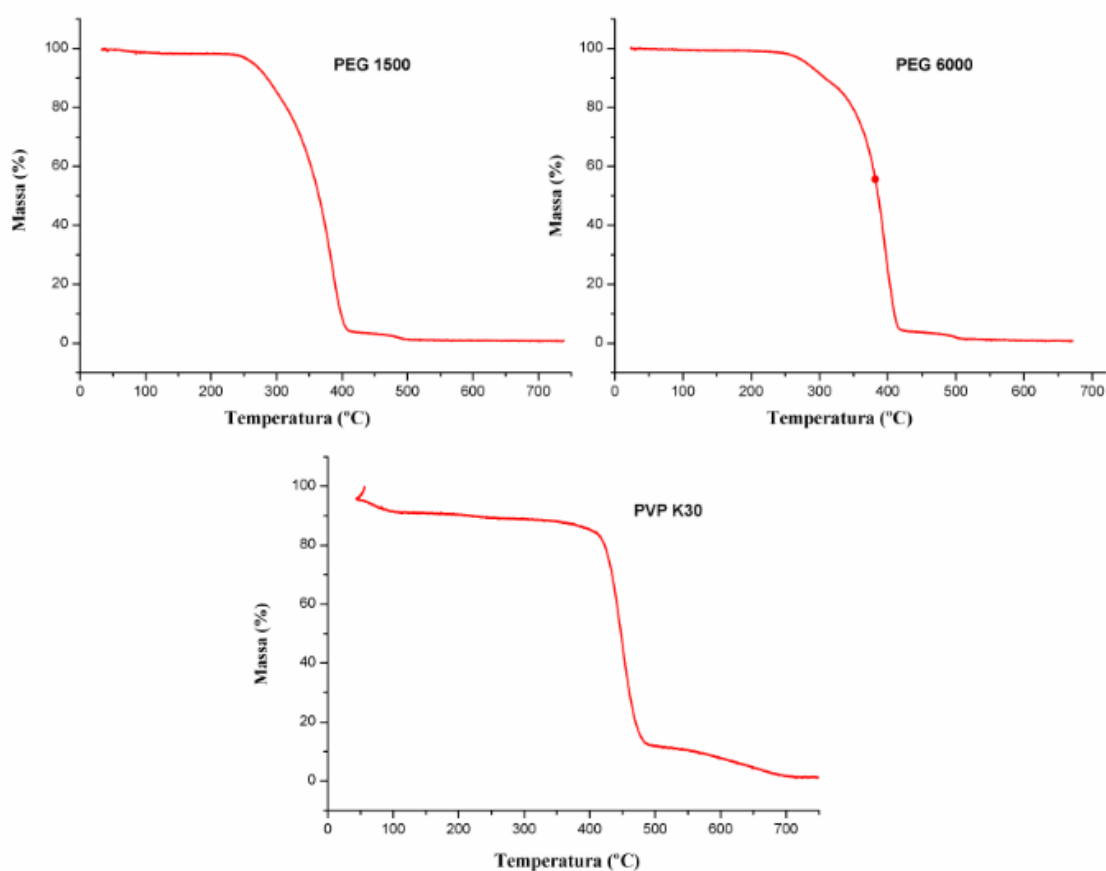
Conforme visualizado na Tabela 8, PEG 1500 e PEG 6000 apresentaram estabilidade térmica até, aproximadamente, 240°C e se decompuseram em duas etapas, sendo a última etapa a de maior perda de massa, representando um total de $69,23\%$ para PEG 1500 e de $76,93\%$ para PEG 6000. Ambos se decompõem em média 99% até 750°C (Figura 30). Segundo Baltazar (2013), a perda de massa do PEG 6000 ocorre em um único evento de $T_{\text{inicial}} = 236,00^{\circ}\text{C}$ a $T_{\text{final}} = 365,00^{\circ}\text{C}$, com perda total de $\Delta m = 66,70\%$.

Tabela 8 - TG dinâmico dos adjuvantes farmacotécnicos, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Adjuvante Farmacotécnico	Etapa de Decomposição	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	Δm (%)
PEG 1500	I	242,01	329,53	25,76
	II	333,04	413,43	69,23
PEG 6000	I	241,86	339,80	16,73
	II	345,95	418,39	77,00
PVP K30	I	56,59	115,12	8,81
	II	332,15	497,39	76,93
	III	516,38	746,37	10,39

Fonte: Autoria própria, 2017.

Figura 30 - Curva TG dos polímeros, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

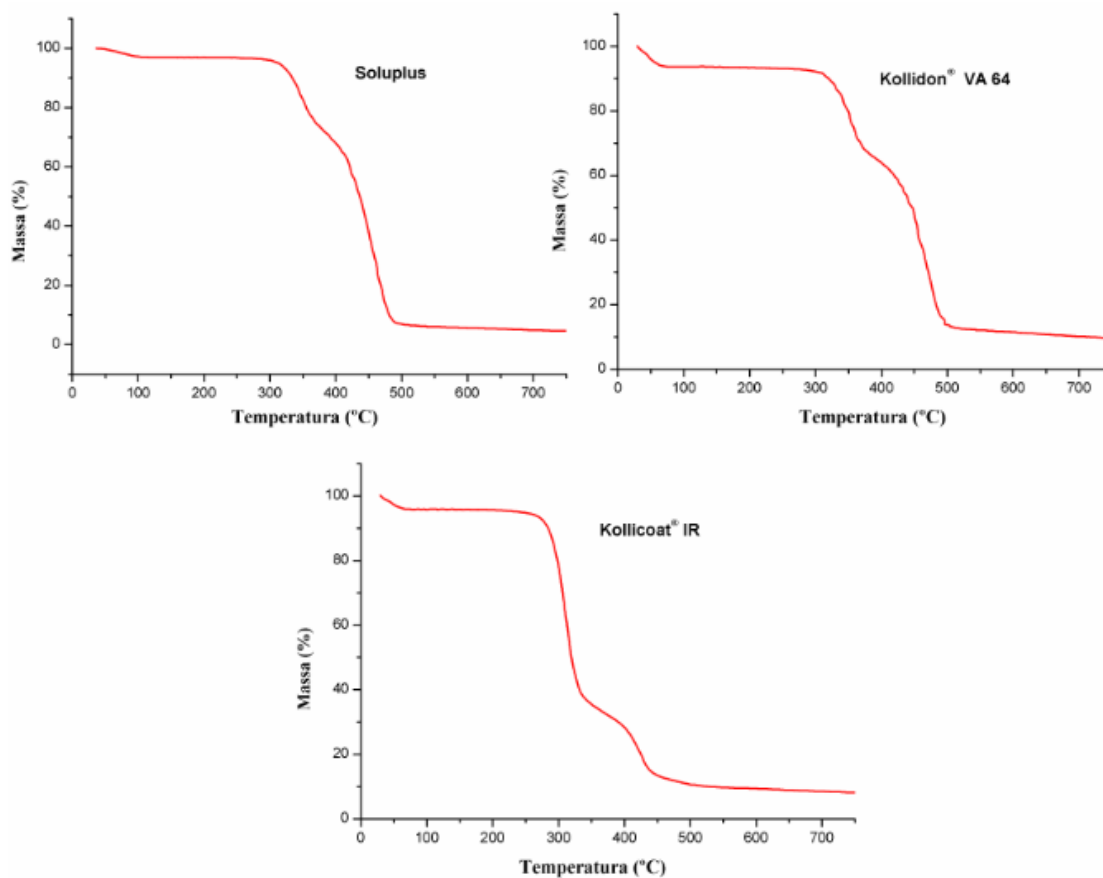


Fonte: Autoria própria, 2017.

A PVP K30 se decompõe em duas etapas, conforme constatado na Tabela 8 e Figura 30. Sendo a primeira perda ($\Delta m = 8,81\%$) com $T_{\text{inicial}} = 56,59^{\circ}\text{C}$ e $T_{\text{final}} = 115,12^{\circ}\text{C}$, atribuída à eliminação de água adsorvida, conforme pode ser confirmada na curva de DSC (Figura 24) e no espectro de IV através da detecção de bandas na região de OH (Figura 35). A etapa determinante de maior perda de massa ($\Delta m_2 = 76,9\%$) ocorreu entre $T_{\text{inicial}} = 332,15^{\circ}\text{C}$ e $T_{\text{final}} = 497,39^{\circ}\text{C}$, semelhante ao estudo de Figueiredo (2012), o qual considerou uma perda de $\Delta m = 82,0\%$ ($T_{\text{inicial}} = 319,70^{\circ}\text{C}$ e $T_{\text{final}} = 494,40^{\circ}\text{C}$). Observa-se um teor de resíduo de aproximadamente 1% que é referente à formação parcial de carbono elementar.

Os copolímeros apresentaram um perfil termogravimétrico semelhante (Figura 31), representado por perda de massa em 3 etapas, sendo a primeira relacionada à perda de água superficial, com uma variação de massa em torno de 5%. A Tabela 9 mostra que Soluplus[®], Kollidon[®] VA64 e Kollicoat[®] IR possuem estabilidade térmica até $331,28^{\circ}\text{C}$, $339,06^{\circ}\text{C}$ e $295,93^{\circ}\text{C}$, respectivamente, se decompondo a partir destas temperaturas em duas etapas. Os valores observados para o Kollidon[®] VA64, bem como o resíduo de decomposição após o último estágio de perda de massa estão coerentes com os valores descritos por Fanton (2015). Ademais, corroborando com os achados deste estudo, Repka e colaboradores (2013) relataram que polivinil lactamas (Soluplus[®]) são termicamente estáveis devido à sua estrutura lactama.

Figura 31 - Curva TG dos copolímeros, sob atmosfera de nitrogênio e razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Tabela 9 - TG dinâmico dos adjuvantes farmacotécnicos, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Adjuvante Farmacotécnico	Etapas de Decomposição	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	Δm (%)
Soluplus®	I	56,92	91,71	2,71
	II	331,28	364,21	25,22
	III	433,00	480,03	60,47
Kollidon® VA64	I	43,99	63,96	5,77
	II	339,06	371,00	27,97
	III	452,20	494,74	47,31
Kollicoat® IR	I	46,78	62,38	3,64
	II	295,93	332,34	60,71
	III	414,05	441,39	16,51

Fonte: Autoria própria, 2017.

Apesar de todos os excipientes selecionados para as formulações serem utilizados em larga escala na indústria farmacêutica (CASTELLANOS GIL et al., 2008), há, relativamente, poucos dados na literatura com relação a estudos térmicos e de compatibilidade destes materiais, tornando mais difícil a comparação dos dados obtidos com dados de outros estudos.

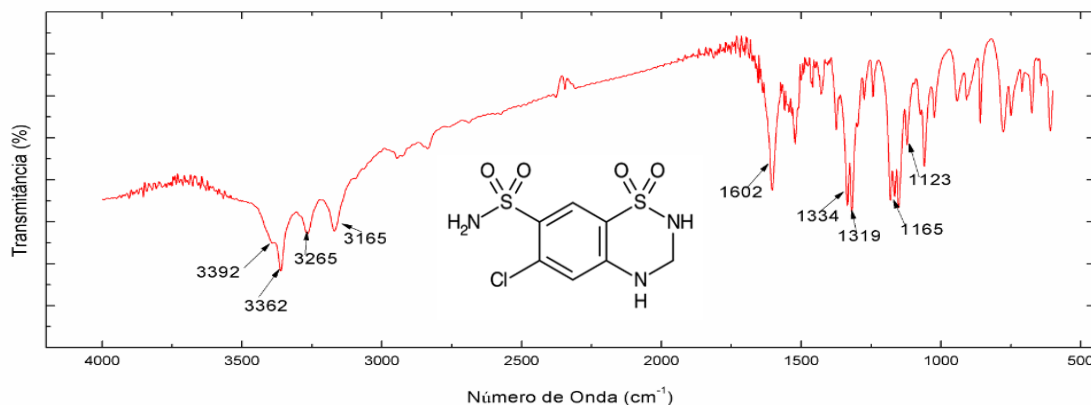
5.1.1.3 Espectroscopia de Infravermelho

A espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) fornece informações sobre os grupos funcionais característicos de um composto químico. O espectro de absorção na região do infravermelho de uma amostra é o resultado de mudanças na energia vibracional acompanhadas por mudanças na energia rotacional. A radiação infravermelha corresponde à parte do espectro eletromagnético situada na região de 4000 a 400 cm^{-1} (SILVERSTEIN, 2006).

❖ *Insumos Farmacêuticos Ativos*

O espectro de IV do fármaco hidroclorotiazida (Figura 32) apresentou um perfil semelhante ao encontrado por Santos (2008) e Pires (2011), no qual se verificam bandas características em 3362 cm^{-1} , 3265 cm^{-1} , 3169 cm^{-1} que podem ser atribuídas à ligação N-H das sulfonamidas primária (dubleto) e secundária (singleto). Sugere-se que a banda com número de onda em 3392 cm^{-1} possa ser atribuída à ligação do nitrogênio da amina secundária, a qual é praticamente livre de ligações de hidrogênio devido à sua capacidade de doar prótons. A banda na região de 1602 cm^{-1} é atribuída à sobreposição de bandas de absorção associadas a deformações das ligações –C-N bem como das ligações –C=C do anel aromático. As localizadas em 1334 cm^{-1} , 1319 cm^{-1} e 1165 cm^{-1} podem ser associadas ao grupo SO_2 da sulfonamida, enquanto a banda em 1123 cm^{-1} está associada ao SO_2 do anel heterocíclico.

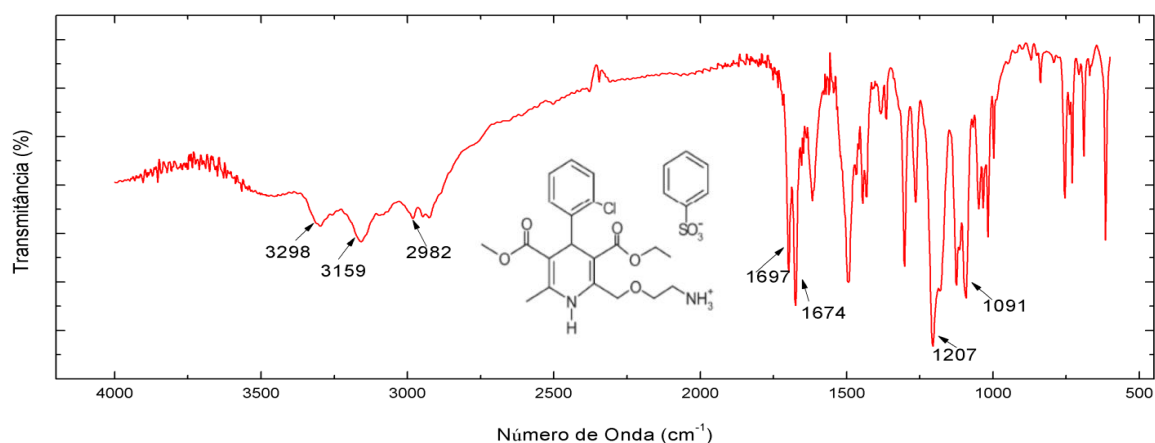
Figura 32 - Espectro de Infravermelho do fármaco hidroclorotiazida.



Fonte: Autoria própria, 2017.

O espectro do bensilato de anlodipino (Figura 33) apresenta bandas características que permitem a identificação do fármaco, assim como nos trabalhos de Silva (2013), Szabó (2009) e Malesuik (2005). A banda em 3298 cm^{-1} pode ser atribuída à ligação N-H de aminas e dihidropiridinas, enquanto que as bandas em 3159 cm^{-1} e 2982 cm^{-1} podem estar relacionadas ao estiramento da ligação C-H de aromático e alifático, respectivamente. Adicionalmente, as absorções em 1674 cm^{-1} e 1697 cm^{-1} são indicativas da ligação C=O de éster. Sugere-se que as bandas 1091 cm^{-1} e 1207 cm^{-1} são referentes ao estiramento simétrico e assimétrico da ligação S=O.

Figura 33 - Espectro de Infravermelho do fármaco bensilato de anlodipino.



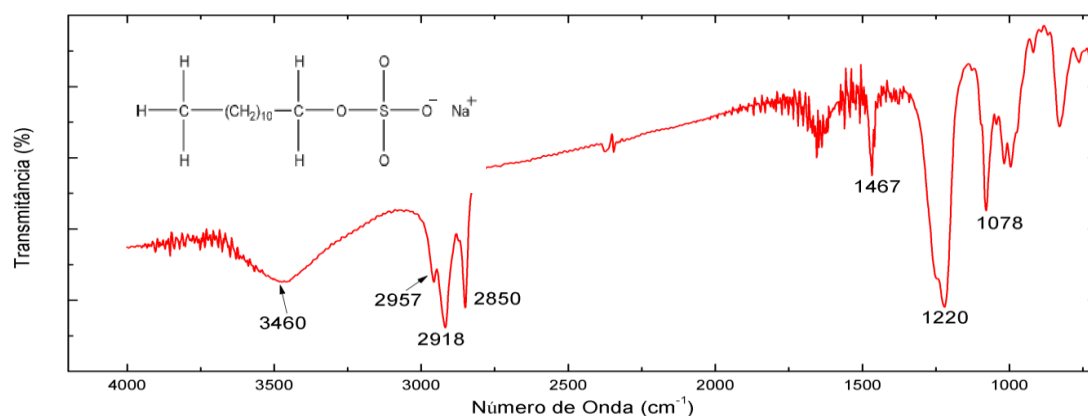
Fonte: Autoria própria, 2017.

❖ *Adjuvantes Farmacotécnicos*

Segundo Luz (2005) o espectro de infravermelho por ATR mostra o quanto os compostos de superfície presentes na amostra estão absorvendo na região do infravermelho.

O espectro de FTIR para a amostra LSS (Figura 34) apresentou perfil semelhante ao detectado por Figueiredo (2012) com bandas características de hidrocarbonetos em 1467 cm^{-1} e 2957 cm^{-1} , correspondentes às deformações angular e axial de ligação C-H, respectivamente. Podem ser visualizadas também bandas correspondentes à deformação axial simétrica de CH_3 e assimétrica de CH_2 em 2850 cm^{-1} e 2918 cm^{-1} , respectivamente. A banda na frequência de 1078 cm^{-1} pode ser atribuída à deformação axial do sistema S-O-C e a banda em 1220 cm^{-1} a uma deformação axial do grupo S=O. A banda alargada em torno de 3460 cm^{-1} sugere a presença de umidade na amostra conforme foi confirmada pela perda de massa na TG. Estes resultados mostram a dupla natureza da molécula de LSS: uma região polar (hidrofílica) e outra região apolar (hidrofóbica) na mesma molécula, característica que justifica sua utilidade para diversas finalidades.

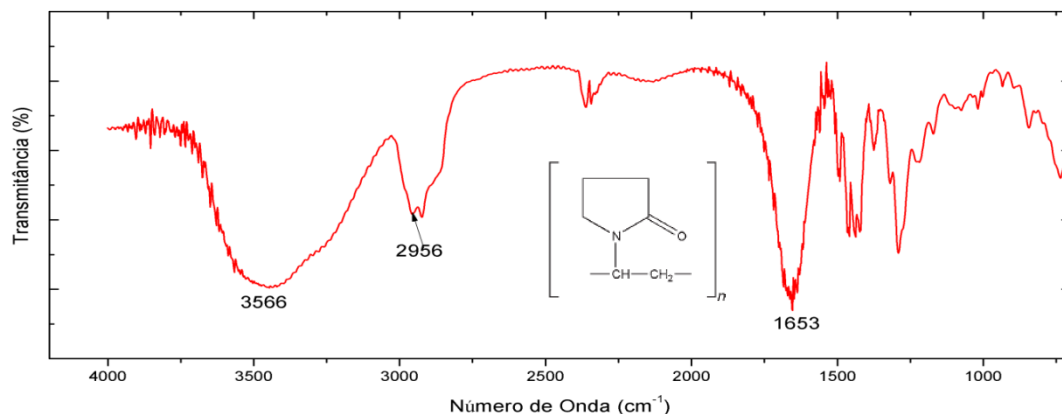
Figura 34 - Espectro de Infravermelho do Lauril Sulfato de Sódio.



Fonte: Autoria própria, 2017.

O espectro da PVP K30 (Figura 35) se revelou similar aos apresentados por Santos (2008) e Sethia e Squillante (1996), os quais apresentam bandas em 2956 cm^{-1} e 1653 cm^{-1} características das deformações axiais das ligações C-H dos grupos metileno e C=O da carbolina que compõe o anel pirrólico, respectivamente. A banda larga em torno de 3566 cm^{-1} sugere a presença de água que é confirmada pela perda de massa observada no experimento de TG e na depressão endotérmica encontrada na curva de DSC.

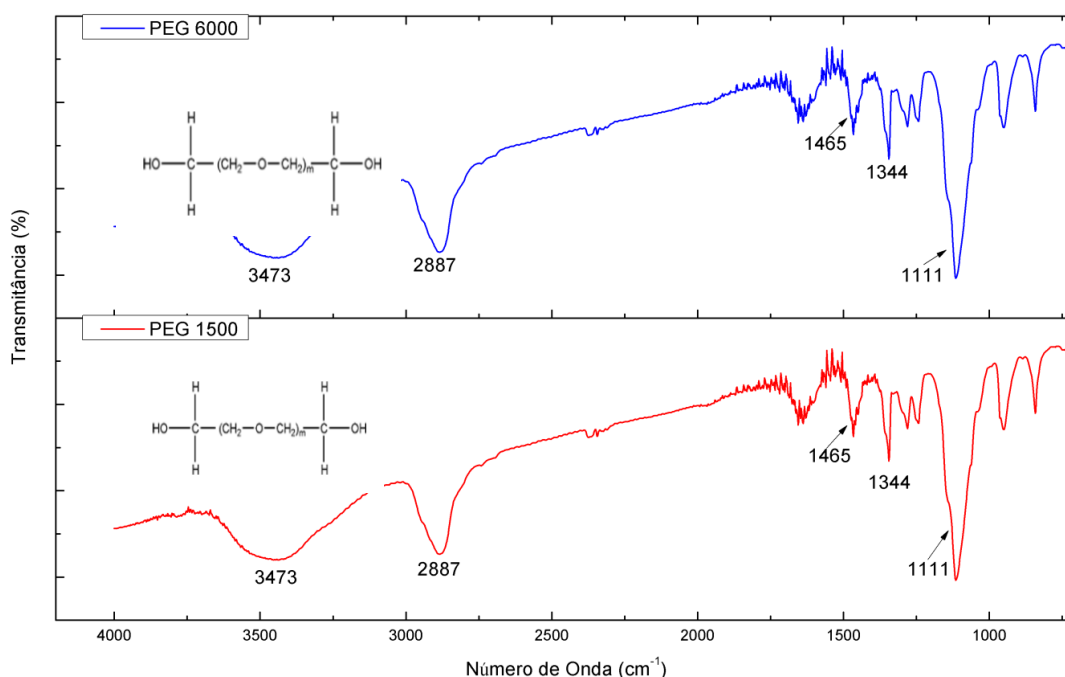
Figura 35 - Espectro de Infravermelho do PVP K30.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Os espectros de IV dos PEGs 1500 e 6000 (Figura 36) foram idênticos, visto que se tratam da mesma estrutura química: $\text{HO} \cdot \text{CH}_2 \cdot (\text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2)_n \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH}$, diferenciam-se apenas pela viscosidade. Os mesmos apresentam bandas características em 2887 cm^{-1} e 1465 cm^{-1} referentes às deformações axial e angular, respectivamente, da ligação C-H. A banda na frequência de 1111 cm^{-1} pode estar relacionada à deformação axial de C-O-C e a banda em 1344 cm^{-1} à deformação axial de C-C. Este perfil é semelhante ao determinado por Andrade (2009). A banda alargada em torno de 3473 cm^{-1} na região de OH reflete a natureza hidrofílica dos PEGs.

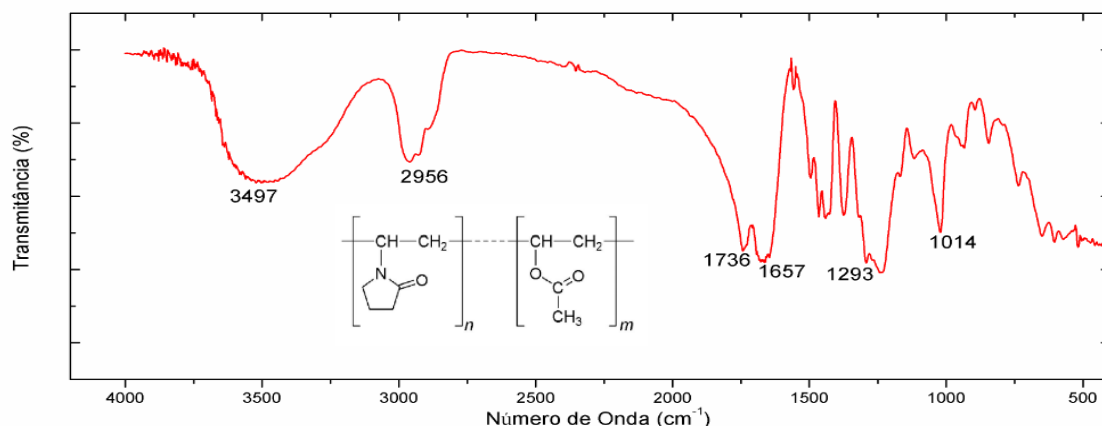
Figura 36 - Espectros de Infravermelho do PEG 1500 e PEG 6000.



Fonte: Autoria própria, 2017.

O Kollidon[®] VA64, representado pelo espectro de IV da Figura 37, apresenta banda na região de 3500 cm⁻¹, indicativa da presença de ligações O-H, provavelmente indicando umidade na amostra. Na região de 2780 cm⁻¹ é observada uma banda relativa ao estiramento de ligações C-H. A região de 1750 cm⁻¹ apresenta uma banda característica do estiramento de ligações C=O de cadeia alifáticas. Já a banda evidenciada na região de 1705 cm⁻¹, caracteriza a presença do estiramento de ligações C=O, porém de cadeias cíclicas, neste caso, relacionadas à presença de amidas. A região de 1360 cm⁻¹ apresenta banda característica da presença de estiramentos de ligações C-N, enquanto a banda presente na região de 1100 cm⁻¹ é comum de ligações C-O-C. Estas características são coerentes com a literatura (AL-SHADEEDI et al., 2013)

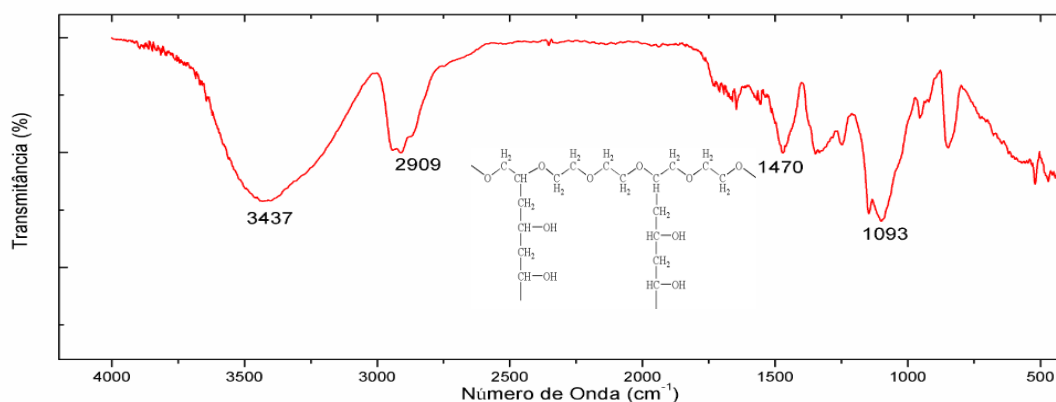
Figura 37 - Espectro de Infravermelho do Kollidon® VA64.



Fonte: Autoria própria, 2017.

O Kollicoat® IR, representado pelo espectrograma da Figura 38, apresenta banda na região de 3437 cm^{-1} , atribuída ao estiramento O-H. Na região de 2909 cm^{-1} é observada uma banda relativa ao estiramento de ligações C-H e a banda presente na região de 1093 cm^{-1} é comum de ligações C-O-C. Estas características são coerentes com a literatura Fouand et al (2011), Ibrahim (2014).

Figura 38 - Espectro de Infravermelho do Kollicoat® IR.

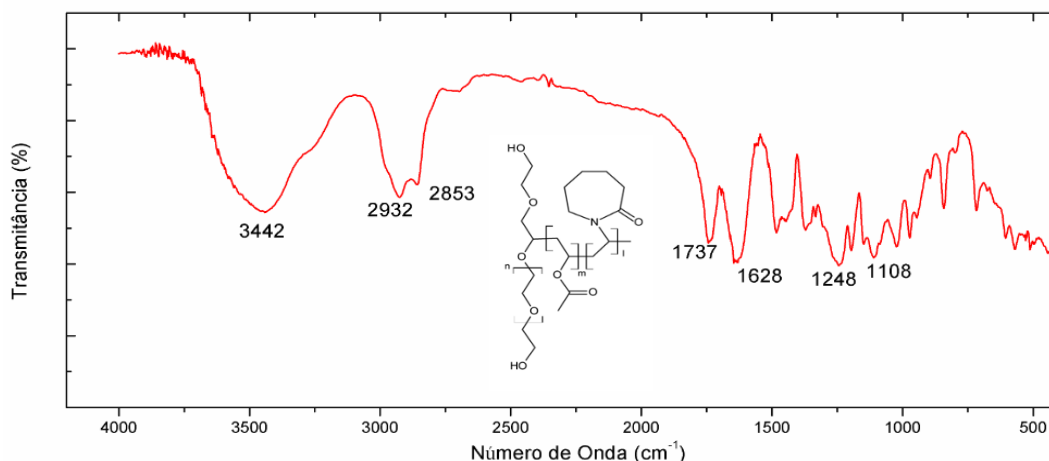


Fonte: Autoria própria, 2017.

O Soluplus®, representado pelo espectrograma da Figura 39, apresenta banda na região de 3442 cm^{-1} , indicativa da presença de ligações O-H, indicando umidade na amostra. Na região de 2800 cm^{-1} são observadas bandas relativas aos estiramentos de ligações C-H. A

região de 1737 cm^{-1} apresenta uma banda característica do estiramento de ligações C=O de cadeia alifáticas.

Figura 39 - Espectro de Infravermelho do Soluplus®.



Fonte: Autoria própria, 2017.

De acordo com a Figura 39, a banda evidenciada na região de 1628 cm^{-1} , caracteriza a presença do estiramento de ligações C=O, porém de cadeias cíclicas, neste caso, relacionadas à presença de amida. A região de 1248 cm^{-1} apresenta banda característica da presença de estiramentos de ligações C-N, enquanto a banda presente na região de 1108 cm^{-1} é comum de ligações C-O-C. Estas características são coerentes com a literatura (VARGAS, 2014).

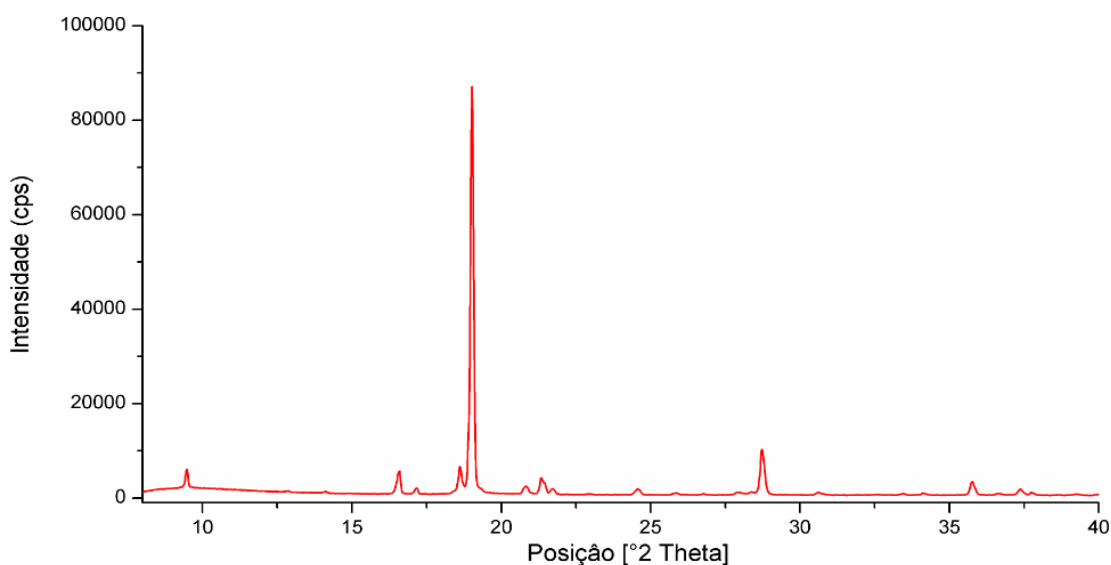
5.1.1.4 Difração de Raio X por policristais

A difratometria de raios x é uma importante técnica utilizada na caracterização da estrutura cristalina de materiais sólidos. A técnica promove a incidência de um feixe raios X sobre a amostra (cristal) de modo que esses raios interagem com os elétrons dos átomos presentes, originando o fenômeno de difração. A descrição do ordenamento de átomos e/ou moléculas no sólido é chamada estrutura cristalina. Por isso, todo sólido cristalino monocomponente ou multicomponente apresenta uma determinada distribuição periódica dos seus átomos ou moléculas que tem associado a ela um padrão de difração característico determinado pela estrutura cristalina do sólido (CUFFINI, PITALUGA JR., TOMBARI, 2009).

Pela técnica de difração de policristais, pode-se determinar univocamente a estrutura cristalina do cristal através de parâmetros da célula unitária (dimensões a , b , c), posições atômicas das moléculas inequivalentes (x,y,z) e grupo espacial (descrição matemática da simetria cristalográfica). Assim, uma vez determinada a estrutura cristalina, é possível analisar as interações intra e intermoleculares, bem como a conformação e o empacotamento das moléculas (CUFFINI, PITALUGA JR., TOMBARI, 2009)

Na Figura 40, observa-se o difratograma de raios-X da hidroclorotiazida, no qual se constata um padrão característico de material cristalino, com picos agudos, sendo as reflexões mais intensas observadas em valores de 2θ iguais a: $9,5^\circ$, $16,6^\circ$, $18,6^\circ$, $19,0^\circ$ (100%) e $28,7^\circ$. Resultados semelhantes foram descritos por El- Gizawy et al. (2015) os quais observaram picos definidos no espectro de raio X da HCTZ nas posições angulares 9.6 , 16.65 , 19.08 (100%), 21 , 21.57 , 28.85 , 35.9° . Padrão de difração semelhante para este mesmo fármaco também foi anteriormente determinado por Padma et al. (2010) e Trivedi et al. (2011).

Figura 40 - Difratograma de raios-X do fármaco hidroclorotiazida.



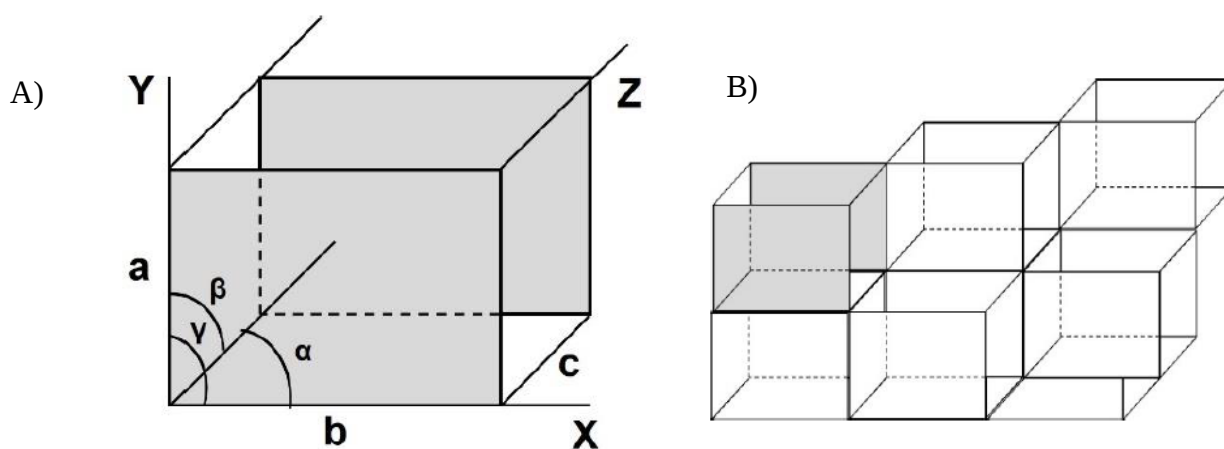
Fonte: Autoria própria, 2017.

Através do programa Diffract TOPAS, verificou-se que esta estrutura se cristaliza num sistema monoclinico P2 com parâmetros de cela unitária $a = 8.6410138 \text{ \AA}$, $b = 27.5158463 \text{ \AA}$, $c = 6.3671897 \text{ \AA}$, $\beta = 96.83751^\circ$ e $V = 1503.12649 \text{ \AA}^3$.

Num cristal, a sua estrutura unitária, denominada célula unitária, se repete regularmente nas três dimensões espaciais (Figura 41). A célula unitária possui orientação e

forma definidas pelos vetores translacionais a , b e c e possui volume definido, V , que contém os átomos e moléculas necessárias para a geração do cristal (PEREIRA, 2014). Assim, os parâmetros de cela unitária determinados para a HCTZ serão úteis para compará-la com outros arranjos cristalinos e determinar se os mesmos são isoestruturais.

Figura 41 - Célula unitária com suas dimensões (A) e organização da estrutura tridimensional da rede cristalina (B).



Os parâmetros de qualidade do ajuste para HCTZ foram: $R_{wp} = 33.45\%$ e $GOF = 14.65\%$. Esses parâmetros são determinados empregando-se o método de Rietveld de refinamento de estruturas cristalinas, o qual tem mostrado um grande potencial para a identificação e quantificação de compostos orgânicos. Este método de refinamento consiste na construção matemática de um padrão de difração de raios X (simulação), baseando-se em um modelo estrutural adotado (estrutura que se espera para o material estudado) (FIGUEIREDO, 2012).

O processo de refinamento do método de Rietveld ajusta os parâmetros até que o resíduo seja minimizado. Para tal, torna-se necessária a utilização de alguns critérios estatísticos que auxiliem no julgamento da qualidade dos refinamentos. Seus valores numéricos podem indicar a presença de um mínimo local, a existência de problemas com os dados originais de partida, a qualidade dos dados refinados e, ainda, o momento em que se deve parar o refinamento (FIGUEIREDO, 2012).

O índice de qualidade do refinamento denominado de R_{wp} é o índice que deve ser analisado para verificar se o refinamento está convergindo. Se, durante o refinamento, R_{wp}

convergir para valores pequenos, isto sugere um bom procedimento no refinamento. Valores de R_{wp} abaixo de 10% são considerados satisfatórios, pois a presença de ruído impede um ajuste perfeito entre o padrão observado e o calculado (SANTOS et al., 2014). Na análise da HCTZ o valor obtido de R_{wp} está acima de 10%, sugerindo que o refinamento pode ser melhorado. Mas, no caso de moléculas de alta complexidade com heteroátomos como enxofre e cloro de massa quase que o triplo do carbono, se pode admitir índices acima dos 10%, como por exemplo Barsky e col. (2008) trabalhando com *p*-metilchalcona, obteve refinamentos de R_{wp} entre 14,0 e 24,0%.

Outro indicador é o *Goodness-of-fit* ou qualidade do ajuste (GOF) ou χ^2 , que num refinamento perfeito tem valor igual a 1. Valores de GOF abaixo de 4 são considerados satisfatórios, contudo este não deve ser inferior a 1, pois valores de GOF menores que 1 podem indicar que o refinamento está ajustando o ruído, o que não é desejável. O GOF do difratograma da HCTZ foi de 14.65%, pelos mesmos motivos expostos para o refinamento de R_{wp} .

Normalmente, o tamanho do cristalito (TC) é calculado pela fórmula de Scherrer (D) que é dada por:

$$D = \frac{0,9\lambda}{\beta \cos \theta}$$

sendo λ o comprimento de onda (Å), β a largura integral em radianos (área/intensidade), θ o ângulo de difração de Bragg em radianos e o termo 0,9 está relacionado com cristalitos esféricos. Vale ressaltar que o alargamento instrumental, nestas condições, é praticamente desprezível, tendo em vista que a largura de um pico de uma amostra padrão seria da ordem de $0,04^\circ$ (2θ).

Contudo, neste trabalho o tamanho do cristalito foi calculado através do programa Diffract TOPAS, utilizando-se equações matemáticas do tipo parâmetros fundamentais (FP). Assim, demais dados cristalográficos do HCTZ obtidos pelo TOPAS podem ser visualizados na tabela 10, abaixo.

Tabela 10 - Valores de tamanho do cristalito, planos de difração e distâncias interplanares para hidroclorotiazida.

Posição Angular $2\theta/^\circ$	Tamanho do Cristalito (nm)	Plano de Difração (hkl)	$d/\text{\AA}$
9,5	117	[030]	9,1
16,6	205	[140]	5,3
18,6	nc*	[111]	4,7
19,0	276	[1-3-1]	4,6
28,7	115	[2-5-1]	3,1

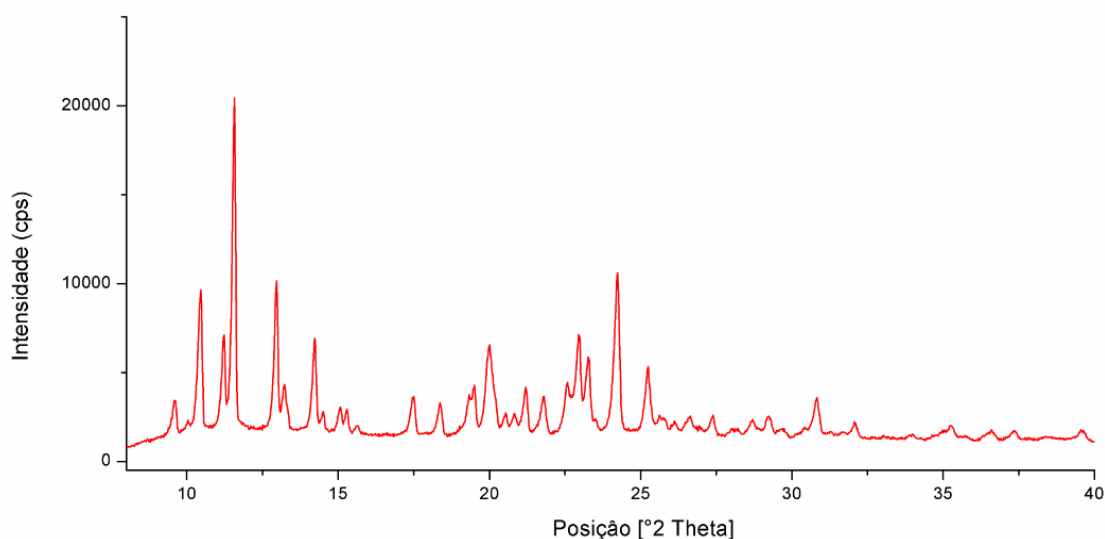
*nc= não calculado, $d/\text{\AA}$ = distância interplanar entre os planos.

Fonte: Autoria própria, 2017.

O tamanho do cristalito é mais um parâmetro utilizado para a análise comparativa da forma cristalina de uma determinada amostra quando esta é submetida a um procedimento diverso, tendo em vista que alguns tratamentos como a moagem, podem provocar diminuição do tamanho do cristalito da rede cristalina (PINTO, 2008).

Na Figura 42, observa-se o difratograma de raios X do bensilato de anlodipino, o qual apresenta um padrão característico de material cristalino, com picos agudos, sendo as reflexões mais intensas observadas em valores de 2θ iguais a: $10,4^\circ$, $11,6^\circ$ (100%), $13,0^\circ$, $14,0^\circ$ e $24,1^\circ$. Através do programa Diffract TOPAS, verificou-se que esta estrutura se cristaliza num sistema monoclinico C2 com parâmetros de cela unitária $a = 30.48865 \text{ \AA}$, $b = 22.54153 \text{ \AA}$, $c = 9.42608 \text{ \AA}$, $\beta = 93.129^\circ$ e $V = 6468.52317 \text{ \AA}^3$. Os parâmetros de qualidade do ajuste foram: $R_{wp} = 16,45 \%$ e $GOF = 8,88 \%$.

Figura 42 - Difratoograma de raios-X do fármaco bensilato de anlodipino.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Ao comparar estes resultados com os estudos de Giorgetti (2012), Korodia et al. (2010) e Rollinger & Burger (2002) - que avaliaram diferentes formas sólidas de bensilato de anlodipino- observa-se que o AND possui padrão cristalino característico da forma anidra, a qual é mais solúvel em comparação com as demais (monohidratada, dihidratada, amorfa). Os difratogramas apresentados pelos autores citados acima, consideram as reflexões mais intensas em valores de 2θ iguais a: $5,8^\circ$ (100%), $11,6^\circ$, $13,0^\circ$, correspondentes aos planos (002), (004) e (023), respectivamente. O que é corroborado pelas reflexões nas posições angulares $11,6^\circ$ e $13,0^\circ$ em 2θ . Dos valores de reflexões citadas pelos autores, dois são idênticos ao avaliado neste trabalho. Planos de difração e intensidades de picos podem diferir devido ao controle no processo de cristalização.

Demais dados cristalográficos do AND podem ser visualizados na Tabela 11 e servirão de base para estudo comparativo do fármaco isolado com suas respectivas misturas físicas e dispersões sólidas.

Tabela 11 - Valores de tamanho do cristalito, planos de difração e distâncias interplanares para bensilato de anlodipino.

Posição Angular 2θ/°	Tamanho do Cristalito (nm)	Plano de Difração (hkl)	d/Å
10,4	216,8	[1-1-1]	8,4
11,6	198,4	[400]	7,6
13,0	140,3	[3-1-1]	6,7
14,0	168,1	[420]	6,3
24,1	70,1	[422]	3,6

$d/\text{Å}$ = distância interplanar entre os planos.

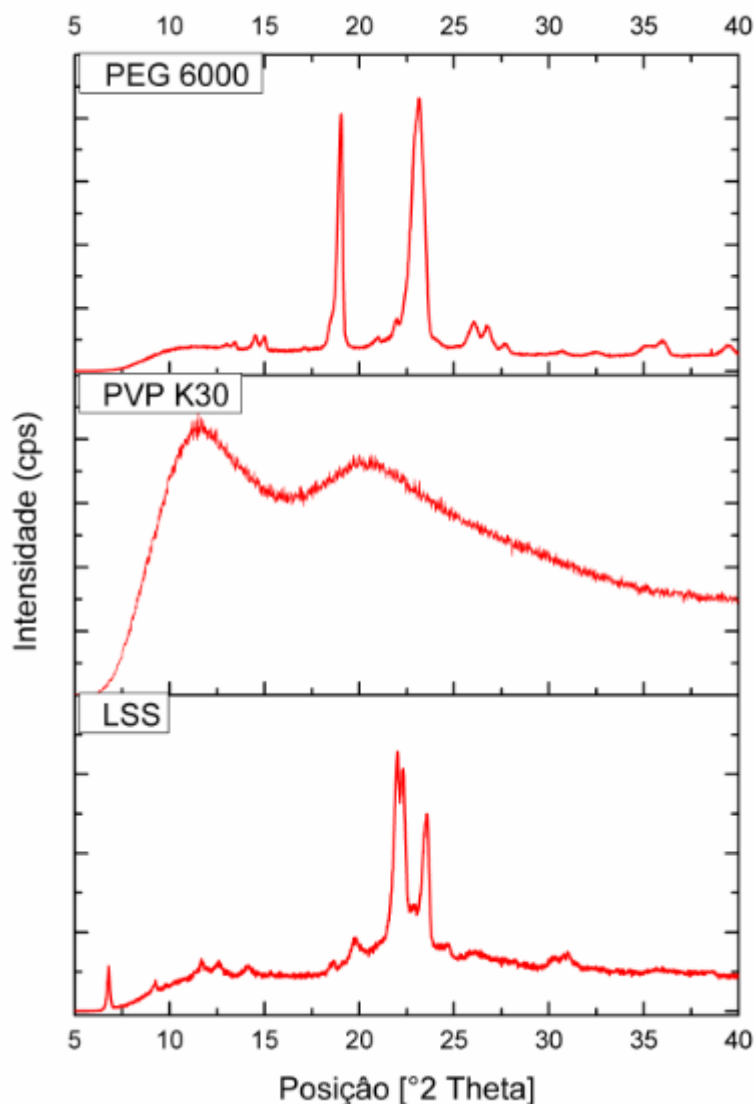
Fonte: Autoria própria, 2017.

❖ *Adjuvantes Farmacotécnicos*

Na Figura 43, notam-se os difratogramas de raios X dos adjuvantes PEG 6000, PVP K30 e LSS. O PEG 1500, o Brij[®] 52 e o Tween[®] 80 são materiais inadequados para aplicação desta técnica.

Observa-se que o PVP K30 (Figura 43) tem perfil característico de material amorfo devido à ausência de um ordenamento de longo alcance definido, conforme pode ser ratificado na literatura pelos estudos de Yadav (2013) e Figueiredo (2012).

Figura 43 - Difratoograma de raios X do PVP K30, PEG 600 e LSS.



Fonte: Autoria própria, 2017.

O difratograma do PEG 6000 (Figura 43) mostrou perfil de material semi-cristalino, com alguns picos distintos, sendo os mais proeminentes em valores de 2θ iguais a: $14,5^\circ$, $19,5^\circ$, $23,1^\circ$ (100%), $26,0^\circ$, $26,7^\circ$. Nota-se padrão de similaridade com os resultados obtidos por Eloy & Marchetti (2012) e Andrade (2009) que determinaram domínios cristalinos dentro do material polimérico amorfo.

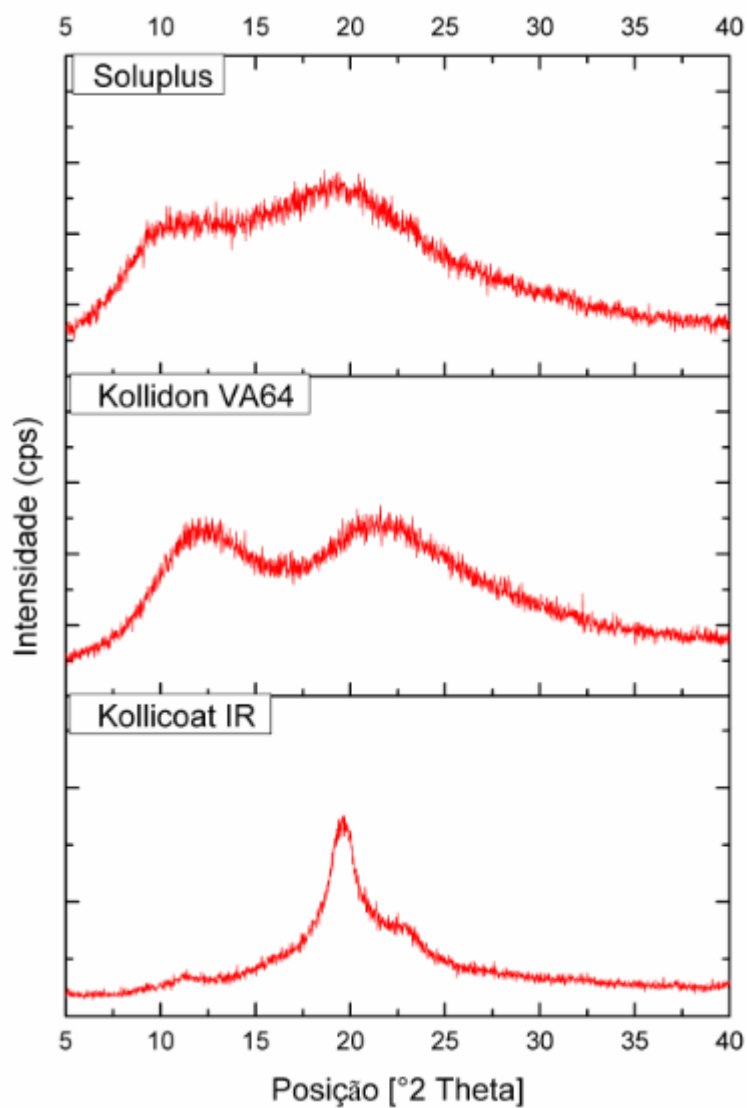
O DRX do LSS (Figura 43) apresenta picos mais alargados e pouco agudos, sendo as reflexões mais significativas observadas em valores de 2θ iguais a: $6,6^\circ$, $18,3^\circ$, $20,3^\circ$ (100%)

20,6° e 21,7°. Ao determinar o difratograma de raio x do LSS, Figueiredo (2012) considerou o mesmo como característico de uma amostra cristalina, com uma intensa reflexão na posição 2,2° em 2θ , além de reflexões menos intensas nos seguintes valores em (2θ): 4,4°; 6,6°; 20,4°; 20,7° e 21,8°.

Na Figura 44, observam-se os difratogramas de raios X dos copolímeros em estudo. Pode-se notar que Kollicoat[®] IR tem comportamento predominante de material sem forma definida, contudo, apresenta alguns picos distintos em valores de 2θ iguais a: 11,1°, 19,5° (100%), 23,0°, semelhante ao PEG 6000, o qual faz parte da composição deste copolímero. Regiões cristalinas em meio a material amorfo é uma característica de polímeros semicristalinos, os quais possuem rigidez e plasticidade devido à contribuição de cada uma das suas microestruturas (VILANOVA et al., 2009).

Os difratogramas de Soluplus[®] e Kolidon[®] VA64 revelam perfil característico de material totalmente amorfo, tendo em vista que esses copolímeros são empregados no desenvolvimento de dispersões sólidas para o aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis (ZHANG et al., 2013; AJAY et al., 2012).

Figura 44 - Difratoograma de raios X dos copolímeros.



Fonte: Autoria própria, 2017.

5.2 Misturas Físicas (MF)

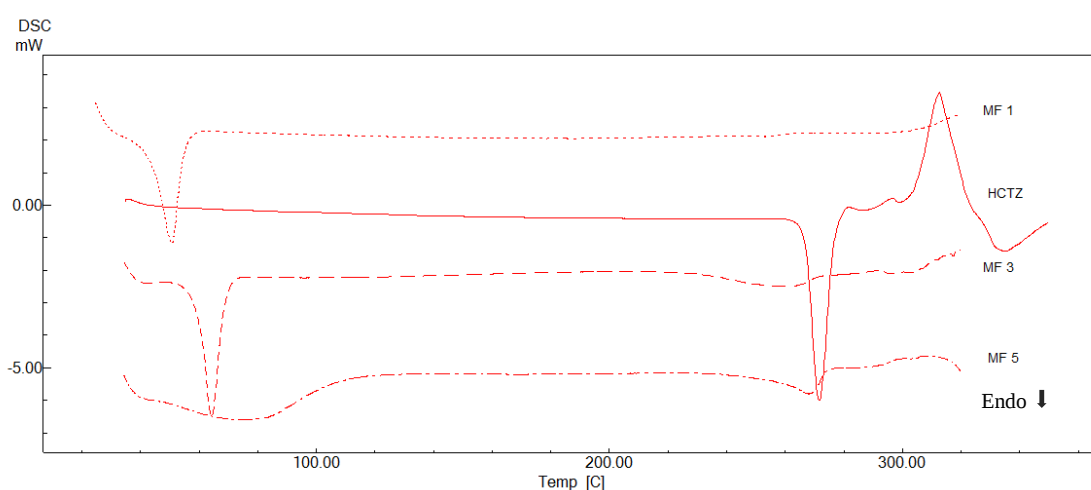
5.2.1 Estudo de Compatibilidade das Misturas Físicas

5.2.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A pesquisa de interações fármaco-excipiente na pré-formulação requer uma mistura de proporção 1:1 (p:p), para maximizar a probabilidade de observar uma interação. As misturas devem ser analisadas sob nitrogênio, para eliminar os efeitos oxidativos e pirolíticos, em uma velocidade de aquecimento padrão (2, 5 ou 10°C.min⁻¹) num aparelho de DSC, em uma faixa de temperatura que cubra quaisquer mudanças térmicas observadas tanto no fármaco quanto no adjuvante. Esta técnica pode ser complementada com TG para auxiliar na interpretação dos resultados (PERES FILHO, 2010; TITA et al., 2011).

Na Figura 45, podem-se observar as curvas DSC das misturas físicas de HCTZ com os polímeros. As misturas com PEG 1500 e PEG 6000 (MF 1 e MF 5) apresentam apenas um evento térmico, que corresponde à fusão dos PEGs. A supressão da endotérmica de fusão da HCTZ sugere interação entre os componentes.

Figura 45 - Curvas DSC de misturas físicas de HCTZ com polímeros (1:1) em comparação com a do fármaco isolado, obtidas a 10°C.min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de N₂ (50 mL.min⁻¹).



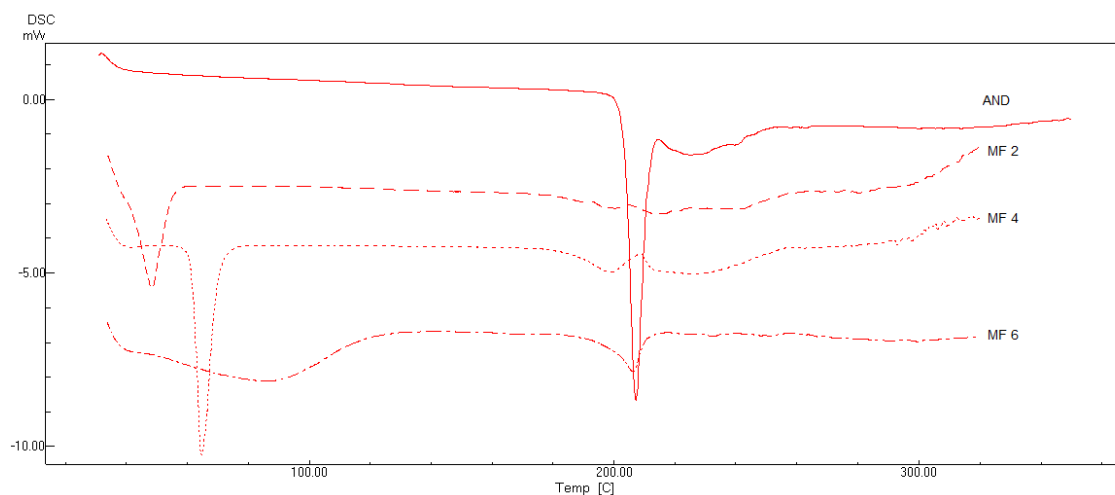
Fonte: Autoria própria, 2017.

De acordo com a curva MF 5 exibida (Figura 45), esta mistura binária apresenta a endotérmica de fusão da HCTZ e os eventos característicos dos excipientes, podendo ser considerada como uma sobreposição das curvas da HCTZ e do adjuvante PVP K30 isolados, evidenciando a ausência de interações entre estes componentes. A diminuição da intensidade do pico do IFA nestas misturas pode ser justificada devido à possibilidade de solubilização da HCTZ nos respectivos excipientes, quando estes atingiram sua temperatura de fusão (PEG 6000) ou sua temperatura de transição vítrea (PVP K30), semelhante ao ocorrido com a Finasterida, no estudo de Almeida (2009).

A miscibilidade de fármacos em polímeros resulta em diminuição do pico de fusão do IFA embebido na matriz polimérica, tornando-o parcial ou completamente amorfo (MILNE; LIEBENBERG; AUCAMP, 2015). E sólidos amorfos têm propriedades muito diferentes das observadas nas respectivas formas cristalinas de uma determinada substância. Os cristais, por exemplo, apresentam ponto de fusão, ao passo que a estrutura amorfa não apresenta, uma vez que não existe retículo cristalino. As substâncias de elevada massa molecular são constituídas de moléculas de tal tamanho e flexibilidade que o alinhamento perfeito, de modo a formar cristais, é impossível. O aumento da solubilidade, atividade biológica e mudanças na estabilidade de um fármaco são fatores importantes que estão relacionados com o seu estado amorfo (SOUZA, 2005).

Na Figura 46 pode-se depreender que o AND apresenta compatibilidade com PEG 6000 (MF 4) e com PVP K30 (MF 6), pois a curva das misturas binárias corresponde ao somatório das curvas dos insumos isoladamente. A baixa requisição de energia ($\Delta H_{MF4} = -20,84$ J/g; $\Delta H_{MF6} = -33,58$) para a fusão do bensilato de anlodipino corresponde à liquefação de alguma quantidade de AND que não se solubilizou no polímero fundido (PEG 6000) ou no estado borrachoso (PVP K30) e que ainda permanece no estado cristalino. Esta observação tem sido constatada para muitos outros fármacos (ELOY; MARCHETTI, 2014, ALVES, 2010). Por outro lado, na curva MF 2 constata-se o desaparecimento da fusão do IFA, sugerindo interação do AND com o PEG 1500.

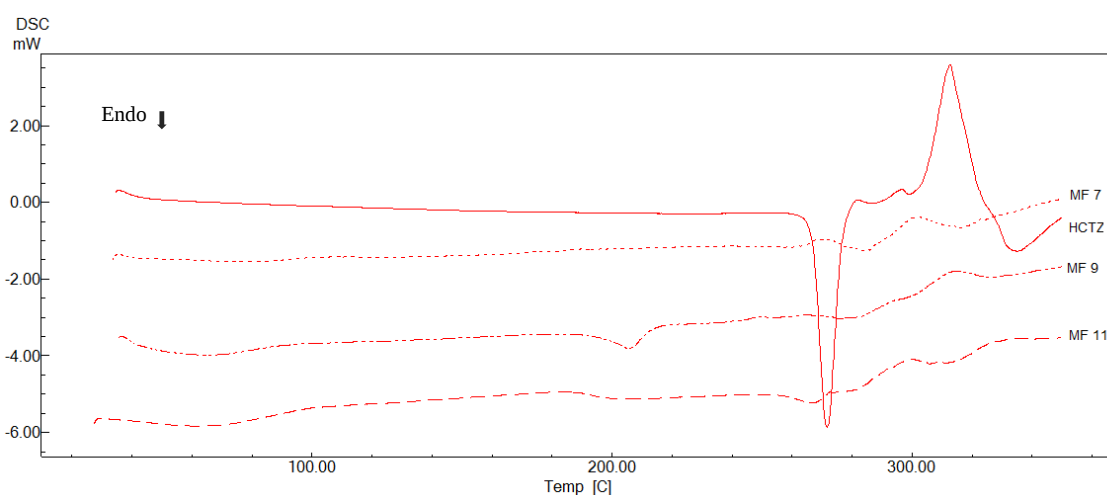
Figura 46 - Curvas DSC de misturas físicas de AND com polímeros (1:1) em comparação com a do fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).



Fonte: Autoria própria, 2017.

Conforme visualizado nas curvas MF 7 e MF 9 exibidas (Figura 47), os excipientes utilizados nestas misturas binárias (Kolidon® VA 64 e Kollicoat® IR) promoveram o desaparecimento da endotérmica de fusão do fármaco, sugerindo interação entre adjuvantes e o IFA. Já na mistura MF 11 pode-se detectar o evento de fusão da HCTZ, em menor proporção, evidenciando a ausência de interações entre estes componentes. Resultados semelhantes foram obtidos por Vargas (2014) ao avaliar, por DSC a compatibilidade da MF entre sinvastatina e Soluplus®.

Figura 47 - Curvas DSC de misturas físicas de HCTZ com copolímeros (1:1) em comparação com a do fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).

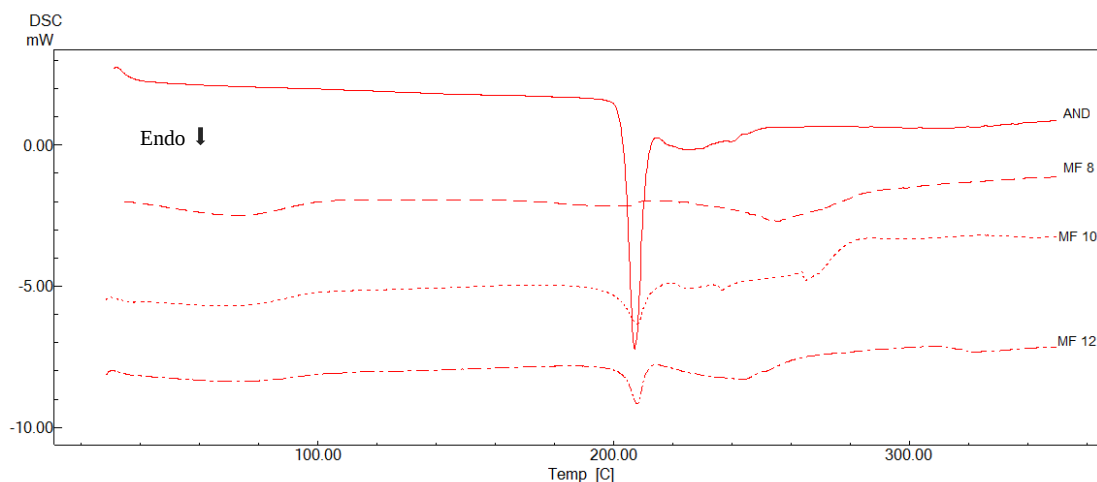


Fonte: Autoria própria, 2017.

Na Figura 48 pode-se depreender que o AND apresenta compatibilidade com Kollicoat® IR (MF 10) e com Soluplus® (MF 12), pois a curva das misturas binárias corresponde ao somatório das curvas dos insumos isoladamente. Por outro lado, na curva MF 8 constata-se o desaparecimento da endotérmica de fusão do IFA, sugerindo interação do AND com o Kollidon® VA64. Esses resultados divergem dos achados de FANTON (2015) que ao avaliar a interação entre genfibrozila (antilipêmico) e Kollidon® VA64 (1:1) detectou que a MF era compatível. Para justificar essa divergência entre os diferentes fármacos, deve-se perceber que a fusão de genfibrozila ocorre em $61,8^{\circ}\text{C}$, ou seja, numa temperatura inferior a T_g do Kollidon® VA64 (101°C). Já o AND se funde a $206,2^{\circ}\text{C}$ e, portanto, neste caso o desaparecimento da endotérmica de fusão do IFA pode ser explicado pela solubilização do

AND no excipiente, quando este atingiu sua temperatura de transição vítrea e passou ao estado elástico.

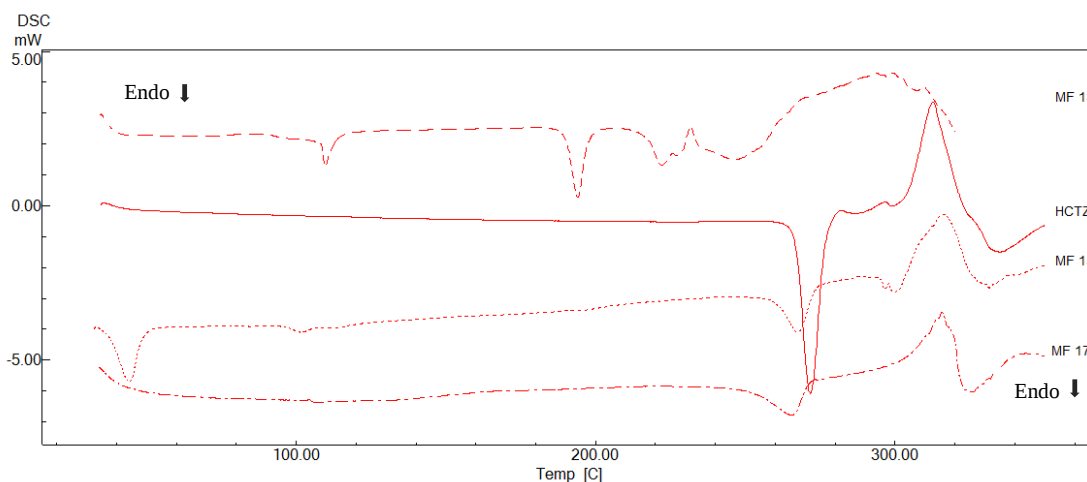
Figura 48 - Curvas DSC de misturas físicas de AND com copolímeros (1:1) em comparação com a do fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).



Fonte: Autoria própria, 2017.

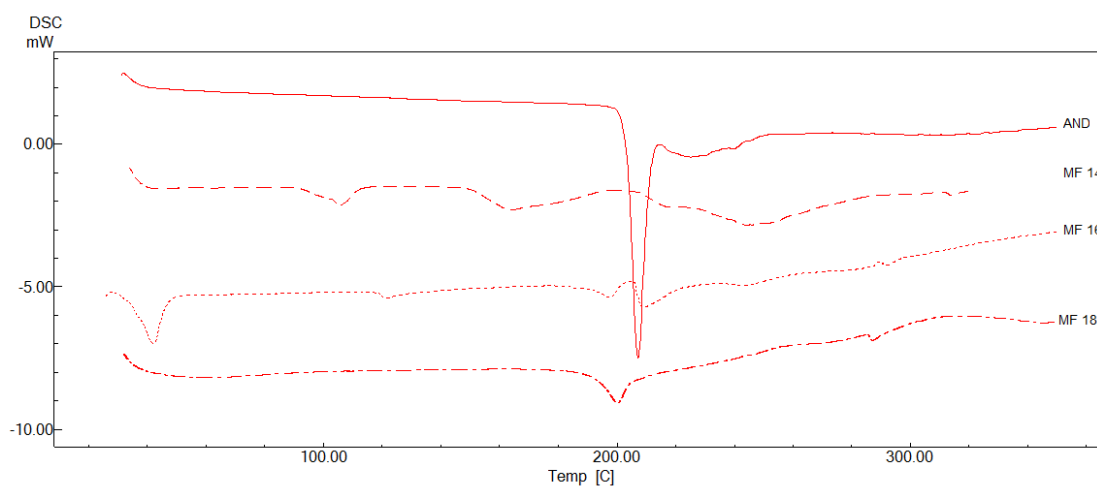
De acordo com as curvas das MFs 15, 16, 17 e 18 exibidas nas Figuras 49 e 50 estas misturas binárias apresentam a endotérmica de fusão do seu respectivo IFA e os eventos característicos dos excipientes, podendo ser consideradas como uma sobreposição das curvas dos IFAS e dos adjuvantes Brij[®] 52 e Tween[®] 80 isolados, evidenciando a ausência de interações entre estes componentes. Contudo, nas curvas MF 13 e MF 14 constata-se o desaparecimento do pico de fusão do IFA, fato que pode estar associado à interação física entre os componentes ou à solubilização do IFA na massa fundida do LSS ($T_{\text{fusão}} = 193,96^{\circ}\text{C}$), conforme reportado anteriormente por Oliveira, Yoshida e Silva (2014) ao avaliarem a mistura HCT e LSS.

Figura 49 - Curvas DSC de misturas físicas de HCTZ com surfactantes (1:1) em comparação com a do fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}.\text{min}^{-1}$).



Fonte: Autoria própria, 2017.

Figura 50 - Curvas DSC de misturas físicas de AND com surfactantes (1:1) em comparação com as do fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50\text{ mL}.\text{min}^{-1}$).

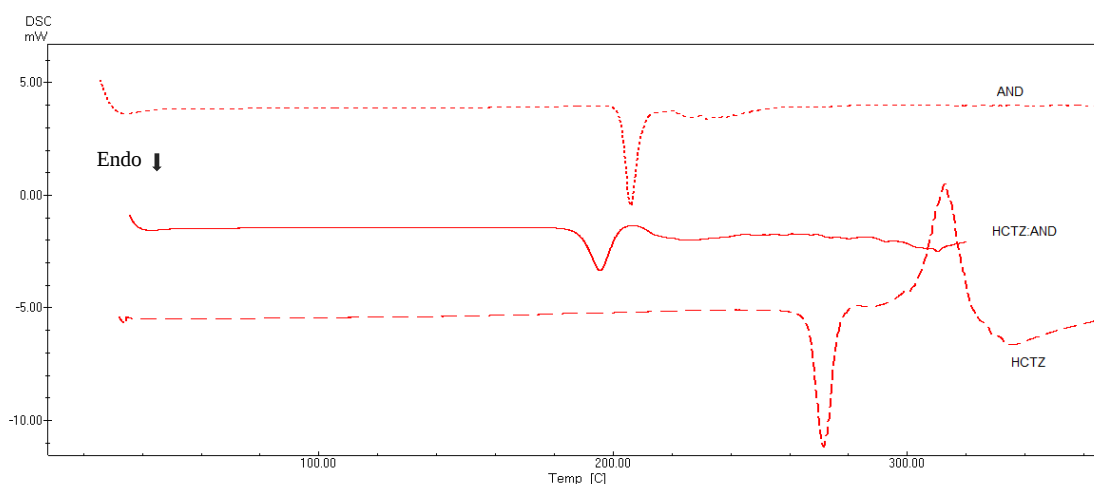


Fonte: Autoria própria, 2017.

O perfil de DSC da mistura física, contendo os fármacos HCTZ e AND, é representado por apenas um pico endotérmico (Figura 51). Este evento é referente ao processo de fusão da mistura na faixa de $T_{\text{inicial}} = 189,20^{\circ}\text{C}$ a $T_{\text{final}} = 201,46^{\circ}\text{C}$ ($T_{\text{pico}} = 195,81^{\circ}\text{C}$) com variação de entalpia de $46,18\text{ J}.\text{g}^{-1}$. Este referido pico aparece em uma faixa de temperatura próxima ao ponto de fusão do AND, sugerindo uma antecipação da fusão deste IFA e solubilização da HCTZ no AND fundido.

De acordo com Newal et al. (2008), Buddhiranon e Kyu (2012) em um sistema binário sólido, se uma substância é solúvel na temperatura de fusão da outra pode-se sugerir que se trata de um sistema eutético. Assim os gráficos das misturas aparecerão a uma temperatura de fusão abaixo do valor apresentado para as substâncias estudadas de forma isolada. Desta forma, pode-se sugerir que a mistura física HCTZ: AND se apresenta como um sistema eutético. A cristalinidade ou amorfização dos fármacos na mistura física pode ser avaliada no ensaio de DRX.

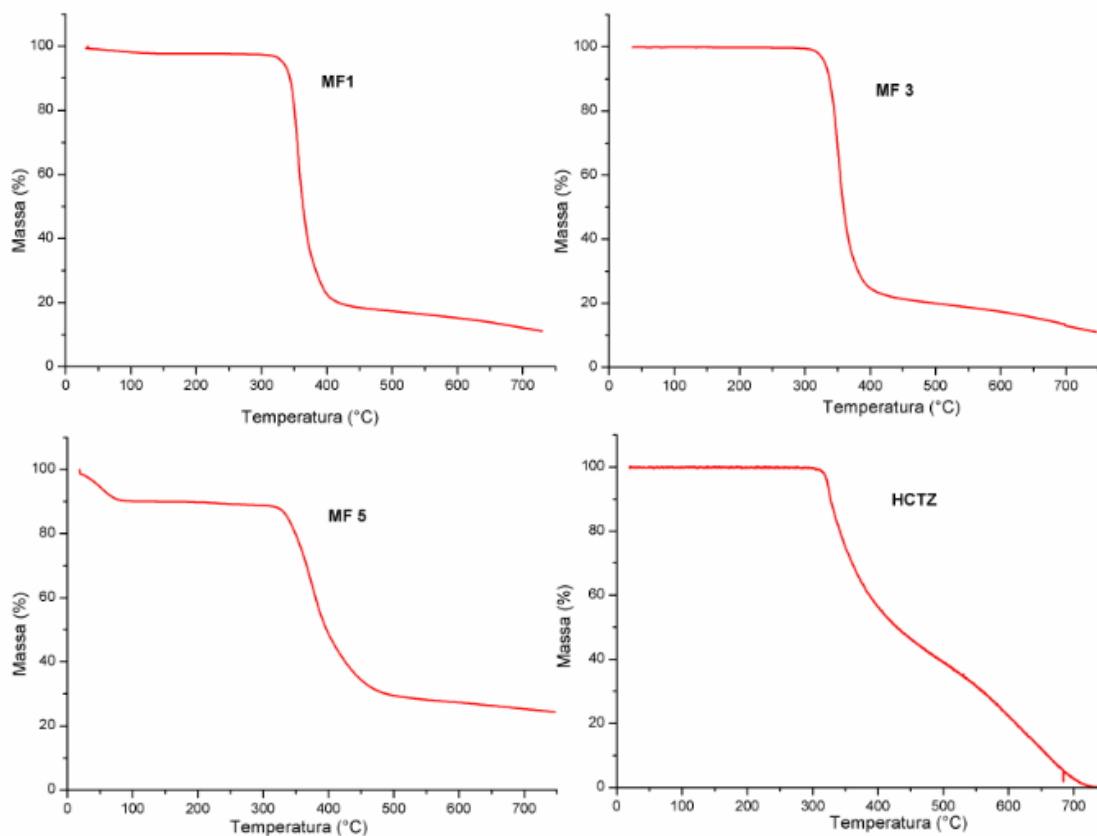
Figura 51 - Curva DSC da mistura física HCTZ:AND em comparação com os fármacos isolados.



5.2.1.2 Termogravimetria

Analisando-se o perfil das curvas termogravimétricas e os dados de perda de massa (Figura 52; Tabela 12) das misturas físicas de HCTZ com PEG 1500 (MF 1), PEG 6000 (MF 3) e PVP K30 (MF 5) depreende-se que a presença do polímero não minimizou a temperatura de degradação da HCTZ isolada ($T_{\text{inicial}} = 309,71^{\circ}\text{C}$) e que, portanto, manteve a boa estabilidade térmica deste IFA. O primeiro evento de perda de massa registrado para as mistura MF 5 ($T_{\text{inicial}} = 20,00^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{final}} = 93,27^{\circ}\text{C}$, $\Delta m = 9,84\%$) foi relacionado à perda de água superficial, conforme dados verificados na curva de DSC e semelhante aos estudos de Tita (2011) com este mesmo excipiente.

Figura 52 - TG dinâmico das misturas físicas de HCTZ e polímeros, na razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.



Fonte: Autoria própria, 2017.

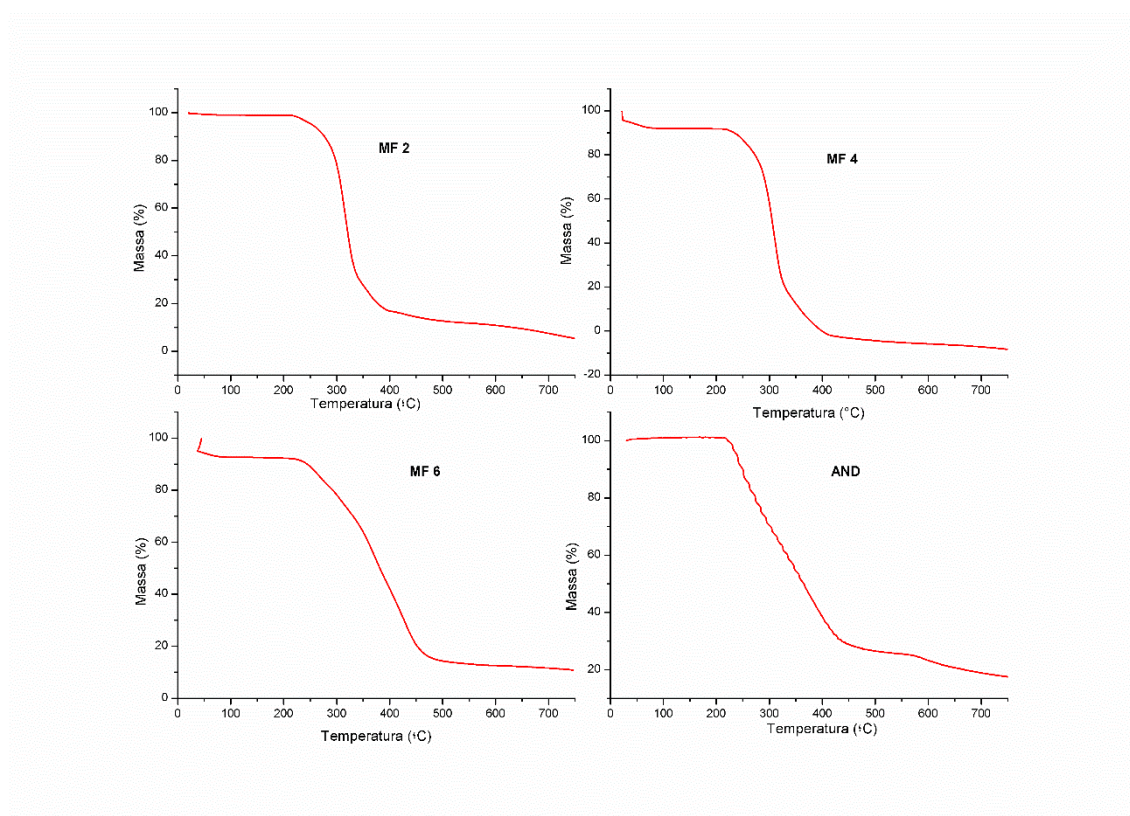
Tabela 12 - TG dinâmico das misturas físicas de HCTZ e polímeros.

Mistura Física	Etapas de Decomposição	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	Δm (%)
MF 1	I	315,32	419,73	81,20
	II	423,15	727,71	7,70
MF 3	I	312,29	413,34	77,30
	II	419,67	736,28	11,66
MF 5	I	20,00	93,27	9,84
	II	315,06	482,56	58,08
	III	491,06	745,97	6,30
HCTZ	I	309,71	381,65	38,18
	II	381,65	531,06	26,98
	III	531,06	727,66	34,84

Fonte: Autoria própria, 2017.

Ao confrontar os resultados exibidos na Figura 53 e Tabela 12 é possível inferir que todas as misturas de AND com os polímeros PEG 1500 (MF 2), PEG 6000 (MF 4) e PVP K30 (MF 6) apresentaram o estágio principal de decomposição em temperaturas iguais ou superiores à do fármaco cristalino ($T_{\text{inicial}} = 216,40^{\circ}\text{C}$), indicando que a presença do polímero protegeu o fármaco da degradação térmica e manteve sua estabilidade. Resultados semelhantes foram encontrados por Baltazar (2013) ao estudar a compatibilidade entre Nifedipino, PVP e PEG.

Figura 53 - TG dinâmico das misturas físicas de AND e polímeros, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Tabela 13 - TG dinâmico das misturas físicas de AND e polímeros, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

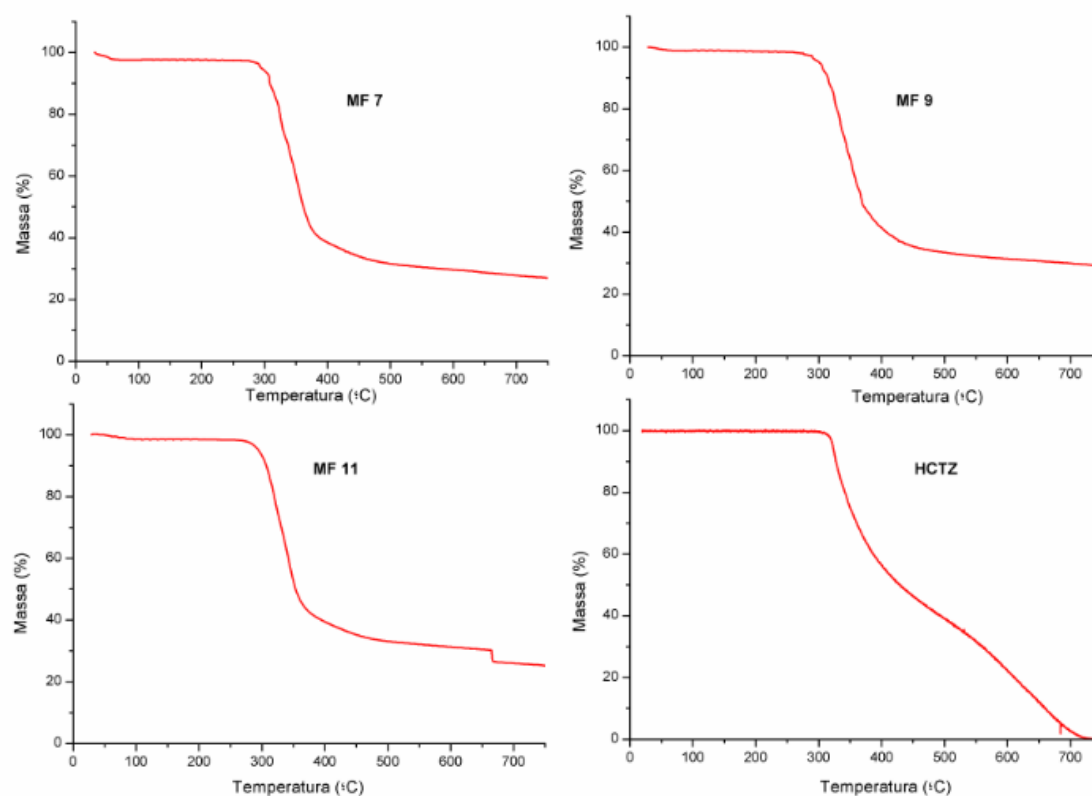
Mistura Física	Etapa de Decomposição	$T_{\text{inicial}} (^{\circ}\text{C})$	$T_{\text{final}} (^{\circ}\text{C})$	$\Delta m (\%)$
MF 2	I	216,83	289,74	10,92
	II	301,02	357,58	62,63
	III	396,14	744,79	20,35

MF 4	I	23,76	85,06	7,71
	II	219,94	342,35	75,76
	III	345,03	744,59	16,04
MF 6	I	37,40	112,55	7,59
	II	224,88	323,76	20,52
	III	326,33	528,04	58,61
AND	I	216,40	409,69	72,43
	II	422,63	745,84	11,80

Fonte: Autoria própria, 2017.

A Figura 54 apresenta as curvas TG das misturas físicas de HCTZ com os copolímeros Kollidon® VA64 (MF 7), Kollicoat® IR (MF 9) e Soluplus® (MF 11). Pelo perfil das curvas e os dados de perda de massa (Tabela 13), sugere-se que a presença do copolímero manteve os eventos de perda de massa da HCTZ e consequentemente a estabilidade térmica deste IFA. Compatibilidade semelhante foi determinada por Morales (2016) ao avaliar o comportamento térmico da MF de artemeter e Soluplus®.

Figura 54 - TG dinâmico das misturas físicas de HCTZ e copolímeros, na razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.



Fonte: Autoria própria, 2017.

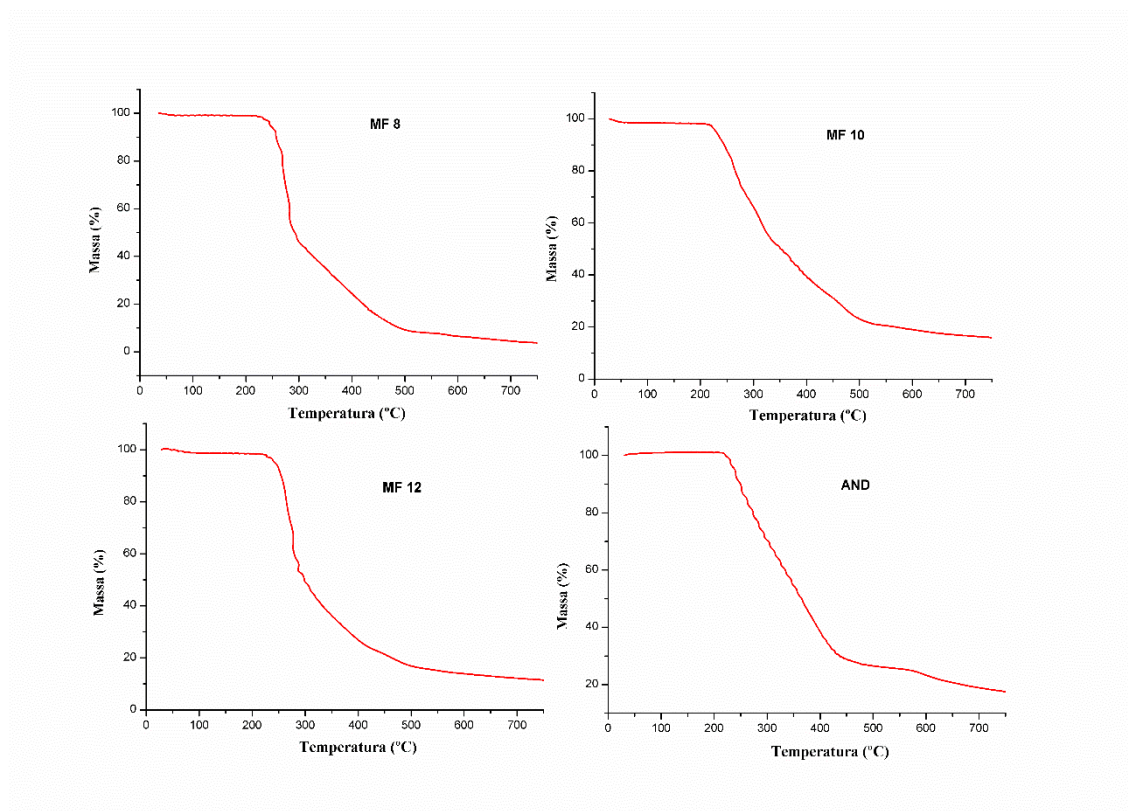
Tabela 14 - TG dinâmico das misturas físicas de HCTZ e copolímeros, na razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.

Mistura Física	Etapas de Decomposição	T_{inicial} (°C)	T_{final} (°C)	Δm (%)
MF 7	I	44,88	56,40	1,86
	II	320,73	368,35	55,88
	III	394,88	451,04	8,35
MF 9	I	310,73	355,76	47,47
	II	374,40	410,89	14,17
MF 11	I	70,68	91,73	1,46
	II	307,38	353,72	53,55
	III	381,29	381,29	11,34
	IV	664,83	666,02	3,83
HCTZ	I	309,71	381,65	38,18
	II	381,65	531,06	26,98
	III	531,06	727,66	34,84

Fonte: Autoria própria, 2017.

Analisando-se o perfil das curvas termogravimétricas das misturas físicas de AND com os copolímeros Kollidon[®] VA64 (MF 8), Kollicoat[®] IR (MF 10) e Soluplus[®] (MF 12) (Figura 55, Tabela 15) nota-se perda de massa em duas etapas e observa-se ainda, que a presença do copolímero na mistura posterga a temperatura inicial de decomposição do AND isolado (T_{inicial}= 216,40°C), indicando possível aumento de estabilidade térmica.

Figura 55 - TG dinâmico das misturas físicas de AND e copolímeros, na razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.



Fonte: Autoria própria, 2017.

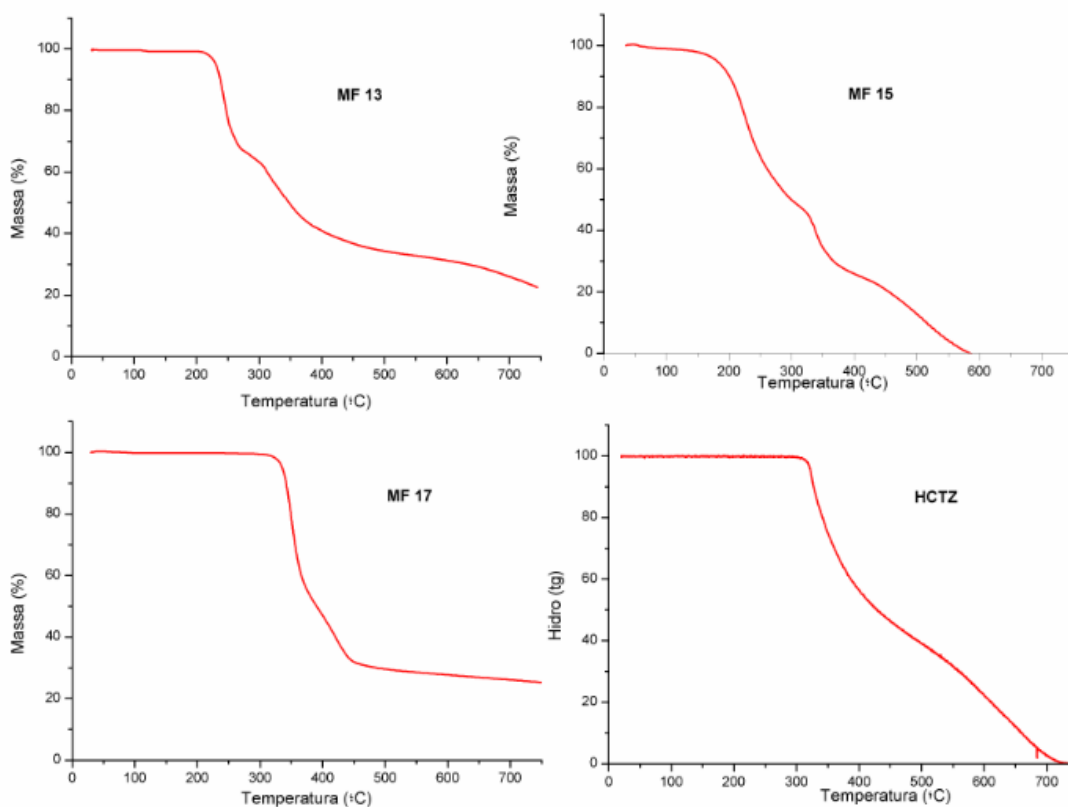
Tabela 15 - TG dinâmico das misturas físicas de AND e copolímeros, na razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

Mistura Física	Etapas de Decomposição	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	Δm (%)
MF 8	I	258,23	286,53	52,49
	II	305,37	432,37	36,15
MF 10	I	241,32	271,82	24,01
	II	303,38	402,16	48,57
MF 12	I	257,50	278,82	45,10
	II	304,01	383,56	33,07
AND	I	216,40	409,69	72,43
	II	422,63	745,84	11,80

Fonte: Autoria própria, 2017.

Nas misturas binárias MF 13 e MF 15 (Figura 56, Tabela 16) o início da decomposição térmica ocorre nas temperaturas de 207,67°C ($\Delta m = 33,99\%$) e 199,56°C ($\Delta m = 47,34$), respectivamente, as quais são inferiores à temperatura inicial de degradação da HCTZ isolada ($T_{\text{inicial}} = 309,71^\circ\text{C}$), sugerindo que presença do LSS ou do Brij[®] 52 antecipa a decomposição por perda de massa e conseqüentemente diminui a estabilidade térmica do IFA.

Figura 56 - TG dinâmico das misturas físicas de HCTZ e surfactantes, na razão de aquecimento de $10^\circ\text{C}.\text{min}^{-1}$.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Tabela 16 - TG dinâmico das misturas físicas de HCTZ e surfactantes, na razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.

Mistura Física	Etapas de Decomposição	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	Δm (%)
MF 13	I	207,67	282,43	33,99
	II	283,61	418,49	26,49
	III	423,63	743,40	16,65
MF 15	I	199,56	254,98	47,34
	II	330,99	356,42	20,94
	III	469,64	554	22,14
MF 17	I	339,76	360,13	40,78
	II	374,24	417,27	23,28
HCTZ	I	309,71	381,65	38,18
	II	381,65	531,06	26,98
	III	531,06	727,66	34,84

Fonte: Autoria própria, 2017.

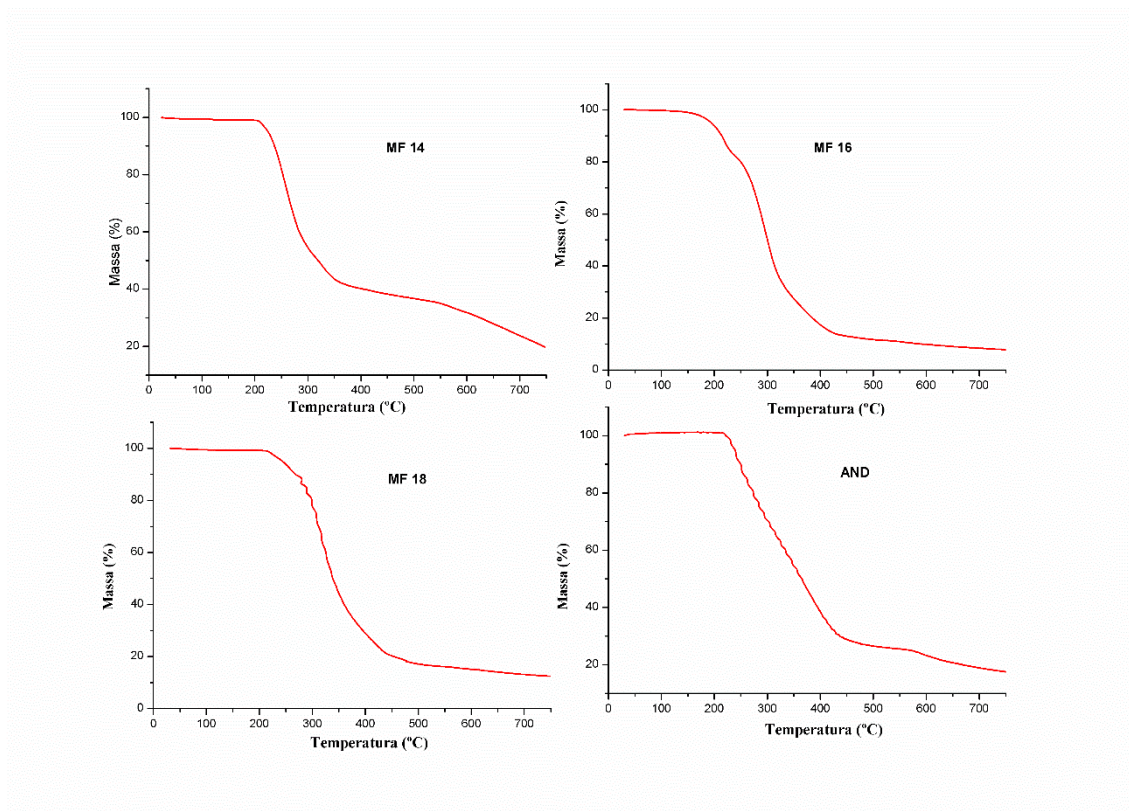
De modo idêntico ao ocorrido nas misturas entre HCTZ e os surfactantes, as misturas entre AND e LSS ou Brij[®] 52 (Tabela 17; Figura 17) apresentam temperaturas de início de perda de massa inferior à temperatura inicial de degradação do IFA isolado (T_{inicial} = 216,40°C), o que consequentemente diminui a estabilidade térmica do IFA.

Tabela 17 - TG dinâmico das misturas físicas de AND e surfactantes, na razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.

Mistura Física	Etapas de Decomposição	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	Δm (%)
MF 14	I	203,72	375,18	56,63
	II	376,17	743,60	23,72
MF 16	I	205,17	218,41	16,86
	II	275,30	315,00	42,84
	III	341,82	402,70	16,07
MF 18	I	290,32	327,10	45,60
	II	341,14	384,30	29,44
AND	I	216,40	409,69	72,43
	II	422,63	745,84	11,80

Fonte: Autoria própria, 2017.

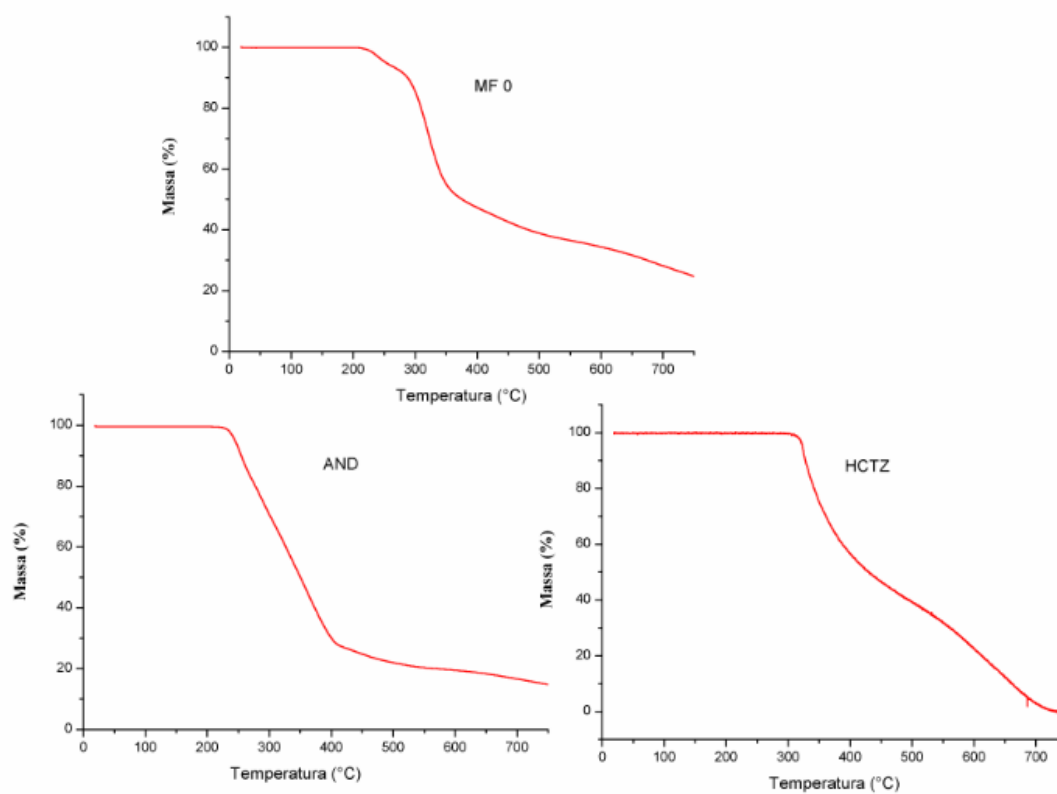
Figura 57 - TG dinâmico das misturas físicas de AND e surfactantes, na razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.



Fonte: Autoria própria, 2017.

A curva TG (Figura 58) e os resultados de perda de massa da mistura física AND: HCTZ (Tabela 18) evidenciaram que esta mistura apresentou estágio principal de decomposição ($T_{\text{inicial}} = 217,17^{\circ}\text{C}$) em temperatura aproximadamente igual à do bensilato de anlodipino cristalino ($T_{\text{inicial}} = 216,40^{\circ}\text{C}$). Observou-se ainda que a curva apresentou quatro estágios de decomposição, sendo a etapa de maior perda de massa na faixa de $T_{\text{inicial}} = 283,64^{\circ}\text{C}$ a $T_{\text{final}} = 365,29^{\circ}\text{C}$ ($\Delta m = 39,41\%$). O teor residual foi de aproximadamente 25%.

Figura 58 - Curvas TG da mistura física de HCTZ:AND em comparação com os fármacos isolados.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Tabela 18 - TG dinâmico na razão de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$ da mistura física HCTZ:AND.

Mistura	Etapas de Decomposição	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	Δm (%)
AND: HCTZ	I	217,17	282,43	8,65
	II	283,64	365,29	39,41
	III	365,29	512,22	13,87
	IV	514,79	747,59	12,96

Fonte: Autoria própria, 2017.

5.2.1.3 Espectroscopia de Infravermelho

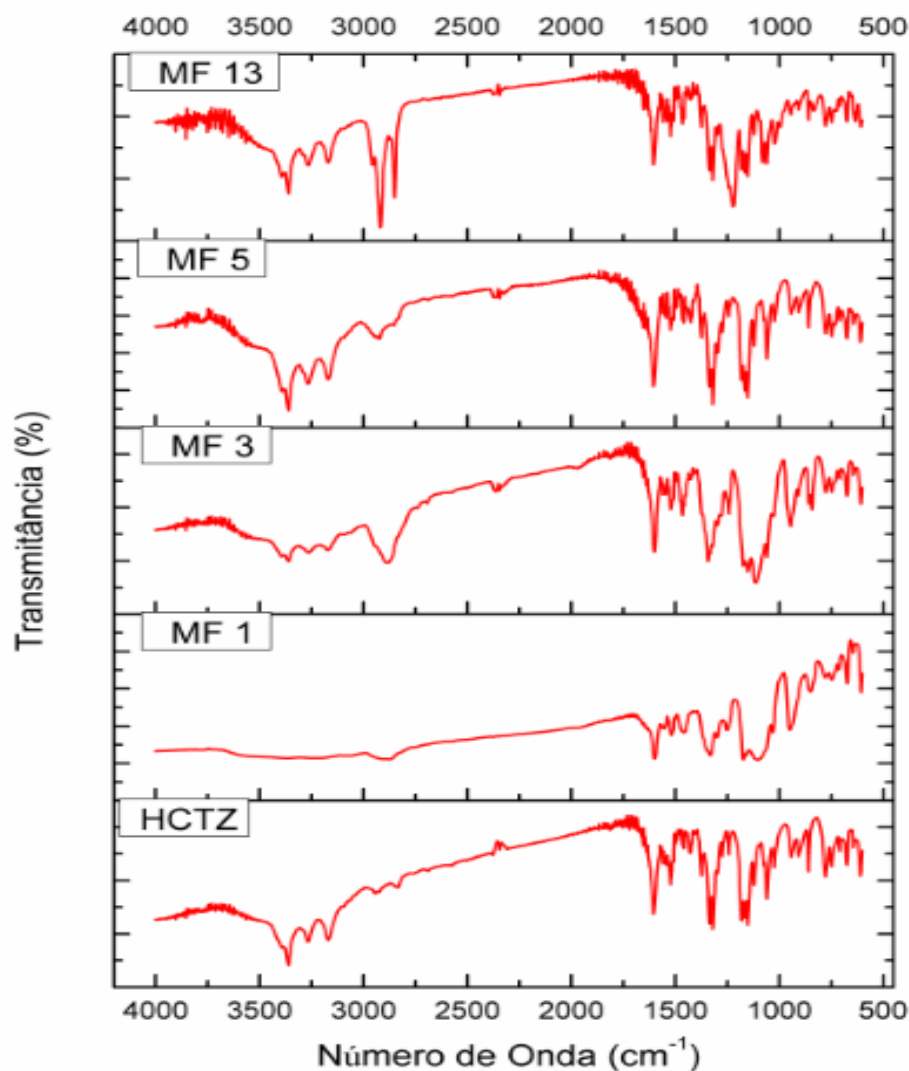
FTIR é uma técnica comum utilizada para investigar a compatibilidade da interação intermolecular fármaco-transportador porque pode detectar reação química e física entre o fármaco e o transportador, como por exemplo, a formação de pontes de hidrogênio entre os ingredientes de uma formulação (VO; PARK; LEE, 2013).

Na Figura 59 podem-se avaliar os espectros de infravermelho das misturas físicas contendo hidroclorotiazida em comparação com os espectros do fármaco e dos excipientes isolados. Os espectrogramas correspondentes às misturas MF 3, MF 5 e MF 13 correspondem à sobreposição dos espectros do IFA e do adjuvante isoladamente, não se observando diferenças significativas relativas às bandas características dos componentes separados. Isto sugere a ausência de interações moleculares entre o HCTZ e os adjuvantes: PEG 6000, PVP K30 e LSS, nas proporções estudadas, esclarecendo, portanto, os resultados obtidos nas análises térmicas.

Entretanto, na mistura HCTZ: PEG1500 não foram detectadas as principais bandas de absorção no IV do fármaco (3362, 3265, 3165, 1319 e 1171 cm^{-1}) e nem do polímero, indicando uma interação química entre os componentes e confirmando a suspeita mencionada na análise da curva calorimétrica desta mistura (MF 1). A este resultado, corrobora o fato de que ao se preparar esta mistura, o produto final apresentou-se, macroscopicamente, como um semi-sólido pegajoso.

Segundo a literatura, nos PEGs de peso molecular (PM) de até 600, os PEGs são fluidos e podem fazer dispersões sólidas demasiadamente macias e pegajosas para fabricar comprimidos ou cápsulas; na escala entre 800-1500, apresentam maior consistência; entre 2000 a 6000, em geral, apresentam aspectos cerosos e aqueles com PM acima de 20000, possuem forma de cristais frágeis à temperatura ambiente (LEUNER; DRESSMAN, 2000). Contudo, neste estudo foi verificado que o PEG de peso molecular de 1500, apesar de possuir maior consistência, promoveu a formação de mistura física excessivamente macia e pegajosa, na proporção 1:1 (m:m), dificultando sua futura utilização em formas farmacêuticas sólidas.

Figura 59 - Espectros de IV das misturas físicas de HCTZ com polímeros e surfactante em comparação com o fármaco isolado.



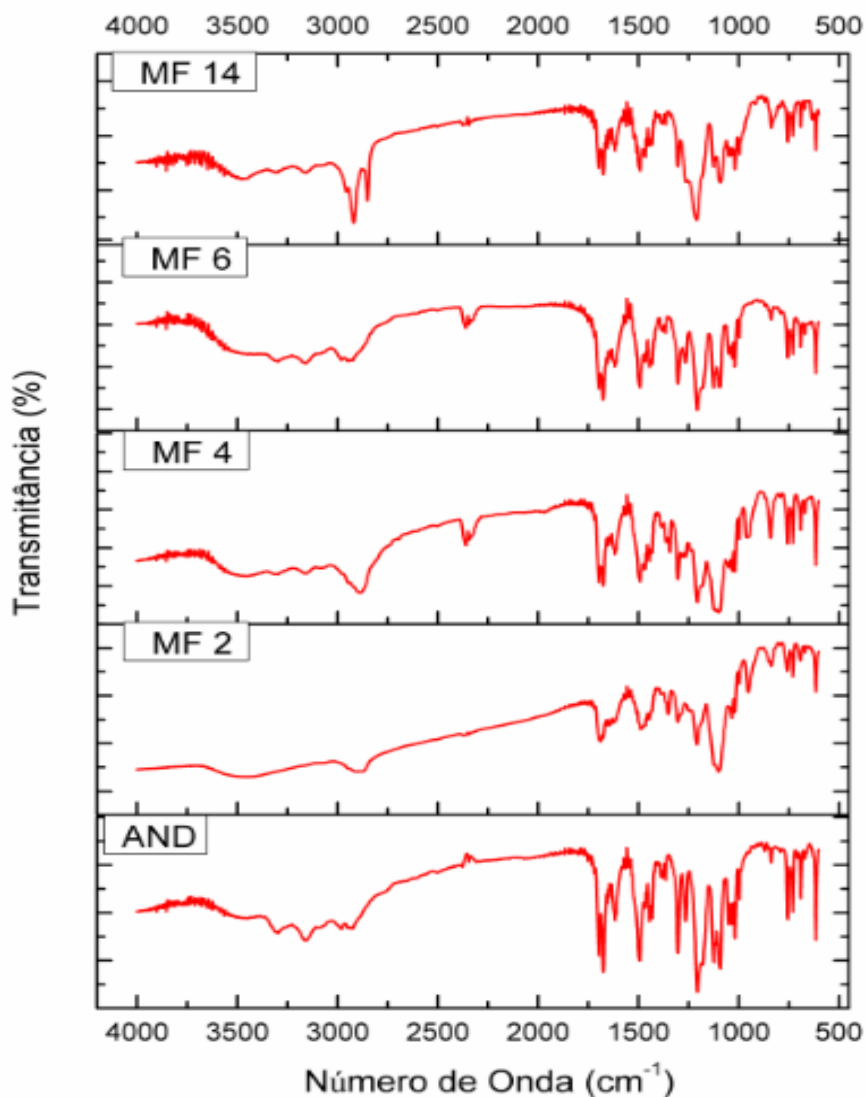
Fonte: Autoria própria, 2017.

Na Figura 60 observa-se que os espectrogramas correspondentes às misturas físicas MF 4, MF 6 e MF 14 correspondem à sobreposição dos espectros do AND e dos adjuvantes isoladamente. Indicando que não houve interação química entre os componentes e que os constituintes da mistura mantiveram-se inalterados.

Contudo, o espectro de IV da mistura MF 2 não demonstrou as principais bandas de absorção do fármaco (3362, 3265, 3165, 1319 e 1171 cm⁻¹), apontando interação química entre AND e PEG1500, apesar de, macroscopicamente, a mistura não ter demonstrado alterações visuais.

Os PEGs são amplamente utilizados como veículos para as dispersões sólidas por causa do seu baixo ponto de fusão, a taxa de solidificação rápida, capacidade formação de soluções sólidas do fármaco, baixa toxicidade e baixo custo. No entanto, em concentrações mais elevadas de fármaco, o fármaco é, muitas vezes, presente sob a forma cristalina dentro da dispersão de PEG ou recristaliza ao longo do tempo, resultando em formulações instáveis com menores taxas de dissolução. Por isso, misturas de polímeros semelhantes, como PEG1500 e polímeros de polivinilpirrolidona (PVP K30, PVP K12) têm sido usadas para preparar dispersões sólidas pelo método de fusão, a partir de fármacos insolúveis em água, a fim de combinar vantagens dos diferentes polímeros veiculares, tais como inibição de recristalização, processabilidade e estabilidade (PAPADIMITRIOU et al., 2012).

Figura 60 - Espectros de IV das misturas físicas de AND com polímeros e surfactante em comparação com o fármaco isolado.

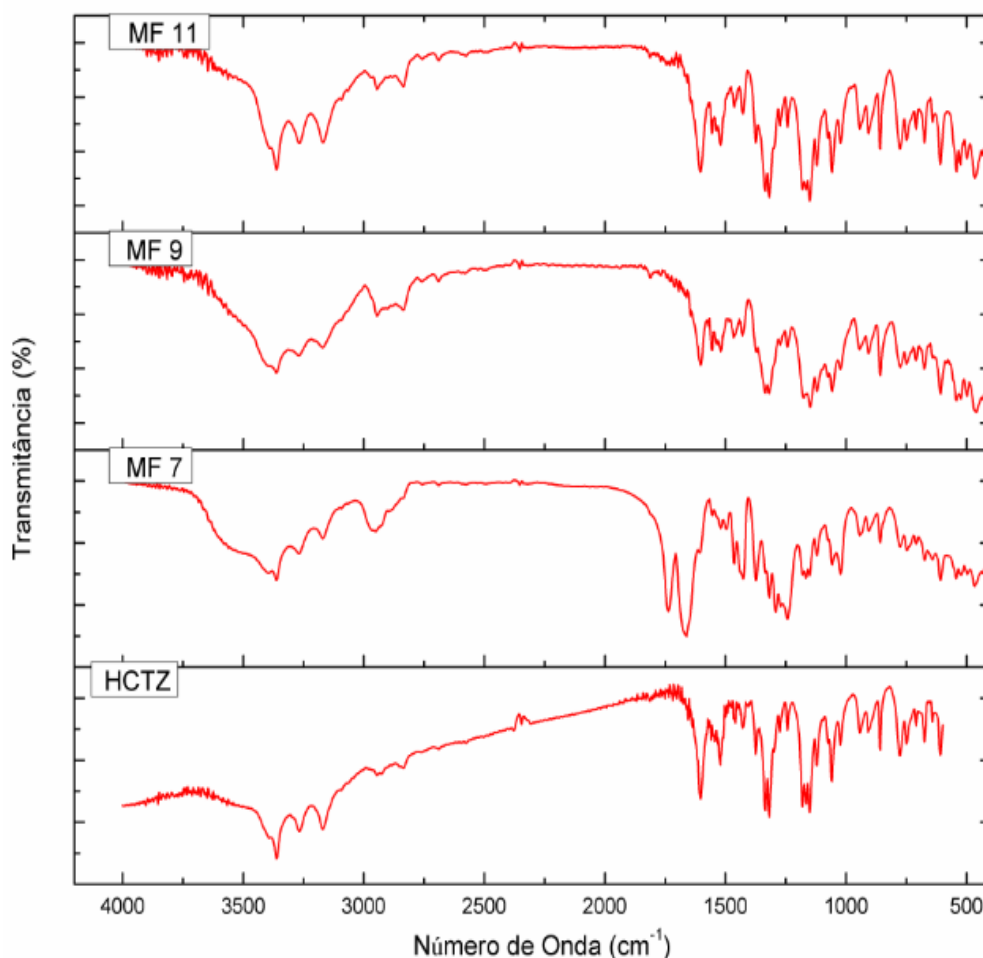


Fonte: Autoria própria, 2017.

Os resultados apresentados na Figura 61 sugerem que os espectros das misturas MF 9 e MF 11 se manifestam como uma somatória dos espectros da HCTZ e dos Copolímeros (Kollicoat[®] IR e Soluplus[®]), indicando que não houve interação apreciável entre os componentes.

Contudo, na mistura MF 7, a banda de 1602 cm^{-1} característica do IFA apresentou-se deslocada e mais alargada, possivelmente, devido à sobreposição com a banda em 1657 do Kollidon[®] VA64. Ademais, houve desaparecimento das bandas associadas ao grupo SO_2 da sulfonamida, na região de 1300 cm^{-1} , indicando interação química entre as substâncias.

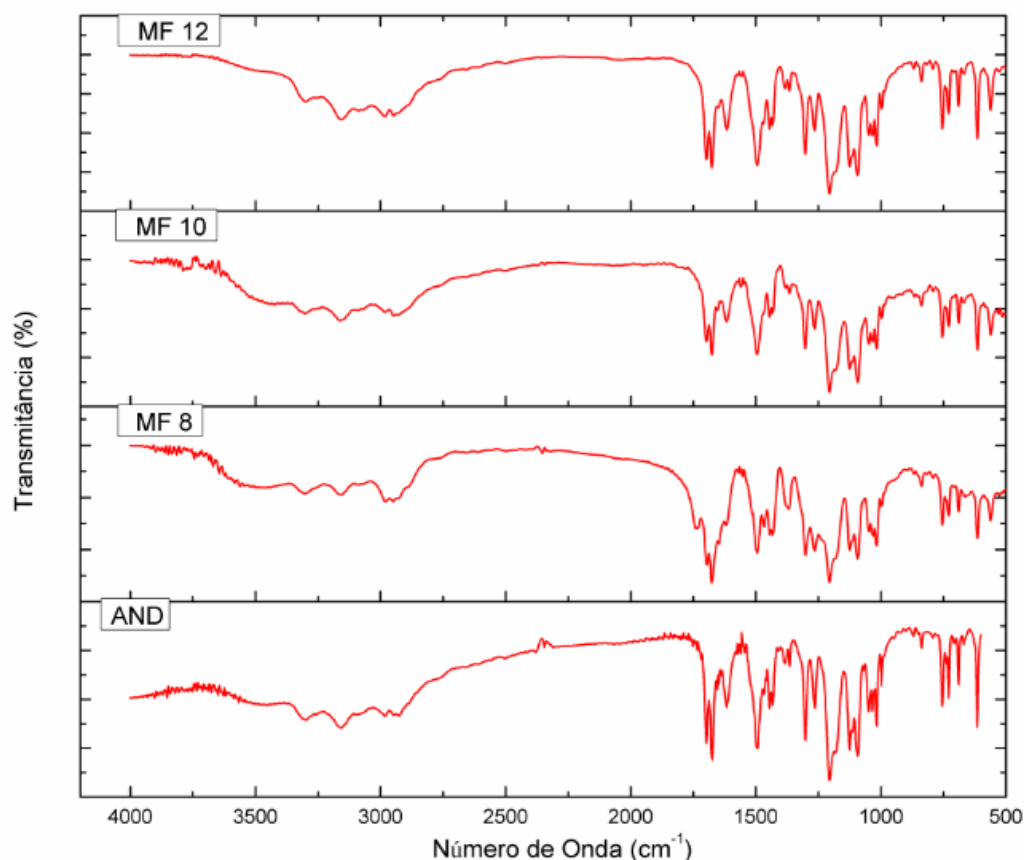
Figura 61 - Espectros de IV das misturas físicas de HCTZ com copolímeros em comparação com o fármaco isolado.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Por meio da avaliação dos espectrogramas exibidos na Figura 62 pode-se observar que as bandas correspondentes aos principais grupos funcionais do AND permanecem presentes nas misturas MF 8, MF 10 e MF 12, o que torna possível afirmar que em todos os casos houve sobreposição dos espectros das substâncias isoladas, evidenciando que não houve interações entre o IFA e os excipientes avaliados (Kollidon[®] VA64, Kollicoat[®] IR e Soluplus[®]).

Figura 62 - Espectros de IV das misturas físicas de AND com copolímeros em comparação com o fármaco isolado.

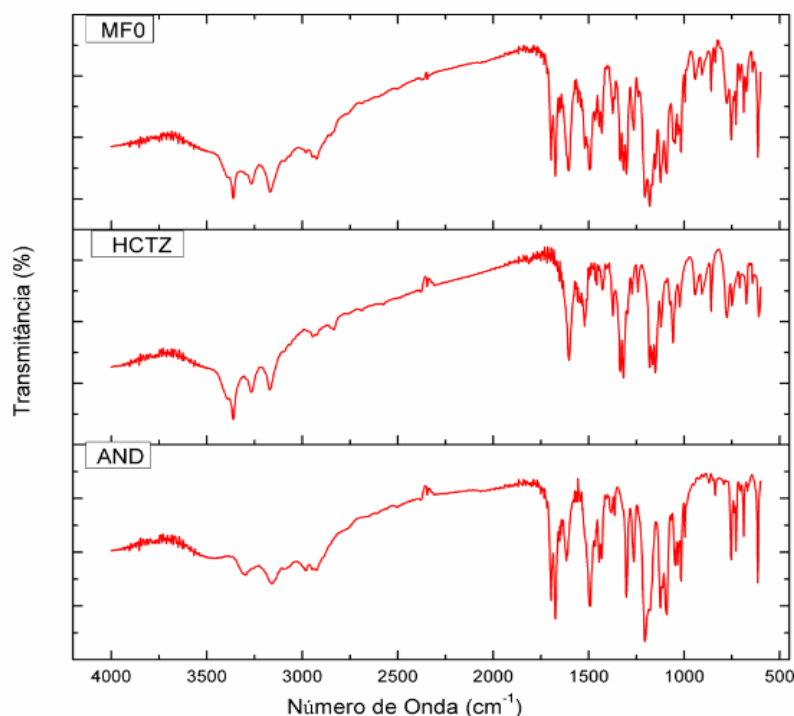


Fonte: Autoria própria, 2017.

Na Figura 63 pode-se analisar o espectro de IV da mistura física de hidroclorotiazida com bensilato de anlodipino em comparação com os fármacos isolados e notar que o espectro apresenta-se como uma adição dos espectros de cada fármaco isolado, mostrando compatibilidade química entre a mistura.

A espectroscopia na região do IV é a técnica mais adequada dos métodos espectroscópicos não destrutivos e vem se tornando um método atraente para a análise de produtos farmacêuticos sólidos, uma vez que os materiais não estão sujeitos à energia térmica ou mecânica durante a preparação da amostra, portanto, impedindo transformações de estado sólido (TITA et al., 2011). O aparecimento de novas bandas de absorção, a ampliação da intensidade das bandas e as modificações nos espectros são as características principais de evidências de interações entre fármacos e excipientes, as quais não foram averiguadas no espectro da mistura AND: HCTZ, permitindo-nos afirmar a compatibilidade entre estes fármacos.

Figura 63 - Espectros de IV da mistura física de HCTZ:AND em comparação com os fármacos isolados.

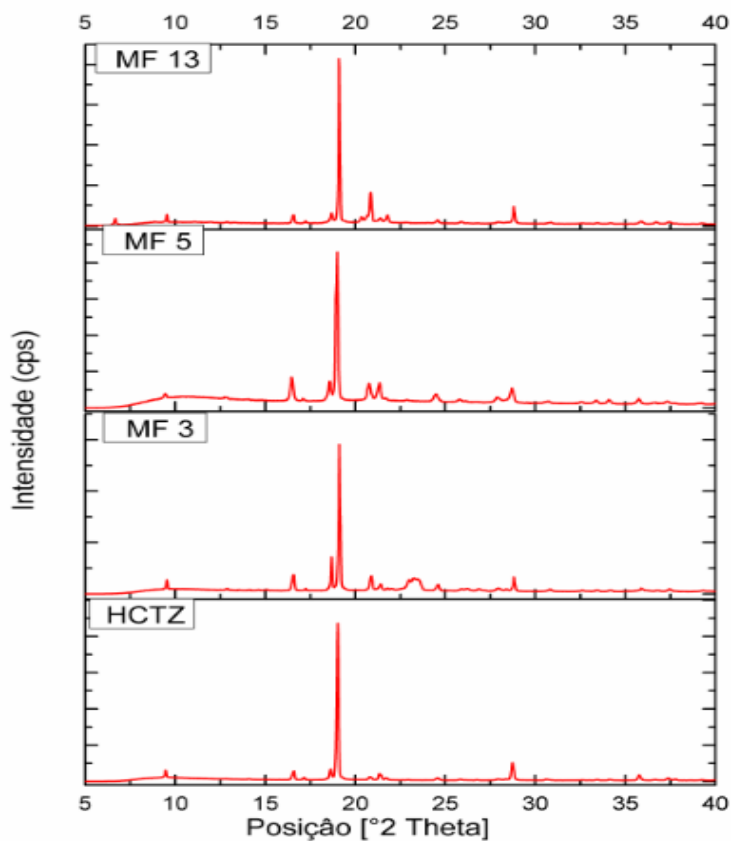


Fonte: Autoria própria, 2017.

5.2.1.4 Difração de Raio X de policristais

Na Figura 64, observam-se os difratogramas de raios X das misturas físicas entre HCTZ e PEG 6000 (MF 3), PVP K30 (MF 5) e LSS (MF 13). Os difratogramas de todas as misturas apresentam os picos característicos do IFA, indicando que a estrutura cristalina do princípio ativo não foi alterada na mistura física, conforme era esperado. Contudo, alguns picos apresentaram menor altura devido à baixa proporção do fármaco, uma vez que o adjuvante foi adicionado. Fato também observado para misturas físicas em outros trabalhos (CHAUHAN et al., 2005; ELOY; MARCHETTI, 2014). Constatou-se, portanto, um padrão característico de material cristalino, com picos agudos, sendo as reflexões mais intensas observadas em valores de 2θ em torno de: $9,5^\circ$, $16,5^\circ$, $18,6^\circ$, $19,1^\circ$ e $28,7^\circ$.

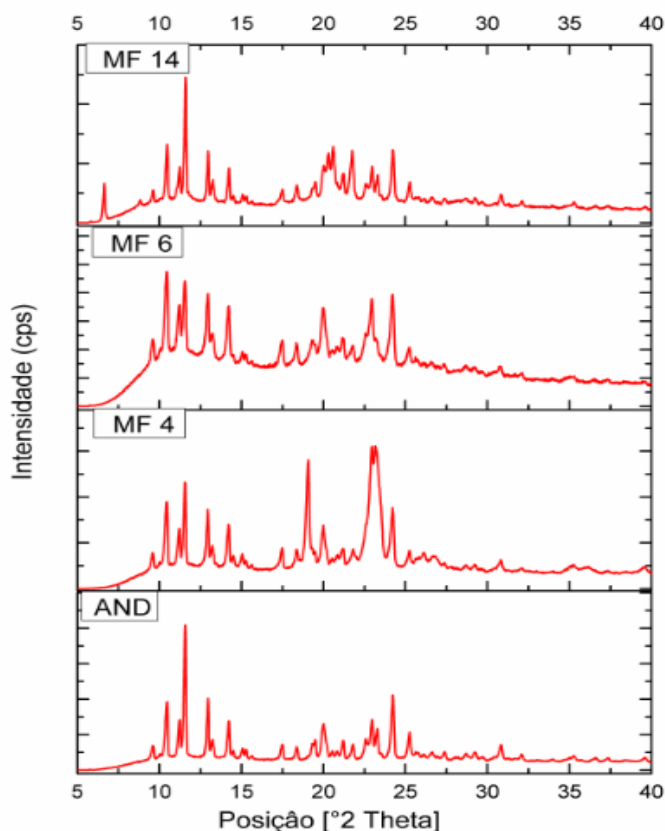
Figura 64 - Difratoformas de raios X da mistura física de HCTZ com polímeros e surfactante, em comparação com o fármaco isolado.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Na Figura 65, verificam-se os difratogramas de raios X das misturas físicas entre AND e PEG 6000 (MF 4), PVP K30 (MF 6) e LSS (MF 14). Os difratogramas de todas as misturas apresentaram os picos característicos do IFA, indicando que a estrutura cristalina do princípio ativo não foi alterada na mistura física. Constatou-se, portanto, um padrão característico de material cristalino, com picos agudos, sendo as reflexões mais intensas observadas em valores de 2θ em torno de: $10,4^\circ$, $11,5^\circ$, $12,9^\circ$, $14,2^\circ$ e $24,2^\circ$.

Figura 65 - Difratomogramas de raios X das mistura físicas de AND com polímeros e surfactante, em comparação com o fármaco isolado.

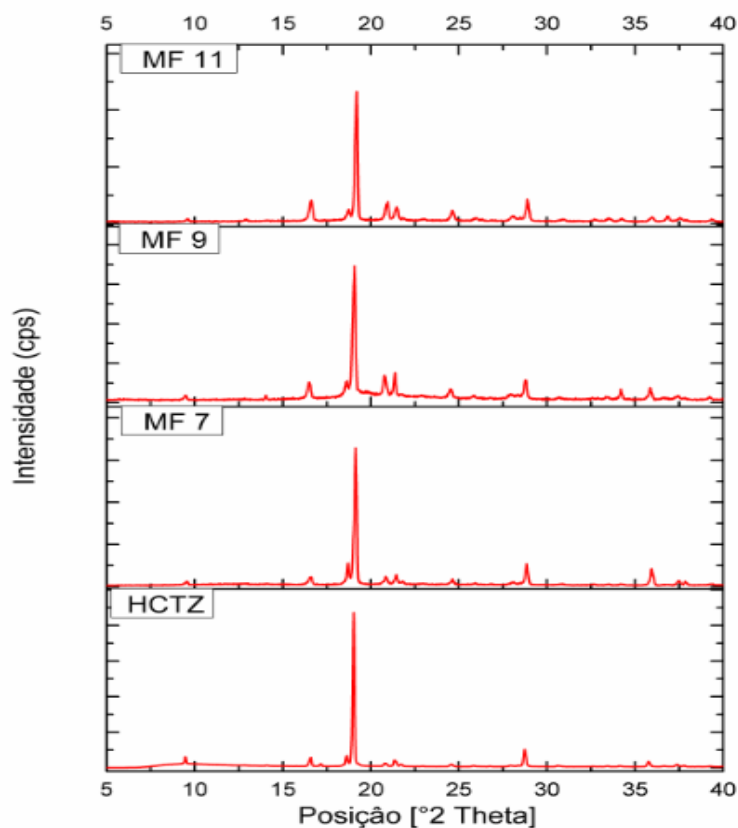


Fonte: Autoria própria, 2017.

Contudo, pode-se perceber em MF 6 (Figura 65) maior tendência à amorfização, propiciada pela presença do PVP K30 e em MF 4 um alargamento do pico em $24,2^\circ$. Segundo Pinto et al. (2008), o processo de trituração, em geral, proporciona um aumento de temperatura no pó provocado pelas colisões entre as partículas durante o processo, fato que provoca um alargamento dos picos de difratometria no pó. Esse alargamento pode ser consequência da microdeformação e/ou da diminuição do tamanho do cristalito da rede cristalina, provocado durante o processo de trituração.

Na figura 66, pode-se verificar que os difratogramas de todas as misturas binárias entre HCTZ e os copolímeros apresentaram os picos característicos do IFA, indicando que a estrutura cristalina do princípio ativo não foi alterada na mistura física. Constatou-se, portanto, um padrão característico de material cristalino, com picos agudos, sendo as reflexões mais intensas observadas em valores de 2θ em torno de: $9,5^\circ$, $16,5^\circ$, $18,6^\circ$, $19,1^\circ$ e $28,7^\circ$.

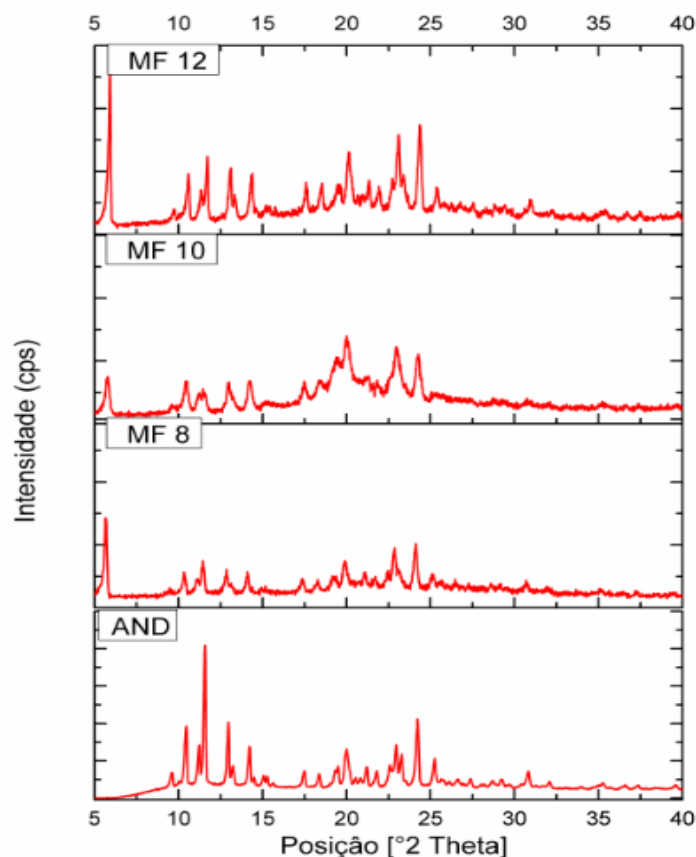
Figura 66 - Difratomogramas de raios X da mistura física de HCTZ com copolímeros, em comparação com o fármaco isolado.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Na figura 67, pode-se considerar que os difratogramas das misturas binárias MF 8 e MF 12 apresentaram os picos característicos do IFA, indicando que a estrutura cristalina do princípio ativo não foi alterada na mistura física. Contudo, alguns picos apresentaram menor altura devido à baixa proporção do fármaco, uma vez que o adjuvante foi adicionado. Constatou-se, portanto, um padrão característico de material cristalino, com picos agudos, sendo as reflexões mais intensas observadas em valores de 2θ em torno de: $10,4^\circ$, $11,5^\circ$, $12,9^\circ$, $14,2^\circ$ e $24,2^\circ$. Na mistura MF10 ocorreu supressão e/ou alargamento de picos característicos do IFA, mostrando maior tendência a amorfização.

Figura 67 - Difratomogramas de raios X das mistura físicas de AND com copolímeros, em comparação com o fármaco isolado.

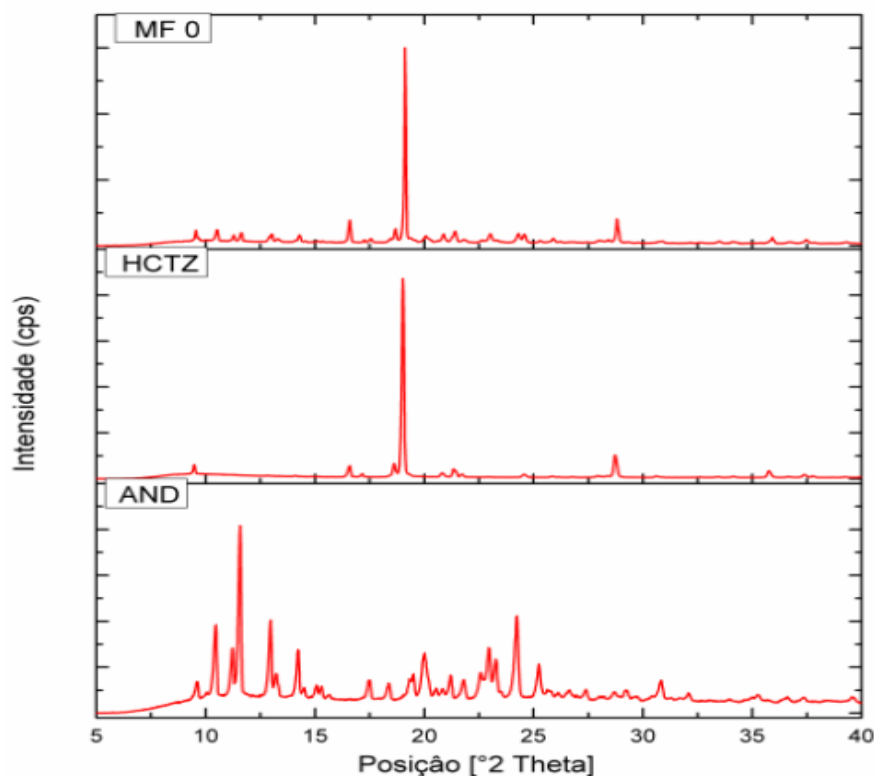


Fonte: Autoria própria, 2017.

As mistura MF 1, MF2, MF 15, MF 16, MF 17 e MF 18 não puderam ser avaliadas quanto aos seus parâmetros cristalográficos por não se encontrarem no estado sólido.

Na Figura 68, observa-se o difratograma de raios X da mistura física dos fármacos AND e HCTZ em comparação com cada um destes isoladamente. Nota-se que a mistura constitui praticamente uma sobreposição dos difratogramas dos fármacos separados e que a mistura apresenta padrão característico de material cristalino, com picos agudos, nas mesmas posições angulares dos fármacos isolados, sendo as reflexões mais intensas observadas em valores de 2θ iguais a: $9,5^\circ$, $11,6^\circ$, $16,5^\circ$, $19,1^\circ$ e $28,8^\circ$.

Figura 68 - Espectros de raios-X da mistura física de HCTZ:AND em comparação com os fármacos isolados.



Fonte: Autoria própria, 2017.

5.2.2 Avaliação da influência dos polímeros sobre a solubilidade dos fármacos em meio aquoso.

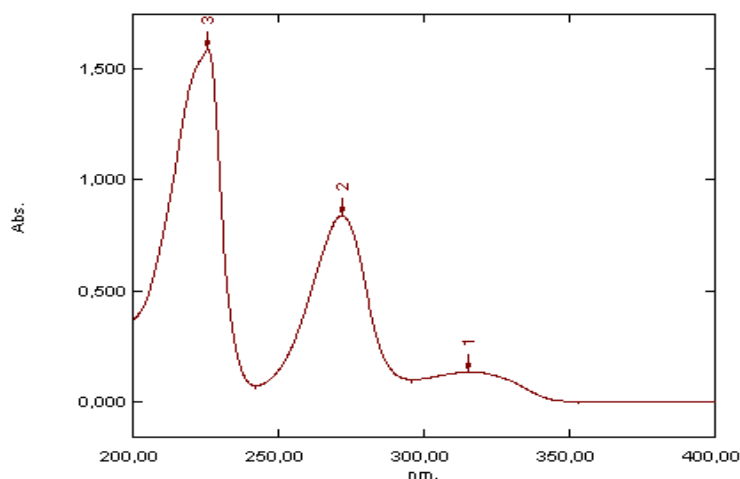
A solubilidade pode ser definida como a extensão pela qual uma molécula de um sólido é removida a partir de sua superfície por um solvente (MARTINEZ; AMIDON, 2002). A determinação da solubilidade de um fármaco é de extrema importância para a caracterização do mesmo, visto que, este parâmetro influencia diferentes aspectos relativos à farmacocinética e estabilidade química da molécula (MAXINIANO et al., 2010).

Considerando a constituição aquosa dos líquidos corporais, a solubilidade de um fármaco dependerá de suas propriedades moleculares e de sua capacidade em formar pontes de hidrogênio com as moléculas da água (BONAMICI, 2009). O fármaco em solução estará disponível para ser absorvido e distribuído pelo organismo, para exercer sua ação farmacológica, ser metabolizado e por fim excretado (MARTIN; SINKI, 2008). Portanto, a solubilidade aquosa interfere diretamente na biodisponibilidade do fármaco e consequentemente modula sua atividade farmacológica.

Para a determinação da solubilidade de HCTZ e AND nas suas respectivas misturas binárias fármaco:excipiente (1:1/ p:p), foi previamente realizada uma varredura no espectro de UV, para confirmação do comprimento de onda de máxima absorção no solvente utilizado para o ensaio (água) e então determinada a curva de calibração para cada um dos fármacos em meio aquoso.

O espectro de UV do HCTZ em água está representado na Figura 69. Nele, observa-se pico característico no comprimento de onda de 224 nm (pico 3), 271 nm (pico 2) e 396nm (pico 1) conforme literatura (BRITISH PHARMACOPOEIA, 2003; OLIVEIRA; MERCK INDEX, 2010;YOSHIDA; SILVA, 2014) .

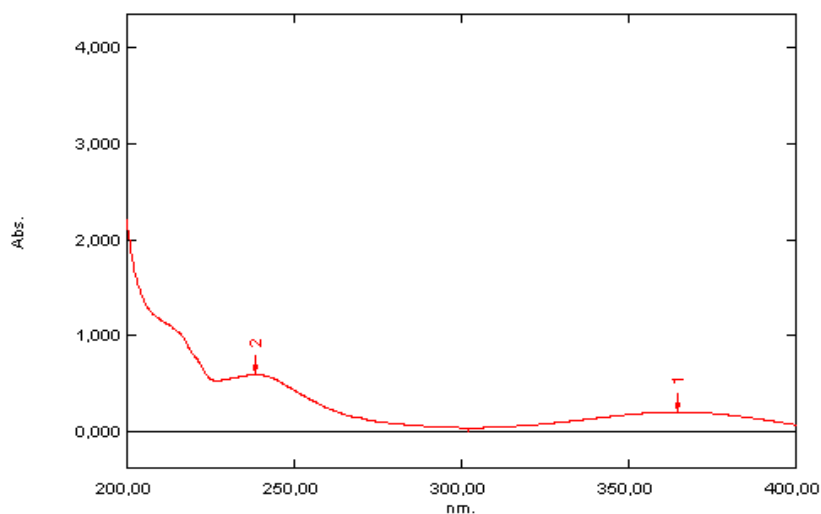
Figura 69 - Varredura no espectro de UV do fármaco hidroclorotiazida em água.



Fonte: Autoria própria, 2017.

O espectro de UV do AND em solução aquosa está representado na Figura 70, na qual se observam picos característicos no comprimento de onda de 238 nm (pico 2) e 366 nm (pico 1) conforme British Pharmacopoeia (2003). Este pico 2 pode ser atribuído às transições eletrônicas $\pi - \pi^*$ aromáticas (MALESUIK, 2005).

Figura 70 - Varredura no espectro de UV do fármaco bensilato de anlodipino em água.

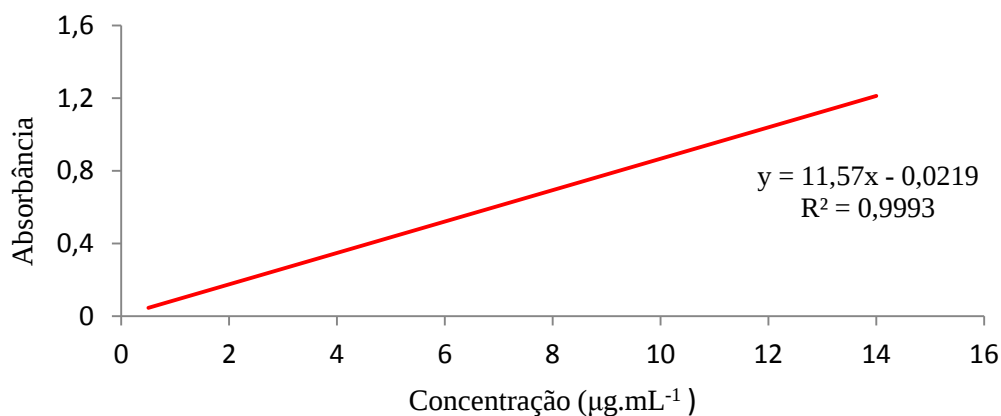


Fonte: Autoria própria, 2017.

As curvas analíticas do HCTZ e do AND em água foram obtidas de solução estoque de $50 \mu\text{mL}^{-1}$ de cada um dos fármacos isoladamente para a quantificação das análises de solubilidade.

A Figura 71 mostra a curva de calibração da HCTZ em água. A análise foi realizada em triplicata e os valores representados são referentes à média das três determinações. A partir da regressão linear da reta obteve-se o coeficiente de correlação linear de 0,9993 e a equação da reta ($Y = 11,57x - 0,0219$), na qual X é a concentração de HCTZ em mg.mL^{-1} e Y a absorbância no comprimento de onda de 271 nm, previamente determinado por varredura no UV.

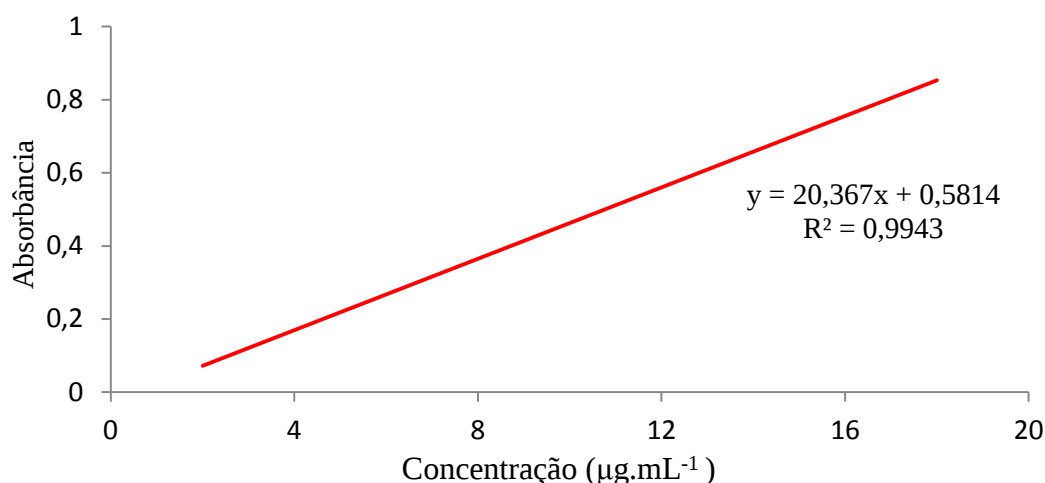
Figura 71 - Curva de calibração do fármaco hidroclorotiazida em água, a 37°C .



Fonte: Autoria própria, 2017.

A figura 72 mostra a curva de calibração do AND em água. A partir da regressão linear da reta obteve-se o coeficiente de correlação linear de 0,9943 e a equação da reta ($Y = 20,367x - 0,5814$), na qual X é a concentração de AND em mg.mL^{-1} e Y a absorbância no comprimento de onda de 238 nm, previamente determinado por varredura no UV.

Figura 72 - Curva de calibração do fármaco bensilato de anlodipino em água, a 37°C.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Segundo recomendações do FDA (2000), a avaliação da solubilidade dos fármacos pode ser realizada pelo método do equilíbrio (*shake-flash*), potenciométrico e dissolução intrínseca, sendo o este primeiro o mais utilizado. Normalmente, neste ensaio emprega a incubação sob agitação em torno de 150 rpm durante um intervalo de tempo que varia de 24 a 72 horas, sob temperatura de 37°C.

A Tabela 18 apresenta os resultados da solubilidade aquosa da HCTZ e do AND, mediante aplicação do método do equilíbrio.

Tabela 19 - Solubilidade dos fármacos Hidroclorotiazida e Bensilato de Anlodipino em água, à 37°C.

IFA	Solubilidade aquosa (mg.mL^{-1})	Classificação Experimental ^a
Bensilato de Anlodipino	$3,08 \pm 0,02$	Pouco Solúvel
Hidroclorotiazida	$0,74 \pm 0,04$	Muito Pouco Solúvel

^aDe acordo com USP, 2000. Fonte: Autoria própria, 2017.

Os resultados obtidos estão de acordo com a Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010), Merck Index (2010) e USP (2010) os quais retratam que o AND e HCTZ são respectivamente pouco solúvel e muito pouco solúvel. O valor de solubilidade aquosa de HCTZ ($0,74 \text{ mg.mL}^{-1}$) também está em conformidade com os trabalhos de Rashmi et al. (2011) que obtiveram $0,70 \text{ mg.mL}^{-1}$ e Chadha et al. (2014) que determinaram um valor de $0,79 \text{ mg.mL}^{-1}$ em água destilada a 37°C e de $0,82 \text{ mg.mL}^{-1}$ em meio com tampão fosfato.

Korodia et al. (2010) realizou estudo de solubilidade das quatro formas sólidas do AND: anidra, diidratada, monohidratada e amorfa e obtiveram os respectivos resultados: 4,46; 2,93; 3,78; $3,80 \text{ mg.mL}^{-1}$, estando portanto, o valor encontrado neste estudo dentro da faixa esperada para o fármaco citado. Giorgetti (2012) avaliaram a solubilidade aquosa do AND fornecido por três indústrias diferentes e obtiveram valores que variaram de 2,79 a $3,32 \text{ mg.mL}^{-1}$. O autor observou também que o AND apresentou maior solubilidade em meio ácido ($5,24 \text{ mg.mL}^{-1}$), isto porque o fármaco é uma base fraca bastante solúvel em valores de pH abaixo de 2.

A solubilidade é um parâmetro que tem sido aplicado para o adequado desenvolvimento biofarmacotécnico de formulações e para a classificação dos fármacos conforme SCB. Segundo SCB, um fármaco possui alta solubilidade quando a maior dose disponível no produto farmacêutico comercializado no país é solúvel em até 250 mL de meio aquoso numa faixa de pH de 1,0 e 7,5 sob temperatura de 37°C . O volume de 250 mL é originado de protocolos de estudos de bioequivalência que recomendam a administração de medicamentos com um copo de água de 250 mL (FDA, 2010; YU et al., 2002).

A literatura tem destacado que fármacos considerados de baixa solubilidade apresentam biodisponibilidade incompleta, em função da velocidade de dissolução ser mais lenta que o trânsito intestinal (BONAMICI, 2009). Assim, várias abordagens como a formação de sal, redução de tamanho de partícula, complexação, microencapsulação e formação de dispersões sólidas (DS) estão sendo aplicados para melhorar a velocidade de dissolução de fármacos pouco solúveis em água e consequentemente incrementar a biodisponibilidade (KHAN, et al., 2015).

Na Tabela 20 pode-se visualizar a solubilidade aquosa da HCTZ isolada e quando misturada aos excipientes, na proporção 1:1 (m/m).

Tabela 20 - Solubilidade aquosa da Hidroclorotiazida e de suas respectivas misturas físicas (1:1).

Amostra		Solubilidade (mg.mL ⁻¹)	Incremento de solubilidade (%)
IFA Isolado	HCTZ	0,74 ± 0,04	
	HCTZ + PEG 1500	1,08 ± 0,03	45,9
	HCTZ + PEG 6000	1,13 ± 0,06	52,7
IFA + Polímeros	HCTZ + PVP K30	1,33 ± 0,09	79,7
	HCTZ + Kollicoat [®] IR	1,33 ± 0,02	79,7
	HCTZ + Kollidon [®] VA64	3,40 ± 0,30	359,5
	HCTZ + Soluplus [®]	5,37 ± 0,11	625,7
IFA + Surfactante	HCTZ + LSS	1,12 ± 0,01	51,4
	HCTZ + Brij [®] 52	0,99 ± 0,43	33,8
	HCTZ + Tween [®] 80	4,50 ± 0,21	508,1

Cada resultado representa a média ± desvio padrão (n=3).

Fonte: Autoria própria, 2017.

Observa-se que todas as MF foram capazes de incrementar a solubilidade da Hidroclorotiazida, mas o polímero promotor do maior crescimento da taxa de solubilidade da HCTZ foi o Soluplus[®] e o surfactante foi o Tween[®] 80, os quais incrementaram a solubilidade do IFA em 625% e 508%, respectivamente.

Khan et al. (2015) avaliou a solubilidade de HCTZ (0,70 mg.mL⁻¹) em diferentes sistemas de solventes e averiguou que a solubilidade do fármaco no sistema PEG 400: água (3:1) foi de 6,50 mg.mL⁻¹, mas com aumento adicional na água reduzia-se a solubilidade. A adição de Tween-60 ao sistema aumentou ainda mais este parâmetro (7,18 mg.mL⁻¹), de modo que o sistema PEG-400 + água + Tween-60 foi selecionado para a preparação de compactos líquido-sólido, os quais pretendiam incrementar a taxa de dissolução do fármaco.

Na Tabela 21, pode-se visualizar a solubilidade aquosa do AND isolado e quando misturado aos excipientes, na proporção 1:1 (m/m).

Tabela 21 - Solubilidade aquosa do bensilato de anlodipino e percentagem de incremento de solubilidade de suas respectivas misturas físicas (1:1).

Amostra		Solubilidade Aquosa (mg.mL ⁻¹)	Incremento de solubilidade (%)
IFA Isolado	AND	3,08 ± 0,01	
	AND + PEG 6000	3,27 ± 0,08	6,3
	AND + PEG 1500	3,30 ± 0,03	7,2
IFA + Polímeros	AND + PVP K30	3,42 ± 0,02	11,0
	AND + Kollicoat [®] IR	3,46 ± 0,05	12,3
	AND + Kollidon [®] VA64	3,65 ± 0,15	18,5
	AND + Soluplus [®]	6,41 ± 0,11	108,1
IFA + Surfactante	AND + LSS	6,09 ± 0,10	97,7
	AND + Brij [®] 52	3,29 ± 0,10	6,8
	AND + Tween [®] 80	8,50 ± 0,09	175,6

Cada resultado representa a média ± desvio padrão (n=3).

Fonte: Autoria própria, 2017.

Foi possível verificar na Tabela 21 que o polímero que promoveu maior incremento de solubilidade do AND foi o Soluplus[®] (108%) e o surfactante foi o Tween[®] 80 (175%), semelhante ao resultado obtido para HCTZ (Tabela 20).

Linn et al. (2012) demonstrou que a MF de fármacos pouco solúveis, como: itraconazol, danazol e fenofibrato com Soluplus[®] incrementou consideravelmente a solubilidade dos mesmos e a absorção através da barreira intestinal, avaliada num sistema Caco-2 *in vitro*, bem como em cães beagle *in vivo*. Para fenofibrato, adicionalmente, MF com Soluplus[®] foi capaz de aumentar a absorção e biodisponibilidade *in vivo* e *in vitro*. Por outro lado, Vargas (2014) ao avaliar a solubilidade de DS por *Spray dried* e MF de sinvastatina com Soluplus[®] (1:1) detectou que não houve incremento de solubilidade do IFA usando essas técnicas de preparo, contudo, pela técnica de malaxagem houve aumento de 5,6 vezes da solubilidade aquosa da sinvastatina, indicando que algumas peculiaridades da técnica (ex.: fornecimento de calor, moagem) podem contribuir para melhor desempenho do adjuvante.

Portanto, mediante os dados expostos, observa-se que todas as misturas físicas proporcionaram incremento de solubilidade dos fármacos, sendo os excipientes que proporcionaram maior aumento de solubilidade Soluplus[®] e Tween[®] 80.

5.2.3 Avaliação da correlação entre a proporção IFA:excipiente e o incremento de solubilidade

Apesar de os adjuvantes de melhor desempenho, quanto à solubilidade, terem sido Soluplus[®] e Tween[®] 80, na etapa de desenvolvimento de DS de terceira geração, pelo método do solvente, com remoção por *spray drying*, estes excipientes não apresentaram características farmacotécnicas adequadas para o emprego da metodologia determinada e, portanto, não foi possível a obtenção de DS com aspecto, reologia e/ou perfil de dissolução adequados. Por este motivo, foram selecionados o polímero e o surfactante que conseguiram reunir as características farmacotécnicas desejadas e o perfil de compatibilidade aprovado, sendo eles a PVP K30 e o LSS para ambos os fármacos.

A fim de determinar a proporção IFA:Polímero que promovesse maior aumento de solubilidade para utilizá-la no desenvolvimento de DS, foi avaliada a solubilidade da MF IFA:PVP K30 nas proporções 1:1, 1:2 e 1:3 (m/m) (Tabela 22).

Tabela 22 - Solubilidade das MF em diferentes proporções IFA:excipiente.

Amostra	Solubilidade (mg.mL ⁻¹)
HCT:PVP (1:1)	1,31
HCT:PVP (1:2)	1,37
HCT:PVP (1:3)	1,68*
AND:PVP (1:1)	3,42
AND:PVP (1:2)	3,68*
AND:PVP (1:3)	3,97*

Resultados expressos pela média (n=3). *p< 0.05 comparado com a MF na proporção 1:1. A ausência de asterisco mostra que o resultado não foi significativo.

Fonte: Autoria própria, 2017.

Através da Tabela 22 foi possível inferir, portanto, que a proporção 1:3 IFA:Polímero promoveu incremento de solubilidade mais significativo. Em estudo semelhante de desenvolvimento de DS de sorafenib, Truong et al. (2015) detectou que a proporção

IFA:excipiente que promoveu melhor resposta em termos de aumento de dissolução do sorafenib (classe II) foi 1:5 (m:m).

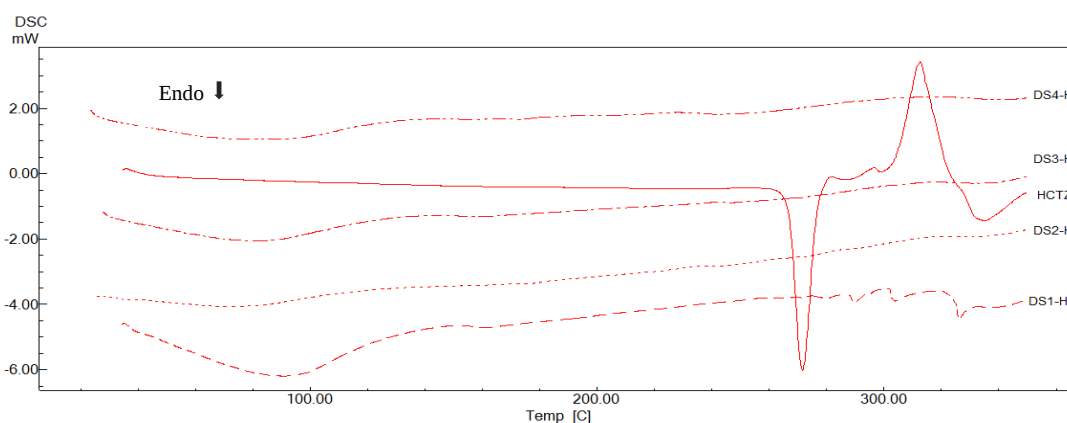
5.3 Dispersões Sólidas (DS)

5.3.1 Caracterização das DS

5.3.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Ao analisar as curvas das dispersões de HCTZ (Figura 73) foi possível observar que o processo de secagem por nebulização, com a utilização do Aerosil® como adjuvante de secagem, resultou na formação de dispersões sólidas amorfas para essas preparações, haja vista que não foram observados eventos térmicos. Corroborando com os estudos de Souza et al. (2017) que obtiveram a formação de DS amorfas de HCTZ com os polímeros PVP K30 e PEG 1500 isolados, na proporção 1:1 (fármaco:excipiente).

Figura 73 - Curvas DSC das dispersões sólidas de HCTZ em comparação com o fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).

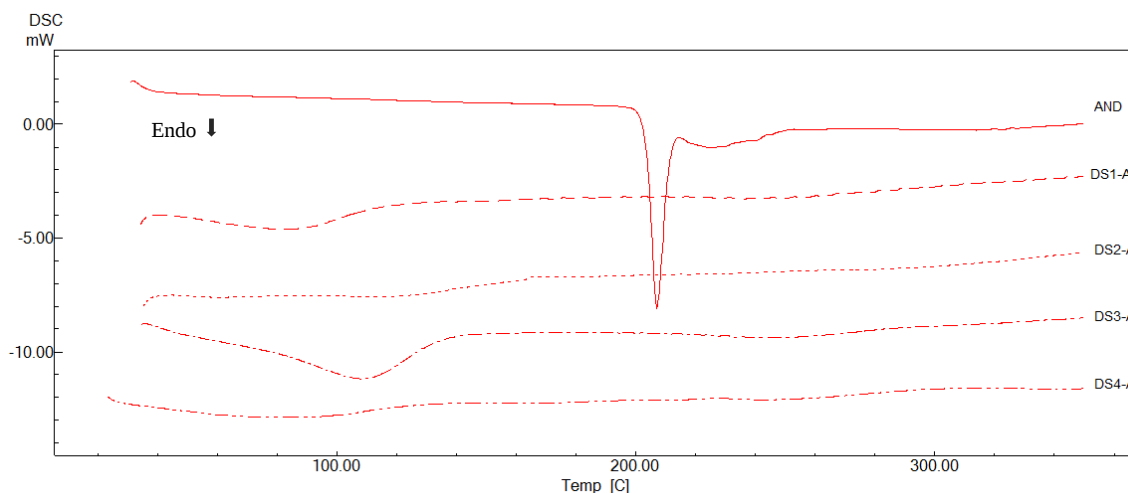


Fonte: Autoria própria, 2017.

De acordo com as curvas calorimétricas das DS de AND exibidas na Figura 74 não foram observados eventos térmicos, indicando, portanto, a formação de dispersões sólidas amorfas para essas preparações. De modo semelhante, a literatura relata amorfização do

fármaco em DS sólidas preparadas com diversas classes de princípios ativos (MASHRU et al., 2005; YU et al, 2011; SHI et al, 2015).

Figura 74 - Curvas DSC das dispersões sólidas de AND em comparação com o fármaco isolado, obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).

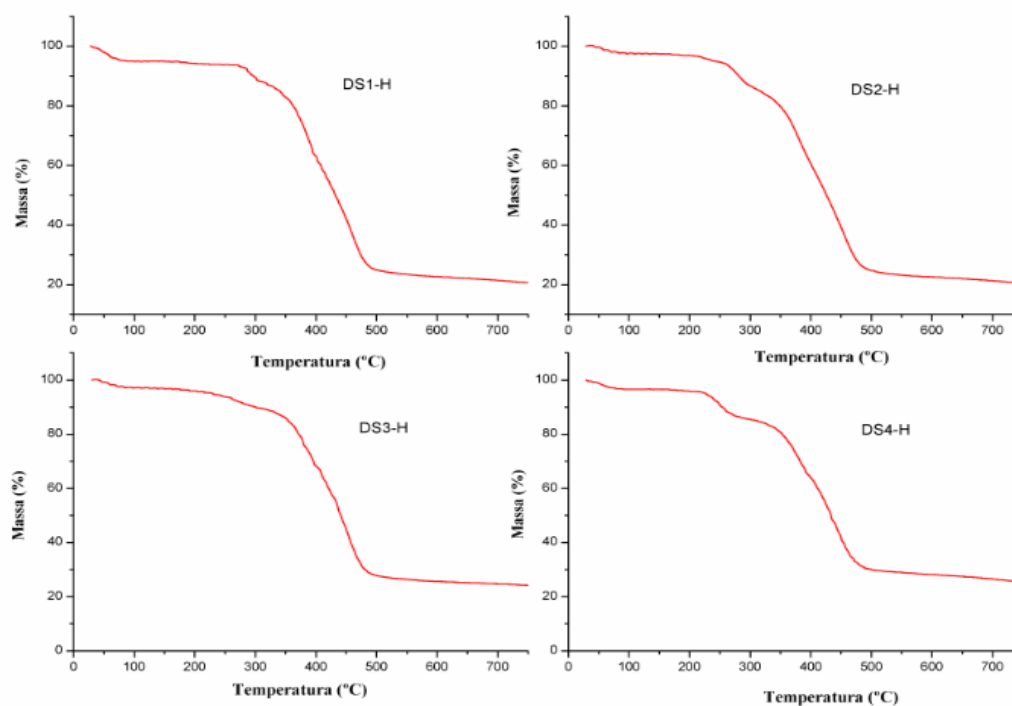


Fonte: Autoria própria, 2017.

5.3.1.2 Termogravimetria (TG)

Analisando-se o perfil das curvas termogravimétricas e os dados de perda de massa (Figura 75; Tabela 23) das dispersões sólidas de HCTZ observa-se que as dispersões DS1-H e DS3-H mantiveram a estabilidade térmica do IFA ($T_{\text{inicial}} = 309,71^{\circ}\text{C}$) e que a decomposição ocorreu em apenas uma etapa, já que a primeira perda registrada na Tabela 4 foi relacionada à perda de água superficial presente na PVP K30. Entretanto, para as dispersões DS2-H e DS4-H houve diminuição da estabilidade térmica do fármaco, fato que pode ser justificado pela presença de maior concentração do LSS, que como foi demonstrado anteriormente, este excipiente pode antecipar a temperatura de degradação da HCTZ.

Figura 75 - Curvas TG das dispersões sólidas de HCTZ.



Fonte: Autoria própria, 2017.

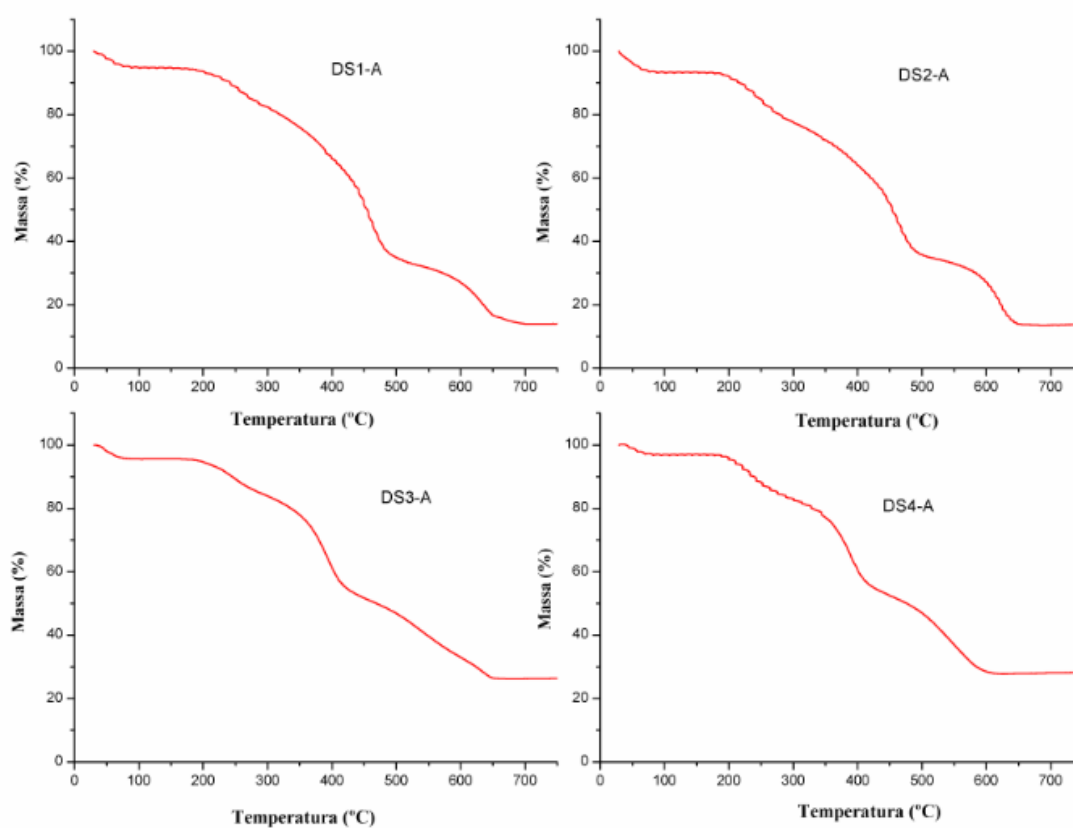
Tabela 23 - TG dinâmico das dispersões sólidas de HCTZ, na razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.

Dispersão Sólida	Etapas de Decomposição	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	Δm (%)
DS1-H	I	36,16	76,25	4,11
	II	352,52	483,25	55,41
DS2-H	I	38,78	75,38	4,35
	II	224,41	357,32	18,27
	III	384,77	497,63	30,71
	IV	574,32	644,48	16,27
DS3-H	I	43,82	54,88	2,57
	II	349,91	484,12	56,48
DS4-H	I	44,88	78,00	2,06
	II	222,67	351,65	15,41
	III	382,15	496,76	20,8
	IV	518,11	600,90	15,34

Fonte: Autoria própria, 2017.

Ao confrontar os resultados exibidos na Figura 76 e Tabela 24 é possível inferir que todas as dispersões de AND apresentaram o estágio principal de decomposição em temperaturas iguais ou superiores à do fármaco cristalino ($T_{\text{inicial}} = 216,40^{\circ}\text{C}$), indicando que a presença do polímero protegeu o fármaco da degradação térmica, manteve sua estabilidade. Os perfis termogravimétricos das DS de AND mostraram-se semelhantes, com decomposição em 3 etapas, sendo que a primeira perda registrada na Tabela 24 foi relacionada à perda de água superficial presente na PVP K30, substância em maior concentração no produto analisado.

Figura 76 - Curvas TG das dispersões sólidas de AND.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Tabela 24 - TG dinâmico das dispersões sólidas de AND, na razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹.

Dispersão Sólida	Etapa de Decomposição	T _{inicial} (°C)	T _{final} (°C)	Δm (%)
DS1-A	I	51,64	59,37	4,36
	II	216,72	388,41	23,61
	III	431,56	476,17	31,27
	IV	499,65	642,67	18,78
DS2-A	I	56,00	70,36	5,09
	II	222,01	373,3	22,37
	III	430,00	502,61	22,46
	IV	574,85	654,48	17,10
DS3-A	I	51,70	86,18	4,19
	II	221,07	353,36	15,65
	III	361,63	418,2	19,88
	IV	442,56	647,52	17,10
DS4-A	I	43,53	76,61	2,36
	II	221,94	354,23	15,87
	III	363,37	418,20	18,54
	IV	436,04	609,22	25,79

Fonte: Autoria própria, 2017.

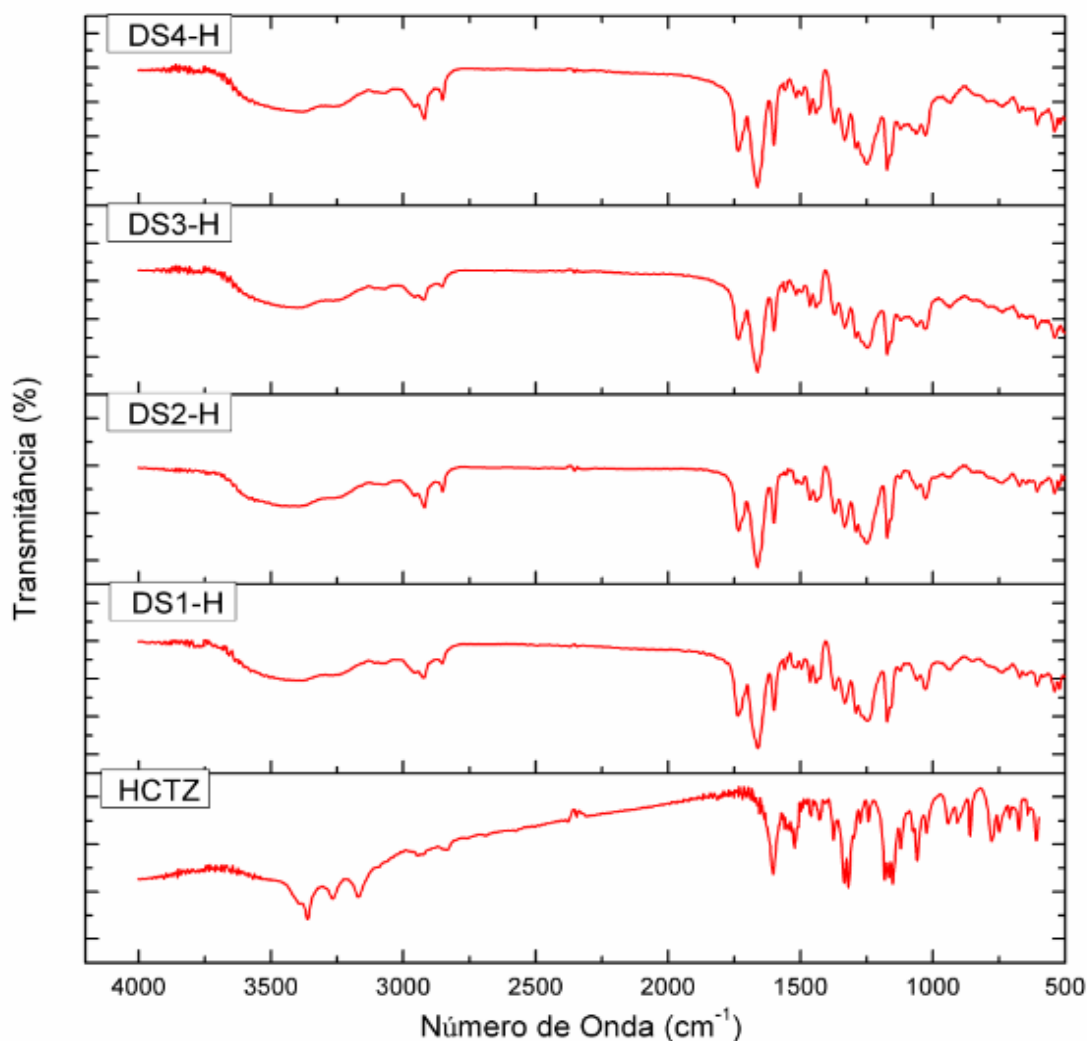
5.3.1.3 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)

Pode-se verificar na Figura 77 que os espectros das DS de HCTZ foram praticamente idênticos e que apresentaram supressão das bandas características da HCTZ, com exceção da banda em 1602 cm⁻¹ (associada à sobreposição das bandas C-N e C=C do anel aromático) que apareceu menos intensa. As principais bandas características do polímero isolado (PVP K30) puderam ser verificadas, contudo, menos expressivas e deslocadas. Segundo Fouseris et al. (2013) as mudanças de números de onda de absorção inferiores indicam a formação de ligações de hidrogênio.

Portanto, pôde-se inferir que em todas as dispersões sólidas estudadas houve interações intermoleculares entre o polímero e o fármaco, principalmente ligações de

hidrogênio, visto que a HCTZ é uma substância que contém grupos polares (ex.: -Cl, N-H) que são capazes de interagir com outros grupos funcionais (ex.: C=O) presentes nos polímeros e formar ligações do tipo pontes de hidrogênio ou Van der Waals.

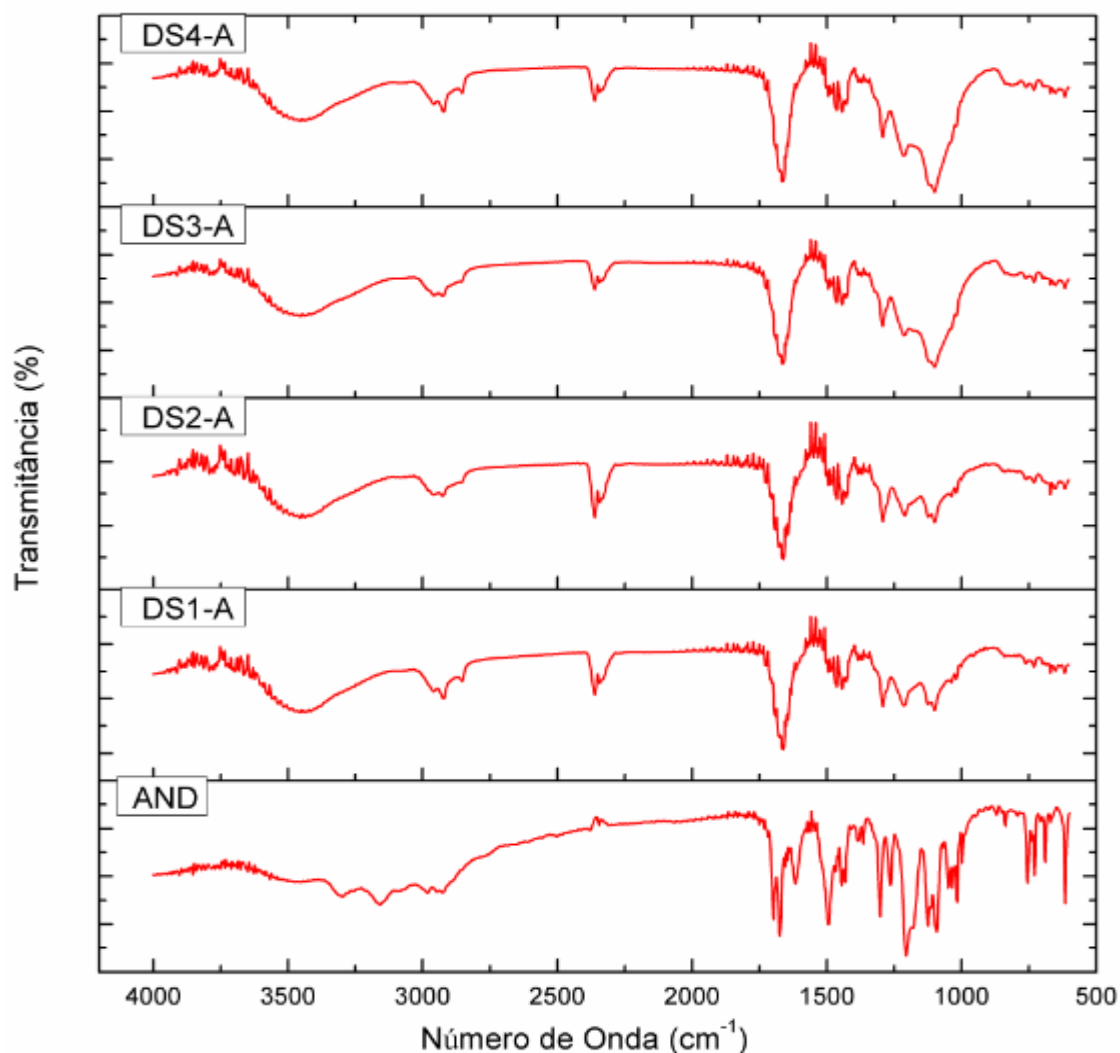
Figura 77 - Espectros de IV das dispersões sólidas de HCTZ em comparação com o IFA isolado.



Fonte: Autoria própria, 2017.

De modo semelhante ao ocorrido nas DS de HCTZ, os espectros das DS de AND (Figura 78) foram bem parecidos e apresentaram supressão das bandas características do IFA. As principais bandas típicas do polímero isolado (PVP K30) puderam ser verificadas, contudo, menos expressivas e deslocadas, sugerindo a formação de ligações de hidrogênio. A banda na região de 1102 cm^{-1} apareceu mais intensa nas dispersões DS3-A e DS4-A devido à maior concentração de Aerosil[®] nessas dispersões.

Figura 78 - Espectros de IV das dispersões sólidas de AND em comparação com o IFA isolado.



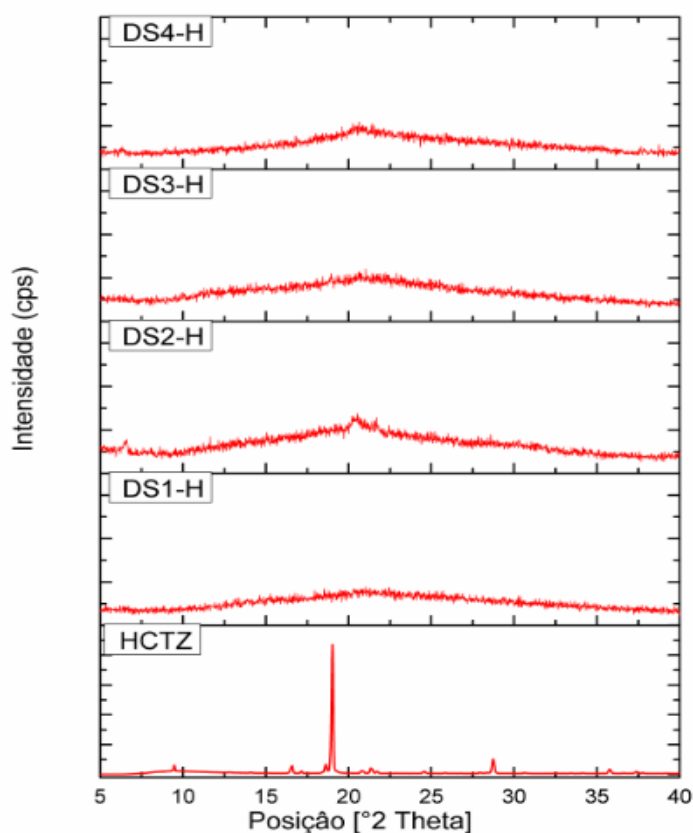
Fonte: Autoria própria, 2017.

5.3.1.4 Difração de Raio X de policristais (DRX)

Os difratogramas das dispersões de HCTZ (Figura 79) apresentaram um padrão característico de material sem forma definida, devido à ausência de um ordenamento de longo alcance, confirmando os dados sugeridos no DSC. A interação intermolecular do tipo ligação de hidrogênio entre fármaco:excipiente, que foi detectada no FTIR, inibiu a cristalização do IFA e, consequentemente, favoreceu a amorfização do mesmo.

Segundo Veronez et al. (2015) o grau de inibição da cristalização é dependente da proporção fármaco-excipiente, assim, uma maior inibição da cristalização é conseguida em maiores proporções do adjuvante farmacotécnico. Observa-se que as dispersões DS1-H e DS3-H, que possuem menor proporção de LSS aparentam menor grau de cristalinidade e, possivelmente, espera-se melhor desempenho na dissolução.

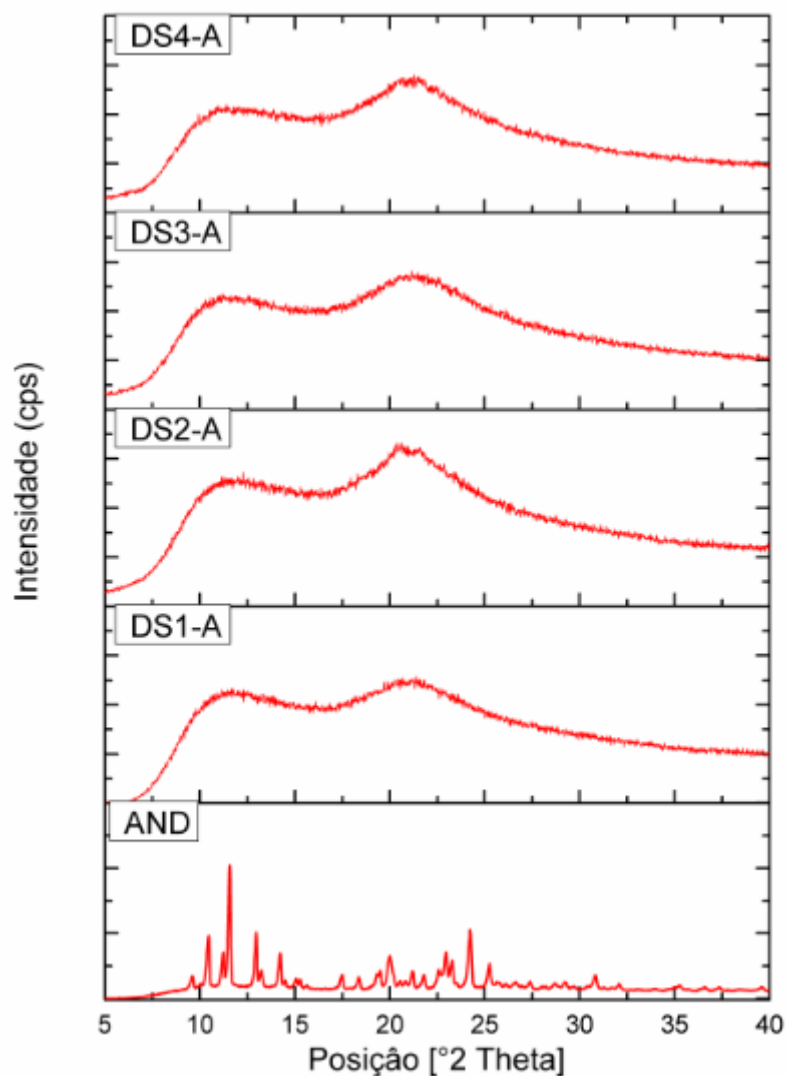
Figura 79 - Difratomogramas de raios X das dispersões sólidas de HCTZ em comparação com o fármaco isolado.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Os difratogramas das dispersões de AND apresentam-se praticamente idênticos (Figura 80) e demonstram um padrão característico de material amorfo, inclusive para as dispersões DS1-A e DS2-A, confrontando os resultados obtidos no DSC, para essas amostras específicas. A interação intermolecular do tipo ligação de hidrogênio entre IFA:excipiente, que foi detectada no FTIR, inibiu a cristalização do AND e, conseqüentemente, favoreceu a amorfização do mesmo na dispersão sólida.

Figura 80 - Difrátogramas de raios X das dispersões sólidas de AND em comparação com o fármaco isolado.



Fonte: Autoria própria, 2017.

5.3.2 Doseamento das DS

Na Tabela 25 pode-se verificar o teor de IFA nas DS produzidas por *spray drying* e concluir que todas estão adequadas, visto que, segundo a Farmacopéia Brasileira (2010), o teor mínimo de HCTZ em comprimidos é de 93% e máximo de 107%, enquanto que, segundo especificações da USP (2010), o teor mínimo de AND em formulações é de 90% e máximo de 110%.

Tabela 25 - Doseamento de DS de anlodipino e hidroclorotiazida.

Amostra	Teor	Amostra	Teor
DS1-A	91,8%	DS1-H	97,1%
DS2-A	90,2%	DS2-H	93,5%
DS3-A	90,5%	DS3-H	96,0%
DS4-A	90,6%	DS4-H	95,3%

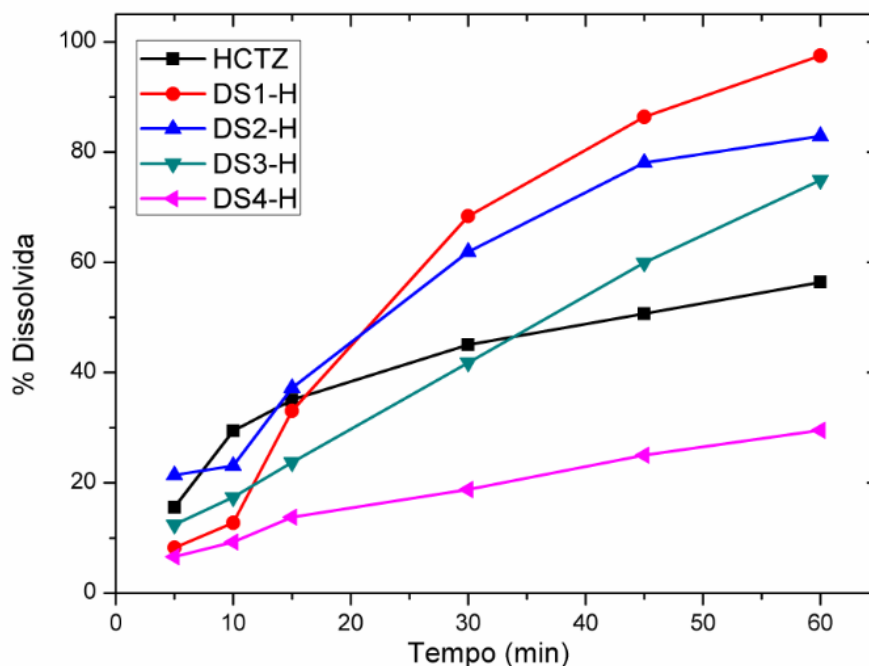
Fonte: Autoria própria, 2017.

5.3.3 Perfil de dissolução das DS

A dissolução é utilizada para verificar a qualidade do produto e a biodisponibilidade do fármaco, ajudar na escolha de excipientes e do desenvolvimento do processo de fabricação, auxiliar modificações pós-registro e promover estudos de correlação *in vitro-in vivo* (STORPIRTIS et al., 2011).

A Figura 81 mostra os perfis de dissolução da HCTZ isoladamente e das suas DS. Observou-se que o fármaco puro apresentou uma porcentagem dissolvida de 54,0% em 60 minutos (Tabela 26). Contudo, de acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010), no ensaio de dissolução de preparações contendo HCTZ não menos do que 60% da quantidade de fármaco na forma farmacêutica deve se dissolver em 60 minutos.

Figura 81 - Perfil de dissolução da HCTZ e suas dispersões sólidas.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Comparando-se o perfil de dissolução das DS ao da HCTZ isolada observou-se que as dispersões DS1-H, DS2-H e DS3-H demonstraram uma taxa de dissolução em 60 minutos superior ao IFA (Tabela 26), significando que o processo tecnológico de produção de DS foi realmente eficiente no aumento da dissolução do fármaco. Entretanto, a DS1-H foi a que mais se destacou pelo seu desempenho no incremento de dissolução da HCTZ.

De acordo com Veronez et al. (2015) formas amorfas do IFA, como é o caso das dispersões sólidas, exibem, frequentemente, propriedades físico-químicas desejáveis, tais como maiores taxas de dissolução e melhor solubilidade em comparação com os seus homólogos cristalinos.

Tabela 26 - Porcentagem de hidroclorotiazida dissolvido em 60 minutos.

DS	% Dissolução (60min)
DS1-H	98,4*
DS2-H	82,9*
DS3-H	74,9*
DS4-H	29,5*
HCTZ	54,0

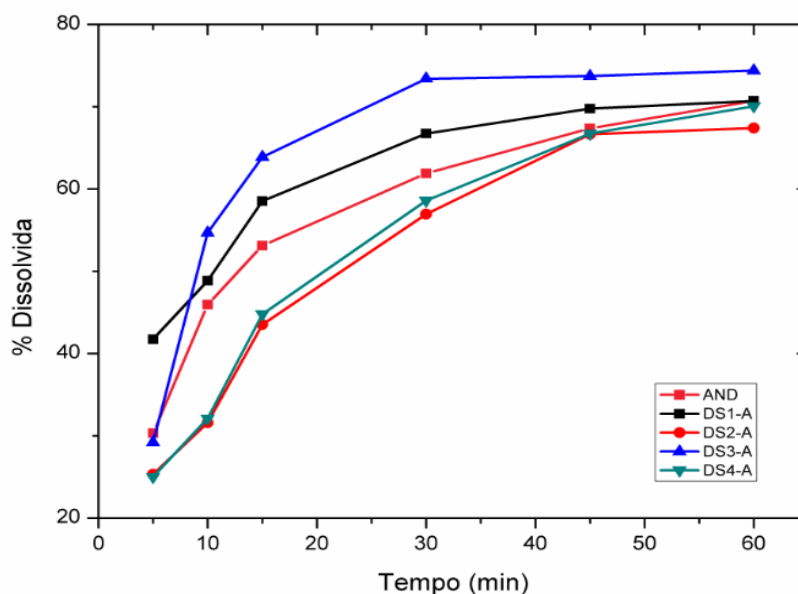
Resultados expressos pela média (n=3). *p< 0.05 comparado com o IFA isolado. A ausência de asterisco mostra que o resultado não foi significativo.

Fonte: Autoria própria, 2017.

As partículas amorfas apresentam uma rápida velocidade de dissolução por que são altamente solúveis, uma vez que apresentam alta energia e maior mobilidade molecular quando comparadas as partículas com formato definido (cristalinas) que apresentam uma velocidade de dissolução menor (CHIENG, RADES & AALTONEN, 2010).

A Figura 82 mostra os perfis de dissolução do AND isoladamente e das suas respectivas DS. Observou-se que o fármaco puro apresentou uma porcentagem dissolvida de 70,7% em 60 minutos (Tabela 27). Contudo, de acordo com a Farmacopéia Americana (USP, 2010), no ensaio de dissolução de preparações contendo AND não menos do que 75% da quantidade de fármaco na forma farmacêutica deve se dissolver em 30 minutos. Neste caso, apenas a DS3-A cumpre o teste, não sendo aprovado o fármaco isolado, nessas condições experimentais. Observa-se ainda que dentre as combinações de fármaco-excipientes esta é a DS que apresenta maior proporção de polímero, menor de surfactante e maior de adjuvante de secagem.

Figura 82 - Perfil de dissolução do AND e suas dispersões sólidas.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Tabela 27 - Porcentagem de anlodipino dissolvido em 60 minutos.

DS	% Dissolução (60min)
DS1-A	74,1
DS2-A	70,3
DS3-A	78,5*
DS4-A	73,4
AND	70,7

Resultados expressos pela média (n=3). * $p < 0.05$ comparado com o IFA isolado. A ausência de asterisco mostra que o resultado não foi significativo.

Fonte: Autoria própria, 2017.

Assim, a dispersão sólida de fármaco com carreadores hidrodispersíveis é apontada atualmente como uma das estratégias mais utilizadas para superar as limitações de solubilidade em água. A dispersão sólida pode ser o método utilizado para melhorar as características de dissolução do fármaco hidrofóbico e aumentar a sua biodisponibilidade. A

distribuição do fármaco no carreador, junto com o aumento da molhabilidade promovida pelo carreador, pode aumentar a solubilidade e a taxa de dissolução (Yu et al., 2011).

5.4 Formulação da Associação em Dose Fixa (ADF)

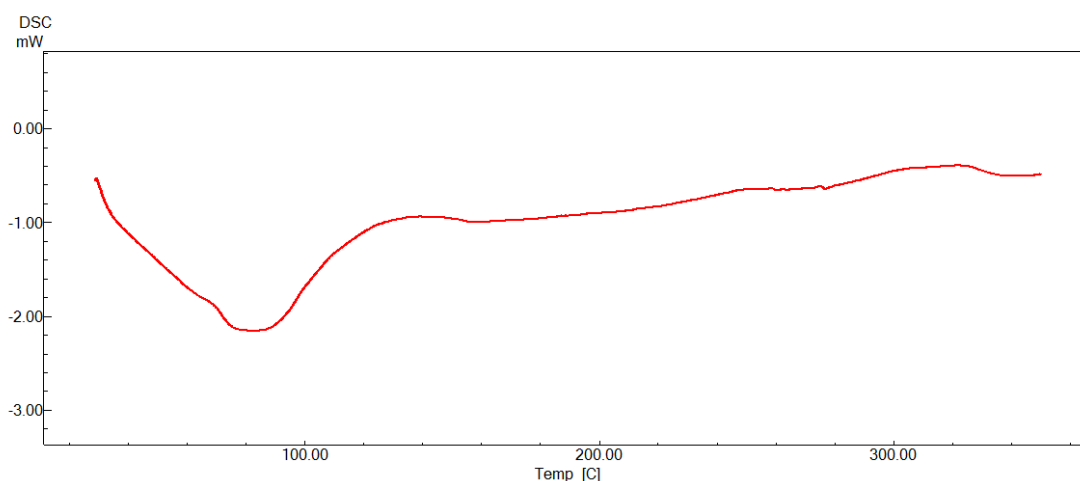
5.4.1 Caracterização da Formulação Dose Fixa Combinada

5.4.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Na Figura 83 pode-se observar a curva DSC da formulação dose fixa combinada, e detectar a ausência de eventos térmicos definidos, indicando que o produto é amorfo; fato que já era previsível, pois esta formulação compreendeu à mistura física de dispersões sólidas que já foram caracterizadas, previamente, como material sem forma definida.

Em geral, as DS resultam na amorfização do fármaco, o que influencia na dissolução, biodisponibilidade, estabilidade e outras propriedades do mesmo (BIKIARIS et al., 2005; LAFOUNTAINÉ et al., 2016).

Figura 83 - Curva DSC da formulação dose fixa combinada obtidas a $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).



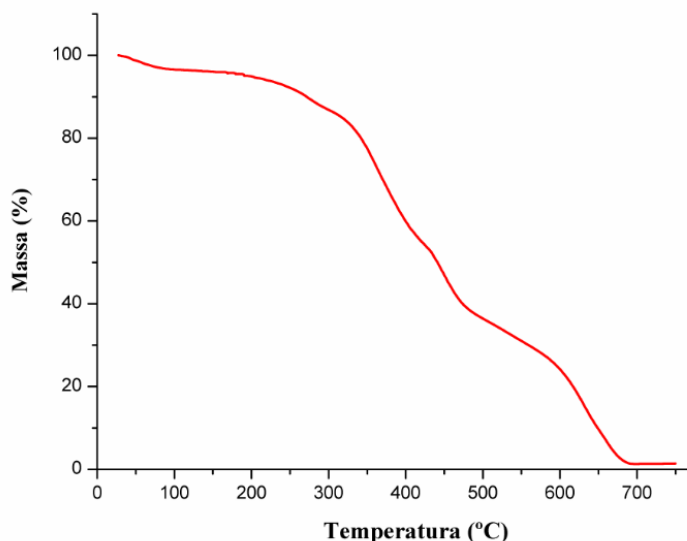
Fonte: Autoria própria, 2017.

A depressão endotérmica visualizada refere-se à perda de água de adsorção do constituinte em maior proporção na formulação, que é o PVP K30, conforme dados já mencionados anteriormente.

5.4.1.2 Termogravimetria(TG)

Analisando-se o perfil da curva termogravimétrica e os dados de perda de massa (Figura 84; Tabela 28) da formulação dose fixa combinada pode-se sugerir que este produto manteve a estabilidade térmica do AND ($T_{\text{inicial}} = 216,40^{\circ}\text{C}$) e praticamente da HCTZ ($T_{\text{inicial}} = 309,71^{\circ}\text{C}$) também, pois a perda de massa significativa só começou a ocorrer em $340,63^{\circ}\text{C}$. Observa-se ainda que a decomposição ocorreu em 5 etapas, já que a primeira perda registrada na Tabela 27 foi relacionada à perda de água superficial presente na PVP K30.

Figura 84 - TG dinâmico da formulação dose fixa combinada, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$).



Fonte: Autoria própria, 2017.

Tabela 28 - TG dinâmico da formulação dose fixa combinada, na razão de aquecimento de $10^{\circ}\text{C}.\text{min}^{-1}$.

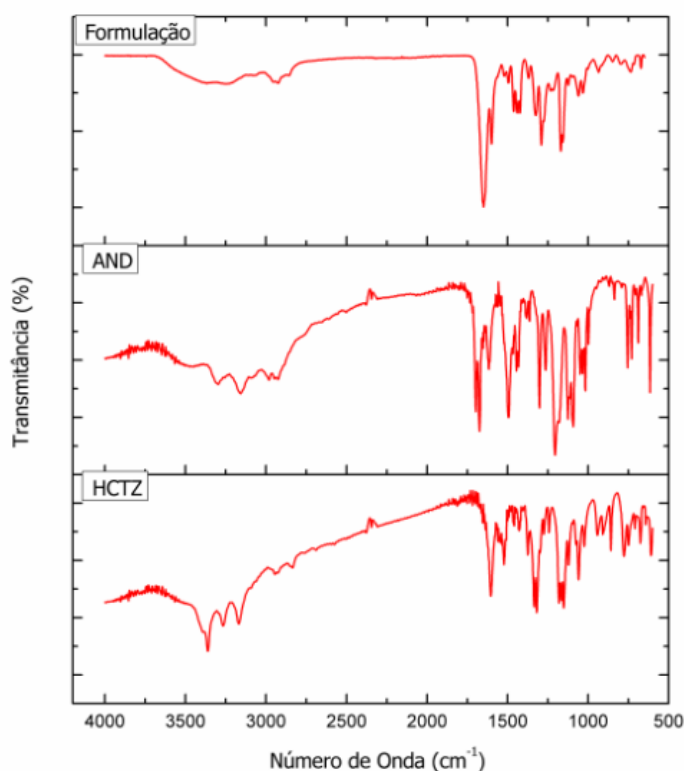
Amostra	Etapas de Decomposição	$T_{\text{inicial}} (^{\circ}\text{C})$	$T_{\text{final}} (^{\circ}\text{C})$	$\Delta m (\%)$
Formulação	I	37,7	70,44	2,33
	II	285,65	330,9	7,16
	III	340,63	394,12	26,91
	IV	436,02	463,61	15,57
	V	578,27	590,43	11,09
	VI	613,47	670,29	22,6

Fonte: Autoria própria, 2017.

5.4.1.3 Espectroscopia de Infravermelho

A Figura 85 apresenta o espectro da formulação em comparação com os fármacos isolados. Pode-se depreender que o espectro da formulação não resguarda bandas características dos IFAS, mas sim do carreador presente em maior proporção, que é a PVP K30, sugerindo a formação de uma solução sólida, na qual os fármacos e o transportador são miscíveis, formando uma mistura homogênea de uma fase, uma vez que há interação em nível molecular entre ambos. As principais bandas detectadas foram em 1651 cm^{-1} e 2927 cm^{-1} , características das deformações axial das ligações C=O da carbonila e das ligações C-H dos grupos metileno, respectivamente. A banda larga em torno de 3311 cm^{-1} sugere a presença de água, que é confirmada pelas análises anteriores de DSC e TG.

Figura 85 - Espectro de IV da formulação dose fixa combinada, em comparação com os fármacos isolados.

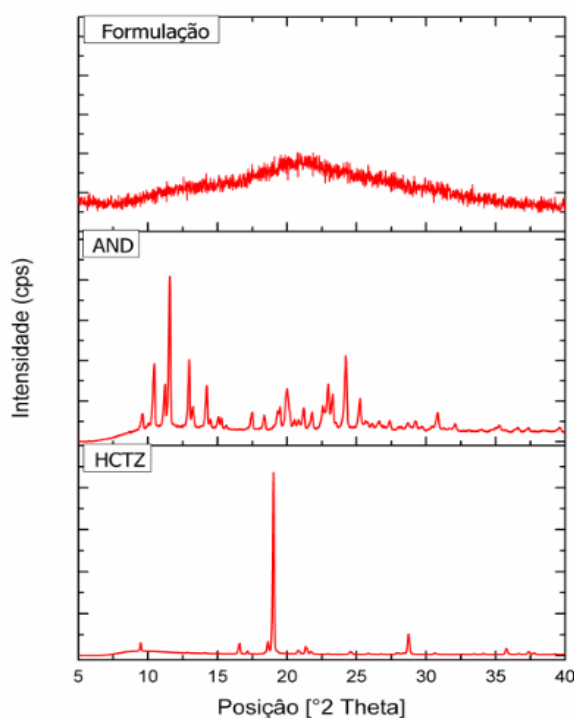


Fonte: Autoria própria, 2017.

5.4.1.4 Difração de Raio X de policristais

O difratograma da formulação em comparação com os fármacos isolados pode ser visualizado na Figura 86. Observou-se um padrão característico de material amorfo, devido à ausência de um ordenamento de longo alcance, confirmando os dados sugeridos no DSC. O padrão cristalográfico apresentado pela formulação confirma a conclusão de formação de uma solução sólida, conforme sugestão dos dados de FTIR, visto que não foram identificadas fases separadas (cristalina e amorfa), como nas suspensões sólidas.

Figura 86 - Difratograma de raio X da formulação dose fixa combinada, em comparação com o fármaco isolado.



Fonte: Autoria própria, 2017.

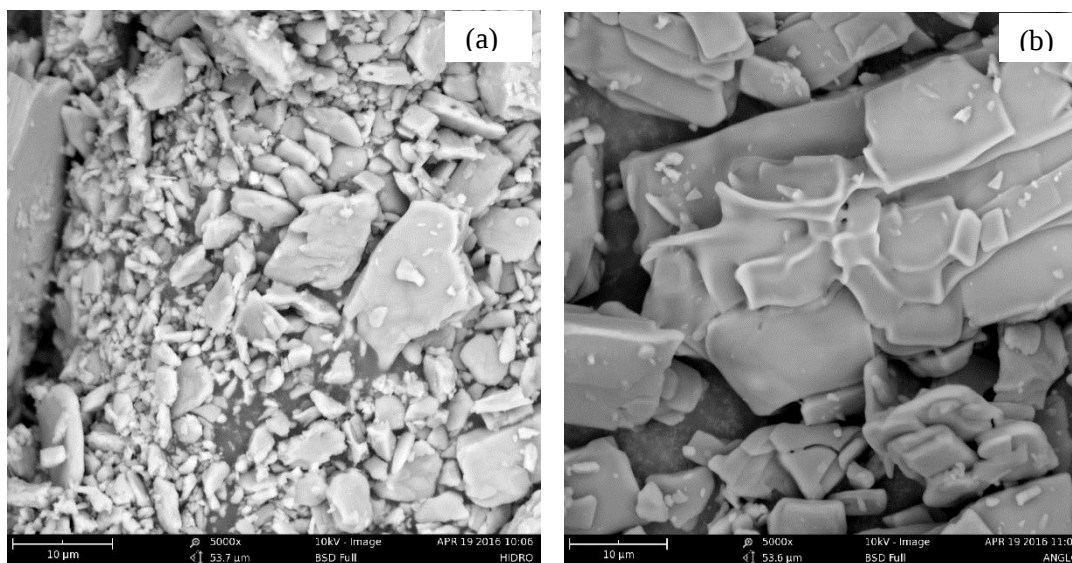
5.4.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura

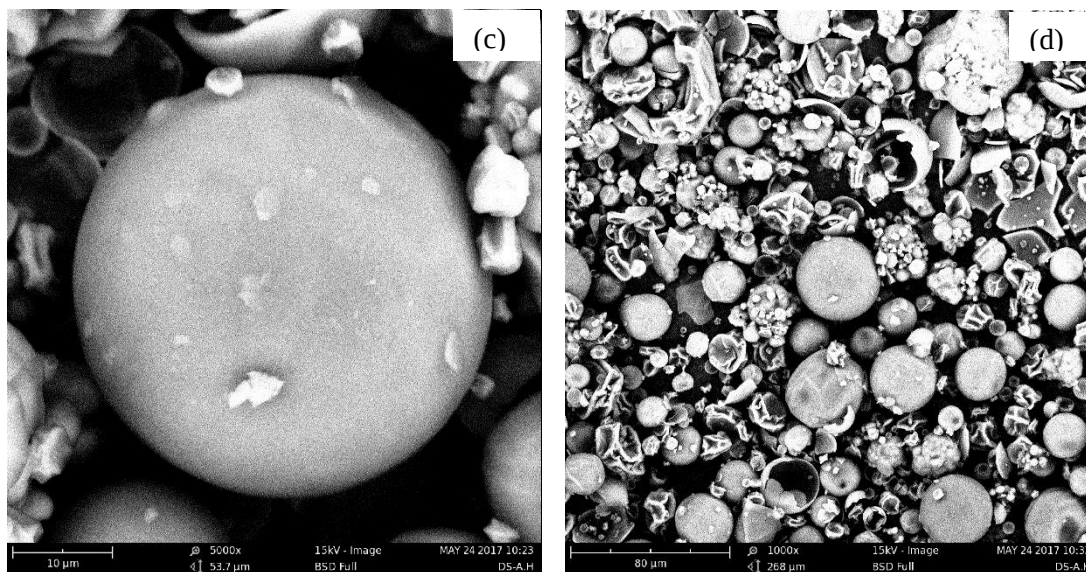
A microscopia eletrônica de varredura permite identificar a morfologia e elementos químicos de amostras sólidas (CHIENG; RADES; AALTONEN, 2011). Na fotomicrografia da HCTZ e do AND (Figuras 87a e 87b) foram observados cristais de formato lamelar, lisos, com bordas irregulares, de tamanhos variados.

Já na formulação dose fixa combinada (Figura 87c e 87d) constatou-se que as micropartículas apresentaram-se topograficamente com tendência a esfericidade, com diâmetro médio em torno de 42,3 μ m. Esse formato esférico pode promover aumento da área superficial e favorecer maior solubilidade do produto, pois segundo Ansel et al. (2007) a identificação da morfologia permite supor o comportamento do fármaco em relação a sua velocidade de dissolução e a velocidade e extensão de absorção *in vivo*.

Ademais, de acordo com Vieira et al. (2014), estruturas cristalinas na forma de cubos ou esferas irregulares, quando comparadas aquelas com hábito cristalino de agulhas, apresentam melhores propriedades de fluxo, o que facilita sua manipulação para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas.

Figura 87 - Fotomicrografias de HCTZ, AND e formulação dose fixa combinada.





a) HCTZ (5000x); b) AND (5000x); c) Formulação (5000x); d) Formulação (1000x).

Fonte: Autoria própria, 2017.

5.4.2 Desenvolvimento e validação de metodologia analítica por CLAE

5.4.2.1 Seleção e otimização das condições cromatográficas

O objetivo da validação é demonstrar que o método desenvolvido é apropriado para a finalidade pretendida, sendo, portanto, um instrumento de grande valia, pois dela depende a garantia da veracidade dos resultados obtidos (BRASIL, 2003).

Primeiramente foram testados os métodos farmacopéicos para HCTZ e AND isolados (Tabela 29), a fim de verificar se o método indicado para um IFA serviria para identificação e separação dos dois fármacos, quando injetados simultaneamente. Ao testar esses métodos farmacopéicos, avaliou-se também se um IFA poderia ser identificado no comprimento de onda do outro e a partir daí obteve-se como comprimento de onda comum 237 nm. A composição da fase móvel foi analisada através de testes com diversas condições de análise (Tabela 29), com o objetivo de proporcionar melhor separação dos IFAS, melhor tempo de retenção, fator de cauda e simetria de pico da HCTZ e do AND.

Assim, o método mais eficiente encontrado foi aquele que utilizou como fase móvel a mistura metanol:água (70:30), com pH ajustado para 4,0 com ácido ortofosfórico

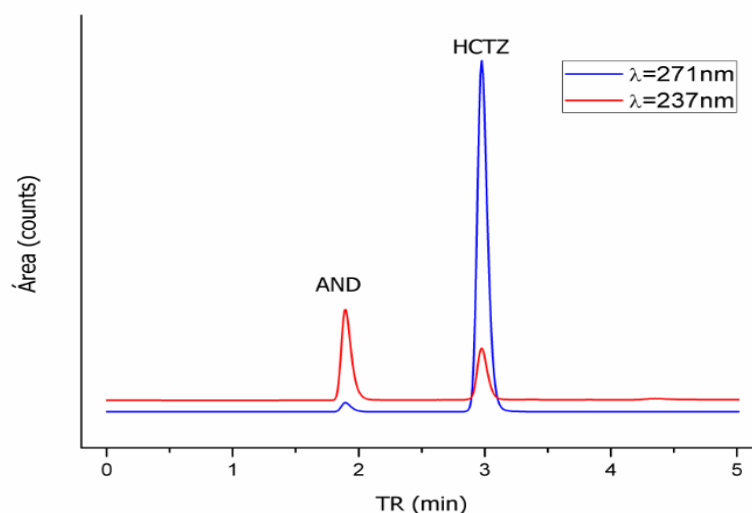
concentrado, temperatura do forno de 40 °C, fluxo de 1,0 mL.min⁻¹ e volume de injeção de 20 µL. Como o equipamento de CLAE utilizado permite a avaliação em diferentes comprimentos de onda foi, então, usado $\lambda = 237$ nm para leitura de AND e $\lambda = 271$ para HCTZ. A Figura 88 mostra um cromatograma obtido nessas condições.

Tabela 29 - Condições cromatográficas avaliadas no desenvolvimento do método.

Composição da FM	pH	Temp. do Forno (°C)	Fluxo (mL.min ⁻¹)	Vol. de Injeção (µL)	Coluna (250x3,0mm 3µm)	Comp. de onda (nm)	Modo	Fonte
Sol. Fosfato de Potássio 0,1M: Acetonitrila (90:10)	3	40	1 e 2	20	Phenomenex C18	237; 254; 271	Isocrático	FARMACOPÉIA BRASILEIRA (2010)- HCTZ
Acetonitrila: Metanol: Tampão Trietilamina (15:35:50)		40	1	20	Phenomenex C18	237, 254	Isocrático	USP (2010)- AND
A= Sol. Fosfato de Potássio 0,1M: Acetonitrila (90:10); B= Metanol	3	40	1	20	Phenomenex C18	237	Gradiente	Adaptação método farmacopéico para HCTZ
Metanol: Água (50:50)-Trietilamina 0,1%	3,5	40	1	20	Phenomenex C18	237	Isocrático	Autoria própria
Metanol: Água (70:30) - Trietilamina 0,1%	3,5	40	1	20	Phenomenex C18	237	Isocrático	Autoria própria
Metanol: Água (70:30)	4,0	40	1	20	Phenomenex C18	237; 271	Isocrático	Autoria própria

Fonte: Autoria própria, 2017.

Figura 88 - Cromatograma de hidroclorotiazida associado à anlodipino.



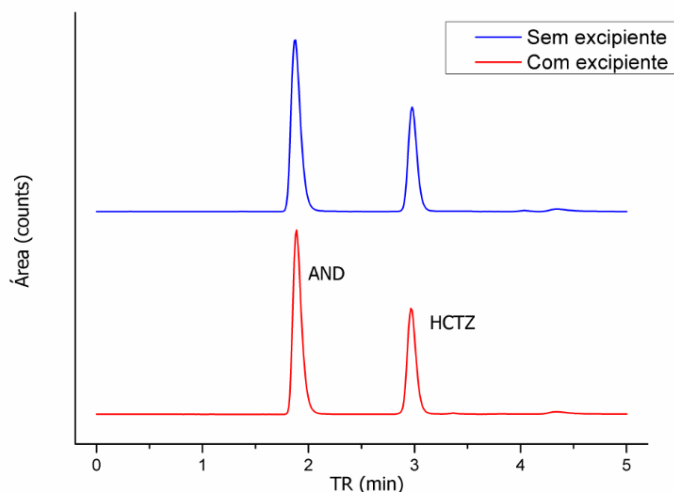
Fonte: Autoria própria, 2017.

5.4.2.2 Validação do Método Analítico

5.4.2.2.1 Seletividade

A partir das condições cromatográficas determinadas anteriormente, iniciou-se a validação do método com a análise da seletividade. A seletividade é considerada a primeira etapa da validação analítica, pois se deve garantir que os componentes da formulação, como os excipientes, não interfiram na quantificação do fármaco (ELOY et al., 2012). Os resultados obtidos pela análise das soluções de HCTZ/AND em diluente contaminadas com os excipientes empregados nas dispersões sólidas, PVP K30, LSS e Aerosil[®] e a análise das dispersões sólidas sem os IFAs mostraram que estes excipientes não afetaram a quantificação do fármaco (Figura 89), porque não exibiram picos cromatográficos coincidentes com tempo de retenção característico dos fármacos (1,89 min. AND e 2,97 min. HCTZ).

Figura 89 - Cromatograma de hidroclorotiazida associado à anlodipino na presença e ausência de excipientes, em $\lambda=237\text{nm}$.

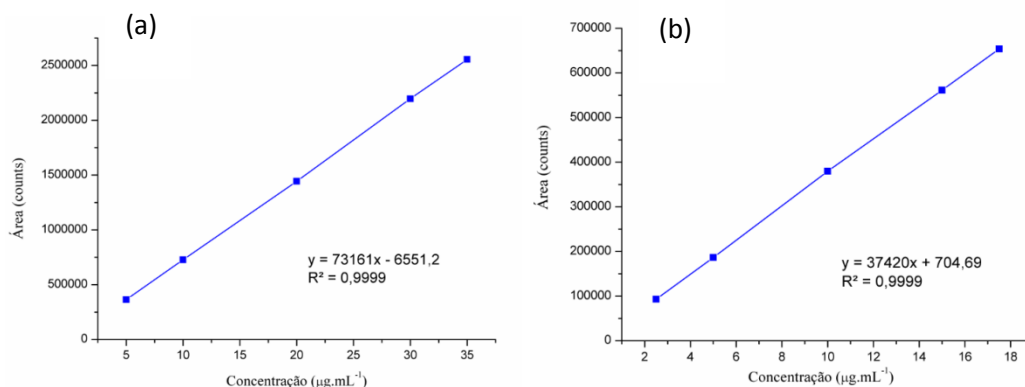


Fonte: Autoria própria, 2017.

5.4.2.2.2 Linearidade

O método desenvolvido apresentou linearidade na faixa de $5,0$ a $35,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para HCTZ e de $2,5$ a $17,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para AND. Após o ajuste dos dados por regressão linear utilizando o método dos mínimos quadrados, os valores das áreas obtidas mostraram ser diretamente proporcionais às concentrações de HCTZ e AND, no intervalo avaliado, [área = $73161 \times \text{concentração} (\mu\text{g mL}^{-1}) - 6551,2$], com $R^2 = 0,9999$ para HCTZ e [área = $37420 \times \text{concentração} (\mu\text{g mL}^{-1}) + 704,69$], com $R^2 = 0,9999$ para AND (Figura 90), estando, portanto, de acordo com a RDC 899/2003 (BRASIL, 2003), para a qual o valor mínimo de R^2 deve ser 0,99.

Figura 90 - Curva de Calibração de Hidroclorotiazida e Anlodipino.



Legenda: (a) Hidroclorotiazida (b) Anlodipino

Fonte: Autoria própria, 2017.

5.4.2.2.3 Limites de detecção e quantificação

O limite de quantificação, equivalente ao menor nível determinado com precisão e exatidão aceitáveis, correspondeu a $5,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para HCTZ e $2,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para AND. E o limite de detecção foi de $1,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para HCTZ e $0,6 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para AND, obtidos pela análise da curva de calibração, com 95% de confiança.

5.4.2.2.4 Precisão e Exatidão

Para a análise fidedigna do IFA o método deve mostrar-se preciso e exato apresentando, respectivamente, pequena dispersão entre resultados de leitura de uma mesma concentração e elevado grau de concordância entre resultados individuais em um mesmo ensaio, ou ensaios independentes, em relação a um valor de referência aceito como verdadeiro (ELOY et al., 2012).

Os resultados apresentados na Tabela 30 evidenciaram que o método é preciso para ambas as determinações: repetibilidade e precisão intermediária, visto que, de acordo com RE 899/2003 (BRASIL, 2003), os coeficientes de variação apresentaram valores abaixo de 5%.

Tabela 30 - Precisão do método cromatográfico utilizado na análise de HCTZ e AND.

Repetibilidade						
Fármaco	HIDROCLOROTIAZIDA			ANLODIPINO		
Conc. Teórica ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	10	20	30	5	10	15
Média da área (counts)	709593,67	1432099,00	2048336,67	182210,00	361436,00	512234,00
DP	10040,61	21314,36	53280,40	5419,99	3299,51	12283,50
CV (%)	1,41	1,49	2,60	2,97	0,91	2,40
Precisão Intermediária						
Conc. Teórica ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	10	20	30	5	10	15
Média da área (counts)	714014,33	1456377,33	1979852,33	189264,33	371727,00	522857,33
DP	3294,75	61558,16	6089,98	8090,59	14413,79	2870,94
CV (%)	0,46	4,23	0,31	4,27	3,88	0,55

Conc.: concentração; DP: Desvio Padrão; CV: Coeficiente de Variação.

Fonte: Autoria própria, 2017.

A Tabela 31 mostra que o método desenvolvido é exato, já que os resultados estão de acordo com as especificações exigidas na RE 899/2003 (BRASIL, 2003).

Tabela 31 - Exatidão do método cromatográfico utilizado na análise de HCTZ e AND.

Fármacos/Níveis	HIDROCLOROTIAZIDA			ANLODIPINO		
	Baixo	Médio	Alto	Baixo	Médio	Alto
Conc. Teórica ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	10	20	30	5	10	15
Conc. Encontrada ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	9,78	19,73	28,22	5,02	9,96	14,12
Exatidão (%)	97,78	98,67	94,08	100,46	99,64	94,14

Conc.: concentração.

Fonte: Autoria própria, 2017.

5.4.2.2.5 Robustez

A robustez de um método pode ser definida como a medida de sua capacidade em resistir a pequenas e deliberadas variações dos parâmetros analíticos, tais como a proporção dos componentes da fase móvel e o fluxo empregado na análise (BRASIL, 2003).

Os resultados exibidos na Tabela 32 mostraram que o método analítico desenvolvido e validado se revelou robusto frente a alterações de fluxo, temperatura do forno e composição da fase móvel, já que o coeficiente de variação foi inferior a 5%.

Tabela 32 - Robustez do método cromatográfico utilizado na análise de HCTZ e AND.

Variável/ IFA	Fluxo 0,8 $\mu\text{L.mL}^{-1}$		Fluxo 1,2 $\mu\text{L.mL}^{-1}$	
	HCTZ	AND	HCTZ	AND
Área (counts)	1676709,00	432754,67	1126019,00	291201,00
CV (%)	0,06	0,22	0,07	0,84
TR (min)	3,69	2,35	2,48	1,58
CV (%)	0,16	0,25	0,23	0,37
Variável/IFA	Forno 38°C		Forno 42°C	
	HCTZ	AND	HCTZ	AND
Área (counts)	1357030,67	350319,00	1357603,33	349455,67
CV (%)	0,25	0,38	0,11	0,05
TR (min)	2,98	1,90	2,97	1,89
CV (%)	0,34	0,30	0,19	0,31
Variável/ IFA	Metanol 68%		Metanol 72%	
	HCTZ	AND	HCTZ	AND
Área (counts)	1356242,00	347716,00	1354908,67	350316,67
CV (%)	0,13	0,71	0,12	0,68
TR (min)	2,98	1,99	2,97	1,93
CV (%)	0,34	0,29	0,19	1,87

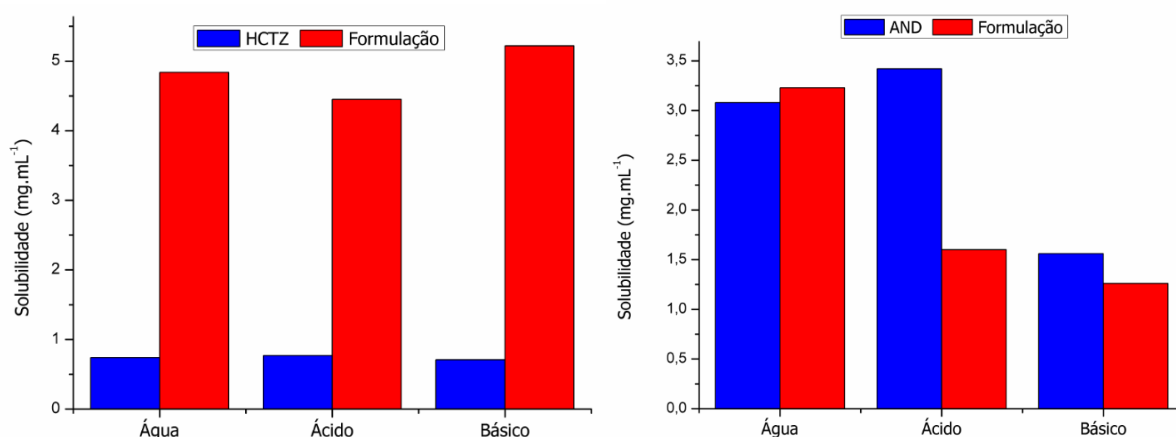
CV: Coeficiente de Variação; TR: Tempo de Retenção.

Fonte: Autoria própria, 2017.

5.4.3 Estudo de solubilidade da formulação ADF

A solubilidade dos fármacos é uma propriedade que afeta diferentes aspectos relativos à farmacocinética e estabilidade química da molécula. Sabe-se que o pH influencia diretamente o grau de ionização das moléculas, afetando a absorção e, consequentemente, a biodisponibilidade dos fármacos. Portanto, foi investigada a solubilidade aquosa da formulação dose fixa combinada em diferentes valores de pH (água: 3,7; HCL 0,1M: 1,15; Tampão Fosfato 0,05M: 7,4) e os resultados foram expressos na Figura 91.

Figura 91 - Solubilidade de hidroclorotiazida e anlodipino isolados em comparação com a formulação, em diferentes valores de pH.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Observa-se que a formulação ADF aumentou significativamente a solubilidade da hidroclorotiazida e que o maior incremento ocorreu em pH básico (705%). Sugere-se que este incremento ocorra devido ao aumento da molhabilidade, da área de superfície e da redução da cristalinidade do fármaco.

Quanto ao anlodipino, a formulação foi capaz de aumentar estatisticamente ($p < 0.05$), a solubilidade aquosa do fármaco em pH=3,7 contudo, em meio ácido e básico o produto estudado teve desempenho inferior ao fármaco isolado, nas condições do estudo. Diferentemente destes resultados, em geral, a literatura reporta aumento de solubilidade dos fármacos quando se utiliza DS como tecnologia farmacêutica, a exemplo do estudo de

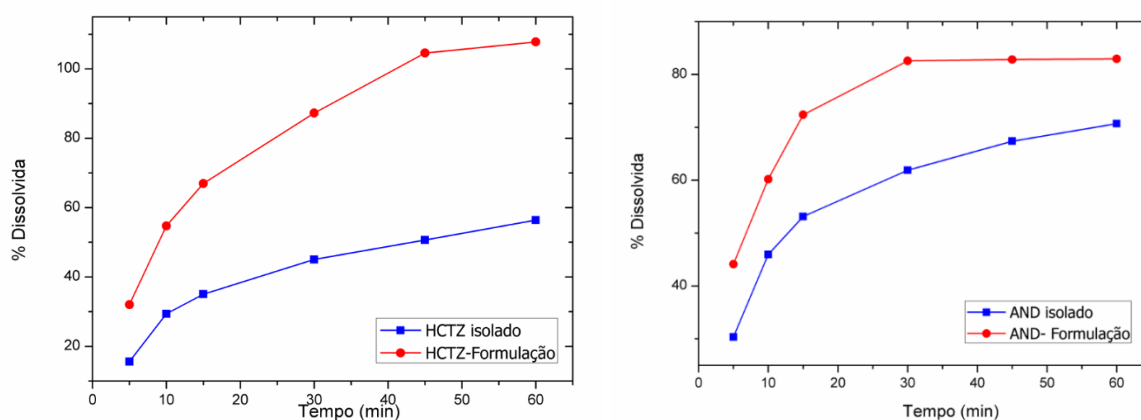
Zaparoli (2011) que determinou que solubilidade das DS de praziquantel com Kollicoat® IR (1:5) foi cerca de 4 vezes maior que a solubilidade do fármaco puro.

5.4.4 Estudo de dissolução da formulação ADF

O ensaio de dissolução é um teste físico no qual o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas formadas durante o teste, no caso de cápsulas e comprimidos. Por isso, os estudos de dissolução *in vitro* tornaram-se importantíssimos para assegurar a qualidade das formulações sólidas orais e para permitir a otimização das mesmas quando em desenvolvimento (CHORILI et al., 2010).

A Figura 92 mostra o perfil de dissolução da formulação ADF em comparação com os fármacos HCTZ e AND isolados. Observou-se que a formulação apresentou um perfil de dissolução consideravelmente melhor que os fármacos isoladamente, visto que, aumentou 99% a porcentagem de HCTZ dissolvida em 60 minutos e 17% a de AND (Tabela 32).

Figura 92 - Perfil de dissolução de HCTZ e AND isolados em comparação com a formulação ADF.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Tabela 33 - Porcentagem de fármaco dissolvido em 60 minutos.

Amostra	% Dissolução (60min)
HCTZ- Formulação	107,7*
HCTZ isolado	54,0
AND- Formulação	82,9*
AND isolado	70,7

Resultados expressos pela média (n=3). *p< 0.05 comparado com o IFA isolado. Fonte: Autoria própria, 2017.

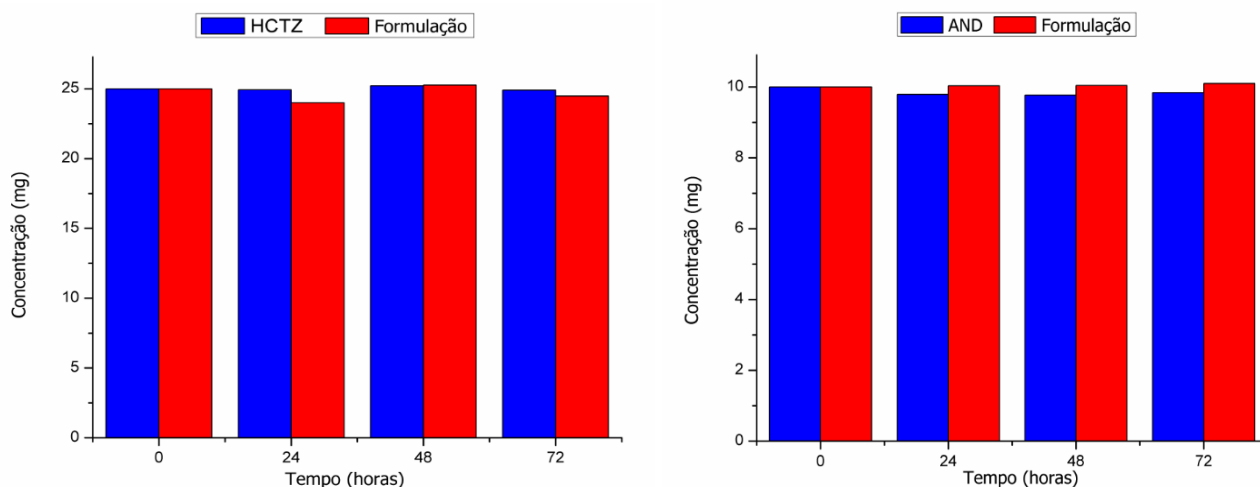
Estes resultados corroboram com a literatura científica que ressalta a importância das DS no aumento da dissolução, a exemplo de Truong (2015) que averiguou que DS de Sorafenib aumentou acentuadamente a taxa de dissolução do IFA e mostrou em estudo farmacocinético maior biodisponibilidade oral em comparação com o fármaco isolado.

5.4.5 Estudo do perfil de degradação térmica da formulação ADF

De acordo com a RDC 53/2015 o estudo de degradação forçada pode ser entendido como estudo que permite a geração de produtos de degradação através da exposição do insumo farmacêutico ativo e produto acabado a condições de estresse, como por exemplo, luz, temperatura, calor, umidade, hidrólise ácida/ básica e oxidação, entre outras (BRASIL, 2015). Nesta pesquisa teve-se a intenção de iniciar a análise da degradação por estresse da formulação dose fixa combinada realizando, portanto, a verificação da interferência de alta temperatura (70°C) na estabilidade química do produto, através do doseamento dos fármacos por CLAE.

Na figura 93 estão expressos, na forma de gráfico, os resultados dos teores dos fármacos na formulação dose fixa combinada, em comparação com os fármacos isolados, em cada tempo específico do estudo (0, 24, 48, 72h). Observou-se, portanto, que nas condições de análise, não houve diferenças significativas, estatisticamente, nos teores dos fármacos em todas as amostras durante o tempo avaliado.

Figura 93 - Teor de hidroclorotiazida e anlodipino isolados em comparação com a formulação ADF durante estudo de estabilidade.

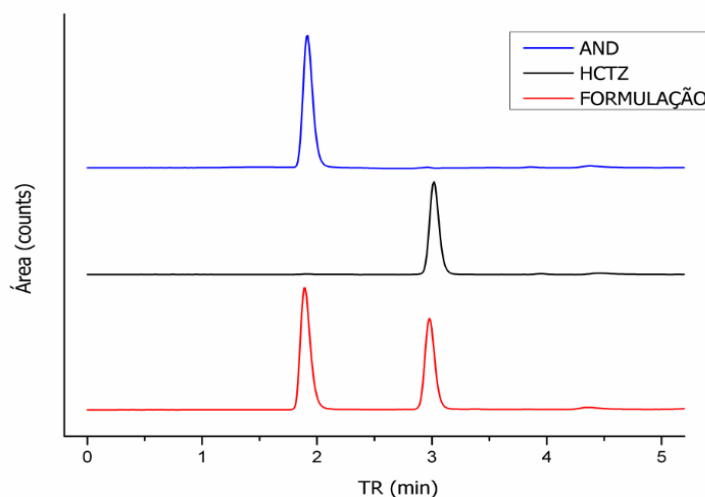


Fonte: Autoria própria, 2017.

Além disso, de acordo com os cromatogramas (Figura 94) obtidos no tempo 72h para cada amostra avaliada, não foram detectados o surgimento de novos picos ou alteração dos picos característicos dos IFAS, sugerindo, portanto, a não formação de produtos de degradação e garantindo a estabilidade do produto desenvolvido, nessas condições de estudo. Corroborando com estudos de Mahajan, Thaker e Mohanraj (2012) que detectaram que o fármaco hidroclorotizida apresentou estabilidade química após exposição térmica a 70°C, durante três dias.

Diferente dos resultados deste estudo, Vargas (2014) observou que DS de sinvastatina com PEG 6000 (1:1) apresentaram perfil de degradação química maior (47,65%) do que o fármaco isolado (11,36%), quando avaliados por meio de estudo de estabilidade acelerada, com temperatura de 40°C e umidade relativa de 75%, durante o período de 6 meses.

Figura 94 - Cromatogramas da formulação dose fixa combinada em comparação com os IFAS isolados após estudo de estabilidade forçada de 72h, com leitura em $\lambda=237\text{nm}$.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Assim, observa-se que na literatura científica podem ser encontrados inúmeros artigos (MASHRU et al., 2005; YU et al, 2011; SHI et al, 2015) visando à aplicação de DS para o aumento da solubilidade, porém poucos enfocam a questão da estabilidade do produto obtido. E apesar das inúmeras vantagens das DS, a quantidade de medicamentos disponíveis no mercado, baseados nessa tecnologia de obtenção, ainda é limitada devido a alguns problemas, como a recristalização do fármaco durante o processo de armazenamento, sendo fatores importantes para a ocorrência deste evento, a temperatura e a umidade, que, portanto, diminuem a estabilidade físico-química do produto (VO; PARK, LEE, 2013).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo de caracterização dos fármacos e adjuvantes através da aplicação das técnicas analíticas (DSC, TG, FTIR e DRX) ratificou as propriedades físico-químicas destes insumos farmacêuticos quando comparados à literatura científica e funcionou como base para melhor compreensão das interações IFAs-adjuvantes nas misturas físicas e dispersões sólidas.

Na avaliação dos sistemas binários, pode-se concluir que as misturas físicas com PEG 1500, PEG 6000, Kolidon[®] VA64, Kolicoat[®] IR e LSS apresentaram interação física com os IFAS, sendo que, PEG 1500 e Kolidon[®] VA64 apresentaram também interação química. Contudo, essas interações IFA:adjuvante não significaram incompatibilidades, haja vista que promoveram incremento de solubilidade do fármaco, funcionando como aspecto positivo. Foi possível ainda ratificar a compatibilidade entre os fármacos bensilato de anlodipino e hidroclorotiazida.

O estudo de avaliação da solubilidade dos sistemas binários verificou que todas as misturas físicas IFA-adjuvante foram capazes de aumentar a solubilidade dos fármacos em esmpregados, sendo o polímero e surfactante que mais incrementaram a solubilidade dos IFAs nas MF, o Soluplus[®] e o Tween[®] 80, respectivamente. Contudo, na etapa de desenvolvimento de DS de terceira geração, pelo método do solvente, com remoção por *spray drying*, estes excipientes não apresentaram características farmacotécnicas adequadas para o emprego da metodologia determinada e, portanto, não foi possível a obtenção de DS com aspecto, reologia e/ou perfil de dissolução adequados. Por este motivo, foram selecionados o polímero e o surfactante que conseguiram reunir as características farmacotécnicas desejadas e o perfil de compatibilidade aprovado, sendo eles a PVP K30 e o LSS, para ambos os fármacos.

Foi observado ainda que a proporção IFA-excipiente que melhor incrementou a solubilidade da HCTZ e do AND foi 1:3 (m/m), sendo esta utilizada para o desenvolvimento de dispersões sólidas de 3^a geração.

As técnicas DSC e DRX evidenciaram que o processo de nebulização formou dispersões sólidas amorfas e o estudo termogravimétrico evidenciou que a decomposição térmica da maioria das dispersões ocorreu em temperaturas próximas às dos IFAs cristalinos, indicando que o processo de produção de DS manteve a estabilidade dos IFAs.

Quanto ao doseamento, todas as DS apresentaram teor de IFA dentro das especificações farmacopéicas e quanto à dissolução as dispersões DS1-H e a DS3-A exibiram o melhor incremento de dissolução de seu respectivo fármaco e, por isso, foram selecionadas para o desenvolvimento de uma formulação contendo associação em dose fixa.

A formulação contendo a associação em dose fixa desenvolvida, pôde ser descrita como um produto amorfo, com tendência a formação de micropartículas esféricas, que formaram uma solução sólida, mantiveram a estabilidade térmica dos fármacos anlodipino e hidroclorotiazida e melhoraram a solubilidade aquosa e perfil de dissolução dos IFAs.

Observou-se, portanto, que o modelo de desenvolvimento da formulação da associação em dose fixa usando a DS como tecnologia farmacêutica foi eficiente e capaz de incrementar, consideravelmente, a dissolução dos fármacos HCTZ e AND, fato que, certamente, contribuirá para aumento da biodisponibilidade, maior eficácia terapêutica e maior comodidade para o paciente, haja vista que, poderá reduzir seu esquema posológico, facilitando a adesão ao tratamento e promovendo o uso racional de medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ABDELRAZEK, E. M.; RAGAB, H. M.; ABDELZIZ, M. Physical Characterization of Poly (vinylpyrrolidone) and Gelatin Blend Films Doped with Magnesium Chloride. **Plastic and Polymer Technology**, v. 2, n. 1, p. 1-8, 2013.
- AJAY, S. et al., Solubility and Dissolution Rate Enhancement of Curcumin Using Kollidon VA64 by Solid Dispersion Technique. **International Journal of PharmTech Research**, v. 4, n. 3, p. 1055-1064, 2012.
- ALVES, L. D. S. et al. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de' Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p. 17-25, 2012.
- ALVES, R. **Estudo termoanalítico e de compatibilidade fármaco-excipiente de rifampicina e alguns medicamentos utilizados na terapêutica da tuberculose**. 2007. 90f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- ALMEIDA, H. **Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis (BCS – Classe II)**. 2009. 114f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa.
- AL-SHADEEDI, M. I.; SAMEIN, L. H.; SHEHAB, M. A. Formulation and evaluation of carbimazole orodispersible tablet. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical sciences**. v. 5, n. 60, 2013
- ALSHAHRANI, S. M. et al. Stability-enhanced Hot-melt Extruded Amorphous Solid Dispersions via Combinations of Soluplus® and HPMCAS-HF. **American Association of Pharmaceutical Scientists**. v. 16, n. 4, p. 824-834, 2015.
- AMARAL, M. H. A. **Modulação da cedência de fármacos - Efeito das características tecnológicas nos modelos de liberação**. 2003. 297p. Tese (doutorado) - Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto.

AMARO, M. I. et al., Optimisation of spray drying process conditions for sugar nanoporous microparticles (NPMPs) intended for inhalation. **International Journal of Pharmaceutics**. n. 421, p. 99-109, 2011.

AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical classification: the correlation in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 15, n.3, p. 413-420, mar. 1995.

ANDRADE, T. C. **Estudo de granulação por solidificação de materiais fundidos em leito fluidizado utilizando dispersão sólida de Indometacina**. 2009. 121 p. Mestrado (Dissertação) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Editora Artmed, 2. ed., cap. 18, p. 264 -284, 2005.

BALTAZAR, L. O. **Caracterização do estado sólido de dispersões sólidas de nifedipino obtidas por secagem por aspersão**. 2013. 60p. Graduação (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa.

BARSKY I, BERNSTEIN J, STEPHENS PW, STONE KH, CHEUNG E, HICKEY MB, HENCK JO. Disappearing and Reappearing Polymorphism in *p*-Methylchalcone. **Crystal Growth & Design**. v. 8, n. 1, 2008.

BASF, The Chemical Company. Kollidon® VA 64 – Excipients for Drug Formulation, 2014.

BATISTA AC. **Caracterização Química e Estrutural de Quartzo**. Dissertação (Mestrado). 2008. Universidade Federal do Mato Grosso, Cuiabá-MT.

BENSON, S.; VANCE-BRYAN, K.; RADDATZ, J. Time to patient discontinuation of antihypertensive drugs in different classes. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 57, n. 1, p. 51-54, jan. 2000.

BERGE, S. M.; BIGHLEY, L. D.; MONKHOUSE, D. C. Pharmaceutical salts. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 66, n. 1, p. 1-19, jan. 1977.

BERNARDIS, L. S. Caracterização e estudo das propriedades no estado sólido do cloridrato de venlafaxina. 2013. 231f. Dissertação (mestrado) – Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina – Florianópolis, Santa Catarina.

BIKIARIS D. et al. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. **Thermochimica Acta**, v. 439, n. 1-2, p. 58–67, dez. 2005.

BLEICHER, L.; SASAKI, J. M. **Introdução à difração de raios-x em cristais**. Universidade Federal do Ceará, p.1-20, 2000.

BONAMICI, D. **Sistema de classificação biofarmacêutica e bioisencões**. 2009, 159p. Mestrado (Dissertação) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Resolução nº RE 899, de 29 de maio de 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Grupo Hospitalar Conceição. **Protocolo de Hipertensão Arterial Sistêmica para a Atenção Primária em Saúde**. Porto Alegre: Hospital Nossa Senhora da Conceição, 2009. 54 p.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira. 5ª ed. Brasília: **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, p.546, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010, 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 1135 p.

BRASIL. Lista de medicamentos similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/503bca0046ae375dbdbdfd2e64280806/lista+site+15-12-14+PDF.pdf?MOD=AJPERES>>. Acessado em: 15 de dezembro de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Farmácia Popular do Brasil. Disponível em:

<<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/farmacia-popular>>. Acessado em: 15 de junho de 2015.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Resolução da Diretoria Colegiada- RDC 53, de 04 de dezembro de 2015.

BRITTAİN, H.G. Structural Aspects of Polymorphism. In: **Polymorphism in Pharmaceutical Solids**. New York. Marcel Dekker, Inc.1999.v.95:cap.3,p.73-124.

BRITISH PHARMACOPEIA. The Stationary Office: Pharmacopeia Comission British, 2011.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **The Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutic**. Nova York: McGraw-Hill, 12^a ed, 2011.

Buchi. The influence of the different process parameters on the dependent variables in spray drying method. Buchi Training Documents. Disponível em: <<https://www.buchi.com/br-pt>>

BURNIER, M. et al. Issues in blood pressure control and the potential role of single-pill combination therapies. **International Journal of Clinical Practice**, v. 63, n. 5, p. 790-798, 2009.

BUCKTON, G. et al. HyperDSC studies of amorphous polyninylpyrrolidone in a model wet granulation system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 312, n. 1-2, p. 61-65, abr. 2006.

BUDDHIRANON, S.; KYU, T. Solubilization of genistein in poly(oxyethylene) through eutectic crystal melting. **The journal of physical chemistry. B**, v. 116, n. 27, p. 7795–802, 12 jul. 2012.

CALLISTER JUNIOR, W.D. **Ciência e engenharia de materiais: uma introdução**. Rio de Janeiro: LTC.5ªed, 2002.

CASTELLANOS GIL, E. et al. Subcoating with Kollidon VA 64 as water barrier in a new combined native dextran/HPMC-cetyl alcohol controlled release tablet. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 1, p. 303– 11, 2008.

CHADHA, R. et al. Characterization and evaluation of multi-component crystals of hydrochlorothiazide. **Pharmaceutical Research**, v. 31, n. 9, p. 2479–2489, set. 2014.

CHAUHAN, B.; SHIMPI, S.; PARADKAR, A. Preparation and characterization of etoricoxib solid dispersions using lipid carriers by spray drying technique. **AAPS PharmSciTech**, v. 6, n. 3, p. E405–E412, set. 2005.

CHAUHAN, B.; SHIMPI, S.; PARADKAR, A. Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycolized glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 26, n. 2, p. 219-230, out. 2005.

CHIENG, N.; RADES, T. AALTONEM, J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, n.4, p. 618-644, 2011.

CHORILLI, M. et al. Estudo de perfil de dissolução dos medicamentos de referência, genérico e similar contendo cefalexina na forma farmacêutica cápsula. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 1, p. 69-73, 2010.

CIRRI, M. et al. Characterization of ibuprofen binary and ternary dispersion with hydrophilic carriers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 30, n. 1, p. 65-74, jan. 2004.

COELHO, AA. **TOPAS Academic User Manual**, Version 4.1, Coelho Software, Brisbane, 2007

CUFFINI, S. L.; PITALUGA, JR A.; TOMBARI, D. G. Polimorfismo em fármacos. In: STORPIRITIS, S. et al. **Biofarmacotécnica**. 1ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, cap.3, p.25.

CULLITY, BD. **Elements of X-Ray Diffraction**, Addison-Wesley Publishing Company Inc., Reading Massachusetts, 1967.

CORVELEYN, S.; REMON, J. P. Bioavailability of hydrochlorothiazide: conventional versus freeze-dried tablets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 173, n. 1-2, p. 149–155, out. 1998.

DEMONER, M. S.; RAMOS, E. R. P.; PEREIRA, E. R. Factors associated with adherence to antihypertensive treatment in a primary care unit. **Acta Paulista de Enfermagem**, vol. 25, nº esp. 1, p. 27-34, 2012.

DESAI, J.; ALEXANDER, K.; RIGA, A. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 308, n. 1-2, p. 115-123, fev. 2006.

DORNELAS, C.B. et al. Preparação e avaliação reacional de nanocompósitos de PVP K-30 – montmorilonita (natural e organicamente modificada) por difração de raios X. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 18, n. 2, p. 187-192, jun. 2008.

DROOGE VAN, D. J et al. Characterization of the mode of incorporation of lipophilic compounds in solid dispersions at the nanoscale using fluorescence resonance energy transfer (FRET). **Macromolecular Rapid Communications**, v. 27, n. 14, p. 1149-1155, jul. 2006a.

DROOGE VAN, D. J et al. Characterization of the molecular distribution of drugs in glass solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 310, n. 1-2, p. 220-229, mar. 2006b.

DUPONT, L.; DIDEBERG, O. Structure cristalline de l'hydrochlorothiazide, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$. **Acta crystallographica**, v. 28, n. 8, p. 2340–2347, 1972.

EL-GIZAWY, S. A. et al. Aerosil as a novel co-crystal co-former for improving the dissolution rate of hydrochlorothiazide. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 478, n. 2, p. 773–778, jan. 2015.

ELLIOTT, W. J.; RAM, C. V. S. Calcium channel blockers. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 13, n. 9, p. 687-689, 2011.

ELOY, J. O.; MARCHETTI, J. M. Solid dispersions containing ursolic acid in Poloxamer 407 and PEG 6000: A comparative study of fusion and solvent methods. **Powder Technology**, v. 253, p. 98-106, fev. 2014.

ELOY, J. O. et al. Desenvolvimento e validação de um método analítico por clae para quantificação de ácido ursólico em dispersões sólidas. **Química Nova**, v. 35, n. 5, p. 1036-1040, 2012.

FANTON, A. C. **Produção e avaliação de dispersões sólidas de genfribozila por liofilização: estudo de compatibilidade com os excipientes e caracterização das partículas**. Dissertação (mestrado). 2015. 75p. Universidade de Joinville, Joinville – Santa Catarina.

FARMANGUINHOS/FIOCRUZ. Memento Terapêutico (2006). Disponível em: <<http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos/images/stories/phocadownload/hidroclorotiazida.pdf>>. Acessado em: 10 de dezembro de 2014.

FATOUROS, D. G. et al. Structural development of self nano emulsifying drug delivery systems (SNEDDS) during in vitro lipid digestion monitored by small-angle X-ray scattering. **Pharmaceutical Research**, v. 24, n. 10, p. 1844-1853, out. 2007.

FENG, J. et al. Evaluation of polymer carriers with regard to the bioavailability enhancement of bifendate solid dispersions prepared by hot-melt extrusion. **Informa Healthcare**. v. 38, n. 6, p.735-743, 2012.

FERNANDEZ, M. et al. Characterization of solid dispersions of piroxicam/polyethylene glycol 4000. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 84, n. 2, p. 197-202, jul. 1992.

FERRAZ, H. G. Novas ferramentas farmacotécnicas para modular a biodisponibilidade de medicamentos. In: STORPIRTIS, S. et al. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

FERREIRA, FF; ANTONIO, SG; ROSA, PCP; SANTOS, COP. Crystal structure determination of mebendazole form A using high-resolution synchrotron X-ray powder diffraction data, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 99(4), 1734-1744, 2010.

FIGUEIREDO, L. P. **Análise de excipientes em comprimidos de fármacos comercializados**. 2012. 168p. Mestrado (Dissertação) – Programa de Pós-Graduação em Nanociências e Materiais Avançados, Universidade Federal do ABC, Santo André.

FLORENCE, A. et al. Powder study of hydrochlorothiazide form II. **Acta crystallographica**, s. E, v. 61, p. 2798–2800, ago. 2005.

FLACH, A. O. P.; DALLA COSTA, T. Avaliação dos critérios de insenção de estudos de bioequivalência in vivo para medicamentos orais em forma farmacêutica sólida de liberação imediata. **Caderno de Farmácia**, v. 15, n. 2, p. 49-58, dez. 1999.

FOUAD, E. A. et al. Technology evaluation: Kollicoat IR. **Informa Healthcare**, 2011.

FOUSTERIS, E. et al., Poly(vinyl pyrrolidone)–poloxamer-188 solid dispersions prepared by hot melt extrusion: thermal properties and release behavior. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 113, n. 3, p. 1037-1047, 2013.

FURBERG, C. D. et al. Major outcome in high-risk hypertensive patients to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid- Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). **JAMA-EXPRESS**, v. 228, n. 23, p. 2981-2997, dez. 2002.

GIORGETTI, L. **Desenvolvimento e caracterização de minicomprimidos contendo besilato de anlodipino**. 2012. 103p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

GIRON, D. Applications of thermal analysis and coupled techniques in pharmaceutical industry. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, n. 2, p. 335-357, 2002.

GUTH, F.; REINTJS, T. A Soluplus® case study of itraconazole. *Pharmaceutical Technology Europe*. v. 26, n. 9, 2012.

GRUNENBERG, A.; HENCK, J. O.; SIESLER, H. W. Theoretical derivation and practical application of energy/temperature diagrams as an instrument in preformulation studies of polymorphic drug substances. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 129, n. 1-2, p. 147-158, mar. 1996.

GRADMAN, A. H. et al. Combination therapy in hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 4, n. 1, p. 42-50, 2010.

HASEGAWA, S. et al. Effects of water content in physical mixture and heating temperature on crystallinity of troglitazone-PVP K30 solid dispersions prepared by closed melting method. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 302, n. 1-2, p. 103–112, set. 2005.

HUANG, J.; WIGENT, R. J.; SCHWARTZ, J. B. Nifedipine molecular dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blends for controlled drug delivery: effect of matrix composition. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 32, n. 10, p. 1185-1197, nov./dez. 2006.

HUSSEIN, M. A. et al. Does a single-pill antihypertensive / lipid-lowering regimen improve adherence in US managed care enrollees?: a non-randomized, observational, retrospective study. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 10, n. 3, p. 193-202, 2010.

IBRAHIM, M. A. Tenoxicam-kollicoat IR® binary systems: physicochemical and biological evaluation. **Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research**, v. 71, n. 4, p. 647-659, 2014.

IQBAL, Z.; BABAR, A.; ASHRAF, M. Controlled-release naproxen using micronized ethyl cellulose by wet-granulation and solid-dispersion method. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 28, n. 2, p. 129-134, 2002.

JACKSON, K.; YOUNG, D.; PANT, S. Drug-excipient interactions and their affect on absorption. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 3, n. 10, p. 336-345, out. 2000.

JANSSENS, S. et al. Characterization of ternary solid dispersions of Itraconazole in polyethylene glycol 6000/polyvidone-vinylacetate 64 blends. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 3, p. 1114–1120, ago. 2008.

JANSSENS, S. et al. The use of a new hydrophilic polymer, Kollicoat IR®, in the formulation of solid dispersions of Itraconazole. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 30, p. 288-294, 2007.

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. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, n.3, p. 334-347, jun. 2007.

KARL, M. et al, Suitability of pure and plasticsized polymers for holt melt extrusion. **R&D Pharma Ingredients**, 2017.

KHAN, A. et al. Enhancement of dissolution rate of class II drugs (hydrochlorothiazide); a comparative study of the two novel approaches; solid dispersion and liqui-solid techniques. **Saudi Pharmaceutical Journal**, in press, fev. 2015.

KHANDELWAL, A. et al. Computational models to assign biopharmaceutics drug disposition classification from molecular structure. **Pharmaceutical Research**, v. 24, n. 12, p. 2249-2262, dez. 2007.

KIM, E. J. et al. Preparation of a solid dispersion of felodipine using a solvent wetting method. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 64, n. 2, p. 200–205, out. 2006.

KIM, K. A.; PARK, P. W.; PARK, J. Y. Effect of cytochrome P450 3A5*3 genotype on the stereoselective pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects. **Chirality**, v. 21, n. 5, p. 485-491, maio 2009.

KIMURA, K. et al. Effects of aging on the crystallization, dissolution and absorption characteristics of an amorphous tolbutamide/2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 48, n. 5, p. 646–650, maio 2000.

KOHLMANN JR., O. Tolerability and efficacy evaluation of the combination of amlodipine and atenolol in the treatment of hypertension – Atenas study. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 68, n. 4, p. 98-105, abr. 2011.

KORADIA, V. et al. Solid Forms of Amlodipine Besylate: Physicochemical, Structural, and Thermodynamic Characterization. **Crystal Growth & Design**, v. 10, n. 12, p. 5279-5290, out. 2010.

KOROKOLVAS A.; FRANÇA, F. F. A. C.; CUNHA, B. C.A. **Dicionário terapêutico Guanabara**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 17 ed., 2010.

KOTAR, A. et al. Potential of Solid-state NMR and SEM in Characterization of Tablets of Ibuprofen. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 11, n. 2, p. 124–130, 2015.

KU, M. S. Use of the Biopharmaceutical Classification System in Early Drug Development. **Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 10, n. 1, p. 208-212, mar. 2008.

LaFOUNTAIN, J. S. et al., Thermal Processing of PVP- and HPMC-Based Amorphous Solid Dispersions. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n.1, p. 120-132, 2015.

LAVASANIFAR, A.; SAMUEL, J.; KWON, G. S. Poly(ethylene oxide)-block-poly(L-amino acid) micelles for drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n. 2, p. 169-190, fev. 2002.

LEITE, H. D. **Métodos indicativos de estabilidade para determinação do besilato de anlodipino, nifedipino e nimodipino considerados inibidores do canal de cálcio**. 2014. 104f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 47-60, jul. 2000.

LIAO, Y. C.; SYU, M. J. Effects of poly(ethylene glycol) and salt on the binding of α -amylase from the fermentation broth of *Bacillus amyloliquefaciens* by Cu^{2+} - β -CD affinity adsorbent. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, p. 344–350, 2009.

LIMA, A. A. N. et al. Alternative Technologies to Improve Solubility of Poorly Water Soluble Drugs. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 5, p. 789-797, jul. 2008.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the world health organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, n. 2, p. 265-278, set. 2004.

LINN, M. et al., . Soluplus as an effective absorption enhancer of poorly soluble drugs *in vitro* and *in vivo*. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 3, p. 336-343, 2012.

LIP, G. Y. H.; BEEVERS, M.; BEEVERS, D. G. The 'Birmingham Hypertension Square' for the optimum choice of add-in drugs in the management of resistant hypertension. **Journal of Human Hypertension**, v. 12, n. 11, p. 761-763, nov. 1998.

LIU, L.; WANG, X. Improved Dissolution of Oleanolic Acid with Ternary Solid Dispersions. **Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 8, n. 4, p. 267-271, out. 2007.

LOFTSSON, T.; DUCHENE, D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 329, n. 1-2, p. 1-11, fev. 2007.

LOFTSSON, T.; MASSON, M.; BREWSTER, M. E. Self-association of cyclodextrins and cyclodextrin complexes. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 5, p. 1091-1099, maio 2004.

LUZ, B. R. **Propriedades espectrais das plantas no infravermelho termal (2,5 - 14 um): da química ao dossel**. 2005. 178p. Doutorado (Tese) – Universidade de São Paulo, São Paulo.

LYRA JÚNIOR, D. P. et al. A farmacoterapia no idoso: revisão sobre a abordagem multiprofissional no controle da hipertensão arterial sistêmica. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 3, p. 435-441, maio/jun. 2006.

MA, J. et al. A polyethylene-glycol-functionalized ring-like isopolymolybdate cluster. **Inorganica Chimica Acta**, v. 362, n. 7, p. 2413–2417, maio 2009.

MADDINENI, S. et al., Influence of Process and Formulation Parameters on Dissolution and Stability Characteristics of Kollidon® VA 64 Hot-Melt Extrudates. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 16, n.2, p. 444-454, 2014.

MALESUIK, M. D. **Desenvolvimento e validação de metodologia para análise de besilato de anlodipino em formas farmacêuticas**. 2005. 129 p. Dissertação (Mestrado) - Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.

MANIRUZZAMAN, M. et al, Dissolution enhancement of poorly water-soluble APIs processed by hot-melt extrusion using hydrophilic polymers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, p. 218-227, 2012.

MARTIN, A.; SINKO, P. J. **Martin: físico-farmácia e ciências farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 5 ed., 2008.

MARTINEZ, M. N.; AMIDON, G. L. A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, n. 6, p. 620-643, jun. 2002.

MARTINS, FT. **Química supramolecular de fármacos antirretrovirais inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa: novas formas cristalinas e alteração de**

propriedades de estado sólido. 2010. Tese (Doutorado) – Instituto de Física de São Carlos-Universidade de São Paulo, São Paulo.

MASHRU, R. C. et al., Characterization of solid dispersions of rofecoxib using differential scanning calorimeter. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 82, n. 1, p. 167-170, 2005.

MATOS, J.R.; MERCURI, L.; BARROS, G. Análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. In: STORPIRITIS, S. et al. **Biofarmacotécnica**. 1ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, cap 4. , p. 32-51.

MAURY, M. et al., Effects of process variables on the powder yield of spray-dried trehalose on a laboratory spray-dryer. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 59, p. 565-573, 2005.

MAXIMIANO FP, COSTA GHY, SOUZA J, CUNHA-FILHO MSS. Caracterização Físico-Química do fármaco antichagásico Benznidazol. **Química Nova**, v. 33, n. 8, 1714-1719, 2010.

MAXIMIANO, F. P. et al. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO FÁRMACO ANTICHAGÁSICO BENZNIDAZOL. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1714-1719, ago. 2010.

MEIRELLES, L. M. A. **Incremento de solubilidade do fármaco rifampicina por complexo de inclusão e dispersão sólida.** 2012. 79p. Dissertação (Mestrado) - Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina.

MERCK & COMPANY INCORPORATED. **The Merck Index**. Nova Jersey: Merck & Company Incorporated, 13 ed., 2010.

MENON, D. et al. A thermal analysis study of the decomposition of hydrochlorothiazide. **Instrumentation Science & Technology**, v. 30, n. 3, p. 329-340, 2002.

MILNE, M.; LIEBENBERG, W.; AUCAMP, M. The Stabilization of Amorphous Zopiclone in an Amorphous Solid Dispersion. **AAPS PharmSciTech**, v. 16, n.5, p. 1190-1202.

MOCHEL, E. G. et al. Evaluation of the treatment and control of systematic arterial hypertension in patients of the public health system in the city of São Luis, MA. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 31, n. 1, p. 90-101, jan./jun. 2007

MOORE, F. et al. Improving the hardness of dry granulated tablets containing sodium lauryl sulfate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 400, n. 1-2, p. 37–41, nov. 2010.

MOOTER, G. V. et al. Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 316, n. 1-2, p. 1-6, jun. 2006.

MORAIS, F. E. **Estudo termoanalítico de medicamentos de referência, genérico e similar**. 2011. 117f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Programa de Pós-Graduação em Química, Natal.

MORALES, I. A. C. **Nanocristais de artemeter: preparação e caracterização físico-química**. Dissertação (mestrado). 2016. 196p. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – São Paulo – SP.

MORAIS, F. E. **Estudo termoanalítico de medicamentos de referência, genérico e similar**. 2011. 117 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Programa de Pós-Graduação em Química, Natal.

MUELLER, E. A. et al. Improved dose linearity of cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. **Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 2, p. 301-304, fev. 1994.

MÜLLER, R. H.; PETERS, K. Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs: I. Preparation by a size-reduction technique. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 160, n. 2, p. 229-237, jan. 1998.

NEWA, M. et al. Preparation and evaluation of fast dissolving ibuprofen-polyethylene glycol 6000 solid dispersions. **Drug delivery**, v. 15, n. 6, p. 355–64, ago. 2008.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; SILVA, D. C. G. M. Quality Evaluation of Pharmaceutical Formulations Containing Hydrochlorothiazide. **Molecules**, v. 19, n. 10, p. 16824-16836, out. 2014.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, abr. 2011.

OLIVEIRA, R. B.; LIMA, E. M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 1, p. 29-35, 2006.

ONU. Hipertensão contribui para 9,4 milhões de mortes anuais por doenças cardiovasculares no mundo, alerta OMS. Disponível em: <<http://nacoesunidas.org/hipertensao-contribui-para-94-milhoes-de-mortes-anuais-por-doencas-cardiovasculares-no-mundo-alerta-oms/>>. Acessado em: 05 abr. 2013.

PAAVER, U. et al. Soluplus Graft Copolymer: Potential Novel Carrier Polymer in Electrospinning of Nanofibrous Drug Delivery Systems for Wound Therapy. **BioMed Research International**. p. 1-7, 2014.

PADMA, P. S. et al. 2010. A novel captopril hydrochlorothiazide solid dispersion. **International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 2, p. 30-32, abr. 2010.

PAPADIMITRIOU, S. A. et al. Optimizing the ability of PVP/PEG mixtures to be used as appropriate carriers for the preparation of drug solid dispersions by melt mixing technique using artificial neural networks: I. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 82, n. 1, p. 175-186, set. 2012.

PARAISO, R. L. M. **Determinação da solubilidade e permeabilidade de fármacos conforme o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)**. 2012. 141p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

PASSOS, V. M. A.; ASSIS, T. D.; BARRETO, S. M. B. Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 15, n. 1, p. 35-45, jan./mar. 2006.

PATEL, B. B. et al., Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement. **Saudi Pharmaceutical Journal**. v. 23, p. 352-365, 2015.

PATEL, R. P. et al. Characterization and Dissolution Study of Solid Dispersions of Furosemide with Polyethylene Glycol 6000 and Polyvinylpyrrolidone K-30. **Dissolution Technologies**, v. 15, n. 3, p. 17-25, ago. 2008.

PATIL, M. P.; GAIKWAD, N. J. Preparation and characterization of gliclazide-polyethylene glycol 4000 solid dispersions. **Acta Pharmaceutica Scientia**, v. 59, n. 1, p.57–65, mar. 2009.

PAUDEL, A. et al. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray dryins: formulation and process considerations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 253-284, ago. 2013.

PESCATELLO, L.S. et al. Exercise and hypertension. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 36, n. 3, p. 533-53, mar. 2004.

POKHARKAR, V. B. et al. Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low T_g drug. **Powder Technology**, v. 167, n. 1, p. 20-25, set. 2006.

PERES FILHO, M. J. **Study of pre-formulation, pharmaceutical development and characterization of solid dosage forms of olanzapine**. 2010. 138 p. Mestrado (Dissertação) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia.

PINTO, G. B., **Análise do efeito do tempo de moagem de alta energia no tamanho de cristalito e microdeformação da rede cristalina do WC-Co**. 2008. 82f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

PIRES, M. A. S. **Preparo de compostos de inclusão de hidroclorotiazida, pioglitazona e claritromicina em ciclodextrinas por diferentes técnicas: caracterização e estudos biológicos**. 2011. 127p. Doutorado (Tese) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

POTTA, S. G. et al. Development of solid lipid nanoparticles for enhanced solubility of poorly soluble drugs. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 6, n. 6, p. 634-640, dez. 2010.

RABINOW, B. E. Nanosuspensions in drug delivery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 9, p. 785-796, set. 2004.

RAMIREZ, E. et al. Acceptability and characteristics of 124 human bioequivalence studies with active substances classified according to the biopharmaceutic classification system. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, n. 5, p. 694–702, nov. 2010.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 8^a ed, 2016.

RANKELL, A. S.; LIEBERMAN, H. Á.; SCHIFFMAN, R. F. Secagem. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**, v. 1, Lisboa: Calouste Gulbenkian, p. 83-112, 2001.

RAUTIO, J. et al. Prodrugs: design and clinical applications. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 7, n. 3, p. 255-270, mar. 2008.

REZENDE, R. L. O.; SANTORO, M. I. R.M.; MATOS, J. R. Stability and compatibility study on enalapril maleate using thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 93, n. 3, p 881-886, 2008.

REPKA, M. A. et al., Melt Extrusion. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, 2013

RIENZO, M. et al. Combinação de anlodipino e enalapril em pacientes hipertensos com doença coronariana. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 3, p. 183-189, mar. 2009.

ROLLINGER, J. M.; BURGER, A. Physico-chemical characterization of hydrated and anhydrous Crystal forms of amlodipine besylate. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 68, n. 2, p. 361-372, maio 2002.

SAVJANI, K.T. et al. Drug solubility: importance and enhancement techniques. **International Scholarly Network**, p.1-10, 2012.

SAMBATH, L. et al., Physicochemical characterization and in-vitro dissolution behavior of gliclazide –soluplus solid dispersions. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 2, p. 204-210, 2013.

SANTOS, A. S. **Avaliação das propriedades de estado sólido de dispersão de hidroclorotiazida em polivinilpirrolidona**. 2008. 90f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

SANTOS, H. E. S. et al. Caracterização da zircônia policristalina estabilizada por ítria por difração de raios-x. **Revista Militar de Ciência e Tecnologia**, p. 41-57, 2014.

SANTOVEÑA, A.; HERNÁNDEZ-PAIZ, Z.; FARIÑA, J. B. Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of Hydrochlorothiazide. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 423, n. 2, p. 360– 364, fev. 2012.

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 272, n. 1-2, mar. 2004

SETHIA, S.; SQUILLANTE, E. Solid dispersion: revival with greater possibilities and applications in oral drug delivery. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 20, n.2-3, p. 215-247, 2003.

SHAMA, R. N.; BAHSA, M. Soluplus®: A novel polymeric solubilizer for optimization of Carvedilol solid dispersions: Formulation design and effect of method of preparation. **Powder Technology**, v. 237, p. 406-414, 2012.

SHARMA, R. et al. A review on; solid dispersion. **Internacional Journal of Pharmacy & life Science**, v. 4, n. 7, p. 2845-2854, 2013.

SHI, C. Preparation, characterization and in vivo studies of amorphous solid dispersion of berberine with hydrogenated phosphatidylcholine. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 14, p. 11-17, 2015.

SILVERSTAIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; Identificação espectrométrica de compostos orgânicos, Rio de Janeiro: LTC, 6 ed., 2000.

SILVA, A. C. M. **Estudo Termoanalítico e caracterização no estado sólido dos antihipertensivos: atenolol, besilato de anlodipino e maleato de enalapril**. 2013. 107p. Dissertação (Mestrado) - Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, São Paulo.

SOARES-SOBRINHO, J. L. et al. A preformulation study of a new medicine for Chagas disease treatment: physicochemical characterization, thermal stability, and compatibility of benznidazole. **Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 11, n. 3, p. 1391-1396, set. 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 1-103, 2016.

SOUZA, C. M. P. et al., Thermal analysis study of solid dispersions hydrochlorothiazide. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, p. 1-9, 2017.

SOUZA, K.C.D. Preparação e caracterização de estruturas polimórficas da tolbutamida e nifedipina. 2005. 93p. Dissertação (Mestrado) – Pós-graduação em Química da Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro-RJ.

SOUZA, C. R. F.; FREITAS, P. N. F.; OLIVEIRA, W. P. Complexos de inclusão binários, ternários e quaternários contendo óleo essencial de *Lippia sidoides*. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 979-986, 2016.

STORPIRTIS, S. et al. 1ªed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2011.

STULZER, H. K. et al. Desenvolvimento, avaliação e caracterização físico-química de micropartículas constituídas de aciclovir/quitosana desenvolvidas pela técnica de Spray-drying. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 6, p. 866-871, 2007.

SZABÓ, L. et al. Spectroscopic and theoretical study of amlodipine besylate. **Journal of Molecular Structure**, v. 924–926, p. 385–392, abr. 2009.

TAJBER, L.; CORRIGAN, O. I.; HEALY, A. M. Physicolchemical evaluation of pvp – thiazide diurectic interactions in co-spray-dried composites – analysis of glass transition composition relationships. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 24, n. 5, p. 553-563, abr. 2005.

TEIXEIRA, J. J. V.; LEFÉVRE, F. A prescrição medicamentosa sob a ótica do paciente idoso. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, n. 2, p. 207-213, abr. 2001.

TITA, B. et al. Compatibility study between ibuprofen and excipients in their physical mixtures. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 105, n. 2, p. 517–527, ago. 2011.

TIȚA, B. et al. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 56, n. 2, p. 221–7, 2011.

TRIVEDI, R. V. et al. Solubility enhancement studies of hydrochlorothiazide by preparing solid dispersions using losartan potassium and urea by different methods. **Der Pharmacia Lettre**, v. 3, n. 6, p. 8-17, 2011.

TRUONG, D. H. et al., Preparation and characterization of solid dispersion using a novel amphiphilic copolymer to enhance dissolution and oral bioavailability of sorafenib. **Powder Technology**, v. 283, p. 260-265, 2015.

USP. **United States Pharmacopeia and National Formulary USP 29-NF 24**. The United Pharmacopeial Convention, Rockville, 2010.

VALERO, M.; PÉREZ-REVUELTA, B. I.; RODRÍGUEZ, L. J. Effect of PVP K-25 on the formation of the naproxen: β -cyclodextrin complex. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 253, n. 1-2, p. 97–110, mar. 2003.

VARGAS, M. R. W. **Dispersões sólidas de sinvastatina: preparação e caracterização, no estado sólido utilizando técnicas emergentes e estudo de estabilidade**. Dissertação (mestrado). 2014. Universidade Federal do Rio Grande do Norte – RN, 2014.

VASANTHAVADA, M. et al. Phase Behavior of amorphous molecular dispersions I: determination of the degree and mechanism of solid solubility. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 9, p. 1598-1606, set. 2004.

VASANTHAVADA, M. et al. Phase Behavior of Amorphous Molecular Dispersions II: Role of Hydrogen Bonding in Solid Solubility and Phase Separation Kinetics. **Pharmaceutical Research**, v. 22, n. 3, p. 440-448, mar. 2005.

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, p. 1068-1075, dez. 2007.

VERONEZ, I. P. et al., Development, characterization, and stability studies of ethinyl estradiol solid dispersion. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, n. 1, p. 573-581, 2015.

VIJAY, J. et al. Formulation and evaluation of cephalexin extended-release matrix tablets using hydroxy propyl methyl cellulose as rate-controlling polymer. **Journal of Young Pharmacists**, v. 4, n. 1, p. 3–12, jan./mar. 2012.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n.1, p. 51–64, 2010.

VLACK, V.H.L. Arranjos Atômicos. In: **Princípios de Ciência dos Materiais**. São Paulo, Ed. Edgard Blucher Ltda, 1970. Cap.3, p.45-75.

VO, C. L.-N., PARK, C.; LEE, B.-J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, p. 799–813, nov. 2013.

WELLS, J. Pré-formulação farmacêutica. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**, Porto Alegre: Artmed Editora, 2 ed., cap. 8, 2005.

YU, L. X. et al., Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. **Pharmaceutical Research**, v. 19, n. 7, p. 921-925, jul. 2002.

YOSHIDA, M. I. et al. Análise térmica aplicada à caracterização da sinvastatina em formulações farmacêuticas. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1653-1657, 2010.

YADAV, P. S. et al. Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersions of ketoprofen with PVP K30 and D-mannitol. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, n. 1, p. 77–84, jan. 2013.

YU, M. et al. Investigation of structure and dissolution properties of a solid dispersion of lansoprazole in polyvinylpyrrolidone. **Journal of Molecular Structure**, v. 1005, n. 1-3, p. 70-77, 2011.

ZAPAROLI, R E. **Dispersão sólida de praziquantel: caracterização do estado sólido e avaliação do perfil de dissolução**. 2011. Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade de Sorocaba, São Paulo.

ZAJC, N. et al. Physical properties and dissolution behaviour of nifedipine/mannitol solid dispersions prepared by hot melt method. International Journal of Pharmaceutics, v. 291, n. 1-2, p. 51–58, mar. 2005.

ZHANG, K. et al., Increased dissolution and oral absorption of itraconazole/Soluplus extrudate compared with itraconazole nanosuspension. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, p. 1285-1292, 2013.

APÊNDICE A- Artigo publicado

J Therm Anal Calorim (2018) 131:681–689
<https://doi.org/10.1007/s10973-017-6091-0>



Thermal analysis study of solid dispersions hydrochlorothiazide

Cinthy Maria Pereira de Souza^{1,2}  · Jonh Anderson Borges dos Santos² ·
Agnaldo Luiz do Nascimento² · José Venâncio Chaves Júnior² ·
Fernando José de Lima Ramos Júnior^{1,2} · Severino Antônio de Lima Neto² ·
Fábio Santos de Souza^{1,2} · Rui Oliveira Macêdo^{1,2}

Received: 21 May 2016 / Accepted: 7 January 2017 / Published online: 27 January 2017
© Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2017

Abstract Solid dispersions (SD) are used as a technological strategy to increase the aqueous dissolution rate of poorly soluble active pharmaceutical ingredients, such as hydrochlorothiazide (HCTZ), an antihypertensive used frequently in medical clinics. The aim of this study was to characterize solid dispersions of HCTZ obtained with different processing adjuvants, using the DSC, TG, XRPD, FTIR and SEM techniques, and to evaluate the influence of carriers used in biopharmaceutical performance by ana-

products developed as to their physicochemical properties and the prescience of the oral bioavailability of HCTZ.

Keywords Thermal analysis · FTIR · XRPD · Dissolution efficiency · Hydrochlorothiazide

Introduction