



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



DÉBORA DOLORES SOUZA DA SILVA NASCIMENTO

**OBTENÇÃO DE *DRUG DELIVERY SYSTEM* CARBAMAZEPINA-ZIF-8 VISANDO
LIBERAÇÃO PROLONGADA**

Recife

2017

DÉBORA DOLORES SOUZA DA SILVA NASCIMENTO

**OBTENÇÃO DE *DRUG DELIVERY SYSTEM* CARBAMAZEPINA-ZIF-8 VISANDO
LIBERAÇÃO PROLONGADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto

Recife

2017

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

N244o Nascimento, Débora Dolores Souza da Silva.
Obtenção de *drug delivery system* carbamazepina-ZIF-8 visando liberação prolongada / Débora Dolores Souza da Silva Nascimento. – 2017.
130 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Pedro José Rolim Neto.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2017.

Inclui referências e apêndices.

1. Epilepsia. 2. Carbamazepina. 3. Sistemas de liberação de medicamentos. 4. MOF. 5. ZIF-8. I. Rolim Neto, Pedro José (Orientador).
II. Título.

615.3 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2017-211)

DÉBORA DOLORES SOUZA DA SILVA NASCIMENTO

**OBTENÇÃO DE *DRUG DELIVERY SYSTEM* CARBAMAZEPINA-ZIF-8 VISANDO
LIBERAÇÃO PROLONGADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em: 26/05/2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Keyla Emanuelle Ramos da Silva (Examinadora externa)
Universidade Federal do Amazonas

Prof. Dr. Leslie Raphael de Moura Ferraz (Examinador Externo)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof^a. Dr^a. Florisbela de Arruda Camara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof.^a Dr.^a. Vânia Pinheiro Ramos

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley

VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Rafael Matos Ximenes

Dedico aos meus pais, José João da Silva e Veralúcia Dolores de Souza da Silva (*in memoriam*), e ao meu esposo Gustavo José Carvalho do Nascimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, que conhece todos os meus sentimentos, como o medo, os sonhos e todas as minhas necessidades. Agradeço por sempre ter ouvido minhas orações, e por ter guiado todos os meus passos para a condução desse grande objetivo. Pois, sabia que o senhor não permitiria que eu mantivesse esse desejo em meu coração se eu não fosse capaz de realizar. Obrigada meu Deus por toda força e sabedoria, por tudo!

Ao meu orientador **Prof. Dr. Pedro Rolim**, por ter concedido a oportunidade de realizar este trabalho e tê-lo como meu orientador. Agradeço, por todos os ensinamentos científicos, por todas as oportunidades oferecidas, pela imensa paciência e confiança em mim depositada quando mais precisava. Tenho muita admiração e respeito pela forma com a qual nos passa todos os ensinamentos, sempre com humildade, respeito e engajamento empreendedor, formando não apenas pesquisadores, mas pessoas preocupadas em se desenvolver, em respeitar o próximo e em contribuir com o coletivo.

A minha família, em especial aos meus pais **José João e Veralúcia (in memorian)**, por todos os exemplos e ensinamentos de que com dedicação, força e perseverança somos capazes de mudar a nossa realidade e conquistar nossos sonhos como guerreiros. Aos irmãos **David e Dalton** por se fazerem presente com nosso pai em todos os momentos em que precisei estar ausente. Com agradecimento especial para **Dalton** por toda contribuição na formatação do trabalho e edição de figuras, com a maior paciência do mundo, mesmo não entendendo muitas vezes o que eu realmente queria. À minha cunhada, **June**, e minha madrastra, **Deolinda**, por todo apoio, torcida e compreensão aos momentos de ausência. Amo vocês!

Ao meu amado esposo **Gustavo Nascimento**, por sempre acreditar, incentivar e contribuir de todas as formas possíveis para realização dos meus objetivos. Agradeço imensamente por todo amor e companheirismo, por sempre ir comigo à federal em todos os domingos em que precisei acompanhar minhas reações, e por toda a paciência, principalmente na reta final do mestrado. E por compreender sempre a minha ausência, mesmo nos momentos familiares importantes. Amo muito você!

Aos membros do grupo de pesquisa MOF's: **Leslie Raphael**, pela paciência, apoio e o grande aprendizado que me trouxe, a **Alinne Alves** pela disponibilidade de estar sempre me ajudando quando necessitava de um suporte tanto nos experimentos quanto nas discussões dos resultados, a **Aline Silva, Fabíola Freitas e Rodrigo Oliveira** pela disponibilidade e pelo

comprometimento todas as vezes que precisei da ajuda de vocês na parte prática, vocês foram mais do que essenciais!

Aos estagiários, Alessandra Cristina, Arisa Santos e Emerson Oliveira que sempre estavam dispostos a me ajudar nos experimentos.

A família LTM, pela convivência, amizade e apoio. Agradeço em especial a **Camila Gomes, José Lourenço, Danilo Fontes, Rosali Silva, Magaly Lyra, Talita Atanázio, Cindy Aguilera, Paulo Dantas, Cybelly Marques, Taysa Timóteo, Lidyane Paixão, Salvana Costa e Marcelo Rabello** por toda disponibilidade, ajuda e torcida durante a realização desse trabalho.

Ao **Departamento de Física, Departamento de Química** e ao **CETENE** por ter disponibilizado equipamentos para realização das mais diversas análises. Em especial ao professor **Severino Júnior** pelo apoio e disponibilização da ZIF-8.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-graduação de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco.

E, finalmente, a todos os demais que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

RESUMO

A carbamazepina (CBZ) é um derivado tricíclico do iminoestilbeno com atividade farmacológica antiepiléptica. Entre os problemas deste fármaco está a sua autoindução com a necessidade de administração de até 4 vezes por dia, além da alta incidência de reações adversas, o que provavelmente está relacionado com a sua baixa solubilidade, visto que pertence à classificação biofarmacêutica de classe II. Dessa maneira, a tecnologia farmacêutica auxilia na redução de alguns desses problemas como, por exemplo, através da adsorção da CBZ a um excipiente inovador para que auxilia com a sua solubilidade e altere sua liberação, modulando e prolongando a dissolução do fármaco. Assim, esse trabalho objetivou desenvolver e caracterizar sistemas formados entre a CBZ e uma estrutura organometálica chamada ZIF-8, com a finalidade de ser empregada nos estudos de pré-formulação de forma farmacêutica de liberação prolongada para o tratamento da epilepsia. Os sistemas foram obtidos após agitação do fármaco e da ZIF-8 em diferentes solventes (metanol, etanol, e etanol:H₂O 61%) e proporções molares para que fosse escolhido o melhor meio reacional, através da melhor eficiência de incorporação. As caracterizações dos sistemas desenvolvidos foram realizadas, em seguida, através várias técnicas analíticas para assegurar a obtenção do sistema, procedendo com os ensaios de dissolução *in vitro* sob condições *sink* para verificar o comportamento da liberação da CBZ quando adsorvido à ZIF-8 em diferentes pH's e em meios com presença e ausência de tensoativo. Os perfis de dissolução foram analisados através da área sob a curva (AUC), eficiência de dissolução (ED%), modelo-independente através do fator de similaridade (f_2). Por meio do método desenvolvido o escolhido para obtenção foi o realizado com etanol:H₂O 61% como solvente, na proporção molar 1:1 após 3 horas de agitação sem intervalos. Através das análises térmicas pode-se comprovar a obtenção do sistema, indicando que o mesmo também pode influenciar positivamente na estabilidade térmica do fármaco. Os espectros de FT-IR, difratogramas de DR-X e demais análises realizadas, corroboraram com os resultados, confirmando a formação do sistema CBZ-ZIF-8. O estudo de dissolução possibilitou verificar modulação da liberação do fármaco independente do pH utilizado, obtendo resultados de uma liberação máxima de 36,2% em pH 1,2 com 1% de lauril sulfato de sódio (LSS), contra 17,7%, 12,5% e 11,2% quando submetido aos meios sem LSS, com pH 1,2, pH 4,5 e pH 7,6, respectivamente, durante o período de 24 horas. O presente trabalho através dos resultados de liberação prolongada independente de pH, trouxe informações relevantes para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada que utilize CBZ como insumo farmacêutico ativo.

Palavras-chave: Epilepsia. Carbamazepina. Sistemas de Liberação de Medicamentos. MOF. ZIF-8.

ABSTRACT

Carbamazepine (CBZ) is a tricyclic derivative of iminostilbene with pharmacological antiepileptic activity. Among the problems of this drug is its self-induction with the need to administer up to 4 times a day, in addition to the high incidence of adverse reactions, which is probably related to its low solubility, since it belongs to the class II biopharmaceutical classification. Thus, pharmaceutical technology assists in the reduction of some of these problems, for example by adsorbing CBZ to an innovative excipient, which assists with its solubility and alters its release, modulating and prolonging the dissolution of the drug. Thus, this work aimed to develop and characterize systems formed between CBZ and an organometallic structure called ZIF-8, with the purpose of being used in the preformulation studies of pharmaceutical form of extended release for the treatment of epilepsy. The systems were obtained after agitation of the drug and ZIF-8 in different solvents (methanol, ethanol, and ethanol: H₂O 61%) and molar ratios to the best reaction medium chosen, through the best incorporation efficiency. The characterization of the developed systems was then performed through several analytical techniques to ensure the system was obtained, proceeding with the *in vitro* dissolution tests under sink conditions to verify the CBZ release behavior when adsorbed to ZIF-8 at different pH's And in media with presence and absence of surfactant. The dissolution profiles were analyzed through the area under the curve (AUC), dissolution efficiency (ED%), model-independent through the similarity factor (*f*₂). Using the developed method the chosen one was obtained with ethanol: H₂O 61% as solvent, in the 1: 1 molar ratio after 3 hours of agitation without intervals. Through the thermal analysis, it is possible to prove the system, indicating that it can also positively influence the thermal stability of the drug. The FT-IR spectra, DR-X diffractograms and other analyzes, corroborated the results, confirming the formation of the CBZ-ZIF-8 system. The dissolution study allowed to verify the modulation of the drug release independent of the pH used, obtaining results of a maximum release of 36.2% in pH 1.2 with 1% of sodium lauryl sulfate (LSS), against 17.7% 12.5% and 11.2% when submitted to the media without LSS, with pH 1.2, pH 4.5 and pH 7.6, respectively, during the 24 hour period. The present work through the results of independent release of pH, has brought important information for the development of pharmaceutical forms of modified release that uses CBZ as active pharmaceutical ingredient.

Keywords: Epilepsy. Carbamazepine. Drug Delivery Systems. MOF. ZIF-8.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Quadro geral para o diagnóstico das epilepsias desenvolvido pela ILAE em 2016.....	23
Figura 2 – Diagrama resumo da revisão terminológica para organização de crises e epilepsias da ILAE de 2010.....	25
Figura 3: A evolução da introdução das drogas antiepilépticas no mercado de 1853 a 2012.....	33
Figura 4 - Mecanismo de ação neuronal da CBZ em canais sódio voltagem dependentes.....	34
Figura 5 - Representação esquemática da frequência da excitação neuronal após administração da carbamazepina.....	34
Figura 6 - Fórmula estrutural plana da carbamazepina.....	37
Figura 7 - Três exemplos de redes zeólitas: a) Contendo um sistema de canais bidimensionais; b) Contendo cavidades; c) Contendo um sistema de canais unidimensionais.....	44
Figura 8 - Representação esquemática que mostra a construção da MOF. Figura 9 – a) Estrutura cristalográfica da ZIF-8, ilustrando o sítio de coordenação do íon Zn^{+2} (NC= número de coordenação) e b) Estrutura ilustrando a cavidade da ZIF-8.....	45
Figura 10 - Ilustração esquemática mostrando duas abordagens do encapsulado 5-Fluorouracil libertado da ZIF-8.....	49
Figura 11 - Classificação dos fármacos de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).....	51
Figura 12 - Modelo de agitador de dissolutor no modelo de pás.....	54
Figura 13 - Fluxograma geral para obtenção das associações CBZ-ZIF-8.....	65
Figura 14 - Varredura do espectro de absorção na região do UV-Vis da CBZ e da ZIF-8.....	73
Figura 15 - Curvas de incorporação da CBZ à rede da ZIF-8.....	74
Figura 16 – Espectros de infravermelho da CBZ, ZIF-8, MF e Sistemas.....	78
Figura 17 – Difractogramas de raios-X da CBZ, ZIF-8, MF e Sistemas: SIST 1:1 ETANOL 61%; SIST 1:1 ETANOL; SIST 1:1 METANOL; SIST 1:3 ETANOL:H ₂ O 61%; SIST 3:1 ETANOL:H ₂ O 61%.....	81
Figura 18 - Microscopia Eletrônica de Varredura: A), B) e C) ZIF-8; D),E) e F) CBZ; G), H) e I) MF; J), K) e L) SIST 1:1 ETANOL:H ₂ O 61%; M), N) e O) SIST 1:1 ETANOL; P), Q) e	

R) SIST 1:1 METANOL; S), T) e U) SIST 1:3 ETANOL:H ₂ O 61%; V), W) e X) SIST 3:1 ETANOL:H ₂ O 61%.....	85
Figura 19 - Gráfico de tamanho de partícula por granulometria à laser: a) CBZ e b) ZIF-8.....	86
Figura 20 – Curvas TG/DTA da CBZ, ZIF-8, MF e SIST 1:1 ETANOL:H ₂ O 61%.....	92
Figura 21 – Perfil de dissolução da CBZ, MF e SIST 1:1 ETANOL:H ₂ O 61% em pH 1,2 com LSS 1%.....	94
Figura 22 – Perfil de dissolução da CBZ, MF e SIST 1:1 ETANOL:H ₂ O 61% em pH 1,2.....	95
Figura 23 – Perfil de dissolução da CBZ, MF e SIST 1:1 ETANOL:H ₂ O 61% em pH 4,5.....	95
Figura 24 – Perfil de dissolução da CBZ, MF e SIST 1:1 ETANOL:H ₂ O 61% em pH 7,6.....	96
Figura 25 – Perfil de dissolução do SIST 1:1 ETANOL:H ₂ O 61% em pH 1,2 com LSS 1%, pH 1,2 sem LSS, pH 4,5 sem LSS e pH 7,6 sem LSS.....	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Cálculo do espaçamento basal dos picos de reflexão 110, 002 e 112 da ZIF-8, Mistura Física e Sistemas.....	82
Tabela 2 - Resultados da análise granulométrica da CBZ, ZIF-8 e dos sistemas formados.....	87
Tabela 3 - Resultados da análise da área superficial, tamanho e volume de poros da CBZ e da ZIF-8.....	89
Tabela 4 - Solubilidade de CBZ em tampão fosfato salino (pH=4,5 e pH=7,6) e fluido gástrico simulado (pH=1,2) com LSS 1% e sem LSS nos diferentes dias.....	93
Tabela 5 – Eficiências de dissolução obtidas a partir do perfil de dissolução da CBZ, MF e Sistema.....	99
Tabela 6 – Valores médios de AUC da CBZ, MF e Sistema em pH 1,2 _1% LSS.....	101
Tabela 7 – Valores médios de AUC da CBZ, MF e Sistema em pH 1,2.....	102
Tabela 8 – Valores médios de AUC da CBZ, MF e Sistema em pH 4,5.....	103
Tabela 9 – Valores médios de AUC da CBZ, MF e Sistema em pH 7,6.....	104
Tabela 10 – Valores dos fatores de semelhança f_2 comparando os perfis de dissolução <i>in vitro</i> nas condições sink CBZ-MF e CBZ-CBZ-ZIF-8 em pH's 4,5 e 7,6.....	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABE	Associação Brasileira de Epilepsia
ATR	Reflectância Total Atenuada
AUC	Área sob a Curva
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BET	Brunaer, Emmett e Teller
BJH	Barrett-Joyner-Halenda
CBZ	Carbamazepina
CDC	Centro para Controle e Prevenção de Doenças (do inglês <i>centers for disease control and prevention</i>)
CYP	Citocromo
DAE	Drogas Antiepilépticas
DR-X	Difratometria de Raios-X
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial (do inglês <i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
DTA	Análise Térmica Diferencial
DTG	Termogravimetria Diferencial
ED	Eficiência de Dissolução
EDS	Dispersão de Energia
EEG	Eletroencefalografia
EI	Eficiência de Incorporação
EUA	Estados Unidos das Américas
FFSO	Forma Farmacêutica Sólida
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho com transformada de Fourier (do inglês <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GABA _A	Receptor ionotrópico do tipo A do ácido gama-aminobutírico
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IBE	Secretaria Internacional de Epilepsia (do inglês <i>International Bureau for Epilepsy</i>)
IFAs	Insumos Farmacêuticos Ativos

ILAE	Liga Internacional Contra a Epilepsia (do inglês <i>International League Against Epilepsy</i>)
ITPAC	Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
LAFEPE	Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco
LSS	Lauril Sulfato de Sódio
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MF	Mistura Física
MIL	Materiais do Instituto Lavoisier
MOF	Estrutura Orgânico-Metálica (do inglês <i>Metal Organic Framework</i>)
NC	Número de Coordenação
NMDA	Receptor ionotrópico do tipo N-metil-D aspartato de glutamato
P.A.	Princípio Ativo
pH	Potencial Hidrogeniônico
RPM	Rotações por Minuto
S _{BET}	Área de Superfície Específica
SGF	Fluido Gástrico Simulado (do inglês <i>Simulated Gastric Fluid</i>)
SIST	Sistema
OROS®	<i>Osmotic Release Oral System</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TGI	Trato Gastrointestinal
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USP	Farmacopéia americana (do inglês <i>The United States Pharmacopeia</i>)
UV-Vis	Ultravioleta-Visível
VEEG	Vídeo-Eletroencefalografia
WHO	Organização Mundial da Saúde (do inglês <i>world health organization</i>)
ZIF	Zeolítico-Imidazolato

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
f_2	fator de semelhança
$<d$	Diâmetro maior que
$>$	Maior que
\pm	Mais ou menos
$\leq d$	Diâmetro maior ou igual que
®	Marca Registrada
°	Graus
$^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$	Graus Celsius por minuto
$\mu\text{g}/\text{mL}$	Micrograma por mililitro
μm	Micrômetro
Å	Angstrom
Al	Alumínio
C	Carbono
C_{Corr}	Correção da concentração
C_i	Concentrações das amostras nos pontos anteriores a n
Cl	Cloro
cm	Centímetro
cm^{-1}	Centímetro elevado a menos 1
cm^3/g	Centímetros cúbicos por grama
C_n	Concentração no ponto de coleta n
Cr	Cromo
d	Diâmetro
d	Distância interplanar
d	Espaçamento basal
$d<$	Diâmetro menor que
$d\leq$	Diâmetro menor ou igual que
Fe	Ferro
g	Gramas
g/mL	Gramas por mililitro
H	Hidrogênio
h	Hora

J	Joule
K	Kelvin
m ² /g	Metros quadrados por grama
m ² /mL	Metros quadrados por mililitro
mg	Miligrama
mg/Kg	Miligrama por quilograma
mg/mL	Miligrama por mililitro
min.µL/mL	Minuto por microlitro por mililitro
mJ	Milijoule
mL	Mililitro
mL.min ⁻¹	Mililitro por minuto
mL/h	Mililitro por hora
mm	Milimetro
mol/mol	Mol por mol
n	Coefficiente de liberação
N	Nitrogênio
N	Nitrogênio
nm	Nanômetro
O	Oxigênio
°C	Graus Celsius
S	Enxofre
Σ	Somatório
sem θ	Seno do ângulo Theta
Si	Silício
t	Tempo
V _s	Volume das coletas
V _t	Volume total inicial
Zn	Zinco
ΔH	Varição de entalpia
θ	Theta
λ	Lambda

Sumário

1	INTRODUÇÃO	20
2	OBJETIVOS	23
2.1	Objetivo geral	23
2.2	Objetivos específicos	23
3	REFERENCIAL TEÓRICO	25
3.1	Epilepsia	25
3.2	Classificação da Epilepsia	27
3.2.1	Epidemiologia da Epilepsia	31
3.2.2	Terapia Medicamentosa: um breve histórico.....	34
3.3	Carbamazepina	36
3.3.1	Estrutura química e aspectos físico-químicos.....	39
3.3.2	Carbamazepina e seus polimorfos	40
3.4	Excipientes	42
3.5	Liberção Modificada	43
3.6	Materiais porosos	46
3.7	<i>Metal Organic Framework (MOF)</i>	47
3.8	<i>Zeolitic Imidazolate Framework</i>	50
3.9	Ensaio de dissolução	52
3.10	Caracterização de materiais farmacêuticos	57
3.10.1	Difratometria de Raios-X (DR-X)	57
3.10.2	Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).....	58
3.10.3	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	59
3.10.4	BET (Brunauer, Emmett e Teller) e Tamanho de Poro	60
3.10.5	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	61
3.10.6	Termogravimetria (TG)	62
3.10.7	Espectroscopia no UV-Visível	63
4	MATERIAL E MÉTODOS	66
4.1	Material	66
4.2	Obtenção do sistema CBZ-ZIF-8	66
4.3	Obtenção da mistura física (MF)	68
4.4	Caracterização do Carbamazepina, ZIF -8 Mistura Física e Sistemas	69
4.4.1	Espectrofotometria de absorção na região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis).....	69
4.4.2	Análise térmica	69
4.4.2.1	<i>Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)</i>	69
4.4.3	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR).....	70

4.4.4	Difração de Raios-X (DR-X).....	70
4.4.5	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	70
4.4.6	Tamanho de partícula por granulometria à laser, análise de área superficial e tamanho e volume de poros	70
4.4.7	Ensaio quantitativo de solubilidade	71
4.5	Estudo dos perfis de dissolução <i>in vitro</i>	71
4.5.1	Tratamento de dados.....	72
4.5.2	Fator de Semelhança.....	73
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	75
5.1	Obtenção dos sistemas CBZ-ZIF-8	75
5.1.1	Aspecto macroscópico	75
5.1.2	Avaliação da incorporação do fármaco na ZIF-8	75
5.2	Caracterização da Carbamazepina, Mistura Física e Sistemas.	78
5.2.1	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	78
5.2.2	Difração de Raios-X (DR-X).....	82
5.2.3	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	85
5.2.4	Tamanho de partícula por granulometria a laser e análise de área superficial, tamanho e volume de poros.	87
5.3	Análise Térmica	90
5.3.1	Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)	90
5.4	Ensaio quantitativo de solubilidade	93
5.5	Estudos dos perfis de dissolução <i>in vitro</i>	94
5.5.1	Tratamento de dados.....	94
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	108
	REFERÊNCIAS	111
	APÊNDICE A – Espectros de infravermelho da CBZ, ZIF-8, MF e Sistemas	124
	APÊNDICE B – Difrátogramas de raios-X da CBZ, ZIF-8, MF e Sistemas: SIST 1:1 (mol/mol) ETANOL:H₂O 61%; SIST 1:1(mol/mol) ETANOL; SIST 1:1(mol/mol) METANOL; SIST 1:3(mol/mol) ETANOL:H₂O 61%; SIST 3:1 (mol/mol) ETANOL:H₂O 61%	125
	APÊNDICE C - Microscopia Eletrônica de Varredura: A), B) e C) ZIF-8; D), E) e F) CBZ; G), H) e I) MF; J), K) e L) SIST 1:1 ETANOL:H₂O 61%; M), N) e O) SIST 1:1 ETANOL; P), Q) e R) SIST 1:1 METANOL; S), T) e U) SIST 1:3 ETANOL:H₂O 61%; V), W) e X) SIST 3:1 ETANOL:H₂O 61%	126
	APÊNDICE D - Cálculo do espaçamento basal dos picos de reflexão 110, 002 e 112 da ZIF-8, Mistura Física e Sistemas	127
	APÊNDICE E - Resultados da análise granulométrica da CBZ, ZIF-8 e dos sistemas formados	128

APÊNDICE F - Resultados da análise da área superficial, tamanho e volume de poros da CBZ e da ZIF-8 e dos sistemas formados	129
--	------------

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença crônica que acomete o sistema nervoso central (SNC) devido uma atividade elétrica anormal do cérebro e que tem manifestações involuntárias envolvendo mudanças no movimento do corpo, sensação, consciência e comportamento. A doença tem uma maior prevalência em regiões com condições de saúde precária e com situações como pouca escolaridade e má qualidade de vida, devido a maior prevalência e incidência de doenças que afetam o SNC (BANERJEE; FILLIPPI; HAUSER, 2009 ;NEWTON; GARCIA, 2012; CDC, 2016; WHO, 2016).

O tratamento medicamentoso é realizado através dos fármacos antiepilépticos que agem deprimindo seletivamente o Sistema Nervoso Central (SNC), dentre os fármacos, a carbamazepina (CBZ) é indicada como medicamento de primeira linha na terapia anticonvulsivante das crises parciais e tônico-clônicas generalizadas, principalmente às secundariamente generalizadas. No entanto, a CBZ possui particularidades como índice terapêutico estreito e autoindução, apresentando um tempo de meia vida bastante variável e por isso necessita de uma posologia de até 4 vezes por dia, prejudicando a adesão ao tratamento (ALMEIDA et al., 2009; ACHARYA, J.; ACHARYA, V., 2014; PORTO et al, 2007; COSTA et al., 2012; PATRÍCIO, 2003; LIU et al, 2006; DATAR, 2015)

Portanto, melhorar as características do medicamento diminuindo os seus efeitos colaterais, assim como, proporcionando continuidade à terapia e o sucesso do tratamento, é um grande desafio. Os excipientes são grandes aliados nesses desafios, pois, possibilitam formar medicamentos que proporcionam maior adesão do paciente, como também proporcionando uma medicação mais segura e eficaz. Com essa finalidade são utilizados materiais como matrizes poliméricas, partículas biodegradáveis, micro ou nanopartículas e os materiais porosos. Os materiais porosos têm despertado um amplo interesse na área científica devido à aplicação nos setores de saúde como carreadores de fármacos, por exemplo. (ALVES, 2013; GOMES, 2014; GARCÍA-ARIETA, 2014; PIFFERI e RESTANI, 2003; ELDER; KUENTZ; HOLM; 2016).

As redes organometálicas de coordenação, do inglês *metal organic framework* (MOF) são exemplos de materiais porosos. A MOF é uma nova tecnologia utilizada como excipiente funcional para melhoramento das características dos fármacos e como sistemas carreadores funcionando como *Drug Delivery System* (DDS), e que apresenta boa biodisponibilidade e biocompatibilidade. As MOF's são materiais híbridos, orgânico-inorgânicos, e têm recebido

bastante atenção devido às suas propriedades como cristalinidade bem definida, elevada porosidade e área superficial, baixa densidade e estabilidade tanto cinética quanto termodinâmica. *Zeolitic Imidazolate Framework* (ZIF) é uma subclasse de MOF formada por metais de transição tetraédricos, como o zinco e o cobalto, interconectados por ligantes orgânicos imidazois ou imidazolatos com propriedades estruturais atraentes como porosidade permanente, alta estabilidade térmica e alta estabilidade aquosa (CUNHA, 2009; KARAGIARIDI et al., 2012; ALVES, 2013; YAO et al., 2013; GADIPELLI et al., 2014; HE et al., 2014; KWON e JEONG, 2014; PAPPORELLO; MIRÓ; ZAMARO, 2015; YIN et al., 2014; CUI et al., 2016).

Entre as ZIF's, destaca-se a ZIF-8 com aplicabilidade para diversos fins, tais como: constituintes de membranas, troca e armazenagem de gases, biossensores, agentes de catálise e carreadores de fármacos para a formação de DDS. Logo, a ZIF-8 devido a sua aplicabilidade com DDS e por apresentar como metal de transição o zinco, e este ter função importante na modulação neuronal, foi escolhida como excipiente inovador para o desenvolvimento da do sistema CBZ-ZIF-8 visando uma liberação prolongada e um melhor controle da cinética de liberação do fármaco. Sob esse aspecto, procura-se estabelecer níveis plasmáticos terapêuticos sem flutuações e com menores efeitos tóxicos. Dessa maneira, esta pesquisa avaliou também as propriedades físico-químicas da ZIF-8, sua aplicação como carreador de fármacos e sua capacidade de modular a liberação da CBZ, através da obtenção de sistemas CBZ-ZIF-8 (CUNHA et al., 2010; PESSANHA et al., 2012).

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos que norteiam o presente trabalho estão descritos abaixo, classificando-os em geral e específicos.

2.1 Objetivo geral

Obter e caracterizar o sistema (SIST) CBZ-ZIF-8 a ser utilizada nos estudos de pré-formulação de forma farmacêutica de liberação prolongada para o tratamento alternativo da epilepsia.

2.2 Objetivos específicos

- Desenvolver método para obtenção dos sistemas;
- Obter misturas físicas e sistemas CBZ-ZIF-8 em diferentes proporções;
- Caracterizar o CBZ, MOF, MF e sistemas através das seguintes técnicas: Difração de Raios-X (DR-X), Termogravimetria (TG), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR), Tamanho de partícula e volume de poros;
- Realizar estudo de dissolução *in vitro* da CBZ, do sistema (SIST) CBZ-ZIF-8 escolhida como a melhor incorporação e de suas respectivas MF nas condições *sink*, a fim de avaliar o perfil de liberação do fármaco.

REFERENCIAL TEÓRICO

3 REFERENCIAL TEÓRICO

O embasamento teórico, que diz respeito ao trabalho realizado, está disposto a seguir.

3.1 Epilepsia

A epilepsia é uma condição neurológica crônica em que a atividade elétrica anormal do cérebro acaba provocando de forma involuntária uma mudança do movimento do corpo, sensação, consciência ou comportamento, como também do controle da função intestinal ou da bexiga. No entanto, as crises convulsivas, as quais são resultado das descargas elétricas excessivas em determinado grupo de neurônios do SNC, são consideradas epiléticas quando ocorrem de forma não provocada por duas ou mais vezes (CDC, 2016; WHO, 2016).

As crises epiléticas não provocadas ocorrem na ausência de fatores clínicos precipitantes em um indivíduo sem histórico prévio compatível com epilepsia. No entanto, as condições agudas e transitórias como alterações sistêmicas, metabólicas ou tóxicas, como também, lesões no SNC causadas por infecções, acidente vascular cerebral (AVC), trauma craniano e abstinência aguda de álcool, podem gerar as chamadas crises epiléticas provocadas, mas que por si só não são consideradas epilepsia, pois, não são causadas por alterações cerebrais estabelecidas e duradouras (ABE, 2016).

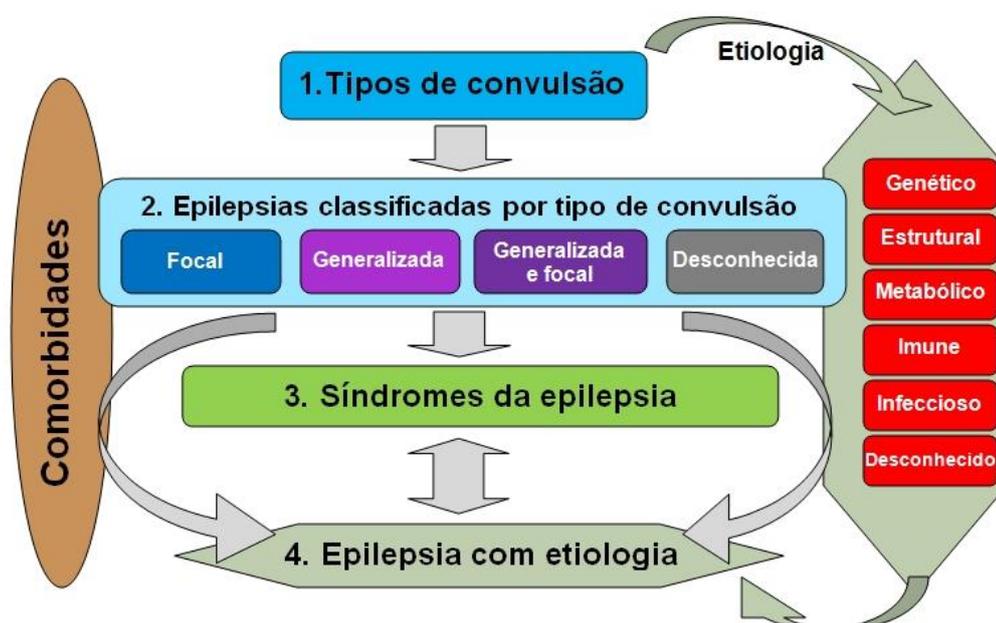
Contudo, deverá existir uma relação temporal entre a ocorrência de uma crise e os fatores clínicos para que as crises sejam consideradas epiléticas provocadas. Como, por exemplo, as que ocorrem nos primeiros setes dias após AVC, infecção do SNC, traumatismo craniano, esclerose múltipla, ou as crises que ocorrem durante o tratamento de neurocisticercose, abscesso cerebral, ou as que acontecem na presença de hemorragias agudas das malformações arteriovenosas, como também as decorrentes das alterações metabólicas graves de pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ABE, 2016).

Aproximadamente 10% das pessoas no mundo têm uma convulsão durante toda a sua vida, porém, se a crise não provocada não se repete em um intervalo de 24 horas, ou se durante um intervalo de 10 anos das duas últimas crises não houver um novo episódio de convulsão, o paciente não deve ser considerado epilético. Contudo, o diagnóstico necessita não só da análise clínica, mas também de exames complementares como eletroencefalografia (EEG) ou vídeo-eletroencefalografia (VEEG) e até mesmo de testes genéticos (CDC, 2016; SCHEFFER, 2016).

A classificação e o diagnóstico de um paciente como epilético muitas vezes não é realizada de forma clara e simples, sendo necessário reunir os sinais e sintomas, o histórico clínico, as possíveis causas, como também, analisar a influência de comorbidades, ou seja, avaliar todos os fatores que podem ser responsáveis pela desordem cerebral em questão. Por isso, diversas comunidades com especialistas em epilepsia se reúnem para revisar definições e formar os protocolos clínicos que auxiliam os médicos a formar um diagnóstico preciso (SHORVON, 2011; SCHEFFER et al., 2016).

A liga internacional contra a epilepsia (ILAE) é uma das principais comunidades que se preocupa em fazer revisões periódicas sobre todos os aspectos que envolvem a doença em questão, abrindo o debate para a comunidade científica opinar sobre as atualizações. Na revisão realizada em 2016, a liga abriu discussão sobre a classificação e as terminologias da epilepsia, propondo o diagnóstico em quatro níveis: tipo da crise, classificação da epilepsia pelo tipo de crise, síndrome epilética e epilepsia com etiologia, como pode ser visualizado na figura 1 (SCHEFFER et al., 2016).

Figura 1 – Quadro geral para o diagnóstico das epilepsias desenvolvido pela ILAE em 2016.



Fonte: Adaptado de SCHEFFER et al., 2016

Nessa proposta, a liga sugere como primeiro passo a diferenciação clínica com o auxílio de EEG ou VEEG, por exemplo, entre um ataque paroxístico e um ataque epilético, e após a identificação como crise epilética, pode ser feito o diagnóstico no nível 1 do tipo de crise do paciente. No entanto, como muitas vezes existe falta de recursos e/ou informações a

classificação da epilepsia é realizada de acordo com o tipo de crise em focal, generalizada, focal e generalizada ou desconhecida (SCHEFFER et al., 2016).

Contudo, o paciente pode vir a apresentar um conjunto de sinais e sintomas que definem uma condição de epilepsia com diferentes etiologias, então, a classificação passa para o nível 3, em que se pretende classificar o tipo de síndrome epiléptica. Porém, nos casos em que a síndrome não é identificada mesmo com a etiologia conhecida, então, passa-se para o nível 4 em que a epilepsia vai ser classificada de acordo com a etiologia. (ENGEL Jr, 2006; SCHEFFER et al., 2016).

A etiologia deve ser considerada em todos os níveis de diagnósticos da epilepsia, pois, apesar de para alguns pacientes a etiologia ser desconhecida, para outros mais de uma etiologia poderá ser aplicada. Assim como se considera a influência da etiologia também se verifica a interferência das comorbidades em quaisquer dos níveis da estrutura de diagnóstico.

Dessa maneira, o aumento da conscientização da comunidade epiléptica científica sobre os tipos de comorbidades e suas influências, associada ao conhecimento da etiologia, permite uma antecipação de diagnóstico e como consequência de tratamento. (SCHEFFER et al., 2016)

3.2 Classificação da Epilepsia

A classificação da epilepsia foi publicada pela primeira vez em 1960, e desde 1981 que atualizações são realizadas pela ILAE com o objetivo de tirar a epilepsia das sombras das opiniões de especialistas como também dos parâmetros de argumentos assertivos dominantes. Logo, a liga busca com as atualizações integrar os avanços feitos na neurologia básica e clínica devido aos avanços tecnológicos genômicos, de neuroimagem e biologia molecular, à prática clínica (BERG et al., 2010).

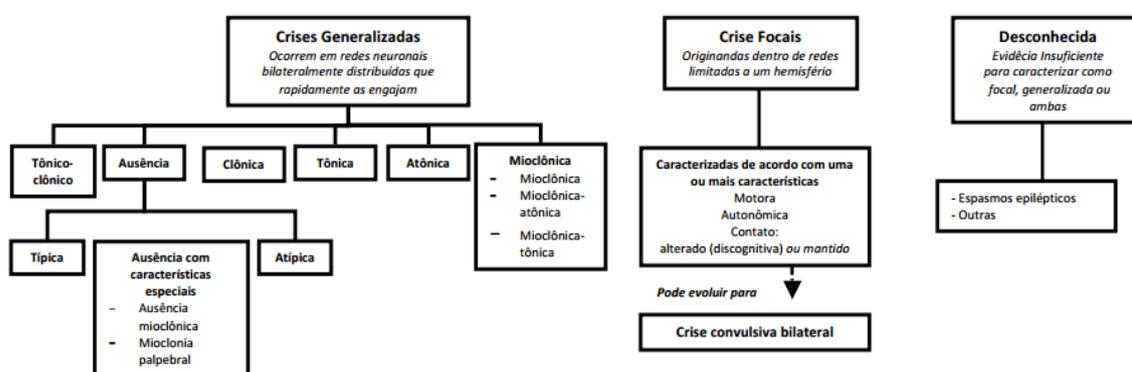
A epilepsia pode ser classificada de acordo com o tipo de crise em dois grupos principais: generalizada e focal. As que se originam em um ponto, cortical ou subcortical, mas rapidamente se distribui em redes bilaterais de forma simétrica ou assimétrica e que tomam o córtex como um todo são chamadas generalizadas. Logo, as focais são aquelas que se originam em estruturas subcorticais e permanecem dentro de redes limitadas em apenas um hemisfério cerebral (BERG et al., 2010).

A utilização dos termos generalizada e focal, no entanto, põe em discussão uma possível dicotomia na classificação da epilepsia, entretanto, o *feedback* da prática clínica permitiu estabelecer que os termos em questão não fixam a patologia em apenas duas

categorias apesar de não permitir englobar todos os tipos de crises. Contudo, devido a essa discussão duas categorias foram acrescentadas a de generalizada e focal, e a desconhecida, essa última utilizada quando não se tem evidências suficientes para ser identificada como generalizada, focal ou ambas (GUILHOTO, 2011; SCHEFFER et al., 2016).

A classificação das crises epiléticas proposta pela ILEA pode ser visualizada no diagrama resumo da revisão terminológica para organização de crises e epilepsias divulgado no 29º Congresso da ILAE/IBE em agosto de 2011 (Figura 2).

Figura 2 – Diagrama resumo da revisão terminológica para organização de crises e epilepsias da ILAE de 2010.



Fonte: GUILHOTO, 2011

As crises generalizadas possuem manifestações clínicas desde o início indicativas do envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais, além de ter sempre a consciência comprometida, uma vez que, o sistema reticular ascendente, envolvido na regulação do sono e da vigília, é atingido precocemente pelas descargas elétricas (VANDERLEI, 2009; MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011).

As crises generalizadas podem ser classificadas em:

- Crises de ausências típicas (pequeno mal): são crises de início e término abrupto com tempo de duração entre 10 e 30 segundos e que estão relacionadas com o estado de hiperventilação e o comprometimento da consciência. A mioclonia dos membros raramente acontece, apesar dos automatismos orais, manuais, piscamento, sinais autonômicos como liberação esfínteriana, e o aumento ou diminuição do tônus muscular que variam de acordo com a gravidade, serem característicos. Suspeita-se de distúrbio do transportador de glicose quando acomete crianças com menos de 4 anos de idade (MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011; ILAE, 2016).
- Crises de ausências atípicas: são crises que apresentam um início e término menos abrupto, além de um menor comprometimento da consciência, o que possibilita a

continuidade da atividade desenvolvida em um ritmo mais lento, porém susceptível a erros. A perda da tensão natural dos músculos de regiões como a cabeça, tronco e membro são responsáveis muitas vezes pela ocorrência de uma queda gradual. Outra característica são as mioclônias sutis e a ocorrência desse tipo de crise em indivíduos com a deficiência intelectual (MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011; ILAE, 2016).

- Crises de ausências mioclônicas: são crises que duram em torno de 10 a 60 segundos com frequência diária e comprometimento total ou parcial da consciência. Os episódios mioclônicos são rítmicos e com abdução tônica geralmente das regiões dos ombros e braços o que leva ao levantamento progressivo dos braços, mas podem acometer cabeças e pernas de forma tipicamente bilateral, ou se apresentar de forma unilateral ou simétrica (ILAE, 2016);
- Crises de ausências com mioclonia palpebral: apresenta com característica principal a mioclonia palpebral, contração e relaxamento da pálpebra, acompanhado do desvio para cima do globo ocular e da cabeça. A crise é muito rápida com duração menor do que 6 segundos com a consciência preservada (ILAE, 2016).
- Crises tônicas: são crises que apresentam o aumento do tônus muscular em diferentes intensidades, acometendo bilateralmente os membros por um período de segundos até um minuto com a perda da consciência durante os eventos. Esse tipo de crise apresenta uma incidência maior em indivíduos com deficiência intelectual (ILAE, 2016).
- Crises clônicas: são crises em que a contração e o relaxamento ocorrem bilateralmente de forma repetitiva e rítmica sendo, no entanto, mais intensa do que as que ocorrem na forma mioclônicas (ILAE, 2016).
- Crises tônico-clônicas (grande mal): caracteriza-se pela perda súbita da consciência, e a presença da fase tônica seguida da clônica envolvendo os quatro membros. Dentre os sinais clínicos tem-se a sialorréia, relaxamento esfíncteriano, mordedura da língua, apnéia que pode levar a hipóxia e o grito epiléptico, caso o ar seja expulso através da glote fechada (MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011; ILAE, 2016).
- Crises atônicas: são ataques súbitos de diminuição ou perda do tônus muscular com uma duração menor do que 2 segundos, essa crise atinge cabeça, tronco e membros com maior incidência em pessoas que apresentam deficiência intelectual (ILAE, 2016);
- Crises mioclônicas: são contrações súbitas e breves com duração de milésimo de segundos. Essa crise ocorre frequentemente após privação do sono, ao despertar e ao adormecer. Quando a crise ocorre por 30 min podendo estender-se por 48 horas apresentando muitas vezes o comprometimento da consciência, tem-se instalado o grande mal epiléptico.

Dentre os efeitos do grande mal está a inibição do centro respiratório e a atividade da musculatura esquelética não coordenada que compromete a ventilação podendo levar a uma bronco-constricção. O tratamento deve ser imediato para evitar o risco de lesão cerebral e a morte (YACUBIAN, 2002; MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011; ILAE, 2016).

- Crises mioclônicas atônicas: são encontradas principalmente na epilepsia da infância, caracterizadas por convulsões mioclônicas seguidas por crises atônicas, podendo ocorrer mais de uma mioclônica antes da atônica. Normalmente apresenta queda rápida, pois a cabeça e os membros são afetados (YACUBIAN, 2002; ILAE, 2016).
- Crises mioclônicas negativas: são crises que ocorrem isoladamente ou em série e apresentam como característica principal a breve interrupção do tônus muscular com perda da postura e duração de menos de 500 milissegundos. Logo, devido ao mecanismo compensatório do organismo é observado também um movimento voluntário para restaurar a postura (ILAE, 2016).

As manifestações clínicas das crises epiléticas focais estão diretamente relacionadas com as regiões de origem e as subsequentes áreas atingidas pelas propagações das descargas elétricas. E em virtude das manifestações refletirem a funcionalidade do local cerebral atingido, pode-se utilizar as características clínicas das crises como recurso para ajudar na identificação da região envolvida. A crise focal, no entanto, pode também com a propagação das descargas, evoluir para crises tônico-clônicas generalizadas resultando no que se chama de crise focal com generalização secundária (MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011; ILAE, 2016).

A crise focal, ao contrário da generalizada, pode apresentar ou não comprometimento da consciência, sendo, portanto, identificadas como discognitivas ou simples, respectivamente. Além dessa característica, a presença de auras, sinais subjetivos que antecedem as crises e que o paciente é capaz de descrever, é outro ponto diferencial que também serve como advertência ou aviso do início da convulsão. As auras podem ser sensoriais do tipo somatossensorial, visual, auditiva, olfativa, gustativa, epigástrica e cefálica, ou podem ser experiencial quando envolvem memória, sentimentos afetivos e alucinações (YACUBIAN, 2002; MARANHÃO, 2011; ILAE, 2016).

As crises focais podem ser classificadas por suas características em sensitivo-sensorial quando a aura ocorre de forma isolada, em autonômica quando os fenômenos predominantes são os autonômicos do sistema gastrointestinal, vasomotor, cardiovascular e da termorregulação, e em motora quando os fenômenos motores são predominantes. As manifestações motoras podem ser do tipo elementar quando envolve contração estereotipada

de um músculo ou um grupo de músculo ou pode ser do tipo complexa quando os padrões dos movimentos são do tipo hipermotora, motora negativa e hipomotora (MARANHÃO; GOMES; CARVALHO, 2011; ILAE, 2016).

3.2.1 Epidemiologia da Epilepsia

A epilepsia é a condição neurológica grave mais comum em todo o mundo, e apesar de ser uma doença não transmissível possui uma elevada prevalência, sendo, portanto, fator substancial nas morbidades e mortalidades a ela associada. Logo, o estudo dos determinantes e da distribuição da doença permite uma melhor compreensão da frequência e do prognóstico, possibilitando assim um melhor tratamento e combate desse dispendioso e complexo problema de saúde pública (BURNEO; TELLEZ-ZENTENO; WIEBER, 2005; BANERJEE; FILLIPPI; HAUSER, 2009).

Os estudos epidemiológicos analisam tanto prevalência, razão de epiléticos em uma população, quanto incidência, taxa de novos casos durante um período determinado. É preciso, no entanto, fazer alguns ajustes quando se realiza análises comparativas, como idade e a acessibilidade a equipamentos diagnósticos, para não gerar resultados distorcidos. Dessa maneira, os estudos são realizados relacionando diversos fatores com a epilepsia, dentre eles a idade, gênero, raça e etnia, realidade sócio econômica, tipo de crise e etiologia (BANERJEE; FILLIPPI; HAUSER, 2009).

Regiões com baixo nível socioeconômico possuem condições de saúde precárias que afetam a população independente da idade. Situações como pouca escolaridade, má qualidade de vida, difícil acesso aos serviços de saúde e elevada presença de infecções/parasitoses são normalmente comuns nessas regiões mais afetadas socioeconomicamente. Portanto, as doenças, como meningites, encefalites, toxoplasmose, malária e neurocisticercose, que afetam o SNC, e possuem relação de causalidade com a epilepsia, são responsáveis por refletirem a maior prevalência e incidência da doença nessas regiões subdesenvolvidas quando comparada com regiões desenvolvidas (ANGUS-LEPPAN; PARSONS; 2008; NEWTON; GARCIA, 2012; BURTON et al., 2012; ESCALAYA et al., 2015).

Regiões desenvolvidas como Estados Unidos da América (EUA) e Europa demonstram a relação de menor incidência e prevalência com o aumento do nível socioeconômico. Regiões em desenvolvimento como a Ásia e a América Latina demonstram o inverso, ou seja, maior incidência com a diminuição do nível socioeconômico. No entanto, fatores como a cultura e o estigma que refletem atitudes negativas àqueles com a epilepsia, e

devem ser levados em consideração, pois são responsáveis, muitas vezes, pela omissão da doença por parte dos familiares e portadores (BURNEO; TELLEZ-ZENTENO; WIEBER, 2005; BANERJEE; FILLIPPI; HAUSER, 2009; NEWTON; GARCIA, 2012).

A relação da epilepsia com o gênero assim como a raça é muito pouco estudada, por isso não se tem resultados com diferenças estatisticamente significativas. A prevalência e incidência com relação ao gênero demonstra ser maior nos homens em relação às mulheres, e com relação à raça, nos estudos encontrados nos EUA, a prevalência é maior em afro-americanos, no entanto, não há diferenças com relação à incidência (BANERJEE; FILLIPPI; HAUSER, 2009; NEWTON; GARCIA, 2012).

A associação da epilepsia com o tipo de convulsão também possui poucos estudos populacionais, apesar de ter vários estudos sobre os tipos de convulsões. As informações, no entanto, podem ser recolhidas através das análises existentes sobre o tipo de crise e sua etiologia. Entretanto, como a classificação das crises dependem em grande parte de tecnologia médica para diagnóstico, e sem tal pode-se obter avaliação errada, a consistência entre os estudos existentes quanto à distribuição dos tipos de convulsões, é muito pouca. Portanto, praticamente todos os estudos de prevalência e incidência revelam que a predominância da epilepsia é de etiologia desconhecida sugerindo o uso de infra-estrutura sofisticada para diagnóstico, apesar de nem sempre aumentar a capacidade de detectar uma causa da epilepsia (BANERJEE; FILLIPPI; HAUSER, 2009).

A relação da epilepsia com a idade varia de acordo com a situação econômica da região. A prevalência, nos países desenvolvidos, aumenta com o aumento da idade e nos países em desenvolvimento é maior na adolescência e início da idade adulta. No entanto, a incidência é maior na infância e primeira infância, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento. Sendo, contudo, várias vezes mais elevada em idosos quando a análise é realizada em países desenvolvidos, demonstrando a tendência de diminuição da incidência infantil e o aumento na terceira idade (BANERJEE; FILLIPPI; HAUSER, 2009; NEWTON; GARCIA, 2012).

A epilepsia durante a infância está relacionada com a pobreza nos cuidados pré-natais e perinatais. Situações de hipóxia durante o parto, dano cerebral perinatal e nascimento prematuro são causas prováveis da relação da epilepsia em regiões sem programas de cuidados e imunização no pré-natal. Logo, uma melhor assistência obstétrica e um manejo adequado das crises epiléticas de etiologia desconhecida, genética e as febris, por exemplo, são necessários para diminuição e controle da doença (BURTON et al., 2012; NEWTON; GARCIA, 2012).

O aumento da expectativa de vida associado à mudança nos hábitos alimentares com ingestão de alimentos industrializados ao invés dos naturais, e a falta de atividade física contribuem para o aumento de comorbidades na velhice. Dessa forma, as doenças vasculares, embólicas, vasculares oclusivas e neurodegenerativas apresentam relação de causalidade com a maior incidência e prevalência da epilepsia em idosos (ANGUS-LEPPAN; PARSONS; 2008; LEPIK; WALCZAK; BIMBAUM, 2012).

As convulsões mais comuns em idosos são as focais quando comparadas com as generalizadas. No entanto, crises generalizadas podem ocorrer pela primeira vez nos idosos, assim como as tônico - clônicas generalizadas secundariamente também estão presentes mesmo que em menor proporção quando comparada aos adultos jovens, 26% e 65%, respectivamente. Em pacientes com demência, as crises mais comuns são tônico-clônicas generalizadas e as parciais complexas, sendo as parciais mais comuns (75%) quando os idosos não apresentam demência (ALMEIDA et al., 2009; ACHARYA, J.; ACHARYA, V., 2014).

As manifestações clínicas com o envelhecimento são menos proeminentes das observadas em adultos jovens devido às variações do metabolismo. A aura, por exemplo, é menos comum e pode ser menos específica como uma tontura, enquanto que a confusão pós- crise pode durar de horas a semanas, levando muitas vezes a um diagnóstico errado, como o de demência. Dessa maneira, a avaliação e o manejo adequado da epilepsia nessa população, merece atenção redobrada (ACHARYA, J.; ACHARYA, V., 2014).

Logo, com o aumento na taxa de crescimento da população idosa associado ao crescimento acentuado da epilepsia, desperta a atenção tanto para o maior cuidado dos idosos quanto do controle da doença. Como os idosos possuem variabilidade no funcionamento do organismo, a escolha da terapia com drogas antiepilépticas (DAE) deve ser realizada por um especialista. Pois, determinar o momento ideal e avaliar os risco e benefícios da introdução de um DAE, considerando suas interações e a realidade de polimedicação desses pacientes, merece muito cuidado (BANERJEE; FILLIPPI; HAUSER, 2009; LEPIK; WALCZAK; BIMBAUM, 2012).

Contudo, outra maneira de diminuir o impacto da doença na população é a prevenção. As instituições públicas e os especialistas da área trabalham na gestão desse problema com campanhas de combate à epilepsia. Assim sendo, a educação da população é a ação mais importante, pois o conhecimento contribui com a diminuição do estigma, aumenta o controle das infecções, além de promover a melhoria dos hábitos de higiene, alimentação e a prática de atividades física. Dessa maneira, os órgãos públicos conseguem promover a diminuição das

taxas, como pôde ser observado em Cuba, devido à neurocisticercose ser quase nula (BURNEO; TELLEZ-ZENTENO; WIEBER, 2005; NEWTON; GARCIA, 2012).

No entanto, as medidas de intervenções que podem ser realizadas pelo Ministério da Saúde, como melhorar a acessibilidade às instalações médicas com ECC e neuroimagem, com mão de obra capacitada para realizar os exames e os diagnósticos, não podem ser descartadas. Como também, de promover a diminuição da lacuna no tratamento da epilepsia aumentando a disponibilidade de DAE, com um fornecimento contínuo e gratuito principalmente em áreas pobres e zonas rurais (THE LANCET, 2012).

A epilepsia apresenta uma prevalência elevada a nível global e consequências que impactam não só o paciente mais também a sociedade. O estigma associado à doença devido a crenças tradicionais, como feitiçarias e maldições, acaba sendo responsável pela inatividade dos doentes, pois, diminui suas chances de emprego, de acesso à escola, além de aumentar para as mulheres as chances de abuso físico e sexual. Dessa forma, a epilepsia deve ser incorporada a nível mundial na agenda das doenças não transmissíveis, com inclusão prioritária na agenda da saúde pública (BANERJEE; FILLIPPI; HAUSER, 2009; NEWTON; GARCIA, 2012).

3.2.2 Terapia Medicamentosa: um breve histórico

O tratamento medicamentoso é realizado com o uso de fármacos que diminuem a incidência ou a severidade das crises epilépticas, pois deprimem seletivamente o SNC de pacientes portadores da epilepsia e suas síndromes. Esses medicamentos recebem o nome de antiepilépticos ou anticonvulsivantes e são eficazes no controle das convulsões de 50 a 80% dos pacientes (PORTO et al., 2007; COSTA et al., 2012).

Em 1857, os brometos foram introduzidos por Locock no mercado como os primeiros fármacos anticonvulsivantes. O cientista observou que ao tratar mulheres com hipersexualidade os ataques epilépticos diminuía. No entanto, após anos de utilização, seu uso foi associado com reações dermatológicas e sintomas psicológicos como irritabilidade e até mesmo psicose esquizofrênica, sendo, portanto, retirado da prática clínica (LOCOCK, 1857; PORTO et al., 2007; ARZIMANOGLU et al., 2010).

Em 1912, o fenobarbital foi utilizado como calmante em pacientes epilépticos por Albert Hauptmann, residente de psiquiatria, na Alemanha. No entanto, o medicamento proporcionou também a diminuição da frequência das crises, e como estudos demonstraram ser o barbitúrico mais eficaz do que os brometos, o fenobarbital passou a ser o primeiro

agente sintético orgânico anticonvulsivante largamente utilizado (HAUPTMANN, 1912; GUERREIRO, 2006; ARZIMANOGLOU et al., 2010; PINTO, 2012).

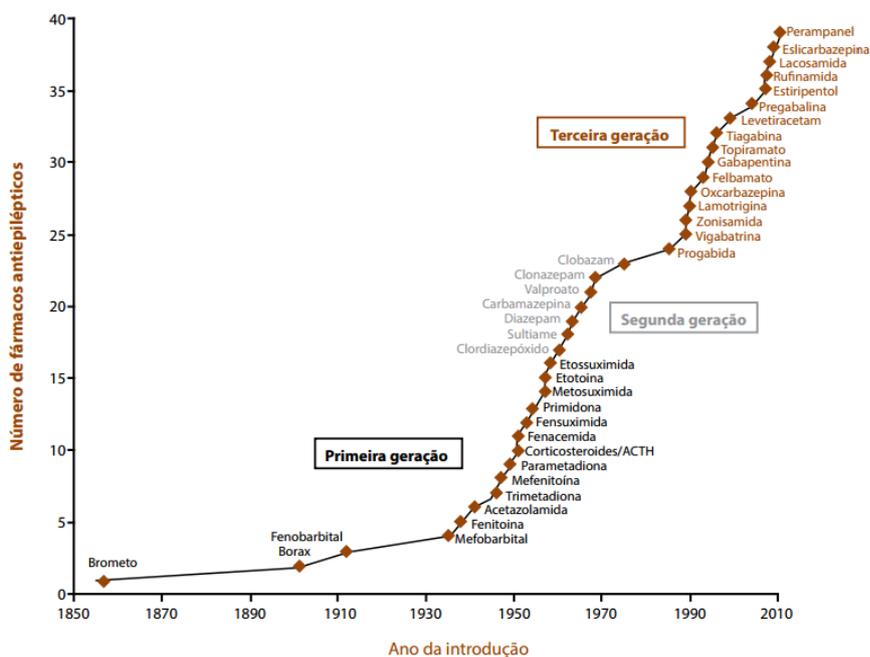
Ao contrário da descoberta ao acaso do brometo e do fenobarbital, a fenitoína teve sua propriedade anticonvulsivante conhecida após o rastreamento de vários compostos hidantoinatos utilizando modelos animais. Putnam & Merrit, em 1938, foram pioneiros nesse tipo de abordagem utilizando convulsões induzidas eletricamente em gatos na triagem de anticonvulsivantes. Logo, revelaram que uma abordagem sistemática pode ser utilizada para descobrir compostos com eficácia clínica (PUTNAM & MERRIT, 1938; GUERREIRO, 2006; ARZIMANOGLOU et al., 2010).

A partir da década de 50, a terapia antiepiléptica passou por grandes avanços com a introdução de novas drogas para o tratamento da doença, como a carbamazepina (CBZ) e o ácido valpróico. Tanto a CBZ quanto o ácido valpróico foram descobertos ao acaso, a CBZ durante o desenvolvimento da imipramina, antidepressivo tricíclico, e o ácido valpróico depois de ser utilizado como solvente de drogas insolúveis (GUERREIRO, 2006; PORTO et al, 2007; ARZIMANOGLOU et al, 2010).

Após a década de 90, surgiram outras drogas como a lamotrigina, vigabatrina, tiagabine, topiramato, gabapentina, brivaracetam, pregabalina e acetato de eslicarbazepina. A ampliação das opções terapêuticas, com o desenvolvimento de novos fármacos, e uma abordagem terapêutica voltada às necessidades individuais do paciente proporcionou o melhoramento do tratamento da epilepsia (PORTO et al, 2007; ARZIMANOGLOU et al, 2010).

O desenvolvimento de novos fármacos segue o objetivo de encontrar um medicamento ideal. Logo, procura-se reunir condições como elevada biodisponibilidade oral, moderada ligação a proteínas plasmáticas, penetração eficiente na barreira hematoencefálica, tempo de meia vida longo e ausência de metabólitos ativos. Todo o investimento acaba por refletir em um custo maior para terapia, porém, os avanços como melhor tolerabilidade, maior espectro de ação e menor frequência de interações medicamentosas aumentam a adesão, e consequentemente o sucesso do tratamento. A evolução da introdução das DAEs no mercado de 1853 a 2012 podem ser visualizados na figura 3 (PATRÍCIO, 2003; YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014; COSTA et al., 2012).

Figura 3 - A evolução da introdução das drogas antiepilépticas no mercado de 1853 a 2012.



Fonte: YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014

3.3 Carbamazepina

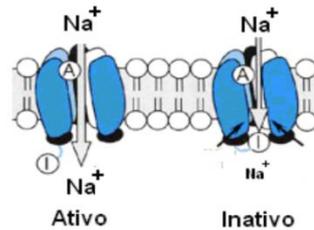
Na Suíça, em 1953, o químico Walter Schindler descobriu a CBZ ao pesquisar um composto tricíclico com propriedades antipsicóticas semelhantes à clorpromazina. A CBZ foi introduzida no mercado europeu na década de 60, como anticonvulsivante e para o tratamento da neuralgia trigeminal, e nos EUA devido alguns relatos de anemia aplástica, o fármaco foi inserido apenas em 1974 (SCHINDLER & HÄFLIGER, 1954; GUERREIRO, 2006; ARAÚJO, 2010; ARZIMANOGLU et al., 2010, PINTO, 2012; DATAR, 2015).

O medicamento é indicado também como coadjuvante na terapia do transtorno bipolar, atuando como estabilizador do humor. Seu uso se difundiu, no início dos anos 70, quando o lítio não estava disponível nos hospitais psiquiátricos no Japão. E, apesar de não ser essencialmente antidepressivo e nem sedativo, seu uso é indicado, pois a monoterapia com antidepressivos está sujeita a desencadear crise de euforia, da mesma forma que com sedativos pode gerar síndrome depressiva (HARRIS et al., 2003; ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010; PINTO, 2012; DATAR, 2015).

A CBZ age potencializando a ação do Ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório, principalmente, pelo bloqueio dos canais de sódio voltagem dependente. Dessa forma, estabiliza a hiperexcitação das membranas das células nervosas, como também reduz a capacidade do neurônio de disparar em alta frequência, conforme pode

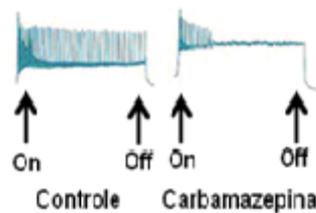
ser visualizado na figura 4 e 5 respectivamente. A CBZ atua também nos canais de cálcio voltagem dependentes promovendo diminuição do fluxo de cálcio que atravessam as membranas neuronais, e conseqüentemente promove a diminuição da despolarização das membranas (ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010; WANG, 2013).

Figura 4 - Mecanismo de ação neuronal da CBZ em canais sódio voltagem dependentes.



Fonte: ARAÚJO, D. S.; SILVA, H. R. R.; FREITAS, R. M., 2010

Figura 5: Representação esquemática da freqüência da excitação neuronal após administração da carbamazepina.



Fonte: ARAÚJO, D. S.; SILVA, H. R. R.; FREITAS, R. M., 2010

O bloqueio dos canais de sódio ocorre tanto a nível pré-sináptico quanto pós-sináptico. Quando pré-sináptico, impede o disparo do potencial de ação, a liberação do neurotransmissor e conseqüentemente a transmissão sináptica. E quando pós-sináptico, limita a capacidade do neurônio de manter a alta freqüência do disparo repetitivo dos potenciais de ação. Outro mecanismo de ação pós-sináptico inibitório da CBZ foi demonstrado em um dos seus primeiros estudos *in vitro*, que ocorre com a ativação do receptor GABA_A e o conseqüente aumento do fluxo dos íons cloreto (WANG, 2013; DATAR, 2015).

O mecanismo de ação específico como anticonvulsivante da CBZ ainda não está totalmente elucidado. Acredita-se que o mecanismo esteja associado com a redução do potencial pós-tetânico da transmissão sináptica provocados pela despolarização persistente do neurônio. Como também, pela diminuição pré-sináptica dos potenciais de ação relacionada à redução das correntes iônicas nos receptores ionotrópicos do tipo N-metil-D aspartato de glutamato (NMDA), que leva a liberação do glutamato, neurotransmissor excitatório, e dessa maneira, promove a estabilização das membranas neuronais (ARAÚJO; SILVA; FREITAS,

2010; PINTO, 2012; YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014; DATAR, 2015).

A CBZ é indicada como fármaco de primeira linha na terapia anticonvulsivante das crises parciais em adultos e crianças, e tônico-clônicas generalizadas, principalmente às secundariamente generalizadas. Sendo eficaz também no tratamento da epilepsia parcial e algumas formas das generalizadas idiopáticas, e focais idiopáticas, sintomáticas e indeterminadas. No entanto, não deve ser utilizada no tratamento das crises mioclônicas e de ausência, pois alguns estudos demonstram o agravamento das crises (PATRÍCIO, 2003; LIU et al., 2006; PORTO et al., 2007; COSTA et al., 2012; DATAR, 2015).

A dose preconizada para adultos no tratamento das crises é de 200 mg duas vezes ao dia, com dose inicial de 200 mg/dia e manutenção de 800-1200 mg/dia e até 1600-2000 mg/dia. Em crianças de 6-12 anos o recomendado é a dose de 100mg duas vezes ao dia, com dose inicial de 100mg/dia e com a dose de manutenção de até 1000mg/dia. As crianças menores de 6 anos devem iniciar com 10-20mg/kg/dia em duas ou três doses e manutenção de menos de 35mg/kg/dia. A dose de controle média avaliada para controlar a crise foi de $11,61 \pm 4,1$ mg/kg em adultos e $16,9 \pm 7,6$ mg/kg em crianças. O medicamento comercializado é o de referência (Tegretol[®]) produzido pela indústria farmacêutica Novartis na forma líquida como suspensão oral (2%), ou seja, contendo 20mg de CBZ em cada mL da suspensão, e como comprimido simples e de liberação prolongada nas concentrações de 200mg e 400mg para ambas as formas sólidas, além dos medicamentos genéricos e similares fabricados nas mesmas concentrações do Tegretol[®] e até mesmo na forma de liberação prolongada (BRASIL, 2010; PINTO, 2012; YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014).

O índice terapêutico da CBZ é estreito e por isso recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos, visto que a relação entre dose e concentração plasmática varia conforme as diferenças genéticas, idade, gênero, absorção, auto-indução e estado da doença em indivíduos. O monitoramento é importante não só para evitar a toxicidade como também para fazer o ajuste posológico da CBZ, pois a droga é indutora enzimática do citocromo P450 (CYP3A4), responsável pela sua própria metabolização no fígado (ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010; DATAR, 2015).

No fígado a CBZ sofre a biotransformação em seu metabólito ativo, 10,11-epóxido, e este se encontra em cerca de 30% dos níveis plasmáticos de CBZ. O fármaco possui biodisponibilidade oral de 75 a 85%, ligação a proteína plasmática de 75%, concentração máxima com quatro a oito horas e é eliminado pela urina e fezes. Sua cinética é linear com

meia vida de 5 a 26 horas, mas como é bastante variável considera-se entre 11 e 14 horas, e por isso necessita ser administrado até 4 vezes por dia. A sua estabilidade deveria ser atingida em menos de uma semana, porém, devido a auto-indução esse período chega a ser de quase um mês (ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010; YACUBIAN; CONTRERAS-CAICEDO; RÍOS-POHL, 2014).

Logo, devido a esses fatores as interações medicamentosas são inúmeras, principalmente quando o paciente é portador de várias patologias crônicas como o idoso. Dessa forma, tanto a CBZ pode influenciar a cinética de outros medicamentos quanto pode ser influenciada por eles, fazendo do controle dos níveis séricos uma ferramenta essencial para garantir a segurança e eficácia da terapêutica (ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010; DATAR, 2015).

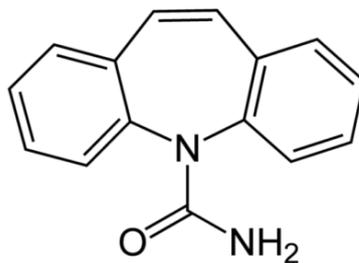
As interações medicamentosas associadas ao baixo índice terapêutico são clinicamente significativas, pois, pequenas mudanças nas concentrações plasmáticas podem resultar na perda da eficácia ou intoxicação. A intoxicação aguda da CBZ envolve sintomas de distúrbio do SNC, alterações neuromusculares e cardiovasculares, e os efeitos observados da toxicidade crônica são vertigens, sonolência, distúrbios da função cerebelar, oculomotora entre outros. Como não há antídoto específico deve - se observar os sinais vitais, aplicar medidas de suporte em geral e lavagem gástrica (SILVEIRA, 2009; ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010; DATAR, 2015).

Os efeitos adversos do tratamento da CBZ, como vertigem, cefaléia, ataxia, sonolência, fadiga, diplopia, náuseas, vômitos e diarreia, e ainda reações alérgicas cutâneas, refletem a baixa tolerabilidade e o abandono da terapia. Como a CBZ no sistema de classificação biofarmacêutica está classificada como fármaco de classe II, ou seja, apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade, o melhoramento da solubilidade do fármaco melhora sua biodisponibilidade e com isso diminui a carga de fármaco necessária para atingir o efeito terapêutico, diminuindo as reações adversas, aumentando a adesão ao tratamento e a eficácia da terapia (KFURI, 2008; SILVEIRA, 2009; ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010).

3.3.1 Estrutura química e aspectos físico-químicos

A CBZ, quimicamente 5H-dibenz[*b, f*]azepina-5-carboxamida, é um derivado tricíclico do iminoesstilbeno. Possui origem sintética com fórmula química $C_{15}H_{12}N_2O$, massa molar de $236,27 \text{ g.mol}^{-1}$ e fórmula estrutural visualizada através da figura 6 (BRASIL, 2010; ARAÚJO; SILVA; FREITAS, 2010).

Figura 6 - Fórmula estrutural plana da carbamazepina.



Fonte: PINTO, 2012

A CBZ é um pó cristalino branco ou branco amarelado inodoro e que apresenta polimorfismo. É solúvel em cloreto de metileno, clorofórmio e metanol (58,74 mg/mL), levemente solúvel em etanol e em acetona, praticamente insolúvel em água (17,7mg/L) e em éter etílico, e apresenta faixa de fusão entre 189 °C a 193 °C. Deve ser armazenada em temperatura abaixo de 40°C, preferencialmente entre 15°C e 30 °C, e fechada em recipiente hermeticamente fechado ao abrigo da luz (GALVÃO, 2009; BRASIL, 2010).

3.3.2 Carbamazepina e seus polimorfos

As características das matérias primas sólidas utilizadas no desenvolvimento de um produto farmacêutico são extremamente importantes, tanto para satisfazer os requisitos das operações quanto para garantir ao produto a atividade pretendida. Além disso, a estrutura cristalina pode sugerir sua forma de obtenção, sua aplicabilidade biológica e sua durabilidade (GALVÃO, 2009; PINTO, 2012).

A maioria dos insumos farmacêuticos ativos (IFAs) adquiridos são sólidos, e suas características cristalinas devem ser definidas para garantir o uso da forma cristalina correta. Logo, o polimorfismo na indústria farmacêutica recebe destaque e importância, tanto pelas questões relacionadas ao escoamento, compactação, aglomeração, coesão e adsorção como pela estabilidade, solubilidade, biodisponibilidade, perfil de dissolução, ponto de fusão dentre outros (SILVEIRA, 2009; PINTO, 2012).

O polimorfismo trata-se da capacidade das moléculas se cristalizarem de maneira diferente, através da influência das condições empregadas na síntese, como solvente e temperatura, e das condições na purificação da substância. Dessa forma, no polimorfismo existem alterações no arranjo cristalino de uma substância, sem apresentar modificação na

estrutura das moléculas, ou seja, são diferentes formas cristalinas de um mesmo composto quimicamente puro (GALVÃO, 2009; SILVEIRA, 2009).

Os polimorfos podem ser caracterizados segundo suas características termodinâmicas em enantiotrópicos ou monotrópico. Os enantiotrópicos apresenta mudança de uma forma cristalina para outra de forma reversível, ao contrário dos monotrópicos, ou seja, apresenta a mudança de forma irreversível. Como o sistema termodinâmico tende sempre para a estabilidade, as formas metaestáveis podem passar para forma estável, porém, do ponto de vista farmacêutico a estabilidade nem sempre é desejável, pois, quanto maior estabilidade menor a solubilidade e conseqüentemente a biodisponibilidade (GALVÃO, 2009; SILVEIRA, 2009).

A CBZ é exemplo clássico de polimorfismo devido a sua suscetibilidade polimórfica. Existem descrita na literatura quatro formas polimórficas: Forma I ou triclinica, Forma II ou trigonal, Forma polimórfica III ou *P*-monoclínica e Forma polimórfica IV ou monoclínica-C, e um di-hidrato. A forma polimórfica III é caracterizada como a mais estável em temperatura ambiente e a que apresenta maior velocidade de dissolução e menor tempo de absorção pelo organismo, sendo, portanto, a forma utilizada na fabricação de medicamentos (GALVÃO, 2009; SILVEIRA, 2009; TERRA, 2013; PINTO, 2012).

As formas anidras quando submetidas a condições de umidade relativamente altas são convertidas em hidratos, e quando estes sofrem a ação de altas temperaturas o inverso ocorre as transformações implicam em variações físico-químicas, os hidratos, por exemplo, são menos solúveis do que as formas anidras. Logo, influências sobre a dissolução, absorção e conseqüentemente a biodisponibilidade podem alterar a eficácia do produto farmacêutico (GALVÃO, 2009; PINTO, 2012).

Há poucas informações a respeito da relação farmacocinética entre as formas anidras e hidratadas da CBZ. No entanto, devido à forma polimórfica III ser a mais estável em temperatura ambiente e possuir a melhor biodisponibilidade, no que tange os aspectos farmacocinéticos relacionados a solubilidade e a dissolução, quando comparada com as outras formas polimórficas, a monoclínica é o único polimorfo adequado para as formulações comerciais da CBZ (GALVÃO, 2009; PINTO, 2012).

As caracterizações das formas polimórficas, portanto, devem ser especificadas para se obter o controle das condições de temperatura e umidade, por exemplo, além de outras condições de manufatura. E assim garantir a reprodutibilidade de lotes, evitando o uso de polimorfos indesejados como o uso de uma forma inerte e a transição de formas durante o armazenamento (GALVÃO, 2009; PINTO, 2012).

3.4 Excipientes

A maioria dos medicamentos é constituída por praticamente duas partes fundamentais, o princípio ativo e o excipiente. Os excipientes, como seu significado diz, possui a capacidade de reunir, receber, ou seja, assegura ao medicamento o peso, consistência e volume necessário para a administração do princípio ativo ao paciente. Logo, os excipientes permitem formar formulações, melhora a aceitabilidade do doente, como também proporcionar uma medicação mais segura e eficaz (PIFFERI e RESTANI, 2003; ELDER; KUENTZ; HOLM; 2016).

Historicamente os excipientes são vistos como materiais inertes com funções lubrificantes, desagregantes, antioxidantes, entre outras. No entanto, podem ser utilizados também para melhorar a biodisponibilidade, toxicidade, estabilidade e eficácia do fármaco. A sua atuação como agente surfactante para melhorar a liberação e dissolução de fármacos pouco solúveis, e como agente modulador de permeabilidade com a intensificação da absorção ou redução através da diminuição da motilidade do trato gastrointestinal, são exemplos da contribuição ativa dos excipientes nas formulações, ao contrário do que se acreditava no passado (ZHENHAO et al., 2011; GARCÍA-ARIETA, 2014; ELDER; KUENTZ; HOLM; 2016).

Fármacos de classe II, que apresentam baixa solubilidade como a CBZ, apresentam como desafio no desenvolvimento das formulações a incorporação de excipientes capazes de incrementar a sua dissolução. Com essa finalidade são utilizados materiais como matrizes poliméricas solúveis em água, partículas biodegradáveis capazes de aumentar e controlar a liberação de fármacos, bem como as micro ou nanopartículas, as quais favorecem a solubilidade devido ao menor tamanho de partícula e maior área superficial. Dessa maneira, a ajuda na liberação do fármaco e aumenta a taxa de dissolução, absorção e conseqüentemente a biodisponibilidade bem como a eficácia e a tolerabilidade do fármaco (ALVES, 2013; GOMES, 2014; GARCÍA-ARIETA, 2014).

Logo, a qualidade do medicamento passa a estar relacionada também à qualidade do excipiente, visto que, este passa a contribuir notavelmente com o desempenho do princípio ativo, além de influenciar na eficácia e segurança do produto farmacêutico final. Portanto, diante das contribuições dos excipientes na eficácia dos medicamentos, as pesquisas procuram compreender melhor a ação desses componentes para o desenvolvimento de excipientes funcionais e seguros (PIFFERI; SANTORO; PEDRANI, 1999; ELDER; KUENTZ; HOLM; 2016).

A incorporação dos fármacos em excipientes funcionais é um dos processos utilizados para o incremento da solubilidade. O excipiente funcional como as partículas biodegradáveis, por exemplo, ajuda no controle de liberação e na proteção contra a degradação precoce do princípio ativo. Enquanto que o uso de micro e nanocápsulas possibilita a adição de mais de um fármaco, proporcionando o sinergismo do efeito terapêutico (ALVES, 2013).

O aprisionamento por difusão fickniana é o método utilizado por Horcajada e colaboradores (2010) para obter a incorporação de fármacos ao material hospedeiro, MOF. Nesse método o princípio ativo é dissolvido em solvente apropriado, posteriormente, o material com a função de excipiente, é adicionado ao sistema, de forma que a difusão ocorra. Após um período de tempo, pré-determinado, o sistema é submetido à centrifugação, o sobrenadante é analisado, e por fim o material é seco. Esse método demonstrou ser eficaz quando utilizado na incorporação do ibuprofeno a redes organometálicas de coordenação como MIL-100, MIL-110, MIL-53 (Cr) e MIL-53 (ALVES, 2013).

O sucesso da incorporação em um excipiente está relacionado ao estudo minucioso das características físicas, físico-químicas e biofarmacêuticas do material hospedeiro com relação ao fármaco. O excipiente assim como o princípio ativo deve apresentar requisitos básicos de segurança e qualidade, além da exigência de eficácia para o princípio ativo (P.A.) e de funcionalidade para material hospedeiro. No entanto, deve ser analisado também o método de formação do sistema bem como a sua aplicação (PIFFERI e RESTANI, 2003; ALVES, 2013).

Logo, o excipiente ideal deve apresentar baixa viscosidade em concentrações elevadas, fácil manipulação durante a produção, baixa higroscopicidade, para facilitar a manipulação e evitar aglomeração, não reter resíduos do solvente ou outros materiais utilizados durante o processo de fabricação, proporcionar máxima proteção ao material ativo contra condições adversas, tais como luz, pH, oxigênio e ingredientes reativos, possuir as propriedades desejadas de liberação do material ativo, não apresentar sabor desagradável no caso de consumo por via oral, e seja econômico (ALVES, 2013).

3.5 Liberação Modificada

O medicamento tem finalidade profilática, terapêutica e diagnóstica, devendo proporcionar ao tratamento segurança, eficácia e o efeito esperado logo após sua administração com o mínimo de efeitos adversos. Dessa maneira, o princípio ativo é veiculado a forma farmacêutica mais apropriada, as suas características e finalidades, no

entanto, dentre as formas farmacêuticas a forma sólida normalmente é a mais usada (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; MAURO, 2007).

A forma farmacêutica sólida (FFSO) apresenta vantagens que justificam a preferência pelo seu uso. Dentre as vantagens se encontra a precisão na dosagem, a conservação muito superior à das soluções, rapidez na preparação, fácil deglutição, reduzido volume e a possibilidade de adicionar mais de um P.A. A FFSSO, contudo, pode liberar o fármaco no organismo de forma imediata após sua administração ou através de uma liberação modulada, com uma liberação retardada ou prolongada, por exemplo. Logo, os medicamentos recebem uma classificação de acordo com o seu sistema de liberação, em fármacos convencionais ou de liberação modificada (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

As preparações farmacêuticas com propriedades controladas foram introduzidas no início da década de 50. O objetivo dessas preparações é manter os níveis de concentração do fármaco constantes no plasma em função do tempo após sua administração, evitando picos e vales na curva de perfil farmacológico do P.A. na corrente sanguínea, ou seja, mantendo as concentrações plasmáticas em níveis terapêuticos, evitando os níveis subterapêuticos e os tóxicos (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

As formulações com sistema de liberação controlada apresentam como vantagens administrações menos frequentes se comparadas às convencionais, adesão do paciente ao tratamento, redução dos efeitos colaterais e diminuição da acumulação dos fármacos no organismo. O sistema pode ser modulado com propriedades gastroresistentes, quando P.A. é sensível ao pH ácido, como também ter a liberação vetorizada ao sítio específico de ação. Logo, as diversas vantagens relacionadas aos sistemas de liberação controlada, tornou-as uma opção atrativa para a indústria farmacêutica e impulsionou o desenvolvimento destas formulações (MARQUES, 2008; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; LANZILLOTTI, 2012).

O sistema de liberação prolongada apresenta a redução, decorrente da diminuição de pelo menos uma dose, na frequência do regime posológico quando comparada a fórmula de liberação imediata. Uma ampla variedade de sistemas de carreadores tem sido objeto de investigação na área da indústria farmacêutica, entre estes incluem sistemas matriciais que agem através de mecanismo de difusão do fármaco, intumescimento do polímero, e erosão da matriz (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; ALVES, 2013).

Na difusão, a água, presente no TGI, difunde para a membrana ou matriz na qual o fármaco está contido, então este se dissolve e difunde para fora do polímero. Na erosão, como no método de difusão, o fármaco é contido na membrana ou matriz polimérica,

hidrossolúveis, logo, o meio hidrata e intumescer o polímero, com a dissolução da camada gelificada a degradação, erosão da matriz, acontece naturalmente, liberando o fármaco (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; ALVES, 2013).

O fármaco pode também estar contido em um núcleo revestido por uma membrana semipermeável que possui um orifício feito a laser, constituindo o sistema chamado de bomba osmótica ou sistema OROS[®] (*Osmotic Release Oral System*), que representa um sistema ativado por solventes. Nesse sistema, o solvente penetra no núcleo aumentando a pressão interna e forçando o fármaco dissolvido a sair através do orifício da membrana. Alguns sistemas osmóticos possuem dois compartimentos, um com o polímero hidrofílico que intumescer e outro com o fármaco que vai ser liberado para o meio a medida que o polímero é hidratado (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; ALVES, 2013).

Outro exemplo em que o fármaco se encontra no núcleo, é o sistema reservatório. Neste sistema, o núcleo (reservatório) é revestido por uma membrana polimérica de natureza microporosa ou não, quando não microporosa a liberação do fármaco por difusão do polímero pode ser modulada pela seleção do polímero com difusividade adequada, e quando microporosa a difusão ocorre o meio em que estiver sendo preenchido pelos poros (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Dessa maneira a taxa de liberação do fármaco pode ser controlada, logo, prolongada através da aplicação desses sistemas. Nos sistemas matriciais, por exemplo, a escolha dos polímeros e a formação de diferentes camadas gelificadas são ferramentas usadas na modulação da liberação, e nos sistemas reservatórios a modulação pode ser feita através do uso de camadas alternadas do P.A. e de um polímero hidrossolúvel, pois a liberação só vai ocorrer a partir da dissolução de cada camada do polímero, logo, a velocidade do processo vai depender do tipo de polímero e da sua espessura. Como exemplo de sistema polimérico temos o excipiente inovador proposto neste trabalho, ZIF-8, que apresenta capacidade de modular a liberação de fármacos e pode ser aplicado nos diferentes dispositivos citados acima (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007; ALVES, 2013; FERRAZ, 2017).

Os sistemas de liberação controlada apresentam inúmeras vantagens, mas também apresentam algumas limitações. Como exemplo das limitações, estão as restrições para fármacos muito potentes com baixo tempo de meia-vida, com dificuldade de absorção no trato gastrointestinal, a impossibilidade de interrupção do efeito terapêutico imediato em caso de intoxicação ou intolerância, os riscos de acumulação do fármaco com velocidade de eliminação lenta e a dificuldade de adaptação da posologia às diferentes farmacocinéticas

interindividuais. Logo, os sistemas são indicados para fármacos com velocidades média de absorção e excreção, absorção uniforme no trato gastrointestinal, absorção em doses relativamente pequenas e com utilização no tratamento de doenças crônicas em vez de agudas (LYRA et al., 2007).

3.6 Materiais porosos

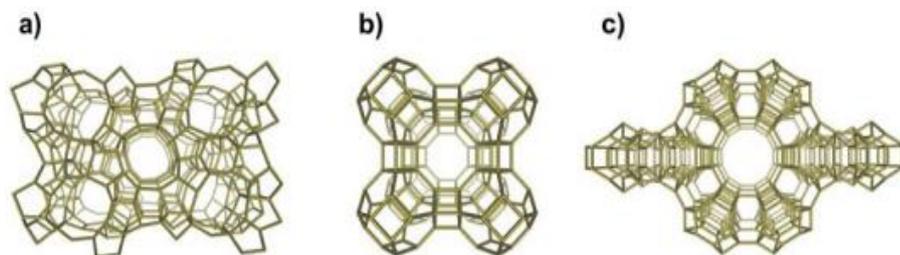
Os materiais porosos tem despertado um amplo interesse na área científica devido a aplicação nos setores de saúde e tecnologia como sua utilização em trocas iônicas, sensores e até como carreadores de fármacos. O uso como carreador, por exemplo, possibilita controlar a exposição do fármaco, ao longo do tempo, além de auxiliar a passagem do p.a pelas barreiras fisiológicas, proteger o fármaco da sua rápida eliminação, e até destinar o fármaco para o local de ação, evitando que o mesmo atinja outras partes do corpo. Dessa forma, favorece a adesão do paciente, pois permite diminuir a frequência de administração, e melhora a tolerabilidade do medicamento (CUNHA, 2009; ALVES, 2013).

Segunda a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), os matérias porosos são classificados de acordo com os seus tamanhos de poros, d : microporosos para $d < 20 \text{ \AA}$, mesoporosos para $20 \text{ \AA} \leq d \leq 500 \text{ \AA}$, e macroporosos para $d > 500 \text{ \AA}$. Existe também classificação para estruturas com poros entre $10 - 100 \text{ \AA}$ de diâmetro, chamadas de nanoporosos (YAGHI; O'KEEFFE; KANATZIDIS, 2000).

Em 2004, esses materiais foram divididos em três classes: materiais porosos inorgânicos, materiais a base de carbono e polímeros de coordenação. No entanto, até meados da década de 90, havia apenas os materiais porosos inorgânicos e os a base de carbono, e como exemplo de materiais inorgânico temos as zeólitas, pertencentes à classe dos aluminossilicatos microporosos e com estrutura bem definida (CUNHA, 2009).

As zeólitas são utilizadas na indústria de petróleo como catalizadores ácidos na isomeração e quebra de hidrocarboneto, na fabricação de detergentes e mais recentemente estão sendo propostos como carreadores de fármacos na indústria farmacêutica. Apresentam estrutura 3D cristalina (Figura 7), com suas redes construídas a partir de tetraedros, com os átomos silício ou alumínio nos centros e os de oxigênio em cada vértice, TO_4 (T=Al, Si), definindo túneis e cavidades (CUNHA, 2009).

Figura 7 - Três exemplos de redes zeólitas: a) Contendo um sistema de canais bidimensionais; b) Contendo cavidades; c) Contendo um sistema de canais unidimensionais.



Fonte: CUNHA, 2009

Como aluminossilicatos, as zeólitas, possuem uma elevada estabilidade térmica, visto que são sintetizados por via hidrotermal em temperatura entre cerca de 80° e 200° C. No entanto, possuem limitações na incorporação de moléculas grandes, devido a pequena dimensão dos canais (inferior a 0,8 nm) e cavidades (geralmente <1,5 nm). Tentativas de desenvolver zeólitas com poros grandes (>1,5 nm) não obiveram sucesso, portanto, o novo produto não pode ser utilizado como carreadores de uma grande variedade de fármacos. No entanto, as redes de coordenação podem ser sintetizadas com diferentes tamanhos de poros, logo, podem incorporar diferentes fármacos funcionando assim como um carreador multifuncional (CUNDY e COX, 2003. CUNHA, 2009).

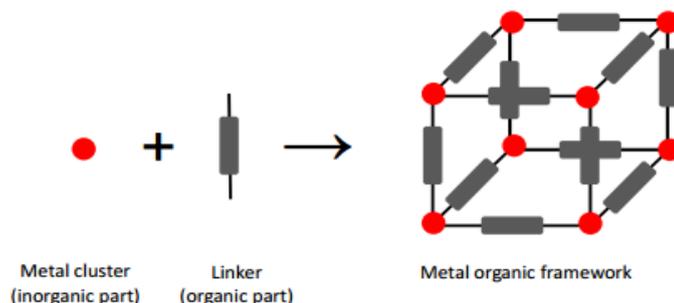
3.7 *Metal Organic Framework (MOF)*

As redes de coordenação organometálicas ou *metal organic framework* (MOF) é uma nova tecnologia, assim como as ciclodextrinas e os lipossomas, usados para carreamento de fármaco ou DDS, e melhoramentos das características dos fármacos, com a proposta de melhorar a biodisponibilidade das moléculas e diminuir toxicidade. As MOF tem recebido bastante atenção devido às suas propriedades como cristalinidade bem definida, elevada área superficial (até 7000 m²/g), estabilidade cinética e termodinâmica, alta porosidade (poros de 3 até 100 Å) e baixa densidade (até 0,3g/cm³) (CUNHA, 2009; ALVES, 2013; CUI et al, 2016).

MOFs são materiais híbridos orgânico-inorgânico, composto por nós de metal ou óxido de metal, que funcionam como conectores das moléculas orgânicas (Figura 8). Os materiais orgânicos, carboxilatos, imidazolatos, ou fosfonatos, possuem função de ligantes, são responsáveis pela biocompatibilidade e pela capacidade de uma grande quantidade de incorporação de drogas, visto que, determinam as diferenças nos tamanhos dos poros, enquanto que os grupos inorgânicos podem ser otimizadores para liberação controlada

(KESKIN e KIZILEL, 2010; LEE; WU; LI, 2012; KANG et al., 2014; LEI et al., 2014; SIKORA et al., 2014).

Figura 8 - Representação esquemática que mostra a construção da MOF.



Fonte: SHAHID, 2015

Embora tenham sido descobertas desde 1965, as pesquisas aumentaram no final de 1999, quando o conceito de desenho reticular passou a fazer parte da fabricação das MOFs. A síntese reticular permite o ajuste da estrutura e da funcionalidade diretamente durante a síntese, essa característica é um grande diferencial das MOFs para com os outros materiais porosos como as zeólitas, que apresentam poros confinados a esqueletos rígidos de óxido tetraédrico difíceis de modificar (KESKIN e KIZILEL, 2010).

As MOFs, contudo, podem também ser categorizadas em flexíveis e rígidas. As rígidas se assemelham aos materiais porosos inorgânicos devido à porosidade permanente e poros robustos, enquanto as flexíveis são dinâmicas e respondem a fatores externos como temperatura e pressão, por exemplo. Logo, a flexibilidade estrutural, conhecida como "respiração", possibilita a modulação dos poros de acordo com as moléculas que estão adsorvidas a eles, chamando a atenção para aplicações em carregamento e liberação de várias drogas (KESKIN e KIZILEL, 2010).

No entanto, como tais materiais são sintetizados por técnicas hidrotermais ou solvotérmicas, nas quais os cristais crescem lentamente a partir de uma solução quente com os metais e os precursores, os solventes utilizados muitas vezes permanecem nos poros dos materiais. Logo, após a síntese a MOF deve ser ativada com aquecimento para retirada do solvente residual, porém, a ativação não deve ser em temperaturas elevadas devido o risco de decomposição, ocorrendo em temperaturas mais baixas, pois diminui grandemente o perigo de reduzir os íons metálicos (ROSSEINSKY, 2004).

A elevada porosidade e área superficial desperta interesse da aplicação das MOFs na área da saúde como excipiente de medicamentos, logo, as preocupações terapêuticas em

decorrência da presença de metais de transição são de suma importância. Portanto, sugere-se o uso de metais de baixa toxicidade, ou não tóxico, ou de metais que já se encontram em quantidades apreciáveis no corpo, para que eles não representem riscos de efeitos adversos à saúde (MA e MOULTON, 2011; PEIKERT et al., 2015).

Dentre os metais que existem em quantidades apreciáveis no corpo tem-se o ferro contido na hemoglobina (22 µg), o cobre (68 µg), o manganês (180 µg), o zinco (180 µg), e o níquel (2 µg) encontrados nos tecidos. O estudo da análise da toxicidade dos íons de zinco realizado por Ren e colaboradores, demonstrou que em concentração acima de 6,5 µg/mL o zinco produz efeitos tóxicos no organismo, como alterações morfológicas das células, infra-regulação de proteínas como a proteína associado ao crescimento (GAP-43), parada do ciclo celular e indução a apoptose. Logo, como exerce um importante efeito modulador na homeostase neuronal quando em baixa concentração, seu uso deve ser em nível adequado para não haver sua ausência nem o seu excesso (KESKIN e KIZILEL, 2010; REN et al., 2014).

Em 2006, Fe'rey e colaboradores foi o primeiro grupo de pesquisa a utilizar as MOF como DDS. A família MIL (Materiais do Instituto Lavoisier), primeiro tipo de MOF utilizado, é um exemplo de MOF rígida, desenvolvida a partir de centros de metal trivalente e ácidos carboxílicos como ligante, e foi uma grande promessa devido as suas características atraentes: poros grandes (25-34 Å), áreas de superfície em circulação (3100-5900 m²/g), e a capacidade de incorporar grupos funcionais na estrutura, por meio de interações não covalentes (CUNHA, 2009; HUXFORD; ROCCA; LIN, 2010).

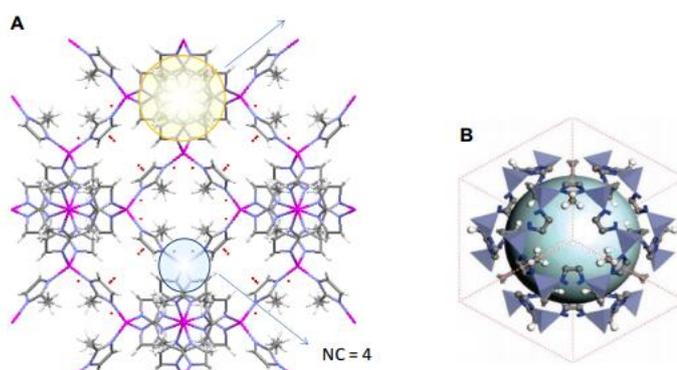
Um dos trabalhos iniciais observou a incorporação do fármaco ibuprofeno utilizando as MOF's de cromo, a MIL-100 e a MIL-101. Como resultado, foi observada diferença na adsorção do referido fármaco, devido ao diferente tamanho dos poros, resultado da presença de ligantes distintos nas redes. Em trabalhos seguintes, foram utilizadas mais duas MOF's, MIL-53(Cr) e MIL-53(Fe) para adsorção e liberação controlada *in vitro* do ibuprofeno, e os resultados obtidos indicaram que a quantidade de droga inserida na rede foi a mesma. Logo, o metal utilizado em cada rede híbrida não influenciou a adsorção do fármaco, já que as duas MOFs são formadas pelo mesmo ligante, variando apenas o metal, demonstrando ser o tamanho do poro e conseqüentemente o ligante, fator determinante na incorporação do ibuprofeno (ALVES, 2013).

3.8 Zeolitic Imidazolate Framework

Zeolitic Imidazolate Framework (ZIF's) são uma subclasse de MOF's, com a estrutura tetraédrica formada pela ligação de cátions de metais bivalentes com ânions imidazolato. Os zeólitos possuem propriedades estruturais atraentes e com grande potencial para aplicações em armazenamento de produtos químicos, encapsulamento químico, DDS, detecção química e separações químicas, incluindo separações com base em membranas, tudo devido à sua estrutura rígida, áreas de superfície adequadas com alta estabilidade aquosa (KARAGIARIDI et al., 2012; YAO et al., 2013; GADIPELLI et al., 2014; HE et al., 2014; KWON e JEONG, 2014; PAPPORELLO; MIRÓ; YIN et al., 2014; ZAMARO, 2015).

A ZIF-8 é um exemplo da família das ZIFs e uma das estruturas mais estudadas. Apresenta cátions de Zn^{2+} interligados com ligantes de 2-metil imidazolato, que formam estruturas hidrofóbicas com grandes cavidades de 11,6 Å (Figura 9) e pequenas aberturas dos poros de 3,4 Å. Como topologicamente sua estrutura é isomorfa a das zeólitas, possuem propriedades assumidas tanto dos zeólitos quanto das MOFs, como por exemplo, a estabilidade térmica e hidrotérmica até cerca de 400 °C e a flexibilidade que permite a entrada de moléculas maiores que o tamanho da sua janela, respectivamente (ORDOÑEZ, 2010; ZHANG et al., 2012; ORTIZ et al., 2014; AMIRILARGANI e SADATNIA, 2014; BUSTAMANTE; FERNÁNDEZ; ZAMARO, 2014; MELGAR et al., 2014; FANG et al., 2015).

Figura 9 – a) Estrutura cristalográfica da ZIF-8, ilustrando o sítio de coordenação do íon Zn^{+2} (NC= número de coordenação) e b) Estrutura ilustrando a cavidade da ZIF-8.



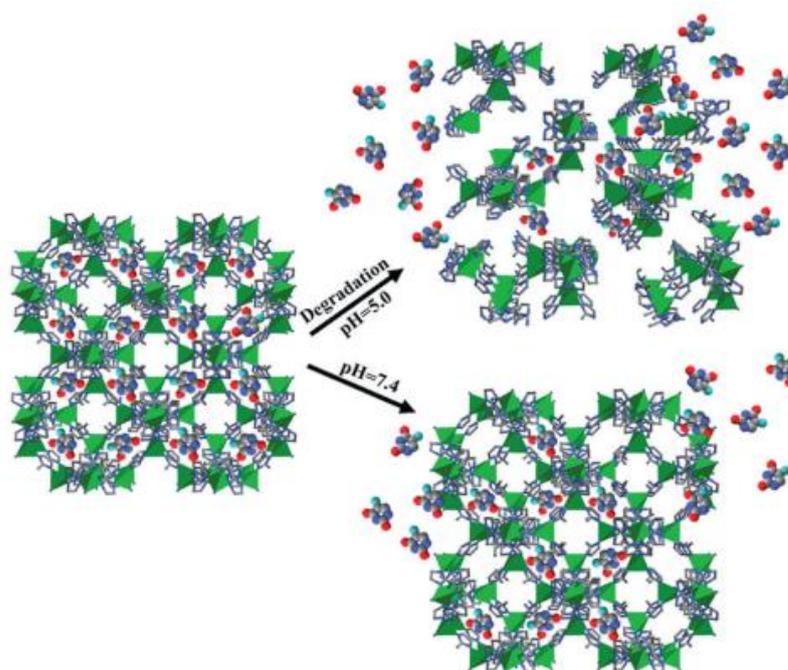
Fonte: ALVES, 2013

A ZIF-8 possibilita a formação de DDS, pois interage como carreador com o fármaco através de ligações de vários tipos como as de hidrogênio, Forças de van der Waals, ligações

π - π *stacking*, entre outras. Logo, essas ligações estão relacionadas com o aporte e a liberação do fármaco através das MOF's, em geral. Como demonstra o estudo em que a cafeína foi encapsulada na ZIF-8 por métodos *in situ* e *ex situ* de encapsulação, o que demonstra as vantagens quanto à quantidade encapsulada, com 28% em peso em um dos métodos, bem como o seu tempo de sustentação com liberação controlada por 27 dias. O controle da liberação foi decorrente das interações de van der Waals entre a cafeína e os grupos imidazóis da ZIF-8, como também, devido a ligação CH-O entre os grupos imidazóis e a ligação C=O presente nas moléculas de cafeína (LIÉDANA et al., 2012).

Outros estudos demonstraram a estabilidade da ZIF-8 frente a pH fisiológicos, tanto neutros como ácidos (células cancerosas). Contudo, em pH ácido a ZIF se decompõe rapidamente, dessa forma, libera o fármaco a ela adsorvido em velocidade mais rápida do que quando submetida ao ambiente neutro, como pode ser observado no estudo realizado com o fármaco anti-câncer 5-Fluorouracil (5-FU) (Figura 10). O sistema obtido entre a ZIF-8 e o 5-FU apresentou mais de 45% do fármaco liberado em uma hora quando submetido a pH ácido em comparação aos 17%, no mesmo tempo, porém em pH neutro. Demonstrando, portanto, comportamento pH responsivo, o que inspirou a exploração da ZIF por parte da área científica como transportador, e possível vetor (SUN et al., 2012).

Figura 10 - Ilustração esquemática mostrando duas abordagens do encapsulado 5-Fluorouracil libertado da ZIF-8.



3.9 Ensaios de dissolução

O sucesso do desenvolvimento de novos fármacos está associado com a interação do P.A. com o receptor, no entanto essa interação, só acontecerá se o fármaco conseguir atingir seu alvo. Dessa forma, o medicamento precisa liberar o p.a no organismo e esse se dissolver, para que em solução seja absorvido e atinja a corrente sanguínea, para então após a distribuição alcançar seu sítio de ação. Logo, a dissolução da forma farmacêutica sólida é fundamental para que ocorra a ação terapêutica do fármaco, portanto, a solubilidade influencia de forma importante o desenvolvimento e a ação de novas drogas (SOARES-SOBRINHO, 2009).

O teste de desintegração, primeiro teste *in-vitro* utilizado para verificar a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica, foi desenvolvido pelos EUA devido às várias ocorrências de comprimidos encontrados nas fezes dos soldados americanos em 1940 e continua sendo utilizado nos dias atuais. Apenas na década de 50, a ideia de que as drogas são absorvidas após se dissolverem foi estabelecida, sendo a dissolução a condição necessária para absorção e não a desintegração como se acreditava (MARCOLONGO, 2003; PIETROLUONGO, 2005; BRASIL, 2010).

Em 1963, com o primeiro registro de bioequivalência envolvendo marcas diferentes de prednisona, verificou-se através de testes com relação ao teor e a desintegração que os dois comprimidos estavam de acordo com a especificação oficial da USP. Contudo, observou-se que os comprimidos que se mostraram inativos se desintegravam em partículas maiores e sedimentavam no fundo dos tubos dos testes, favorecendo a variabilidade da velocidade da dissolução. Logo, com a ocorrência de outros casos, aumentou o interesse para o desenvolvimento de um teste de dissolução *in vitro* com preditivo poder de correlação com a absorção *in vivo*, e em 1970 o ensaio de dissolução foi incorporado na USP XVIII (PIETROLUONGO, 2005).

O estudo da dissolução é fundamental para o desenvolvimento e produção de novos medicamentos, o estudo permite: obter a aprovação de registro, selecionar formulações durante o desenvolvimento farmacotécnico, como também avaliar a estabilidade e o efeito de algumas alterações em produtos já disponíveis no mercado. Sendo útil também no controle de qualidade lote a lote e para estabelecer semelhança entre formulações (PIETROLUONGO, 2005; ALVES et al., 2012).

Como um teste analítico, o ensaio envolve especificações das etapas desde a amostragem que servem para avaliar a liberação do fármaco de formas farmacêuticas, até a

temperatura e composição do solvente no qual o teste é submetido. Por fim, a quantidade cumulativa de fármaco que é dissolvido num meio de dissolução é medida em função do tempo com base no ultravioleta. Dessa forma, as especificações servem para garantir a consistência dos resultados, impedindo a interferência de fatores relacionados tanto com o funcionamento do aparelho como, por exemplo, velocidade de rotação, constância da temperatura e o posicionamento das hastes, quanto com o procedimento de realização do ensaio (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; PIETROLUONGO, 2005).

A correlação dos ensaios *in vitro* com a biodisponibilidade *in vivo* reconhece a dissolução do fármaco e sua permeabilidade como fatores fundamentais para o controle da sua velocidade e extensão da absorção. Em 1995, Amidon e colaboradores, propuseram o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (Figura 11) baseado na solubilidade dos fármacos no TGI, e como os fármacos de classe II apresentam baixa solubilidade apesar da alta permeabilidade, eles despertam maior interesse para a aplicação do ensaio de dissolução, já que a solubilização é fator limitante na taxa de absorção do fármaco a partir do TGI (MANADAS, 2002; JAMBHEKAR e BREEN, 2013).

Figura 11 - Classificação dos fármacos de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB).



Fonte: GOMES, 2014

A dissolução influencia a biodisponibilidade de um fármaco, principalmente de drogas com características hidrofóbicas de baixa solubilidade, pois os fatores de absorção e os

processos envolvidos no sistema de liberação estão interligados com disponibilidade sistêmica da droga. No entanto, a biodisponibilidade oral de um medicamento é determinada por outras propriedades além da taxa de dissolução e solubilidade, como: o parâmetro termodinâmico, pois representa a concentração da solução de um fármaco em equilíbrio com o soluto, sendo, portanto, o fator que mais afeta a velocidade de dissolução, além da permeabilidade intestinal e metabolismo pré-sistêmico (MARCOLONGO, 2003).

Logo, os estudos de pré-formulações devem ter essas características como parâmetros chaves no desenvolvimento de novas medicações, principalmente quando o agente terapêutico em estudo apresenta solubilidades aquosas inferior a 100 mg/mL, pois normalmente apresentam limitações de dissolução para absorção. Portanto, todos os fatores que influenciam a dissolução do fármaco provavelmente exercem influência na absorção do mesmo e, por conseguinte, na biodisponibilidade (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; MARCOLONGO, 2003; PIETROLUONGO, 2005).

O tamanho de partícula do pó é também um fator importante no processo da dissolução. Portanto, quanto menor o tamanho da partícula maior a área superficial, maior o contato com o líquido circulante, e o aumento da molhabilidade favorece melhores resultados da dissolução. Dessa maneira, a redução do tamanho de partículas a de cerca de 3-5 μ m é muito utilizado como estratégia de sucesso para aumentar a dissolução das drogas com baixa solubilidade. No entanto, a redução em determinados fármacos pode expor cargas para a superfície dificultando a dissolução, como também dependendo das características das drogas pode gerar instabilidades, favorecendo a aglomeração do pó, aumento da área superficial e conseqüentemente diminuição na dissolução (PIETROLUONGO, 2005; JAMBHEKAR e BREEN, 2013; GOMES, 2014).

A dissolução do fármaco no organismo sofre a interferência de fatores fisiológicos. Dessa forma, uma boa absorção acontece quando a liberação e o transporte ocorrer dentro do tempo limite para que o agente terapêutico atravesse a zona do TGI, onde é absorvido, e quando os processos de complexação e decomposição são realizados em uma velocidade menor do que a liberação e absorção. Portanto, a permeabilidade da parede ao fármaco é um fator importante de ser considerado, pois impede que o aumento da concentração do fármaco no fluido gastrointestinal diminua a velocidade de dissolução (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; MARCOLONGO, 2003; PIETROLUONGO, 2005).

As condições de realização do teste de dissolução *in vitro* com relação ao volume e a capacidade de saturação foi bastante investigada para não afetar a correlação biológica. Logo, a técnica para eliminar o efeito de saturação do solvente dividiu o método de dissolução em

sink ou não-sink, sendo o método sink o mais utilizado nas dissoluções, pois permite atingir a taxa de dissolução de forma mais rápida, pois preconiza a utilização de um volume não inferior a três vezes o necessário para formar uma solução saturada do fármaco (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; PIETROLUONGO, 2005; GOMES, 2014).

As características do lúmen do TGI variam tanto intra individualmente, decorrentes de fatores genéticos bem como de estados patológicos, quanto inter-individualmente, devido a variabilidade inter-individual resultante, por exemplo, do ritmo circadiano, ingestão de alimentos, nível de atividade física e nível de estresse. Contudo, as condições *sink* são provavelmente mantidas para fármacos altamente permeáveis, com a taxa de dissolução por unidade de superfície constante, e próxima da taxa de dissolução inicial. Enquanto que para os menos permeáveis, devido ao aumento gradual do fármaco em solução no lúmen, a taxa de dissolução por unidade de superfície diminuirá com o tempo (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

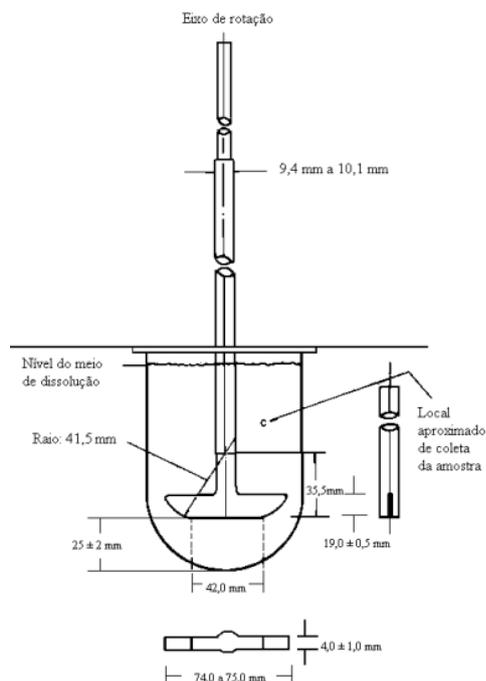
Portanto, a dissolução *in vitro* tem sido reconhecida como um elemento de grande importância no desenvolvimento de novas formulações. Os sistemas de liberação modificada tem adquirido importância cada vez maior, tanto pela aceitação do paciente, quanto pelas vantagens terapêuticas, através do aumento da taxa de dissolução de drogas fracamente solúvel e de sua biodisponibilidade, por exemplo. Logo, as especificações dos estudos de dissolução devem ser adequadas, com objetivo de se manter a credibilidade e validade dos resultados, ou seja, que traduzam *in vitro* os resultados obtidos *in vivo* (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; KHADKA et al., 2014).

As características físico-químicas da forma farmacêutica é o que determina a aparelhagem a ser utilizada no ensaio de dissolução. O aparelho com a pá agitadora é utilizado em todo o mundo, pois é simples, robusto e padronizado. Logo, é fundamentado em uma vasta experimentação sendo recomendado nos compêndios oficiais como a primeira escolha para as formulações com sistema de liberação imediata e modificada (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; MARCOLONGO, 2003).

O aparelho (Figura 12) é constituído por um recipiente cilíndrico de fundo hemisférico, de vidro borossilício ou outro material apropriado, com uma tampa, para evitar a evaporação e contendo um orifício central para a passagem da haste do agitador, e vários outros, como um termômetro e o dispositivo para coleta de amostra; um agitador constituído por uma haste vertical, com uma pá fixada na extremidade inferior, cuja forma corresponde a uma porção de círculo delimitada por dois planos paralelos. A haste deve ser montada de forma que o eixo não se afaste mais de 2 mm do recipiente e a parte inferior da pá permaneça

a uma distância de 25 mm (± 2 mm) do fundo do recipiente. A parte superior da haste do agitador liga-se a um motor contendo um regulador de velocidade. A rotação do agitador deve ser uniforme, sem oscilações apreciáveis; um banho termostaticado, que permite manter a temperatura do líquido de dissolução a 37 °C ($\pm 0,5$ °C) durante todo o ensaio (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; MARCOLONGO, 2003).

Figura 12 - Modelo de agitador de dissolutor no modelo de pás.



FONTE: BRASIL, 2010

Estabeleceram-se as seguintes recomendações com o objetivo de aumentar valor preditivo dos ensaios de dissolução *in vitro* com as condições fisiológicas. Portanto, recomenda-se meio aquoso, volume que pode variar entre 500 a 100 m, valores de pH entre 1 e 7,8, velocidades de rotação usualmente entre 50 e 100 rpm, temperatura a 37 °C ($\pm 0,5$ °C) e quanto aos cilindros oscilantes, a velocidade ou o tempo de cada revolução é especificada em cada monografia (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; AZARMI; ROA; LöBENBERG, 2007).

As formulações de liberação modificada propiciam uma modificação na taxa ou local onde o fármaco é liberado, logo, vários fatores são considerados no desenvolvimento de um teste de dissolução para essas formas. Dentre eles, mecanismo de liberação do fármaco, propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, variabilidade nas condições *in vivo* como presença de alimentos no TGI, por exemplo. Portanto, devido aos variados mecanismos envolvidos na liberação do fármaco nesse tipo de formulação, não é possível estabelecer

especificações padronizadas. Genericamente, as especificações a estabelecer para estes casos consistem em pelo menos três pontos:

- 1º ponto (1 a 2 horas) – liberação de 20-30% do teor rotulado: pretende-se prevenir a liberação imediata de toda a dose;
- 2º ponto – liberação de cerca de 50% do teor rotulado: pretende-se definir o padrão de dissolução.
- 3º ponto – liberação de cerca de 80% do teor rotulado: pretende-se garantir a quase totalidade da liberação da dos. Os ensaios de dissolução efetuados como controle de qualidade prolongam-se até o tempo em que pelo menos 80% do fármaco está dissolvido. Períodos de ensaio mais curtos são casos especiais, que requerem justificação baseada em estudos comparativos *in vitro* e *in vivo*, e deverão cobrir um período mínimo de 24 horas (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; MARCOLONGO, 2003).

3.10 Caracterização de materiais farmacêuticos

O estudo de pré-formulação é uma etapa bastante importante no desenvolvimento de uma forma farmacêutica, de maneira segura e eficaz, pois permite ao pesquisador reunir as características físico-químicas associadas aos fármacos e excipiente. Portanto, o conhecimento da matéria prima, com a sua caracterização, possibilita escolher melhores características sensoriais, de estabilidade, segurança e eficácia, além de auxiliar na identificação de rotas viáveis na tecnologia de obtenção de medicamentos, preocupando-se primordialmente com a biodisponibilidade desejada da nova formulação (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; ARAÚJO, 2003; RODRIGUES et al., 2005; CAMPOS; ALVES; SILVA, 2012).

Dentre os métodos que têm sido utilizados para caracterização de sólidos tem-se a difratometria de raios-x (DR-X), espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV), análise de área superficial específica (método BET), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG) e ultravioleta (UV) (ARAÚJO, 2003; GOMES, 2014; MATOS, 2014).

3.10.1 Difratometria de Raios-X (DR-X)

A difração de raios-x é uma técnica utilizada para verificar a cristalinidade de um sólido, através da detecção de difrações de um feixe de fótons que é incidido sobre uma

amostra. O feixe de raio-X difratado é captado pelo equipamento o qual gera um padrão de difração da amostra analisada, e como o ângulo de desvio (2θ) da radiação é único para cada forma de cristal, pois está relacionado com a composição química e o ordenamento cristalino das moléculas, o método permitiu a caracterização, identificação, da amostra em análise (CUFFINI et al., 2007; SYKULA-ZAJA et al., 2011; PAULINO, 2013; MATOS, 2014).

A difração é baseada na lei de Bragg (Equação 1), e os difratogramas gerados são formados por um conjunto de picos com diferentes intensidades e posições, estas conhecidas como distâncias interplanares (d), são essencialmente fixas e características, enquanto que as intensidades podem variar um pouco entre as amostras dependendo da forma como são preparadas e das condições instrumentais (MATOS 2014).

$$2.d.\text{sen } \theta = n.\lambda \quad (\text{Equação 1})$$

Onde: d - espaçamento basal; $\text{sen } \Theta$ - seno do ângulo theta; n – constante; e λ - comprimento de onda (MATOS 2014).

O emprego do DR-X é muito útil no campo farmacêutico para descrever o possível comportamento polimórfico de fármacos, pois a técnica combina especificidade com alto nível de exatidão na caracterização de fármacos sólidos. Logo, auxilia a identificar a forma polimórfica que apresenta melhores características físico-químicas para o processo de fabricação e de biodisponibilidade de um medicamento (CANEVAROLO-JÚNIOR et al., 2003; MATOS 2014).

3.10.2 Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Espectroscopia estuda a interação da radiação eletromagnética com a matéria. A técnica baseia-se na utilização da radiação eletromagnética de comprimento de onda na região do infravermelho sob uma amostra, avaliando a absorção da radiação pelas moléculas em análise. Estas absorções resultam em alterações no estado de energia vibracional da molécula, associadas a mudanças na rotação dos átomos sobre as ligações químicas, alterando o momento dipolar, e promovendo deformações axiais ou angulares (ALVES, 2013; PAULINO, 2013; MATOS, 2014).

A identificação baseia-se nas bandas de absorção que certos grupos funcionais originam na mesma frequência. Dessa forma, cada pico num espectro de infravermelho

corresponde a um grupo funcional particular permitindo verificar pureza e a composição química do sólido em análise. Como também alguns eventos como desaparecimento, surgimento ou deslocamento de bandas, sugestivos de interações entre o fármaco e outras substâncias (GIL et al., 2007; PAULINO, 2013; MATOS 2014).

No campo farmacêutico, a espectroscopia de infravermelho é utilizada para identificação de fármacos, caracterização de grupos funcionais típicos de determinado material, avaliação da pureza, estudos de compatibilidade fármaco-excipiente, cristalinidade e discriminação de polimorfos, sendo utilizado também para avaliar se as condições experimentais foram estabelecidas de forma adequada, uma vez que o polimorfismo exerce influência no desempenho das formulações farmacêuticas (PAULINO, 2013; GOMES, 2014).

3.10.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura, como um microscópio, permite a visualização de partículas muito pequenas, porém, com um aumento de até 300.000 vezes, alta resolução e aparência tridimensional das imagens geradas. Portanto, é um método amplamente utilizado para o estudo da morfologia e útil na identificação de possíveis formas polimorfas que apresentam formas cristalinas distintas (MATOS, 2014; ALVES, 2013).

Diferentemente do microscópio óptico, que usa luz para formação de imagem, os microscópios eletrônicos utilizam elétrons. O princípio do MEV consiste na utilização de um feixe de elétrons para explorar, varrer, a amostra ponto a ponto continuamente, e transmitir o sinal do detector a uma tela de um tubo de raios catódicos (CRT) cuja varredura está em sincronia perfeita com a do feixe incidente, preservando, dessa forma, a correspondência espacial entre a amostra e a imagem (CANEVAROLO-JÚNIOR et al., 2003; DEDAVID; GOMES; MACHADO, 2007).

Outra diferença, com relação aos microscópios ópticos é na determinação da ampliação da imagem, pois não envolve lentes, no MEV a ampliação é linear sendo o resultado da razão entre o comprimento da varredura do sinal gerado na CRT e o comprimento da varredura do feixe sobre a amostra. Logo, uma área varrida na amostra de 100µm de comprimento e apresentada em uma imagem com 10 cm de comprimento na tela de um monitor, corresponde a uma ampliação de 1.000 vezes (CANEVAROLO-JÚNIOR et al., 2003).

O MEV é amplamente utilizado para estudar os aspectos estruturais dos materiais e por isso útil em várias áreas do conhecimento, exercendo grande importância na área

farmacêutica. Através desta técnica é possível obter o conhecimento detalhado de microestruturas de produtos isolados e de seus binários, logo, permiti a correlação entre a estrutura morfológica e o tamanho de partículas com os resultados obtidos das demais caracterizações. Nas misturas físicas, por exemplo, é possível distinguir as partículas de fármacos das dos excipientes, além de permitir a visualização da possível formação de um complexo, pois, este possui um resultado cristalino diferente do obtido na mistura física. As vantagens na utilização do MEV associado à facilidade na preparação e obtenção das imagens justifica o fato do microscópio eletrônico de varredura ser hoje um dos equipamentos mais utilizados na pesquisa de materiais (SOARES-SOBRINHO, 2009; ALVES, 2013; GOMES, 2014).

3.10.4 BET (Brunauer, Emmett e Teller) e Tamanho de Poro

O método BET recebeu esse nome em homenagem aos pesquisadores Brunauer, Emmett e Teller que o desenvolveu, em 1938, com o objetivo de avaliar área superficial específica (área superficial por unidade de volume) e conseqüentemente o tamanho de poros de materiais sólidos. O método consiste na medida da fisissorção (adsorção física) de um gás inerte, geralmente o N_2 , que pode ser feita por um único ponto ou por vários pontos da amostra (FERREIRA, 2009).

As amostras sólidas no processo de medição da área superficial passam por um pré-tratamento para retirar qualquer tipo de contaminação decorrente da exposição à atmosfera, através de calor e vácuo ou um fluxo de gás. Posteriormente, a amostra sofre resfriamento e depois, em condições de vácuo e a temperatura constante, uma série de pressões controladas com precisão de doses de adsorvato (gás inerte) são lançadas sob o adsorvente (amostra) (TEIXEIRA; COUTINHO; GOMES, 2001).

Logo, quando um sólido é exposto a um gás em um sistema fechado à temperatura constante, define uma isoterma, e observa-se com a adsorção do gás um aumento da massa do sólido e uma diminuição da pressão do gás. Logo, após cada dosagem de adsorvato, a pressão é equilibrada e a quantidade de gás adsorvido a cada pressão, corresponde ao volume de gás exigido para compor uma única camada sobre a superfície externa do sólido e seus poros. Dessa maneira, conforme a adsorção continua a espessura da camada adsorvida aumenta com a formação de multicamadas, até o ponto de condensação volumétrica do gás de análise. (TEIXEIRA; COUTINHO; GOMES, 2001; OLIVEIRA, 2008; WEBER, 2008).

Portanto, como a área coberta por cada molécula de gás adsorvido é conhecida, a área da superfície pode também ser calculada. A quantidade de gás adsorvida pode ser quantificada pela diminuição da pressão por meio da aplicação das leis dos gases ou pela massa de gás adsorvida pelo sólido. O processo de dessorção, liberação das moléculas adsorvidas, assim como o processo de adsorção também tem a quantidade de gás calculada. Logo, como as isotermas mostram a relação entre a quantidade molar de gás n adsorvida ou dessorvida por um sólido, a uma temperatura constante, em função da pressão do gás, seu formato é uma função do tipo de porosidade do sólido e revelam informações sobre as características da superfície e dos poros dos materiais (TEIXEIRA; COUTINHO; GOMES, 2001; FERREIRA, 2009).

3.10.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

A análise térmica é uma técnica instrumental que consiste na medida de propriedades físicas ou químicas de uma substância em função da temperatura e/ou do tempo, enquanto a amostra está sujeita a um programa de temperatura controlada. Dentre as mais utilizadas, tem-se a calorimetria exploratória diferencial (DSC), considerada uma potente técnica na caracterização das estruturas cristalinas, sendo útil tanto para identificação como para caracterização das espécies polimórficas (GALVÃO; 2009; PAULINO, 2013).

A DSC é considerada uma derivada da análise térmica diferencial (DTA), por isso, elas são consideradas técnicas semelhantes e complementares, pois possibilitam avaliar as variações de entalpia (ΔH) que ocorrem com uma dada substância durante um processo de aquecimento ou resfriamento. A palavra “diferencial” dá ênfase às medidas que envolvem tanto a própria substância como o material de referência (termicamente estável) (STORPIRTIS et al., 2011).

O método consiste em submeter, em paralelo, uma amostra e um padrão de referência ao aquecimento ou resfriamento em um regime idêntico de temperatura com uma taxa controlada, com o objetivo de registrar a quantidade de calor necessária para manter o aquecimento ou o resfriamento. Logo, mede a potência calorífica absorvida ou consumida por uma amostra durante as transformações de estado físico, morfológico ou químico de uma substância em uma determinada faixa de temperatura. O registro dessas transformações que se relacionam com uma troca de calor e mostram fenômenos endo e exotérmicos são chamados de termograma (MARQUES, 2008; GALVÃO; 2009).

O método usual de medida é o aquecimento de amostras teste e referência, de tal maneira que a temperatura das duas é mantida. Sendo assim, quando uma transição de fase ocorre na amostra teste, o calor é aplicado a esta amostra para que a sua temperatura permaneça na mesma faixa que a referência se encontra. Logo, esse calor adicional exigido é gravado e serve para quantificar a energia da fase de transição. (SOARES-SOBRINHO, 2009).

Os ensaios de DSC permitem detectar fenômenos físicos e químicos. Dentre os principais fenômenos físicos que podem ser observados são: vaporização, transição cristalina, sublimação, transição vítrea, capacidade calorífica, entre outros. E os principais fenômenos químicos observados nas curvas DSC são: quimiossorção, dessolvatação, desidratação, decomposição, degradação oxidativa, oxidação em atmosfera gasosa, reações de oxirredução, reações de estado sólido, polimerização, reações catalíticas, entre outras. No entanto, é importante ressaltar que, nesta técnica, a temperatura de operação da célula não excede 725°C (ARAÚJO, 2003; STORPIRTIS et al., 2011).

A DSC é uma técnica bastante utilizada devido a sua disponibilidade tanto no meio acadêmico quanto industrial, uso de pequenas quantidades de amostras, bem como pela sua vasta aplicabilidade, como na indústria farmacêutica, por exemplo. No campo farmacêutico é uma importante ferramenta na investigação e previsão de interação físico-química como incompatibilidades entre os componentes de uma formulação, além de permitir verificar a formação de complexos pelo desaparecimento de picos endo ou exotérmicos e variações importantes de entalpia entre o fármaco puro e ele complexado, bem como a avaliação do grau de amorfização em matérias cristalinos, solubilização de fármacos em polímeros, entre outros (PAULINO, 2013; GOMES, 2014).

3.10.6 Termogravimetria (TG)

A análise termogravimétrica é uma técnica termoanalítica na qual a variação de massa da amostra, perda ou ganho, é determinada em função da temperatura e/ou tempo, com a amostra sendo submetida à temperatura programada e controlada. As variações de massas possibilitam obter informações quanto à estabilidade térmica da amostra, a composição e a estabilidade dos compostos intermediários e do produto final (CANEVAROLO-JÚNIOR et al., 2003; PAULINO, 2013).

A análise é executada através de uma termobalança composta por um forno elétrico e uma balança de alta precisão que permite reprodutibilidade, insensibilidade a variações

externas e estabilidade eletro-mecânica. Dessa maneira, a resposta às variações de peso que acontecem durante o aquecimento da substância em análise é rápida, e apresentam formato característico de degraus no termograma. No entanto, a derivada da curva do TG (DTG), realizada através de um programa, facilita a interpretação, pois torna esses eventos de variações de massa mais evidentes (ARAÚJO, 2003; IONASHIRO, 2004; MATOS, 2014).

É importante ressaltar que essa técnica vários fatores relacionados ao instrumento como a amostra podem afetar o perfil das curvas TG/DTG e os resultados, sendo mais frequentes: a taxa de aquecimento, atmosfera (N_2 ou O_2), vazão de gás, quantidade de amostra, granulometria, forma cristalina, composição do cadinho e o calor de reação envolvido (ARAÚJO, 2003; IONASHIRO, 2004).

Esta técnica permite conhecer de forma detalhada as alterações que o aquecimento pode gerar na massa das substâncias. Logo, possibilita estabelecer o intervalo de temperatura no qual a amostra adquire composição química definida ou as temperaturas em que começam a se decompor. Dessa forma, através do TG pode-se avaliar tanto fenômenos químicos (quimiossorção, dessolvatação, decomposição, degradação oxidativa, degradação redutiva e reações de estado sólido) quanto físicos (desidratação, vaporização, sublimação, adsorção, desorção e absorção) (CANEVAROLO-JÚNIOR et al., 2003; PEREIRA et al., 2009).

Três modelos de realizar o TG são comumente usados: o isotérmico, no qual a análise é realizada em função do tempo a temperatura constante; o quase isotérmico, no qual o aquecimento da amostra ocorre em uma razão linear enquanto não apresenta variação de massa, e a partir do momento em que a variação de massa é detectada pela balança, a temperatura é mantida constante até se obter um novo patamar, característico de massa constante, e assim sucessivamente; e o dinâmico ou convencional, em que a temperatura da amostra varia de maneira predeterminada, preferencialmente a uma razão de aquecimento ou resfriamento linear (STORPIRTIS et al., 2011).

3.10.7 Espectroscopia no UV-Visível

Espectrofotometria na região UV-VIS do espectro eletromagnético é uma das técnicas analíticas mais utilizadas por apresentar custo relativamente baixo, facilidade de manuseio, além de ser específica, linear, precisa, exata e robusta. Devido as suas características apresenta uma ampla aplicabilidade sendo adequada nas avaliações quantitativa realizadas em laboratórios químicos, clínicos e farmacêuticos (ROCHA e TEIXEIRA, 2004; ALVES; 2013).

A absorção de radiação electromagnética da região do ultravioleta (UV) (200-400 nm) e visível (Vis) (400-800 nm) por parte de moléculas, átomos ou iões está normalmente associada a transições electrónicas, logo, a relação fotometria-luz deve ser encarada em termos de energia e não em termos de luz e cor. Dessa maneira a absorção ocorre quando há interação entre a radiação eletromagnética com o meio absorvente, com a promoção de um elétron de um estado eletrônico de baixa energia para outro de energia mais elevada. Portanto, o princípio desta técnica se baseia na interação da radiação eletromagnética com a matéria (MARTINHO, 1994; GIL et al., 2007; VIEIRA; 2011).

A técnica de espectroscopia no UV-Visível é fundamentada na lei de Lambert-Beer, servindo de base matemática pra quantificar a absorção da radiação, nas regiões ultravioleta e visível, pelas amostras. Então, para quantificar a absorção da radiação em comprimento de onda específico, tem-se: $A = \log(I_0/I) = \epsilon bc$, onde A é a absorvância, I_0 é a intensidade da radiação monocromática incidente na amostra e I é a intensidade da radiação emergente da amostra. Portanto, a lei de Lambert-Beer estabelece que a absorvância possui relação de proporção direta com a absorvidade molar (ϵ), o caminho que a luz percorre na amostra (b) e a concentração da espécie absorvente (c), ou seja, depende da natureza da substância, do caminho ótico e da concentração (ROCHA e TEIXEIRA, 2004; VIEIRA, 2011).

A principal aplicação do UV-visível é o doseamento de fármacos sendo muito útil nos teste de dissolução. O doseamento pode ser obtido através das seguintes configurações metodológicas: amostra x padrão, amostra x equação da reta, amostra x extinção específica e a titulação fotométrica (GIL et al., 2007; ALVES; 2013).

MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

Os materiais e métodos, utilizados durante toda a parte experimental do presente trabalho, estão descritos a seguir.

4.1 Material

O CBZ foi adquirido por recurso próprio FRAGON[®]- lote 6310H3, enquanto a ZIF-8 – lote S45328-308 foi doada pelo Laboratório de Terras Raras-UFPE. Também foi utilizada Etanol (Isofar[®] - lote 141032;140850), Metanol (Química Moderna[®] - lote 02904 e água ultra-pura (Mili-Q[®]).

Para o preparo dos meios do ensaio de dissolução utilizou-se fosfato de potássio (Dinâmica[®] - lote 74590), hidróxido de sódio (Sigma Aldrich[®] - lote SLBM7637) e Lauril Sulfato de Sódio (Dinâmica[®] - lote 80039).

4.2 Obtenção do sistema CBZ-ZIF-8

O processo de produção dos sistemas CBZ-ZIF-8, visualizado através do fluxograma da figura 13, foi realizado pelo método denominado *ex situ*, uma vez que promovem a incorporação/adsorção do fármaco à ZIF-8 já sintetizada, utilizando como base os trabalhos de Horcajada e colaboradores (2010). Dessa forma, o método *ex situ* foi realizado tanto na escolha do meio reacional quanto para a produção de sistemas em diferentes razões molares (1:1, 1:3 e 3:1), tendo como base os pesos moleculares da CBZ e da ZIF-8, como sendo 236,27 e 229,61 g.mol⁻¹, respectivamente. Sendo assim, as concentrações iniciais trabalhadas nas reações para as proporções 1:1 (mol/mol) e 1:3 (mol/mol) foi 250 µg/mL e para 3:1 (mol/mol) foi 749,9 µg/mL.

Figura 13 - Fluxograma geral para obtenção dos sistemas CBZ-ZIF-8.



FONTE: Autoria Própria (Imagens do Google Imagens)

A escolha dos solventes para análise da melhor incorporação do fármaco à ZIF-8 foi baseada na solubilidade da CBZ, como também na relação de afinidade entre o fármaco (hidrofóbico), ZIF-8 (hidrofóbico) e o solvente. Dessa maneira, seguindo a farmacopéia brasileira, foi realizada a escolha do meio para estudo pelo solvente em que o fármaco é solúvel (metanol), ligeiramente solúvel (etanol) e praticamente insolúvel que seria a água. No entanto, como é necessário que a IFA esteja totalmente solúvel no meio, não foi possível utilizar a água pura, logo, o terceiro meio reacional escolhido, etanol:H₂O 61%, foi baseado em trabalho sobre a solubilidade da CBZ em diferentes % de etanol na mistura hidroalcoólica realizado por QU e colaboradores (QU, LOUHI-KULTANEN; KALLAS, 2006 ; BRASIL, 2010; ORTIZ et al., 2014).

Sendo assim, inicialmente o fármaco foi posto em balão volumétrico e solubilizado em solvente adequado: metanol, etanol e etanol:H₂O 61%. A ideia de testar três diferentes solventes visou a otimização da máxima eficiência de incorporação (EI%) de fármaco nos sistemas (calculada através da equação 1), através da redução do número de moléculas de água incorporadas à ZIF-8, como também para otimizar o método pela diminuição do custo do processo no que tange uso de solvente orgânico, da redução da toxicidade já que o produto é destinado ao consumo humano, e pela redução do gasto de energia elétrica devido tanto ao tempo de agitação quanto ao de secagem do sistema.

$$\%EI = \frac{[CBZ_{teórica}][CBZ_{real}]}{[CBZ_{teórica}]} \times 100 \quad (\text{Equação 1})$$

A solução de CBZ foi sonicada, em sonificador Limp Sonic[®], modelo LS-3D-2-x, por 15 minutos, a fim de garantir a completa solubilização do mesmo. Em seguida, a ZIF-8 em pó foi adicionada à solução, seguido de agitação intermitente em Agitador Magnético MA089 Marconi[®] com auxílio de barra magnética, e o volume completado até o menisco com o solvente da reação, ficando a mesma em agitação por sete dias.

A coleta do sobrenadante foi realizada a cada hora durante as primeiras cinco horas, e no mesmo horário de início da reação durante os sete dias de experimento. O volume do sobrenadante coletado foi calculado de forma que a concentração (10µg/mL) fosse mantida independente da concentração inicial da reação de obtenção do sistema, e de forma que se encontrasse dentro da curva de calibração. Dessa forma, o volume de 0,4 mL e 0,13mL foi coletado para os sistemas CBZ-ZIF-8 na proporção molar de 1:1 /1:3 e 3:1, respectivamente, seguido de reposição do solvente. Assim, o sobrenadante foi transferido para um balão volumétrico de 10 mL, e após aferir o menisco com o meio da solução, uma alíquota filtrada (filtro de seringa de poro de 0,20 µm) é utilizada para a quantificação em espectroscopia por absorção na região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis) do Modelo 1240, Shimadzu[®] – com auxílio de uma curva de calibração previamente realizada – (Equação da reta: $y=0,0664x - 0,0373$; $r^2= 0,9998$) - para a construção de uma curva de incorporação da CBZ à rede da ZIF-8 (USP-29, 2006).

Ao final do processo, a associação foi centrifugada a 1600 rpm por 20 minutos com o objetivo de retirar a quantidade residual de CBZ não incorporada ou fracamente adsorvida. O sobrenadante, obtido com centrifugação, é utilizado para fazer a leitura em espectro e calcular o EI%, sendo em seguida descartado e os precipitados reunidos para repetir o procedimento e concentrar as associações. A centrifugação foi realizada duas vezes. Em seguida, procedeu-se a secagem do material através estufa de secagem a 50°C (Ethik Technology[®]) até a eliminação total da umidade (em torno de 3 horas) (KHOO et al., 2013).

Todo esse procedimento foi realizado em triplicata, com os balões tampados para evitar a volatilização dos solventes, e protegidos da luz, devido à fotossensibilidade inerente à molécula da CBZ, observado nos compêndios oficiais. As associações foram acondicionadas em frasco de penicilina, envolto com papel alumínio para proteger da luz (BRASIL, 2010).

4.3 Obtenção da mistura física (MF)

Com o objetivo de comparar com o sistema CBZ-ZIF-8 e o fármaco isolado foram preparadas MF. A MF foi obtida através da pesagem da CBZ e da ZIF-8 de forma a garantir

uma proporção molar 1:1 (mol/mol), por meio de uma simples agitação durante 5 minutos em frascos de penicilina, nos quais foram acondicionados.

4.4 Caracterização do Carbamazepina, ZIF -8 Mistura Física e Sistemas

A seguir estão expostas todas as técnicas de caracterização físico-química que exploram o material trabalhado.

4.4.1 Espectrofotometria de absorção na região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis)

O espectrofotômetro de absorção na região do Ultravioleta-Visível (UV-Vis) utilizado para obtenção da varredura de 190 a 1000 nm foi da marca SHIMADZU[®] UV-Vis mini 240 PC e cubetas de quartzo de seção transversal de 1 cm.

4.4.2 Análise térmica

A seguir foram descritas as técnicas de análise térmica que foram utilizadas para determinação do perfil térmico da CBZ, ZIF-8, mistura física (MF) e SIST 1:1 (mol/mol) ETANOL:H₂O 61%.

4.4.2.1 Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

As curvas TG/DTA foram obtidas por meio de termobalança, modelo DTG 60-H da marca Shimadzu[®], em atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL.min⁻¹, sendo a massa da amostra de cerca de 2 mg ($\pm 0,05$) para o CBZ e a ZIF-8 isolados e 4 mg ($\pm 0,05$) para as MF e associações. As amostras foram acondicionadas em cadinho de platina na faixa de 25 a 900 °C com a razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹. O aparelho teve sua normalidade verificada, antes do início dos experimentos, com a realização do branco através da corrida prévia do padrão de oxalato de cálcio monohidratado, conforme norma ASTM E1582-93 (GOMES, 2014).

4.4.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de infravermelho da CBZ, MF e associações foram obtidos através do equipamento PerkinElmer® (Spectrum 400) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de selênio. As amostras analisadas foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR. As micrografias foram obtidas por meio de varreduras de 4500 a 600 cm^{-1} .

4.4.4 Difração de Raios-X (DR-X)

A análise de DR-X foi realizada em difratômetro XRD-7000 da SHIMADZU®, equipado com ânodo de cobre a uma velocidade de varredura de $1,2^\circ \cdot \text{min}^{-1}$, na faixa do ângulo 2θ de $5^\circ - 45^\circ$.

O cálculo do espaçamento basal, para verificar se o fármaco foi inserido à molécula da ZIF-8, foi realizado através da equação de Bragg:

$$2 \cdot d \cdot \sin \theta = n \cdot \lambda \quad (\text{Equação 2})$$

Onde: d - espaçamento basal; $\sin \Theta$ - seno do ângulo theta; n - constante; e λ - comprimento de onda do cobre.

4.4.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A amostra foi preparada sobre dupla fita de carbono contida em suporte (*stub*) de cobre e metalizada sob vácuo com a deposição de uma fina camada de ouro. As análises de MEV foram realizadas por microscópio eletrônico de varredura da SHIMADZU®, modelo SS-550, com filamento de tungstênio e com acoplamento para dispersão de energia (EDS), utilizando aumento de 300 a 750 vezes.

4.4.6 Tamanho de partícula por granulometria à laser, análise de área superficial e tamanho e volume de poros

As amostras foram dispersas numa solução de tensoativo Triton X 100 a 0,02% e, posteriormente, foi submetido à sonicação durante 3 minutos. Para a análise da distribuição

granulométrica, um analisador da distribuição de partícula Microtac[®] S3500 foi utilizado, com o tempo de medição de 10 segundos, e um fluxo de 70%. Foi utilizado o método Fraunhofer.

A área de superfície específica (S_{BET}) foi calculada com base no método Brunauer-Emmett-Teller (BET) e a distribuição dos tamanhos e volumes do poro foi derivada do método de Barrett-Joyner-Halenda (BJH). Foi utilizado analisador de área superficial ASAP2440 Micrometrics[®], e *software* para determinação da S_{BET} . Aproximadamente 200 mg das amostras de BNZ e ZIF-8 foram degaseificadas por 48 horas a 110 °C para remoção de qualquer material adsorvido na superfície do material. As análises foram decorridas na temperatura de atomização de 160 °C com fluxo de ar de 350 mL/h. A adsorção física progressiva de nitrogênio no material foi feita a 77K, com posterior dessorção.

4.4.7 Ensaio quantitativo de solubilidade

O ensaio quantitativo de solubilidade teve como objetivo definir as condições *sink*, visto que é um dado necessário para a realização do ensaio de dissolução *in vitro*, posteriormente descrito.

Um excesso de CBZ (5,31 mg), aproximadamente 30 vezes sua solubilidade em água (17,7 mg/L) foi previamente pesado e adicionado a tubos de ensaio contendo 10 mL de tampões fosfato (pH 4,5 e 7,6) e em soluções de fluido gástrico simulado sem enzimas (pH 1,2) com e sem LSS a 1%, sendo posteriormente submetidos à agitação constante (aproximadamente 75 rpm) em Banho-Maria DUBNOFF 304-D[®], por 7 dias em temperatura de 37 °C. Alíquotas (0,5 mL) foram coletadas nos dias 1, 4 e 7, a fim de quantificar a concentração máxima dissolvida, para evidenciar a concentração de saturação da CBZ nos meios utilizados pra o ensaio de dissolução *in vitro* (LAERA, 2011).

4.5 Estudo dos perfis de dissolução *in vitro*

Os ensaios de dissolução foram realizados a fim de verificar o perfil de liberação do sistema escolhido. Diferentes meios de dissolução foram utilizados para mensurar a dissolução do sistema em diferentes pH's. Os ensaios foram feitos sob temperatura de $37 \pm 0,5$ °C, utilizando 500 mL de tampões fosfato (pH 4,5 e 7,6) e fluido gástrico simulado (SGF) sem enzimas (pH 1,2) na presença e na ausência do lauril sulfato de sódio (LSS) como meios de dissolução, aparato 2 (pá) e velocidade de rotação 75 rpm, utilizando dissolutor Varian[®] VK 7010. Os meios de dissolução foram escolhidos com base na farmacopeia brasileira da

CBZ que utiliza o LSS 1% e em estudos recentes que mostram a modulação da liberação pH-dependente do fármaco a partir da rede da ZIF-8 (BRASIL, 2010; LIÉDANA et al., 2012; VASCONSELOS et al., 2012; HE et al., 2014; FERRAZ, 2017).

Foram pesadas em balança Shimadzu[®] do modelo AUX 220, quantidades equivalentes a 46,73 mg (pH1,2 LSS1%), 17,05 mg (pH 1,2), 15,5 mg (pH4,5) e 12,7mg (pH7,6) de CBZ onde, completamente dissolvida em um volume de 500 mL, apresenta uma concentração igual a 93,5 µg/mL, 34,1 µg/mL, 31 µg/mL, 25,4 µg/mL, respectivamente, estabelecendo, desta forma, a condição *sink* baseado no uso do *System index* (SI), obtido através da equação 3, conforme trabalho desenvolvido por Sun e colaboradores (2012) no qual o SI deve-se encontrar para condição *sink* entre 3 e 10. Em intervalos de tempo predefinidos de 0,08, 0,25, 0,5, 0,76, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 10, 11, 12 e 24h ou até que houvesse uma liberação do fármaco de até 80%, 3 mL das amostras foram coletadas, filtradas em filtro de membrana 0,20 µm e, posteriormente diluídas, quando necessário, para a quantificação do teor de CBZ por espectroscopia no UV-Vis mini a 284 nm (Modelo 1240, Shimadzu[®]), utilizando a metodologia dos compêndios oficiais (BRASIL, 2010). Foi efetuada a reposição do meio de dissolução com o mesmo volume (3mL) de cada alíquota retirada. Todos os ensaios foram efetuados em triplicata.

$$SI = \frac{C_s \cdot V}{\text{dose}} \quad (\text{Equação 3})$$

Os perfis de dissolução foram avaliados e comparados utilizando o parâmetro de área sob a curva (AUC), percentagem de fármaco dissolvido por tempo de coleta e eficiência de dissolução (ED%).

4.5.1 Tratamento de dados

Os dados obtidos com a dissolução foram corrigidos com relação à perda de volume e de fármaco durante as coletas, de acordo com cálculo similar ao encontrado na literatura (ARONSON, 1993; SINGH; KAUR; SINGH, 1997). A equação 3 representa a correção da concentração (C_{corr}) em teste de dissolução em que há reposição.

$$C_{corr} = C_n + \frac{VS}{Vt} \sum_{i=1}^{n-1} C_i \quad (\text{Equação 4})$$

Na equação 3, C_n corresponde a concentração no ponto de coleta n , V_t ao volume total inicial, V_s ao volume das coletas e C_i a concentração das amostras nos pontos anteriores a n . A eficiência da dissolução (ED%) foi calculada nos tempos correspondentes a 0,25, 0,75, 1, 3, 12 e 24h para CBZ, MF e sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) em pH 1,2 LSS 1%, pH 1,2, pH 4,5 e pH 7,6. A ED% é a área sobre a curva no tempo t da curva de dissolução expressa como porcentagem da área do retângulo em $y^{100\%}$ no mesmo tempo t (KHAN, 1975; KHAN e RHODES, 1972). A área sob a curva (AUC) foi realizado nos tempos 0,08, 0,25, 0,5, 0,76, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 10, 11, 12 e 24h, ou seja, até o fármaco atingir 80% em ambos os pH's (pH 1,2 LSS 1%, pH 1,2, pH 4,5 e pH 7,6). O cálculo da AUC e ED% foi realizado com o auxílio do *software* Origin[®] 9 da Origin Lab Solutions e Microsoft Excel[®] 2007.

4.5.2 Fator de Semelhança

Visando analisar se houve ou não a modulação da liberação do fármaco, foi realizada a comparação entre os perfis de liberação através do método modelo-independente. Logo, foi utilizado o fator de semelhança (f_2), também chamado de fator de similaridade. O f_2 é uma transformação logarítmica recíproca à raiz quadrada da soma do erro quadrático e é uma medida de semelhança da porcentagem de dissolução entre duas curvas. O f_2 pode ser obtido através da equação 5 (DASH et al., 2010; BRASIL, 2010).

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \sqrt{\left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]} \times 100 \right\} \quad (\text{Equação 5})$$

Onde: n é número de tempos de coleta considerados para fins de cálculo; Rt é valor de porcentagem dissolvida no tempo t , obtido com a curva de referência ou comparador e Tt é valor de porcentagem dissolvida da curva teste ou da formulação alterada, no tempo t .

Devido sua fácil interpretação, a RDC 31/2010 – que dispõe sobre a realização dos estudos de equivalência farmacêutica e de perfil de dissolução comparativo – indica a utilização apenas do f_2 para considerar a semelhança entre perfis de dissolução que, neste caso, é atestada quando o valor está compreendido entre 50 e 100 (BRASIL, 2010; DE BRUM et al., 2012).

RESULTADO E DISCUSSÃO

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir foram descritos os resultados obtidos durante o curso do trabalho e as respectivas discussões acerca destes.

5.1 Obtenção dos sistemas CBZ-ZIF-8

A seguir, estão descritos os resultados obtidos e a respectiva discussão no que tange o método para obtenção das associações CBZ-ZIF-8.

5.1.1 Aspecto macroscópico

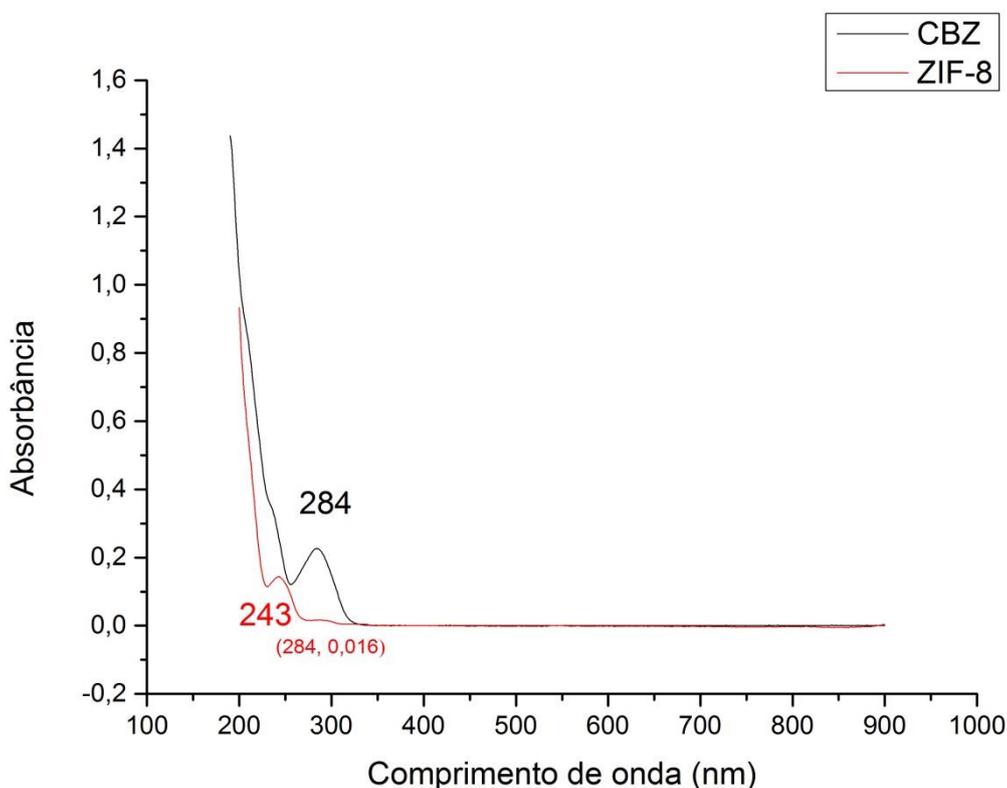
Em todos os sistemas obtidos não foram observadas mudança de coloração. Em relação à morfologia macroscópica do pó, os sistemas apresentaram características um pouco diferentes da amostra isolada e mistura física, principalmente com relação ao aspecto de coesão dos pós. Os sistemas não apresentam nem o aspecto granular do fármaco e nem o de pós finamente divididos como ocorre com a ZIF-8, logo, observa-se como uma junção das duas características, com a presença até de grumos, mas sem o mesmo volume da ZIF-8. A MF, contudo, apresenta-se um pouco mais granular que os sistemas, apesar do volume da ZIF-8 aparecer em destaque.

5.1.2 Avaliação da incorporação do fármaco na ZIF-8

Através da espectroscopia por absorção na região do UV-Vis foi possível determinar o comprimento de onda de leitura a ser utilizado para a quantificação da incorporação da CBZ. Com base na varredura (190-1000 nm) (Figura 14), a CBZ teve máxima absorção em 284 nm, enquanto a ZIF-8, em 243 nm. Embora a ZIF-8 também apresente pico de absorção na região do UV-Vis, o método não perdeu em seletividade, pois a mesma não absorve no mesmo comprimento de onda da CBZ – em 284 nm, a ZIF-8 apresenta um valor de 0,016 de absorbância. Além disso, a ZIF-8 é insolúvel em água e em solventes apolares, sendo excluída da amostra no momento da filtração pelo filtro de membrana (0,20 μm) (ALVES, 2013; FERRAZ, 2017).

Assim, foi possível construir curvas de calibração diárias, tomando como base o método da farmacopéia americana (USP-29, 2006), possibilitando o cálculo da incorporação aparente da CBZ à rede da ZIF-8. O experimento objetivou a redução da concentração do fármaco, justificada pela sua incorporação a malha da ZIF-8. Tal redução foi avaliada diariamente e a porcentagem de CBZ incorporado foi calculada pela equação 1, subtraindo o valor da concentração real utilizada no experimento pela concentração dissolvida encontrada, representadas em termo de porcentagem. As curvas de incorporação estão demonstradas na Figura 14.

Figura 14 - Varredura do espectro de absorção na região do UV-Vis da CBZ e da ZIF-8.



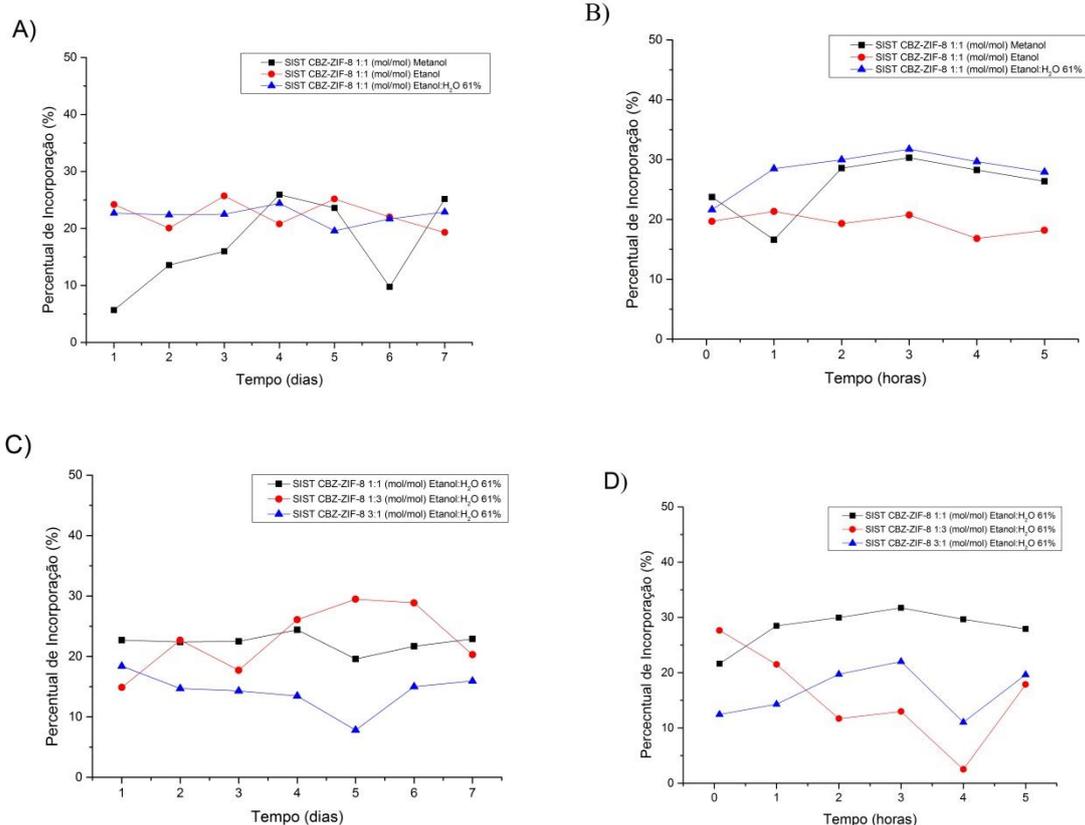
FONTE: A autoria própria

O método quantitativo por espectroscopia por absorção na região do UV-Vis foi utilizado na análise da obtenção dos sistemas. Os sistemas foram avaliados com relação ao percentual de incorporação para a escolha do melhor solvente reacional e da melhor proporção entre fármaco e excipiente. A primeira etapa foi a escolha do solvente através da obtenção de sistemas na proporção molar 1:1 (CBZ-ZIF-8) nos meios: metanol, etanol e a etanol:H₂O 61%. A segunda etapa foi decidir qual a melhor relação CBZ-ZIF-8 através da

análise de sistemas obtidos na proporção molar 1:1, 1:3 e 3:1 sendo o meio reacional o solvente escolhido na primeira etapa.

A primeira etapa teve o EI% máximo em 3 horas de reação para os três meios, sendo, 30,3% para o metanol, 31,7% para o etanol:H₂O 61% e 20,73% para o etanol PA (puro absoluto) (Figura 15B). Esses resultados foram superiores aos verificados diariamente durante os sete dias de experimento, conforme pode ser verificado na Figura 15A. A análise dos pontos no horário de lançamento da reação demonstram que o máximo de incorporação ocorreu no quarto dia em meio metanol (25,9%) e etanol:H₂O 61% (24,4%) e no terceiro dia em etanol PA (25,7%) (Figura 15b).

Figura 15 - Curvas de incorporação da CBZ à rede da ZIF-8. A) representação do percentual de incorporação nas coletas diárias durante sete dias para escolha do melhor solvente; B) representação do percentual de incorporação durante as primeiras cinco horas para escolha do melhor solvente; C) representação do percentual de incorporação nas coletas diárias durante sete dias para escolha da melhor proporção entre a CBZ e a ZIF-8; D) representação do percentual de incorporação durante as primeiras cinco horas para escolha da melhor proporção entre a CBZ e a ZIF-8.



FONTE: Autoria própria

Dessa maneira, o meio etanol:H₂O 61% apresentou a melhor eficiência de incorporação (31,7%,) com apenas 3 horas de reação equivalente a incorporação de 79,3 µg/mL. Além de apresentar uma menor flutuação na incorporação do fármaco a rede

organometálica (Figuras 15 B e D), sugerindo uma maior estabilidade ao sistema formado com esse solvente, corroborando com os resultados obtidos com o MEV.

Além disso, apesar da escolha das condições para o desenvolvimento do sistema CBZ-ZIF-8 tenha como fator principal o EI%, a toxicidade do solvente tanto para o meio ambiente quanto para o manipulador também foram considerados. Logo, em virtude da toxicidade crônica do metanol (vertigens, distúrbios digestivos e paralisia de certos músculos), mesmo a exposições em baixas concentrações, e dos efeitos tóxicos do etanol que são pronunciados mais cronicamente com a cirrose hepática, o meio escolhido, etanol:H₂O 61%, apresenta um menor risco entre os três utilizados no experimento (RIBEIRO, 1999).

A segunda etapa, realizada com o meio etanol:H₂O 61%, apresentou %EI máximo também com três horas (Figura 15 D) para as proporções 1:1 (31,7%) e 3:1 (22,0%), e em 5 min para a relação CBZ-ZIF-8 1:3 (27,7%). O percentual de incorporação dos pontos diários (Figura 15 C) nas proporções molares 1:1 (24,4% - 4^o dia), 1:3 (29,4% - 5^o dia) e 3:1 (18,4% - 1^o dia) também apresentou resultados inferiores aos encontrados com 3 horas de reação. Logo, o sistema escolhido de maior %EI continuou sendo o meio etanol:H₂O 61% com a relação molar entre fármaco e excipiente de 1:1 (mol/mol).

Dessa maneira, o benefício econômico com o baixo tempo reacional (3 horas) associado à produção dentro dos aspectos da química verde com a diminuição do uso de solventes orgânico e o cuidado com a toxidade tanto para o manipulador quanto para meio ambiente, contribuíram para a escolha do meio reacional obtido através da mistura de etanol (61%) e água.

5.2 Caracterização da Carbamazepina, Mistura Física e Sistemas.

A seguir, estão descritos os resultados obtidos e a respectiva discussão da caracterização físico-química dos materiais estudados.

5.2.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

O espectro da CBZ (Figura 16) apresenta picos característicos, principalmente quando se leva em consideração as bandas típicas das amidas, estiramento de carbonila e as vibrações decorrentes dos grupos benzílico. Possivelmente as bandas em 869 cm⁻¹, são características de deformação angular de C=C-H. As bandas de vibração de carbonila referentes à N=C=O e

C=O, provavelmente, estão situadas em 1674 cm^{-1} e a banda de deformação de N-H referente à $\text{H}_2\text{N}=\text{C}=\text{O}$ em 1593 cm^{-1} . A provável banda referente aos anéis aromáticos pode ser visualizada em 763 cm^{-1} , e são características, provavelmente, de anéis aromáticos dissustituídos. As bandas 3153 e 3464, possivelmente são características de estiramento de C-H de anéis aromáticos e vibrações de alongamento de NH de amida, respectivamente. Com a obtenção destes dados, pode-se concluir que o espectro da CBZ está de acordo com a fórmula estrutural da carbamazepina apresentada na farmacopéia brasileira (RUSTICHELLI et al., 2000; ORTIZ, 2005; KIBRIA et al., 2011; PAULA, 2012).

Contudo, as três principais áreas de identificação e distinção dos polimorfos de CBZ são: 3500–3392; 1731-1629 e 1427- 1317 cm^{-1} . O espectro de CBZ (Figure 16) demonstrou as três principais absorções em 3464 (NH amida), 1674 (N=C=O e C=O) e 1383 (OH da dimerização entre os grupos carboxamidas) cm^{-1} , corroborando com os valores encontrados para a forma polimórfica III, em relatos anteriores presentes na literatura. Além das três principais áreas, as absorções em 955 e 1273 cm^{-1} presentes na forma polimórfica I também servem para distinguir a forma polimórfica III da forma polimórfica I, dessa maneira, a ausência dessas absorções no espectro de CBZ (Figura 16) corrobora com a identificação da forma polimórfica III (RUSTICHELLI et al., 2000; BRAGA e POPPI, 2004, ORTIZ, 2005; GALVÃO, 2009; PAULINO, 2013; TERRA, 2013).

Analisando a Figura 16 referente a ZIF-8, foram observados, em 3135 e 2928 cm^{-1} , a presença de estiramento C-H de compostos aromáticos e estiramento de C-H de alifático referente ao anel imidazol, respectivamente. Foi observada em 1663 cm^{-1} a banda do estiramento de C=C, em 1582 cm^{-1} as bandas referentes a deformação axial de C=N e em 1100 a 1400 cm^{-1} as bandas relacionadas ao grupamento C-N (PARK et al., 2006; PAULA, 2012). Finalizando, não foi possível observar o modo de estiramento Zn-N pois o mesmo ocorre no comprimento de onda entre 450 e 400 cm^{-1} e as análises só foram possíveis em equipamentos que operavam até 600 cm^{-1} .

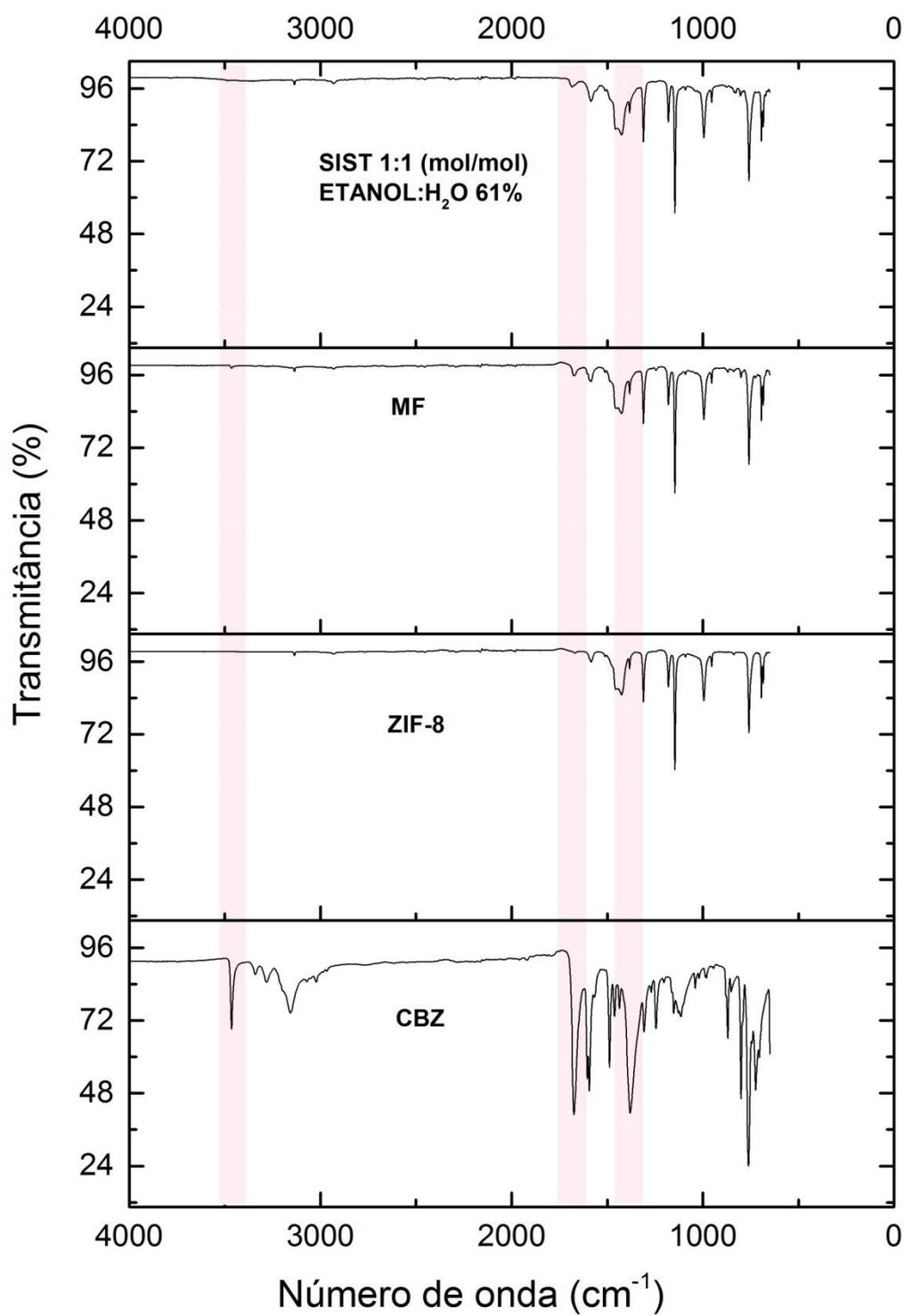
Os espectros da MF (Figura 16) e dos sistemas obtidos (Apêndice A) tomando o espectro da CBZ como parâmetro, demonstram a ausência do banda em 3464 cm^{-1} do fármaco relacionado com o a vibração de alongamento de N-H da amida, com excessão do sistema obtido em metanol que apresenta uma maior definição. O pico em 3153 cm^{-1} referente ao estiramento de C-H do anel aromático do fármaco apresenta-se também com muito pouca intensidade mesmo estando na mesma região do pico C-H da ZIF-8 em 3135 cm^{-1} . O pico com frequência em 1674 cm^{-1} característico da ressonância da carboxamida e do C=O não é observado nos sistemas obtidos em etanol 61% 1:3 (mol/mol) e 3:1 (mol/mol), mas é

visualizado na MF e no sistema 1:1 (mol/mol) obtido em etanol:H₂O 61% e em metanol, apesar da diminuição da intensidade em ambos.

O pico presente do fármaco em 1593 cm⁻¹ não é visualizado nem na MF nem nos sistemas, com exceção do sistema obtido em metanol onde se apresenta com uma diminuição de intensidade. O pico largo presente no espectro do fármaco em 1383 cm⁻¹ também se mostra ausente na MF e nos sistemas, com exceção do sistema obtido em metanol e no sistema 3:1 (mol/mol) obtido em meio etanol:H₂O 61%, onde se visualiza uma sobreposição de pico devido a presença de pico da ZIF-8 em uma região próxima.

A análise da comparação dos espectros tomando o espectro da ZIF-8 como parâmetro, permite observar que os picos se repetem sem mudança de posição nem de intensidade, a não ser quando ocorrem os casos de sobreposição já citados, sugerindo, portanto, que a ZIF-8 está presente na MF e em todos os sistemas obtidos. No entanto, como o fármaco apresenta-se na MF e nos outros sistemas ou com ausência de alguns picos, como -NH de amida em 3464 cm⁻¹, ou diminuição da intensidade em outros, como o pico localizado em 1674 cm⁻¹, referente a ressonância da carbonila, sugere-se a ocorrência de interação entre CBZ e ZIF-8 principalmente na região da amida já que o movimento vibracional referente a esse grupamento não é detectável nos espectros. Dessa maneira, a ausência de bandas, assim como, a diminuição de suas intensidades, confirmam a presença do fármaco nos sistemas estudados e sugerem a formação do sistemas CBZ-ZIF-8, corroborando com os resultados do DRX, MEV e do tamanho de partículas os quais serão discutidos posteriormente.

Figura 16 – Espectros de infravermelho da CBZ, ZIF-8, MF e SISTEMA CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) ETANOL:H₂O 61%.



FONTE: Autoria própria

5.2.2 Difração de Raios-X (DR-X)

O perfil difratométrico da CBZ (Figura 17) confirmou a natureza cristalina da amostra e identificou como sistema cristalino da forma polimórfica III. Foram detectados os picos de difração indicativos de diagnóstico para forma polimórfica III que possui um arranjo cristalino monoclinico em 2θ : 15.42, 19.51, 25.01 e 27.3 $^{\circ}$, além da presença de picos secundários. Logo, o DR-X da amostra de CBZ utilizada neste trabalho confirmou sua natureza cristalina (GALVÃO, 2009).

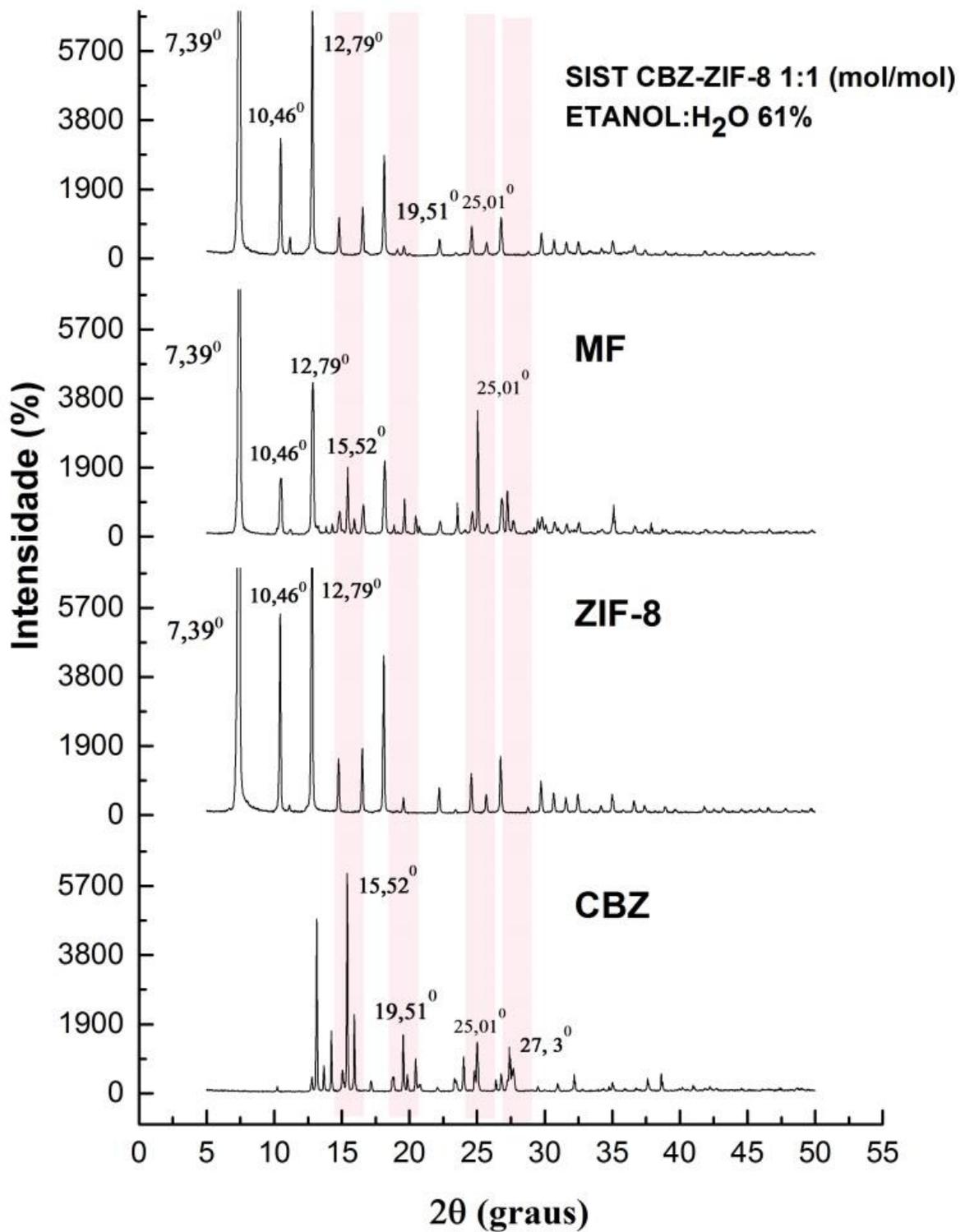
O DR-X da ZIF-8 (Figura 17) também demonstrou a característica cristalina da molécula, devido à presença do pico bastante intenso ($7,39^{\circ}$) e outros de média intensidade ($10,46$ e $12,79^{\circ}$). Os picos $7,39$; $10,46$ e $12,79^{\circ}$, são referentes a um cubo de corpo-centrado, e correspondem às reflexões 011, 002 e 112, respectivamente. Esses dados foram utilizados para o cálculo do espaçamento basal, com o objetivo de estabelecer um valor de referência para caracterizar a inserção da molécula de CBZ na ZIF-8. Estes resultados estão de acordo com trabalhos recentes (PARK et al., 2006; PAPPORELLO; MIRÓ; ZAMARO, 2015; FERRAZ, 2017).

A MF entre CBZ e ZIF-8 na proporção 1:1 (mol/mol) (Figura 17) apresentou os picos característicos tanto da CBZ quanto da ZIF-8. No entanto, a intensidade dos picos da ZIF-8 se mostrou reduzida o que indica a forte atração entre a CBZ e a rede da ZIF-8. Resultados semelhantes foram evidenciados por Liédana e colaboradores (2012). Os picos ($19,51^{\circ}$ e $27,3^{\circ}$), relevantes na CBZ, também demonstram na MF mudança na intensidade quando comparados com o fármaco isolado, com atenção especial para o pico ($15,42^{\circ}$), pois, apesar de bastante intenso no fármaco isolado, apresentou redução significativa da intensidade, indicando possível somatório com o pico de média intensidade da ZIF-8 próximo a ele em $14,73^{\circ}$. O pico $25,01^{\circ}$ da CBZ demonstrou também um somatório de picos, na MF, devido a provável sobreposição com o pico ($24,58^{\circ}$) de pequena intensidade presente na ZIF-8.

Os sistemas CBZ-ZIF-8 na proporção de 1:1 (mol/mol) obtidos em etanol:H₂O 61%, metanol, etanol e, 1:3 (mol/mol) e 3:1 (mol/mol) em etanol:H₂O 61%, não apresentaram perfil semelhante ao da MF. Nos sistemas, os picos característicos da ZIF-8 são bem mais intensos, mesmo com a redução da intensidade, do que os da CBZ. Com relação aos picos da ZIF-8, foi possível verificar que apenas o sistema obtido com o solvente etanol apresentou picos com as mesmas intensidades quando comparados com os da rede da ZIF-8 isolada, os outros sistemas tiveram suas intensidades reduzidas aproximadamente à metade. Os picos característicos do fármaco apresentaram a intensidade bem menor, ou não são visualizados,

como por exemplo, o pico $15,42^\circ$ e o $27,3^\circ$ que não são observados no difratograma dos sistemas obtidos. A sobreposição dos picos $25,01^\circ$ da CBZ e $24,58^\circ$ da ZIF-8 também não foi demonstrado quando comparamos os sistemas com a MF. Logo, esse resultado sugere diminuição da cristalinidade do fármaco, como também da diminuição de CBZ livre, evidenciando a dispersão do fármaco na rede de coordenação da ZIF-8. Liédana e colaboradores (2012) também utilizaram desta técnica para afirmar tal consideração

É importante evidenciar que através dos DR-X obtidos a integridade estrutural de ZIF-8, apesar da redução dos picos da molécula, permanece inalterada depois da adsorção da CBZ. (VASCONSELOS et al., 2014; HU et al., 2015). A ausência e a redução dos picos característicos da CBZ reflete o baixo percentual de incorporação, como também a interação entre a ZIF-8 e o fármaco por meio de encapsulação, corroborando com o resultado do tamanho de poro. Os resultados do DR-X de todos os materiais estão sumarizados na figura 17 e apêndice B.

Figura 17 – Difratoformas de raios-X da CBZ, ZIF-8, MF e SIST 1:1 (mol/mol) ETANOL:H₂O 61%.

Fonte: Autoria Própria

Os valores do espaçamento basal foram utilizados como parâmetro de confirmação da inserção do fármaco à molécula da ZIF-8. Valores maiores que os do espaçamento basal indicam que o fármaco foi inserido à molécula e, por isso, dilatam os espaços entre as lamelas. Entretanto, não foi verificado aumento do tamanho do espaçamento basal (Tabela 1 e Apêndice C) quando se compara a ZIF-8 isolada com os sistemas obtidos, com atenção especial ao pico de reflexão 011, o mais importante para a característica cristalina da ZIF-8. Dessa maneira, os resultados do DR-X sugerem a formação do sistema através de uma adsorção do fármaco na superfície da ZIF-8, caracterizando uma interação física. Para elucidar este fato, outras técnicas de caracterização foram realizadas.

Tabela 1 – Cálculo do espaçamento basal dos picos de reflexão 110, 002 e 112 da ZIF-8, Mistura Física e Sistema - CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) Etanol:H₂O 61%.

Amostra	Pico (°2θ)	Reflexão	Espaçamento Basal (Å)
ZIF-8	7,39	011	11,96
	10,46	002	8,46
	12,79	112	6,92
MF CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)	7,39	011	11,96
	10,52	002	8,41
	12,86	112	6,89
SIST CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)	7,43	011	11,89
	10,46	002	8,46
	12,82	112	6,90

FONTE: Autoria Própria

5.2.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Com o objetivo de verificar e esclarecer a morfologia, dos sistemas CBZ-FIZ-8 obtidos, foram realizadas as análises de MEV do fármaco e da ZIF-8 isolados, como também da MF 1:1 (mol: mol), SIST. 1:1 (mol/mol) METANOL, SIST. 1:1 (mol/mol) ETANOL, SIST. 1:1 (mol/mol) ETANOL:H₂O 61%, SIST. 1:3 (mol/mol) ETANOL:H₂O 61% e SIST. 3:1 (mol/mol) ETANOL:H₂O 61%.

A ZIF-8 demonstrou aspecto cristalino com uma morfologia de rômbo dodecaédrico uniforme (Figura 18 A, B e C), bastante diminuto, acompanhada de agrupamentos de

nanocristais – estando de acordo com outros estudos utilizando nano ZIF-8 (FANG et al., 2015).

A fotomicrografia da CBZ (Figura 18 D, E e F) também demonstrou o aspecto cristalino e a forma característica de prisma do fármaco em sua forma polimórfica III ao contrário do formato de agulha das demais formas polimórficas e da forma di-hidratada da CBZ. Dessa maneira, a análise do MEV corrobora com os resultados do DR-X e da literatura (TIAN et al., 2006).

A MF CBZ-ZIF-8 (1:1 mol/mol) demonstra aspecto uniforme com a presença de alguns aglomerados (Figura 18 G, H e I). Em virtude da morfologia do fármaco e da ZIF-8 serem parecidas, a identificação de cada componente através da imagem gera muitas dúvidas. Porém, por meio da imagem é possível verificar a ausência de formas do tipo agulha sendo sugestivo, portanto, a ausência dos outros polimorfos e do di-hidrato. Logo, o MEV da MF apresenta aspecto cristalino da possível forma polimórfica III do fármaco e da ZIF-8 (TIAN et al., 2006).

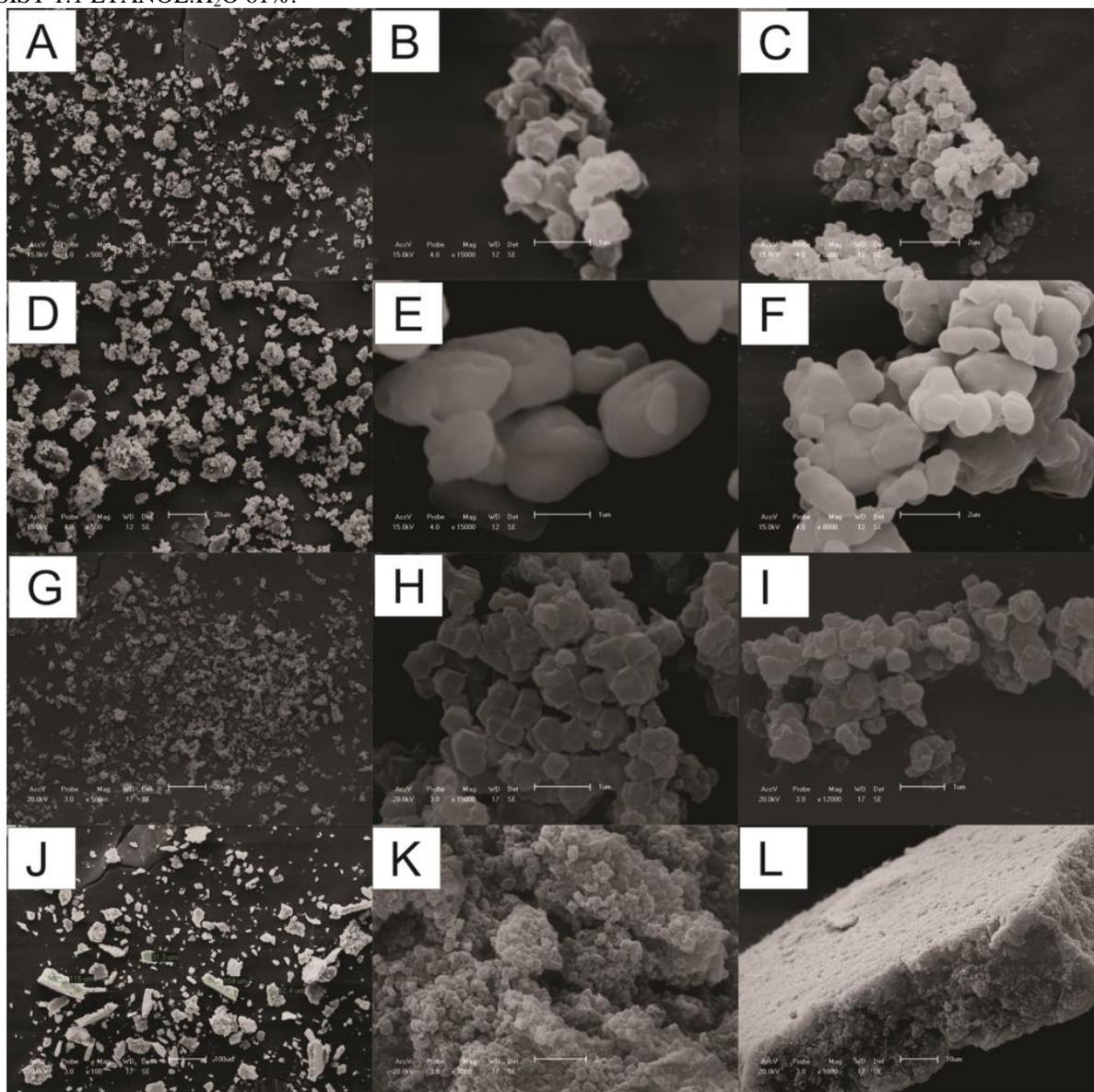
A análise dos sistemas obtidos em diferentes solventes (Apêndice C M, P, S, e V) permitiu verificar a presença de formas em formato de agulha nos sistemas 1:1 (mol/mol) obtidos em metanol e etanol, e nos 1:3 e 3:1 (mol/mol) obtidos em meio etanol:H₂O 61%. No entanto, tais formas em agulhas foram encontradas em menor proporção quando comparadas aos aglomerados de formato quase esféricos, e por isso prevalecem nas análises de DR-X e FTIR sendo os resultados sugestivos da presença apenas da forma polimórfica III da CBZ.

Contudo, é possível verificar uma semelhança dos formatos um pouco esféricos dos aglomerados com os visualizados na MF, diferentemente, do aspecto esponjoso formado pelos aglomerados no sistema 1:1, 1:3 e 3:1 (mol/mol) obtido em meio etanol:H₂O 61%. A morfologia esponjosa observada pode ser oriunda da sobreposição das morfologias do fármaco e da MOF indicando uma possível interação entre os mesmo (PAULA, 2012).

Além da observação de diferenças na morfologia, é possível observar variações no tamanho das partículas dos sistemas obtidos corroborando com o resultado da análise do tamanho de partículas, decorrente da influência do material polimérico (ZIF-8) na inibição do crescimento dos cristais, contribuindo, conseqüentemente para evitar a formação da CBZ em di-hidrato. No entanto, vale salientar que o sistema 1:1 (mol/mol) obtido em meio etanol:H₂O 61% apresenta o aspecto de esponja mais uniforme e coeso do que os demais, sugerindo para este uma maior interação entre a CBZ e a ZIF-8. Dessa maneira, as imagens corroboram com os resultados do DR-X no que tange a redução dos cristalitos e a formação do sistema *drug*

delivery, pois embora demonstrem redução do tamanho ainda demonstram cristalinidade (DOUROUMIS E FAHR, 2007; FLICKER; EBERLE; BETZ, 2012).

Figura 18 - Microscopia Eletrônica de Varredura: A), B) e C) ZIF-8; D),E) e F) CBZ; G), H) e I) MF; J), K) e L) SIST 1:1 ETANOL:H₂O 61%.



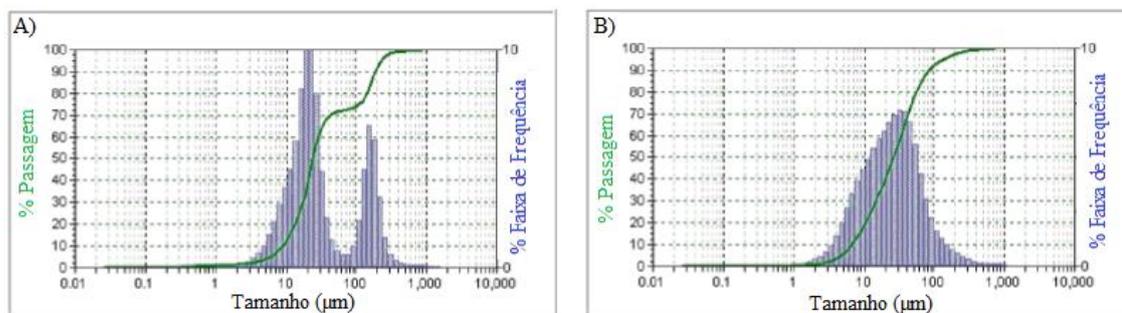
FONTE: Autoria Própria

5.2.4 Tamanho de partícula por granulometria a laser e análise de área superficial, tamanho e volume de poros.

Os gráficos da distribuição granulométrica das amostras de CBZ e ZIF-8 estão representados pela Figura 19 A e B. Os cristais de CBZ apresentaram tamanho de partícula

entre 8,88-222,6 μm , com tamanho médio de partícula de 67,42 μm , com valor de área superficial 214,0280 m^2/g .

Figura 19 - Gráfico de tamanho de partícula por granulometria à laser: A) CBZ e B) ZIF-8.



FONTE: Autoria própria

A ZIF-8 apresentou cristais aglomerados de tamanho variando entre 6,81 e 132 μm , com tamanho médio de partícula de 44,04 μm com valor de área superficial 2840,63 m^2/g . Estes valores demonstram a capacidade da ZIF-8 em ser utilizada como carreador de DDS e apresentam-se em consonância com trabalhos importantes da área (PARK et al., 2006; SUN; JU; LEE, 2012; HU et al., 2016).

Foi possível observar a diminuição do tamanho de partículas dos sistemas formados quando comparados com o fármaco (Tabela 2 e Apêndice D). O resultado sugere a possível influência dos polímeros sobre a cristalização de substâncias, com a inibição dos crescimentos dos cristais. A sugestiva inibição seria provavelmente decorrente das ligações de hidrogênio que ocorrem durante o fenômeno de adsorção entre o polímero e o fármaco, como também pela formação de um limite hidrodinâmico em torno do crescimento do cristal, na qual as moléculas dos polímeros se acumulam (DOUROUMIS E FAHR, 2007).

Tabela 2 - Resultados da análise granulométrica da CBZ, ZIF-8 e do Sistema - CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) Etanol:H₂O 61%.

Amostra	Tamanho de partícula (μm)	Tamanho médio de partícula (μm)
CBZ	8,88-222,6	67,42
ZIF-8	6,81-132	44,04
MF CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)	18,57-685,4	260
SIST CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61%	1,843-6,260	4,020

FONTE: A autoria própria

As curvas de adsorção e dessorção indicam o tipo de porosidade do insumo farmacêutico ativo. O CBZ apresentou diâmetro médio de poro 46,82 Å, sendo um indicativo da presença de mesoporos (poros de uma largura interior de 20 e 500 Å), quanto ao volume destes poros mostraram-se reduzidos apresentando valor de 0,077 cm³/g (WEBB e ORR, 1997). A ZIF-8 também demonstrou a presença de mesoporos (43,77 Å) de um baixo volume de poro (0,707 cm³/g), corroborando com os resultados de trabalhos anteriores (PARK et al., 2006).

A MF assim como os outros sistemas obtidos apresentaram a presença de mesoporos quando analisados o diâmetro médio de poro de 43,59 à 62,18 Å, associado também a um baixo volume de poro de 0,140 a 0,527 cm³/g (Tabela 3 e Apêndice E). Logo, a análise desses resultados permite verificar que o sistema CBZ-ZIF-8 1:1(mol/mol) – ETANOL:H₂O 61% apresenta o maior tamanho de poro (62,179 Å), além da menor variação tanto da área superficial (método BET) (2457,62 m²/g) quanto do volume de poro (0,527 cm³/g) quando comparada com os resultados da ZIF-8 (2840,63 m²/g; 43,77 Å). Sugerindo a encapsulação, devido ao aumento do tamanho do poro, ao invés da adsorção de grande parte da CBZ, nos poros da ZIF-8, no sistema CBZ-ZIF-8 1:1(mol/mol) em meio etanol:H₂O 61% (REIS, 2013; HE et al, 2014). Os dados acima mencionados estão sumarizados na tabela 3 e no apêndice E.

Tabela 3 - Resultados da análise da área superficial, tamanho e volume de poros da CBZ e da ZIF-8 do Sistema - CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) Etanol:H₂O 61%.

Amostra	Área de Superfície (método BET) (m²/g)	Volume de Poro (método BJH) (cm³/g)	Tamanho do Poro (método BJH) (Å)
CBZ	214,03	0,077	46,82
ZIF-8	2840,63	0,707	43,77
MF CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)	774,96	0,140	43,59
SIST CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) – ETANOL:H₂O 61%	2457,62	0,527	62,18

FONTE: Autoria própria

5.3 Análise Térmica

Estão descritos a seguir os resultados e respectiva discussão da análise térmica realizada no CBZ, ZIF-8, MF e SISTEMA CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61%.

5.3.1 Termogravimetria (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA)

A análise das curvas DTA e TG/DTG da CBZ e MF (Figura 20) apresenta o pico de fusão da forma polimórfica III, observado pelo DTA, em 165°C seguida da cristalização na forma polimórfica I e do evento de fusão entre a faixa de temperatura de 190-199°C com pico de 193,6°C para a CBZ, 191-200 °C com pico em 194,93°C para a MF (1:1) compreendendo, portanto, o pico de fusão da forma polimórfica I (191,3 °C) descrito na literatura (PINTO, 2012). Dessa forma, não se observa alteração significativa nas faixas de fusão quando na presença da ZIF-8, mas é possível observar uma diminuição de energia de entalpia (fusão da forma polimórfica I) envolvida nesse processo de 433,79 mJ (CBZ) para 251,88 mJ MF(1:1) sugestivo de uma possível interação positiva entre o excipiente e o fármaco, visto que a sua transformação de fase passa a ocorrer exigindo menos energia. No entanto, a curva DTA do

sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61% não apresenta o pico de fusão, provavelmente, devido a sugestiva presença do fármaco dentro dos poros, e a consequente proteção térmica da ZIF-8, pois, o evento endotérmico observado coincide com o evento de perda de massa da curva TG.

Os próximos eventos da análise da CBZ estudados foram às decomposições e a carbonização do material final. A literatura demonstra a presença de dois eventos de decomposição relativos à degradação térmica da CBZ, em iminoestilbeno com a eliminação do ácido nítrico, e em sequência, um terceiro evento referente à carbonização, nas seguintes faixas de temperatura, acompanhados de suas respectivas perdas de massa: 199-275 °C (79,8%), 275-333 °C (8,15%) e 500-555 °C (1,2%), respectivamente. O resultado experimental da curva TG da CBZ, contudo, apresentou dois eventos de decomposição, o primeiro na faixa de temperatura de 255-279 °C com perda de massa de 90,87% e o segundo no intervalo de temperatura de 294-308 °C com perda de massa de 5,59%, demonstrando concordância com a literatura, pois, a ausência do terceiro evento é sugestiva de que a perda de massa relativa à carbonização tenha sido insignificante para ser detectada.

A curva TG da ZIF-8 (Figura 20) demonstra uma boa estabilidade térmica da molécula, mesmo sendo uma molécula híbrida com uma porção orgânica. A alta estabilidade térmica é observada através da faixa de temperatura em que ocorre a degradação da ZIF-8 de 573-591°C, com perda de 20,44% da massa inicial relativa à porção orgânica da molécula, o imidazolato. A partir dessa temperatura em diante a amostra apresenta decaimento lento, de baixa resolução, sem picos aparentes, sendo difícil a identificação até mesmo pela curva DTG, provavelmente referentes à decomposição térmica da porção inorgânica da ZIF-8, até a formação de óxido de zinco (739-790 °C – 30,33% de perda de massa). Estes resultados estão em consonância com trabalhos anteriores de pesquisadores importantes na área (ORDOÑEZ et al., 2010; LIU et al., 2011; ALVES, 2013; FERRAZ, 20017).

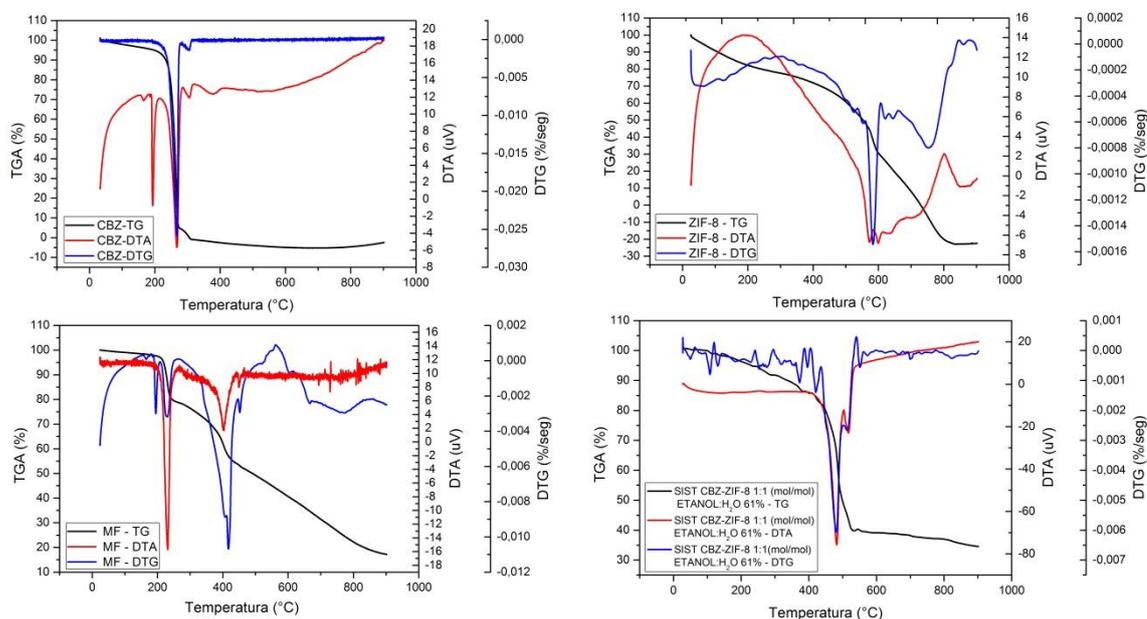
A análise da curva TG da MF (Figura 20) permite verificar a presença de três eventos de decomposição. No Primeiro evento é possível verificar uma antecipação (220-237 °C) com um percentual de perda de massa inferior ao do fármaco sozinho, visto que, ao invés de uma perda de 90,87% (CBZ) foi observado apenas 18,39% (MF). O segundo evento ocorreu entre a faixa de temperatura de 327-417°C com perda de massa de 24,79% e o terceiro evento entre 447-453 °C com perda de massa de 1,37%, sugerindo uma antecipação da decomposição orgânica da ZIF-8, sugestivo de interações físicas entre o fármaco e a ZIF-8 e consequente desestabilização da parte orgânica, o imidazolato. No entanto, mesmo com a decomposição em uma temperatura inferior ao do fármaco isolado nos dois eventos, a acentuada redução na

perda de massa sugere o aumento da estabilidade térmica da CBZ decorrente do efeito de proteção térmica característico da ZIF-8.

A curva de TG do sistema 1:1 (mol/mol) obtido em etanol:H₂O 61% (Figura 20) apresenta o primeiro evento de decomposição em uma faixa de temperatura (367-417°C) muito superior à observada ao primeiro e segundo evento de degradação térmica da CBZ (255-279°C/ 294-308 °C), associado a um percentual de perda de massa (25,22%) inferior ao da CBZ (90,87%). O segundo evento de decomposição do sistema com percentual de perda de massa de 8,94% também acontece em uma faixa de temperatura (508-522°C) bem acima do observado na curva TG experimental da CBZ, apresentando uma temperatura mais próxima do evento de decomposição da parte orgânica da ZIF-8 (573-591°C). Esse resultado provavelmente é decorrente do efeito de proteção térmica da ZIF-8 para com o fármaco, proporcionando ao sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61% uma maior estabilidade térmica à CBZ, possivelmente devido a provável presença da CBZ nos poros da ZIF-8, conforme sugere os resultados da análise do tamanho de poro.

Dessa maneira, a ausência do primeiro evento de decomposição da CBZ no termograma do sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61%, bem como a ocorrência de seus eventos de decomposição em temperaturas elevadas, com redução significativa da perda de massa, sugerem uma maior proteção térmica ao fármaco quando presente no sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) obtido em etanol:H₂O 61%. Assim, a diferença do perfil térmico do sistema e o da mistura física pode ser um grande indicativo da real formação do sistema, corroborando o fato de que o fármaco está, de fato, presente nas cavidades da ZIF-8 atribuindo a CBZ proteção e estabilidade térmica (VASCONCELOS et al., 2012; FANG et al., 2015). Assim, as informações citadas acima demonstram a importância da análise térmica como técnica de caracterização de DDS, como também, permite corroborar o fato de que o sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61% possibilitou a incorporação mais eficiente do fármaco devido a mudança observada no termograma da CBZ.

Figura 20 – Curvas TG/DTG/DTA da CBZ, ZIF-8, MF e SISTEMA CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61% .



FONTE: Autoria própria

5.4 Ensaio quantitativo de solubilidade

O resultado do ensaio de solubilidade (Tabela 4) demonstra uma maior solubilidade do fármaco para o meio pH 1,2 com o LSS 1% (742,56 µg/mL) quando comparado aos outros meios estudados. Decorrente, da diminuição da tensão superficial entre o fármaco e o meio, proporcionando uma melhora na molhabilidade e consequentemente favorecendo a solubilização (PIETROLUONGO, 2005).

Os resultados do ensaio com o fluido gástrico simulado pH 1,2 sem e com LSS 1% , e os tampões fosfato (pH= 4,5; pH=7,6) na ausência do surfactante, apresentaram uma variação na solubilização do fármaco menor que 100 µg/mL. Esse resultado provavelmente é decorrente da natureza neutra, sem nenhum caráter básico ou ácido em uma larga faixa de pH, da carbamazepina (SILVEIRA, 2009).

Tabela 4 - Solubilidade da CBZ em tampão fosfato salino (pH=4,5 e pH=7,6) e fluido gástrico simulado (pH=1,2) com LSS 1% e sem LSS nos diferentes dias.

Dias	*pH=1,2 (µg/mL)	pH= 1,2 (µg/mL)	pH= 4,5 (µg/mL)	pH=7,6 (µg/mL)
1	486,33	272,38	187,44	188,04
4	556,53	270,10	207,92	199,49
7	742,56	272,73	247,98	203,40

Legenda: * = LSS 1%

FONTE: Autoria própria

5.5 Estudos dos perfis de dissolução *in vitro*

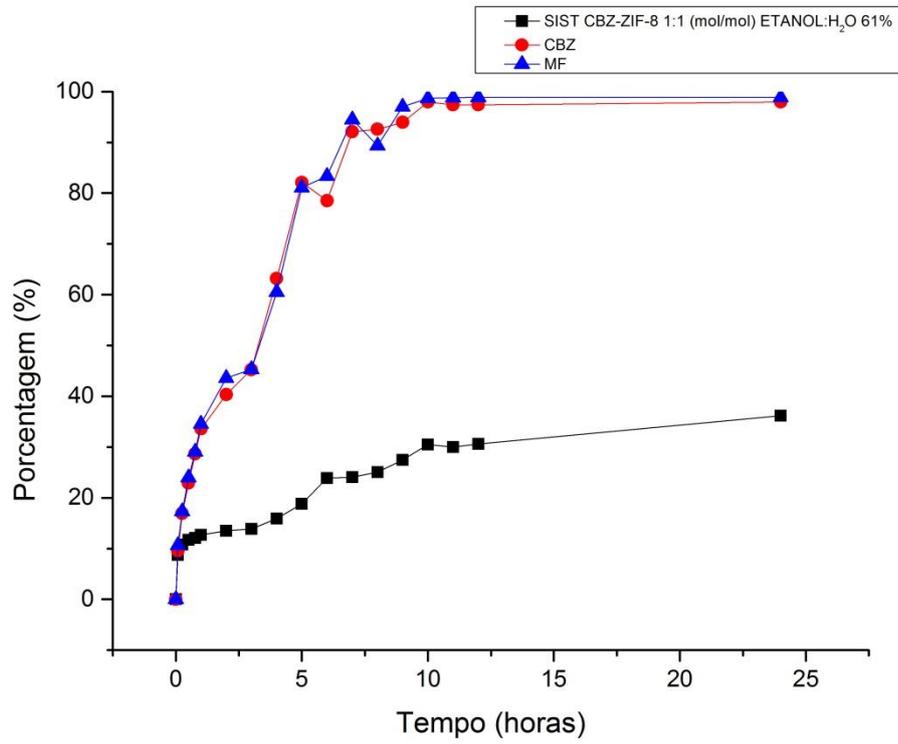
Estão descritos a seguir os resultados obtidos e sua discussão no que tange os perfis de dissolução da CBZ, MF e SISTEMA (CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) - ETANOL:H₂O 61%).

5.5.1 Tratamento de dados

Neste trabalho, amostras que apresentavam quantidades equivalentes a 15,5 mg (pH 4,5), 12,7 mg (pH 7,6), 17,05 mg (pH 1,2) e 46,73 mg (pH 1,2 com LSS 1%) de CBZ foram utilizadas nos estudos de dissolução, significando que, se completamente dissolvido num volume de 500 mL apresentará uma concentração igual a 31 µg/mL, 25,4 µg/mL, 34,1 µg/mL e 93,46 µg/mL, respectivamente, estabelecendo, desta forma, a condição *sink*.

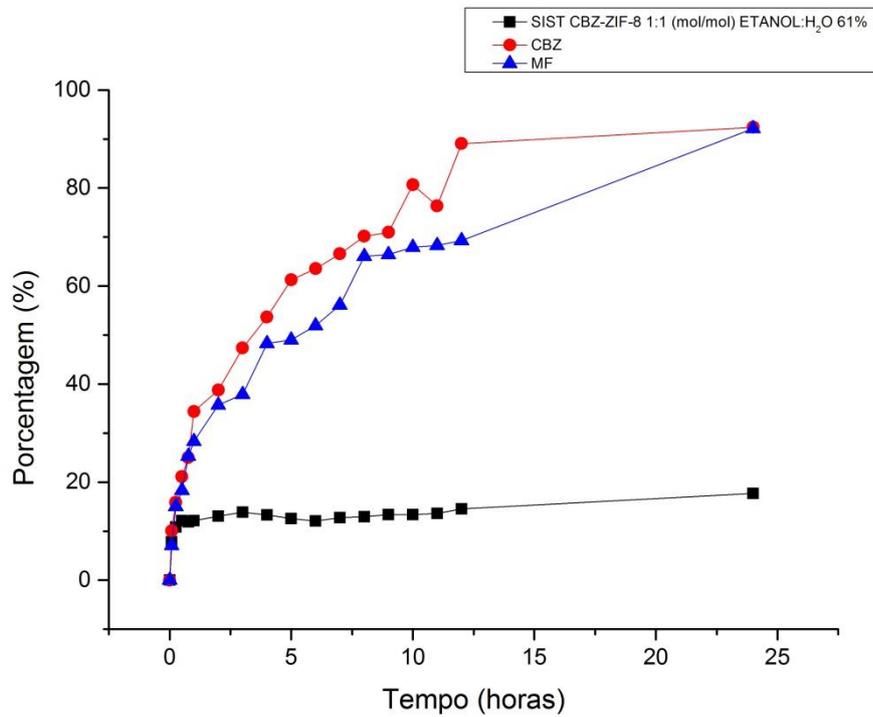
Os perfis de dissolução da CBZ isolado, da MF e do sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) etanol:H₂O 61%, sob condições *sink* estão exibidos na Figura 21 (pH 1,2 com LSS 1%), Figura 22 (pH 1,2), Figura 23 (pH 4,5) e Figura 24 (pH 7,6). A Figura 25 exibe a comparação dos perfis de dissolução dos sistemas nos diferentes pH's.

Figura 21 – Perfil de dissolução da CBZ, MF e Sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) - ETANOL:H₂O 61% em pH 1,2 com LSS 1%.



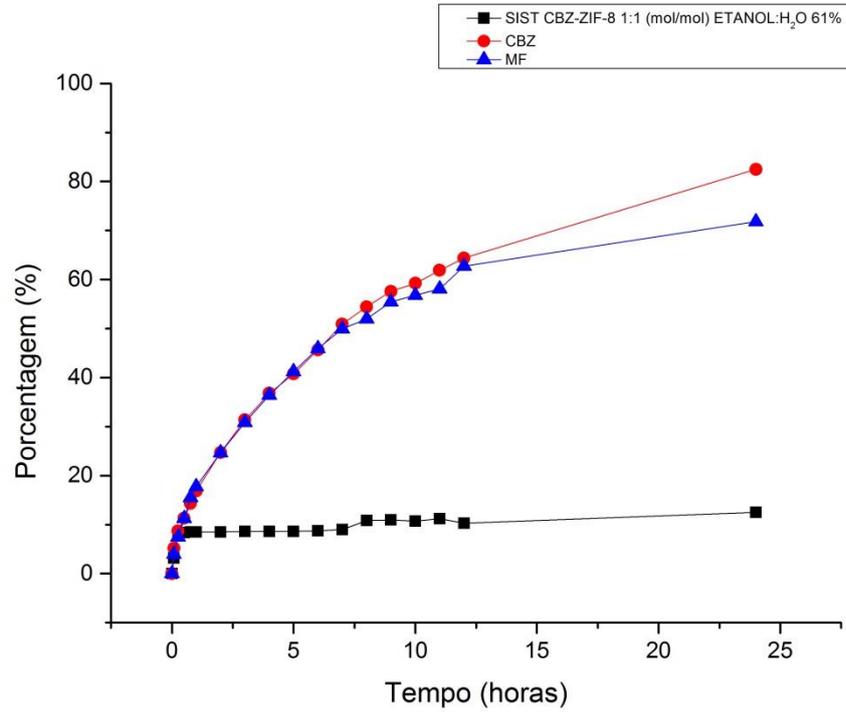
FONTE: Autoria própria

Figura 22 – Perfil de dissolução da CBZ, MF e Sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) - ETANOL:H₂O 61% em pH 1,2.



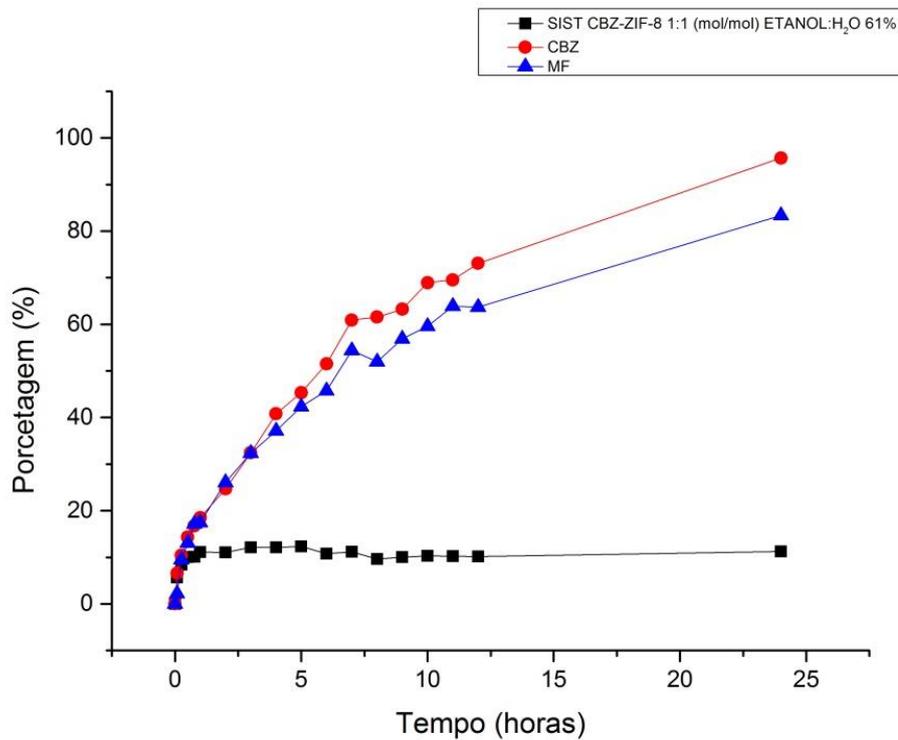
FONTE: Autoria própria

Figura 23 – Perfil de dissolução da CBZ, MF e Sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) - ETANOL:H₂O 61% em pH 4,5.



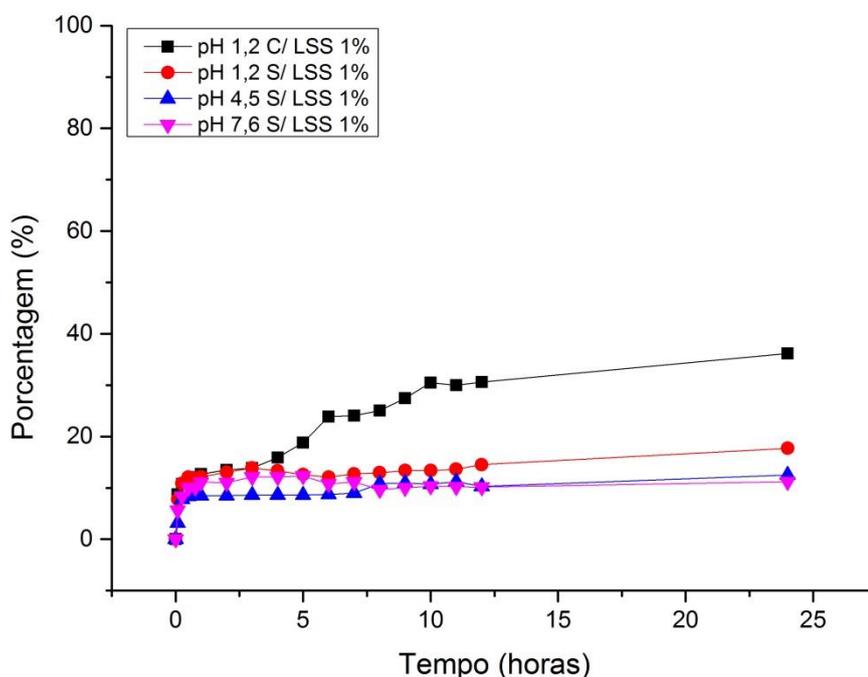
FONTE: Autoria própria

Figura 24 – Perfil de dissolução da CBZ, MF e Sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) - ETANOL:H₂O 61% em pH 7,6.



FONTE: Autoria própria

Figura 25 – Perfil de dissolução do sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) - ETANOL:H₂O 61% em pH 1,2 com LSS, pH 1,2 sem LSS, pH 4,5 sem LSS e pH 7,6 sem LSS.



FONTE: Autoria própria

A Figura 23 e a Figura 24 demonstram que tanto no pH 4,5 quanto no 7,6 a CBZ e a MF apresentam um perfil de dissolução semelhante, com a liberação de 80% do fármaco em aproximadamente 24 horas. Nos pH's 1,2 sem e com 1% de LSS (Figura 22 e Figura 21) o perfil de dissolução do fármaco e da MF também se mostrou semelhante, porém, com a liberação de 80% em um tempo bem menor de 10 e 5 horas, respectivamente. Logo, observa-se uma liberação bem mais lenta do sistema em ambos os pHs quando comparado ao fármaco e a MF.

A observação dos perfis de dissolução da CBZ, nos diferentes meios de pH's utilizados nesse estudo, demonstra que a liberação do P.A. não é afetada com a variação de pH's, devido ao comportamento neutro do fármaco, no entanto, o comportamento contrário pode ser observado com relação à constituição dos meios. O resultado obtido com o meio contendo 1% de LSS (pH 1,2), por exemplo, apresentou a liberação 80% em aproximadamente 5 horas, enquanto que na ausência do tensoativo o mesmo percentual apenas é liberado após aproximadamente 10 horas. Logo, a relação da CBZ com os diferentes pH's e com os constituintes do meio nesse trabalho corroboram com o estudo desenvolvido por Silveira (2009).

Os resultados das dissoluções do sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61% em diferentes pH's demonstrou uma liberação máxima de 36,2% em pH 1,2 com 1% LSS, contra 17,7%, 12,5% e 11,2% quando submetido aos meios sem tensoativo, com pH 1,2, pH 4,5 e pH 7,6, respectivamente, durante o período de 24 horas. Dessa maneira, ao observar a influência da ZIF-8, através do sistema obtido, em diferentes composições, verificamos que a presença do tensoativo também favorece a solubilização do fármaco, mesmo este adsorvido à MOF. Logo, o LSS colabora com uma melhor liberação da CBZ, possivelmente devido à atração das cargas opostas da ZIF (positiva) e do LSS (negativa), pois a adsorção do surfactante à MOF contribui com o contato do LSS com a CBZ (RIVERA E FARÍAS, 2005; HE et al., 2014).

Contudo, como o objetivo é verificar a contribuição da ZIF-8 como carreador de fármaco, o estudo sem o LSS, acaba sendo mais representativo para esse trabalho. Sendo assim, ao analisar os resultados da dissolução nos diferentes pH's verifica-se que mesmo alterando o pH entre 1,2 até 7,6 o sistema submetido à dissolução apresenta uma liberação muito semelhante com uma liberação mínima de 11,2% e máxima de 17,7%, como pode ser observado na figura 25, que compara o perfil de dissolução do sistema nos diferentes pH's, demonstrando que o sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61% não apresenta um comportamento pH responsivo.

No entanto, é sabido que a ZIF-8 apresenta uma dissociação das ligações entre o íon zinco e o ligante imidazolato em meio ácido, e estabilidade estrutural em pH próximo ao neutro. Sendo observado esse perfil de comportamento da ZIF-8 em alguns estudos de sistemas formados com outros fármacos, como o Benznidazol (antichagásico) e o 5-Fluorouracilo (antineoplásico), por exemplo. O Benznidazol (BNZ) em meio tampão fosfato salino pH 7,6 apresentou liberação de 80% em 7 horas contra 83% em 2 horas quando em tampão fosfato salino pH 4,5. O 5-Fluorouracilo (5-FU) teve resultados em meio tampão fosfato salino pH 7,4 de 67% de liberação em 48 horas contra mais de 92% no mesmo período quando em tampão fosfato salino pH 5,5. Quando comparados os dois sistemas tanto com o BNZ quanto com 5-FU observa-se que em ambos a incorporação à ZIF-8 ocorreu de forma semelhante através de adsorção à superfície, além dos dois apresentarem comportamento pH dependentes, ou seja, mudança na distribuição de cargas com alteração do pH (ZHUANG et al., 2014; HE et al., 2014; FERRAZ, 2017; CHEMICALIZE, 2017).

Logo, a liberação da CBZ (17,7%) em pH ácido (pH 1,2) sem a presença do LSS quando comparada com outros sistemas encontrados na literatura demonstra um percentual de liberação bem menor. Esse resultado sugere a ocorrência de possíveis interações fortes entre o

fármaco e a MOF ou uma adsorção da CBZ nos poros da ZIF-8 ao invés de apenas se encontrar adsorvida na superfície externa, uma vez que não apresenta liberação de grande quantidade de substância ativa durante os primeiros minutos da dissolução (efeito *burst*). No entanto, para elucidar melhor os resultados da dissolução do sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61% em diferentes pH's estudos de docking molecular entre a CBZ e a ZIF-8 serão realizados posteriormente (HORCAJADA et al., 2010; SUN et al., 2012; ALVES, 2013)

Contudo, os resultados de liberação prolongada da CBZ do sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) – ETANOL:H₂O 61%, tanto em pH ácido quanto neutro associado a ausência do efeito *burst*, contribui com a ausência de oscilações da concentração da CBZ. Dessa forma, o sistema favorece a manutenção das concentrações da carbamazepina dentro do seu estreito índice terapêutico contribuindo com a segurança da terapia. A liberação lenta observada também favorece a apresentação de esquema posológico mais simplificado, além de privar o paciente dos efeitos adversos decorrente da sobrecarga de ativo, e dessa maneira, o sistema contribui com a adesão ao tratamento e com o sucesso terapêutico (ALVES, 2013).

Os resultados dos perfis de dissolução são confirmados quando analisadas a ED% (Tabela 5). Observa-se a ausência do efeito *burst* em todos os meios estudados, o aumento da dissolução quando na presença do LSS demonstra inclusive que a adsorção entre o LSS e a ZIF-8 promove uma melhor liberação do fármaco, visto que, no pH 1,2 com 1% LSS a ED% da MF apresenta resultados maiores do que os da CBZ. Como também, verifica-se que os resultados da ED% do sistema em estudo de 14,52 (pH1,2), 10,39 (pH4,5) e 10,73 (pH7,6) variam muito pouco, confirmando a baixa relevância da mudança de pH e a lenta liberação de forma gradual do sistema desenvolvido.

Tabela 5 – Eficiências de dissolução obtidas a partir do perfil de dissolução da CBZ, MF e Sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61%.

pH 1,2 _1% LSS						
	ED_{0,25}	ED_{0,75}	ED₁	ED₃	ED₁₂	ED₂₄
Carbamazepina	10,42	18,85	21,71	33,82	72,52	85,64
Mistura Física	11,09	19,59	22,44	35,31	73,88	87,43
Sistema	7,96	10,41	10,87	12,54	21,29	27,34
pH 1,2						
	ED_{0,25}	ED_{0,75}	ED₁	ED₃	ED₁₂	ED₂₄
Carbamazepina	10,32	17,41	20,28	33,32	59,29	75,01
Mistura Física	8,54	15,82	18,38	29,07	51,24	65,97
Sistema	7,51	10,36	10,74	12,26	12,92	14,52
pH 4,5						
	ED_{0,25}	ED_{0,75}	ED₁	ED₃	ED₁₂	ED₂₄
Carbamazepina	5,48	9,50	10,92	19,92	42,91	58,17
Mistura Física	4,48	9,19	10,93	19,96	41,88	54,57
Sistema	4,18	6,94	7,30	8,11	9,37	10,39
pH 7,6						
	ED_{0,25}	ED_{0,75}	ED₁	ED₃	ED₁₂	ED₂₄
Carbamazepina	6,74	11,62	13,02	21,05	48,14	66,26
Mistura Física	4,27	10,32	11,95	20,96	43,56	58,54
Sistema	5,63	8,33	8,86	10,5	10,77	10,73

Legenda: ED_{0,25} = Eficiência de Dissolução em 0,25h; ED₁₂ = Eficiência de Dissolução em 12h; ED₂₄ = Eficiência de Dissolução em 24h.

FONTE: Autoria própria

Os valores da área sob a curva (AUC) foram calculados, a partir do estudo da dissolução, e suas respectivas médias estão representadas na Tabela 6 (pH 1,2 c/ LSS 1%), Tabela 7 (pH 1,2), Tabela 8 (pH 4,5) e Tabela 9 (pH7,6). Estes valores representam a manutenção da supersaturação com a inibição da precipitação, decorrente das interações físicas e/ou químicas entre o carreador e as moléculas do fármaco, proporcionando aumento dos seus níveis em solução, e garantindo melhora da biodisponibilidade (DINUNZIO et al., 2008; SUN; JU; LEE, 2012).

Os valores contidos na Tabela 6 demonstram uma maior AUC da MF em relação ao da CBZ sozinho, corroborando com o efeito de molhabilidade e adsorção entre o LSS e ZIF-8, pois, ao se analisar os mesmos valores sem a presença do LSS (Tabela 7) verifica-se que os resultados AUC da CBZ sozinho sempre se mostram maiores, mesmo sem grandes variações, do que os da AUC da MF, independente do pH.

A análise do comportamento da CBZ, MF e do sistema nos diferentes pH's aos quais foram submetidos, demonstra que a AUC nos primeiros minutos é muito semelhante. Para os pH's 1,2 com e sem LSS 1% ocorre o aumento os valores de AUC de quase o dobro, quando se relaciono os valores do sistema com os da MF e os da CBZ, logo nos primeiros 45 minutos. Da mesma forma, ocorre no pH 4,5 em duas horas e em três horas no pH 7,6. No entanto, o resultado AUC (min.µL/mL) no tempo final da dissolução (24 horas) demonstra valores semelhantes entre si: 348,54 (pH 1,2), 249,35 (pH 4,5), 257,44 (pH 7,6), apesar de bem inferiores aos resultados de AUC da CBZ no mesmo período das 24 horas com a diferença de até sete vezes quando em pH's 7,6, por exemplo.

Dessa maneira, os valores de AUC corroboram com a natureza neutra do fármaco pH não responsiva, além de demonstrar correlação entre a sugestiva incorporação por encapsulação decorrente dos baixos valores encontrado na AUC quando relacionado com os da CBZ sem a ZIF-8. Sendo assim, a avaliação do comportamento da ZIF-8 nos três meios, sem a interferência do LSS, permitiu verificar que os valores da AUC do sistema é sempre inferior aos da MF e da CBZ, corroborando os resultados do perfil de dissolução no tange a modulação da liberação do fármaco com um liberação lenta sem grandes oscilações.

Tabela 6 – Valores médios de AUC da CBZ, MF e Sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61% em pH 1,2_1% LSS.

AUC (min.µL/mL) em pH 1,2_1% LSS

Tempo (horas)	SIST CBZ-ZIF-8		
	1:1 (mol/mol)	CBZ	MF
	ETANOL:H₂O 61%		
0,083	0,36	0,40	0,44
0,25	1,99	2,61	2,77
0,5	4,81	7,58	7,94
0,75	7,98	14,45	15,02
1	10,87	21,71	22,44
2	23,951	58,67	61,49
3	37,62	101,44	105,93
4	52,41	155,65	158,85
5	69,87	228,31	229,66
6	91,22	308,62	311,88
7	115,16	393,93	400,79
8	139,72	486,26	492,70
9	165,99	579,52	586,23
10	194,97	675,46	685,46
11	225,21	773,13	786,24
12	255,52	870,18	887,11
24	656,26	2055,47	2098,52

FONTE: Autoria própria.

Tabela 7 – Valores médios de AUC da CBZ, MF e Sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61% em pH 1,2.

AUC (min.µL/mL) em pH 1,2

Tempo (horas)	SIST CBZ-ZIF-8		
	1:1 (mol/mol)	CBZ	MF
	ETANOL:H₂O 61%		
0,083	0,33	0,42	0,29
0,25	1,88	2,58	2,14
0,5	4,75	7,20	6,31
0,75	7,95	13,35	12,13
1	10,75	20,28	18,38
2	23,34	56,88	50,40
3	36,79	99,96	87,22
4	50,39	150,50	130,31
5	63,34	207,99	178,96
6	75,695	270,39	229,43
7	88,11	335,45	283,44
8	100,96	403,81	344,54
9	114,12	474,37	410,81
10	127,49	550,19	478,00
11	140,10	628,71	546,12
12	155,08	711,44	614,92
24	348,54	1800,24	1583,41

FONTE: Aatoria própria

Tabela 8 – Valores médios de AUC da CBZ, MF e Sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61% em pH 4,5.

AUC (min.µL/mL) em pH 4,5			
Tempo (horas)	SIST CBZ-ZIF-8		
	1:1 (mol/mol)	CBZ	MF
	ETANOL:H₂O 61%		
0,083	0,13	0,22	0,17
0,25	1,05	1,37	1,12
0,5	3,076	3,87	3,47
0,75	5,32	7,28	7,04
1	7,30	10,92	10,93
2	15,78	31,70	32,14
3	24,32	59,74	59,89
4	32,95	93,81	93,53
5	41,57	132,58	132,37
6	50,26	175,78	175,96
7	59,13	224,06	223,89
8	69,05	276,75	274,84
9	79,94	332,76	328,56
10	90,78	391,17	384,69
11	101,75	451,73	442,16
12	112,49	514,86	502,57
24	249,35	1396,18	1309,71

FONTE: Aatoria própria

Tabela 9 – Valores médios de AUC da CBZ, MF e Sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61% em pH 7,6

AUC (min.µL/mL) em pH 7,6			
Tempo (horas)	SIST CBZ-ZIF-8		
	1:1 (mol/mol)	CBZ	MF
	ETANOL:H₂O 61%		
0,083	0,246	0,27	0,09
0,25	1,41	1,68	1,07
0,5	3,71	4,77	3,89
0,75	6,39	8,91	7,91
1	8,86	13,02	11,95
2	19,92	34,61	33,69
3	31,50	63,15	62,89
4	43,62	99,76	97,61
5	55,83	142,82	137,31
6	67,38	191,23	181,35
7	78,35	247,43	231,41
8	88,76	308,64	284,58
9	98,61	371,02	339,00
10	108,80	437,08	397,25
11	119,07	506,32	458,99
12	129,25	577,62	522,77
24	257,44	1590,23	1405,01

FONTE: Autoria própria

O *f*₂ foi utilizado com o intuito de corroborar os dados obtidos no tocante da obtenção de perfis de dissolução diferentes (BRASIL, 2010). Como mostrado na tabela 10, os valores resultantes da comparação dos perfis de dissolução entre CBZ e sistema, em todos os pH's do estudo de dissolução, não se apresentam entre 50 e 100, demonstrando não possuir semelhança com o perfil de liberação do fármaco. Os resultados do *f*₂ entre CBZ e MF, no entanto, demonstrou semelhança com o perfil de liberação da CBZ, com exceção do pH 7,6. Dessa maneira, é possível observar que ao contrário da MF que apresentou um perfil de liberação semelhante ao fármaco isolado, o perfil de dissolução sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) ETANOL:H₂O, e assim é possível corroborar com os dados obtidos da análise dos

perfis de dissolução observados pH's, com a modulação da liberação do fármaco presente no sistema.

Tabela 10 – Valores dos fatores de semelhança f_2 comparando os perfis de dissolução *in vitro* nas condições sink CBZ-MF e CBZ - CBZ: ZIF-8 em pH's 1,2 (1%LSS), 1,2, 4,5 e 7,6.

Perfil de dissolução comparativo	f_2			
	pH 1,2_1%LSS	pH 1,2	pH 4,5	PH 7,6
CBZ-MF	77,90	51,52	74,91	33,74
CBZ-CBZ-ZIF-8	14,91	15,84	21,87	18,71

FONTE: Autoria própria

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

✓ Foi obtido o sistema CBZ-ZIF-8 com ótima eficiência de incorporação (31,7%). Este sistema foi selecionado após otimização do método de obtenção *ex situ*, através da análise das melhores condições, como: proporção molar, tempo de obtenção tanto em dias quanto em horas e dos solventes de solubilização. Desta forma o sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) obtido em ETANOL:H₂O 61% com 3 horas de tempo reacional foi o escolhido.

✓ O resultado da técnica de DR-X permitiu verificar difratogramas com diminuição da intensidade dos picos tanto da MF quanto dos sistemas obtidos, sugerindo a diminuição da cristalinidade do fármaco e a dispersão da CBZ. O resultado do tamanho de partículas com a diminuição do tamanho médio de todos os sistemas corroboraram com a análise do DR-X, assim como, os resultados do FTIR, pois, a ausência do pico da amida, sugere possíveis interações com a ZIF-8 e conseqüentemente a dispersão da CBZ. Contudo, o resultado do MEV e do tamanho de poro, foram mais elucidativos no que tange a formação do sistema CBZ-ZIF-8, devido a mudança de morfologia, através do aspecto esponjoso e do aumento do tamanho de poro da ZIF-8, sugerindo a encapsulação ao invés da simples adsorção, no sistema de maior eficiência de incorporação, CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) obtido em ETANOL:H₂O 61%. Sendo, portanto, o sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) obtido em ETANOL:H₂O 61% escolhido para realização das análises térmicas e das dissoluções *in vitro*.

✓ As análises térmicas, TG e DTA, permitiram observar a influência que a ZIF-8 exerce sobre a CBZ, caracterizada pelas alterações sobre o comportamento térmico do fármaco. Foi observado proteção térmica no sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) obtido em meio ETANOL:H₂O 61% devido a ausência do primeiro evento de decomposição do fármaco na curva TG, bem como a ocorrência de seus eventos térmicos em temperaturas mais elevadas, refletindo a maior proteção e estabilidade térmica ao fármaco presente no sistema em análise em detrimento à MF.

✓ O ensaio de dissolução *in vitro*, sob condições *sink*, demonstrou que a liberação do P.A. não é afetada com a variação de pH's, devido ao comportamento neutro do fármaco. Em virtude disso, os resultados das dissoluções do sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) obtido em etanol:H₂O 61% em diferentes pH's demonstrou uma liberação máxima de apenas 36,2% em pH 1,2 com 1% LSS, e de 17,7%, 12,5% e 11,2% quando submetido aos meios sem tensoativo, com pH 1,2, pH 4,5 e pH 7,6, respectivamente, durante o período de 24 horas.

Estes dados puderam ser corroborados a partir da obtenção dos valores de AUC e de ED%, os quais evidenciam uma liberação prolongada do fármaco.

✓ Os resultados do ensaio de dissolução *in vitro*, sob condições *sink*, sugere a ocorrência de possíveis interações fortes entre o fármaco e a MOF ou uma adsorção da CBZ nos poros da ZIF-8 ao invés de apenas se encontrar adsorvida na superfície externa, uma vez que não apresenta liberação de grande quantidade de substância ativa durante os primeiros minutos da dissolução (efeito *burst*) nem quando submetidas em pH ácido; Dessa maneira, estudos de docking molecular entre a CBZ e a ZIF-8 serão realizados posteriormente para elucidar melhor esses resultados.

Como perspectivas para o projeto, pretende-se realizar:

✓ Estudo de *docking*, a nível molecular para caracterizar a interação entre a CBZ e a ZIF-8, para contribuir, de forma a esclarecer e fomentar os resultados das caracterizações analíticas bem como da dissolução *in vitro*.

✓ Estudo de dissolução *in vitro* por um período de tempo mais prolongado, para avaliar de forma mais esclarecedora o perfil de liberação do sistema nos diferentes pH's, visto que o desprendimento do fármaco em 24 horas se mostrou muito baixo.

✓ Estudo de dissolução *in vitro* dos demais sistemas obtido, com diferentes proporções, em ETANOL:H₂O 61% para analisar e comparar com o perfil de dissolução do sistema CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)– ETANOL:H₂O 61%, com relação ao efeito *burst* e ao percentual de liberação do fármaco.

✓ Desenvolvimento de formulações sólidas orais a partir do melhor sistema de liberação

✓ Desenvolvimento e validação do método de dissolução *in vitro* do sistema CBZ-ZIF-8.

✓ Aplicação do método modelo-dependente, com o teste de diferentes modelos cinéticos de liberação.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ACHARYA, J.; ACHARYA, V. Epilepsy in the elderly: Special considerations and challenges. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 17, n. 1, p. S18-S23, 2014.
- ALMEIDA, A. A. et al. Epilepsia e Demência em uma Amostra de Pacientes Idosos Acompanhados em Serviço Terciário. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 15, n. 2, p. 61-64.
- ALVES, I. B. V. **Metal-Organic Frameworks (MOFs): alternativa inteligente para carreamento de fármacos anti-inflamatório e antineoplásico**. 2013. 83 f. Tese (Doutorado em Ciências de Materiais) - Programa de Pós-Graduação em Ciências de Materiais, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.
- AMIRILARGANI, M.; SADATNIA, B. Poly (vinyl alcohol)/zeolitic imidazolate frameworks (ZIF-8) mixed matrix membranes for pervaporation dehydration of isopropanol. **Journal of Membrane Science**, v. 469, p. 1-10, 2014.
- ANGUS-LEPPAN, H.; PARSONS, L. M. Epilepsy: epidemiology, classification and natural history. **Medicine**, v. 36, n. 11, p. 471-578, 2008.
- ARAÚJO, A. A. S. **Análise térmica e determinação dos parâmetros cinéticos de preparações farmacêuticas e novas especialidades de zidovudina (AZT)**. 2003, 241 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.
- ARAÚJO, D. S.; SILVA, H. R. R.; FREITAS, R. M. Carbamazepina: Uma Revisão de Literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 7, n 4, p 30-45, 2010.
- ARONSON, H. Correction factor for dissolution profile calculations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 82, n. 11, p. 1190, 1993.
- ARZIMANOGLU, A. et al. The evolution of antiepileptic drug development and regulation. **Epileptic Disorders**, v. 12, n. 1, p. 2-15;
- Associação Brasileira de Epilepsia. **Definição da epilepsia em 10 questões**. <<http://www.epilepsiabrasil.org.br/definicoes-e-conceitos>> Acesso em: 19 Set. 2016.
- AZARMI, S.; ROA, W.; LÖBENBERG, R. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 328, p. 12-21, 2007.
- BANERJEE, P. N.; FILLIPPI, D.; HAUSER, W. A. The descriptive epidemiology of epilepsy—A review. **Epilepsy Research**, v. 85, p. 31-45, 2009.
- BERG, A. T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, v 51, n. 4, p. 676-685, 2010.

BRAGA, J. W. B; POPPI, J. R. Validação de modelos de calibração multivariada: uma aplicação na determinação de pureza polimórfica de carbamazepina por espectroscopia no infravermelho próximo. **Química Nova**, v. 27, n. 6, p. 1004-1011, 2004.

BRASIL, Portaria n.º 1.329, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. **Diário Oficial da União**, n. 184, 24 set. 2010, Seção I. p-673.

BRASIL, Portaria n.º 1.329, de 25 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. **Diário Oficial da União**, n. 184, 24 set. 2010, Seção I. p-673.

BURNEO, J.G.; TELLEZ-ZENTENO, J.; WIEBER, S. J. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systematic review of its prevalence and incidence. **Epilepsy Research**, v. 66, p. 63-74, 2005.

BURTON, K. J. et al. Epilepsy in Tanzanian children: Association with perinatal events and other risk factors. **Epilepsia**, v 53, n. 4, p. 752-760, 2012.

BUSTAMANTE, E. L.; FERNÁNDEZ, J. L.; ZAMARO, J. M. Influence of the solvent in the synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) nanocrystals at room temperature. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 424, p. 37-43, 2014.

CAMPOS, D. A.; ALVES, N. D.; SILVA, T. D. Estudo de Pré-Formulação e Desenvolvimento de Pó Efervescente Contendo Ácido Acetilsalicílico. **Farmácia & Ciência**, v. 3, p. 20-33, 2012.

CANEVAROLO-JÚNIOR, S. V. et al. **Técnicas de Caracterização de Polímeros**. São Paulo: Artliber Editora, 2003. 448 p.

Centers for Disease Control and Prevention. **Epilepsy: At A Glance 2016**. <<http://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/aag/epilepsy.htm>>. Acesso em: 19 Set. 2016.

COSTA, A. R. et al. Epilepsia e os Fármacos mais Utilizados no seu Tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, v.5, n.3, 2012.

CUFFINI, S. L. et al. Physicochemical characterization of deflazacort : Thermal analyses, crystallographic and spectroscopic study. **Steroids**, v. 72, p. 261-269, 2007.

CUI, Y et al. Metal–Organic Frameworks as Platforms for Functional Materials. **Accounts of Chemical Research**, v.49, n. 3, p. 489-493, 2016

CUNDY, C. S. ; COX, P. A. **The hydrothermal synthesis of zeolites: history and development from the earliest days to the present time**. Chemical Reviews, v. 103, n. 3, p. 663-702, 2003.

CUNHA, D. P. **Redes de Coordenação : Novos Sistemas Carreadores de Fármacos**. 2009. 73 f. Dissertação (Mestrado em Ciências de Materiais) – Programa de Pós-Graduação em Ciências de Materiais, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2009.

DASH, S. et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta poloniae pharmaceutica*, v. 67, n. 3, p. 217–23, 2010.

DATAR, P. Quantitative bioanalytical and analytical method development of dibenzazepine derivative, carbamazepine: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, v. 5, n 4, p 213-222, 2015.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. **Microscopia eletrônica de varredura: Aplicações e preparação de amostras – matérias poliméricas, metálicos e semicondutores [recurso eletrônico].** Porto Alegre: EDIPUCRS, 2007

DINUNZIO, J. C. et al. Amorphous Compositions Using Concentration Enhancing Polymers for Improved Bioavailability of Itraconazole. *Molecular Pharmaceutics*, v. 5, n. 6, p. 968-980, 2008

Douroumis, D; Fahr, A. Stable carbamazepine colloidal systems using the cosolvent technique. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 30, n. 5, p. 367-374, 2007
ELDER, D. P.; KUENTZ, M.; HOLM, R. Pharmaceutical excipients — quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. v.87, p. 88-99, 2016.

ENGEL Jr, J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Research*, v. 70, **Suppl. 1**, p. S5-S10, 2006.

ESCALAYA, A. et al. Epilepsy and mortality in Latin America. *Seizure*, v. 25, p. 99-103, 2015.

FANG, M. et al. ZIF-8/PDMS mixed matrix membranes for propane/nitrogen mixture separation: Experimental result and permeation model validation. *Journal of Membrane Science*, v. 474, p. 1-41, 2015.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, v. 2, p. 731-733, 2010.

FERRAZ, L. R. M.. **Desenvolvimento de Drug Delivery System pH-dependente a Base de Benznidazol e Zif-8 para o Tratamento Alternativo da Doença de Chagas.** 2017. 2176 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.

FERREIRA, F. R. **Síntese, caracterização e aplicação biológica de hidroxiapatita:** em presença de gelatina e associada a sulfato de gentamicina. 2009. 109 f. Dissertação (Mestrado em Química Aplicada) – Programa de Pós-Graduação em Química Aplicada, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Paraná, 2009.

FLICKER, F., EBERLE, V. A., BETZ, G. Recrystallization of Commercial Carbamazepine Samples—A Strategy to Control Dissolution Variability. *Pharmaceutics*, v.4, p. 58-70, 2012.

GADIPELLI, S. et al. A thermally derived and optimized structure from ZIF-8 with giant enhancement in CO₂ uptake. *Energy Environ. Sci.*, v. 7, p. 2232-2238, 2014.

GALVÃO, W. G. **Carbamazepina no estado sólido e sua susceptibilidade polimórfica**. 2009. Dissertação (Mestrado) - Centro Universitário de Anápolis/ Universidade Católica de Goiás/ Universidade Estadual de Goiás, Goiânia, 2009.

GARCÍA-ARIETA, A. Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: Impact on bioequivalence. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 65, p. 89-97, 2014.

GIL, E. S. et al. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2007. 485 p

GOMES, T. A. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas para o incremento da solubilidade do efavirenz na terapia anti-HIV**. 2014, 117 f. Disertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014

GUERREIRO, C. A. M. História do Surgimento e Desenvolvimento das Drogas Antiepilépticas. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 12, n. 1, p 18-21, 2006.

GUILHOTO, L. M. F. F. Revisão Terminológica e Conceitual para Organização de Crises e Epilepsias: Relato da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia, 2005-2009. Novos Paradigmas?. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v.17, n. 3, p.100-105, 2011.

HARRIS, M. et al. Mood-stabilizers: the archeology of the concept. **Bipolar Disorders**. v. 5, n. 6, p 446-452, 2003.

HAUPTMANN, A. Luminal bei epilepsie. **Munch Med Wochenschr**. v. 59, p. 1907-1909, 2010.

HE, L. et al. Carbon nanodots@zeolitic imidazolate framework-8 nanoparticles for simultaneous pH-responsive drug delivery and fluorescence imaging. **CrystEngComm**, v. 16, p. 3259-3263, 2014.

HE, M. et al. Facile synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 from a concentrated aqueous solution. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 184, p. 55-60, 2014.

HORCAJADA, P. et al. Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. **Nature materials**, v. 9, n. 2, p. 172–178, 2010.

HU, X. et al. Nanostructured mesoporous ZIF-8 / silica composites. 2016.

HUXFORD, R. C.; ROCCA, J. D.; LIN W. Metal–organic frameworks as potential drug carriers. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 14, p. 262-268, 2010.

International League Against Epilepsy. **Epilepsydiagnosis.org: online diagnostic manual of the epilepsies**. <<https://www.epilepsydiagnosis.org/index.html>>. Acesso em: 01 Out. 2016
IONASHIRO, M. **Fundamentos da Termogravimetria, Análise Térmica Diferencial e Calorimetria Exploratória Diferencial**. Araraquara: GIZ Editora, 2004.

JAMBHEKAR, S. S.; BREEN, P. J. Drug dissolution: significance of physicochemical properties and physiological conditions. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 23/24, p. 1173-1184, 2013

KANG, L. et al. Investigating metal-organic framework as a new pseudo-capacitive material for supercapacitors. **Chinese Chemical Letters**, v. 25, p. 957-961, 2014.

KARAGIARIDI, O. et al. Opening ZIF-8: A Catalytically Active Zeolitic Imidazolate Framework of Sodalite Topology with Unsubstituted Linkers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, p. 18790-18796, 2012.

KESKIN, S.; KIZILEL, S. Biomedical Applications of Metal Organic Frameworks. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, p. 1-14, 2010.

KFURI, C. R. **Desenvolvimento de grânulos de carbamazepina por "hot melt granulation" em leito fluidizado**. 2008. Tese (Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

KHADKA, P. et al. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1-13, 2014.

KHAN, K. A. The concept of dissolution efficiency. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 27, p. 48-49, 1975.

KHAN, K. A.; RHODES, C. T. Effect of compaction pressure on the compare dissolution profiles and a rationale for wide dissolution efficiency of some direct compression systems. **Pharmaceutical Acta Helvetiae**, v. 47, p. 594-607, 1972.

KHOO, J. Y. et al. Process-induced phase transformation of carbamazepine dihydrate to its polymorphic anhydrides. **Powder Technology**, v.236, p. 114-121, 2013.

KWON, H. T.; JEONG, H. Improving propylene/propane separation performance of Zeolitic-Imidazolate framework ZIF-8 Membranes. **Chemical Engineering Science**, p. 1-7, 2014.

LACHMAN, L.; LIEBERMEN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. 1. ed. Lisboa: Fundação Galoute Guldenkian, 2001. 1017 p.

LAERA, G. et al. An integrated MBR–TiO₂ photocatalysis process for the removal of Carbamazepine from simulated pharmaceutical industrial effluent. **Bioresource Technology**, v. 102, n. 13, p. 7012-7015, 2011.

LANZILLOTTI, P. F. **Sistemas para liberação modificada de fármacos**. 2012. 117 f. Monografia (Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas) -Curso de Pós-Graduação Lato Sensu, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012.

LEE, J. Y.; WU, H.; LI, J. An investigation of structural and hydrogen adsorption properties of microporous metal organic framework (MMOF) materials. **International Journal of Hydrogen Energy**, v. 37, p. 10473-10478, 2012.

LEI, J. et al. Design and sensing applications of metal–organic framework composites. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 58, p. 71-78, 2014.

LEPPIK, I. L.; WALCZAK, T. S.; BIMBAUM, A. K. Challenges of epilepsy in elderly people. **The Lancet**, v. 380, n. 9848, p. 1128-1130, 2012.

LIÉDANA, N. et al. CAF@ZIF-8: One-Step Encapsulation of Caffeine in MOF. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 4, n. 9, p. 5016-5021, 2012.

LIU, L. et al. The mechanism of carbamazepine aggravation of absence seizures. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 319, p. 790-798, 2006.

LOCOCK, C. Discussion of a paper by E. H. Sievking: meeting of the Royal Medical and Chirurgical Society of London. **Lancet**, v. 1, p. 527, 1857.

LYRA, M. A. M. et al. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 25, n. 5, p. 784-793, 2007.

MA, Z.; MOULTON, B. **Recent advances of discrete coordination complexes and coordination polymers in drug delivery** *Coordination Chemistry Reviews*, 2011.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MARANHAO, M. V. M.; GOMES, E. A.; CARVALHO, P. E. Epilepsia e anestesia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, vol. 61, n.2, p.242-254, 2011.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. 2003. 117 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

MARQUES, O. C. P. **Desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de Uncaria tomentosa com actividade antioxidante**. 2008. 210f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2008

MARTINHO, J. M. G. Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta e Visível. **Sociedade Portuguesa de Química**. 1994

MATOS, A. P. S. Estudo de Pré-Formulação e Desenvolvimento de Comprimidos de Liberação Imediata contendo Diazepam. 2014. 213 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2014.

MAURO, C. P. **Comprimidos de Liberação Controlada**. 2007. 46 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Curso de Farmácia, Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas Carolina, São Paulo, 2007.

- MELGAR, V. M. A. Highly selective micro-porous ZIF-8 membranes prepared by rapid electrospray deposition. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, p. 1-5, 2014.
- Neurophysiology**, v. 13, n. 4, p 169-75, 2007.
- NEWTON, C. R.; GARCIA, H. H. Epilepsy in poor regions of the world. **The Lancet**, v. 380, n. 9848, p. 1193-1201, 2012.
- OLIVEIRA, M. F. et al. Tratamento etiológico da doença de chagas no Brasil. **Patol. Trop.**, v. 37, n. 3, p. 209-228, 2008.
- ORDOÑEZ, M. J. C. et al. Molecular sieving realized with ZIF-8/Matrimid® mixed-matrix membranes. **Journal of Membrane Science**, v. 361, n. 1-2, p. 28-37, 2010.
- ORTIZ, A U. et al. What makes zeolitic imidazolate frameworks hydrophobic or hydrophilic? The impact of geometry and functionalization on water adsorption. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 16, n. 21, p. 9940-9949, 2014.
- ORTIZ, J C. **Decomposição de carbamazepina em sistema fechado por combustão iniciada por microondas para posterior determinação de Cd, Cu e Pb**. 2005. 97 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2005.
- PAPPORELLO, R. L.; MIRÓ, E. E.; ZAMARO, J. M. Secondary growth of ZIF-8 films onto copper-based foils. Insight into surface interactions. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 211, p. 64-72, 2015.
- PARK, K. S. et al. Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 27, p. 10186–10191, 2006.
- PATRÍCIO, N. A. G. N. **Estudo piloto para a avaliação da influência de diferentes veículos e formulações na biodisponibilidade da lamotrigina**. 2003. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia / Universidade de Coimbra, Coimbra, 2003.
- PAULA, M. V. S. **Metal organic frameworks: de novos agentes de remoção a degradação de fármacos**. 2012. 162 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Materiais) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.
- PAULINO. A. S. **Cristais Ocos como Estratégia para Incrementar a Velocidade de Dissolução de Fármacos Pouco Solúveis**. 2013, 204 f. (Tese Doutorado em Farmácia) – Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2013.
- PEIKERT, K. et al. Tuning the nitric oxide release behavior of amino functionalized HKUST-1. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 216, p. 118–126, 2015.
- PEREIRA, J. G. et al. Termogravimetria: um novo enfoque para a clássica determinação de cálcio em cascas de ovos. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1661-1666, 2009.

PESSANHA, A. F. V. et al. Influence of functional excipients on the performance of drugs in dosage forms, **Rev. Bras. Farm.**, v. 93, n. 2, p. 136-145, 2012.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 491–502, 2007.

PIETROLUONGO, M. **Estudo de uma Inequivalência Terapêutica entre Duas Suspensões de Carbamazepina e Desenvolvimento de Método de Dissolução Biorrelevante**. 2005. 87 f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/ Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005.

PIFFERI, G.; RESTANI, P. The safety of pharmaceutical excipients. **IL Farmaco**, v.58, p. 541-550, 2003.

PIFFERI, G.; SANTORO, P.; PEDRANI, M. Quality and functionality of excipients. **IL Farmaco**, v. 54, p. 1-14, 1999.

PINTO, M. A. L. **Estudos termoanalíticos da carbamazepina: hidratação/desidratação, decomposição térmica e interações com excipientes empregados em formulações farmacêuticas**. 2012. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química de São Carlos /Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.

PORTO, L. A. et al. O Papel dos Canais Iônicos nas Epilepsias e Considerações Sobre as Drogas Antiepilépticas – Uma breve revisão. **Journal of Epilepsy and Clinical**

PUTNAM, T.J., MERRITT, H.H. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. **Science**. v. 85, p. 525-526, 1937.

QU, H. ; LOUHI-KULTANEN, M.; KALLAS, J. Solubility and stability of anhydrate/hydrate in solvent mixtures. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 321, n. 1-2, p. 101-107, 2006.

REIS, D. C. N. S. P. **Importância do estudo da área superficial específica e porosidade do estearato de magnésio para o setor farmacêutico**.2013. 59f. Monografia (Especialização em Tecnologia Industrial Farmacêutica) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Rio de Janeiro, 2013.

REN, F. et al. Toxic effect of zinc nanoscale metal-organic frameworks on rat pheochromocytoma (PC12) cells in vitro. **Journal of Hazardous Materials**, v. 271, p. 283–291, 2014.

RIBEIRO, R. L. V. **Uso de etanol como modificador orgânico de fase móvel para cromatografia líquida de alta eficiência**. 1999. 102f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1999.

RIVERA, A.; FARÍAS, T. Clinoptilolite–surfactant composites as drug support: A new potential application. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 80, n. 1-3, p. 337–346, 2005.

ROCHA, F. R. P.; TEIXEIRA, L. S. G. Estratégias para aumento de sensibilidade em espectrofotometria UV-Vis. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 807-812, 2004.

RODRIGUES, O. P. et al. Aplicação de Técnicas Termoanalíticas na Caracterização, Determinação da Pureza e Cinética de Degradação da Zidovudina (AZT). **Acta Farm. Bonaerense**, n. 24, p. 383, 2005.

ROSA, T. C. C. **Dissolução intrínseca de hidroclorotiazida de diferentes granulometrias e sua relação com a dissolução do ativo em comprimidos**. 2005. 81 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

ROSSEINSKY, M. J. Recent developments in metal-organic framework chemistry: Design, discovery, permanent porosity and flexibility. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 73, p. 15-30, 2004.

SATHIGARI, S. et al. Amorphous-State Characterization of Efavirenz-Polymer Hot-Melt Extrusion Systems for Dissolution Enhancement. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101, n. 9, p. 3456-3464, 2012.

KIBRIA, G. et al. Dissolution Enhancement of Poorly Soluble Carbamazepine by Using Polymeric Solid Dispersions. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2, n. 1, p. 49-57, 2011.

RUSTICHELLI, C. et al. Solid-state study of polymorphic drugs: carbamazepine. **Journal of Pharmaceutical e Biomedical Analysis**, v.23, n. 1, p. 41-54, 2000.

SCHEFFER, I. E. et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate—Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia Open**, v.1, p. 37–44.

SHAH, S. et al. Melt extrusion with poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, p. 233-252, 2013

SHORVON, S. D. The etiologic classification of epilepsy. **Epilepsia**, v. 52, n. 4, p. 1052-1057, 2011.

SCHINDLER, W.; HÄFLIGER, F. Beyond derivatives of iminodibenzyls. **Helvetica Chimica Acta**. v. 34, p. 472-483, 1954.

SIKORA, B. J. et al. Textural properties of a large collection of computationally constructed MOFs and zeolites. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 186, p. 207-213, 2014.

SILVEIRA, G. S. **Avaliação biofarmacotécnica *in vitro* de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata contendo fármacos pouco solúveis**. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2009.

SINGH, B.; KAUR, T.; SINGH, S. Correction of raw dissolution data for loss of drug and volume during sampling. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, n. 4, p.196-199, 1997

SIVEIRA, G. S. **Avaliação biofarmacotécnica *in vitro* de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata contendo fármacos pouco solúveis**. 2009. Dissertação (Mestrado) – Escola de Farmácia/ Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2009.

SOARES-SOBRINHO, J. L. **Sistemas de vetorização do benznidazol para o tratamento da doença de chagas**. 2009. 167 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2009.

STORPIRTIS, S. et al. **Ciências Farmacêuticas - Biofarmacotécnica**. Estado : Guanabara Koogan, 2011. 321 p.

SUN, C. et al. Zeolitic imidazolate framework-8 as efficient pH-sensitive drug delivery vehicle. **Dalton Trans.**, v. 41, p. 6906-6909, 2012.

SUN, D. D.; JU, T. C. R.; LEE, P. I. Enhanced kinetic solubility profiles of indomethacin amorphous solid dispersions in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, n. 1, p. 149–158, 2012.

SYKULA-ZAJA, A. et al. Thermal and X-ray analyses of racemic bupivacaine hydrochloride. **Journal of Thermal Analyses and Calorimetry**, v. 105, p. 1031-1036, 2011.

TEIXEIRA, V. G.; COUTINHO, F. M. B.; GOMES, A. S. Principais métodos de caracterização da porosidade de resinas à base de divinilbenzeno. **Química Nova**, v. 24, n. 6, p. 808-818, 2001.

TERRA, L. A. **Avaliação de Transformação Polimórfica em Comprimidos do Fármaco Carbamazepina por Espectroscopia de Imagem no Infravermelho Próximo e Ferramentas Quimiométricas**. 2013. 85 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2013.

THE LANCET. Wanted: a global campaign against epilepsy. *The Lancet*, v. 380, n. 9848, p. 1121, 2012.

TIAN, F et al. Characterizing the conversion kinetics of carbamazepine polymorphs to the dihydrate in aqueous suspension using Raman spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 27, n. 2, p. 271-280, 2006

UNITED STATES PHARMACOPEIA. 29 ed. The national formulary: NF 24. Rockville. United States Pharmacopeial Convention, p. 372, 2006.

VANDERLEI, S. R. S. A. et al. **Formação Reticular no Controle da Atividade Elétrica Cortical pelo Sistema Ativador Reticular Ascendente (SARA)**. IX Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFRPE. Universidade Federal Rural de Pernambuco. Anais. Recife: JEPEX, 2009.

VASCONCELOS, I. B. et al. Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8. **RSC Advances**, v. 2, n. 25, p. 9437, 2012.

VIEIRA, K. M. **Aplicação dos processos oxidativos, redutivos e (foto)eletroquímicos na degradação de fármacos em meio aquoso**. 2011, 147 f. Tese (Doutorado em Ciências - Química) – Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

WANG, Y. Effects of lithium and carbamazepine on spatial learning and depressive behavior in a rat model of bipolar disorder induced by ouabain. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 105, p 118-127, 2013.

WANG, Z.; SHMEIS, R. A. Dissolution Controlled Drug Delivery Systems. Design of controlled Release Drug Delivery Systems. **Chemical Engineering**, p. 139-172, 2006.

WEBB, P. A.; ORR, C. **Analytical Methods in Fine Particle Technology**. USA: Micromeritics, 1997. 301 p.

WEBER, C. **Influência do processamento via emulsão em compósitos de hidroxiapatita-zircônia**. 2008. 96 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciências de Materiais) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciências de Materiais, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Paraná, 2008.

World Health Organization. **Epilepsy fact sheet**
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>>. Acesso em: 19 Set. 2016.

YACUBIAN, E. M. T. Proposta de Classificação das Crises e Síndromes Epilépticas. Correlação Videoeletrencefalográfica. **Revista Neurociência**, v. 1, n. 8, p. 49-65, 2002.

YACUBIAN, E. M. T.; CONTRERAS-CAICEDO, G.; RÍOS-POHL, L. **Tratamento medicamentoso das epilepsias**. São Paulo: Leitura Médica Ltda., 2014.

YAGHI, O M. ; O'KEEFFE, M. ; KANATZIDIS, M. Design of solids from molecular building blocks : golden opportunities for solid state chemistry. **Journal of solid state chemistry**, v. 152, p.1-2, 2000.

YAO, J. et al. Formation of ZIF-8 membranes and crystals in a diluted aqueous solution. **Materials Chemistry and Physics**, v. 139, p. 1003-1008, 2013.

YIN, H. et al. Thermal stability of ZIF-8 under oxidative and inert environments: A practical perspective on using ZIF-8 as a catalyst support. **Chemical Engineering Journal**, p. 1-8, 2014.

ZHANG, C. et al. High performance ZIF-8/6FDA-DAM mixed matrix membrane for propylene/propane separations. **Journal of Membrane Science**, v. 389, p. 34-42, 2012.

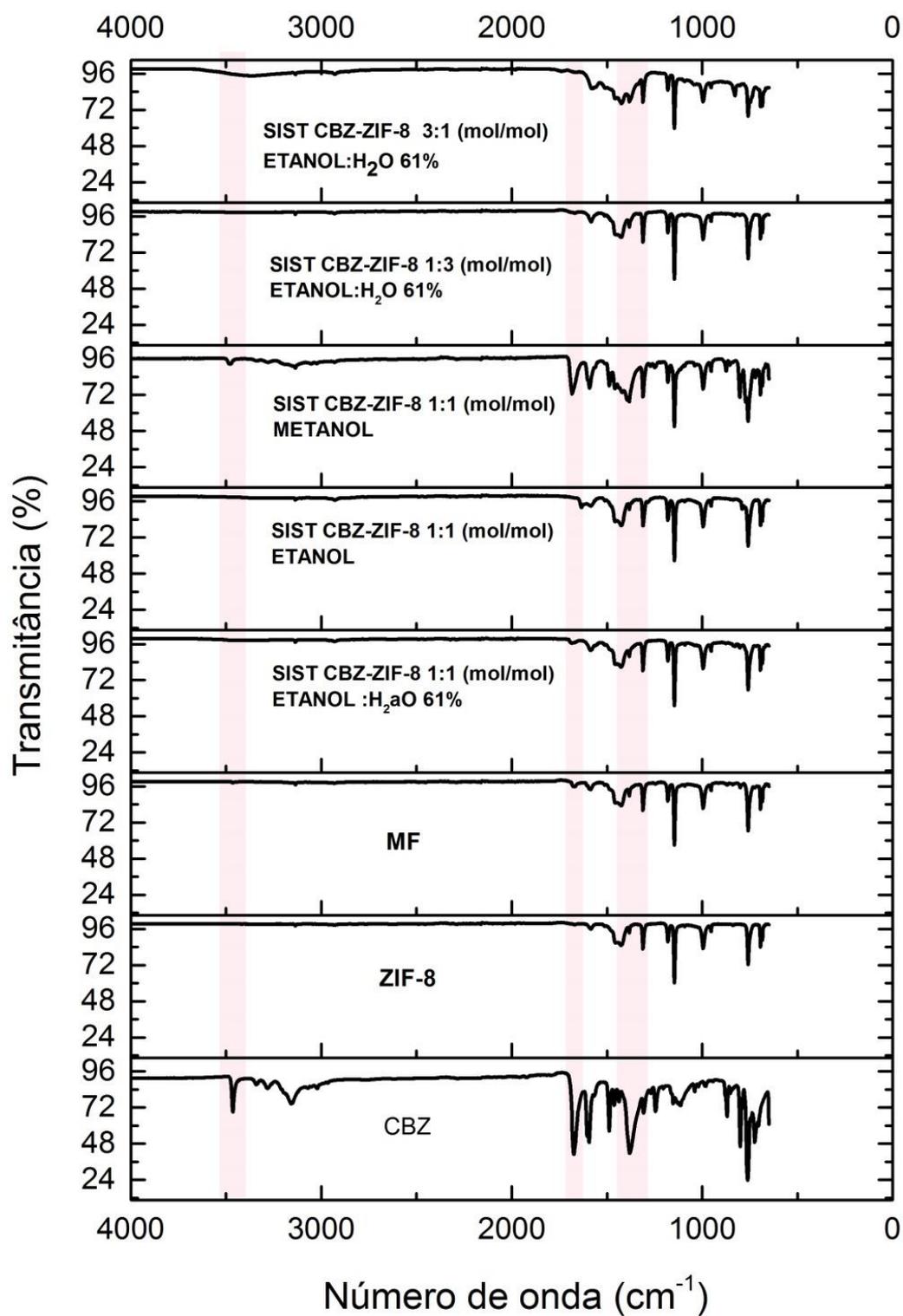
ZHANG, Y. et al. DDSolver : an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. **The AAPS Journal**, v. 12, n. 3, p. 263-271, 2010.

ZHENHAO, D. et al. Design and Development of Pharmaceutical Excipients Database. **Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica**, v. 13, n. 4, p. 611-615, 2011.

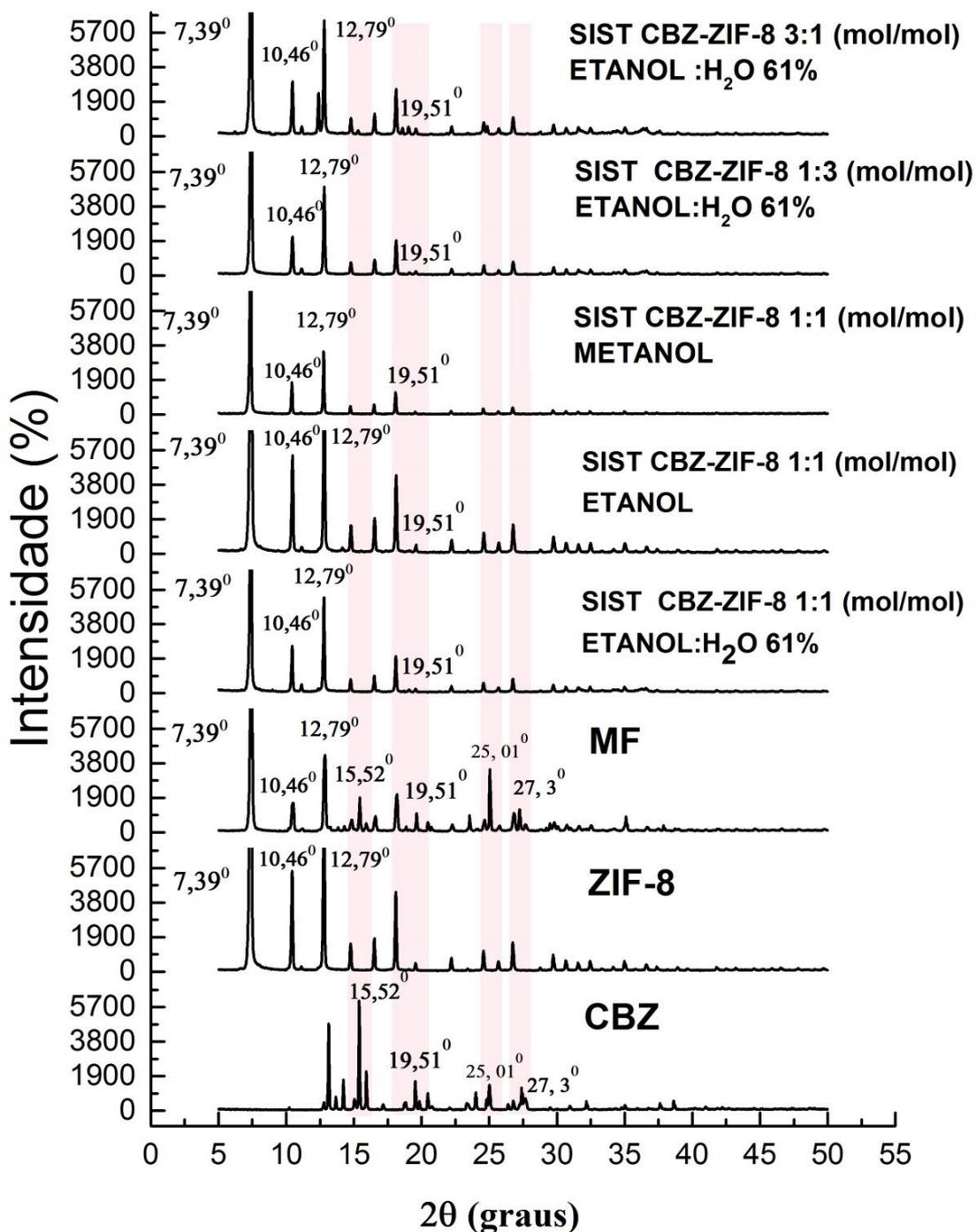
ZHUANG, J. et al. Optimized metal-organic-framework nanospheres for drug delivery: Evaluation of small-molecule encapsulation. **ACS Nano**, v. 8, n. 3, p. 2812–2819, 2014.

APÊNDICES

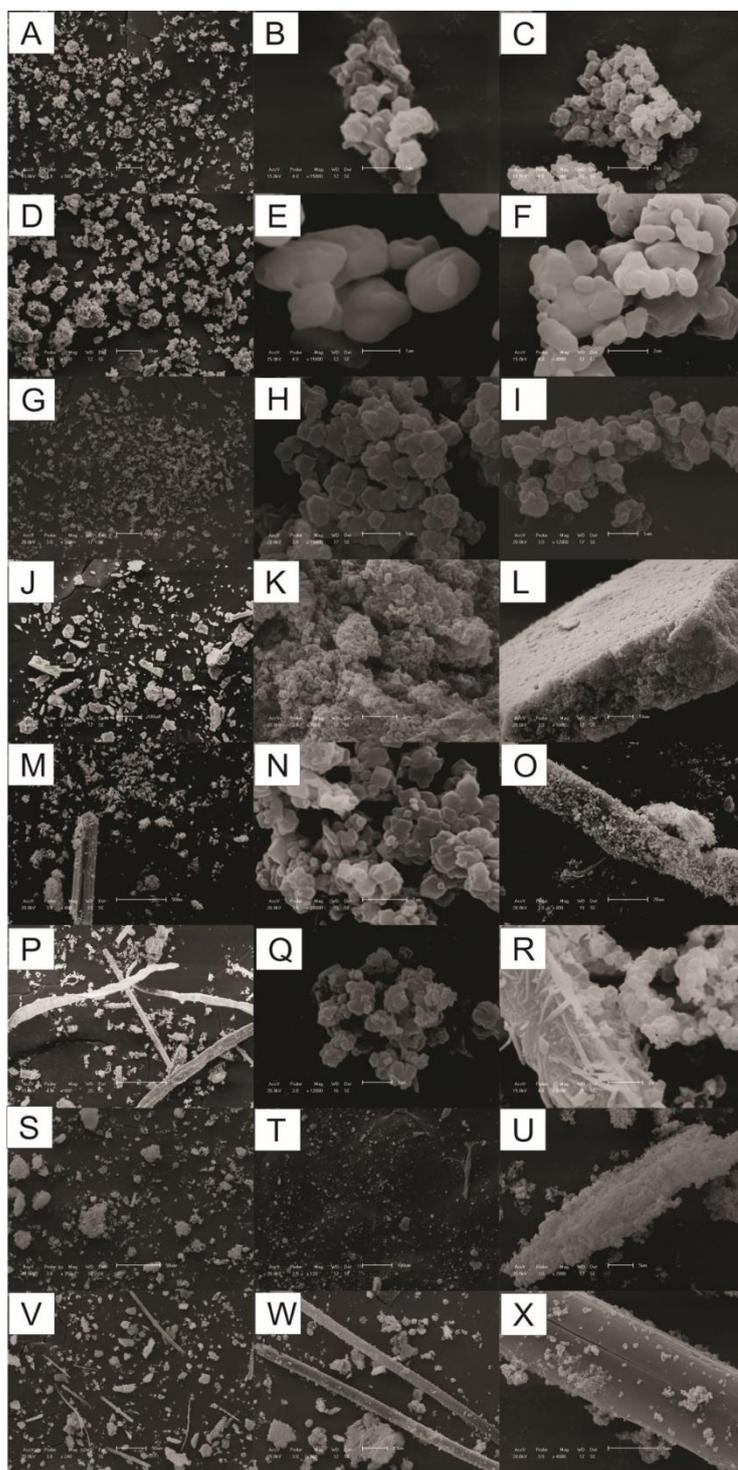
APÊNDICE A – Espectros de infravermelho da CBZ, ZIF-8, MF e Sistemas



APÊNDICE B – Difratomogramas de raios-X da CBZ, ZIF-8, MF e Sistemas: SIST 1:1 (mol/mol) ETANOL:H₂O 61%; SIST 1:1(mol/mol) ETANOL; SIST 1:1(mol/mol) METANOL; SIST 1:3(mol/mol) ETANOL:H₂O 61%; SIST 3:1 (mol/mol) ETANOL:H₂O 61%



APÊNDICE C - Microscopia Eletrônica de Varredura: A), B) e C) ZIF-8; D),E) e F) CBZ; G), H) e I) MF; J), K) e L) SIST 1:1 ETANOL:H₂O 61%; M), N) e O) SIST 1:1 ETANOL; P), Q) e R) SIST 1:1 METANOL; S), T) e U) SIST 1:3 ETANOL:H₂O 61%; V), W) e X) SIST 3:1 ETANOL:H₂O 61%



APÊNDICE D - Cálculo do espaçamento basal dos picos de reflexão 110, 002 e 112 da ZIF-8, Mistura Física e Sistemas

Amostra	Pico ($^{\circ}2\theta$)	Reflexão	Espaçamento Basal (Å)
	7,39	011	11,96
ZIF-8	10,46	002	8,46
	12,79	112	6,92
	7,39	011	11,96
MF CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)	10,52	002	8,41
	12,86	112	6,89
	7,43	011	11,89
SIST CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) – Etanol:H₂O 61%	10,46	002	8,46
	12,82	112	6,90
	7,41	011	11,93
SIST CBZ-ZIF-8 1:1(mol/mol) – Etanol	10,48	002	8,44
	12,79	112	6,92
SIST CBZ-ZIF-8 1:1(mol/mol) – Metanol	7,39	011	11,96
	10,48	002	8,44
	12,84	112	6,9
	7,39	011	11,96
SIST CBZ-ZIF-8 1:3(mol/mol) – ETANOL:H₂O 61%	10,46	002	8,46
	12,79	112	6,92
	7,39	011	11,96
SIST CBZ-ZIF-8 3:1(mol/mol) – ETANOL:H₂O 61%	10,48	002	8,44
	12,79	112	6,92

Fonte: Autoria Própria

APÊNDICE E - Resultados da análise granulométrica da CBZ, ZIF-8 e dos sistemas formados

Amostra	Tamanho de partícula (μm)	Tamanho médio de partícula (μm)
CBZ	8,88-222,6	67,42
ZIF-8	6,81-132	44,04
MF CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)	18,57-685,4	260
SIST CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) – ETANOL:H₂O 61%	1,843-6,260	4,020
SIST CBZ-ZIF-8 1:1(mol/mol) –Etanol	2,781-69,33	19,37
SIST CBZ-ZIF-8 1:1(mol/mol) – Metanol	2,458-5,990	4,020
SIST CBZ-ZIF-8 1:3(mol/mol) – ETANOL:H₂O 61%	1,400-5,210	3,170
SIST CBZ-ZIF-8 3:1(mol/mol) – ETANOL:H₂O 61%	3,180-6,390	5,020

FONTE: Aatoria própria

APÊNDICE F - Resultados da análise da área superficial, tamanho e volume de poros da CBZ e da ZIF-8 e dos sistemas formados

Amostra	Área de Superfície (método BET) (m²/g)	Volume de Poro (método BJH) (cm³/g)	Tamanho do Poro (método BJH) (Å)
CBZ	214,03	0,077	46,82
ZIF-8	2840,63	0,707	43,77
MF CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol)	774,96	0,140	43,59
SIST CBZ-ZIF-8 1:1 (mol/mol) – ETANOL:H₂O 61%	2457,62	0,527	62,18
SIST CBZ-ZIF-8 1:1(mol/mol) –Etanol	1462,78	0,318	45,75
SIST CBZ-ZIF-8 1:1(mol/mol) – Metanol	1653,25	0,360	43,86
SIST CBZ-ZIF-8 1:3(mol/mol) – ETANOL:H₂O 61%	950,35	0,219	47,48
SIST CBZ-ZIF-8 3:1(mol/mol) – ETANOL:H₂O 61%	1100,1	0,069	50,47

FONTE: Autoria própria.