



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA**  
**CAMPUS I – CAMPINA GRANDE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**KILMA GABRIELLE BARBOSA PIMENTEL**

**CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE FÁRMACOS ANTI-  
HIPERTENSIVOS**

**CAMPINA GRANDE**

**2022**

**KILMA GABRIELLE BARBOSA PIMENTEL**

**CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE FÁRMACOS ANTI-  
HIPERTENSIVOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Área de concentração:** Tecnologia farmacêutica.

**Orientador:** Prof. Dra. Deysiane Oliveira Brandão

**CAMPINA GRANDE**

**2022**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

P644c Pimentel, Kilma Gabrielle Barbosa.

Caracterização de dispersões sólidas de fármacos anti-hipertensivos [manuscrito] / Kilma Gabrielle Barbosa Pimentel. - 2022.

33 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2022.

"Orientação : Profa. Dra. Deysiane Oliveira Brandão, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."

1. Controle de qualidade. 2. Técnicas termoanalíticas. 3. Hidroclorotiazida. 4. Anlodipino. I. Título

21. ed. CDD 615.6

**KILMA GABRIELLE BARBOSA PIMENTEL**

**CARACTERIZAÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE FÁRMACOS ANTI-  
HIPERTENSIVOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Área de concentração:** Tecnologia farmacêutica.

Aprovado em: 28/03/2022

**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof. Dra. Deysiane Oliveira Brandão (Orientador)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



---

Prof. Dra. Cinthya Maria Pereira de Souza  
Centro Universitário UNIFACISA



---

Prof. Dr. Felipe Hugo Alencar Fernandes  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (UEPB)

Aos meus maiores apoiadores, meus pais  
Lino e Kenia Pimentel e a minha avó Irene,  
**DEDICO.**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e Virgem Maria que desde sempre me abençoaram com força, dedicação e perseverança para dedicar minha vida aos estudos, me dando força espiritual para superar os desafios e hoje realizar um sonho que é fruto dos meus pedidos em oração.

Aos meus pais, Lino e Kenia Pimentel e a minha avó Irene, meus maiores apoiadores. Superamos a saudade, à distância, as preocupações e hoje eu começo a retribuir um pouquinho de tudo aquilo que vocês fizeram por mim. Obrigada por sempre acreditarem em mim e nos meus sonhos. Essa conquista é para vocês!

À minha irmã Keila por todo apoio e confiança sincera que depositou em mim durante esse período. Suas mensagens de força e apoio fizeram toda a diferença.

Aos anjos que Deus me presenteou aqui na Terra, os meus sobrinhos: Mirella, Luiz Guilherme, Jonas e Elloah. A alegria e a pureza de vocês renovavam minhas forças todo final de semana e, mesmo sem ter ideia, foram meu alicerce de amor e de perseverança nessa jornada. Como eu amo vocês!

Aos amigos Adson, Rosângela, Jaysa, Thaysa, Maiara, João Victor, Mariana Dantas, Jessé, Vimerson, Rayane, Niédja, Ana Clara, Cinthya e Renata, que acompanharam de perto essa trajetória e protagonizaram junto comigo momentos singulares, tornando essa jornada um bem mais leve.

A todos os professores do departamento de Farmácia, pelo conhecimento compartilhado e conselhos valiosos que guardarei comigo.

À Universidade Estadual da Paraíba por todo acolhimento e apoio estrutural que possibilitou todos os meios necessários para minha formação.

Por fim, agradeço com muito carinho à minha querida orientadora Deysiane Oliveira que vem compartilhando seus conhecimentos comigo desde o início da minha formação em Biomedicina. Muito obrigada por ter abraçado essa ideia comigo!

*“É justo o que muito custe o que muito vale.”*

**Santa Teresa D'Ávila**

## RESUMO

As Dispersões Sólidas (DS) têm sido empregadas como estratégia tecnológica para melhorar a dissolução de insumos farmacêuticos ativos (IFA) de baixa solubilidade, a exemplo dos anti-hipertensivos Hidroclorotiazida (HCTZ) e Anlodipino (AND). Assim, objetivou-se desenvolver e caracterizar DS de HCTZ e de AND utilizando técnicas analíticas de controle de qualidade de medicamentos. Foram preparadas quatro formulações distintas de DS de terceira geração (DSH-1, DSH-2, DSH-3 e DSH-4) para hidroclorotiazida e para anlodipino (AND-1, AND-2, AND-3, AND-4), na proporção 1:3 (fármaco: excipiente), a partir de diferentes combinações do polímero (PVP K30) e surfactante (Lauril Sulfato de Sódio- LSS) e da presença ou não do adjuvante de secagem (Aerosil®). As DS foram obtidas pelo método do solvente (etanol a 50%) e o spray drying (SD- Basic Spray Dryer- Lab Plant) foi utilizado como técnica de secagem. As DS foram caracterizadas empregando-se as técnicas de DSC, TG, DRX e FTIR. As curvas de DSC evidenciaram que o processo de nebulização formou DS amorfas para todas as preparações. Este achado foi confirmado através dos difratogramas, e com os dados de FTIR foi possível inferir que a amorfização foi decorrente de interações, especialmente, do tipo ligações de hidrogênio entre o IFA e o carreador. O estudo termogravimétrico evidenciou que as decomposições térmicas das dispersões ocorreram em temperaturas próximas às dos IFAs cristalinos, com exceção da DS2-H e DS4-H, indicando que o processo de produção de DS manteve a estabilidade dos IFAs. Neste sentido, as técnicas analíticas demonstraram-se essenciais para caracterização, avaliação da compatibilidade e qualidade de insumos farmacêuticos.

**Palavras-chave:** Controle de qualidade. Técnicas termoanalíticas. Hidroclorotiazida. Anlodipino.



## ABSTRACT

Solid Dispersions (SD) have been used as a technological strategy to improve the dissolution of active pharmaceutical ingredients (API) with low solubility, such as the antihypertensives hydrochlorothiazide (HCTZ) and anlodipine besylate (AMD). Thus, the aim of this article was to develop and characterize SD of HCTZ and AMD using analytical techniques for drug quality control. Four different third-generation SD formulations were prepared for each drug alone, in a 1:3 ratio (drug: excipient), from different combinations of polymer (PVP K30) and surfactant (Sodium Lauryl Sulfate-LSS) and the presence or not of the drying aid (Aerosil®). The SD were obtained by the solvent method (50% ethanol) and the spray drying (SD-Basic Spray Dryer-Lab Plant) was used as the drying technique. The SD were characterized using the techniques of DSC, TG, DRX and FTIR. The DSC curves showed that the nebulization process formed amorphous DS for all preparations. This finding was confirmed through diffractograms and with the FTIR data it was possible to infer that the amorphization was due to interactions, especially, of the hydrogen bond type between the drug and the carrier. The thermogravimetric study showed that the thermal decomposition of the dispersions occurred at temperatures close to those of crystalline drugs, with the exception of SD-2H and SD-4H, indicating that the SD production process maintained the stability of the drugs. In this sense, analytical techniques proved to be essential for the characterization, compatibility assessment and quality of pharmaceutical ingredients.

**Keywords:** Quality control. Thermal analysis techniques. Solid dispersion.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
<b>3.1</b>	<b>Materiais .....</b>	<b>13</b>
<b>3.2</b>	<b>Ensaio de solubilidade .....</b>	<b>13</b>
<b>3.3</b>	<b>Obtenção das dispersões sólidas .....</b>	<b>13</b>
<b>3.4</b>	<b>Caracterização das Dispersões Sólidas.....</b>	<b>14</b>
3.4.1	<i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....</i>	<i>14</i>
3.4.2	<i>Termogravimetria (TG).....</i>	<i>14</i>
3.4.3	<i>Espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).....</i>	<i>15</i>
3.4.4	<i>Difração de raios X por policristais (DRX).....</i>	<i>15</i>
<b>3.5</b>	<b>Doseamento das Dispersões sólidas .....</b>	<b>15</b>
<b>3.6</b>	<b>Avaliação do Perfil de dissolução das DS.....</b>	<b>15</b>
<b>3.7</b>	<b>Análise Estatística .....</b>	<b>16</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>4.1</b>	<b>Caracterização das Dispersões Sólidas.....</b>	<b>17</b>
4.1.1	<i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....</i>	<i>17</i>
4.1.2	<i>Termogravimetria (TG).....</i>	<i>18</i>
4.1.3	<i>Espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR).....</i>	<i>21</i>
4.1.4	<i>Difração de raios X por policristais (DRX).....</i>	<i>24</i>
<b>4.2</b>	<b>Doseamento das DS .....</b>	<b>26</b>
<b>4.3</b>	<b>Perfil de dissolução das DS.....</b>	<b>26</b>

<b>5 CONCLUSÕES .....</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A administração de medicamentos por via oral de substâncias sólidas é caracterizada como uma via segura, popular e de fácil administração. Ainda assim, apresenta algumas limitações no que diz respeito a fármacos de baixa solubilidade como é o caso da hidroclorotiazida (HCTZ) que possui solubilidade aquosa em torno de 0,7g/L. Esta característica influencia negativamente na absorção e, conseqüentemente, na biodisponibilidade desta molécula (CHEN et al., 2020; CHIKUKWA; WALKER; KHAMANGA, 2020). Já o bensilato de anlodipino (AND), é considerado ligeiramente solúvel em água, mas apresenta baixa biodisponibilidade, que corresponde de 52 a 88% da dose oral administrada (HUSSAN et al., 2018; GHOBASHY et al, 2020).

Uma das estratégias tecnológicas mais efetivas utilizadas para a melhoria da solubilidade e taxa de dissolução de fármacos pouco solúveis são as Dispersões Sólidas (DS) definidas como um grupo de compostos sólidos constituídos por, pelo menos, uma matriz hidrofílica em que um fármaco hidrofóbico é disperso a nível molecular. As substâncias de formas cristalinas são transformadas em formas amorfas por diferentes tipos de polímeros aumentando a solubilidade e taxa de dissolução. As DS também apresentam partículas com alta molhabilidade, alta porosidade e tamanho pequeno que pode ser melhorado favorecendo o aumento da biodisponibilidade do fármaco (IKRAM, 2020; SARKAR et al., 2020; TRAN; TRAN, 2020).

Para o preparo das DS várias metodologias podem ser utilizadas: método de fusão, evaporação de solvente, extrusão a quente, aglomeração por fusão e liofilização. Entretanto, em alguns métodos de obtenção o fármaco pode permanecer no estado cristalino ou apresentar interações entre o fármaco e o polímero utilizado resultando em alterações da forma cristalina ou em polimorfismo. A caracterização dessas DS pode ser realizada através de microscopia de estágio à quente, Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), difração de raio-X (DRX), métodos espectroscópicos, microscopia eletrônica de varredura, teste de dissolução e outros (IKRAM, 2020; TRAN; TRAN, 2020).

Estudos visando contornar a baixa solubilidade aquosa da HCTZ foram desenvolvidos (CORVELEYN; REMON, 1998; CHADHA et al. 2014; EL-GIZAWY et al. 2015), no sentido de propor uma nova forma farmacêutica que potencialize as ações terapêuticas do HCTZ. Todavia, até o presente momento, não foram encontrados

estudos caracterizando DS do HCTZ e anlodipino visando contornar os problemas de solubilidade destes fármacos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Preparar DS de terceira geração dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) hidroclorotiazida e bensilato de anlodipino isolados e caracterizá-las por meio das técnicas analíticas de controle de qualidade de medicamentos.

### 2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a proporção IFA-excipiente que melhor incrementa a solubilidade de cada IFA;
- b) Preparar dispersões sólidas (DS) de terceira geração dos IFAs hidroclorotiazida e anlodipino isolados, com diferentes proporções de polímero e surfactante compatíveis e adequados à técnica de *spray-drying*;
- c) Caracterizar as dispersões sólidas obtidas para cada IFA, por DSC, TG, DRX, FTIR e MEV;
- d) Determinar o teor de IFA nas DS produzidas;
- e) Estudar o perfil de dissolução *in vitro* das dispersões microparticuladas em comparação com cada fármaco isolado.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Materiais

Os IFAs (bensilato de anlodipino e hidroclorotiazida) foram adquiridos de fornecedor certificado (Gemini®), assim como os polímeros utilizados: polietilenoglicol 1500 (Henrifarma®), polietilenoglicol 6000 (Synth®), polivinilpirrolidona K30 (All Chemistry®).

#### 3.2 Ensaio de solubilidade

O ensaio para determinação da solubilidade dos fármacos foi realizado pelo método do equilíbrio, conforme as preconizações do FDA (2000), que emprega a técnica *Shake flash*. Para a sua realização, foram preparadas soluções saturadas de cada um dos fármacos em triplicata. As soluções foram incubadas em incubadora com plataforma de agitação orbital (Tecnal® TE-420), sob agitação de 150 rpm, durante 24 horas, sendo mantida à temperatura de 37°C. Por fim, procedeu-se a leitura em espectrômetro de ultravioleta no comprimento de onda de absorção máxima para cada um dos fármacos.

#### 3.3 Obtenção das dispersões sólidas

Foram preparadas dispersões sólidas (Tabela 1 e 2) de terceira geração pelo método do solvente, utilizando o *spray drying* como técnica de secagem. Inicialmente, foram solubilizados cuidadosamente o polímero e o surfactante em etanol 50%. Em seguida o IFA foi adicionado e a mistura foi mantida sob agitação constante, durante 10 minutos. Por fim, o Aerosil® foi acrescentado à suspensão final. Após a obtenção das suspensões, as amostras foram submetidas à secagem em *spray drying* (SD- Basic Spray Dryer- Lab Plant), sendo a temperatura de entrada= 170°C, temperatura de exaustão= 90°C, a vazão da bomba= 6-7 mL.min<sup>-1</sup> e a agulha 0,5mm.

Tabela 1 – Composição em proporção das dispersões sólidas de hidroclorotiazida

<b>DS</b>	<b>DS1-H</b>	<b>DS2-H</b>	<b>DS3-H</b>	<b>DS4-H</b>
HCTZ	1	1	1	1
Surfactante	0,3	0,6	0,3	0,6
Polímero	2,7	2,4	2,7	2,4
Aerosil (%)	0	0	10	10

Fonte: Autoria própria, 2022.

Tabela 2 – Composição em proporção das dispersões sólidas de bensilato de anlodipino

<b>DS</b>	<b>DS1-A</b>	<b>DS2-A</b>	<b>DS3-A</b>	<b>DS4-A</b>
<b>AND</b>	1	1	1	1
<b>Surfactante</b>	0,3	0,6	0,3	0,6
<b>Polímero</b>	2,7	2,4	2,7	2,4
<b>Aerosil (%)</b>	10	10	30	30

Fonte: Autoria própria, 2022.

### 3.4 Caracterização das Dispersões Sólidas

#### 3.4.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas dos IFAs e das dispersões sólidas foram obtidas usando DSC-50 Shimadzu<sup>®</sup>, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio com razão de fluxo 50 mL.min<sup>-1</sup>. Aproximadamente 2 mg de amostra foram pesados e colocadas em um porta-amostra de alumínio selado. As análises foram realizadas no intervalo de temperatura de 25 a 350°C, com razão de aquecimento de 10°C.min<sup>-1</sup>. Índio e zinco foram utilizados como padrões de calibração do equipamento.

#### 3.4.2 Termogravimetria (TG)

As curvas de TG foram obtidas numa termobalança Shimadzu<sup>®</sup> (TGA-50) usando cadinho de alumina. As amostras com massa de aproximadamente 5 mg foram



submetidas a uma razão de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , no intervalo de temperatura de  $25\text{--}750^{\circ}\text{C}$ , sob atmosfera de nitrogênio ( $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ). O equipamento foi calibrado usando oxalato de cálcio monohidratado e índio.

#### *3.4.3 Espectroscopia na região do infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)*

Pastilhas com peso aproximado de 70 mg, contendo em média 1,5% de amostra foram preparadas empregando brometo de potássio (KBr) como substância inerte. Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro IR Prestige 21- Shimadzu<sup>®</sup>, na região compreendida entre  $4000$  e  $400\text{ cm}^{-1}$ .

#### *3.4.4 Difração de raios X por policristais (DRX)*

Os padrões de difração de raios X dos fármacos e suas misturas físicas foram registrados em um difratômetro D2 PHASER<sup>®</sup> (Bruker<sup>®</sup> AXS-CuK $\alpha$ ), geometria  $\theta$ - $2\theta$ , voltagem de 30 kV e corrente de 10 mA, tamanho do passo de  $0,02^{\circ}2\theta - 2\theta^2/\text{min}$ , fenda principal =  $2\text{mm} \times 12\text{mm}$  e fenda de recebimento =  $0,2\text{mm} \times 12\text{mm}$ , com monocromador de grafite). As varreduras para as amostras foram realizadas nas faixas angulares de  $5^{\circ}$  a  $40^{\circ}$  ( $2\theta$ ).

### **3.5 Doseamento das Dispersões sólidas**

Para o doseamento das DS de HCTZ e de AND utilizou-se o método referido na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010) para comprimidos de HCTZ e o descrito na Farmacopeia Americana (USP, 2010) para comprimidos de AND. A leitura foi realizada em espectrofotômetro no comprimento de  $239\text{ nm}$  (USP, 2010).

### **3.6 Avaliação do Perfil de dissolução das DS**

O método utilizado para avaliação do perfil de dissolução das dispersões sólidas de hidroclorotiazida foi o descrito pela Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010). As amostras foram encapsuladas, utilizando-se cápsulas de gelatina (tamanho: 00) e a

quantidade de fármaco empregada foi a concentração equivalente à 25mg, aplicando-se o fator de correção a partir do resultado de doseamento de cada DS isoladamente.

As DS de AND foram encapsuladas, empregando-se cápsulas de gelatina (Tamanho: 00) e a quantidade de fármaco utilizada foi a concentração equivalente à 10mg, aplicando-se o fator de correção. Para determinação do perfil de dissolução, utilizou-se o método descrito pela Farmacopeia Americana (USP, 2010) para AND.

### **3.7 Análise Estatística**

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

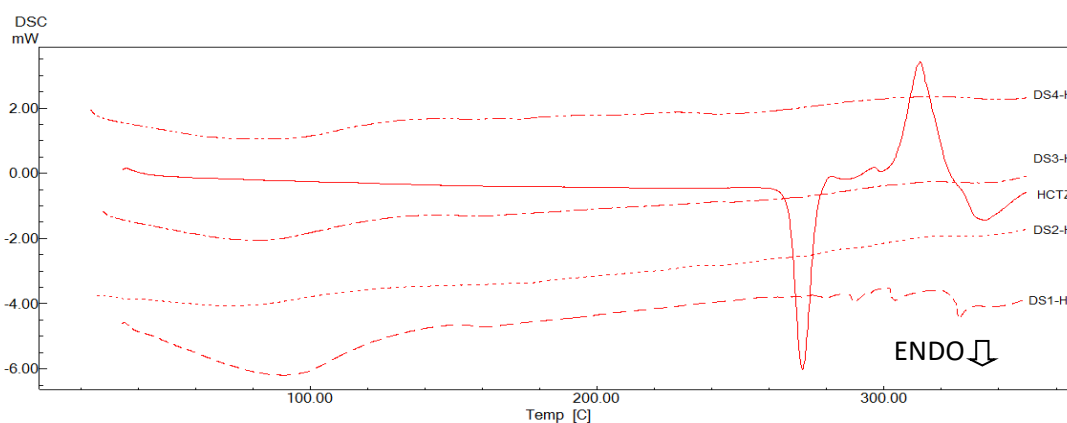
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Caracterização das Dispersões Sólidas

#### 4.1.1 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

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

Figura 1 – Curvas DSC das dispersões sólidas de HCTZ em comparação com o fármaco isolado, obtidas a 10°C.min<sup>-1</sup>, sob atmosfera dinâmica de N<sub>2</sub> (50 mL.min<sup>-1</sup>)

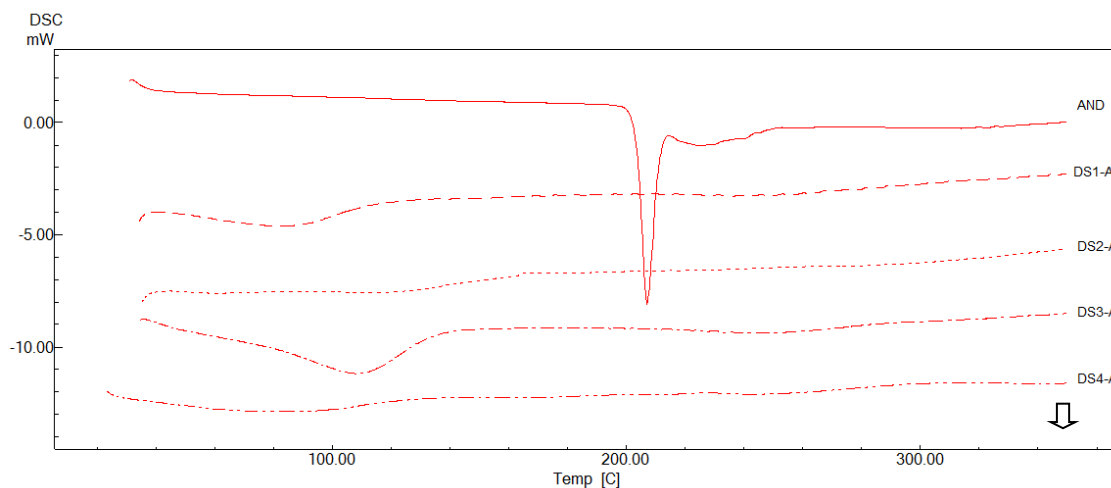


Fonte: Autoria própria, 2022.

De acordo com as curvas calorimétricas das DS de AND exibidas na Figura 2 não foram observados eventos térmicos, indicando, portanto, a formação de dispersões sólidas amorfas para essas preparações. De modo semelhante, a literatura relata

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

Figura 2 – Curvas DSC das dispersões sólidas de AND em comparação com o fármaco isolado, obtidas a  $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , sob atmosfera dinâmica de  $\text{N}_2$  ( $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ )

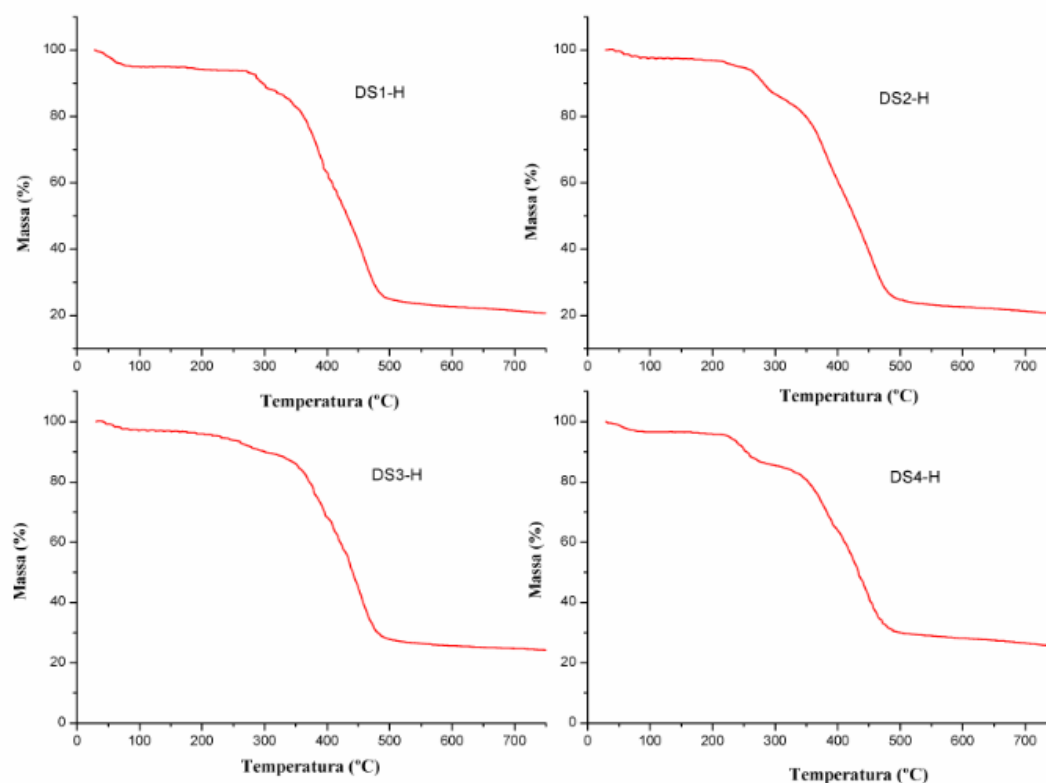


Fonte: Autoria própria, 2022.

#### 4.1.2 Termogravimetria (TG)

Analisando-se o perfil das curvas termogravimétricas e os dados de perda de massa (Figura 3; Tabela 3) das dispersões sólidas de HCTZ observa-se que as dispersões DS1-H e DS3-H mantiveram a estabilidade térmica do IFA ( $T_{\text{inicial}}=309,71^{\circ}\text{C}$ ) e que a decomposição ocorreu em apenas uma etapa, já que a primeira perda registrada na Tabela 3 foi relacionada à perda de água superficial presente na PVP K30. Entretanto, para as dispersões DS2-H e DS4-H houve diminuição da estabilidade térmica do fármaco, fato que pode ser justificado pela presença de maior concentração do LSS, uma vez que este excipiente pode antecipar a temperatura de degradação da HCTZ.

Figura 3 – Curvas TG das dispersões sólidas de HCTZ



Fonte: Autoria própria, 2022.

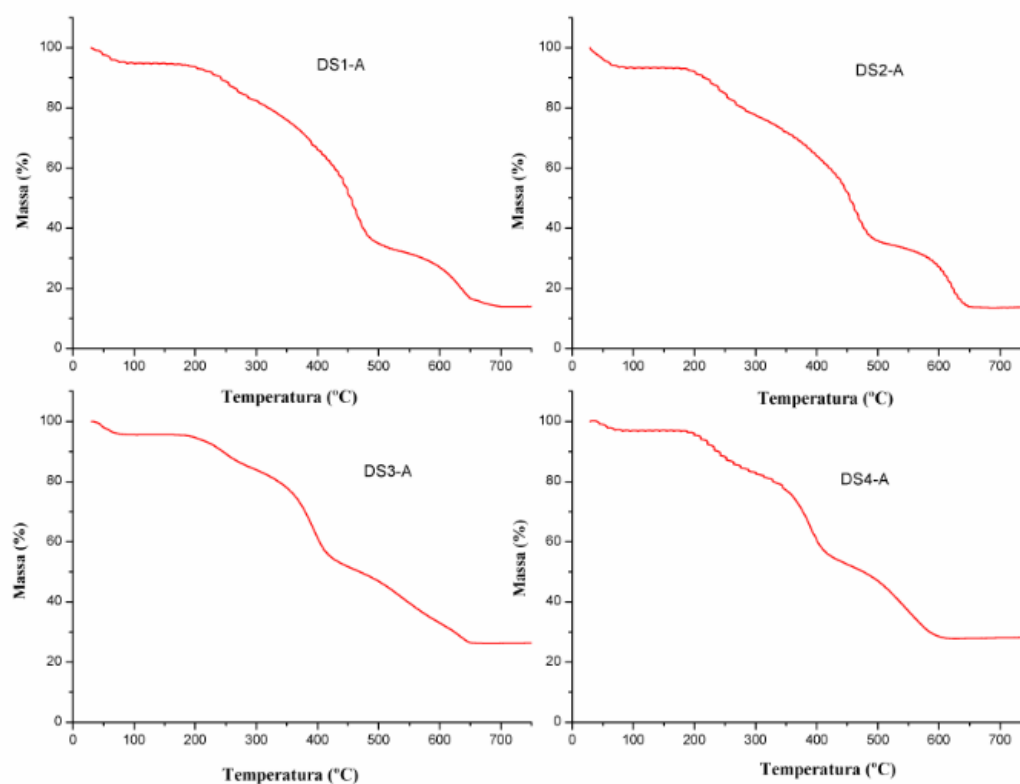
Tabela 3 – TG dinâmico das dispersões sólidas de HCTZ, na razão de aquecimento de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$

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

Fonte: Autoria própria, 2022.

Ao confrontar os resultados exibidos na Figura 4 e Tabela 4 é possível inferir que todas as dispersões de AND apresentaram o estágio principal de decomposição em temperaturas iguais ou superiores à do fármaco cristalino ( $T_{\text{inicial}} = 216,40^{\circ}\text{C}$ ), indicando que a presença do polímero protegeu o fármaco da degradação térmica, manteve sua estabilidade. Os perfis termogravimétricos das DS de AND mostraram-se semelhantes, com decomposição em 3 etapas, sendo que a primeira perda registrada na Tabela 4 foi relacionada à perda de água superficial presente na PVP K30, substância em maior concentração no produto analisado.

Figura 4 – Curvas TG das dispersões sólidas de AND



Fonte: Autoria própria, 2022.

Tabela 4 – TG dinâmico das dispersões sólidas de HCTZ, na razão de aquecimento de 10 °C.min<sup>-1</sup>

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

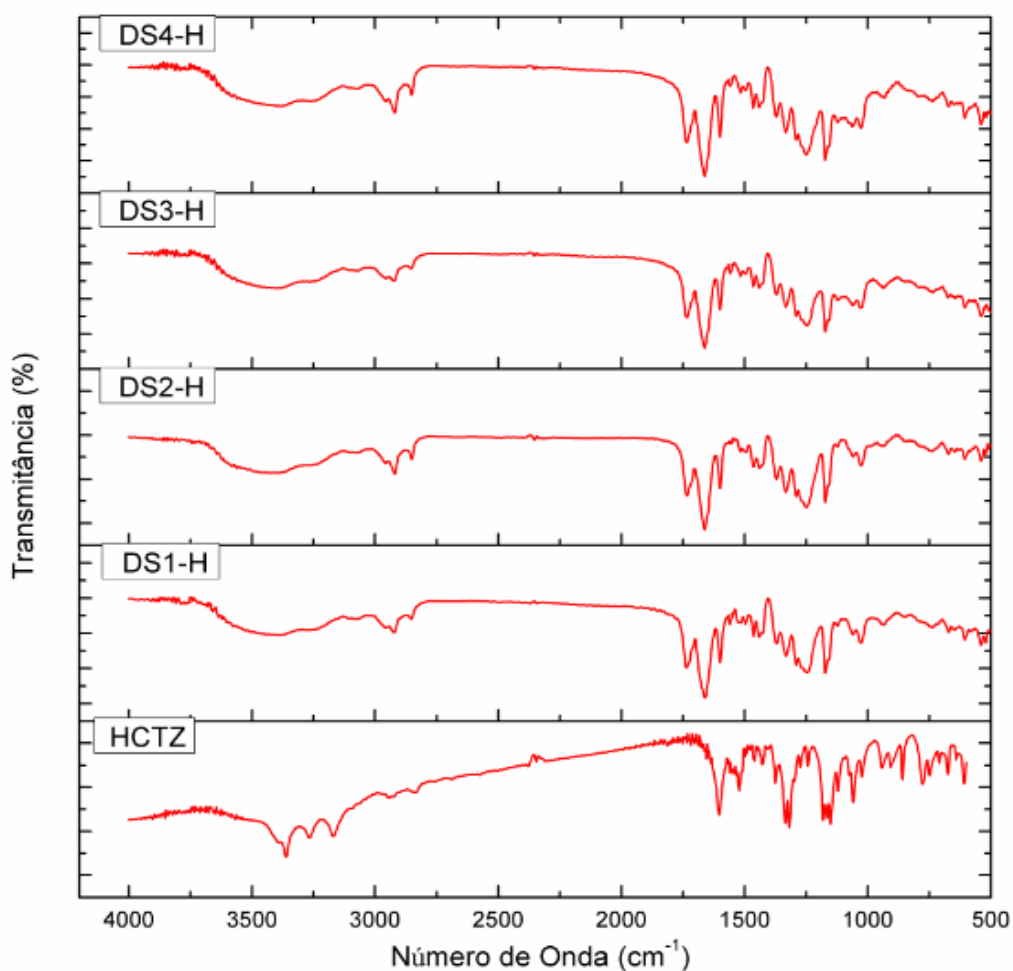
Fonte: Autoria própria, 2022.

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

Pode-se verificar na Figura 5 que os espectros das DS de HCTZ foram praticamente idênticos e que apresentaram supressão das bandas características da HCTZ, com exceção da banda em 1602 cm<sup>-1</sup> (associada à sobreposição das bandas C-N e C=C do anel aromático) que apareceu menos intensa. As principais bandas características do polímero isolado (PVP K30) puderam ser verificadas, contudo, menos expressivas e deslocadas. Segundo Fouseris et al. (2013) as mudanças de números de onda de absorção inferiores indicam a formação de ligações de hidrogênio.

Portanto, pôde-se inferir que em todas as dispersões sólidas estudadas houve interações intermoleculares entre o polímero e o fármaco, principalmente ligações de hidrogênio, visto que a HCTZ é uma substância que contém grupos polares (ex.: -Cl, N-H) que são capazes de interagir com outros grupos funcionais (ex.: C=O) presentes nos polímeros e formar ligações do tipo pontes de hidrogênio ou Van der Waals.

Figura 5 – Espectros de IV das dispersões sólidas de HCTZ em comparação com o IFA isolado

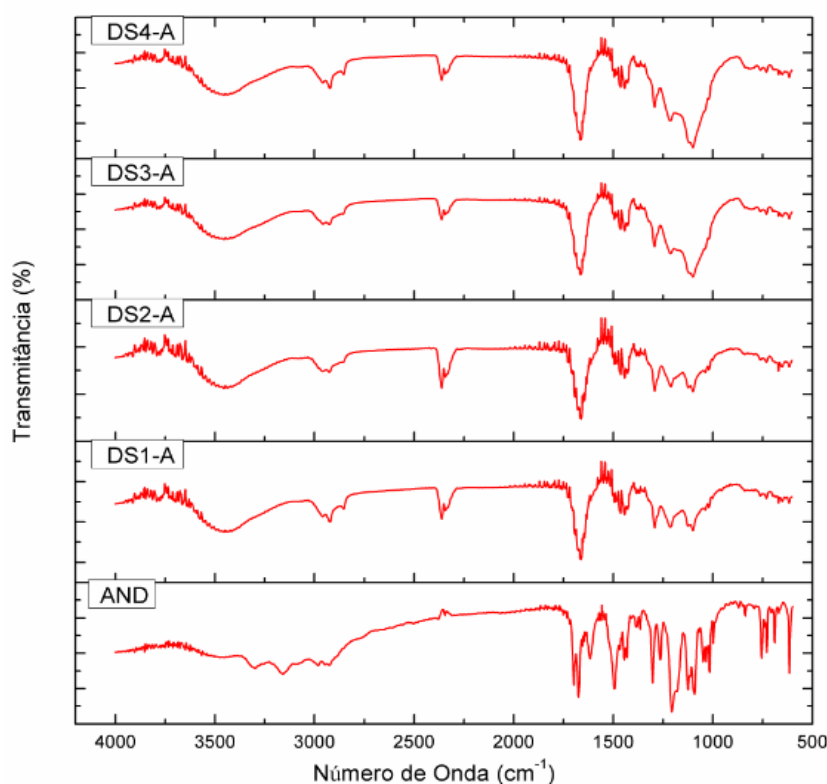


Fonte: Autoria própria, 2022.



De modo semelhante ao ocorrido nas DS de HCTZ, os espectros das DS de AND (Figura 6) foram bem parecidos e apresentaram supressão das bandas características do IFA. As principais bandas típicas do polímero isolado (PVP K30) puderam ser verificadas, contudo, menos expressivas e deslocadas, sugerindo a formação de ligações de hidrogênio. A banda na região de  $1102\text{ cm}^{-1}$  apareceu mais intensa nas dispersões DS3-A e DS4-A devido à maior concentração de Aerosil<sup>®</sup> nessas dispersões.

Figura 6 – Espectros de IV das dispersões sólidas de AND em comparação com o IFA isolado

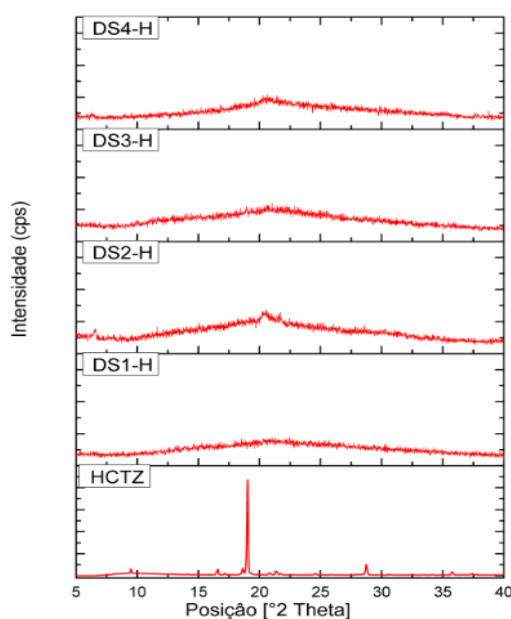


Fonte: Autoria própria, 2022.

#### 4.1.4 Difração de raios X por policristais (DRX)

Os difratogramas das dispersões de HCTZ (Figura 7) apresentaram um padrão característico de material sem forma definida, devido à ausência de um ordenamento de longo alcance, confirmando os dados sugeridos no DSC. A interação intermolecular do tipo ligação de hidrogênio entre fármaco:excipiente, que foi detectada no FTIR, inibiu a cristalização do IFA e, conseqüentemente, favoreceu a amorfização do mesmo. Segundo Veronez et al. (2015) o grau de inibição da cristalização é dependente da proporção fármaco-excipiente, assim, uma maior inibição da cristalização é conseguida em maiores proporções do adjuvante farmacotécnico. Observa-se que as dispersões DS1-H e DS3-H, que possuem menor proporção de LSS aparentam menor grau de cristalinidade e, possivelmente, espera-se melhor desempenho na dissolução.

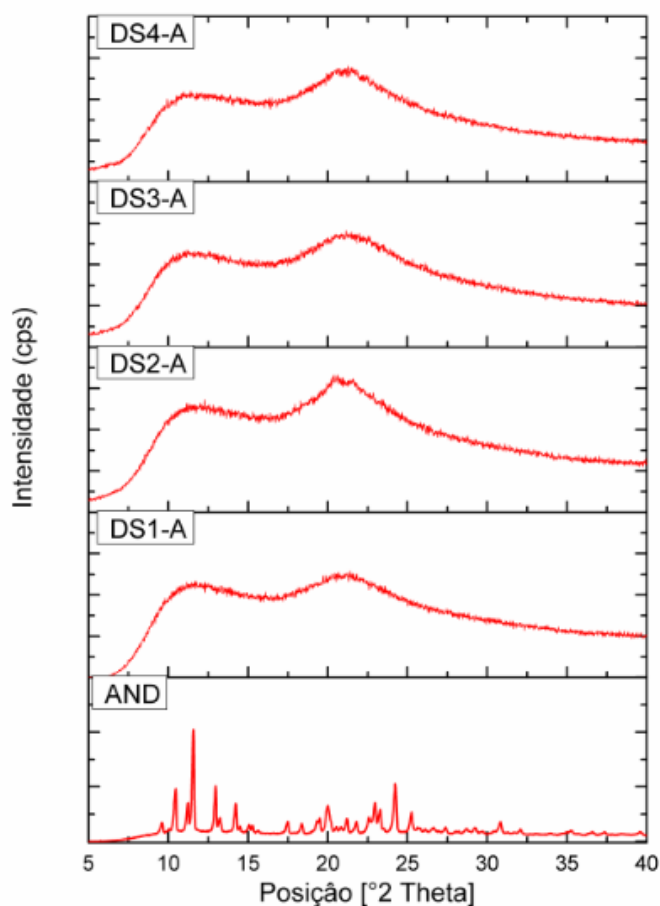
Figura 7 – Difratogramas de raios X das dispersões sólidas de HCTZ em comparação com o fármaco isolado



Fonte: Autoria própria, 2022.

Os difratogramas das dispersões de AND apresentam-se praticamente idênticos (Figura 8) e demonstram um padrão característico de material amorfo, inclusive para as dispersões DS1-A e DS2-A, confrontando os resultados obtidos no DSC, para essas amostras específicas. A interação intermolecular do tipo ligação de hidrogênio entre IFA:excipiente, que foi detectada no FTIR, inibiu a cristalização do AND e, conseqüentemente, favoreceu a amorfização do mesmo na dispersão sólida.

Figura 8 – Difratogramas de raios X das dispersões sólidas de AND em comparação com o fármaco isolado



Fonte: Autoria própria, 2022.

## 4.2 Doseamento das DS

Na Tabela 5 pode-se verificar o teor de IFA nas DS produzidas por *spray drying* e concluir que todas estão adequadas, visto que, segundo a Farmacopéia Brasileira (2010), o teor mínimo de HCTZ em comprimidos é de 93% e máximo de 107%, enquanto que, segundo especificações da USP (2010), o teor mínimo de AND em formulações é de 90% e máximo de 110%.

Tabela 5 – Doseamento de DS de anlodipino e hidroclorotiazida.

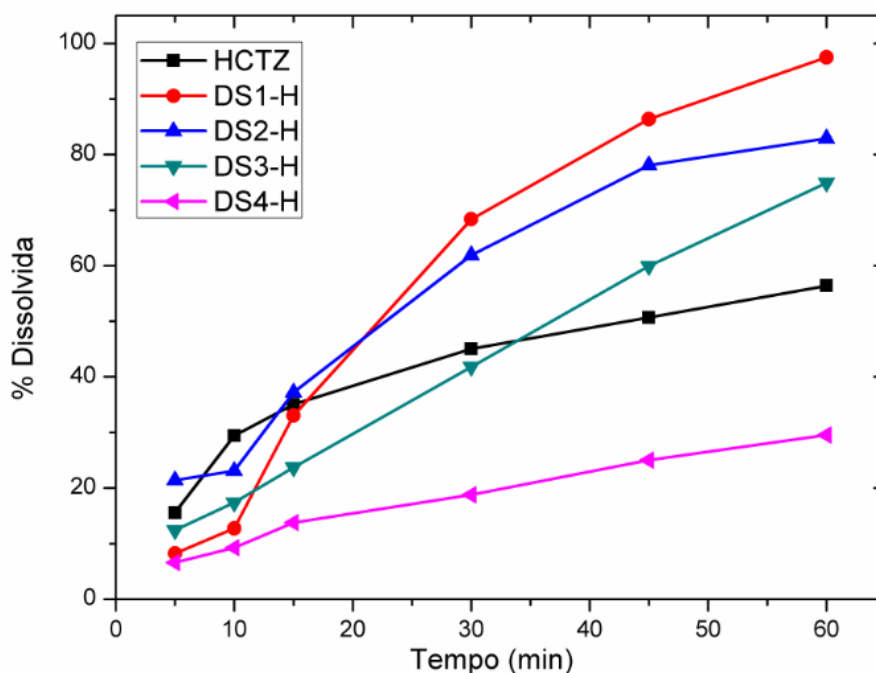
<b>Amostra</b>	<b>Teor</b>	<b>Amostra</b>	<b>Teor</b>
<b>DS - 1A</b>	91,8%	<b>DS - 1H</b>	97,1%
<b>DS - 2A</b>	90,2%	<b>DS -2H</b>	93,5%
<b>DS - 3A</b>	90,5%	<b>DS -3H</b>	96,0%
<b>DS - 4A</b>	90,6%	<b>DS-4H</b>	95,3%

Fonte: Autoria própria, 2022.

## 4.3 Perfil de dissolução das DS

A Figura 9 mostra os perfis de dissolução da HCTZ isoladamente e das suas DS. Observou-se que o fármaco puro apresentou uma porcentagem dissolvida de 54,0% em 60 minutos (Tabela 6). Contudo, de acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010), no ensaio de dissolução de preparações contendo HCTZ não menos do que 60% da quantidade de fármaco na forma farmacêutica deve se dissolver em 60 minutos.

Figura 9 – Perfil de dissolução da HCTZ e suas dispersões sólidas



Fonte: Autoria própria, 2022.

Comparando-se o perfil de dissolução das DS ao da HCTZ isolada observou-se que as dispersões DS1-H, DS2-H e DS3-H demonstraram uma taxa de dissolução em 60 minutos superior ao IFA (Tabela 6), significando que o processo tecnológico de produção de DS foi realmente eficiente no aumento da dissolução do fármaco. Contudo, a DS1-H foi a que mais se destacou pelo seu desempenho no incremento de dissolução da HCTZ.

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

Tabela 6 – Porcentagem de fármaco dissolvido em 60 minutos

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

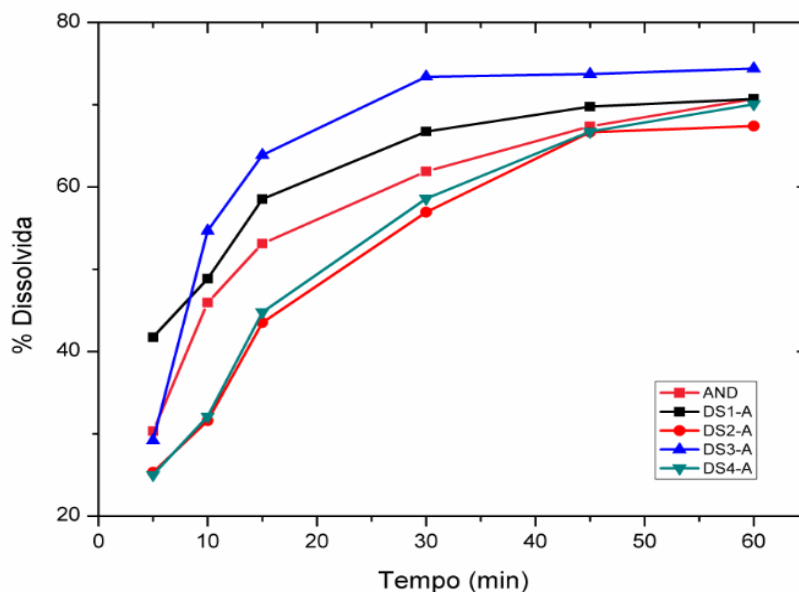
Resultados expressos pela média (n=3). \*p< 0.05 comparado com o IFA isolado. A ausência de asterisco mostra que o resultado não foi significativo.

Fonte: Autoria própria, 2022.

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

A Figura 10 mostra os perfis de dissolução do AND isoladamente e das suas respectivas DS. Observou-se que o fármaco puro apresentou uma porcentagem dissolvida de 70,7% em 60 minutos (Tabela 7). Contudo, de acordo com a Farmacopéia Americana (USP, 2010), no ensaio de dissolução de preparações contendo AND não menos do que 75% da quantidade de fármaco na forma farmacêutica deve se dissolver em 30 minutos. Neste caso, apenas a DS3-A cumpre o teste, não sendo aprovado o fármaco isolado, nessas condições experimentais. Observa-se ainda que dentre as combinações de fármaco-excipientes esta é a DS que apresenta maior proporção de polímero, menor de surfactante e maior de adjuvante de secagem.

Figura 10 – Perfil de dissolução do AND e suas dispersões sólidas



Fonte: Autoria própria, 2022.

Tabela 7 – Porcentagem de fármaco dissolvido em 60 minutos

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

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

Fonte: Autoria própria, 2022.

Assim, a dispersão sólida de fármaco com carreadores hidrodispersíveis é apontada atualmente como uma das estratégias mais utilizadas para superar as limitações de solubilidade em água. A dispersão sólida pode ser o método utilizado para melhorar as características de dissolução do fármaco hidrofóbico e aumentar a sua biodisponibilidade. A distribuição do fármaco no carreador, junto com o aumento da

molhabilidade promovida pelo carreador, pode aumentar a solubilidade e a taxa de dissolução (Yu et al., 2011).



## 5 CONCLUSÕES

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

As técnicas DSC e DRX evidenciaram que o processo de nebulização formou dispersões sólidas amorfas e que segundo os dados de FTIR a amorfização dos IFAs foi decorrente de interações intermoleculares do tipo ligações de hidrogênio entre o fármaco e o carreador. Já o estudo termogravimétrico evidenciou que a decomposição térmica das dispersões ocorreu em temperaturas próximas às dos IFAs cristalinos, com exceção da DS2-H e DS4-H, indicando que o processo de produção de DS manteve a estabilidade dos IFAs.

Quanto ao doseamento todas as DS apresentaram teor de IFA dentro das especificações farmacopéicas e quanto à dissolução a dispersões DS1-H e a DS3-A exibiram o melhor incremento de dissolução de seu respectivo fármaco, o que certamente contribuirá para uma maior biodisponibilidade deste IFA. Neste sentido, pode-se propor uma nova formulação farmacêutica utilizando estas DSs como tecnologia de obtenção, de forma a potencializar as ações de cada IFA.

## REFERÊNCIAS

- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 5ª Ed. Brasília, 2010b.
- CHADHA, R.; BHANDARI, S.; KHULLAR, S.; MANDAL, S. K.; JAIN, D. V. S. Characterization and Evaluation of Multi-Component Crystals of Hydrochlorothiazide. **Pharmaceutical research**, v. 31, n. 9, p. 2479-2489, 2014.
- CHEN, B.; WANG, X.; ZHANG, Y.; HUANG, K.; LIU, H.; XU, D.; LI, S.; LIU, Q.; HUANG, J.; YAO, H.; LIN, X. Improved solubility, dissolution rate, and oral bioavailability of main biflavonoids from *Selaginella doederleinii* extract by amorphous solid dispersion. **Drug Delivery**, v. 27, n. 21, p. 309-22, 2020.
- CHIENG, N.; RADES, T.; AALTONEN, J. An overview of recent studies on the analysis of pharmaceutical polymorphs. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, n. 4, p. 618–44, 2011.
- CHIKUKWA, M. T. R.; WALKER, R. B.; KHAMANGA, S. M. M. Formulation and Characterisation of a Combination Captopril and Hydrochlorothiazide Microparticulate **Dosage Form. Pharmaceutics**, v. 12, n. 9, p. 712, 2020.
- CORVELEYN, S.; REMON, J.P. Stability of Freeze-Dried Tablets at Different Relative Humidities. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, n. 25, v. 9, p.1005–13, 1999.
- EL-GIZAWY, S. A.; OSMAN, M.A.; ARAFA, M. F.; EL MAGHRABY, G. M. Aerosil as a novel co-crystal co-former for improving the dissolution rate of hydrochlorothiazide. *International Journal of Pharmaceutics*, n. 478, v. 2, p. 773-8, 2015.
- FOUSTERIS, E.; TARANTILI, P. A.; KARAVAS, E.; BIKIARIS, D. Poly(vinyl pyrrolidone)–poloxamer-188 solid dispersions prepared by hot melt extrusion: Thermal properties and release behavior. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 113, n. 3, p. 1037–47, 2013.
- GHOBASHY, M. M.; ALSHANGITI, D. M.; ALKHURSANI, S.A.; AL-GAHTANY, S.A.; SHOKR, F.S.; MADANI, M. Improvement of In Vitro Dissolution of the Poor Water-Soluble Amlodipine Drug by Solid Dispersion with Irradiated Polyvinylpyrrolidone. **ACS Omega**, v. 34, n.5, p. 476-87, 2020.
- IKRAM, K. K. Solid Dispersion: Solubility Enhancement Technique of Poorly Water Soluble Drug. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v.10, n. 1, p. 173-177, 2020.
- MASHRU, R. C.; SUTARIYA, V.B.; SANKALIA, M. G.; YAGNAKUMAR, P. Characterization of solid dispersions of rofecoxib using differential scanning calorimeter. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 82, n. 1, p. 167-70, 2005.

SAFNA, H. K. P.; THAYVIL, M. S.; DESHPANDE, S. K.; JINITHA, T.V.; MANOJ, K.; NGAI, K. L. Molecular dynamics, physical and thermal stability of neat amorphous amlodipine besylate and in binary mixture. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 119, p. 268-78, 2018.

SARKAR, M. HOSSIN, A.; AL HOSSAIN, A.; SIKDAR, K.; RAIHAN, S.; HOSSAIN M. Enhancement of dissolution profile of poorly aqueous soluble atorvastatin calcium by binary and ternary solid dispersion techniques. **Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research**, v. 56, n. 3, p. 165–76, 2021.

SHI, C.; TONG, Q.; FANG, J.; WANG, C.; WU, J.; WANG, W. Preparation, characterization and in vivo studies of amorphous solid dispersion of berberine with hydrogenated phosphatidylcholine. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 74, p. 11–7, 2015.

SOUZA, C. M. P.; DOS SANTOS, J. A. B.; DO NASCIMENTO, A. L.; CHAVES, J. J. V.; DE LIMA, R. S. J. F.; DE LIMA, N. S. A., SOUZA, F. S.; MACEDO, R. O. Thermal analysis study of solid dispersions hydrochlorothiazide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.131, n. 1, p. 681–9, 2018.

TRAN, P. H.L.; TRAN, T. T. D. Dosage form designs for the controlled drug release of solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**, 581:119274, 2020.

USP, **The United States pharmacopeia**. National formulary. Vol. 1. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; Collodion; p. 1076, 2017.

VERONEZ, I. P.; DANIEL, J. S. P.; JÚNIOR, C. E.C.; GARCIA, J. S.; TREVISAN, M. G. Development, characterization, and stability studies of ethinyl estradiol solid dispersion. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, n. 1, p. 573–81.

YU, M.; SUN, L.; LI, W.; LAN, Z.; LI, B.; TAN, L., LI, M.; XUEHENG, Y. Investigation of structure and dissolution properties of a solid dispersion of lansoprazole in polyvinylpyrrolidone. **Journal of Molecular Structure**, 1005(1–3):70–7, 2011.