

GABRIELA TAMBOSI

**DISPERSÕES SÓLIDAS DE FELODIPINO E CLORIDRATO DE QUITOSANA
VISANDO APRIMORAR AS PROPRIEDADES BIOFARMACÊUTICAS DO
FÁRMACO**

JOINVILLE

2016

GABRIELA TAMBOSI

**DISPERSÕES SÓLIDAS DE FELODIPINO E CLORIDRATO DE QUITOSANA
VISANDO APRIMORAR AS PROPRIEDADES BIOFARMACÊUTICAS DO
FÁRMACO**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente na Universidade da Região de Joinville. Orientadora: Bianca Ramos Pezzini. Coorientadora: Hellen Karine Stulzer.

JOINVILLE

2016

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

T155d Tambosi, Gabriela
Dispersões sólidas de felodipino e cloridrato de quitosana visando aprimorar as propriedades biofarmacêuticas do fármaco/ Gabriela Tambosi; orientadora Dra. Bianca Ramos Pezzini, co-orientadora: Hellen Karine Stulzer– Joinville: UNIVILLE, 2016.

117 f.: il.; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente
– Universidade da Região de Joinville)

1. Felodipino. 2. Cloridrato de quitosana. 3. Biofarmacêutica. 4. Fármacos - Solubilidade. I. Pezzini, Bianca Ramos (orient.). II. Stulzer, Hellen Karine (co-orient.). III. Título.

CDD 615.1

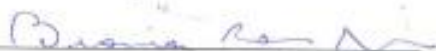
Termo de Aprovação

“Dispersões Sólidas de Felodipino e Cloridrato de Quitosana visando Aprimorar as Propriedades Biofarmacêuticas do Fármaco”

por

Gabriela Tambosi

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



Profa. Dra. Bianca Ramos Pezzini
Orientadora (UNIVILLE)

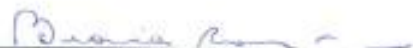


Profa. Dra. Hellen Karine Stulzer
Coorientadora (UFSC)



Profa. Dra. Therezinha Maria Novais de Oliveira
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Banca Examinadora:



Profa. Dra. Bianca Ramos Pezzini
Orientadora (UNIVILLE)



Profa. Dra. Hellen Karine Stulzer
Coorientadora (UFSC)



Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
(USP)



Profa. Dra. Denise Abatti Kasper Silva
(UNIVILLE)

Joinville, 26 de fevereiro de 2016

Este trabalho é dedicado aos meus pais Selma e Francisco, pelo apoio incondicional em todas as etapas da vida e por nunca medirem esforços para investirem em minha educação.

AGRADECIMENTOS

A CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa de mestrado.

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelo apoio financeiro ao projeto.

À minha orientadora, Profa. Dra. Bianca Ramos Pezzini, pela dedicação em todas as etapas de realização desta pesquisa, em especial a todo o conhecimento transmitido.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Hellen Karine Stulzer, pelas valiosas contribuições na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luciano Soares por todo o acompanhamento e apoio durante a realização desta pesquisa, especialmente pelo auxílio com a análise estatística.

Ao laboratório QUITTECH da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), pela doação do cloridrato de quitosana.

Ao Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz, Natália Vieira de Souza e Eduardo José Barbosa, pelas análises realizadas no Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica (DEINFAR), da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP).

À Profa. Dra. Diva Sonaglio e André O'Reilly Beringhs pelas análises realizadas no Laboratório de farmacotécnica da UFSC.

Ao Prof. Dr. Pedro Luiz Manique Barreto e ao Dr. Rafael Nicolay pelas análises realizadas no Laboratório de Reologia e Polímeros Naturais da UFSC.

À Profa. Dra. Marilena Valadares Folgueras, Prof. Dr. Masahiro Tomiyama, Alex Ludero, Cassiano Soethe e Elder Lang, pela realização das análises nos laboratórios da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC).

À Cláudia Correia e Aline Scheller, pela atenção, dedicação e comprometimento na realização de inúmeras análises.

À Daniela Westrupp pelo convívio e atenção sempre demonstrados durante os períodos de trabalho no laboratório de Controle de Qualidade da UNIVILLE.

Aos meus pais, Selma e Francisco, pelo apoio, amor incondicional e por serem os melhores exemplos de perseverança e dedicação que tive na vida.

Ao meu irmão, Lucas, pela companhia, momentos de descontração e pela parceria de sempre, tornando todos os momentos mais divertidos e felizes.

Aos meus avós, Elvira e Luiz, pela recepção sempre alegre e acolhedora durante estes dois anos e pelo incentivo sem igual.

Ao Otavio, pelo apoio e carinho, especialmente nas etapas finais e decisivas do trabalho.

A todos os meus amigos pelo apoio, principalmente àqueles que estiveram presentes nas horas mais difíceis, sobretudo ao Jean, Tania e Jhonn.

Às minhas colegas de turma, Aline, Jéssica e Vanessa, pela amizade, alegrias, tristezas e desabafos compartilhados.

Aos meus colegas da Prefeitura de Piên, pela imensa colaboração e compreensão, especialmente à Juliana, Mariana, Suzane, Solange, Zilda e Simone, por “segurarem as pontas” nas muitas vezes que necessitei estar ausente.

*“Suba o primeiro degrau com fé.
Não é necessário que você veja
toda a escada. Apenas dê o
primeiro passo.”*
Martin Luther King Jr.

RESUMO

O felodipino (FELO), um fármaco anti-hipertensivo, apresenta baixa biodisponibilidade oral devido as suas propriedades biofarmacêuticas deficientes de solubilidade e dissolução. Este trabalho objetivou desenvolver e caracterizar dispersões sólidas de FELO e cloridrato de quitosana (CQ) (DS-FELO-CQ), obtidas pela técnica de comoagem, visando melhorar as propriedades biofarmacêuticas do fármaco. A seleção do CQ e da comoagem se baseou no uso de um material de origem natural, renovável, de baixo custo, e de um método que dispensa o uso de solventes orgânicos. Foram preparadas DS-FELO-CQ nas proporções 1:0,5, 1:1, 1:3, 1:6 e 1:12 (F1-F5), em moinho de esferas. O FELO matéria-prima (FELO-MP) foi submetido à moagem nas mesmas condições (F0) e misturas físicas (MF1-MF5) foram preparadas nas mesmas proporções fármaco:carreador que as DS. As DS F1 a F5 apresentaram aumento de solubilidade aparente em polissorbato 80 (P80) 0,05%, em relação ao FELO-MP, à F0 e às MF-FELO-CQ, que variou em função da elevação do conteúdo de CQ na formulação ($F1=F2<F3=F4<F5$; $p<0,05$). As DS-FELO-CQ também exibiram perfis de dissolução bastante superiores aos do FELO-MP, da F0 e das MF-FELO-CQ, em P80 0,05%, com maior liberação do fármaco à medida que houve o aumento da quantidade de CQ na DS ($F1<F2<F3<F4=F5$; $p<0,05$). A melhora das características de dissolução e solubilidade, observada para as DS-FELO-CQ, ocorreu devido à redução do grau de cristalinidade do FELO, à formação de interações fármaco-polímero e ao aumento da molhabilidade. As DS-FELO-CQ mantiveram as propriedades de liberação do fármaco após armazenamento em câmara climática (40 °C, 75% UR) durante 6 meses. A F4 (FELO:CQ 1:6), selecionada para uma avaliação mais aprofundada da estabilidade, permaneceu estável quanto ao teor, aos parâmetros térmicos e de cristalinidade, após o armazenamento. Por fim, a incorporação da F4 na forma farmacêutica de comprimidos mostrou-se viável, com manutenção do perfil de dissolução em relação à DS-FELO-CQ isolada.

Palavras-chave: felodipino, cloridrato de quitosana, dispersões sólidas, comoagem, moinho de esferas.

ABSTRACT

Felodipine (FELO), an antihypertensive drug, has low oral bioavailability due to impaired biopharmaceutical properties of solubility and dissolution. This study aimed to develop and characterize solid dispersions of FELO and chitosan hydrochloride (CH) (SD-FELO-CH), obtained by co-milling for the improvement of the biopharmaceutical properties of the drug. The selection of CH and co-milling was based on the use of a natural, renewable and low cost material, and a method that avoids the use of organic solvents. The SD-FELO-CH were prepared in a ball mill with drug:carrier proportions of 1:0.5, 1:1, 1:3, 1:6 and 1:12 (F1-F5). The FELO raw material (FELO-RM) was subjected to milling under the same conditions (F0) and physical mixtures (PM1-PM5) were prepared in the same drug:carrier proportions than the SD. The SD F1 to F5 had increased apparent solubility in 0.05% polysorbate 80 (P80) compared to FELO-RM, F0 and all PM-FELO-CH, which varied depending on the elevation of the CH content in the formulation ($F1=F2<F3=F4<F5$; $p<0.05$). The SD-FELO-CH also exhibited dissolution profiles substantially higher than the FELO-RM, F0 and PM-FELO-CH in 0.05% P80, with higher drug release while increasing the amount of CH in the SD ($F1<F2<F3<F4=F5$; $p<0.05$). The improved dissolution and solubility characteristics observed for SD-FELO-CH occurred due to the reduction of the FELO crystallinity degree, the formation of polymer-drug interactions and the increased wettability. The SD-FELO-CH maintained the drug release properties after storage in a climatic chamber (40 °C, 75% RH) for 6 months. The F4 (FELO:CH 1:6), selected for further evaluation of stability, remained stable after storage in terms of drug content, and thermal and crystallinity parameters. Finally, the incorporation of F4 in pharmaceutical tablets proved to be feasible, maintaining the dissolution profile compared to the isolated SD-FELO-CH.

Keywords: felodipine, chitosan hydrochloride, solid dispersions, co-milling, ball mill.

LISTA DE SIGLAS

ANOVA – Análise de variância

AVC – Acidente vascular cerebral

BP – British Pharmacopoeia

CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência

CMC – Celulose microcristalina

CQ – Cloridrato de quitosana

CQ0 – Cloridrato de quitosana submetido às mesmas condições de moagem que as DS

CYP3A4 – Citocromo P450 3A4

DL₅₀ – Dose letal 50

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DP – Desvio padrão

DRX – Difração de raios-X

DRXP – Difração de raios-X de pó

DS – Dispersão sólida

DSC – Calorimetria exploratória diferencial

F0 – Felodipino submetido às mesmas condições de moagem que as DS

F1 – Formulação de dispersão sólida contendo felodipino:cloridrato de quitosana na proporção 1:0,5

F2 – Formulação de dispersão sólida contendo felodipino:cloridrato de quitosana na proporção 1:1

F3 – Formulação de dispersão sólida contendo felodipino:cloridrato de quitosana na proporção 1:3

F4 – Formulação de dispersão sólida contendo felodipino:cloridrato de quitosana na proporção 1:6

F5 – Formulação de dispersão sólida contendo felodipino:cloridrato de quitosana na proporção 1:12

FDA – Food and Drug Administration

FELO – Felodipino

FTIR – Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

HCO-60 – Óleo de rícino polioxil 60 hidrogenado

HEC – Hidroxietilcelulose
HAS – Hipertensão arterial sistêmica
HPC – Hidroxipropilcelulose
HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose
HPMCAS – Acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose
IPN – Rede polimérica interpenetrante
LSS – Laurilsulfato de sódio
MEV – Microscopia eletrônica de varredura
MF – Mistura física
MF1 – Mistura física contendo felodipino:cloridrato de quitosana na proporção 1:0,5
MF2 – Mistura física contendo felodipino:cloridrato de quitosana na proporção 1:1
MF3 – Mistura física contendo felodipino:cloridrato de quitosana na proporção 1:3
MF4 – Mistura física contendo felodipino:cloridrato de quitosana na proporção 1:6
MF5 – Mistura física contendo felodipino:cloridrato de quitosana na proporção 1:12
PEG – Polietilenoglicol
PG – Propilenoglicol
PHB – Poli-3-hidroxibutirato
PLGA – Poli(L-ácido láctico-co-ácido glicólico)
PVA – Álcool polivinílico
PVP – Polivinilpirrolidona
PVP/VA – Copolímero de polivinilpirrolidona e acetato de polivinila
RNA – Ácido ribonucleico
SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutica
Semi-IPN – Rede polimérica semi-interpenetrante
TG – Termogravimetria
T_g – Temperatura de transição vítrea
TGI – Trato gastrointestinal
USP – United States Pharmacopoeia
UV – Ultravioleta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do felodipino.....	31
Figura 2 - Etapas envolvidas na liberação e absorção oral de fármacos a partir de uma forma farmacêutica sólida.	35
Figura 3 - Possíveis arranjos entre fármaco-polímero presentes em dispersões sólidas.	43
Figura 4 - Composições e propriedades das quatro gerações de dispersões sólidas.	48
Figura 5 - Estrutura química das unidades monoméricas da quitina e da quitosana.....	56
Figura 6 - Curvas DSC do FELO-MP, do CQ-MP, das MF-FELO-CQ 1 a 5 (A), da F0, do CQ0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B).	68
Figura 7 - Curvas TG (A) e DTG (B) do FELO-MP, da F0, do CQ-MP, do CQ0, da MF2 e das DS-FELO-CQ.	70
Figura 8 - Difrátogramas do FELO-MP, do CQ-MP, das MF-FELO-CQ 1 a 5 (A); da F0, do CQ0, das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B); e, em diferente escala, da MF4, da F4 (C), da MF5 e da F5 (D).	73
Figura 9 - Espectros de FTIR do FELO-MP, do CQ-MP, das MF-FELO-CQ 1 a 5 (A), da F0, do CQ0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B).	76
Figura 10 - Micrografias obtidas para o FELO-MP, a F0, o CQ-MP, o CQ0 e as DS-FELO-CQ F1 a F5 em aumentos de 35x e 100x.	78
Figura 11 - Ângulos de contato com a água do FELO-MP e das DS-FELO-CQ F1 a F5.	84
Figura 12 - Solubilidade aparente do FELO-MP, da F0, das MF-FELO-CQ 1 a 5 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 a 0,05%.	87
Figura 13 - Perfis de dissolução do FELO-MP, das MF-FELO-CQ 1 a 5 (A), da F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B) em polissorbato 80 1%.	88
Figura 14 - Perfis de dissolução do FELO-MP, das MF-FELO-CQ 1 a 5 (A), da F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B) em polissorbato 80 0,05%.	89
Figura 15 - Perfis de dissolução das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 0,05% após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).....	93

Figura 16 - Curva DSC da F0 e da DS-FELO-CQ F4 nos tempos 0 (A) e após 6 meses (B) de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).....	94
Figura 17 - Difractogramas da DS-FELO-CQ F4 antes e após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).....	95
Figura 18 - Espectros de FTIR da DS-FELO-CQ F4 antes e após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).....	96
Figura 19 - Teor de FELO e Q_{10min} da DS-FELO-CQ F4 antes e após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).....	97
Figura 20 - Curvas DSC da celulose microcristalina (CMC), do Aerosil, do estearato de magnésio, do Kollidon CL-SF (A) e das misturas binárias 1:1 (m/m) do fármaco com cada excipiente (B).....	98
Figura 21 - Perfis de dissolução da DS-FELO-CQ F4 e dos comprimidos elaborados a partir da DS-FELO-CQ F4.....	100

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Alguns sistemas relatados na literatura para a melhoria das propriedades de solubilidade e dissolução do FELO. 40

Quadro 2 - Exemplos de dispersões sólidas disponíveis comercialmente. 52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características físico-químicas dos polimorfos I a IV do FELO.....	34
Tabela 2 - Formulação de comprimidos de liberação convencional contendo a DS-FELO-CQ F4 (1:6).....	65
Tabela 3 - Teor de FELO de F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5.	67
Tabela 4 - Análise de tamanho de partícula e área superficial específica do FELO-MP, da F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5.	82
Tabela 5 - Resultados de solubilidade aparente do FELO-MP, da F0, das MF-FELO-CQ 1 a 5 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 a 1% e 0,05%.	85
Tabela 6 - Porcentuais de FELO dissolvidos em 10 minutos ($Q\%_{10min}$) do FELO-MP, das MF-FELO-CQ 1 a 5, da F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 1% e 0,05%.	90

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

1 INTRODUÇÃO	20
2 INTERDISCIPLINARIDADE EM SAÚDE E AMBIENTE	23
3 OBJETIVOS	27
3.1 OBJETIVO GERAL	27
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
4 REVISÃO DA LITERATURA	28
4.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA	28
4.2 FELODIPINO	31
4.2.1 Aspectos farmacológicos	31
4.2.2 Características físico-químicas	33
4.3 ADMINISTRAÇÃO ORAL DE FÁRMACOS DE BAIXA SOLUBILIDADE AQUOSA	34
4.3.1 Fatores que afetam a biodisponibilidade: relacionados à forma farmacêutica	35
4.3.2 Fatores que afetam a biodisponibilidade: relacionados ao fármaco	36
4.3.3 Sistema de Classificação Biofarmacêutica e estratégias empregadas para melhorar as características de dissolução de fármacos	38
4.4 DISPERSÕES SÓLIDAS	42
4.4.1 Dispersões sólidas de primeira geração	44
4.4.2 Dispersões sólidas de segunda geração	45
4.4.3 Dispersões sólidas de terceira geração	46
4.4.4 Dispersões sólidas de quarta geração	47
4.5 TÉCNICAS DE OBTENÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS	48
4.5.1 Método de fusão	48
4.5.2 Método de evaporação do solvente	49
4.5.3 Método de fusão e evaporação do solvente	50
4.5.4 Método de comoagem	50

4.5.5 Vantagens e desvantagens da técnica de dispersões sólidas e alguns exemplos disponíveis comercialmente	51
4.6 BIOPOLÍMEROS DE ORIGEM MARINHA.....	53
4.6.1 Quitosana e cloridrato de quitosana	55
5 METODOLOGIA	60
5.1 MATERIAIS.....	60
5.2 OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS	60
5.3 OBTENÇÃO DAS MISTURAS FÍSICAS	60
5.4 CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS E MISTURAS FÍSICAS	61
5.4.1 Doseamento.....	61
5.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	61
5.4.3 Termogravimetria (TG)	61
5.4.4 Difração de raios-X de pó (DRX)	62
5.4.5 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	62
5.4.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	62
5.4.7 Determinação do tamanho de partículas	62
5.4.8 Determinação da área de superfície de partículas.....	63
5.4.9 Determinação do ângulo de contato	63
5.4.10 Estudo de dissolução.....	63
5.4.11 Determinação da solubilidade aparente.....	64
5.4.12 Estudo de estabilidade acelerado	64
5.5 DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS A PARTIR DE DS-FELO-CQ	64
5.5.1 Avaliação da compatibilidade fármaco-excipientes.....	65
5.5.2 Obtenção dos comprimidos	65
5.5.3 Peso médio, dureza e friabilidade.....	66
5.5.4 Estudo de dissolução.....	66
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	66
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	67
6.1 CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS E MISTURAS FÍSICAS	67
6.1.1 Doseamento.....	67
6.1.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	67
6.1.3 Termogravimetria (TG)	69

6.1.4 Difração de raios-X de pó (DRX)	71
6.1.5 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)	74
6.1.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	77
6.1.7 Determinação do tamanho de partícula e área de superfície	81
6.1.8 Determinação do ângulo de contato	83
6.1.9 Determinação da solubilidade aparente.....	84
6.1.10 Estudo de dissolução.....	87
6.2 ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO	92
6.3 DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS A PARTIR DE DS-FELO-CQ	97
6.3.1 Avaliação da compatibilidade fármaco-excipientes.....	97
6.3.2 Peso médio, dureza e friabilidade.....	99
6.3.3 Estudo de dissolução.....	99
7 CONCLUSÃO	101
REFERÊNCIAS.....	103

1 INTRODUÇÃO

Um dos grandes obstáculos ao desenvolvimento e produção em larga escala de medicamentos é a baixa solubilidade de fármacos, dado o efeito negativo que essa propriedade exerce sobre a biodisponibilidade. A solubilidade se tornou uma questão de grande preocupação para a indústria farmacêutica principalmente a partir da década de 90, quando o uso de técnicas, como a química combinatória e as triagens biológicas automatizadas, aumentou a obtenção de novas entidades químicas de alto peso molecular e elevada lipofilia (DI et al., 2012; DI et al., 2009; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009; LIPINSKI et al., 2000).

Embora essas novas moléculas possam apresentar elevado potencial farmacodinâmico, com grande afinidade e seletividade pelos receptores, suas propriedades físico-químicas são desfavoráveis ao desenvolvimento de medicamentos de administração oral (HETAL; BINDESH; SNEHA, 2010; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009).

Para que um fármaco administrado por via oral possa originar o efeito farmacológico, é necessário que primeiramente seja dissolvido nos meios aquosos presentes no trato gastrointestinal, para então atravessar a mucosa do intestino, passar pelo fígado sem ser inativado e finalmente atingir a circulação sistêmica (AMIDON et al., 1995; BAJAJ et al., 2011). Portanto, para uma adequada absorção, o fármaco deve apresentar propriedades biofarmacêuticas de solubilidade e permeabilidade favoráveis. Moléculas altamente lipossolúveis, com baixa hidrossolubilidade, apresentam baixa absorção e, conseqüentemente, baixa biodisponibilidade, o que compromete o seu efeito terapêutico (AMIDON et al., 1995; BAJAJ et al., 2011; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009).

Dentre os fármacos pouco solúveis, os pertencentes à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) têm sua absorção limitada apenas pela dissolução em meio aquoso (AMIDON et al., 1995; KAWABATA et al., 2011). Um fármaco que faz parte dessa categoria é o felodipino (FELO), um agente bloqueador do canal de cálcio utilizado para tratar a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (HAO et al., 2016; HU et al., 2015). A HAS constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças

cardiovasculares, que são as principais causas de morte no mundo (LOZANO et al., 2013). Dessa forma, a grande relevância terapêutica do FELO, aliada as suas propriedades biofarmacêuticas, o tornam um modelo adequado para a realização de estudos científicos de desenvolvimento de novos sistemas para a veiculação de fármacos de baixa solubilidade aquosa.

Diversas estratégias vêm sendo desenvolvidas, ao longo dos anos, no intuito de corrigir as propriedades desfavoráveis de fármacos e aumentar sua biodisponibilidade oral (CARRIER et al., 2007; KOHLI et al., 2010; KURKOV e LOFTSSON, 2013; NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011; TANG et al., 2008; VANDANA et al., 2014; YASUJI; TAKEUCHI; KAWASHIMA, 2008). Uma das técnicas que permite a melhora da solubilidade aparente e perfil de dissolução, levando ao aumento da absorção intestinal, é a obtenção de dispersões sólidas (DS) (GURUNATH et al., 2013; KAWABATA et al., 2011; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

O desenvolvimento de DS se tornou uma das mais ativas áreas de pesquisa na tecnologia farmacêutica, devido à promessa de aumento da dissolução de fármacos, aliada à simplicidade de preparação, fácil otimização e reprodutibilidade, em comparação com outros métodos (ALVES et al., 2012; NIKGHALB et al., 2012).

O investimento em pesquisa e desenvolvimento em torno das DS vêm trazendo resultados para a indústria farmacêutica, com vários produtos disponíveis comercialmente, por exemplo, o Cesamet[®], um dos medicamentos mais antigos à base de DS, aprovado pela FDA em 1985, que contém nabilona dispersa em polivinilpirrolidona. Contudo, ainda há espaço para o aprimoramento da tecnologia, sendo necessários estudos adicionais acerca de novos processos de produção, materiais carreadores e aspectos relacionados à estabilidade dos sistemas obtidos, para que todo o potencial das DS seja explorado e haja o aumento do número de produtos no mercado (HUANG e DAI, 2014; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009).

As DS, formadas por uma dispersão, no estado sólido, de um fármaco em um ou mais carreadores inertes, são sistemas bastante versáteis, devido aos diversos tipos de carreadores e vários métodos que podem ser empregados para a sua obtenção (GURUNATH et al., 2013; HUANG e DAI, 2014; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

Para a realização do presente trabalho, o cloridrato de quitosana (CQ), um sal solúvel da quitosana, foi selecionado como carreador por ser um biopolímero de origem marinha, de baixo custo, abundantemente disponível na natureza. Além disso, embora tenha apresentado resultados promissores, apenas um trabalho foi encontrado na literatura relatando a aplicação do CQ em DS (MAESTRELLI et al., 2004), o que demonstra que a realização de outros estudos envolvendo este biopolímero poderá trazer novos conhecimentos para as áreas de DS e tecnologias voltadas ao aprimoramento das propriedades biofarmacêuticas de fármacos.

Como método de obtenção das formulações, neste trabalho, foi selecionada a comoagem do fármaco e do carreador, que vem se destacando como uma alternativa por dispensar o uso de aquecimento e solventes orgânicos, que ocorre com os métodos usuais de obtenção de DS.

Diante do exposto, este trabalho propôs o desenvolvimento de DS de FELO em CQ empregando o método de comoagem, com o intuito de estudar as propriedades no estado sólido, solubilidade aparente, perfil de dissolução e estabilidade das formulações obtidas, buscando contribuir para o aprimoramento e expansão da tecnologia de DS.

2 INTERDISCIPLINARIDADE EM SAÚDE E AMBIENTE

O bem estar da sociedade atual é inimaginável sem a vasta gama de insumos de origem industrial, utilizados na fabricação dos mais diversos produtos que fazem parte da rotina de cada pessoa no mundo inteiro (DUNN, WELLS; WILLIAMS, 2010; FARIAS e FÁVARO, 2011). Um exemplo disto são os fármacos e medicamentos, utilizados para o tratamento de diversas doenças, que têm seu valor e benefícios reconhecidos perante toda a humanidade (DUNN; WELLS; WILLIAMS, 2010).

Diante do impacto do acesso a medicamentos sobre o bem estar das pessoas, destaca-se a relevância da realização de estudos científicos que busquem desenvolver sistemas farmacêuticos cada vez mais avançados, trazendo vantagens em relação aos já disponíveis. Nesse sentido, a indústria farmacêutica enfrenta uma série de desafios, entre eles, a obtenção de formulações eficazes a partir de fármacos de baixa solubilidade aquosa (KAWABATA et al., 2011; VO; PARK; LEE, 2013), que é o foco principal do presente trabalho. Outra importante questão abordada no trabalho é que raramente se dirige a devida atenção à origem e à maneira como os fármacos e formulações são desenvolvidos e produzidos, no que se refere ao impacto sobre o meio ambiente (DUNN; WELLS; WILLIAMS, 2010).

Nos últimos anos, houve uma crescente expectativa social no desenvolvimento de processos que apresentem segurança, impacto minimizado sobre o meio ambiente, práticas mais sustentáveis e menor gasto de energia, a um menor custo de produção, o que se tornou uma tendência para as próximas décadas (DUNN, 2012; DUNN; WELLS; WILLIAMS, 2010; FARIAS e FÁVARO, 2011; SANSEVERINO, 2000). O objetivo majoritário é "a criação, o desenvolvimento e a aplicação de produtos e processos químicos com a finalidade de reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias nocivas à saúde humana e ao ambiente", o que passou a ser chamado de Química Verde ou Química Sustentável (DUNN, 2012; PRADO, 2003; U. S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2016). Dentro de tais preceitos, os riscos relacionados à produção podem ser minimizados e, uma vez que o processo seja implantado, os gastos com tratamento de resíduos se tornarão menores.

Um dos principais problemas da indústria está relacionado com a utilização de solventes orgânicos (voláteis ou não) em seus processos, já que, dependendo do solvente utilizado, sua produção, transporte, armazenamento, manuseio e descarte representam aspectos que demandam cuidados (SILVA; LACERDA; JONES JUNIOR, 2005). Além dos solventes, muitas vezes é necessário o uso de outras substâncias auxiliares (agentes de separação, secantes, etc.), que podem ser nocivas, ou são empregadas matérias-primas oriundas de fontes não-renováveis, ambas as situações trazendo prejuízos ao meio ambiente (FARIAS e FÁVARO, 2011; LENARDÃO et al., 2003).

Esta consciência se fez presente na indústria química e farmacêutica, a partir da década de 80, especialmente devido aos sérios problemas ambientais enfrentados pelas mesmas (DUNN; WELLS; WILLIAMS, 2010; FARIAS e FÁVARO, 2011; LENARDÃO et al., 2003; SANSEVERINO, 2000).

No Brasil, desde o início dos anos 2000, a comunidade química vem reconhecendo a filosofia da Química Verde como uma estratégia importante no que diz respeito aos problemas relacionados à preservação do meio ambiente, incentivando esta prática nas pesquisas científicas (SILVA; LACERDA; JONES JUNIOR, 2005).

Neste trabalho, como anteriormente citado, o foco principal foi contribuir para o desenvolvimento do estado da arte na produção de medicamentos contendo fármacos de baixa solubilidade. As contribuições propostas foram: obter dispersões sólidas (DS) de FELO-CQ como alternativas eficientes aos sistemas atualmente empregados para corrigir as propriedades biofarmacêuticas desfavoráveis de fármacos; e desenvolver tais sistemas empregando materiais e processos seguros, de custo reduzido e baixo impacto sobre o meio ambiente.

As DS constituem uma importante tecnologia para a melhoria das propriedades de solubilidade e dissolução de fármacos, porém muitos métodos empregados na sua obtenção fazem uso de solventes orgânicos em grandes quantidades. Assim, esta etapa do processo contribui para uma maior geração de resíduos tóxicos, que necessitam de atenção e investimento no seu tratamento e eliminação (ALVES et al., 2012; GIRI et al., 2012a; GURUNATH et al., 2013; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009; NIKGHALB et al., 2012; SERAJUDDIN, 1990).

No entanto, há uma técnica que pode ser utilizada para a obtenção de DS, ainda pouco explorada, mas que apresenta vantagens em relação aos outros métodos disponíveis. Este processo, chamado de comoagem, adotado para a realização deste trabalho, além de ser econômico e de fácil reprodução, dispensa o uso de solventes orgânicos no preparo de DS e possibilita a obtenção desses sistemas a partir de diversos carreadores. A comoagem possui poucas limitações relacionadas às características físico-químicas dos carreadores e fármacos envolvidos, sendo a baixa temperatura de transição vítrea (T_g) de alguns materiais a principal restrição, que pode levar à formação de aglomerados devido ao aquecimento gerado durante o processo. No entanto, em comparação aos métodos tradicionais de obtenção de DS, as características de solubilidade e ponto e fusão de fármacos e carreadores não limitam a comoagem (BARZEGAR-JALALI et al., 2010; CARON et al., 2013; COLOMBO; GRASSI; GRASS, 2009; GAISFORD et al., 2010; GURUNATH et al., 2013; NIKGHALB et al., 2012; ZHONG et al., 2013).

Os carreadores passíveis de uso em formulações de DS são inúmeros, dentre eles, destacam-se os polímeros. Os polímeros podem ser naturais, semissintéticos ou sintéticos. Uma característica importante a respeito dos polímeros sintéticos é a necessidade do emprego de solventes orgânicos nos diversos processos de síntese polimérica, especialmente os métodos de polimerização em solução, em suspensão e em emulsão (MACHADO; LIMA; PINTO, 2007; SOLOMON; RIZZARDO; CACIOLI, 1986). Dessa maneira, a seleção de polímeros sintéticos como carreadores para o desenvolvimento de DS, indiretamente contribui para uma maior geração de resíduos tóxicos ao meio ambiente.

Levando-se em consideração todos os aspectos abordados, para o desenvolvimento das DS propostas neste trabalho, o carreador polimérico empregado foi o cloridrato de quitosana (CQ), um polímero natural, renovável, de origem marinha, selecionado por apresentar propriedades desejáveis para o uso na área farmacêutica, sendo elas: segurança, atoxicidade, biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixo custo (ALVAREZ-LORENZO et al., 2013; LAURIENZO, 2010).

Além disso, o uso do CQ é uma alternativa mais ecologicamente viável em relação aos polímeros sintéticos, visto que em seu processo de obtenção

não são utilizados solventes orgânicos. Os solventes e reagentes utilizados no processo de extração da quitosana a partir da quitina e na desacetilação parcial da quitosana, transformando-a em cloridrato, são o ácido clorídrico, o hidróxido de sódio e o hipoclorito de sódio (SIGNINI e CAMPANA FILHO, 2001; YOUNES e RINAUDO, 2015). Outra constatação importante é o fato do CQ ser extraído a partir de resíduos da indústria pesqueira, como os exoesqueletos de camarões e caranguejos, contribuindo para a diminuição do problema de acúmulo de resíduos (DIAS et al., 2013; GIRI et al., 2012b; HAMMAN, 2010; PARK et al., 2010).

Sendo assim, para a realização do presente trabalho, buscou-se uma atuação científica na área farmacêutica, engajada com a preservação do meio ambiente. Para tanto, partiu-se do princípio que o desenvolvimento do conhecimento sobre a utilização de materiais e processos sustentáveis, do ponto de vista ambiental, a partir da realização deste e de outros trabalhos, pode levar a indústria farmacêutica a adotar as tecnologias desenvolvidas e, assim, resultar na redução dos prejuízos decorrentes da produção industrial, causados ao meio ambiente e, conseqüentemente, à saúde e qualidade de vida das pessoas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e caracterizar dispersões sólidas de felodipino-cloridrato de quitosana (DS-FELO-CQ), empregando a comoagem como técnica de obtenção, visando à melhoria das propriedades biofarmacêuticas do fármaco.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar formulações de DS-FELO-CQ, em diferentes proporções fármaco:biopolímero, por meio de comoagem;
- Caracterizar as DS-FELO-CQ quanto à morfologia, à granulometria e à área de superfície das partículas;
- Caracterizar as DS-FELO-CQ quanto ao comportamento térmico, à cristalinidade e às interações fármaco-polímero;
- Determinar o teor de substância ativa, a solubilidade aparente, a molhabilidade e o perfil de dissolução das DS-FELO-CQ;
- Analisar o impacto das proporções de FELO-CQ presentes nas DS sobre a solubilidade aparente e o perfil de dissolução do fármaco;
- Avaliar a estabilidade das DS-FELO-CQ;
- Selecionar uma formulação de DS-FELO-CQ com base nos resultados dos testes de solubilidade, dissolução e estabilidade;
- Desenvolver comprimidos contendo a DS-FELO-CQ selecionada e caracterizá-los quanto à compatibilidade fármaco-excipientes, peso médio, dureza, friabilidade e perfil de dissolução.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Está frequentemente associada a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

O diagnóstico da HAS ocorre pela detecção de níveis elevados de PA pela medida casual, sendo confirmado quando a pressão sistólica for ≥ 140 mmHg ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg (DÍAZ, 2014; ROSENDORFF et al., 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010, 2013).

A HAS tem alta prevalência e baixas taxas de controle, sendo considerado um dos mais importantes problemas de saúde pública no Brasil e no mundo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). A prevalência da HAS é de cerca de 30 a 45% da população adulta mundial (DÍAZ, 2014; PINTO et al., 2011).

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (MS), no ano de 2006, havia cerca de 17 milhões de portadores de hipertensão arterial (BRASIL, 2006), com prevalência entre 22,3% e 43,9% (média de 32,5%), conforme o local de estudo, sendo superior a 50% em indivíduos entre 60 e 69 anos e superior a 75% na faixa etária acima de 70 anos (BRASIL, 2006; PINTO et al., 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013). Uma pesquisa realizada no ano de 2012, pelo MS por meio do Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), relatou uma prevalência de hipertensão de 24,3% em adultos (BRASIL, 2015).

Além da alta prevalência, a HAS é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, doença renal crônica e fibrilação atrial, e tem sido associada ao desenvolvimento de déficit cognitivo e demência. A mortalidade por doenças cardiovasculares aumenta progressivamente com a elevação da

PA a partir de 115/75 mmHg (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

Especificamente a doença cardíaca isquêmica e o acidente vascular cerebral, que são decorrentes da HAS, foram as doenças que lideraram as causas de morte globais em 2010, sendo responsáveis por um total de 12,9 milhões de óbitos, o que corresponde a uma em cada quatro mortes em todo o mundo, comparada com uma em cada cinco mortes ocorridas no ano de 1990 (LOZANO et al., 2013).

Um perfil de mortalidade semelhante também é observado no Brasil. Dados do MS para o ano de 2013 mostram que as doenças do aparelho circulatório foram as principais causas de óbito, respondendo por 31% do total das mortes em mulheres e 26% em homens. A doença isquêmica do coração e a doença cerebrovascular são as duas primeiras causas de morte para homens e mulheres na faixa etária de 40 a 59 anos e também para a faixa etária de 60 anos ou mais (BRASIL, 2014).

O impacto das complicações da HAS não está apenas relacionado à mortalidade, mas também às internações hospitalares. Dados de 2000 a 2009 mostram que as doenças cardiovasculares foram as principais causas de hospitalizações nesse período. Em 2007, as doenças do aparelho circulatório representaram 12,7% das hospitalizações e 27,4% das internações em pessoas acima de 60 anos (LENTSCK; LATORRE; MATHIAS, 2015; SHMIDT, 2011), gerando assim, custos elevados ao Sistema Único de Saúde (SUS) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

Visando à diminuição dos níveis de PA e consequente redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular do paciente hipertenso, são recomendadas tanto medidas não-farmacológicas isoladas, como associadas a medicamentos anti-hipertensivos (BRASIL, 2006; NOBRE et al., 2013).

Dentre as medidas não-farmacológicas eficazes para o tratamento da HAS, destacam-se as dietas, a diminuição da ingestão de sódio e de álcool, a atividade física regular, o controle do peso e o controle do estresse psicossocial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

O tratamento farmacológico da HAS modifica de forma expressiva o prognóstico da doença, independente dos fármacos anti-hipertensivos utilizados, seja em monoterapia ou em combinação. Os benefícios da redução

dos níveis pressóricos sobre a morbidade e a mortalidade cardiovasculares são bem estabelecidos (PSATY et al., 1997). Desfechos relevantes foram encontrados em estudos clínicos com o uso de diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II e com antagonistas dos canais de cálcio (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

As comorbidades apresentadas pelo paciente devem ser analisadas para o estabelecimento de combinações adequadas de medicamentos anti-hipertensivos. A decisão terapêutica deve ser baseada no risco cardiovascular, considerando-se a presença de fatores de risco, lesão em órgão-alvo e/ou doença cardiovascular estabelecida, e não apenas no nível da PA (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). De maneira geral, as melhores combinações em termos de efetividade são os fármacos que inibem o sistema renina-angiotensina-aldosterona (inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II) com os antagonistas dos canais de cálcio ou diuréticos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

Os antagonistas de canais de cálcio vêm sendo empregados no tratamento da hipertensão arterial desde meados da década de 1970. Representam um grupo heterogêneo de fármacos, divididos em quatro principais famílias: os diidropiridínicos (como, por exemplo, nifedipino, FELO, lacidipino e anlodipino), as fenilalquilaminas (como, por exemplo, verapamil), os benzotiazepínicos (como, por exemplo, diltiazem) e o tetralol (mebfradil). Esses fármacos desempenham ações distintas sobre o sistema cardiovascular, podendo ser mais específicas e potentes na musculatura vascular arterial sistêmica, coronariana e miocárdica, ou no sistema de condução cardíaca. São fármacos neutros quanto ao metabolismo glicídico, lipídico ou eletrolítico. Promovem regressão da hipertrofia ventricular esquerda e melhoram o desempenho diastólico do ventrículo esquerdo, porém podem deteriorar a função sistólica na presença de falência miocárdica (OIGMAN e FRITSCH, 1998).

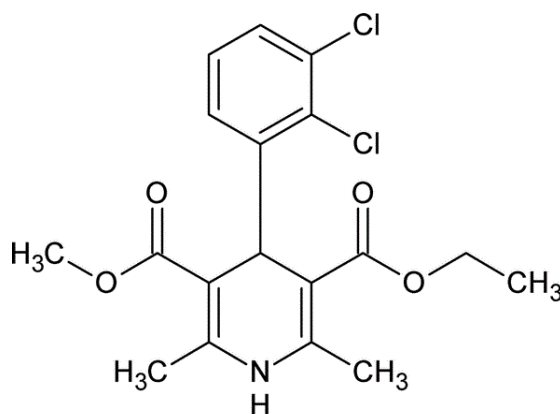
Todos os bloqueadores de canais de cálcio são dilatadores arteriais periféricos. Atuam por meio da inibição do fluxo extracelular de cálcio através de canais íons-específicos presentes na membrana celular. Quando o fluxo

de cálcio para o interior da célula é inibido, ocorre o relaxamento da musculatura lisa, resultando em vasodilatação e redução da PA. No músculo cardíaco, ocorre a redução da contratilidade e do ritmo sinusal e atrioventricular (ELLIOT e RAM, 2011).

4.2 FELODIPINO

O felodipino (FELO), denominado quimicamente como metil-etil-4-(2,3-diclorofenil)-1,4-di-hidro-2,6-dimetil-3,5-piridina dicarboxilato de dimetila, possui fórmula molecular $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$ e peso molecular de 384,25 g/mol (BP, 2013; USP 36, 2013). A estrutura química do FELO é apresentada na Figura 1.

Figura 1 - Estrutura química do felodipino.



Fonte: USP 36, 2013.

4.2.1 Aspectos farmacológicos

O FELO é um fármaco bloqueador de canais de cálcio, pertencente à classe das diidropiridinas. Seu mecanismo de ação ocorre pela inibição do fluxo extracelular de cálcio através de canais íons-específicos presentes na membrana celular (GOODMAN et al., 2012; TODD e FAULDS, 1992). O íon cálcio é um importante mensageiro intracelular, fundamental nos mecanismos de excitação e contração da musculatura lisa do miocárdio e dos vasos sanguíneos. Assim, o mecanismo de bloqueio dos canais de cálcio, exercido pelo FELO, resulta em vasodilatação coronariana e periférica, aumento da

frequência cardíaca e consequente redução da PA (OIGMAN e FRITSCH, 1998; TODD e FAULDS, 1992). O FELO promove vasodilatação seletiva nas arteríolas, sem exercer efeito algum sobre a circulação venosa. Além disso, o FELO apresenta a vantagem de possuir maior especificidade vascular em relação a outros fármacos da mesma classe, como anlodipino e nifedipino (GOODMAN et al., 2012; TODD e FAULDS, 1992).

Quando administrado por via oral, o FELO possui absorção quase completa, no entanto, apenas 15 a 25% da quantidade absorvida alcançam a circulação sistêmica (EDGAR et al., 1985; GOODMAN et al., 2012; PANDEY et al., 2013; TODD e FAULDS, 1992). Um dos mecanismos responsáveis por conferir a baixa biodisponibilidade ao FELO é o seu metabolismo hepático de primeira passagem (GOODMAN et al., 2012; TODD e FAULDS, 1992). Além disso, o FELO possui extensa ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 99,6%), predominantemente à fração de albumina, o que representa um fator limitante para a sua distribuição no organismo (BRUNTON et al., 2006; EDGAR et al., 1985; TODD e FAULDS, 1992).

O FELO é administrado em formulações de liberação prolongada, como uma estratégia para atenuar o efeito adverso de taquicardia reflexa, causado pelo tempo de meia-vida de eliminação curto deste fármaco (ELLIOT e RAM, 2011), que é de 14 horas em média (variando de 6,7 a 20,7 horas) (BRUNTON et al., 2006; EDGAR et al., 1985; TODD e FAULDS, 1992).

A dosagem de FELO administrada é de 2,5 a 10 mg, uma vez ao dia (HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ et al., 2002). O volume de distribuição do FELO é de, aproximadamente 10 L/kg (EDGAR et al., 1985; TODD e FAULDS, 1992) e sua metabolização ocorre principalmente no fígado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4), sendo que todos os metabólitos identificados são inativos (TODD e FAULDS, 1992).

O FELO é um fármaco de alta depuração sanguínea, em média de 12 mL/min/kg (GOODMAN et al., 2012). Cerca de 70% da dose administrada é excretada como metabólitos na urina; a fração restante é excretada nas fezes. Menos de 0,5% da dose é recuperada inalterada na urina (EDGAR et al., 1985; TODD e FAULDS, 1992).

4.2.2 Características físico-químicas

O FELO é praticamente insolúvel em água, muito solúvel em acetona, etanol anidro, metanol e cloreto de metileno (BP, 2013). Em água, apresenta solubilidade de aproximadamente 1 µg/mL a 37 °C (VOGT et al., 2008). Caracteriza-se como um pó cristalino branco ou levemente amarelado (BP, 2013). Apresenta ponto de fusão entre 145 a 155 °C, dependendo da taxa de aquecimento. A temperatura de transição vítrea (T_g) do FELO amorfo é em torno de 53 °C (BIKIARIS et al., 2005). Seu pKa é de 5,07 (PANDEY et al., 2013). Deve ser armazenado protegido da luz (BP, 2013), devido ao caráter fotolábil que possui (BRITO et al., 2012).

O mecanismo de fotodegradação do FELO ocorre principalmente devido à sua capacidade de gerar espécies de oxigênio reativo na presença de luz. Essa molécula de oxigênio, que é eletronicamente mais excitada, pode reagir com o próprio fármaco, promovendo uma rápida transferência intramolecular de elétrons, originando um derivado piridínico como fotoproduto principal. Os produtos de fotodegradação podem ser inativos ou tóxicos, reduzindo o efeito farmacológico (BRITO et al., 2012; JAVIDNIA et al., 2008; PIZARRO; GUNTHER; NUNEZ-VERGARA, 2007).

O FELO possui quatro formas polimórficas descritas na literatura. A forma I, cuja estrutura cristalina foi determinada em 1986, cristaliza a partir de metanol, etanol, acetonitrila e outros solventes comuns. É a forma polimórfica de maior estabilidade, sendo utilizada na produção de medicamentos (SUROV et al., 2012).

O polimorfo II do FELO foi relatado pela primeira vez em 1992, por Srčič e colaboradores (SRČIČ et al., 1992; SUROV et al., 2012; WANG et al., 2015). Em 2012, a partir de estudos de Bauer-Brandl e colaboradores, houve uma melhor elucidação da forma polimórfica II, bem como das formas III e IV (BAUER-BRANDL et al., 2012; WANG et al., 2015).

As diferenças físico-químicas entre as formas polimórficas do FELO estão no arranjo molecular, interação química por pontes de hidrogênio, densidade, coeficiente de absorção, e também por características térmicas (como temperatura de fusão) e padrão de picos característicos de

cristalinidade (determinados por raios-X) (SUROV et al., 2012; WANG et al., 2015), sendo algumas destas propriedades demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características físico-químicas dos polimorfos I a IV do FELO.

Forma polimórfica	Ponto de fusão (°C – T _{onset})	Solubilidade em etanol 50% a 25 °C (mol.L ⁻¹)	Velocidade de dissolução intrínseca (mg.min ⁻¹ .cm ⁻²)	Sistema cristalino
I	143,8 ± 0,2 (n = 2)	(1,48 ± 0,03). 10 ⁻²	0,235 ± 0,001	Monoclínico
II	134,8 ± 0,2 (n = 2)	(1,56 ± 0,04). 10 ⁻²	0,247 ± 0,001	Monoclínico
III	143,7 ± 0,2 (n = 4)	(1,45 ± 0,03). 10 ⁻²	0,195 ± 0,001	Monoclínico
IV	*	*	*	Monoclínico

*Não determinado.

Fonte: Adaptado de SUROV et al., 2012.

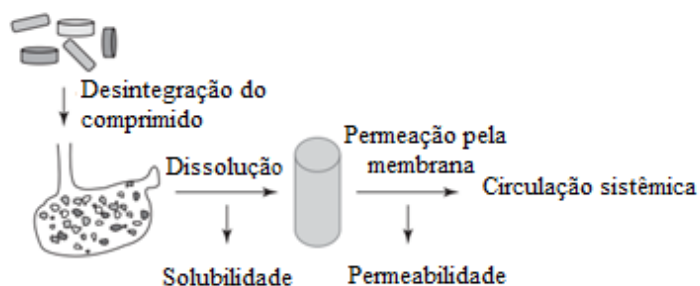
4.3 ADMINISTRAÇÃO ORAL DE FÁRMACOS DE BAIXA SOLUBILIDADE AQUOSA

A via oral é a mais conveniente e segura para a administração de medicamentos. A natureza não invasiva, a comodidade e o conforto, a possibilidade de autoadministração e a distribuição sistêmica do fármaco são vantagens importantes dessa via de administração (ANSELMO e MITRAGOTRI, 2014; GOODMAN et al., 2012; SHAH; JOSHI; SAWANT, 2014).

Entre as formas farmacêuticas de uso oral, as formas sólidas são as mais usadas, pois oferecem diversos benefícios, tais como a simplicidade e o baixo custo de produção, a estabilidade, a facilidade de administração e o mascaramento do sabor desagradável apresentado por muitos fármacos (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2000; MIGNANI et al., 2013; VERMA et al., 2010).

Para que um medicamento exerça o seu efeito terapêutico, é essencial que a forma farmacêutica possua a capacidade de liberar o fármaco para ser absorvido e atingir a circulação sistêmica (Figura 2), deixando-o biodisponível para que alcance seu local de ação no organismo, em taxas e quantidades suficientes para gerar a resposta farmacológica desejada (BAJAJ et al., 2011). O termo biodisponibilidade se refere a uma das principais propriedades farmacocinéticas, definida como a fração inalterada de uma dose administrada de fármaco que atinge a circulação sistêmica (BAJAJ et al., 2011; GUPTA e SEHRAWAT, 2011; HETAL; BINDESH; SNEHA, 2010).

Figura 2 - Etapas envolvidas na liberação e absorção oral de fármacos a partir de uma forma farmacêutica sólida.



Fonte: WEN e PARK, 2010.

4.3.1 Fatores que afetam a biodisponibilidade: relacionados à forma farmacêutica

A partir da administração oral, a forma farmacêutica necessita passar por várias etapas para que ocorra a liberação do fármaco, e o mesmo encontre-se biodisponível (GOODMAN et al., 2012). As características da própria forma farmacêutica podem interferir na liberação do fármaco, como por exemplo: o processo de fabricação, a natureza dos excipientes utilizados, o tempo de desintegração e a dissolução do fármaco (GARCIA-ARIETA, 2014; STORPIRTIS et al., 2004; ZHANG et al., 2004).

O processo utilizado na fabricação de uma forma farmacêutica pode influenciar a dissolução e a biodisponibilidade do fármaco, devido aos comportamentos diferenciados, tanto *in vitro*, como *in vivo*, que uma mesma

formulação pode apresentar quando preparada de maneiras distintas. Alguns destes processos submetem os componentes a variados tipos de estresse (mecânico, físico, químico, térmico), que podem induzir à transição de fases do fármaco ou do excipiente, por meio da interconversão entre polimorfos, solvatos/hidratos e fase amorfa, alterando assim, suas propriedades químicas, físicas e mecânicas. Como exemplo, destacam-se os processos de granulação (por via seca, via úmida, por fusão, *spray-drying*), de moagem e mistura, de compressão, de encapsulação e de revestimento (STORPIRTIS et al., 2004; ZHANG et al., 2004).

Aliado ao processo de fabricação, a natureza dos excipientes também influencia a absorção de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica, visto que através de características específicas, os excipientes podem possibilitar modificações e melhorias da técnica de produção (GARCIA-ARIETA, 2014; STORPIRTIS et al., 2004). Excipientes que possuem características favoráveis de compactabilidade, por exemplo, permitem a substituição do processo de granulação por via úmida pela compressão direta. Os excipientes também influenciam as propriedades de desintegração da forma farmacêutica, e conseqüentemente, seu perfil de dissolução. Quanto maior a velocidade de desintegração da forma farmacêutica, mais rapidamente o fármaco é liberado e pode passar para as etapas de dissolução e absorção (STORPIRTIS et al., 2004).

4.3.2 Fatores que afetam a biodisponibilidade: relacionados ao fármaco

Além dos fatores relacionados à forma farmacêutica, os fatores inerentes ao próprio fármaco influenciam potencialmente a sua absorção e consequente biodisponibilidade. Tais fatores são: as propriedades físico-químicas (solubilidade aquosa, polimorfismo); o estado físico (sólido, solubilizado ou em suspensão); o tamanho de partícula; o metabolismo e o transporte através das membranas do lúmen intestinal (GOODMAN et al., 2012; HETAL; BINDESH; SNEHA, 2010; STORPIRTIS et al., 2004).

Uma vez liberado a partir da forma farmacêutica, o fármaco deve ser dissolvido no meio gástrico, para, posteriormente, ser absorvido pelo trato gastrointestinal (TGI). O principal mecanismo de absorção de fármacos no TGI

ocorre por difusão passiva, portanto, a absorção é favorecida quando o fármaco apresenta-se no estado não ionizado e na sua forma mais lipofílica, que viabiliza a permeação através das membranas celulares (GOODMAN et al., 2012; STORPIRTIS et al., 2004).

Como principal fator limitante para a dissolução, destaca-se a solubilidade do fármaco, visto que a natureza aquosa do conteúdo do TGI faz com que fármacos com baixa solubilidade neste meio apresentem baixa solubilidade de saturação e, conseqüentemente, uma baixa taxa de dissolução (HETAL; BINDESH; SNEHA, 2010; HU et al., 2015; KAWABATA et al., 2011).

Outro fator que influencia a absorção do fármaco é o tamanho de partícula. Quanto menor o tamanho das partículas, maior a área superficial para contato com o meio de dissolução, e assim, maior a taxa de dissolução do fármaco, e conseqüentemente sua absorção e biodisponibilidade (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2000; STORPIRTIS et al., 2004).

O polimorfismo também pode influenciar a biodisponibilidade, a estabilidade química e física do fármaco e ter implicações no desenvolvimento, desempenho e estabilidade da forma farmacêutica. Os polimorfos são moléculas de um mesmo fármaco, que cristalizam em diferentes conformações ou arranjos no estado sólido (ZHANG et al., 2004). Estas moléculas são quimicamente idênticas, porém, apresentam propriedades físico-químicas distintas, como ponto de fusão, solubilidade e higroscopicidade. Em relação à higroscopicidade, sabe-se que as formas anidras dos fármacos apresentam atividade termodinâmica maior em relação aos seus hidratos correspondentes e, conseqüentemente, maior solubilidade e velocidade de dissolução (STORPIRTIS et al., 2004; ZHANG et al., 2004). As diferentes formas polimórficas podem ser originadas a partir das condições empregadas na síntese e purificação do fármaco, dependendo, por exemplo, do tipo de solvente utilizado e da temperatura da reação (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JUNIOR, 2000; STORPIRTIS et al., 2004; ZHANG et al., 2004).

Uma vez absorvido, o fármaco passa pelo fígado, podendo sofrer metabolização e excreção biliar antes de atingir a circulação sistêmica. Neste caso, a fração administrada e absorvida do fármaco pode ser inativada ou

desviada para o intestino antes de atingir a circulação sistêmica e ser distribuída para o local de ação. Se a capacidade do fígado em metabolizar ou excretar o fármaco for grande, a biodisponibilidade será reduzida significativamente, sendo este fenômeno designado metabolismo de primeira passagem (GOODMAN et al., 2012). Por isso, a quantidade de fármaco que atinge a circulação sistêmica depende não apenas da quantidade de dose administrada, mas também da fração da dose que é absorvida e que passa inalterada pelo fígado, sem sofrer algum efeito de primeira passagem. Esta fração é a quantidade de fármaco que está biodisponível para desempenhar sua função terapêutica (GOODMAN et al., 2012).

Na etapa seguinte à metabolização, a fração inalterada do fármaco é distribuída pelo sangue aos tecidos nos quais irá exercer o efeito farmacológico. Muitas substâncias circulam na corrente sanguínea ligadas às proteínas do plasma, principalmente à albumina. Esta ligação às proteínas plasmáticas limita a distribuição do fármaco, visto que apenas a sua fração livre é capaz de atravessar as membranas e atingir o sítio de ação (GOODMAN et al., 2012).

4.3.3 Sistema de Classificação Biofarmacêutica e estratégias empregadas para melhorar as características de dissolução de fármacos

A baixa biodisponibilidade de fármacos no uso clínico resulta em potencial terapêutico limitado, levando a desfechos clínicos insuficientes (JUNYAPRASERT e MORAKUL, 2015; KAWABATA et al., 2011). Em alguns casos, torna-se necessário um aumento de dose para que se atinjam concentrações terapêuticas do fármaco no sangue, o que pode gerar toxicidade e prejudicar a adesão do paciente ao tratamento (KAWABATA et al., 2011).

Os fármacos com baixa solubilidade aquosa se tornaram um grande desafio para a indústria, principalmente a partir do aprimoramento de tecnologias que intensificaram as pesquisas de novas moléculas químicas para uso farmacêutico. Nos últimos anos, houve um aumento no desenvolvimento de fármacos de elevado peso molecular e lipofilia, sendo que aproximadamente 70% dos candidatos a novos fármacos e 40% dos

fármacos comercializados em formas farmacêuticas orais de liberação imediata apresentam baixa solubilidade aquosa (HETAL; BINDESH; SNEHA, 2010; KAWABATA et al., 2011). Estima-se que não chegam ao mercado cerca de 40% dos candidatos a novos fármacos de caráter lipofílico, embora exibam potenciais atividades farmacodinâmicas. Isso por que, mesmo que haja efeito farmacológico promissor, uma molécula não é considerada viável para o desenvolvimento industrial caso não seja suficientemente solúvel e, conseqüentemente, disponível para alcançar o sítio de ação e interagir com o receptor (HETAL; BINDESH; SNEHA, 2010).

Por essas razões, em todo o mundo, os laboratórios farmacêuticos concentram a maior parte de seus investimentos no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas de uso oral capazes de originar concentrações plasmáticas do fármaco eficazes e reprodutíveis (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Uma ferramenta útil para a tomada de decisões no desenvolvimento de formulações farmacêuticas de uso oral é o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), desenvolvido por Amidon e colaboradores, que categoriza os fármacos com base em sua solubilidade em água e permeabilidade intestinal (KAWABATA et al., 2011).

Neste sistema os fármacos são divididos em quatro classes, sendo elas: classe I (alta solubilidade e alta permeabilidade), classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade), classe III (alta solubilidade e baixa permeabilidade) e classe IV (baixa solubilidade e baixa permeabilidade) (AMIDON et al., 1995; FDA, 2015). Para fins de classificação, a FDA considera uma substância altamente solúvel quando a maior dose terapêutica do fármaco é solúvel em 250 mL ou menos de meio aquoso na faixa de pH de 1 a 6,8. Por outro lado, para ser considerado altamente permeável, um fármaco deve apresentar absorção de 85% ou mais da dose administrada (FDA, 2015).

Fármacos que apresentam baixa solubilidade aquosa (categorias II e IV do SCB) possuem grande potencial para baixa biodisponibilidade quando administrados em formas farmacêuticas sólidas, por via oral, pois sua limitada dissolução nos fluidos gastrintestinais dificulta o processo de absorção (AMIDON, 1995; BIKIARIS et al., 2005; JUNYAPRASERT e MORAKUL,

2015). Geralmente, a etapa limitante para a absorção de fármacos SCB-classe II é a taxa de dissolução decorrente de sua baixa solubilidade. Embora estes fármacos sejam altamente permeáveis, a baixa solubilidade gera um baixo gradiente de concentração entre o intestino e a corrente sanguínea, limitando o transporte através das membranas biológicas e a absorção do fármaco (JUNYAPRASERT e MORAKUL, 2015). Um exemplo de fármaco pertencente à classe II do SCB é o FELO, objeto de estudo desta pesquisa.

As estratégias empregadas para aumentar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis envolvem técnicas que promovem o incremento de sua solubilidade de saturação e/ou de sua velocidade de dissolução. Alguns exemplos são a micronização (VANDANA et al., 2014; YASUJI; TAKEUCHI; KAWASHIMA, 2008), a formação de complexos com ciclodextrinas (CARRIER et al., 2007; KURKOV e LOFTSSON, 2013), os sistemas auto-emulsificantes (KOHLI et al., 2010; TANG et al., 2008), os sistemas liquisólidos (NOKHODCHI; HENTZSCHEL; LEOPOLD, 2011) e as dispersões sólidas (GUPTA e SEHRAWAT, 2011; GURUNATH et al., 2013; HUANG e DAI, 2014; VO; PARK; LEE, 2013).

O Quadro 1 apresenta algumas tecnologias descritas na literatura para a melhoria das propriedades biofarmacêuticas do FELO, dentre as quais as dispersões sólidas são as mais estudadas.

Quadro 1 - Alguns sistemas relatados na literatura para a melhoria das propriedades de solubilidade e dissolução do FELO.

Tipo de sistema	Técnica de obtenção	Excipientes	Referência
Estrutura macroporosa ordenada tridimensionalmente	Evaporação do solvente	Amido	Hao et al., 2015
Nanosuspensões	Precipitação-ultrasonificação	HPMC, PVA	Sahu e Das, 2014
Dispersões sólidas	<i>Meltmixing</i>	HPC SSL	Sarode et al., 2014
Nanopartículas	Nanoprecipitação	PLGA	Shah, Joshi e Sawant, 2014
Comprimidos liquisólidos	Dispersão, mistura, compressão	PG, PEG 400, polissorbato	Basalious et al., 2013

		80, dióxido de silício (coloidal e granulado), celulose microcristalina, manitol	
Dispersões sólidas	Microencapsulação por emulsificação-evaporação do solvente	Eudragit® E 100, PHB	Bazzo et al., 2012
Dispersões sólidas	Evaporação do solvente	PVP K90	Suknuntha; Jones; Tantishaiyakul, 2012
Dispersões sólidas	Molhagem com solvente	PVP, HPMC, Poloxamer	Kaushik e Pathak, 2012
Dispersões sólidas	<i>Meltmixing</i>	PVP K30, PEG 200	Papadimitriou et al., 2012
Dispersões sólidas	<i>Spin coating</i>	PVP	Zhang et al., 2011
Dispersões sólidas	Micronização em moinho de jato	PVP K25, HPMC 2910, lactose, amido, LSS	Vogt et al., 2008
Dispersões sólidas	Evaporação do solvente	PVP K30, HPMC 2910, HPMCAS	Konno et al., 2008
Dispersões sólidas	Evaporação do solvente	PEG 4000, PVP K30	Karavas et al., 2007a
Dispersões sólidas	Evaporação do solvente	PVP K30	Karavas et al., 2007b
Dispersões sólidas	Molhagem com solvente	PVP K30, HPMC 2910, poloxamer 407	Kim et al., 2006
Dispersões sólidas	Precipitação com anti-solvente supercrítico (SAS)	HPMC 2910, poloxamers 188 e 407, HCO-60	Won et al., 2005
HCO-60: óleo de rícino polioxil 60 hidrogenado; HPC: hidroxipropilcelulose; HPMC: hidroxipropilmetilcelulose, HPMCAS: acetato succinato de HPMC; LSS: lauril sulfato de sódio; PEG: polietilenoglicol; PHB: poli(hidroxibutirato); PG: propilenoglicol; PLGA: poli(ácido láctico-co-glicólico); PVA: álcool polivinílico; PVP: polivinilpirrolidona.			

Fonte: Elaboração própria.

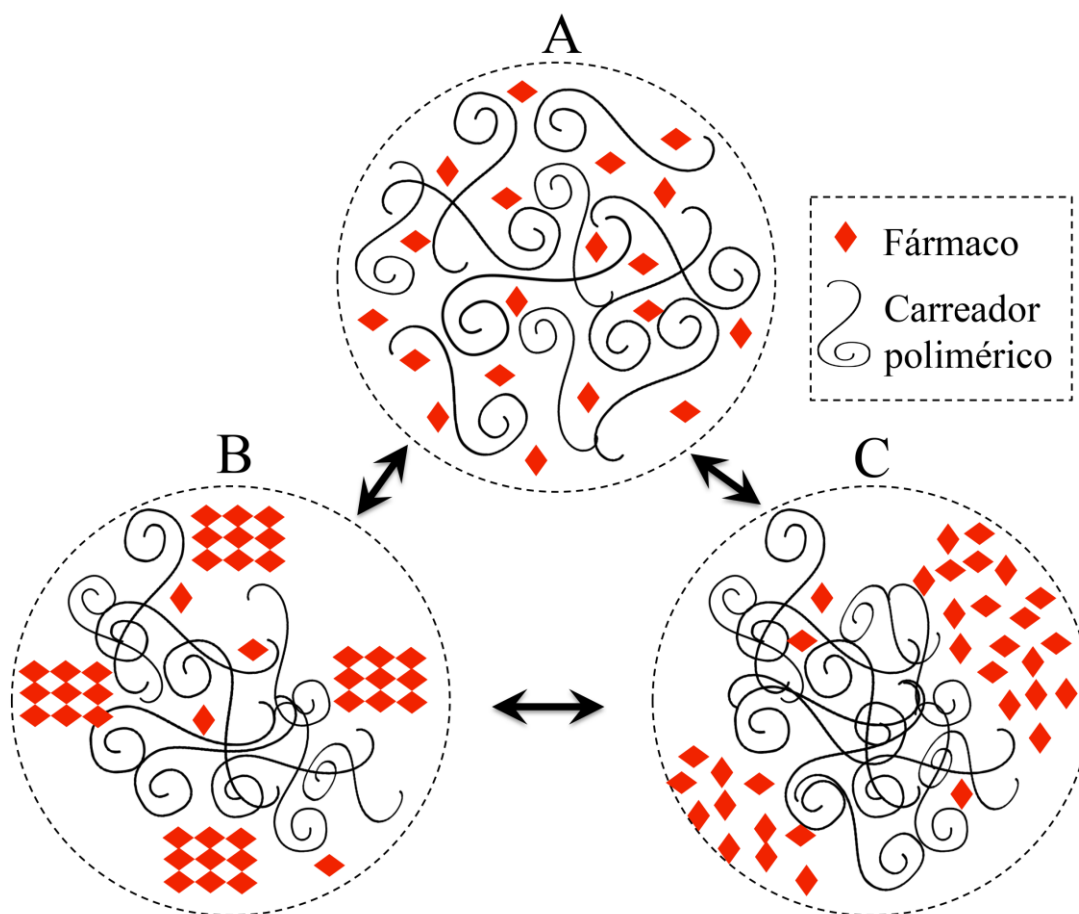
4.4 DISPERSÕES SÓLIDAS

Uma dispersão sólida (DS) pode ser definida como uma dispersão, no estado sólido, de um fármaco em um ou mais carreadores inertes, que podem ser uma molécula pequena ou, mais frequentemente, um polímero (HUANG e DAI, 2014; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE; 2013). A substância ativa pode apresentar-se, no sistema, como uma dispersão molecular, como partículas amorfas ou partículas cristalinas, assim como o carreador pode estar no estado cristalino ou amorfo (GURUNATH et al., 2013; HUANG e DAI, 2014; VO; PARK; LEE, 2013).

A tecnologia de DS tem sido aplicada com sucesso no desenvolvimento de formulações visando à melhora do perfil de dissolução de fármacos pouco solúveis em água (GURUNATH et al., 2013; HUANG e DAI, 2014; VO; PARK; LEE; 2013). O seu mecanismo de funcionamento envolve a redução do tamanho de partícula, eventualmente até o nível molecular, o aumento da molhabilidade do fármaco, a formação de complexos fármaco-carreador solúveis e a amorfização do fármaco (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE; 2013).

São três as estruturas que dispersões sólidas fármaco-polímero podem apresentar, conforme ilustrado na Figura 3, na qual os símbolos hexagonais representam moléculas do fármaco e as linhas curvas representam cadeias poliméricas. A primeira estrutura (A) demonstra o arranjo ideal de uma DS, no qual o fármaco está molecularmente disperso na matriz polimérica. A estrutura B apresenta um sistema fármaco-polímero em que o fármaco está presente no estado cristalino. Por fim, a estrutura C representa uma DS com domínios ricos em fármaco amorfo dispersos na matriz polimérica (HUANG e DAI, 2014).

Figura 3 - Possíveis arranjos entre fármaco-polímero presentes em dispersões sólidas.



Fonte: Adaptado de HUANG e DAI, 2014.

Quando a carga de fármaco é mais baixa do que sua solubilidade de equilíbrio na matriz polimérica, o fármaco apresenta-se molecularmente disperso nas cadeias do polímero (Figura 3A) e pode formar uma solução termodinamicamente estável e homogênea. No entanto, para a maioria das combinações fármaco-polímero, esta situação só ocorre a uma carga muito baixa de fármaco e/ou a uma alta temperatura. À medida que a temperatura diminui, a mistura torna-se uma solução supersaturada e o fármaco tende a precipitar-se, podendo resultar numa dispersão de partículas cristalinas do fármaco na matriz polimérica (Figura 3B). Como a cristalização do fármaco é um processo lento e com barreira energética mais elevada em relação à separação da fase amorfa, uma estrutura metaestável intermediária pode se formar, na qual agregados de fármaco amorfo se apresentam dispersos na matriz formada pelas cadeias poliméricas (Figura 3C) (HUANG e DAI, 2014).

As DS são classificadas em quatro gerações de acordo com os carreadores e/ou adjuvantes empregados em sua composição. Cada uma apresenta características diferentes quanto ao tipo de carreador e/ou adjuvantes utilizados em sua composição, taxa de dissolução, mecanismo de liberação e estabilidade (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

4.4.1 Dispersões sólidas de primeira geração

A primeira descrição de uma DS obtida para melhorar a dissolução e absorção de fármacos poucos solúveis ocorreu em 1961, por Sekiguchi e Obi (ALVES et al., 2012; GURUNATH et al., 2013; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007), que desenvolveram uma mistura eutética de sulfatiazol e uréia e observaram uma melhora na absorção do fármaco a partir deste sistema (SEKIGUCHI e OBI, 1961). Nesta mesma década, o uso da técnica foi descrito para outros fármacos, tais como cloranfenicol, dando origem às chamadas DS de primeira geração, caracterizadas pelo uso de carreadores cristalinos, como a uréia e açúcares (sorbitol e manitol). Neste tipo de DS, um fármaco cristalino é disperso em um carreador cristalino, formando uma mistura eutética ou monotética. Na mistura eutética, o ponto de fusão da mistura é menor que o ponto de fusão do fármaco e do carreador, enquanto que na mistura monotética o ponto de fusão do carreador e do fármaco são constantes (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

O fármaco nas DS cristalinas (primeira geração) pode também apresentar-se em partículas amorfas, chamadas de soluções cristalinas sólidas. Nas soluções cristalinas sólidas, moléculas do fármaco podem substituir a molécula do carreador no arranjo cristalino (soluções cristalinas sólidas de substituição) (VO; PARK; LEE, 2013).

A principal desvantagem das DS de primeira geração é a alta estabilidade termodinâmica dos carreadores, o que promove uma menor e mais lenta taxa de dissolução comparada com as DS amorfas (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013). O elevado ponto de fusão dos carreadores utilizados nas DS cristalinas dificulta

o preparo destes sistemas por alguns métodos específicos como o de fusão (GIRI et al., 2012a; GURUNATH et al., 2013; VO; PARK; LEE, 2013).

4.4.2 Dispersões sólidas de segunda geração

Em decorrência das desvantagens apresentadas pelas primeiras DS desenvolvidas, uma segunda geração foi proposta utilizando carreadores amorfos, os quais são majoritariamente polímeros (HUANG e DAI, 2014; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013). Estas DS, chamadas de DS amorfas, podem ser classificadas como soluções amorfas sólidas, suspensões amorfas sólidas ou uma mistura de ambas, de acordo com o estado físico do fármaco (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013). Ou seja, nas soluções amorfas sólidas, o fármaco e o carreador são completamente miscíveis, de maneira que formam uma mistura molecular homogênea, enquanto que as suspensões amorfas sólidas consistem de duas fases separadas. As suspensões amorfas sólidas são formadas quando o fármaco tem limitada solubilidade no carreador ou um ponto de fusão extremamente alto. Portanto, nas DS de segunda geração, as partículas de fármaco normalmente estão amorfas, no entanto, em alguns casos o fármaco pode estar dissolvido ou suspenso no carreador, existindo nos estados amorfo e cristalino ao mesmo tempo (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

Os polímeros empregados nas DS de segunda geração podem ser sintéticos, como a polivinilpirrolidona (PVP), os polietilenoglicóis (PEG) e os polimetacrilatos, ou polímeros de origem natural, por exemplo, derivados da celulose, como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), etilcelulose, hidroxipropilcelulose, derivados do amido e ciclodextrinas (HUANG e DAI, 2014; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

4.4.3 Dispersões sólidas de terceira geração

As DS de terceira geração apresentam tensoativos na sua composição ou mistura de polímeros amorfos e tensoativos como carreadores ou aditivos (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

O principal objetivo no desenvolvimento das DS de terceira geração foi minimizar os problemas decorrentes da precipitação do fármaco, que eram observados nas DS de primeira e segunda geração. Estes problemas são resultantes da ocorrência de recristalização do fármaco a partir do estado amorfo no processo de preparo (resfriamento ou remoção de solvente) e durante a estocagem. Outra questão observada é o estado de supersaturação que ocasiona a precipitação do fármaco e, assim, diminui a liberação *in vitro* ou *in vivo*, afetando negativamente a biodisponibilidade destes sistemas (HUANG e DAI, 2014; VO; PARK; LEE, 2013).

Assim, a inclusão de tensoativos na formulação faz com que as DS de terceira geração sejam capazes de proporcionar um aumento do grau de biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis e estabilizar a dispersão, evitando a recristalização do fármaco (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013). Além de aumentar a estabilidade física e química do fármaco presente na DS, os tensoativos contribuem para a melhora do perfil de dissolução, por serem capazes de aumentar a molhabilidade do sistema (ALVES et al., 2012; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013).

Exemplos de tensoativos, usados em DS, que se mostraram efetivos no aumento da biodisponibilidade de fármacos, são inulina, Inutec SPI, Compritol 888 ATO, Gelucire 44/14 e poloxamer 407 (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013). Outros tensoativos e emulsionantes que vem sendo utilizados como aditivos nas DS são laurilsulfato de sódio (LSS), polissorbato 80, d-alfa tocoferol, succinato de polietilenoglicol 1000, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno e laurato de sacarose (VO; PARK; LEE, 2013).

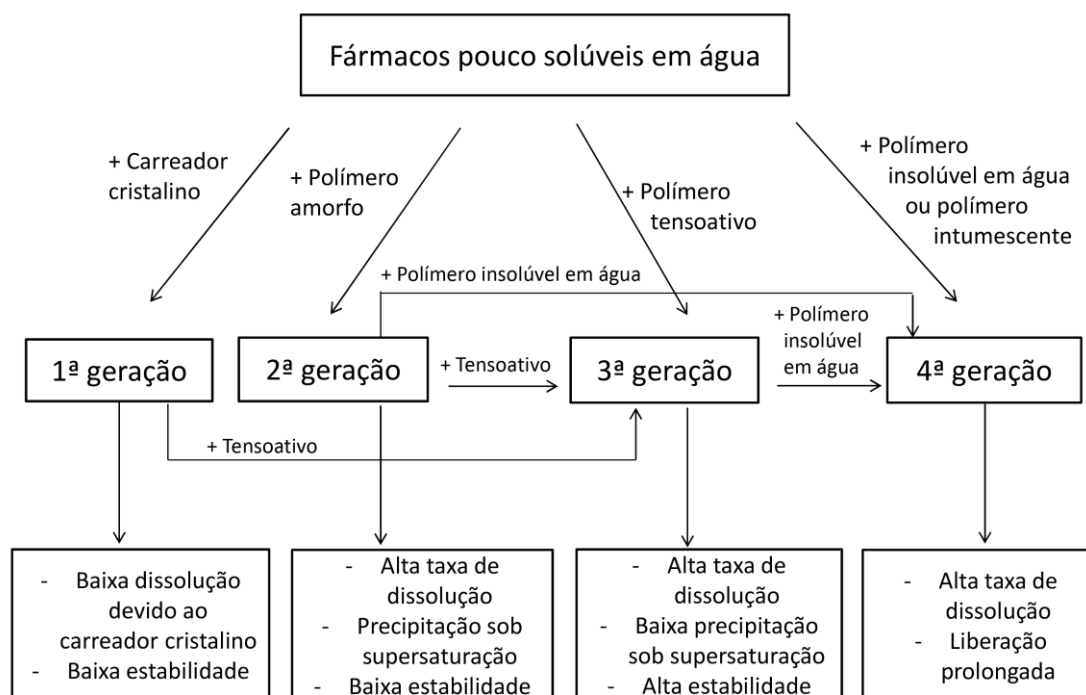
4.4.4 Dispersões sólidas de quarta geração

A quarta geração de DS engloba sistemas de liberação prolongada. Os fármacos utilizados nestas DS apresentam baixa solubilidade em água e tempo de meia-vida plasmática curto (GURUNATH et al., 2013; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO; PARK; LEE, 2013). Nesses sistemas, o fármaco molecularmente disperso no carreador torna-se mais solúvel em meio aquoso, enquanto que polímeros insolúveis ou intumescíveis são utilizados para prolongar a sua liberação no meio de dissolução (VO; PARK; LEE, 2013).

As vantagens apresentadas por este tipo de DS incluem a melhoria da adesão ao tratamento pelo paciente, devido à frequência posológica reduzida, a diminuição de efeitos colaterais e a duração prolongada do efeito terapêutico. Alguns polímeros utilizados para retardar a liberação de fármacos nas DS de quarta geração são acetato de celulose, hidroxipropilcelulose, Eudragit RS e RL, poli(óxido de etileno) e polímero carboxivinílico (Carbopol) (VO; PARK; LEE, 2013).

Na Figura 4, são apresentadas de forma esquemática as composições e propriedades das quatro gerações de dispersões sólidas.

Figura 4 - Composições e propriedades das quatro gerações de dispersões sólidas.



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

4.5 TÉCNICAS DE OBTENÇÃO DE DISPERSÕES SÓLIDAS

As propriedades físico-químicas das DS estão diretamente relacionadas ao método de preparação utilizado. Por isso, a adequada seleção da técnica de obtenção é pré-requisito fundamental para o desenvolvimento de DS com as características de dissolução e estabilidade desejadas (ALVES et al., 2012).

As principais técnicas descritas na literatura para o preparo de DS são os métodos de fusão, de evaporação do solvente e de fusão e evaporação do solvente. Outros métodos como a moagem com esferas, extrusão a quente, fluido supercrítico e liofilização podem também ser utilizados para obter DS (GURUNATH et al., 2013; VO; PARK; LEE, 2013).

4.5.1 Método de fusão

Neste método, a mistura física de carreador e fármaco é aquecida à temperatura ligeiramente superior ao seu ponto de fusão ou o fármaco é incorporado ao carreador fundido. O sistema permanece sob aquecimento até

obtenção de uma solução homogênea, sendo resfriado rapidamente em seguida. A massa final é triturada, pulverizada e tamisada. Neste caso, há maior probabilidade da quebra do estado cristalino do fármaco para o estado amorfo devido à utilização de temperaturas elevadas. Porém, há possibilidade de miscibilidade incompleta entre fármaco e carreador devido à alta viscosidade do polímero no estado fundido, além da degradação de fármacos termolábeis (ALVES et al., 2012; GIRI et al., 2012a; GURUNATH et al., 2013; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009; NIKGHALB et al., 2012). Em escala industrial, aplica-se uma variação deste método, chamada de *hot stage* ou *hot melt extrusion* (extrusão à quente) (JANSSENS e VAN DER MOOTER, 2009).

Para o resfriamento e solidificação do material fundido, podem ser utilizadas diversas técnicas como agitação em banho de gelo, resfriamento com película fina, nitrogênio líquido, entre outras (JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009; VO; PARK; LEE, 2013).

4.5.2 Método de evaporação do solvente

No método de evaporação do solvente, o fármaco e o carreador são solubilizados em um solvente orgânico comum, que é, em seguida, evaporado sob agitação constante, obtendo-se um resíduo seco e sólido. Os solventes mais comumente utilizados são metanol, etanol, acetato de etila, acetona, cloreto de metileno, entre outros. A remoção do solvente pode ser realizada por vários métodos, como secagem à vácuo, aquecimento da mistura, evaporação lenta do solvente à baixa temperatura, através de evaporadores rotativos, *spray drying* ou *freeze drying*. Uma dificuldade acerca deste método é a seleção de um solvente que seja capaz de solubilizar o fármaco hidrofóbico e o carreador hidrofílico (ALVES et al., 2012; GIRI et al., 2012a; GURUNATH et al., 2013; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009; NIKGHALB et al., 2012). Em alguns casos, são empregados tensoativos, como polissorbato 80 e laurilsulfato de sódio, para aumentar a solubilidade dos fármacos e carreadores nos solventes escolhidos (VO; PARK; LEE, 2013).

A principal desvantagem deste método é a utilização de solventes orgânicos e a geração de resíduos tóxicos, tanto para o meio ambiente,

quanto para o paciente (no caso de não haver a remoção completa e algum resíduo de solvente permanecer na formulação). Por outro lado, apresenta os benefícios de ser um método simples, de baixo custo e muito utilizado em escala laboratorial. Outra vantagem da técnica é a viabilidade de obtenção de DS contendo componentes termolábeis, visto que não utiliza altas temperaturas, embora a evaporação do solvente possa ser realizada por aquecimento, em alguns casos (ALVES et al., 2012; GIRI et al., 2012a; GURUNATH et al., 2013; JANSSENS e VAN DEN MOOTER, 2009; NIKGHALB et al., 2012).

4.5.3 Método de fusão e evaporação do solvente

Este método de obtenção de DS é uma combinação entre as técnicas de fusão e de evaporação do solvente. Consiste em aquecer o carreador a uma temperatura ligeiramente superior ao seu ponto de fusão e incorporar o fármaco previamente solubilizado em solvente orgânico. Posteriormente, resfria-se o sistema sob agitação constante e remove-se o solvente por secagem à vácuo, evaporação lenta do solvente à baixa temperatura, através de evaporadores rotativos, *spray drying*, ou liofilização. Este método possui como vantagem a possibilidade de incorporar fármacos com elevado ponto de fusão ou termolábeis (uma vez que requer temperaturas mais baixas em relação ao método de fusão) (ALVES et al., 2012; GIRI et al., 2012a).

4.5.4 Método de moagem

Os métodos tradicionais de obtenção de DS apresentam desvantagens, como o uso de solventes orgânicos e a necessidade de aquecimento. Um método que se destaca por não possuir tais limitações é o método de moagem com esferas (BARZEGAR-JALALI et al., 2010; COLOMBO, GRASSI, e GRASS, 2009; GAISFORD et al, 2010; GURUNATH et al., 2013; NIKGHALB et al., 2012; RIEKES et al., 2014; ZHONG et al., 2013).

Nesta técnica, o carreador e o fármaco são conjuntamente submetidos à moagem em moinho de esferas, sob condições de tempo e velocidade de

rotação pré-determinados (GURUNATH et al., 2013; NIKGHALB et al., 2012). No processo de moagem, é gerada tensão suficiente sobre as partículas sólidas, por meio de impacto e atrito, provocando alterações estruturais dos cristais e a formação de regiões amorfas (BALANI, et al., 2010; FENG, RODOLFO, e CARVAJAL, 2008; MALLICK et al., 2008).

Como vantagem, este método dispensa do uso de solventes orgânicos e o processamento ocorre em temperatura ambiente (possibilitando o uso de fármacos termolábeis). Além disso, o processo é relativamente simples, rápido e de fácil reprodução (BARZEGAR-JALALI et al., 2010; COLOMBO, GRASSI, e GRASS, 2009; GAISFORD et al, 2010; RIEKES et al., 2014; ZHONG et al., 2013).

4.5.5 Vantagens e desvantagens da técnica de dispersões sólidas e alguns exemplos disponíveis comercialmente

A tecnologia de DS, por ser de mais fácil produção e possuir maior aplicabilidade, é mais viável em relação à outras técnicas, tais como a formação de sais ou a incorporação de grupos polares na estrutura química, resultando na formação de pró-fármacos, também usadas com a finalidade de aprimorar as propriedades biofarmacêuticas. Essas técnicas podem apenas ser utilizadas para bases ou ácidos fracos e não para moléculas neutras, e, além disso, exigem a realização de ensaios clínicos por se tratarem de novas entidades químicas (GURUNATH et al., 2013; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

As DS são também mais eficientes do que os métodos convencionais de redução de tamanho de partículas de fármacos, visto que estas técnicas se limitam a uma redução em torno de 2 a 5 μm , que normalmente não é suficiente para uma melhora considerável de solubilidade e perfil de dissolução. Além disso, os pós com tamanho de partícula reduzido possuem propriedades mecânicas de difícil manejo, com um baixo fluxo e alta adesividade à superfícies, o que dificulta o seu processamento (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Por outro lado, as DS apresentam como desvantagem a baixa reprodutibilidade em escala industrial, que em alguns casos está relacionada

com as características do processo de obtenção, incluindo: o método de obtenção, a reprodutibilidade das propriedades físico-químicas, e a estabilidade química do fármaco e do carreador. Em contrapartida, em muitos casos, tais problemas foram solucionados com o aprimoramento de tecnologias que favoreceram o desenvolvimento comercial destes sistemas (ALVES et al., 2012; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA; 2007).

Além das dificuldades existentes no processo de obtenção, as DS também são susceptíveis à condições desfavoráveis de temperatura e umidade durante o armazenamento, que favorecem a recristalização do fármaco e comprometem o perfil de dissolução do produto (GURUNATH et al., 2013; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA; 2007). Por isso, mesmo sendo realizados grandes esforços científicos para o desenvolvimento de potenciais formulações, o número de DS disponível comercialmente ainda é baixo (VO; PARK; LEE, 2013).

No Quadro 2, são apresentados alguns exemplos de medicamentos elaborados a partir de DS, disponíveis comercialmente.

Quadro 2 - Exemplos de dispersões sólidas disponíveis comercialmente.

Nome comercial	Fabricante	Fármaco	Carreador
Afeditab CR	Actavis	Nifedipino	Poloxamer/PVP
Certican	Novartis	Everolimo	HPMC
Cesamet	Valeant Pharmaceuticals	Nabilona	PVP
Crestor	AstraZeneca	Rosuvastatina	HPMC
Fenoglide	Salix Pharmaceuticals	Fenofibrato	PEG
Gris-PEG	Pedinol Pharmacal Inc.	Griseofulvina	PEG 6000
Incivek	Vertex Pharmaceuticals	Telaprevir	HPMCAS
Intelence	Tibotec	Etravirina	HPMC
Isoptin SR-E	Abbott	Verapamil	HPC/HPMC
Kaletra	Abbott	Lopinavir, ritonavir	PVPVA
Kalydeco	Vertex Pharmaceuticals	Ivacaftor	HPMCAS
Nivadil	Fugisawa Pharmaceutical Co. Ltd	Nivaldipino	HPMC

Norvir	Abbott	Ritonavir	PVP/VA
Prograf	Fugisawa Pharmaceutical Co. Ltd	Tacrolimo	HPMC
Rezulin	Desenvolvido por Sankyo, fabricado por Parke-Davis divisão da Wamer-Lambert	Troglitazona	PVP
Sporanox	Janssen Pharmaceutica	Itraconazol	HPMC
Zelboraf	Roche	Vemurafenibe	HPMCAS
HPMC: hidroxipropilmetilcelulose; HPMCAS: acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose; HPC: hidroxipropilcelulose; PVP: polivinilpirrolidona; PVPPA: polivinilpirrolidona-co-vinilacetato; PVP/VA: copolímero de polivinilpirrolidona e polivinil acetato.			

Fonte: Adaptado de HUANG e DAI (2014), JANSSENS e VAN DEN MOOTER (2009) e VO; PARK; LEE, (2013).

4.6 BIOPOLÍMEROS DE ORIGEM MARINHA

Os avanços na área de engenharia de materiais vêm estimulando pesquisas para o desenvolvimento de novos compostos biocompatíveis para uso na área farmacêutica. Isso faz com que materiais obtidos de fontes renováveis, como os polímeros naturais, sejam cada vez mais investigados na utilização em sistemas de liberação de fármacos (ALVAREZ-LORENZO et al., 2013).

Os polímeros naturais, destacando-se neste trabalho os polissacarídeos de origem marinha, são produzidos a partir de fontes renováveis, por uma variedade de organismos vivos e suas composições e propriedades permitem modificações químicas, que aumentam a flexibilidade da aplicação desses materiais (COVIELLO et al., 2007; MATRICARDI et al., 2013). Além disso, são inertes, seguros, atóxicos, de baixo custo, biodegradáveis (ALVAREZ-LORENZO et al., 2013; LAURIENZO, 2010), compatíveis com agentes bioativos e prontamente disponíveis (KUMAR e GUPTA, 2012).

Os polissacarídeos estão presentes em algas marinhas, plantas, bactérias, fungos, insetos, crustáceos e outros animais (MATRICARDI et al., 2013; PRAJAPATI et al., 2014). São macromoléculas de carboidratos,

abrangendo uma diversidade de compostos que podem ser constituídas de apenas um tipo de monossacarídeo repetido ou formadas por duas ou mais diferentes unidades monoméricas. Podem ser classificados como não polieletrólitos e polieletrólitos, que por sua vez são divididos em carregados positivamente ou negativamente (ALVAREZ-LORENZO et al., 2013; PRAJAPATI et al., 2014).

Dentre os polissacarídeos de origem marinha, os alginatos, o ágar, a agarose e as carragenanas são obtidos a partir de algas. A celulose e a amilose são obtidas da microalga ULVA. Já a quitina é obtida do exoesqueleto de crustáceos e, a partir da quitina, é obtida a quitosana (LAURIENZO, 2010).

Estas fontes de obtenção de polissacarídeos marinhos vêm ganhando destaque na literatura e observa-se um crescente investimento em pesquisas que incentivam o cultivo em larga escala. É o caso das microalgas, as quais apresentam condições de crescimento de fácil controle em biorreator e, assim, pode-se cultivá-las laboratorialmente ou industrialmente sob condições pré-estabelecidas e que favoreçam a maior qualidade do produto extraído a partir delas (LAURIENZO, 2010).

Estima-se que apenas 30% dos produtos farmacêuticos disponíveis no mercado foram desenvolvidos a partir de produtos naturais e, dentre eles, apenas 10% obtidos de organismos marinhos. Por isso, a diversidade bioquímica dos micro-organismos marinhos também se torna atrativa, especialmente por que muitas bactérias presentes nos ambientes marinhos extremos ainda são desconhecidas, sendo este nicho ecológico uma nova possibilidade para exploração científica, no intuito de ampliar e incentivar o uso de produtos naturais (LAURIENZO, 2010). Outra questão importante a respeito das fontes marinhas de polissacarídeos é o aproveitamento das sobras da indústria pesqueira, como por exemplo, cascas de camarão e siri, contribuindo assim, para minimizar o problema do acúmulo de resíduos inutilizáveis (ALVAREZ-LORENZO et al., 2013).

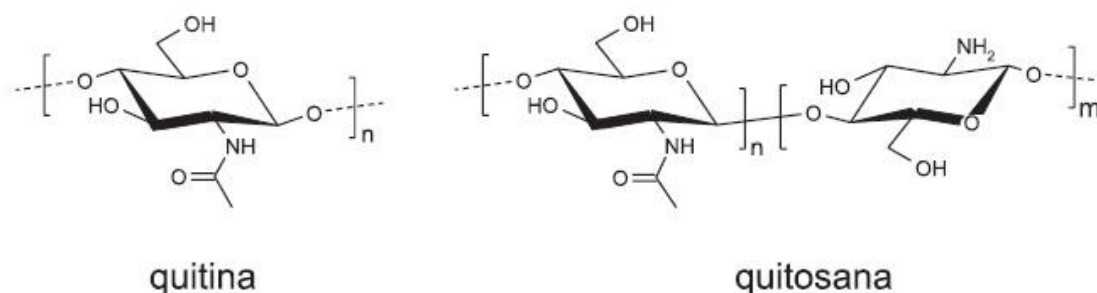
4.6.1 Quitosana e cloridrato de quitosana

A quitosana é um biopolímero linear, obtido pela desacetilação do polissacarídeo natural quitina, que é o segundo polímero mais abundante na natureza (DIAS et al., 2013; GIRI et al., 2012b; HAMMAN, 2010; PARK et al., 2010). A quitina pode ser encontrada em insetos (escorpiões, aranhas, formigas e besouros), micro-organismos (algas verdes, leveduras, fungos, esporos e algas marrons) e animais marinhos (anelídeos, moluscos, celenterados e lagostas) (DIAS et al., 2013). Atualmente, a principal fonte de quitina comercial produzida provém do exoesqueleto de crustáceos como camarões e caranguejos, resultantes de resíduos da indústria pesqueira (DIAS et al., 2013; GIRI et al., 2012a; HAMMAN, 2010; PARK et al., 2010).

Quimicamente, a molécula da quitosana (Figura 5) é composta de β -(1 $\rightarrow$ 4) ligada a 2-acetamido-2-deoxi-D-glucopirranose e 2-amino-2-deoxi-D-glucopirranose (LAURIENZO, 2010), com graus de desacetilação típicos entre 70 e 95% e pesos moleculares entre 10 e 1000 kDa (BP, 36, 2013; HAMMAN, 2010). É uma base fraca, solúvel em soluções ácidas (pH<6,5) e insolúvel em água e solventes orgânicos (AGNIHOTRI; MALLIKARJUNA; AMINABHAVI; 2004; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

A quitosana é uma poliamina catiônica, com alta densidade de carga a pH 6,5, e assim adere à superfícies negativamente carregadas e íons quelatos metálicos. É um polieletrólito linear que possui hidroxila reativa e grupos amino (disponíveis para reação química e formação de sal). A presença de grupos amino permite à quitosana reagir quimicamente com sistemas aniônicos, resultando na alteração das características físico-químicas de tais combinações. A quitosana, portanto, sofre reações típicas de aminas, como, N-acilação e reações Schiff (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

Figura 5 - Estrutura química das unidades monoméricas da quitina e da quitosana.



Fonte: SILVA; SANTOS; FERREIRA, 2006.

A quitosana possui diversas propriedades que favorecem sua utilização na área farmacêutica, como agente de revestimento, desintegrante, formadora de filme, agente mucoadesivo, aglutinante e agente de aumento de viscosidade (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). Possui a vantagem de ser solúvel em solventes ácidos possibilitando dispensar o uso de solventes orgânicos. Além disso, permite a modulação da liberação de agentes ativos, e possui caráter mucoadesivo (o qual aumenta o tempo residual no sítio de absorção). Possui baixa toxicidade, sendo sua dose letal (DL₅₀) em ratos de laboratório de 16 g/kg de peso corpóreo. Em ambientes fisiológicos, diversas enzimas, tais como quitosanase e lisozima, degradam a quitosana e formam produtos inertes. Além disso, muitos métodos de esterilização, como a radiação ionizante, métodos de calor, vapor e químicos podem ser adequadamente adotados para esterilização de quitosana em aplicações clínicas (AGNIHOTRI; MALLIKARJUNA; AMINABHAVI; 2004).

Entre as aplicações que vêm sendo estudadas para a quitosana, está o desenvolvimento de redes poliméricas semi-interpenetrantes (semi-IPN), utilizadas em engenharia de tecidos e em sistemas de liberação de fármacos e proteínas (MATRICARDI et al., 2013).

A quitosana vem sendo testada no desenvolvimento de formulações de liberação modificada de fármacos e também nanopartículas contendo conjugados com DNA e RNA, em sistemas para administração através de diferentes vias, por exemplo, vaginal, nasal, bucal, parenteral, intravesical ou oral (BERNKOP-SCHNÜRCH e DÜNNHAUPT, 2012).

Sistemas baseados em hidrogéis de quitosana podem ser desenvolvidos para vetorizar fármacos ao estômago e TGI superior, com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade. Vários fármacos foram testados para esta finalidade, como amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina e teofilina (GIRI et al., 2012b).

Outro uso da quitosana é em sistemas de liberação de fármacos pH-dependentes, sendo alguns exemplos de uso pela via oral: hidrogéis de quitosana enxertada com poli(ácido acrílico), atapulgita e alginato de sódio para liberação entérica de diclofenaco de sódio (WANG; ZHANG; WANG, 2009); blendas compostas de N-succinil-quitosana e alginato para liberação entérica de nifedipino (DAI et al., 2008); hidrogel de N,O-carboximetilquitosana e alginato para vetorização de proteínas em sítio específico no intestino (CHEN et al., 2008); blendas de hidrogéis preparadas com quitosana por reticulação com Eudragit® S 100 para vetorização de satranidazol no cólon (JAIN et al., 2007); formulações contendo quitosana para vetorização de ácido 5-aminosalicílico, prednisolona, metronidazol, 5-fluorouracil e indometacina ao cólon (GIRI et al., 2012b).

As formas salinas da quitosana, como por exemplo, o cloridrato, apresentam características e propriedades distintas da quitosana na forma neutra, principalmente no quesito solubilidade, sendo o cloridrato de quitosana (CQ) parcialmente solúvel em água, enquanto a forma neutra é insolúvel (SIGNINI e CAMPANA FILHO, 2001; WU et al., 2015). Isso ocorre devido à presença de cargas e de contra-íons provenientes de um ácido forte, que aumenta a hidrofilicidade, confere hidrossolubilidade e altera significativamente as interações inter e intra-cadeias, modificando o empacotamento no estado sólido e resultando em importante decréscimo de cristalinidade (SIGNINI e CAMPANA FILHO, 2001).

O CQ constitui-se de um pó branco ou quase branco, fracamente solúvel em água e praticamente insolúvel em etanol anidro (BP, 2013). O CQ pode ser obtido a partir da quitosana por um processo de dissolução em ácido acético a 1%, sob agitação por 18 horas. Posteriormente, a solução é filtrada em membrana milipore (5 µm) e sofre processo de diálise com solução de cloreto de sódio 0,2 mol/L em água deionizada. Um granulado branco de CQ é obtido por liofilização (SIGNINI e CAMPANA FILHO, 1999).

Algumas aplicações do CQ em sistemas farmacêuticos, descritas na literatura, são apresentados a seguir.

Em um estudo realizado por Wu e colaboradores (2015), partículas sub-micrométricas de CQ foram produzidas por meio de atomização assistida por fluido supercrítico, usando dióxido de carbono como meio de atomização e solução aquosa de etanol 50% como solvente. A técnica utilizada permitiu a produção de partículas finas de CQ, com baixa citotoxicidade e capacidade aumentada de promover a abertura de junções oclusivas de células Caco-2, demonstrando o potencial das micropartículas de CQ obtidas como sistemas carreadores de fármacos.

ZHANG e colaboradores (2014a) obtiveram nanopartículas de zeína contendo timol, revestidas com caseinato de sódio e CQ. As propriedades antimicrobianas do timol foram potencializadas pelas nanopartículas, sendo as variadas propriedades de cada componente responsáveis pelo satisfatório desempenho. A zeína, devido ao seu caráter hidrofóbico, promoveu a liberação controlada do timol, enquanto que o caseinato de sódio e o CQ atuaram como agentes estabilizantes, prevenindo a agregação das nanopartículas. Outra vantagem é que o CQ apresenta propriedades antimicrobianas, aumentando a eficácia do sistema. Assim, além do aprimoramento das propriedades físico-químicas das nanopartículas, como, estabilidade, redispersibilidade aquosa e características elétricas superficiais, houve maior atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*. Por fim, o estudo sugeriu que as nanopartículas desenvolvidas poderiam ser utilizadas em sistemas de liberação de agentes antimicrobianos nas indústrias de alimentos, farmacêutica e agrícola.

Outro estudo produziu carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) contendo genisteína e revestidos com CQ, visando à inibição da proliferação de células epiteliais, responsável pela opacificação capsular posterior, uma complicação da cirurgia de catarata. Demonstrou-se que o revestimento com CQ promoveu um aumento da captação celular *in vitro* dos CLN através de interações eletrostáticas de superfície, levando a uma maior eficácia do sistema (ZHANG et al., 2014b).

Em outro trabalho foi avaliada a eficácia na melhora da dissolução e do transporte através de monocamadas de células Caco-2 do naproxeno, a partir

de formulações de fármaco-polímero obtidas por comoagem, utilizando o CQ e o glutamato de quitosana (GQ) como carreadores. Os resultados evidenciaram que os sistemas desenvolvidos foram mais eficientes em relação ao naproxeno e que apenas a formulação com GQ promoveu um aumento significativo de permeabilidade do fármaco (MAESTRELLI et al., 2004). Este foi o único artigo encontrado na literatura acerca do uso do CQ como carreador em DS.

5 METODOLOGIA

5.1 MATERIAIS

O felodipino (FELO) foi adquirido da Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos (Brasil). O cloridrato de quitosana (CQ), com grau de desacetilação de 84%, foi sintetizado no Laboratório QUITTECH, do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina (Brasil). O polissorbato 80 (Tween 80) foi obtido da Vetec Química Fina (Brasil). Todos os demais reagentes utilizados eram de grau analítico.

5.2 OBTENÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS

As formulações de DS, compostas de FELO-CQ nas proporções de 1:0,5, 1:1, 1:3, 1:6 e 1:12 (m/m) e denominadas como F1, F2, F3, F4 e F5, respectivamente, foram preparadas por comoagem do fármaco e do polímero. A moagem ocorreu em moinho de esferas (Retsch PM 200, Alemanha), em jarro de aço de 125 mL, contendo 3 esferas de aço de 20 mm de diâmetro, a uma velocidade de 360 rpm por 60 minutos. Os componentes de cada formulação foram precisamente pesados para se obter uma massa final de 13 g. Para fins de comparação, o FELO matéria-prima (FELO-MP) e o CQ matéria-prima (CQ-MP) foram isoladamente submetidos às mesmas condições de moagem que as DS, originando F0 e CQ0, respectivamente.

5.3 OBTENÇÃO DAS MISTURAS FÍSICAS

Misturas físicas FELO-CQ (MF-FELO-CQ) nas proporções de 1:0,5, 1:1, 1:3, 1:6 e 1:12 (m/m), denominadas de MF1, MF2, MF3, MF4 e MF5, respectivamente, foram preparadas por simples espatulação dos componentes em gral, com uma massa final de 5 g.

5.4 CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS E MISTURAS FÍSICAS

5.4.1 Doseamento

O teor de FELO nas DS-FELO-CQ foi determinado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) de fase reversa, empregando o método indicativo de estabilidade previamente validado por Cardoza e Amin (2002). O cromatógrafo (Perkin Elmer, EUA) utilizado estava equipado com os seguintes módulos: auto-injetor (Series 200), desgaseificador (Series 200), bomba binária (Series 200) e detector UV-Vis (Series 200). Foram empregados coluna Luna C18 (2) (Phenomenex, EUA) de 150 x 4,6 mm, com tamanho de partícula de 5 µm, fase móvel composta de metanol (A) e tampão ortofosfato potássico (0,01 M) pH 3,5 (B) em proporção 75:25 (A:B), fluxo de 1,5 mL/min, injeção de 20 µL de amostra e detecção em 238 nm. A quantificação foi realizada com base em uma curva analítica obtida na faixa de 1 a 20 µg/mL. Os testes foram realizados em quintuplicata.

5.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas empregando-se cadinhos de alumínio hermeticamente fechados, contendo aproximadamente 4 mg de amostra, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL/min), na faixa de 30-300 °C, a uma razão de aquecimento de 10 °C/min (TA Instruments DSC Q20, EUA).

5.4.3 Termogravimetria (TG)

As curvas TG foram obtidas utilizando-se cadinhos de platina abertos, contendo aproximadamente 3 mg da amostra, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL/min), na faixa de 40-800 °C, a uma razão de aquecimento de 10 °C/min (TA Instruments TGA Q50, EUA).

5.4.4 Difração de raios-X de pó (DRX)

Os difratogramas foram registrados na faixa de 0-50° (2 θ), a uma velocidade de varredura de 2°/min, empregando radiação Cu K α (λ =1,5418Å) como fonte de raios-X. O equipamento (Shimadzu XRD-6000, Japão) foi operado a uma voltagem de 45 kV e uma corrente de 40 mA.

5.4.5 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

As amostras foram preparadas na forma de mistura a 2% (m/m) em KBr e submetidas a 12 varreduras na região de 4000 a 400 cm⁻¹, utilizando uma resolução de 4 cm⁻¹ (Perkin-Elmer Spectrum One B, EUA).

5.4.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As amostras, previamente recobertas com uma fina camada de ouro (Denton Vacuum Desk V, Japão), foram submetidas à avaliação morfológica, sendo as micrografias obtidas em microscópio eletrônico de varredura (Jeol JSM 6701F, Japão), nos aumentos de 35 e 100 vezes.

5.4.7 Determinação do tamanho de partículas

As análises de tamanho de partícula foram realizadas em equipamento de difração de raios laser (Malvern Instruments, Reino Unido) no módulo de via úmida. Uma lente de 300 mm foi utilizada abrangendo a faixa de leitura de 1,2 a 600 μ m. O meio dispersante utilizado para leitura e preparo das amostras foi uma solução aquosa saturada do fármaco, que foi filtrada antes do uso para remoção do fármaco não solubilizado.

As amostras foram pesadas (cerca de 1,5 g), adicionadas a 50 mL de meio dispersante e deixadas sob agitação durante 5 a 10 minutos, seguidos de 30 segundos de ultrassom, para permitir a dispersão adequada das partículas. Em seguida, procedeu-se à determinação no equipamento.

5.4.8 Determinação da área de superfície de partículas

A determinação da área superficial específica das amostras foi realizada em analisador de adsorção gasosa NOVA 2200e (Quantachrome, EUA), pela metodologia de análise de superfície e porosidade de materiais sólidos (BET), sob atmosfera inerte de nitrogênio.

5.4.9 Determinação do ângulo de contato

Para a determinação do ângulo de contato foi necessária a produção de comprimidos do FELO-MP e das DS-FELO-CQ, com o objetivo de obter-se uma superfície plana para a deposição do solvente testado. Para isso, foram pesados 250 mg de cada amostra e submetidos à compressão em prensa hidráulica (Protécni, Brasil), a uma força de 1,5 t por 60 segundos. Os ângulos de contato entre as amostras e o solvente foram determinados em goniômetro modelo OCA 15EC (Filderstadt, Alemanha), acoplado a um sistema processador de imagem de alta resolução Data Physics Instruments. Os ensaios foram realizados em triplicata, à temperatura ambiente, e o volume de água deionizada depositados sobre a superfície das partículas foi de 5 µL. O tempo para se mensurar o ângulo foi de 5 segundos após a gota ser depositada.

5.4.10 Estudo de dissolução

Os estudos de dissolução do FELO-MP, da F0, das DS-FELO-CQ e das MF-FELO-CQ foram realizados utilizando-se quantidade de amostra equivalente a 10 mg de fármaco, 500 mL de meio, $37 \pm 0,5$ °C, aparato pá e velocidade de agitação de 50 rpm (Nova Ética 299/6, Brasil).

Os perfis de dissolução foram, inicialmente, obtidos empregando-se polissorbató 80 (P80) 1%, preconizado na Farmacopeia Americana como meio para a avaliação de comprimidos de liberação prolongada de FELO (USP 36, 2013). Posteriormente, concentrações inferiores do tensoativo no meio de dissolução foram testadas, sendo selecionada a menor concentração

(P80 0,05%) capaz de possibilitar a obtenção dos perfis de dissolução, com adequada discriminação entre as formulações.

Alíquotas de 5 mL foram coletadas em 10, 20, 30, 40 e 60 minutos (sem reposição do meio de dissolução), submetidas à centrifugação e, então, quantificadas por método espectrofotométrico em 362 nm. O ensaio foi realizado em quintuplicata.

5.4.11 Determinação da solubilidade aparente

As determinações de solubilidade do FELO-MP, das DS-FELO-CQ e das MF-FELO-CQ foram realizadas em P80 1% e 0,05% (m/v). Para tanto, quantidade em excesso do fármaco foi adicionada a frascos âmbar fechados contendo o solvente (P80 1% ou 0,05%), os quais foram submetidos à agitação em incubadora orbital a 100 rpm e 37 °C, durante 24 horas. Então, amostras foram coletadas, centrifugadas a 3000 rpm durante 15 minutos (Nova Técnica, FC0G-0035, Brasil) e submetidas à quantificação por espectrofotometria de absorção em 362 nm (Shimadzu UV1601PC, Japão). Os testes foram realizados em quintuplicata.

5.4.12 Estudo de estabilidade acelerado

A F0 e as DS-FELO-CQ (F1 a F5) foram acondicionadas em recipientes de poliestireno com capacidade de 5 mL, armazenadas em câmara climática a 40 ± 2 °C e $75 \pm 5\%$ UR (Blue Line Comfort Climacell 111, Alemanha) durante 6 meses e, então, submetidas ao ensaio de dissolução. A DS-FELO-CQ F4 foi selecionada para a realização de ensaios complementares de teor, DSC, DRX e FTIR.

5.5 DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS A PARTIR DE DS-FELO-CQ

A formulação F4 de DS-FELO-CQ foi selecionada, com base nos resultados de solubilidade, molhabilidade, dissolução e estabilidade, para a incorporação em comprimidos. Para tanto, inicialmente, foi realizado um

estudo de compatibilidade entre o fármaco e excipientes e, posteriormente, os comprimidos foram obtidos e caracterizados quanto ao peso médio, dureza, friabilidade e perfil de dissolução.

5.5.1 Avaliação da compatibilidade fármaco-excipientes

O FELO, os excipientes celulose microcristalina 102, crospovidona (Kollidon CL-SF), dióxido de silício coloidal (Aerosil 200) e estearato de magnésio, e misturas binárias (1:1) entre o fármaco e cada excipiente foram submetidos à análise de DSC (DSC Q20 TA Instruments, EUA). Amostras de aproximadamente 4 mg, contidas em cadinhos de alumínio fechados, foram submetidas ao aquecimento na faixa de 30-300 °C, a uma razão de 10 °C/min, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL/min).

5.5.2 Obtenção dos comprimidos

Comprimidos de FELO 10 mg, correspondentes à formulação apresentada na Tabela 4, foram individualmente obtidos por compressão direta em uma prensa hidráulica (Protécni, Brasil), adaptada para matriz e punção de 9 mm de diâmetro. A compressão foi realizada a 0,5 t, durante 5 segundos.

Tabela 2 - Formulação de comprimidos de liberação convencional contendo a DS-FELO-CQ F4 (1:6).

Componente	Quantidade (%)
DS-FELO-CQ 1:6 (F4)	28
Celulose microcristalina 102	66
Kollidon CL-SF	5
Aerosil 200	0,5
Estearato de magnésio	0,5

5.5.3 Peso médio, dureza e friabilidade

A variação de peso foi determinada, a partir de 15 comprimidos, empregando-se balança analítica (Mettler Toledo AB 204-S, Brasil). A dureza foi determinada, em quintuplicata, em durômetro digital (298 DGP versão II, Ethik Technology, Brasil). A friabilidade foi avaliada utilizando-se 5 comprimidos, em friabilômetro (Nova Ética 300, Brasil) operado a 25 rpm por 4 minutos.

5.5.4 Estudo de dissolução

O estudo de dissolução dos comprimidos foi realizado empregando-se o método descrito no item 5.4.10.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise de variância (ANOVA) e o teste de Tukey (software Graphpad Prism 6) foram empregados para a avaliação estatística dos resultados de solubilidade, dissolução (quantidade de fármaco dissolvido em 10 minutos, $Q\%_{10min}$) e ângulo de contato. Consideraram-se significativos os valores de $p < 0,05$ em um nível de 95% de confiança.

Para avaliação estatística dos resultados do estudo de estabilidade, parâmetros de doseamento e dissolução ($Q\%_{10min}$) de F4 foram comparados nos tempos 0 e 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade por meio de teste T pareado, bicaudal, com nível de confiança de 95%, empregando-se o software Graphpad Prism 6.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 CARACTERIZAÇÃO DAS DISPERSÕES SÓLIDAS E MISTURAS FÍSICAS

6.1.1 Doseamento

Os resultados de teor de FELO obtidos para a F0 e para as DS-FELO-CQ (F1 a F5) são apresentados na Tabela 3. Todos os resultados foram próximos a 100% da quantidade esperada do fármaco nas amostras, sendo, desse modo, considerados satisfatórios.

Tabela 3 - Teor de FELO de F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5.

Amostra	Teor de FELO (%)*
F0	101,04 ± 0,85
F1	102,52 ± 1,77
F2	101,14 ± 1,65
F3	99,80 ± 1,73
F4	98,32 ± 1,69
F5	97,12 ± 1,40

*Resultados expressos como porcentagem média ± DP, em relação à quantidade teórica de fármaco nas amostras.

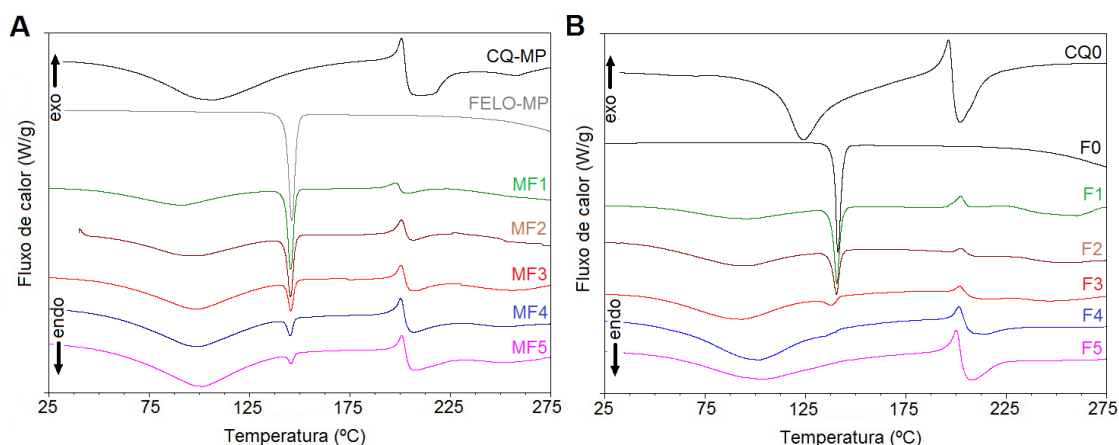
6.1.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A DSC, frequentemente usada para detectar a quantidade de material cristalino em dada amostra, é a técnica de análise térmica mais empregada para caracterizar DS. Na DSC, as amostras são submetidas a uma programação controlada de temperatura, sendo detectada a energia envolvida para a ocorrência de eventos térmicos, que podem ser endotérmicos (fusão, transição vítrea e entalpia de relaxamento) ou exotérmicos (cristalização). Esse método fornece informações sobre ponto de fusão, temperatura de transição vítrea e sobre as variações de energia associadas às transições de fase, incluindo fusão e (re)cristalização, que podem ser usadas para determinar o grau de cristalinidade da amostra (GURUNATH et al., 2013; VO;

PARK; LEE, 2013). A ausência do pico de fusão do fármaco na curva DSC de uma DS indica que o fármaco está na forma amorfa (VO; PARK; LEE, 2013).

As curvas DSC do FELO-MP, da F0, do CQ-MP, do CQ0, das MF-FELO-CQ e das DS-FELO-CQ são exibidas na Figura 6.

Figura 6 - Curvas DSC do FELO-MP, do CQ-MP, das MF-FELO-CQ 1 a 5 (A), da F0, do CQ0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B).



A curva DSC do FELO-MP (Figura 6) apresentou um único pico endotérmico em 145,9 °C, correspondente à fusão e característico de um fármaco cristalino anidro. A curva DSC da F0 exibiu o pico de fusão do FELO em 140,8 °C, indicando que o processo de moagem realizado não alterou a natureza cristalina do fármaco. A ocorrência de uma redução de em torno de 5 °C na temperatura de fusão da F0, em relação ao FELO-MP, foi efeito da redução da granulometria da amostra. O deslocamento do pico de fusão de fármacos decorrente de redução do tamanho de partícula já foi relatado em outros trabalhos (BARZEGAR-JALALI et al., 2010; MURDANDE; SHAH; DAVE, 2015; VAN EERDENBRUGH et al., 2008) e pode ser explicado pela equação de Gibbs-Thomson (JACKSON e MCKENNA, 1990; MURDANDE; SHAH; DAVE, 2015; VAN EERDENBRUGH et al., 2008).

O CQ-MP apresentou uma curva DSC típica de compostos amorfos hidratados (Figura 6), com um evento endotérmico largo entre aproximadamente 50 e 130 °C, decorrente do processo de desidratação (MAESTRELLI et al., 2004), além de um pico exotérmico em 200,5 °C sugestivo de degradação térmica. Os eventos de desidratação (endotérmico)

e decomposição térmica (exotérmico) foram preservados na curva DSC do CQ0, indicando que a moagem não alterou o comportamento térmico do biopolímero.

Os eventos característicos de desidratação e decomposição térmica do CQ-MP foram também observados nas curvas DSC das MF-FELO-CQ (MF1 a MF5), ambos com aumento de intensidade conforme aumentou a quantidade do biopolímero na amostra. Da mesma forma, as curvas DSC das MF-FELO-CQ apresentaram o pico endotérmico de fusão do FELO, com diminuição de intensidade à medida que houve redução da quantidade de fármaco nas amostras. Uma vez que as curvas termoanalíticas das MF-FELO-CQ se apresentaram como sobreposições das curvas do FELO-MP e do CQ-MP, não foram evidenciadas interações ou incompatibilidade entre o fármaco e o biopolímero para essas amostras.

Nas curvas DSC das DS-FELO-CQ, o evento endotérmico do FELO foi observado para F1, F2 e F3 (neste caso, com redução marcante de intensidade em relação à MF3), na mesma faixa de temperatura exibida por F0. No entanto, F4 e F5 não apresentaram o pico de fusão do FELO. Todas as DS apresentaram os eventos característicos do CQ. Dessa forma, a redução de intensidade (F3, com FELO:CQ 1:3) e o desaparecimento (F4 e F5, com FELO:CQ 1:6 e 1:12, respectivamente) do evento de fusão do FELO, em relação às MF-FELO-CQ correspondentes, sugeriram que o processo de comoagem promoveu a interação fármaco-carreador e a redução do grau de cristalinidade do FELO nas DS, quando a proporção fármaco:carreador foi igual ou superior a 1:3.

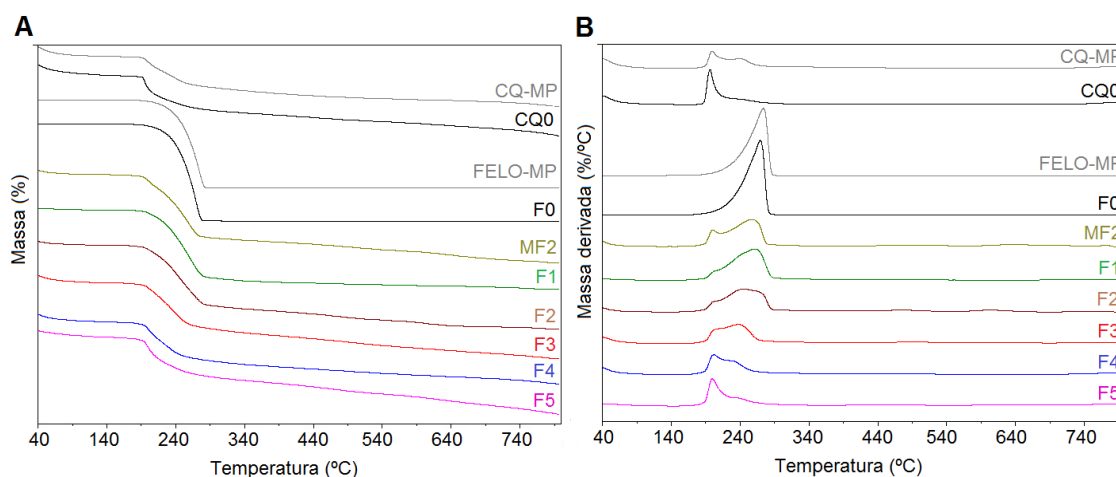
6.1.3 Termogravimetria (TG)

A TG é um método de análise térmica que mede a variação de massa da amostra (perda ou ganho) em função da temperatura e/ou do tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura. As aplicações da TG na área farmacêutica incluem a avaliação da estabilidade térmica de fármacos, o estudo de compatibilidade entre os componentes de formulações, a determinação do teor de umidade e outros voláteis, e das temperaturas de decomposição, vaporização ou sublimação da

amostra, entre outras (MATOS; MERCURI; BARROS, 2011; VO; PARK; LEE, 2013). No caso de DS, a TG fornece informações importantes sobre a estabilidade de fármacos e carreadores, e também permite determinar alterações químicas e físicas às quais as DS possam ser sensíveis, auxiliando na adequada seleção do processo e de parâmetros de obtenção das formulações (VO; PARK; LEE, 2013).

As curvas TG e DTG do FELO-MP, da F0, do CQ-MP, do CQ0, da MF2, e das DS-FELO-CQ são exibidas na Figura 7.

Figura 7 - Curvas TG (A) e DTG (B) do FELO-MP, da F0, do CQ-MP, do CQ0, da MF2 e das DS-FELO-CQ.



A análise termogravimétrica (TG/DTG) mostrou que o FELO-MP é termicamente estável até aproximadamente 196 °C, apresentando um evento de degradação térmica importante a partir desta temperatura até cerca de 286 °C, com perda de massa de 93,2% (Figura 7). A F0 apresentou comportamento térmico muito semelhante ao FELO-MP, demonstrando, portanto, que o processo de moagem não alterou a estabilidade térmica do fármaco (Figura 7).

As curvas TG/DTG do CQ-MP mostraram dois eventos de perda de massa, o primeiro entre em torno de 40 °C e 100 °C, correspondente à perda de água (perda de massa de 17%), e o segundo na faixa de 174 °C a 278 °C, correspondente à degradação térmica (perda de massa de 50%). As curvas TG/DTG do CQ0 exibiram os mesmos eventos térmicos que CQ-MP,

confirmando que o processo de moagem não alterou o comportamento térmico do CQ, como observado por DSC.

No caso das MF-FELO-CQ, a MF2 foi selecionada para a análise termogravimétrica por apresentar razão FELO:CQ de 1:1 (m/m), que é a proporção geralmente preferida para avaliar possíveis interações fármaco-carreador, já que maximiza a probabilidade de observar-se tais interações na amostra (ROUMELI et al., 2013). As curvas TG/DTG da MF2 exibiram os eventos de perda de massa, correspondentes à degradação térmica, nas mesmas faixas de temperatura que FELO-MP/F0 e CQ-MP/CQ0, apresentando-se, desta forma, como o somatório das curvas termoanalíticas das substâncias isoladas. Tal comportamento demonstrou que não houve alteração da estabilidade térmica do fármaco e do polímero na mistura física, em comparação às substâncias isoladas, confirmando a ausência de incompatibilidade fármaco-polímero previamente constatada por DSC.

Assim como observado para as MF-FELO-CQ, as curvas TG/DTG das DS-FELO-CQ (F1 a F5) apresentaram os eventos de perda de massa referentes à degradação térmica do FELO e do CQ, nas mesmas faixas de temperatura, em intensidades proporcionais às quantidades desses componentes nas amostras, demonstrando que o processo de comoagem realizado não alterou a estabilidade térmica do fármaco e do biopolímero.

6.1.4 Difração de raios-X de pó (DRX)

A DRX é uma técnica específica para a determinação da estrutura cristalina de substâncias no estado sólido. Nesta técnica, um feixe de raios-X incide em um cristal (DRX de monocristal) ou amostra cristalina (DRX de pó) e interage com os elétrons dos átomos presentes, originando o fenômeno de difração (CUFFINI; PITALUGA JUNIOR; TOMBARI, 2011).

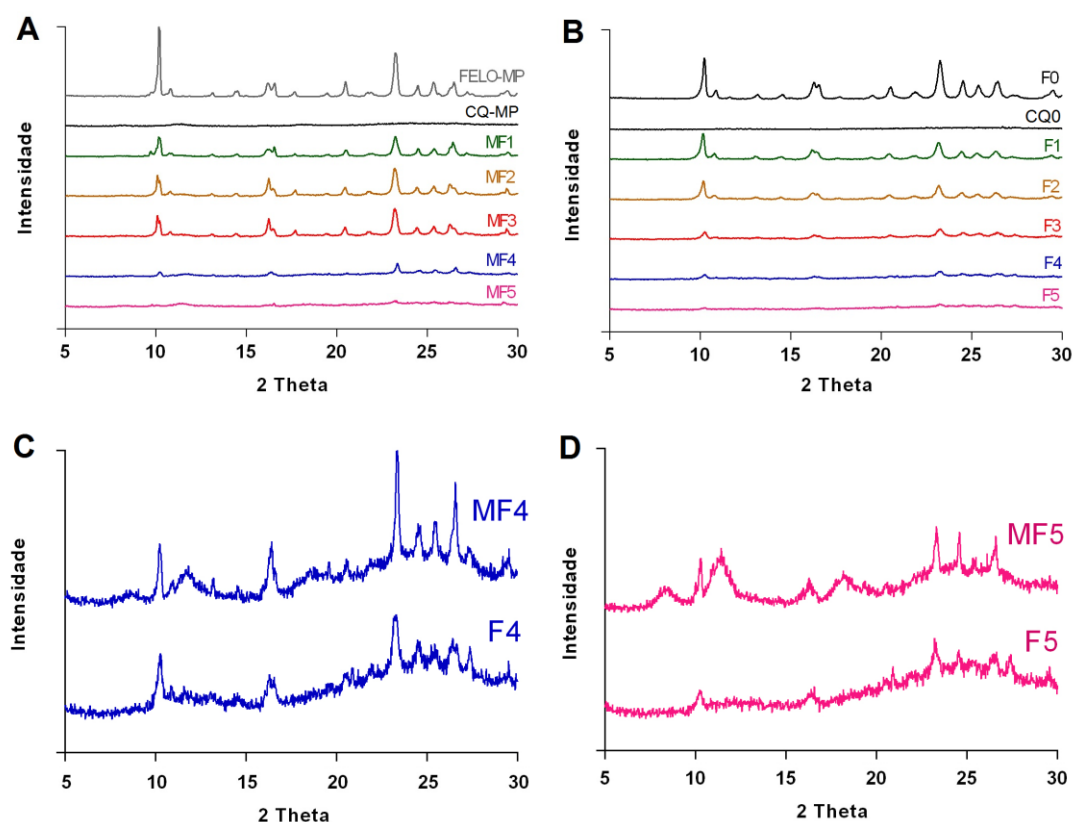
No caso da DRX de pó (DRXP), o padrão de difração apresenta uma série de reflexões, as quais são identificadas no difratograma pelo ângulo (2θ) ou pela distância interplanar (d) contra a sua intensidade. Este padrão está relacionado à composição química e ao ordenamento cristalino das moléculas no cristal. Por isso, estruturas cristalinas distintas de uma mesma substância podem ser inequivocamente distinguidas pelo padrão de DRXP, possibilitando

o estudo do polimorfismo de fármacos (CUFFINI; PITALUGA JUNIOR; TOMBARI, 2011).

A DRXP é o método mais amplamente utilizado para identificar e caracterizar o estado cristalino de fármacos em DS. Tendo em vista a especificidade dos padrões de difração característicos das substâncias, a cristalinidade do fármaco pode ser identificada separadamente da cristalinidade do carreador, permitindo a diferenciação entre o estado cristalino ou estado amorfo do fármaco na DS (VO; PARK; LEE, 2013). A cristalinidade do fármaco é indicada pela presença de picos estreitos e intensos no difratograma, que estão ausentes no caso de materiais amorfos (CHADHA; KAPOOR; KUMAR, 2006). A redução no número e intensidade de picos de difração de DS em comparação ao fármaco isolado indica a diminuição da cristalinidade ou amorfização parcial (MAULVI et al., 2011). Entretanto, cristalinidades abaixo de 5-10% podem não ser detectadas por DRXP (VO; PARK; LEE, 2013).

Os difratogramas do FELO-MP, da F0, do CQ-MP, do CQ0, das MF-FELO-CQ e das DS-FELO-CQ são apresentados na Figura 8.

Figura 8 - Difratomogramas do FELO-MP, do CQ-MP, das MF-FELO-CQ 1 a 5 (A); da F0, do CQ0, das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B); e, em diferente escala, da MF4, da F4 (C), da MF5 e da F5 (D).



O difratograma do FELO-MP (Figura 8) demonstrou o elevado grau de cristalinidade do fármaco, com picos característicos em 2θ de $10,24^\circ$, $16,06^\circ$, $20,42^\circ$, $23,20^\circ$, $24,30^\circ$, $25,24^\circ$, $26,26^\circ$ e $29,10^\circ$, indicativos da forma polimórfica I (KESTUR et al., 2013; SUROV et al., 2012; WANG et al., 2015b; WU et al., 2015). O difratograma da F0 exibiu o mesmo padrão de DRX que o FELO-MP, confirmando que o processo de moagem não causou amorfização ou alteração polimórfica do fármaco, como indicado por DSC. A pequena redução de intensidade de alguns picos característicos, observada para F0 em relação ao FELO-MP, sugere que a moagem possa ter gerado uma discreta diminuição no grau de cristalinidade da amostra ou pode ter ocorrido devido ao efeito de orientação preferencial.

O padrão de difração do CQ-MP (Figura 8) mostrou-se característico de um polímero semicristalino, apresentando um halo amorfo e picos de

difração com intensidade reduzida em 2θ $38,22^\circ$ e $44,50^\circ$ (dados não apresentados). O mesmo perfil de difração foi observado para o CQ0, demonstrando que essa característica não sofreu alteração em função do processo de moagem.

Os picos de difração característicos do FELO foram claramente observados nos difratogramas das MF1, MF2 e MF3 (FELO-CQ de 1:0,5, 1:1 e 1:3, respectivamente) (Figura 8A). Esses picos de difração também ocorreram nos padrões das MF4 e MF5 (FELO-CQ de 1:6 e 1:12, respectivamente) (Figura 8C), embora de forma menos evidente em função das menores quantidades de FELO presentes (Figura 8C). Esses resultados indicam que a cristalinidade do fármaco e do carreador não sofreu alterações nas MF-FELO-CQ.

Os difratogramas de todas as DS-FELO-CQ (F1 a F5) (Figuras 8B, 8C e 8D) apresentaram redução de intensidade de picos de difração característicos do FELO, em comparação às MF-FELO-CQ correspondentes, o que foi particularmente significativo para F4 e F5 (Figuras 8C e D).

Os resultados de DRX, aliados aos de DSC, indicaram que o processo de comoagem realizado entre o FELO-MP e o CQ-MP não resultou em completa amorfização do fármaco nas DS-FELO-CQ, mas houve redução do grau de cristalinidade, principalmente para as formulações F3, F4 e F5, que tinham maior conteúdo do biopolímero. Assim, o desaparecimento do pico de fusão do FELO nas curvas DSC de F4 e F5 não foi decorrente de total amorfização da amostra, mas sim da redução do grau de cristalinidade a um nível muito baixo, o qual a técnica não foi capaz de detectar (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

6.1.5 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR)

A FTIR é uma técnica baseada na ocorrência de transições vibracionais e rotacionais nas moléculas, decorrentes da exposição da amostra à radiação eletromagnética na região do infravermelho (IV). Os espectros de IV (principalmente o IV médio, na região de $400-4000\text{ cm}^{-1}$) são bastante difundidos para identificar fármacos quimicamente, pois as regiões das bandas de absorção dos grupos funcionais das moléculas são

conhecidas com precisão (BUNACIU; ABOUL-ENEIN; FLESCHEIN, 2010; CUFFINI; PITALUGA JUNIOR; TOMBARI, 2011).

No estudo de DS, a FTIR é comumente usada para investigar a existência de interações intermoleculares e a compatibilidade entre fármacos e carreadores, uma vez que é capaz de detectar interações físicas e químicas entre compostos (VO; PARK; LEE, 2013). Assim, a natureza e a extensão de interações fármaco-fármaco ou fármaco-carreador podem ser avaliadas por esta técnica. Alterações no espectro de IV das DS, como surgimento de novas bandas, alargamento, deslocamento ou alteração de intensidade de bandas já existentes, em comparação aos espectros dos componentes individuais, indicam interações entre os grupos funcionais das moléculas presentes (GUO; SHALAEV; SMITH, 2013). A identificação de ligações de hidrogênio entre o fármaco e o carreador, por exemplo, pode ser importante para explicar o estado físico e a estabilidade de fármacos nas DS (VO; PARK; LEE, 2013).

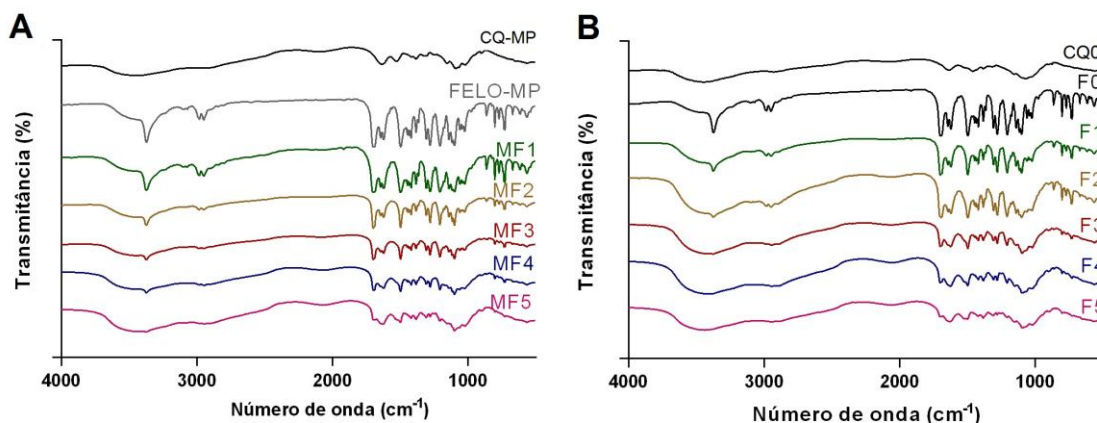
Em DS amorfas, as longas cadeias poliméricas do carreador podem impedir estericamente a associação entre as moléculas do fármaco e, assim, inibir a recristalização. Além disso, a interação fármaco-polímero fornece uma maior barreira energética para a nucleação e, por conseguinte, melhora a estabilidade física de DS (SATHIGARI et al., 2012).

Sendo assim, os métodos de produção de DS devem maximizar a ocorrência de interações fármaco-carreador e o ponto chave para isso é selecionar carreadores com grupos reativos apropriados que possam participar de interações (iônicas ou ligação de hidrogênio) com grupos reativos dos fármacos (PAPADIMITRIOU et al., 2012).

As ligações de hidrogênio ocorrem entre um grupo funcional doador de ligação de hidrogênio e um aceptor de ligação de hidrogênio. O FELO apresenta em sua estrutura química um grupo doador de ligação de hidrogênio (NH) e grupos aceptores de ligações de hidrogênio (principalmente os grupamentos C=O), dessa forma, é um fármaco modelo interessante para o estudo de DS (SARODE et al., 2014). O CQ é potencialmente um bom material carreador para o uso em DS, pois possui grupamentos doadores (NH, OH) e aceptores de hidrogênio (C=O e C-O-C).

Os resultados de FTIR do FELO-MP, da F0, do CQ-MP, do CQ0, das MF-FELO-CQ, e das DS-FELO-CQ estão apresentados na Figura 9.

Figura 9 - Espectros de FTIR do FELO-MP, do CQ-MP, das MF-FELO-CQ 1 a 5 (A), da F0, do CQ0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B).



O espectro de FTIR do FELO-MP (Figura 9) exibiu os picos característicos em $3376,0\text{ cm}^{-1}$ (estiramento N-H), $2983,0\text{ cm}^{-1}$ (estiramento C-H alifático), $1705,0\text{ cm}^{-1}$ (C=O de éster) e $735,0\text{ cm}^{-1}$ (estiramento C-Cl) (PAGAR e VAVIA, 2012). A F0 não apresentou alterações no espectro de FTIR, em relação ao FELO-MP.

O espectro de FTIR do CQ-MP apresentou bandas de absorção características em 1653 cm^{-1} (amida primária), 1544 cm^{-1} (amida secundária) e 1393 cm^{-1} (amida secundária). As bandas em 1161 , 1055 e 1006 cm^{-1} são características do esqueleto polissacarídico. A banda em 2083 cm^{-1} é característica da ligação NH^+_3Cl^- (ROSCA et al., 2005).

A redução de intensidade de picos no espectro de FTIR do CQ0, em relação à CQ-MP, foi atribuída ao processo de moagem. Comportamento semelhante foi descrito, em outro estudo, para a celulose, também um polissacarídeo, que apresentou redução de intensidade nas bandas de FTIR, principalmente em 1112 , 1320 , 1337 e 1431 cm^{-1} , em decorrência de um processo de moagem com esferas, indicando a redução da cristalinidade do polímero durante o processo (AVOLIO, et al., 2012).

O pico de absorção do FELO em $3376,0\text{ cm}^{-1}$ foi observado nos espectros de IV das MF1 a MF4, em intensidades decrescentes, conforme

houve a redução da quantidade do FELO nas amostras. A visualização deste pico ficou prejudicada no caso de MF5 devido à quantidade muito reduzida do fármaco presente (FELO:CQ 1:12).

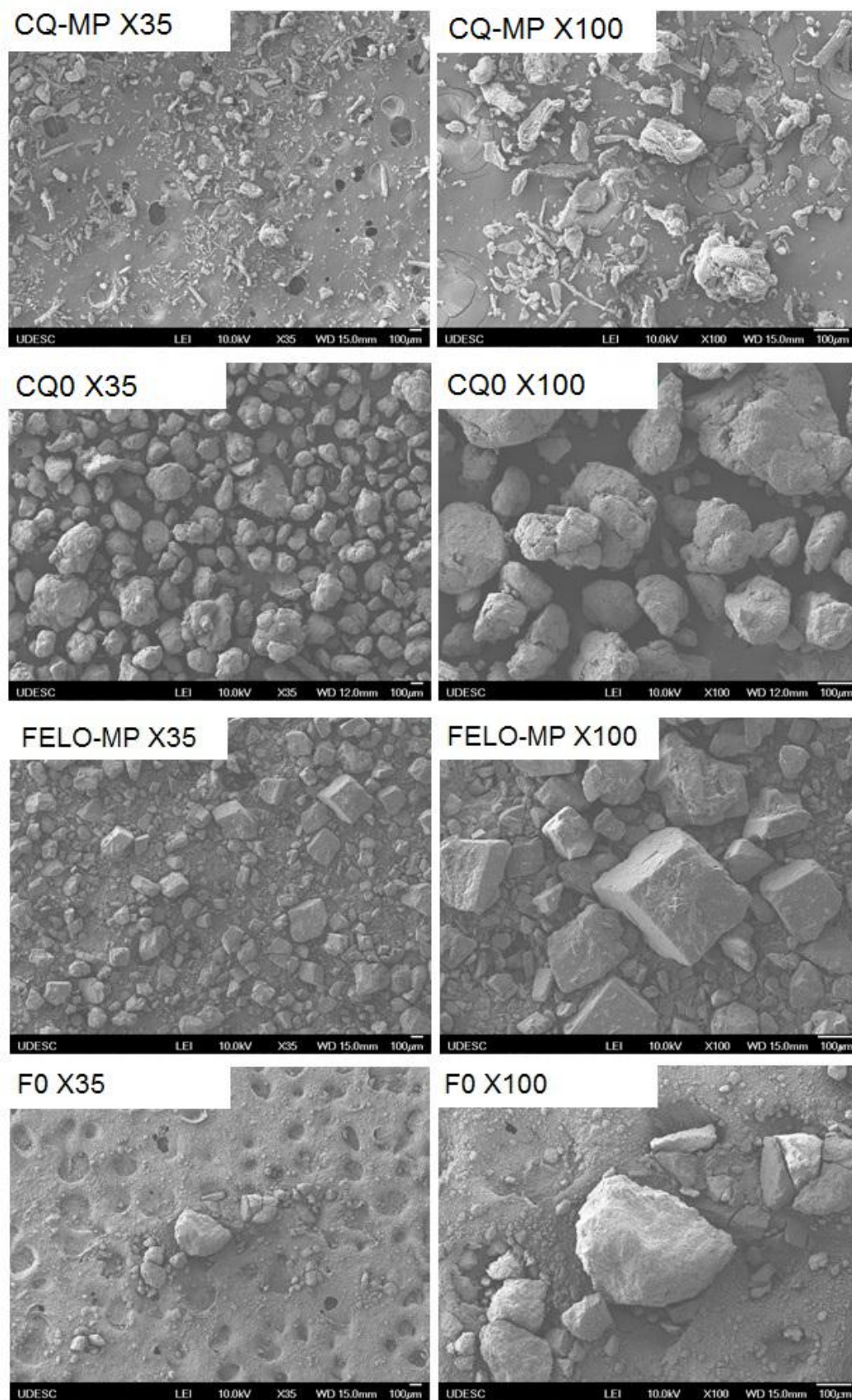
Ainda, ocorreu a redução da intensidade do pico de absorção do FELO em $3376,0\text{ cm}^{-1}$ nos espectros de FTIR das DS-FELO-CQ F1 e F2, e desaparecimento deste pico nos espectros de F3, F4 e F5, em comparação com as MF-FELO-CQ correspondentes, indicando a ocorrência de ligações de hidrogênio entre o grupo NH do FELO e grupos C=O e C-O-C da molécula do CQ. Esses resultados estão de acordo com os previamente obtidos por DSC, que apontaram a ocorrência de interações fármaco:carreador quando $\text{FELO:CQ} \geq 1:3$.

6.1.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

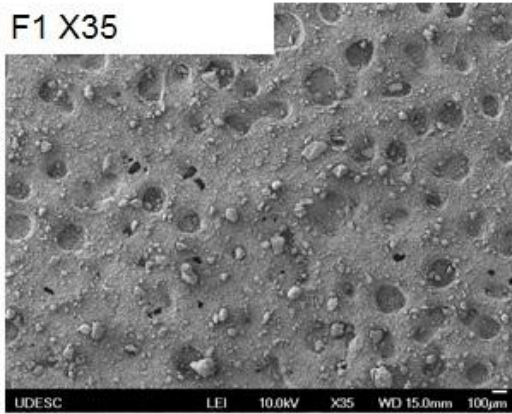
A MEV é amplamente utilizada para estudar os aspectos de superfície de materiais, em várias áreas do conhecimento. O uso desta técnica na área farmacêutica vem se tornando mais frequente por fornecer informações detalhadas do estado de cristalização de produtos obtidos por diferentes técnicas, incluindo as DS. O conhecimento da microestrutura dos materiais permite o entendimento e, em muitos casos, até a previsão de suas propriedades e respostas químicas (LYRA et al., 2010).

As micrografias obtidas para o FELO-MP, a F0, o CQ-MP, o CQ0 e as DS-FELO-CQ (F1 a F5) são apresentadas na Figura 10.

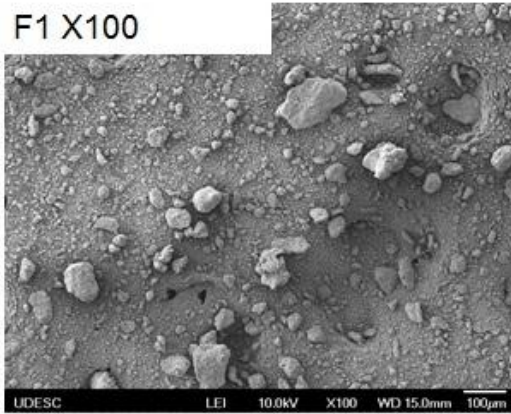
Figura 10 - Micrografias obtidas para o FELO-MP, a F0, o CQ-MP, o CQ0 e as DS-FELO-CQ F1 a F5 em aumentos de 35x e 100x.



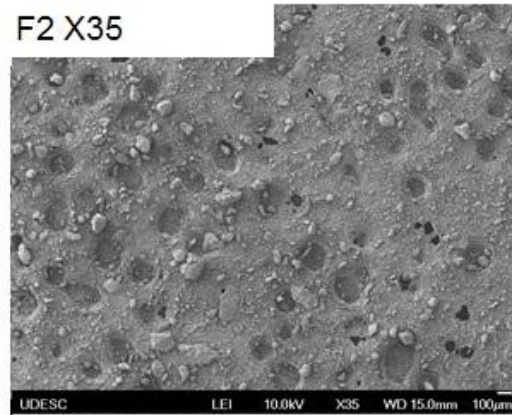
F1 X35



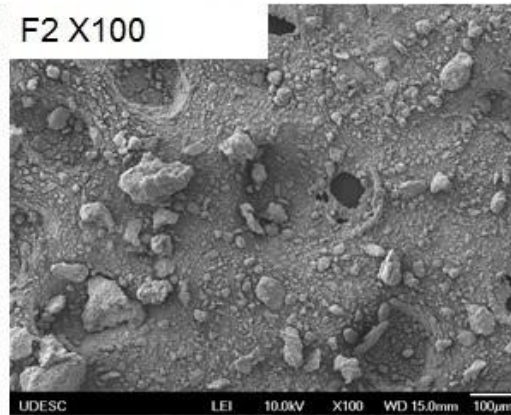
F1 X100



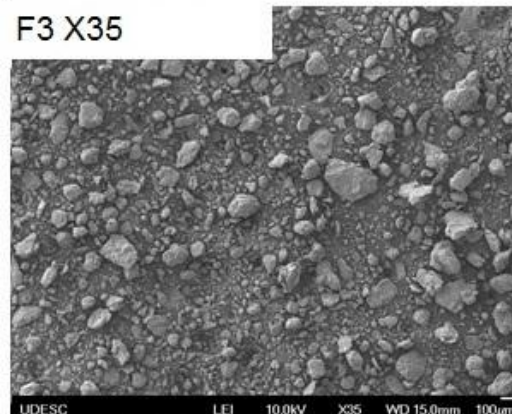
F2 X35



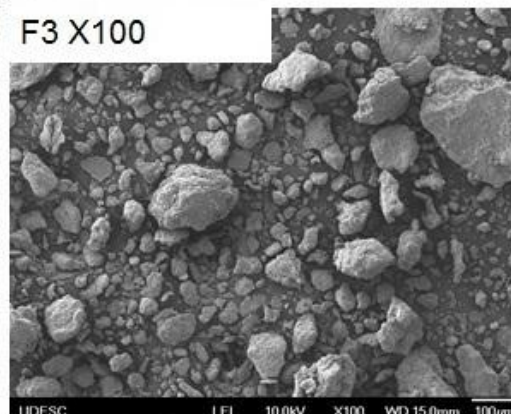
F2 X100

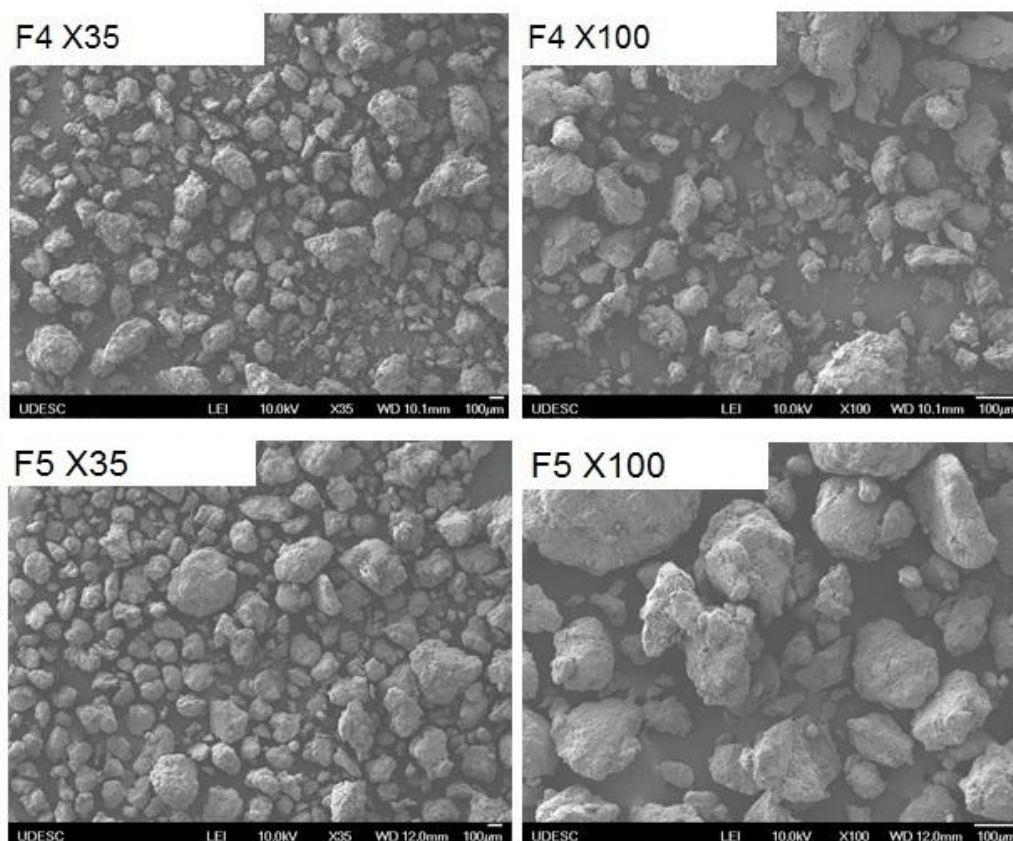


F3 X35



F3 X100





A avaliação microscópica do FELO-MP (Figura 10) revelou partículas de aspecto cristalino, algumas com formato cúbico, e indicou que o processo de moagem realizado para o fármaco isolado, originando F0, resultou em pronunciada redução de tamanho de partícula. Alguns aglomerados de grande tamanho são visualizados nas micrografias de F0 (35 e 100x). Porém, como pode ser observado ao aumento de 35x, as partículas primárias de F0 apresentaram-se bastante finas, muito menores em relação às do FELO-MP.

O CQ-MP apresentou partículas de aspecto amorfo (Figura 10). Após ser submetido à moagem, dando origem a CQ0, sofreu modificação da morfologia das partículas e formação de aglomerados amorfos de tamanho superior em relação às partículas originais. Esse comportamento contrariou a hipótese de redução de granulometria do polímero em decorrência do processo de moagem.

De acordo com a MEV (Figura 10), as DS F1 e F2, com proporção FELO-CQ de 1:0,5 e 1:1, respectivamente, apresentaram redução de tamanho de partículas, em relação ao FELO-MP e ao CQ-MP, com presença

de alguns aglomerados. À medida que a proporção de CQ aumentou nas DS, com FELO-CQ de 1:3, 1:6 e 1:12, para F3, F4 e F5, respectivamente, observou-se maior formação de aglomerados, com aspecto amorfo e granulometrias superiores em comparação com F1 e F2. Esse comportamento ocorreu devido ao efeito de aglomeração das partículas observado para CQ0, em relação à CQ-MP, uma vez que F3, F4 e F5 possuíam maior conteúdo de CQ em relação à F1 e F2.

6.1.7 Determinação do tamanho de partícula e área de superfície

O tamanho de partículas e, mais especificamente, a área superficial de um pó, estão entre os fatores mais importantes no processo de dissolução. A área superficial é inversamente relacionada ao tamanho de partícula, enquanto a taxa de dissolução é diretamente proporcional a área de superfície do pó (HORTER e DRESSMAN, 2001; JAMBHEKAR e BREEN, 2013).

A redução de tamanho de partículas (em alguns casos até o nível molecular), com consequente aumento da área superficial e melhora da molhabilidade, está entre os mecanismos envolvidos no aprimoramento das propriedades de solubilidade e dissolução de fármacos pouco solúveis por meio da técnica de DS (GURUNATH et al, 2013; LEUNER e DRESSMAN, 2000; VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007; VO, 2013). Sendo assim, a avaliação do tamanho de partículas é relevante para o estudo desses sistemas.

Os resultados das análises de tamanho de partícula, área superficial específica, volume do poro e raio do poro do FELO-MP, da F0 e das DS-FELO-CQ são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Análise de tamanho de partícula e área superficial específica do FELO-MP, da F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5.

Amostra	Tamanho de partícula (µm)			Área superficial específica (m ² /g)	Volume de poro (cm ³ /g)	Raio do poro (Å)
	D10	D50	D90			
FELO-MP	5,24	40,50	109,34	1,02	1,24E-03	24,50
F0	0,24	4,37	46,94	3,90	6,28E-03	32,22
F1	0,24	3,10	14,66	2,94	5,17E-03	35,18
F2	0,22	2,73	10,38	1,72	3,67E-03	42,66
F3	0,23	3,15	9,70	1,16	2,04E-03	35,25
F4	0,17	2,48	39,94	0,96	1,50E-03	31,20
F5	0,53	13,04	72,00	0,45	8,31E-04	33,94

Os resultados (Tabela 4) indicaram que o processo de moagem promoveu a redução de tamanho de partículas da F0, em relação ao FELO-MP, conforme foi observado por MEV. Os resultados de D50 e D90 (valores em diâmetro em relação aos quais 50% e 90% das partículas da amostra são inferiores, respectivamente) foram em torno de 9 (D50) e 2 vezes (D90) inferiores para F0, em comparação com o FELO-MP. Correspondentemente, a área superficial específica do fármaco submetido à moagem (F0) foi aproximadamente 4 vezes maior do que a da matéria-prima original.

As DS-FELO-CQ F1, F2 e F3 apresentaram valores de D50 e D90 inferiores e, conseqüentemente, áreas superficiais específicas superiores, em relação ao FELO-MP, o que está em conformidade com a análise de MEV.

As DS-FELO-CQ F4 e F5, embora tenham apresentado redução de tamanho de partículas (D50 e D90 inferiores) em relação ao FELO-MP, tiveram D90 superiores aos de F1, F2 e F3, confirmando a formação de aglomerados durante o processo de moagem, observada na análise por MEV para as DS com maior conteúdo de CQ (Figura 10).

A F5, embora tenha apresentado menor tamanho de partículas, teve menor área superficial que o FELO-MP. Isso ocorreu por que a densidade das partículas de F5 foi superior em relação às partículas do fármaco, como pode ser observado pelo valor de volume de poro, que foi menor para a F5 em relação à matéria-prima (Tabela 4).

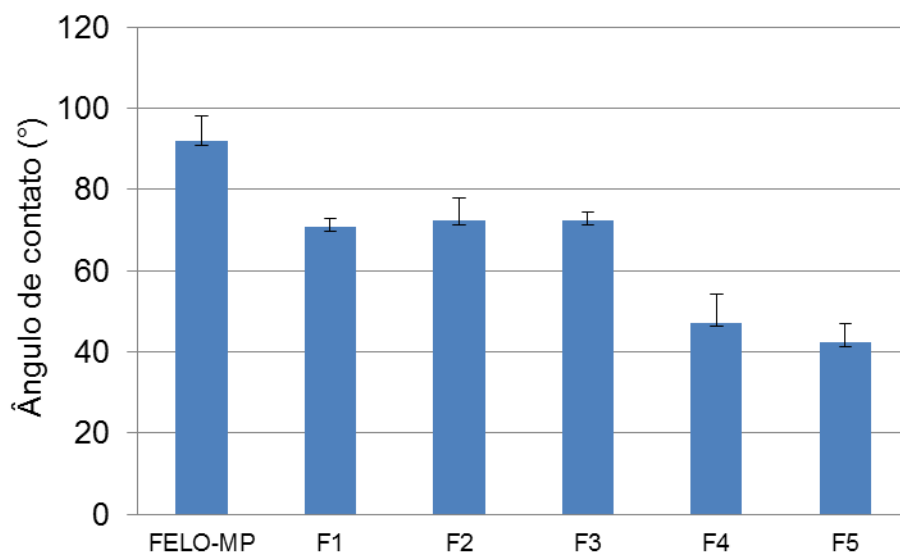
6.1.8 Determinação do ângulo de contato

A molhagem das partículas sólidas do fármaco pelo meio é a primeira etapa para que haja a dissolução. A molhabilidade de substâncias é comumente mensurada pelo ângulo de contato entre o líquido e a superfície da amostra, sendo os limites de 0° para molhabilidade completa e 180° para ausência de molhabilidade. Embora diferentes soluções possam ser empregadas, a água pura é geralmente utilizada no teste de determinação do ângulo de contato (LU et al., 2014).

A molhabilidade é um dos fatores mais importantes que governam a dissolução de fármacos a partir de DS. Os carreadores hidrofílicos, quando adequadamente empregados, podem modificar a composição química da superfície da DS resultante, aumentando a molhabilidade, o que é crucial para a dissolução do fármaco. Dessa forma, o ângulo de contato é um bom indicador para a dissolução e pode ser empregado para triar formulações de DS (LU et al., 2014).

Os resultados de ângulo de contato obtidos para o FELO-MP e as DS-FELO-CQ F1 a F5 são apresentados na Figura 11. O elevado ângulo de contato do FELO-MP ($91,98 \pm 6,30^\circ$) mostrou a baixa molhabilidade do fármaco. Todas as DS-FELO-CQ (F1 a F5) apresentaram ângulos de contato inferiores ao do FELO-MP ($p < 0,05$), demonstrando que a comoagem do fármaco juntamente com o CQ aumentou a molhabilidade dos sistemas. Além disso, houve tendência de redução do ângulo de contato com o aumento da proporção de CQ na formulação ($F1 = F2 = F3 < F4 = F5$), como mostra a Figura 11. Dessa forma, F4 e F5 (FELO:CQ de 1:6 e 1:12, respectivamente) foram as DS com maior molhabilidade entre todas as formulações ($p < 0,05$), ambas com redução no ângulo de contato de em torno de 2 vezes, em relação ao FELO-MP.

Figura 11 - Ângulos de contato com a água do FELO-MP e das DS-FELO-CQ F1 a F5.



6.1.9 Determinação da solubilidade aparente

Como mencionado anteriormente no presente trabalho, fármacos de baixa solubilidade aquosa (inferior a 100 µg/mL) apresentam limitações importantes para a dissolução *in vivo*, absorção e biodisponibilidade (HORTER e DRESSMAN, 2001; JAMBHEKAR e BREEN, 2013). A solubilidade de fármacos é um parâmetro tão relevante que, juntamente com as propriedades de permeabilidade, levou ao desenvolvimento do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (AMIDON et al., 1995), aceito pela indústria farmacêutica, agências reguladoras do setor e pesquisadores em todo o mundo como uma ferramenta essencial no campo das formas farmacêuticas sólidas de uso oral.

A solubilidade é definida como a concentração do soluto em solução em um sistema bifásico formado pelo soluto no estado de solução, em equilíbrio com o soluto no estado sólido (MURDANDE et al., 2011). Existem diferentes técnicas para a determinação das propriedades de solubilidade de compostos. O conceito de solubilidade aparente é adotado quando um longo período de incubação (tempo de contato soluto-solvente) é usado, no entanto, sem confirmar analiticamente que o equilíbrio foi alcançado (SUGANO et al.,

2007). Esta abordagem foi adotada no presente trabalho, empregando-se um período de incubação de 24 horas, que é geralmente suficiente para atingir o estado de equilíbrio.

Os valores de solubilidade aparente obtidos para o FELO-MP, as MF-FELO-CQ, a F0 e as DS-FELO-CQ, em P80 1% e 0,05%, são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Resultados de solubilidade aparente do FELO-MP, da F0, das MF-FELO-CQ 1 a 5 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 a 1% e 0,05%.

Amostra	Solubilidade aparente do FELO ($\mu\text{g/mL}$)*	
	Em P80** 1%	Em P80 0,05%
FELO-MP	391,09 $\pm$ 45,03	19,75 $\pm$ 0,68
F0	531,63 $\pm$ 36,48	24,22 $\pm$ 2,82
MF1	315,43 $\pm$ 51,55	26,09 $\pm$ 0,14
MF2	340,48 $\pm$ 22,66	26,28 $\pm$ 1,17
MF3	351,06 $\pm$ 9,12	43,15 $\pm$ 0,75
MF4	400,46 $\pm$ 36,86	46,96 $\pm$ 0,55
MF5	440,05 $\pm$ 54,65	108,80 $\pm$ 1,30
F1	476,92 $\pm$ 6,30	37,38 $\pm$ 1,80
F2	493,56 $\pm$ 45,16	40,75 $\pm$ 3,20
F3	553,90 $\pm$ 31,57	58,29 $\pm$ 8,70
F4	531,62 $\pm$ 13,73	65,50 $\pm$ 2,74
F5	548,39 $\pm$ 11,69	214,91 $\pm$ 6,44

*Resultados expressos como média $\pm$ DP.

**P80 = Polissorbato 80.

A Tabela 5 mostra que a solubilidade aparente do FELO-MP em P80 1% foi de 391,09 $\pm$ 45,03 $\mu\text{g/mL}$, enquanto F0 apresentou resultado 1,4 vezes superior ($p < 0,05$), indicando que o processo de moagem aumentou a solubilidade aparente do fármaco no meio testado. Este resultado pode ser explicado pela redução de tamanho de partículas e aumento da área superficial específica de F0, em relação ao FELO-MP, como discutido no item 6.1.7.

Os resultados de solubilidade aparente das MF-FELO-CQ (MF1 a MF5), em meio P80 1%, foram semelhantes ao obtido para o FELO-MP ($p > 0,05$), o que demonstrou que a simples associação fármaco-polímero, nas concentrações testadas, não elevou a solubilidade aparente do FELO neste meio.

As DS-FELO-CQ F1 a F5 apresentaram valores de solubilidade aparente 1,2 a 1,4 vezes superiores ao do FELO-MP ($p < 0,05$), em P80 1%. Não houve diferença entre os resultados de solubilidade aparente apresentados por F0 e F1 a F5 ($p > 0,05$). Dessa forma, os resultados sugeriram que o P80 1% não foi capaz de discriminar adequadamente as amostras analisadas no teste de solubilidade, possivelmente devido à elevada quantidade de tensoativo presente.

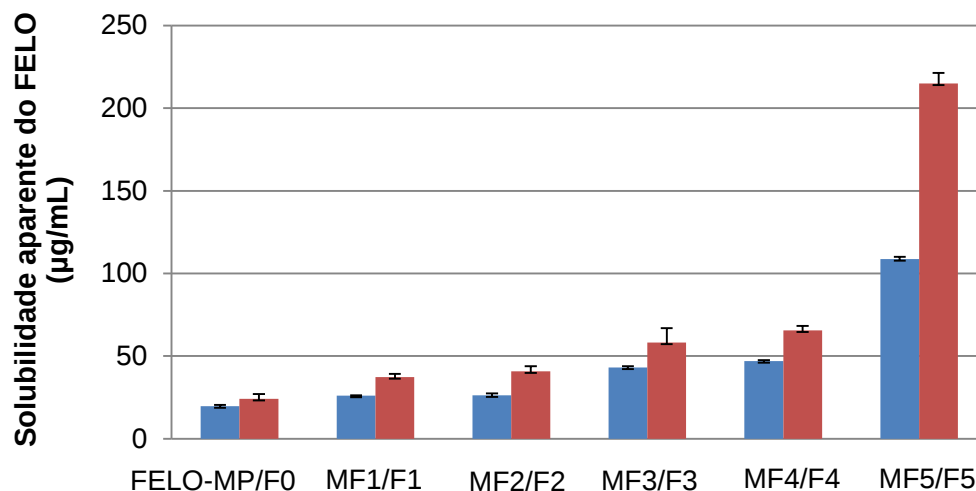
A solubilidade aparente do FELO-MP em P80 0,05% foi de $19,75 \pm 0,68$ (Tabela 5). No mesmo meio, as solubilidades aparentes de F0, MF1 e MF2 foram semelhantes à do FELO-MP ($p > 0,05$). Esse fato demonstra que o processo de moagem (F0) e a simples associação com CQ em proporções FELO-CQ de até 1:1 (MF1 e MF2) não alteraram a solubilidade aparente do fármaco em P80 0,05%.

No meio P80 0,05%, as solubilidades aparentes de MF3 a MF5 foram superiores em relação ao FELO-MP e à F0 ($p < 0,05$). Os resultados de MF3 (FELO:CQ 1:3) e MF4 (FELO:CQ 1:6) foram semelhantes entre si ($p > 0,05$) e cerca de 2 vezes maiores ao do FELO-MP, enquanto a solubilidade aparente de MF5 (FELO:CQ 1:12) foi 6 vezes superior a do FELO-MP. Assim, dentro das proporções estudadas, ficou comprovado que a mistura física do FELO com o CQ resultou em aumento de solubilidade aparente em P80 0,05% quando $\text{FELO:CQ} \geq 1:3$.

As solubilidades aparentes das DS-FELO-CQ F1 a F5 em P80 0,05% foram superiores às do FELO-MP, da F0 e das respectivas MF-FELO-CQ ($p < 0,05$). Os aumentos de solubilidade aparente produzidos pelas DS em relação ao FELO-MP foram de cerca de 2 vezes para F1 e F2 (FELO-CQ 1:0,5 e 1:1, respectivamente), 3 vezes para F3 e F4 (FELO-CQ 1:3 e 1:6, respectivamente) e 11 vezes para F5 (FELO-CQ 1:12).

A Figura 12 deixa evidente que, no meio P80 0,05%, a solubilidade aparente do FELO aumentou com o aumento da quantidade de CQ presente nas MF-FELO-CQ ($\text{MF1}=\text{MF2}<\text{MF3}=\text{MF4}<\text{MF5}$) e DS-FELO-CQ ($\text{F1}=\text{F2}<\text{F3}=\text{F4}<\text{F5}$) e que as DS foram mais eficientes no aumento da solubilidade aparente do fármaco em relação às respectivas MF.

Figura 12 - Solubilidade aparente do FELO-MP, da F0, das MF-FELO-CQ 1 a 5 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 a 0,05%.



6.1.10 Estudo de dissolução

A dissolução é o processo pelo qual uma substância no estado sólido dissolve em um meio líquido. É uma propriedade fundamental de um sólido, controlada pela afinidade entre o soluto e o meio que o envolve. A dissolução é um pré-requisito para a absorção de fármacos, o qual exerce grande influência na taxa e na extensão com que a dose administrada alcança a circulação sistêmica (JAMBHEKAR e BREEN, 2013).

As DS, como mencionado em outros pontos deste trabalho, são sistemas aplicados à melhora da biodisponibilidade de fármacos hidrofóbicos (HORTER e DRESSMAN, 2001; JAMBHEKAR e BREEN, 2013). Dada a relação entre o perfil de dissolução desses fármacos e sua biodisponibilidade, um ensaio de dissolução bem planejado será capaz de demonstrar se a solubilidade e a taxa de dissolução do fármaco foram aumentadas e se a solução supersaturada resultante é estável ou tende a precipitar rapidamente, permitindo, dessa forma, avaliar o sucesso da aplicação da técnica de DS (LEUNER e DRESSMAN, 2000).

Os perfis de dissolução do FELO-MP, da F0, das MF-FELO-CQ e das DS-FELO-CQ em P80 a 1% e 0,05% são apresentados nas Figuras 13 e 14. Além disso, as quantidades de fármaco dissolvido em 10 minutos ($Q_{10\text{min}}$),

extraídas dos perfis de dissolução das Figuras 13 e 14, são apresentadas na Tabela 6.

Figura 13 - Perfis de dissolução do FELO-MP, das MF-FELO-CQ 1 a 5 (A), da F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B) em polissorbato 80 1%.

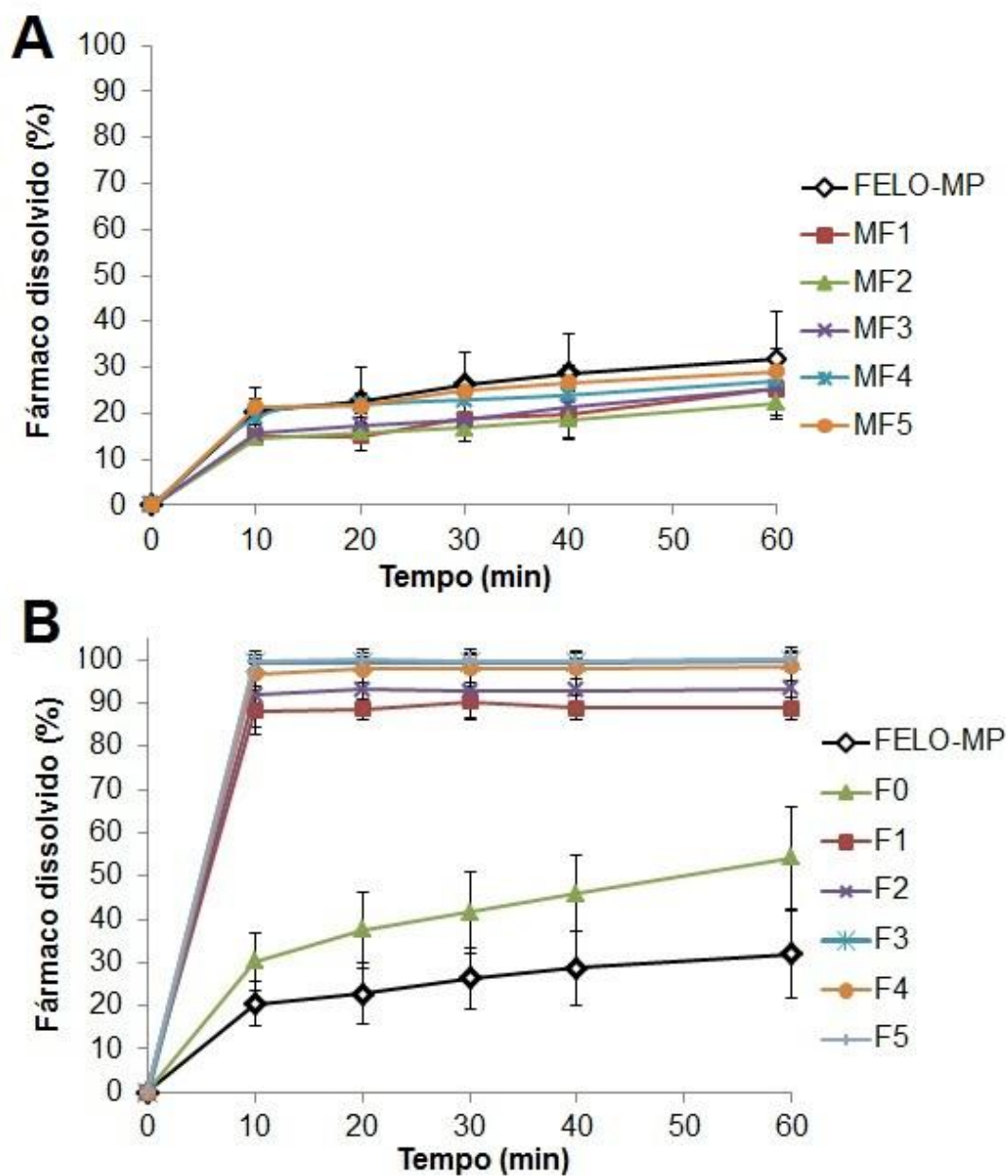


Figura 14 - Perfis de dissolução do FELO-MP, das MF-FELO-CQ 1 a 5 (A), da F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 (B) em polissorbato 80 0,05%.

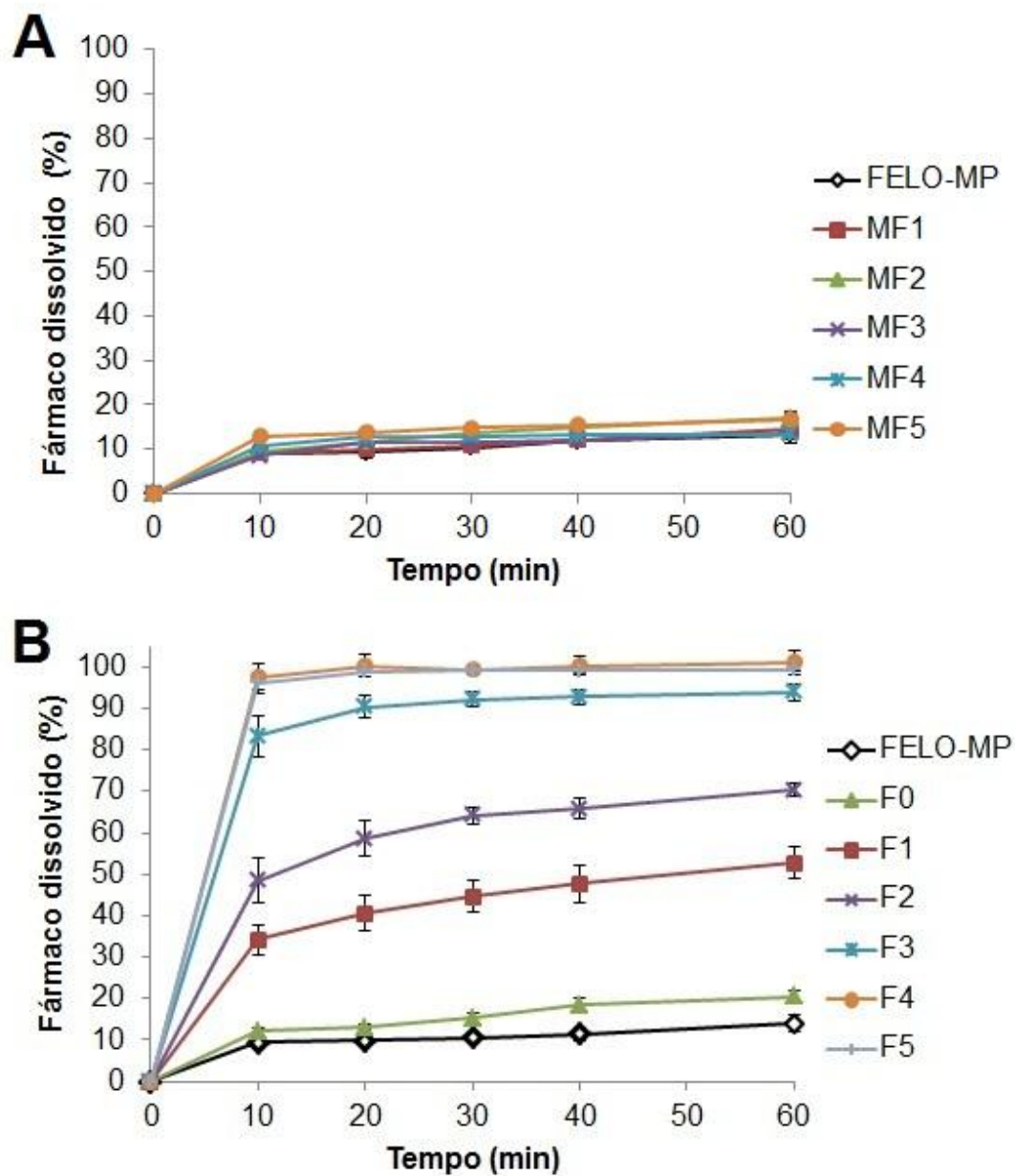


Tabela 6 - Porcentuais de FELO dissolvidos em 10 minutos ($Q\%_{10min}$) do FELO-MP, das MF-FELO-CQ 1 a 5, da F0 e das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 1% e 0,05%.

Amostra	$Q\%_{10min}^*$	
	P80 1%**	P80 0,05%
FELO-MP	20,46 ± 5,26	9,07 ± 1,50
F0	30,13 ± 6,77	12,14 ± 0,96
MF1	14,97 ± 1,84	9,21 ± 0,74
MF2	14,53 ± 0,79	9,60 ± 0,77
MF3	15,63 ± 2,04	8,54 ± 0,55
MF4	19,20 ± 1,59	10,66 ± 0,30
MF5	21,45 ± 1,77	12,90 ± 0,55
F1	88,21 ± 5,54	34,23 ± 3,54
F2	91,78 ± 7,22	48,48 ± 5,27
F3	99,31 ± 2,87	83,27 ± 4,88
F4	96,73 ± 3,63	97,63 ± 3,16
F5	99,48 ± 1,52	96,14 ± 2,44

*Resultados expressos como média ± DP.

**P80 = Polissorbato 80.

As Figuras 13 e 14 mostram que os perfis de dissolução das DS-FELO-CQ F1 a F5 foram bastante superiores aos do FELO-MP, da F0 e das MF-FELO CQ 1 a 5 nos meios P80 1% e P80 0,05%. Esses resultados são bastante promissores, pois demonstram a eficiência das DS-FELO-CQ em aumentar o perfil de dissolução do fármaco, em condições muito distintas quanto à quantidade de tensoativo no meio, a primeira dentro de condições sink (P80 1%) e a segunda, com concentração de tensoativo 20 vezes inferior (P80 0,05%), em condições não-sink, como pode ser observado pelos resultados de solubilidade do FELO no item 6.1.9 (Tabela 5).

As condições sink são atingidas quando a concentração do fármaco é mantida pelo menos três a cinco vezes abaixo da solubilidade de equilíbrio, durante o teste de dissolução. A literatura acerca dos estudos de dissolução de fármacos geralmente recomenda que o teste seja realizado sob condições sink (FDA, 1997a, 1997b). No entanto, no caso de DS, para uma melhor correlação *in vitro/in vivo*, é necessário avaliar o perfil de dissolução sob condições não-sink visando determinar a habilidade do sistema em manter o estado de super saturação do meio de dissolução (MAHMOUDI et al., 2014).

Como pode ser observado na Figura 14, as F4 e F5 atingiram a liberação completa do fármaco, em condições não-sink, em apenas 10 minutos e mantiveram a concentração do fármaco inalterada até o final do teste (60 minutos), sem a ocorrência de precipitação no meio.

Os valores de $Q\%_{10min}$ foram selecionados para comparar estatisticamente os resultados de dissolução das amostras estudadas. Nos dois meios utilizados (P80 1% e P80 0,05%), os valores de $Q\%_{10min}$ de F0 e das MF-FELO-CQ 1 a 5 foram semelhantes aos do FELO-MP ($p>0,05$) (Tabela 6), mostrando que a moagem realizada para o FELO-MP ou a sua simples associação com o CQ, nas proporções FELO:CQ de 1:0,5 a 1:12, não aumentaram a dissolução do fármaco em 10 minutos.

Não houve diferença entre os resultados de $Q\%_{10min}$ das MF1 a MF5 em P80 1%, o que também ocorreu em P80 0,05% ($p>0,05$), mostrando que o aumento na proporção FELO:CQ na faixa estudada (1:0,5 a 1:12) não impactou na dissolução do fármaco em 10 minutos a partir das MF-FELO-CQ. O resultado de dissolução em P80 1% está de acordo com o observado no teste de solubilidade das MF-FELO-CQ neste meio (item 6.1.9), porém, o aumento de solubilidade aparente das MF em função do aumento do conteúdo de CQ, observado em P80 0,05% (Figura 14), não resultou em melhora da dissolução do fármaco em 10 minutos no mesmo meio. Isso pode ser explicado pelo maior tempo (24 horas) que o FELO teve para solubilizar na presença do CQ, no ensaio de solubilidade das MF-FELO-CQ.

Além disso, os valores de $Q\%_{10min}$ de todas as DS-FELO-CQ (F1 a F5) foram superiores em comparação aos resultados da F0 e de todas as MF-FELO-CQ (1 a 5), nos meios P80 1% e P80 0,05% ($p<0,05$).

No meio P80 1%, todas as DS-FELO-CQ tiveram dissolução muito rápida, acima de 88,0% em 10 minutos (Tabela 6). Porém, com exceção de F1, que teve $Q\%_{10min}$ inferior em relação à F3, F4 e F5 ($p<0,05$), todas as outras DS apresentaram mesmo resultado de $Q\%_{10min}$ ($p<0,05$), o que demonstrou a baixa capacidade do P80 1% em discriminar as formulações quanto às propriedades de dissolução. Tal comportamento, que foi também observado no teste de solubilidade (item 6.1.9), é decorrente da elevada quantidade de tensoativo presente no meio.

Em P80 0,05%, as DS-FELO-CQ exibiram aumento de $Q\%_{10min}$ com a elevação da proporção fármaco:polímero na formulação ($F1 < F2 < F3 < F4 = F5$). Os melhores resultados em P80 0,05% foram obtidos para F4 e F5, com liberação praticamente completa em 10 minutos ($p > 0,05$) (Tabela 6), e um aumento na $Q\%_{10min}$ de aproximadamente 11 vezes em relação ao FELO-MP e 9 vezes em relação às MF correspondentes ($p < 0,05$).

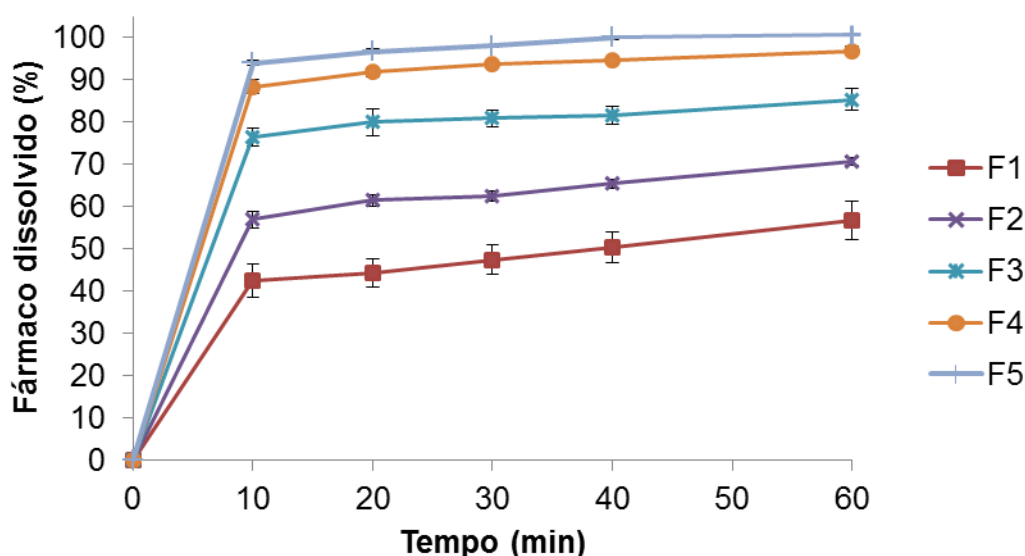
A melhora das características de dissolução observadas para as DS-FELO-CQ, principalmente F4 e F5 (FELO:CQ 1:6 e 1:12, respectivamente), em relação ao FELO-MP, foram atribuídas à redução do grau de cristalinidade do FELO, à formação de interações fármaco-polímero, ao aumento de molhabilidade e de solubilidade aparente, conforme discutido nas seções 6.1.2, 6.1.4, 6.1.5, 6.1.8 e 6.1.9. O aumento da área de superfície das DS, em decorrência de redução de tamanho de partículas, não demonstrou ser um fator determinante, uma vez que as DS de melhor desempenho no teste de dissolução (F4 e F5) apresentaram maior tamanho de partícula e menor área de superfície em relação às demais formulações (F3, F4 e F5), de acordo com os resultados no item 6.1.7. No entanto, é importante destacar, que os tamanhos de partículas observados por MEV (6.1.6) e determinados por difração de raios laser (6.1.7) são correspondentes às DS, nas quais o fármaco estava disperso parcialmente no estado amorfo (atingindo o nível molecular, que é o maior grau de redução de tamanho de partícula possível), e o restante em partículas cristalinas que podiam ser de tamanho bastante reduzido.

6.2 ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO

O desempenho das DS-FELO-CQ no ensaio de dissolução sugeriu o CQ como potencial carreador para DS preparadas por comoagem. Porém, uma importante questão a ser considerada no desenvolvimento de DS é a estabilidade dos sistemas. Dessa forma, as DS-FELO-CQ F1 a F5 foram submetidas a um teste de estabilidade acelerado, com seis meses de armazenamento em condições forçadas de temperatura e umidade (40 °C, 75% UR), seguidos de caracterização dos perfis de dissolução em P80 0,05%, que foi o meio mais discriminativo dentre os testados neste estudo. Os

resultados de dissolução após o período de armazenamento são mostrados na Figura 15.

Figura 15 - Perfis de dissolução das DS-FELO-CQ F1 a F5 em polissorbato 80 0,05% após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).



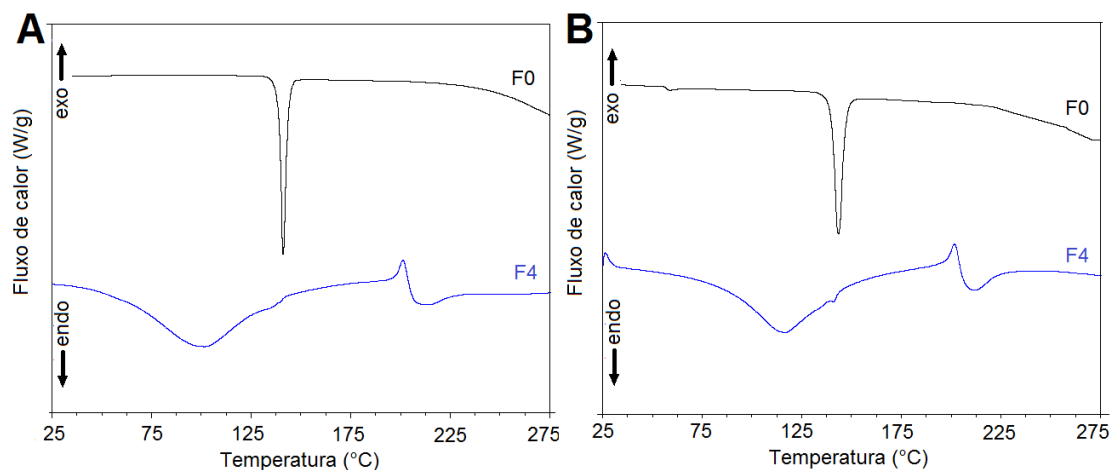
Os perfis de dissolução das DS-FELO-CQ após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade se mostraram análogos aos obtidos no tempo 0, com liberação de aproximadamente 55% (F1), 70% (F2), 90% (F3) e 100% (F4 e F5), ao final do ensaio, sugerindo a estabilidade dos sistemas quanto às propriedades de dissolução, e confirmando o potencial do CQ como carreador em DS obtidas por comoagem.

A partir desses resultados, a F4 foi selecionada para a continuação do estudo, incluindo uma caracterização mais detalhada das propriedades de estabilidade. A seleção foi baseada no ótimo desempenho da F4 nos testes anteriormente realizados, e na menor quantidade de CQ presente na formulação, em comparação com a F5. A F5 não foi a formulação de escolha, apesar de suas excelentes propriedades de solubilidade e dissolução, pois o uso de proporções fármaco:carreador muito elevadas em DS podem causar prejuízos do ponto de vista tecnológico, por exemplo, o aumento do custo do produto e, também, o aumento da massa e do volume da forma farmacêutica,

que podem inviabilizar a administração oral do medicamento, quando a dosagem do fármaco for alta.

Para uma maior caracterização da estabilidade de F4, foram analisados resultados de DSC, DRX, FTIR e doseamento dessa formulação, nos tempos 0 e após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade, além de realizada a análise estatística dos dados de dissolução (Figuras 16 a 21). A Figura 16 apresenta as curvas DSC da F0 e da F4 antes e após o período de armazenamento.

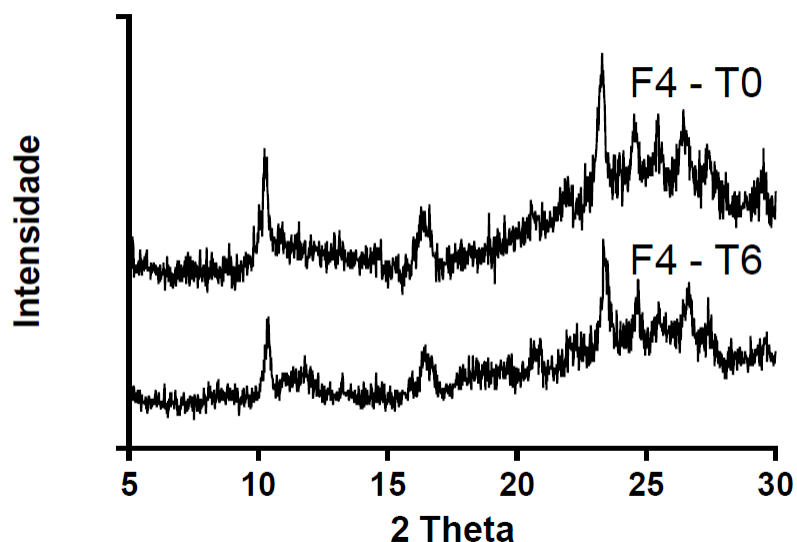
Figura 16 - Curva DSC da F0 e da DS-FELO-CQ F4 nos tempos 0 (A) e após 6 meses (B) de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).



A curva termoanalítica da F0 mostrou-se inalterada em relação ao tempo 0, exibindo o pico de fusão do FELO em aproximadamente 143 °C. Na curva DSC de F4 após 6 meses de armazenamento, houve o surgimento de um pequeno pico endotérmico na faixa de temperatura correspondente à fusão de F0, inexistente no tempo 0, indicando a ocorrência de algum grau de recristalização da DS durante o teste de estabilidade.

Na Figura 17, são apresentados os difratogramas da DS-FELO-CQ F4 antes e após o armazenamento em câmara de estabilidade.

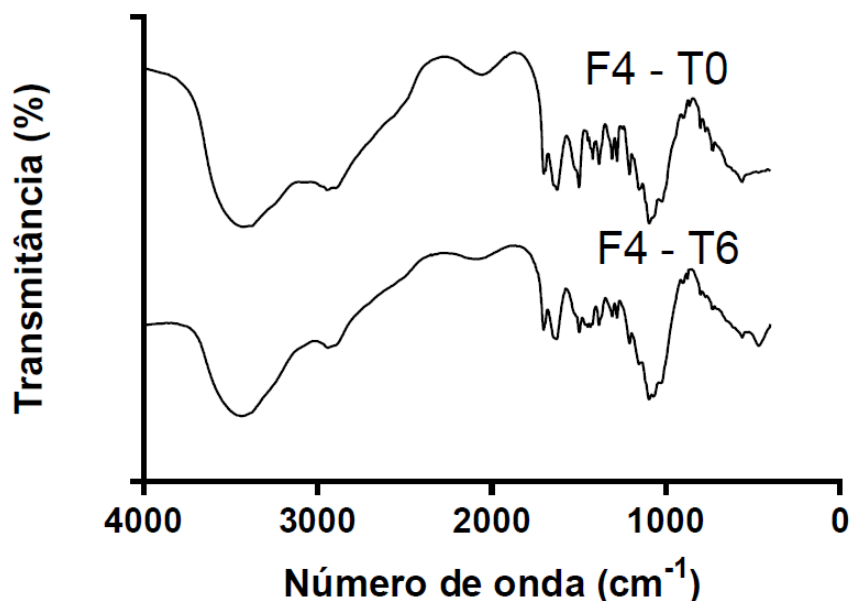
Figura 17 - Difrátogramas da DS-FELO-CQ F4 antes e após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).



Os difratogramas da F4 (Figura 17) mostram que o grau de cristalinidade da amostra permaneceu semelhante após 6 meses de armazenamento em condições forçadas de temperatura e umidade, ainda que a DSC tenha indicado que houve algum grau de recristalização do fármaco.

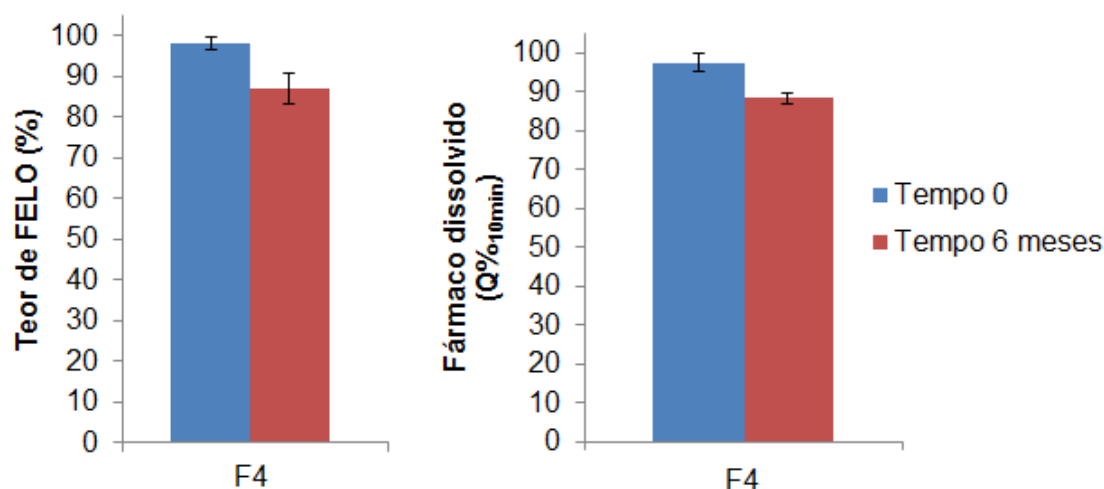
Na Figura 18, são exibidos os espectros de FTIR da DS-FELO-CQ F4 antes e após o armazenamento em câmara de estabilidade durante 6 meses. O espectro da F4 após o armazenamento não exibiu o pico de absorção do FELO em $3376,0\text{ cm}^{-1}$, assim como no tempo zero, indicando que as ligações de hidrogênio formadas entre o FELO e o CQ foram preservadas durante o teste de estabilidade.

Figura 18 - Espectros de FTIR da DS-FELO-CQ F4 antes e após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).



A Figura 19 apresenta os resultados de doseamento e $Q\%_{10min}$ de F4 no teste de estabilidade. Houve redução de cerca de 10% tanto no teor de FELO, como na $Q\%_{10min}$ de F4 ($p < 0,05$), em decorrência do armazenamento em condições forçadas de temperatura e umidade durante seis meses. Dessa forma, a redução de $Q\%_{10min}$ apresentada pela DS-FELO-CQ pode ser atribuída em parte ao pequeno grau de recristalização observado por DSC, mas também à degradação química sofrida pela amostra. No entanto, os decaimentos de teor e dissolução observados podem ser considerados baixos, principalmente quando se leva em consideração que o teste de estabilidade foi realizado com a DS e não com a forma farmacêutica final. A DS, por ser um pó, possui maior área superficial, se comparada a um comprimido, estando mais susceptível à absorção de umidade, que pode levar à degradação química de alguns fármacos e, também, promover o fenômeno de recristalização em DS.

Figura 19 - Teor de FELO e Q_{10min} da DS-FELO-CQ F4 antes e após 6 meses de armazenamento em câmara de estabilidade (40 °C, 75% UR).



6.3 DESENVOLVIMENTO DE COMPRIMIDOS A PARTIR DE DS-FELO-CQ

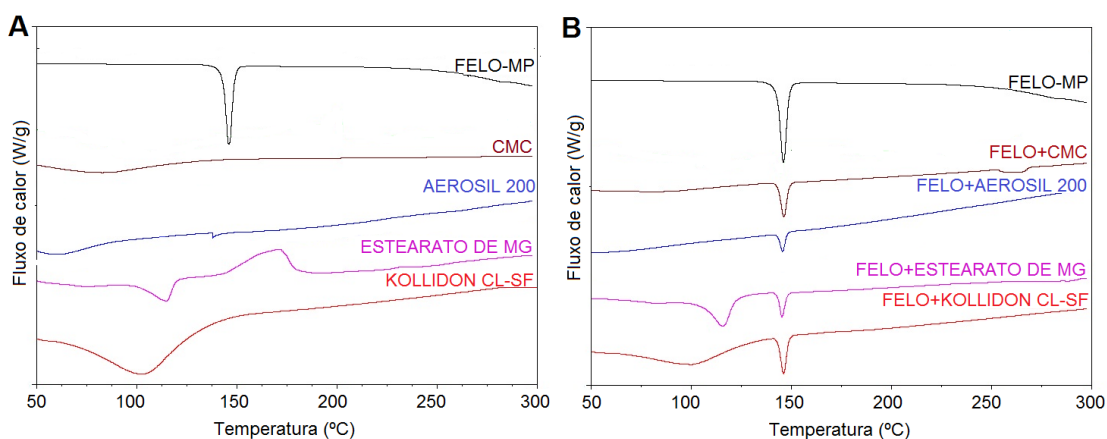
Uma vez que a DS-FELO-CQ F4 mostrou desempenho satisfatório no teste de estabilidade acelerado, e considerando que as DS são produtos intermediários e necessitam ser incorporadas em uma forma farmacêutica que possibilite a administração, o desenvolvimento de comprimidos foi realizado. Para tanto, inicialmente foi avaliada a compatibilidade fármaco-excipiente e, após a obtenção dos comprimidos, eles foram caracterizados quanto à variação de peso, dureza, friabilidade e perfil de dissolução.

6.3.1 Avaliação da compatibilidade fármaco-excipientes

A DSC foi empregada para investigar a compatibilidade entre o fármaco e os excipientes pré-selecionados para a formulação de comprimidos contendo a DS-FELO-CQ F4. Através desta técnica, uma interação pode ser visualizada como uma alteração no ponto de fusão, na forma e na área de picos, ou como uma transição, aparecimento ou desaparecimento de picos na curva DSC de uma mistura binária 1:1 (m/m) fármaco-excipiente, em comparação à análise dos componentes isolados. No entanto, pequenas

alterações na temperatura de transição, na forma e na área dos picos pode ocorrer devido à presença do excipiente, sem a ocorrência de interações prejudiciais que caracterizariam uma incompatibilidade (MATOS; MERCURI; BARROS, 2011; OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011). Os resultados de DSC obtidos para misturas binárias entre o FELO e a celulose microcristalina (CMC), o Aerosil 200, o estearato de magnésio e o Kollidon CL-SF são apresentados na Figura 20.

Figura 20 - Curvas DSC da celulose microcristalina (CMC), do Aerosil 200, do estearato de magnésio, do Kollidon CL-SF (A) e das misturas binárias 1:1 (m/m) do fármaco com cada excipiente (B).



As curvas DSC das misturas binárias de FELO com os excipientes estudados mostraram o evento de fusão no mesmo intervalo de temperatura que o fármaco quando analisado sozinho (Figura 20). Além disso, eventos térmicos adicionais foram encontrados somente nas curvas DSC das misturas do FELO com o estearato de magnésio (fusão) e o Kollidon CL-SF (desidratação), eventos estes que foram também visualizados nas curvas termoanalíticas dos componentes individuais (Figura 20A). Assim, a curva DSC de cada mistura binária apresentou-se como a sobreposição das curvas do FELO e dos demais componentes, evidenciando a compatibilidade do fármaco com os excipientes analisados.

Uma vez atestada a compatibilidade fármaco-excipiente, a celulose microcristalina, o Kollidon CL-SF, o Aerosil 200 e o estearato de magnésio

foram empregados na formulação dos comprimidos contendo a DS-FELO-CQ F4, como diluente, desintegrante, deslizante e lubrificante, respectivamente.

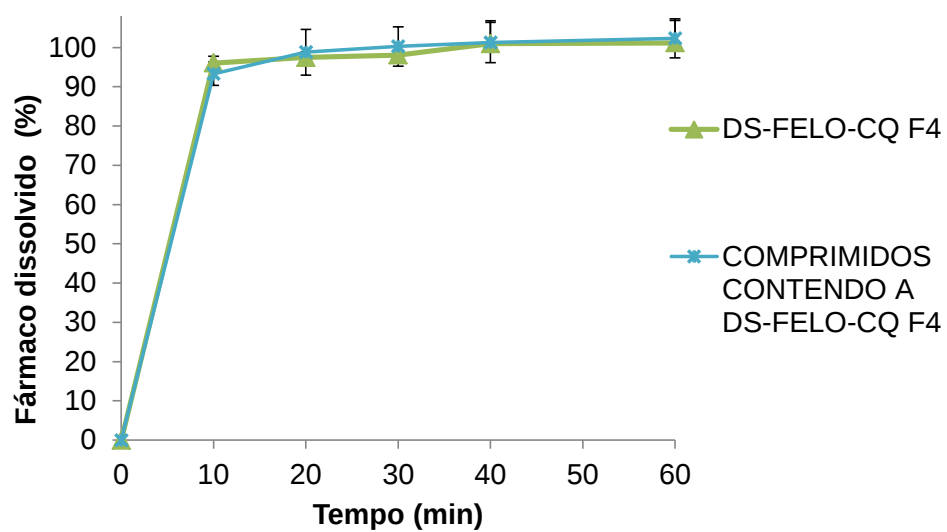
6.3.2 Peso médio, dureza e friabilidade

Para caracterização dos comprimidos obtidos, realizaram-se os testes de peso médio, dureza e friabilidade, a fim de verificar se a incorporação da DS-FELO-CQ F4 possibilitaria a obtenção de comprimidos com características físicas satisfatórias. O peso dos comprimidos foi de $0,2500 \pm 0,0014$ g, com variação bastante baixa, o que era esperado, uma vez que eles foram individualmente preparados em prensa hidráulica. Os comprimidos se mantiveram íntegros durante a realização do teste de friabilidade, sem quebrar, lascar ou rachar, apresentando uma perda de massa de apenas 0,02%, muito inferior ao limite farmacopeico máximo de 1,0% (USP 36, 2013). O resultado de dureza foi de $91,5 \text{ N} \pm 8,77$. Dessa forma, a incorporação da DS-FELO-CQ F4 possibilitou a obtenção de comprimidos com resistência mecânica adequada à abrasão e ao esmagamento/quebra sob pressão radial.

6.3.3 Estudo de dissolução

Por fim, os comprimidos contendo a DS-FELO-CQ F4 foram submetidos ao ensaio de dissolução em polissorbato 80 0,05%. A Figura 21 mostra que os comprimidos exibiram o mesmo perfil de dissolução que a F4, comprovando que a incorporação dessa DS-FELO-CQ em uma forma farmacêutica final é viável e preserva as suas excelentes propriedades de liberação. Esse resultado confirma o CQ como um material carreador para DS obtidas por comoagem, com elevado potencial de exploração industrial.

Figura 21 - Perfis de dissolução da DS-FELO-CQ F4 e dos comprimidos elaborados a partir da DS-FELO-CQ F4.



7 CONCLUSÃO

As DS-FELO-CQ (F1 a F5) foram obtidas, em diferentes proporções FELO:CQ, por meio da comoagem do fármaco e do carreador em moinho de esferas. O processo causou diferentes graus de redução de cristalinidade do FELO e de interação FELO-CQ, o que ocorreu com maior intensidade nas DS F4 e F5, com conteúdo mais elevado de CQ (fármaco:carreador de 1:6 e 1:12, respectivamente).

O aspecto morfológico das partículas das DS obtidas variou dependendo da proporção FELO:CQ, de forma que os sistemas apresentaram graus crescentes de aglomeração com o aumento do conteúdo de CQ na formulação. Com isso, F4 e F5 exibiram granulometrias superiores e áreas superficiais específicas inferiores em relação à F1, F2 e F3.

As DS-FELO-CQ (F1 a F5) apresentaram redução do ângulo de contato com a água, em relação ao FELO-MP, sendo que houve tendência de redução deste ângulo com o aumento da proporção de CQ na formulação.

Todas as DS obtidas apresentaram aumento da solubilidade aparente e do perfil de dissolução em P80 0,05%, em relação ao FELO-MP, à F0 e às MF-FELO-CQ, aumentos estes que foram diretamente relacionados à quantidade de CQ na formulação. A melhora atingida das propriedades biofarmacêuticas decorreu da redução do grau de cristalinidade do FELO, da formação de interações fármaco-polímero e do aumento da molhabilidade.

As DS-FELO-CQ mantiveram as propriedades de liberação do fármaco após o armazenamento em câmara climática (40 °C, 75% UR) durante 6 meses. A F4 (FELO:CQ 1:6), selecionada para uma avaliação mais aprofundada da estabilidade, após o armazenamento em condições forçadas, mostrou-se estável quanto ao teor, ao comportamento térmico e à cristalinidade.

Por fim, a incorporação da F4 em comprimidos mostrou-se viável, produzindo sistemas com adequada resistência mecânica e manutenção do perfil de dissolução em relação à DS-FELO-CQ isolada.

Sendo assim, este trabalho demonstrou que o CQ é um carreador bastante promissor para a produção de DS por comoagem visando ao aprimoramento das propriedades biofarmacêuticas de fármacos de baixa

solubilidade, como o FELO. Este biopolímero, utilizado juntamente com a técnica de comoagem em moinho de esferas, permitiu a obtenção de DS a um baixo custo, a partir de um material renovável, por meio de um processo simples e facilmente transponível para a escala industrial de produção, sem a geração de resíduos tóxicos ao meio ambiente.

Considerando-se os resultados promissores atingidos, propõe-se a continuidade do trabalho, inicialmente pela investigação do desempenho *in vivo* da F4 em modelo animal apropriado. Outra linha de pesquisa possível é o desenvolvimento de um sistema de liberação prolongada a partir da F4, uma vez que o FELO, usado como fármaco modelo neste estudo, requer uma lenta liberação no organismo para prevenir a ocorrência de efeitos adversos.

Propõe-se, ainda, ampliar o conhecimento em torno da aplicação do CQ como carreador em DS utilizando outros fármacos de baixa solubilidade, além do FELO, uma vez que atualmente o tema é ainda muito pouco explorado.

REFERÊNCIAS

- AGNIHOTRI, S. A.; MALLIKARJUNA, N. N.; AMINABHAVI, T. M. Recent advances on chitosan-based micro and nanoparticles in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 10, n. 1, p. 5–28, 2004.
- ALVAREZ-LORENZO, C. BLANCO-FERNANDEZ, B.; PUGA, A. M.; CONCEIRO, A. Crosslinked ionic polysaccharides for stimuli-sensitive drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 9, p. 1148–1171, 2013.
- ALVES, L. D. S.; LYRA, M. A. M.; ROLIM, L. A.; PRESMICH, G. M. A.; ROLIM-NETO, P. J. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 1, p.17-25, 2012.
- AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H. SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G., ALLEN JUNIOR. L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. 568 p.
- ANSELMO, A. C.; MITRAGOTRI, S. An overview of clinical and commercial impact of drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 190, p. 15–28, 2014.
- AVOLIO, R.; BONADIES, I.; CAPITANI, D.; ERRICO, M. E.; GENTILE, G.; AVELLA, M. A multitechnique approach to assess the effect of ball milling on cellulose. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, p. 265– 273, 2012.
- BAJAJ, H.; BISHT, S.; YADAV, M.; SINGH, V. Bioavailability enhancement: A Review. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, v. 2, n. 2, p. 202 – 216, 2011.
- BALANI, P. N.; NG, W. K.; TAN, R. B. H.; CHAN, S. Y. Influence of excipients in comilling on mitigating milling-induced amorphization or structural disorder of crystalline pharmaceutical actives. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, p. 2462–2474, 2010.
- BARZEGAR-JALALI, M.; VALIZADEH, H.; SHADBAD, M-R. S.; ADIBKIA, K.; MOHAMMADI, G.; FARAHANI, A.; ARASH, Z.; NOKHODCHI, A. Cogrinding as an approach to enhance dissolution rate of a poorly water-soluble drug (gliclazide). **Powder Technology, Elsevier B.V.**, v. 197, n. 3, p. 150–158, 2010.
- BASALIOUS, E. B.; EL-SEBAIE, W.; EL-GAZAYERLY, O. Rapidly absorbed orodispersible tablet containing molecularly dispersed felodipine for management of hypertensive crisis: development, optimization and in vitro/in

vivo studies. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 18, n. 2, p. 407-416. 2013.

BAUER-BRANDL, A.; SUROV, A. O.; SOLANKO, K. A.; BOND, A. D.; PERLOVICH, G. L. Crystallization and polymorphism of Felodipine. **Journal of Crystal Growth & Design**, v. 12, p. 4022-4030, 2012.

BAZZO G, C.; CAETANO, D. B.; BOCH, M. L. T.; MOSCA, M.; BRANCO, L. C.; ZÉTOLA.M.; PEREIRA, E. M.; PEZZINI, B. R. Enhancement of felodipine dissolution rate through its incorporation into Eudragit E–PHB polymeric microparticles: *in vitro* characterization and investigation of absorption in rats. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 101 n. 4, p. 1518-1523. 2012.

BERNKOP-SCHNÜRCH, A.; DÜNNHAUPT, S. Chitosan-based drug delivery systems. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, p. 463–469, 2012.

BIKIARIS, D.; PAPAGEORGIOU, G. Z.; STERGIOU, A.; PAVLIDOU, E.; KARAVAS, E.; KANAZE, F. GEORGARAKIS, M. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs. Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. **Thermochimica Acta**, v. 439, p. 58–67, 2005.

BRASIL. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. – (Cadernos de Atenção Básica; 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos) ISBN 85-334-1189-8

BRASIL. Ministério da Saúde. Hipertensão atinge 24,3% da população adulta. Disponível em: Hipertensão atinge 24,3% da população adulta. <<http://www.brasil.gov.br/saude/2013/11/hipertensao-atinge-24-3-da-populacao-adulta>> Acesso em: 29/10/2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2013: uma análise da situação de saúde e das doenças transmissíveis relacionadas à pobreza / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

BRITISH PHARMACOPOEIA 2013. London: Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, The Stationery Office, 2013. 6 v.

BRITO, J.; POZO, A.; GARCÍA, C.; NÚÑEZ-VERGARA, L J.; MORALES, J.; GÜNTHER, G.; PIZARRO, N. Photodegradation of nimodipine and felodipine in micro heterogeneous systems. **Journal of the Chilean Chemical Society**. v. 57, n. 3, p. 1313-1317, 2012.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Editors), **Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics**. 11^a ed. New York: McGraw Hill, 2006. 2021 p.

BUNACIU, A. A.; ABOUL-ENEIN, H. Y.; FLESCHEIN, S. Application of Fourier transform infrared spectrophotometry in pharmaceutical drugs analysis. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 45, n. 3, p. 206-219, 2010.

CARDOZA, R. M.; AMIN, P. D. A stability indicating LC method for felodipine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 27, p. 711-718, 2002.

CARON, V.; HU, Y.; TAJBER, L.; ERXLEBEN, A.; CORRIGAN, O. I.; MCARDLE, P.; HEALY, A. M. Amorphous Solid Dispersions of Sulfonamide/Soluplus® and Sulfonamide/PVP Prepared by Ball Milling. **AAPS Pharmaceutical and Sciences Technology**, v. 14, n. 1, p. 464 – 474, 2013.

CARRIER, R. L.; MILLER, L. A.; AHMED, I. The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability. **Journal of Controlled Release**, v. 123, n. 2, p. 78-99, 2007.

CHADHA, R.; KAPOOR, V. K.; KUMAR, A. Analytical techniques used to characterize drug-polyvinylpyrrolidone systems in solid and liquid states – An overview. **Journal of Scientific & Industrial Research**, v. 65, p. 459-469, 2006.

CHEN, S. C.; WU, Y. C.; MI, F. L.; LIN, Y. H.; LIN, C. Y.; HSING, W. S. A novel pH sensitive hydrogel composed of N,O-carboxymethylchitosan and alginate crosslinked by genipine for protein drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 96, p. 245-252. 2008.

COLOMBO, I.; GRASSI, G.; GRASS, M. Drug mechanochemical activation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, p. 3961–3986, 2009.

COVIELLO, T.; MATRICARDI, P.; MARIANECCI, C.; ALHAIQUE, F. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. **Journal of Controlled Release**, v. 119, p. 5–24, 2007.

CUFFINI, S. L.; PITALUGA JUNIOR, A.; TOMBARI, D. Polimorfismo em fármacos. In: STORPITIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 21-31, 2011.

DAI, Y. N.; LI, P.; ZHANG, J. P.; WANG, A. Q.; WEI, Q. A novel pH sensitive N-succinyl chitosan/alginate hydrogel bead for nifedipine delivery. **Biopharmaceutics and Drug Disposition**, v. 29, p. 173–184, 2008.

DI, L.; FISH, P. V.; MANO, T. Bridging solubility between drug discovery and development. **Drug Discovery Today**, v. 17, n. 9/10, p. 486-495, 2012.

DI, L.; KERNS, E. H.; CARTER, G. T. Drug-like property concepts in pharmaceutical design. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 19, p. 2184–2194, 2009.

DIAS, K. B.; SILVA, D. P.; FERREIRA, L. A.; FIDELIS, R. R.; COSTA, J. L.; SILVA, A. L. L.; SCHEIDT, G. N. Chitin and chitosan: Characteristics,

uses and production current perspectives. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, v. 4, n. 3, p. 184-191, 2013.

DÍAZ, M. A. P. Guía en el manejo de la hipertensión. **Semergen**, v.40, n. 2, p. 2-10, 2014.

DUNN, P. J. The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. **Chemical Society Reviews**, v. 41, p. 1452-1461, 2012.

DUNN, P. J.; WELLS, A. S.; WILLIAMS, M. T. **Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry**. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010. Weinheim. ISBN:978-3-527-32418-7

EDGAR, B.; HOFFMANN, K. J.; LUNDBORG, P.; REGARDH, C. G.; RÖNN, O.; WEIDOLF, L. Absorption, Distribution and Elimination of Felodipine in Man. **Drugs**, v. 29, p. 9-15, 1985.

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

FARIAS, L.; FÁVARO, D. I. T. Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. **Química Nova**, v. 34, n. 6, p. 1089-1093, 2011.

FENG, T.; RODOLFO, P.; CARVAJAL, M. T. Process induced disorder in crystalline materials: Differentiating defective crystals from the amorphous form of griseofulvin. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, p. 3207–3221, 2008.

GAISFORD, S.; DENNISON, M.; TAWFIK, M.; JONES, M. D. Following mechanical activation of salbutamol sulphate during ball-milling with isothermal calorimetry. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 393, p. 74–78, 2010.

GARCIA-ARIETA, A. Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: impact on bioequivalence. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 18, n. 65, p. 89-97, 2014.

GIRI, T. K.; KUMAR, K.; ALEXANDER, A. A.; BADWAIK, H.; TRIPATHI, D. A novel and alternative approach to controlled release drug delivery system based on solid dispersion technique. **Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University**, v. 50, p. 147–159, 2012a.

GIRI, T. K.; THAKUR, A.; AJAZUDDIN, A. A.; BADWAIK, H.; TRIPATHI, D. K. Modified chitosan hydrogels as drug delivery and tissue engineering systems: present status and applications. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 2 n. 5, p. 439–449, 2012b.

GOODMAN, L. S.; BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, J. C. (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2012. 1 DVD ISBN 9788580551167

GUO, Y.; SHALAEV, E.; SMITH, S. Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersions. **Trends in Analytical chemistry**, v. 49, p. 137–144, 2013.

GUPTA, A. K.; SEHRAWAT, S. K. Bioavailability enhancement of poorly water soluble drugs: A review. **International Journal of Pharmacy & Life Sciences**, v. 2, n. 3, p. 640-650, 2011.

GURUNATH, S.; KUMAR, S.; BASAVARAJ, N. K.; PATIL, P. A. Amorphous solid dispersion method for improving oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. **Journal of Pharmacy Research**, v. 6 p. 476-480, 2013.

HAMMAN, J. H. Chitosan Based Polyelectrolyte Complexes as Potential Carrier Materials. **Drug Delivery Systems**. p. 1305–1322, 2010.

HAO, Y.; WU, C.; ZHAO, Z.; ZHAO, Y.; XU, J.; QIU, Y.; JIANG, J.; YU, T.; MA, C.; ZHOU, B. Development of a novel starch with a three-dimensional ordered macroporous structure for improving the dissolution rate of felodipine. **Materials Science and Engineering C**, v. 58, p 1131–1137, 2016.

HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, R.; VELASCO, M.; ARMAS-HERNÁNDEZ, M. J.; ARMAS-PADILLA, M. C. Update on the use of calcium antagonists on hypertension. **Journal of Human Hypertension**, v. 16, suppl. 1, p. S114–S117, 2002.

HETAL, T.; BINDESH, P.; SNEHA, T. A Review on techniques for oral bioavailability enhancement of drugs. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 4, n. 3, p. 203 – 223, 2010.

HORTER, D.; DRESSMAN, J. B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, p. 75–87, 2001.

HU, L.; SUN, H.; ZHAO, Q.; HAN, N.; BAI, L.; WANG, W.; JIANG, T.; WANG, S. Multilayer encapsulated mesoporous silica nanospheres as an oral sustained drug delivery system for the poorly water-soluble drug felodipine. **Materials Science and Engineering C**, v. 47, p. 313–324, 2015.

HUANG, Y.; DAI, W. Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v4, n. 1, p. 18–25.2014.

JACKSON, C. L.; MCKENNA, G. B. The melting behavior of organic materials confined in porous solids. **The Journal of Chemical Physics**, v. 93, n.12, p. 002-9011, 1990.

JAIN, S. K.; JAIN, A.; GUPTA, Y.; AHIRWAR, M. Design and development of hydrogel beads for targeted drug delivery to the colon. **AAPS Pharmacheutical Sciences and Technology**, v. 8, p. 34-41. 2007.

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.

JANSSENS, S.; VAN DEN MOOTER, G. Review: physical chemistry of solid dispersions. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 61, p. 1571–1586, 2009.

JAVIDNIA, K.; HEMMATEENEJAD, B.; MIRI, R.; SAEIDI-BOROUJENI, M. Application of a self-modeling curve resolution method for studying the photodegradation kinetics of nitrendipine and felodipine. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 46, n. 3, p. 597-602, 2008.

JUNYAPRASERT, V. B.; MORAKUL, B. Nanocrystals for enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. **Asian Journal of Pharmaceutical sciences**, v. 10, p. 13 – 23, 2015.

KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, E.; SIGALAS, M. P.; AVGOUSTAKIS, K.; BIKIARIS, D. Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug–polymer interactions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, n. 3, p. 334-347, 2007a.

KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, M. DOCOSLIS, A., BIKIARIS, D. Combining SEM, TEM, and micro-Raman techniques to differentiate between the amorphous molecular level dispersions and nanodispersions of a poorly water-soluble drug within a polymer matrix, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 340, n. 76–83, 2007b.

KAUSHIK, S.; PATHAK, K. Solvent wetting method- A novel approach for preparation of Felodipine solid dispersion. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Letters**, v. 2, n. 6, p. 163-166, 2012.

KAWABATA, Y.; WADA, K.; NAKATANI, N.; YAMADA, S.; ONOUE, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 420, p. 1-10, 2011.

KESTUR, U. S.; IVANESIVIC, I.; ALONZO, D. E.; TAYLOR, L. S. Influence of particle size on the crystallization kinetics of amorphous felodipine powders. **Powder Technology**, v. 236 , p. 197–204, 2013.

KIM, E.; CHUN, M.; JANG, J.; LEE, I.; LEE, K.; CHOI, H. Preparation of a solid dispersion of felodipine using a solvent wetting method. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 64, p. 200–205, 2006.

KOHLI, K.; CHOPRA, S.; DHAR, D.; ARORA, S.; KHAR, R. K. Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability. **Drug Discovery Today**, v. 15, n. 21/22, 2010.

KONNO, H.; HANDA, T.; ALONZO, D. E.; TAYLOR, L. S. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, p. 493-499, 2008

KUMAR, S.; GUPTA, S. Natural polymers, gums and mucilages as excipients in drug delivery. **Polimery w medycynie**, v. 42 n.3-4, p. 191–197, 2012.

KURKOV, S. V.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 167-180, 2013.

LAURIENZO, P. Marine Polysaccharides in Pharmaceutical Applications: An Overview. **Marine Drugs**, v. 8, p. 2435-2465, 2010.

LENARDÃO, E. J.; FREITAG, R. A.; DABDOUB, M. J.; BATISTA, A. C. F.; SILVEIRA, C. C. “Green chemistry” – os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de Ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, n. 1, p. 123-129, 2003.

LENTSCK, M. H.; LATORRE, M. R. D. O.; MATHIAS, T. A. F. Tendência das internações por doenças cardiovasculares sensíveis à atenção primária. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, b, 2, p. 372-384, 2015.

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

LIPINSKI, C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 44, n. 1, p. 235-249, 2000.

LOZANO, R. et al.; Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095-2128, 2013.

LU, Y.; TANG, N.; LIAN, R.; QI, J.; WU, W. Understanding the relationship between wettability and dissolution. **International Journal of Pharmaceutics**. v.465, p. 25–31, 2014.

LYRA, M. A. M.; ALVES, L. D. S.; FONTES, D. A. F.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; ROLIM-NETO, P. J. Ferramentas analíticas aplicadas à caracterização de complexos de inclusão fármaco-ciclodextrina. **Revistas de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 2, p. 117-124, 2010.

MACHADO, F.; LIMA, E. L.; PINTO, J. C. Uma Revisão Sobre os Processos de Polimerização em Suspensão. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 17, n. 2, p. 166-179, 2007.

MAESTRELLI, F.; ZERROUK, N.; CHEMTOB, C.; MURA, P. Influence of chitosan and its glutamate and hydrochloride salts on naproxen dissolution rate and permeation across Caco-2 cells. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 271, p. 257–267, 2004.

MAHMOUDI, Z. N.; UPADHYE, S. B.; FERRIZZI, D.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. In vitro characterization of a novel polymeric system for preparation of amorphous solid drug dispersions. **The AAPS Journal**, v. 16, n. 4, p. 685-697, 2014.

MALLICK, S., PATTNAIK, S., SWAIN, K., DE, P. K., SAHA, A., GHOSHAL, G., et al. Formation of physically stable amorphous phase of ibuprofen by solid state milling with kaolin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, p. 346–351, 2008.

MATOS, J. R.; MERCURI, L.; BARROS, G. Análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. In: STORPITIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p. 21-31, 2011.

MATRICARDI, P.; MEO, C.; COVIELLO, T.; HENNINK, W. E.; ALHAIQUE, F. Interpenetrating Polymer Networks polysaccharide hydrogels for drug delivery and tissue engineering. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, p. 1172–1187, 2013.

MAULVI, F. A.; DALWADI, S. J. THAKKAR, V. T.; SONI, T. G.; GOHEL, M. C.; GANDHI, T. R. Improvement of dissolution rate of aceclofenac by solid dispersion technique. **Powder Technology**, v. 207, p. 47–54, 2011.

MIGNANI, S.; KASSOULI, S. E.; BOUSMINA, M.; MAJORAL, J.P. Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 10, p. 1316–1330, 2013.

MURDANDE, S. B.; SHAH, D. A.; DAVE, R. H. Impact of nanosizing on solubility and dissolution rate of poorly soluble pharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 6, p. 2094-2102, 2015.

NIKGHALB, L. A.; SINGH, G.; SINGH, G.; KAHKESHAN, K. F. Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 2, n.10, p. 170-175, 2012.

NOBRE, F.; COELHO, E.B.; LOPES, P. C.; GELEILETE, T. J. M. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina**, v. 46, n. 3, p. 256-72, 2013.

NOKHODCHI, A.; HENTZSCHEL, C. M.; LEOPOLD, C. S. Drug release from liquid systems: speed it up, slow it down. **Expert Opinion Drug Delivery**, v. 8, n. 2, p. 191-205, 2011.

OIGMAN, W.; FRITSCH, M. T. Antagonistas de canais de cálcio. **Hiper Ativo**, v. 5, n. 2, p. 104-109, 1998.

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

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES E. C. L.; MUSSEL, W. N. VIANNA-SOARES, C. D.; PIANETTI, G. A. Análise térmica aplicada à caracterização da sinvastatina em formulações farmacêuticas. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p. 1653-1657, 2010.

PAGAR, K. P.; VAVIA, P. R. Felodipine b-cyclodextrin complex as an active core for time delayed chronotherapeutic treatment of hypertension. **Acta Pharmaceutica**, v. 62, p. 395–410, 2012.

PANDEY, M. M.; JAIPAL, A. KUMAR, A. MALIK, R. CHARDE, S. Y. Determination of pKa of felodipine using UV–Visible spectroscopy. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 115, p. 887-890, 2013.

PAPADIMITRIOU, S. A.; BARMPALEXIS, P.; KARAVAS, E.; BIKIARIS, D. N. Optimizing the ability of PVP/PEG mixtures to be used as appropriate carriers for the preparation of drug solid dispersions by melt mixing technique using artificial neural networks: I. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 82, p. 175–186, 2012.

PARK, J. H.; SARAVANAKUMAR, G.; KIM, K.; KWON, I. C. Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, p. 28–41. 2010.

PINTO, S. L.; SILVA, R. C. R.; PRIORE, S. E.; ASSIS, A. M. O.; PINTO, E. J. Prevalência de pré hipertensão e de hipertensão arterial e avaliação de fatores associados em crianças e adolescentes de escolas públicas de Salvador, Bahia, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 6, 2011.

PIZARRO, N.; GUNTHER, G.; NUNEZ-VERGARA, L. J. Photophysical and photochemical behavior of nimodipine and felodipine. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**. V. 189, n. 1, p. 23–29, 2007.

PRADO, A. G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 738-744, 2003.

PRAJAPATI, V. D.; JANI, G. K.; MORADIYA, N. G.; RANDEIRA, N. P. Pharmaceutical applications of various natural gums, mucilages and their modified forms. **Carbohydrate Polymers**, v. 92, p. 1685–1699, 2013.

PSATY, B. M.; SMITH, N. L.; SISCOVICK, D. S.; KOEPSSELL, T. D.; WEISS, N. S.; HECKBERT, S. R.; LEMAITRE, R. N.; WAGNER, E. H.; FURBERG, C. D. Health Outcomes Associated With Antihypertensive Therapies Used as First-Line Agents. A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, v. 277, n. 9, p. 739-745, 1997.

RIEKES, M. K.; KUMINEK, G; RAUBER, G. S.; CAMPOS, C. E. M.; BORTOLUZZI, A. J.; STULZER, H. K. HPMC as a potential enhancer of nimodipine biopharmaceutical properties via ball-milled solid dispersions. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 474– 482, 2014.

ROSCA, C.; POPA, M. I.; LISA, G.; CHITANU, G. C. Interaction of chitosan with natural or synthetic anionic polyelectrolytes. 1 The chitosan–carboxymethylcellulose complex. **Carbohydrate Polymers**, v. 62, p. 35–41, 2005.

ROSENDORFF, C.; LACKLAND, D. T.; ALLISON, M.; ARONOW, W. S.; BLACK, H. R.; BLUMENTHAL, R. S.; CANNON, C. P.; LEMOS, J. A.; ELLIOTT, W. J.; GORE, L. F.; FINDEISS, L.; O'CONNOR, C. M.; O'GARA, P. T.; GERSH, B. J.; LONG, J. B.; OGEDEGBE, O.; OPARIL, S.; WHITE, W.B., on behalf of the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. **Journal of the American Society of Hypertension**, v.9, n. 6, p. 453–498, 2015.

ROUMELI, E.; TSIAPRANTA, A.; PAVLIDOU, E.; VOURLIAS, G.; KACHRIMANIS, K.; BIKIARIS, D.; CHRISAFIS, K. Compatibility study between trandolapril and natural excipients used in solid dosage forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p. 2109–2115, 2013.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Pharmaceutical Press, Sixth edition, 2009.

SAHU, B. P.; DAS, M. K. Nanosuspension for enhancement of oral bioavailability of felodipine. **Applied Nanoscience**, v. 4, n. 2, p. 189-197, 2014.

SANSEVERINO, A. M. Síntese orgânica limpa. **Química Nova**, v. 23, n. 1, p. 102-107, 2000.

SARODE, A. L.; MALEKAR, S. A.; COTE, C.; WORTHEN, D. R. Hydroxypropyl cellulose stabilizes amorphous solid dispersions of the poorly water soluble drug felodipine. **Carbohydrate Polymers**, v. 112, p. 512-519, 2014.

SATHIGARI, S. K.; RADHAKRISHNAN, V. K.; DAVIS, V. A.; PARSONS, D. L.; BABU, R. J. 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

SEKIGUCHI, K.; OBI, N. Studies on absorptions of eutectic mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and ordinary sulfathiazole in man. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 9, p. 866–72, 1961.

SERAJUDDIN, A. T. M.; SHEEN, P. C.; AUGUSTINE, M. A. Improved dissolution of a poorly water-soluble drug from solid dispersions in polyethylene glycol: polysorbate 80 mixtures. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 79, p. 463–464, 1990.

SHAH, U.; JOSHI, G.; SAWANT, K. Improvement in antihypertensive and antianginal effects of felodipine by enhanced absorption from PLGA

nanoparticles optimized by factorial design. **Materials Science and Engineering C**, v. 35, p. 153–163, 2014.

SHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; AZEVEDO E SILVA, G.; MENEZES, A. M.; MONTEIRO, A. M.; BARRETO, et al. Chronic non communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, 2011.

SIGNINI, R.; CAMPANA FILHO, S. P. Características e propriedades de quitosanas purificadas nas formas neutra, acetato e cloridrato. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 11, n. 2, p. 58-64, 2001.

SILVA, F. M.; LACERDA, P. S. B.; JONES JUNIOR, J. Desenvolvimento sustentável e química verde. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 103-110, 2005.

SILVA, H. S. R. C.; SANTOS, K. S. C. R.; FERREIRA, E. I. Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 776–785, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**; v. 95, n.1 (1), p. 1-51, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**; v.101, n. 6 (2), p. 1-51, 2013.

SOLOMON, D. H.; RIZZARDO, E.; CACIOLI, P. Polymerization process and polymers produced thereby. CSIRO, US4581429, 1986.

SRČIČ, S.; KERČ, J.; URLEB, U.; ZUPANČIČ, I.; LAHAJNAR, G.; KOFLER, B.; SMID-KORBAR, J. Investigation of felodipine polymorphism and its glassy state. **Int. J. Pharm**, v. 87, p 87, 1–10, 1992.

STORPIRTIS, S.; MARCOLONGO, R.; GASPAROTTO, F S.; VILANOVA, C. Equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas. **Infarma**, v.16, n. 9-10, 2004.

SUGANO, K.; OKAZAKI, A.; SUGIMOTO, S.; TAVORNVIPAS, S.; OMURA, A.; MANO, T. Solubility and Dissolution Profile Assessment in Drug Discovery. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 22, n. 4, p. 225–254, 2007.

SUKNUNTHA, K.; JONES, D. S.; TANTISHAIYAKUL, V. Properties of felodipine-poly (vinylpyrrolidone) solid dispersion films and the impact of solvents. **Science Asia**, v. 38, p. 188–195, 2012.

SUROV, A. O.; SOLANKO, K. A.; BOND, A. D.; PERLOVICH, G. L.; BAUER-BRANDL, A. Crystallization and Polymorphism of Felodipine. **Crystal Growth & Design**, v. 12, p, 4022–4030, 2012.

TANG, B.; CHENG, G.; GU, J. C.; XU, C. H. Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 13, p. 606-612, 2008.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA: **The National Formulary** Rockville, Md.: United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2013. 3 v.

TODD, P. A.; FAULDS, D. Felodipine. **Drugs**, v. 44, n. 2, p. 251-277. 1992.

U. S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Basics of Green Chemistry. Disponível em: <<http://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry#definition>>. Acesso em: 11/01/2016.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms. F.D.A, p. 17, 1997a.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Guidance for Industry: Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations. F.D.A, p 27, 1997b.

U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). U.S. Department of Health and Human Services Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Guidance for Industry. 2015. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>> Acesso em: 20/08/2015.

VAN EERDENBRUGH, B.; VERCRUYSE, S.; MARTENS, J. A.; VERMANT, J.; FROYEN, L.; VAN HUMBEECK, J.; VAN DEN MOOTER, G.; AUGUSTIJNS, P. Microcrystalline cellulose, a useful alternative for sucrose as a matrix former during freeze-drying of drug nanosuspensions – A case study with itraconazole. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, p. 590–596, 2008.

VANDANA, K. R.; PRASANNA RAJU, Y.; HARINI CHOWDARY, V.; SUSHMA, M.; VIJAY KUMAR, N. An overview on in situ micronization technique - an emerging novel concept in advanced drug delivery. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 4, p. 283-289, 2014.

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

VERMA, P. THAKUR, A. S.; DESHMUKH, K.; JHA, A; K.; VERMA, S. Routes of drug administration. **International Journal of Pharmaceutical Studies and Research**, v. 2, n. 1, p. 54-59, 2010.

VO, C. L.; PARK, C.; LEE, B. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, p. 799–813, 2013.

VOGT, M.; KUNATH, K.; DRESSMAN, J. B. Dissolution improvement of four poorly water soluble drugs by cogrinding with commonly used excipients. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 68, p. 330-337, 2008.

WANG, F. Q.; LI, P.; ZHANG, J. P.; WANG, A. Q.; WEI, Q. A novel pH-sensitive magnetic alginate chitosan beads for albendazole delivery. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, p. 867–77. 2010.

WANG, L.; SONG, Y.; YANG, P.; TAN, B.; ZHANG, H.; DENG, Z. Preparation and thermodynamic properties of Felodipine form IV. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, p. 947–951, 2015.

WANG, Q.; ZHANG, J.; WANG, A. Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly (acrylic acid)/attapulgit/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium. **Carbohydrate Polymers**, v. 78, n. 4, p. 731-737, 2009.

WEN, H.; PARK, K. **Oral controlled release formulation design and drug delivery theory to practice**. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2010. ISBN 978-0-470-25317-5

WON, D. H.; KIM, M. S.; LEE, S.; PARK, J. S.; HWANG, S. J. Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 301 n. 1-2, p.199-208, 2005.

WU, H.; HUANG, S.; YANG, C.; CHIEN, L. Precipitation parameters and the cytotoxicity of chitosanhydrochloride microparticles production by supercritical assistedatomization. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 102, p. 123–132, 2015.

YASUJI, T.; TAKEUCHI, H., KAWASHIMA, Y. Particle design of poorly water-soluble drug substances using supercritical fluid technologies. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 3, p. 388–398, 2008.

YOUNES, I.; RINAUDO, M. Chitin and Chitosan Preparation from Marine Sources. Structure, Properties and Applications. **Marine Drugs**, v. 13, n. 3, p. 1133-1174, 2015.

ZHANG, G. G. Z.; LAW, D.; SCHMITT, E. A.; QIU, Y. Phase transformation considerations during process development and manufacture os solid oral dosage forms. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, p. 371-390, 2004.

ZHANG, J.; BUNKER, M.; PARKER, A.; MADDEN-SMITH, C. E.; PATEL, N.; ROBERTS, C. J. The stability of solid dispersions of felodipine in

polyvinylpyrrolidone characterized by nanothermal analysis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 414, p. 210– 217, 2011.

ZHANG, Y.; NIU, Y.; LUO, Y.; GE, M.; YANG,T.; YU, L. L.; WANG, QIN. Fabrication, characterization and antimicrobial activities of thymolloaded zein nanoparticles stabilized by sodium caseinate–chitosan hydrochloride double layers. **Food Chemistry**, v. 142, p. 269–275, 2014a.

ZHANG, W.; LIU, J.; ZHANG, Q.; LI, X.; YU, S.; YANG, X.; KONG, J.; PAN, W. Enhanced cellular uptake and anti-proliferating effect of chitosan hydrochlorides modified genistein loaded NLC on human lens epithelial cells. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 471, p. 118–126, 2014b.

ZHONG, L.; ZHU, X.; LUO, X.; SU, W. Dissolution properties and physical characterization of telmisartan–chitosan solid dispersions prepared by mechanochemical activation. **AAPS Pharm Sci Tech**, v. 14, p. 541–550, 2013.