

29. Ciência, Tecnologia e Inovação.

Dispersões sólidas inovadoras do fármaco clortalidona: desenvolvimento e dissolução cinética *in vitro*

França, Maria Terezinha; Marcos, Tatyane Martins; Stulzer, Hellen Karine.
tere_franca@yahoo.com.br; tatyaneemartins@gmail.com; hellen.stulzer@ufsc.br

Departamento de Ciências Farmacêuticas
Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal de Santa Catarina

Resumo A baixa solubilidade de fármacos apresenta-se como um dos aspectos mais desafiadores no desenvolvimento de novas formulações. A clortalidona (CTD), é um diurético capaz de reduzir a pressão arterial e complicações cardiovasculares, que se mostra como uma das principais causas de morte na população brasileira. A biodisponibilidade oral deste fármaco é limitada pela sua baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade, justificando-se o uso de estratégias tecnológicas que possam contornar as suas limitações biofarmacêuticas. Neste trabalho, foram desenvolvidas dispersões sólidas (DS) que apresentaram resultados promissores e inéditos relacionados ao aprimoramento das propriedades biofarmacêuticas da CTD. O polímero alginato de sódio (ALG) e os surfactantes Soluplus® (SOL) e lauril sulfato de sódio (LSS) foram selecionados para o desenvolvimento de DS através da avaliação do impacto de polímeros e surfactantes na solubilidade aparente da CTD. Assim, foram obtidas DS semicristalinas e a CTD amorfa pela técnica de *spray drying*. Estas foram caracterização do estado sólido e avaliadas quanto a dissolução *in vitro* (condição *sink* e não *sink*). A amorfização da CTD proporcionou um aumento na eficiência de dissolução comparada à CTD cristalina (66 %). As DS propiciaram elevada dissolução do fármaco (acima de 90 %) em condição *sink* e mantiveram o estado de supersaturação em condição não *sink* (F1 e F3). Desta forma, a associação de carreadores poliméricos e surfactantes pode ser interessante e transforma-se em uma alternativa para tentar contornar essas limitações biofarmacêuticas da CTD.

Palavras-chave: hipertensão, clortalidona; dispersão sólida, *spray drying*, solubilidade.

1. Introdução

A hipertensão arterial é a condição cardiovascular crônica mais comumente tratada por médicos e outros profissionais

de saúde na atenção primária. Está relacionada principalmente com o aumento do risco de acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana e

insuficiencia cardíaca, sendo que o controle da pressão arterial tem se mostrado efetivo na redução desses eventos na população (CDER/FDA, 2018). Doenças cerebrovasculares e infarto agudo do miocárdio estão entre as principais causas de morte no Brasil, especialmente em mulheres na faixa etária de 20 a 59 anos. Após a realização da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, avaliou-se que a estimativa de indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial no país foi de 31 milhões de pessoas com esta condição (Brasil, Ministério da Saúde, 2014).

A clortalidona (CTD) é um diurético de ação semelhante à classe dos tiazídicos (Gilman, 2005) utilizado no tratamento de hipertensão arterial tanto em monoterapia como terapia combinada para crianças, adolescentes e adultos (Lurbe et al., 2016; Mancia et al., 2013; Whelton et al., 2018). Segundo a mais recente diretriz para a prevenção, detecção, avaliação e gerenciamento de pressão alta em adultos publicada pela Fundação Americana de

Cardiologia, este fármaco é recomendado como uma das melhores escolhas para tratamento inicial de hipertensão arterial em monoterapia devido à sua meia-vida prolongada e comprovada redução experimental de doenças cardiovasculares (Whelton et al., 2018). Alguns estudos relatam que a CTD possui maior potência

quando comparada a outros diuréticos, como a hidroclorotiazida (Roush et al, 2013). Durante o maior estudo comparativo entre fármacos utilizados na terapia inicial para hipertensão (Furberg et al 2002), a CTD mostrou-se superior à anlodipino (bloqueador de canais de cálcio) e ao lisinopril (inibidor da ECA) na prevenção da insuficiência cardíaca, um resultado de grande importância na crescente população de idosos com hipertensão. No entanto, a CTD apresenta limitações biofarmacêuticas, sendo classificada como classe IV segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica devido a sua baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade (Wu; Benet, 2005).

A baixa solubilidade de fármacos é um dos aspectos mais desafiadores no desenvolvimento de novas formulações e tem consequências no seu uso pela população. Geralmente provoca má absorção e dissolução do fármaco, acelera a sua eliminação no trato gastrointestinal e requer altas doses diárias para assegurar a eficácia do

tratamento, podendo aumentar o risco de toxicidade do paciente (Kerns; Di, 2008).

Diversas abordagens têm sido desenvolvidas no intuito de contornar essas limitações biofarmacêuticas. Nesse sentido, há o interesse tecnológico em obter sistemas amorfos e dispersões sólidas (DS). A forma amorfa do fármaco,

definida pela ausência de organização da molécula, possui características físico-químicas distintas quando comparadas a forma cristalina, que é normalmente utilizada na indústria (Bellantone, 2014). No entanto, devido a sua instabilidade termodinâmica, a forma amorfa tende a recristalizar se não estabilizada cineticamente. Assim, perdendo suas características de melhorar as taxas de dissolução e solubilidade aparente. Esses sistemas podem ser estabilizados através do uso de DS, as quais consistem na dispersão de fármacos pouco solúveis em polímeros solúveis em água (Vasconcelos, 2016). Os tipos mais comuns de DS são combinações binárias, mas, sistemas mais complexos como ternários e quaternários também são produzidos (Newmann; Munson, 2012). Surfactantes também são comumente adicionados a estes sistemas como agentes solubilizantes, emulsionantes ou plastificantes. Quando incorporado num material polimérico, um plastificante melhora as condições de trabalho

flexibilidade do polímero através do aumento da separação intermolecular das moléculas do polímero, além de modificar a hidrofobicidade, a carga superficial e outras propriedades fundamentais que regem processos interfaciais, tais como a floculação/dispersão, flutuação, molhagem e solubilização (Ghebremeske;

Vemavarapu; Lodaya, 2006; Vasconcelos; et al, 2016).

Estudos recentes têm demonstrado muitas vezes a rápida dissolução de fármacos amorfos pode conduzir a uma solubilização do fármaco acima da solubilidade de equilíbrio termodinâmico (estado de supersaturação), e que a manutenção de um estado de supersaturação no trato gastrointestinal pode ser suficiente para promover uma melhor absorção de fármacos com baixa solubilidade aquosa. Neste sentido, a adição de polímeros e surfactantes podem desempenhar importante papel na prevenção da recristalização de DS amorfas (DSA) durante o processo de dissolução (Almeida E Sousa et al., 2016; Vasconcelos et al., 2016).

Para obtenção dos produtos amorfos, há uma gama de técnicas citadas na literatura. Dentre elas, a secagem por *spray drying* é uma das opções por ser uma tecnologia eficiente e de fácil escalonamento, portanto poderia ser aplicada na indústria farmacêutica com

facilidade. Esta é capaz de produzir DSA de tamanho de partícula reduzido com uma estreita variação entre as mesmas (Van Der Mooter, 2016). Nesse sentido, o desenvolvimento de DS de CTD através de *spray drying* mostra-se como uma alternativa interessante para a limitação

desse fármaco e para uma futura melhoria da eficácia no tratamento da hipertensão.

2. Objetivos

Desenvolver dispersões através da técnica de *spray drying* visando a melhoria da dissolução *in vitro* do fármaco modelo clortalidona.

3. Materiais e Métodos

3.1 Materiais

As matérias primas CTD, alginato de sódio (ALG, 20000 g mol⁻¹) e lauril sulfato de sódio (LSS) foram adquiridos das empresas Pharmanostra, Sigma-Aldrich e Dinâmica® Química Contemporânea Ltda, respectivamente. Os excipientes hidroxipropilmetilcelulose Methocel K100® (HPMC) e polietileno-óxido Polyox™ (PEO) foram gentilmente doados pela Colorcon®. O polietilenoglicol 1500 (PEG1500) e 4000 (PEG4000) foram adquiridos da empresa Heinrifarma. O Soluplus® (SOL) foi gentilmente doado pela empresa BASF®. Os reagentes utilizados foram de grau analítico e/ou grau para uso em cromatografia líquida de alta eficiencia (CLAE). A água ultrapura utilizada nas análises foi obtida a partir de um Sistema de Gradiente Milli-Q.

3.2 Métodos

3.2.1 Seleção dos excipientes

Os carreadores para o desenvolvimento das DS foram selecionados com base em suas propriedades físico-químicas e descritas na literatura. Em seguida, foi avaliada a influência dos carreadores na solubilidade aquosa aparente da CTD cristalina através da adição de quantidade excessiva de CTD em 275 mL de tampão fosfato de sódio monobásico (pH 6.8) nas concentrações de 0,3 e 1,0 % (m/v). O uso de surfactantes (2 %, acima da concentração micelar crítica dos surfactantes) também foi avaliado, assim como a combinação destes com o polímero que apresentou os melhores resultados. As amostras foram mantidas em constante temperatura (37°C) e agitação (150 rpm) por 24 horas utilizando dissolutor Varian modelo VK 700 (EUA). Todas as amostras foram filtradas através de uma membrana de poliamida 0,45 µm (Chromaphil® Xtra) anteriormente a próxima etapa.

A quantificação do fármaco foi realizada por espectrofotometria no ultravioleta (modelo Varian UV/VIS) em $\lambda = 275\text{nm}$ para todas as amostras, exceto as amostras contendo SOL, as quais foram quantificadas por CLAE. A metodologia por espectrometria no ultravioleta foi previamente validada, apresentando respostas lineares no intervalo de concentração de 10-150 µg mL⁻¹.

A metodologia por CLAE utilizou cromatógrafo Shimadzu LC-10 equipado

Universidad Nacional de Cuyo | Mendoza | Argentina

17, 18 y 19 de octubre de 2018

com detector UV ($\lambda = 275$ nm) e volume de injeção 20 μL , a 25°C. A fase estacionária foi uma coluna analítica C18 (Purospher® STAR: 5 μm , 250x4,6 mm). A fase móvel foi composta por metanol e tampão fosfato de sódio dibásico pH 4,0 (modo isocrático, 45:55, v/v), com fluxo de 1,0 mL min^{-1} . Essa metodologia foi validada previamente, apresentando respostas lineares no intervalo de concentração de 2-75 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

A análise de variância one-way (ANOVA) e o teste de comparações múltiplas de Tukey foram empregados para verificar a significância estatística ($p < 0,05$) das comparações entre as amostras, utilizando os softwares GraphPad Prism® e DD Solver®.

3.2.3. Desenvolvimento das DS por *spray drying*

CTD amorfa e DS foram preparadas por essa técnica. CTD (2,5 g) foi solubilizada em 150 mL de etanol, a 60 °C, com o auxílio de um agitador magnético. Posteriormente a solução etanólica foi adicionada à 600 mL de uma solução aquosa contendo diferentes concentrações de polímeros, com exceção da formulação F5, a qual necessitou do dobro de volume devido a alta viscosidade do carreador ALG. As soluções foram mantidas sob constante agitação magnética e na sequência nebulizadas em um mini *spray dryer* Büchi B920 (Flawil, Suíça). Os principais

parâmetros estabelecidos para a operação foram: taxa de pulverização 4 mL min^{-1} , temperatura de secagem de entrada (185 °C) e saída (104-105 °C), fluxo de ar de atomização (500 L h^{-1}) e aspiração (mantida a 100 %). As amostras pós secagem foram armazenadas em dessecador a temperatura ambiente.

3.2.4 Caracterização do estado sólido

3.2.4.1 Difração de Raio-X de pó (DRXP)

O difratômetro utilizado foi um difratômetro de raios-X D2 Phaser (Bruker, EUA), contendo um detector LYNXEYE unidimensional de cintilação e operando com radiação de cobre $K\alpha$ ($\lambda = 1,5418$), com uma corrente de 10 mA e tensão de 30 kV. As medições foram realizadas à temperatura ambiente, a 2θ varrimento de 5° a 50° e com um *step size* de 0,091°.

3.2.4.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As análises de DSC foram realizadas usando o calorímetro Shimadzu DSC-60. As amostras foram pesadas

(aproximadamente 2 mg), seladas em cadinhos de alumínio e analisadas a 2°C min^{-1} , em uma faixa de temperatura de 25 a 250°C, sob fluxo de gás nitrogênio de 50 mL min^{-1} . Os dados térmicos obtidos foram processados usando o software TA60.

3.2.5 Análisis do tamanho de partícula

Distribuições de tamanho de partícula baseadas em volume foram medidas por difração de laser usando um equipamento Mastersizer 2000 (Malvern Instruments Ltd., Malvern, Reino Unido) acoplado à unidade de dispersão de amostra seca Scirocco 2000. As amostras foram colocadas na unidade de dispersão, alimentadas ao equipamento com um faixa de alimentação de vibração de 50-100 % e dispersa sob uma pressão de ar de 3 bar.

3.2.6 Estudos de dissolução *in vitro*

3.2.6.1 Condição *sink*

Os estudos de dissolução *in vitro* em condição *sink* foram conduzidos utilizando o dissolutor Varian VK 7000 equipado com o Aparato II (pás) a 37 °C e 75 rpm em 900 mL de água ultrapura, de acordo com as especificações descritas em compêndios oficiais (Brasil, 2010; USP, 2016).

Amostras equivalentes a 50 mg de CTD, foram pesadas e submetidas a dissolução (n=3). Em intervalos pré-determinados, alíquotas de 5 mL foram coletadas e filtradas por membrana de poliamida 0,45 µm (Chromaphil® Xtra), diluídas e quantificadas por CLAE.

A dissolução do fármaco foi avaliada comparativamente utilizando o parâmetro de eficiência de dissolução em 90 min (DE90). A DE é definida como a área sob a curva de dissolução (AUC) até um certo tempo, expresso como uma porcentagem da área do retângulo descrita por 100 % de dissolução no mesmo tempo. Os valores de DE foram calculados usando o software DD Solver®.

3.2.6.2 Condição não *sink*

A CTD cristalina, CTD amorfa e as DS, que obtiveram a melhor liberação *in vitro* sob condições *sink*, foram avaliadas sob dissolução em condição *não sink* para adequada supersaturação e investigação da precipitação. Essas análises foram realizadas utilizando agitador magnético equipado a um banho termoestabilizado (TE-2005, Tecnal Equipamentos para Laboratório Ltda), a 150 rpm e 37 °C.

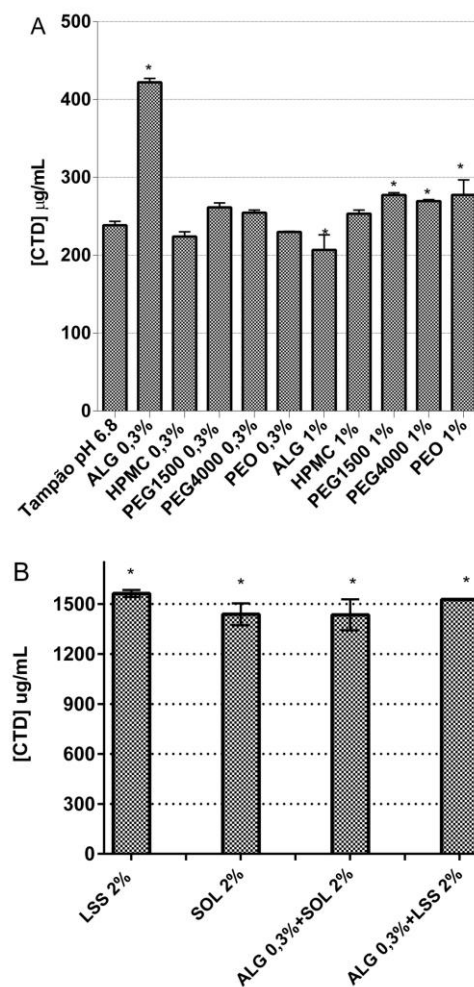
Quantidades de amostras (equivalente aproximadamente 10 vezes que a solubilidade da forma cristalina) foram pesadas e adicionadas em 50 mL de água ultrapura. Em intervalos pré-determinados, alíquotas de 1 mL foram coletadas e filtradas por membrana de poliamida 0,45 µm (Chromaphil® Xtra). As alíquotas foram diluídas imediatamente em metanol, para evitar a precipitação, e quantificadas por CLAE.

4 Resultados e Discussão

4.1 Seleção dos excipientes

Embora os polímeros PEG1500, PEG4000 e PEO (nas concentrações de 1 %) apresentaram melhora estatisticamente significativa em relação à solubilidade aparente da CTD cristalina (Fig. 1), o melhor resultado foi alcançado com o polímero ALG (concentração de 0,3 %), o qual aumentou 77 % a solubilidade aparente da CTD.

Figura 1. Solubilidade aparente da CTD ($\mu\text{g/mL}$) em presença de (A) polímeros em e (B) surfactantes e combinações com o polímero, após 24h em pH 6,8.



No entanto, a presença de 1 % de ALG provocou redução da solubilidade aparente da CTD, provavelmente devido a viscosidade elevada da solução. A alta viscosidade de alguns polímeros, como o ALG e HPMC, pode influenciar na taxa de dissolução de fármacos, visto que a velocidade de dissolução é inversamente proporcional à viscosidade das soluções (Atwood; Florence, 2008, Liew et al, 2006).

Ambos os surfactantes testados, LSS e SOL, demonstrarem melhoria acentuada

solubilidade aparente da CTD, devido à capacidade de solubilização micelar. A combinação envolvendo ALG 0,3 % e LSS 2 %, melhorou a solubilidade aparente em aproximadamente 540 % e a combinação envolvendo SOL 2 % e ALG 0,3 % em 500 %. Estes resultados demonstram que a associação de carreadores poliméricos e surfactantes pode ser interessante e transforma-se em uma alternativa para tentar contornar as limitações biofarmacêuticas da CTD.

4.2 Composições das dispersões sólidas obtidas

A investigação de como diferentes composições de formulação (carga de fármaco (A) e a composição de excipiente (B)) podem afetar os atributos críticos de qualidade das DS acarretou no desenvolvimento de 6 diferentes formulações (Tab. 1). A composição de excipientes inclui a utilização do polímero era ALG isolado ou combinado com surfactantes (LSS ou SOL). Uma proporção de 0,3:2 entre ALG e surfactantes foi utilizada levando em conta as concentrações que proporcionaram melhores resultados de solubilidade aparente da CTD.

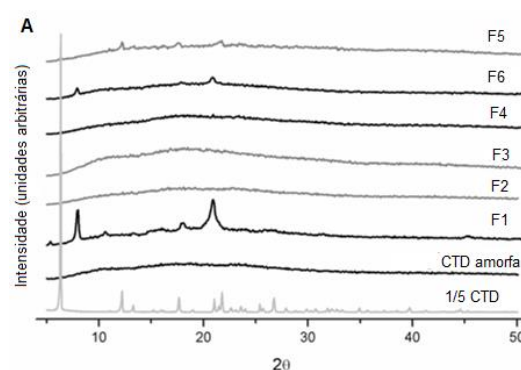
Tabela 1. Nomenclatura das formulações desenvolvidas, suas respectivas composições de excipientes e respostas obtidas quanto a DE90 e tamanho de partícula D_[4,3].

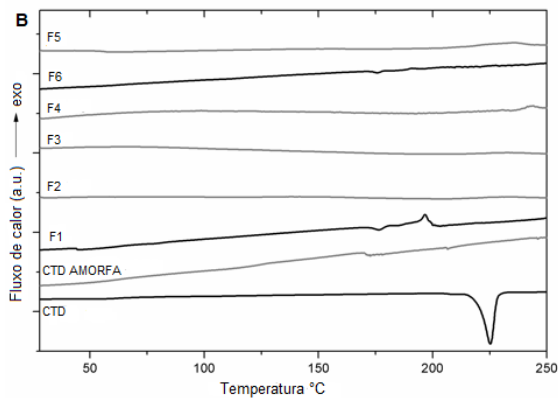
	CTD (%)	Composição Excipientes	DE90 (%)	D _[4,3] (µm)
F1	25	ALG+LSS	87,4	4,7
F2	75	ALG	89,7	28,2
F3	25	ALG+SOL	84,8	7,5
F4	75	ALG+SOL	38,9	4,5
F5	25	ALG	78,4	11,3
F6	75	ALG+LSS	70,8	3,1

4.3 Caracterização do estado sólido

Os resultados obtidos através das análises de DRXP e DSC (Fig. 2) para a CTD matéria prima demonstram reflexões e endoterma características do polimorfo I (Bonfilio et al., 2014).

Figura 2. Caracterização do estado sólido da CTD, CTD amorfa e F1-F6 em análises de (A) DRXP (B) DSC. “1/5” significa que o padrão de intensidade foi dividido por 5.





Os carreadores, ALG e SOL apresentaram característica amorfa de acordo com a literatura (Borba et al., 2016; Ha et al, 2014), enquanto que o LSS mostrou-se cristalino (dados não mostrados) (Smith et al., 2004).

As amostras F2, F3, F4 e CTD amorfa (CTD obtida por *spray drying* sem a presença de excipientes) apresentaram halo difuso sem a presença de picos de Bragg, indicando amorfização. Endotermas também não foram visualizadas para essas amostras, exceto para a CTD amorfa, a qual apresentou pequenos traços de recristalização. Já a F5 exibiu característica semicristalina com reflexões referentes a CTD, possivelmente devido a precipitação em solução durante o estendido processo de secagem. No entanto, nenhuma endoterma foi visualizada nas análises de DSC devido a propriedade heterogênea da amostra. As DS semicristalinas F1 e F6 apresentaram apenas reflexões e endotermas características da presença de LSS, indicando a amorfização do fármaco (França et al., 2018).

Através da caracterização do estado sólido sugere-se que, independente da amorfização total ou parcial das DS, a técnica de *spray drying* parece tornar o fármaco amorfo. Mudanças no estado sólido da CTD podem facilitar a separação média entre as moléculas, e a redução das forças de atração intermoleculares pode acarretar em um aumento da dissolução do fármaco em meio aquoso (Bellantone, 2014).

4.4 Análise do tamanho de partícula

O tamanho de partícula médio foi avaliado por meio do diâmetro médio do volume ($D_{[4,3]}$), o qual variou entre 3.1 e 28.2 μm (Tab. 1) para as DS obtidas por *spray drying*. Já a CTD cristalina e a amorfa obtiveram tamanho de partícula médios de 844.4 e 3.4 μm , respectivamente. Essa diminuição do tamanho de partícula, e aumento da área de superfície, assim como a amorfização, impactam diretamente na dissolução do fármaco. Nota-se que tanto as composições dos excipientes influenciaram a distribuição do tamanho de partícula das amostras obtidas. Formulações contendo a presença de surfactantes apresentam menores tamanhos de partículas, similares ao fármaco amorfo, independente da carga de fármaco. Enquanto que uso ALG, tanto com alta e baixa carga de fármaco, aumentou o tamanho de partícula quando comparado

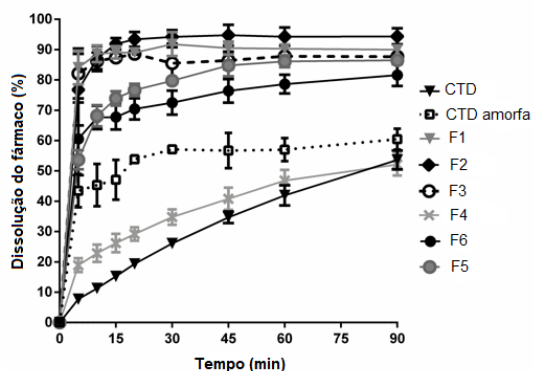
às demais DS. Contudo, todas as DS promoveram um aumento na área superficial comparado à CTD cristalina, potencialmente beneficiando a dissolução do fármaco.

4.5 Estudos de dissolução *in vitro*

4.5.1 Condição *sink*

A DE90 das DS variaram de 38,9 para 89,7 % (Tab. 1 e Fig. 3), enquanto DE90 da CTD cristalina e amorfa variaram de 32,6 para 53,8 %, respectivamente.

Figura 3. Perfis de Dissolução em condição *sink* da CTD em estado sólido, CTD amorfa e F1-F6.



A liberação de CTD a partir das DS foi significativamente influenciada pela concentração de fármaco e composição dos excipientes. Amostras com uma menor concentração de CTD (25 %, F1, F3 e F5) mostraram uma taxa de dissolução maior em comparação a CTD cristalina e amorfa. Nas formulações contendo uma maior composição de excipientes (75 %), as combinações LSS-ALG e SOL-ALG mostraram um aumento

significante da DE90 comparadas com as DS contendo ALG isolado, CTD amorfa e cristalina.

Entretanto, nota-se que utilizando uma alta concentração de CTD, a combinação de ALG com LSS e SOL afetou negativamente a dissolução da CTD comparado com o ALG puro. Com relação ao uso do ALG isolado, a DE90 obtida a partir das da F2 (alta carga de fármaco) foi significativamente superior a DE90 obtida para a F5 (baixa carga de CTD). Isso pode ser justificado pelo fato que, por ser um polissacarídeo hidrofílico, a inserção de moléculas de ALG entre as moléculas de CTD reduziram potencialmente a energia necessária para a dissolução do fármaco até uma certa concentração de polímero. Além disso, a viscosidade da solução aumenta com o aumento da concentração de polímero, levando a uma diminuição do coeficiente de difusão do fármaco (Liew et al, 2006), e da taxa de dissolução em altas concentrações de polímero. Assim, para a melhoria da dissolução do fármaco, deve haver um balanço entre a facilitação dessa dissolução e a barreira de difusão formada pelo ALG (Guan et al., 2018).

As DS contendo 25 % do ALG sem surfactante (F2) forneceram a maior DE90, enquanto 75 % de LSS ou SOL foram necessários para alcançar DE90 equivalentes em F1 e F3, respectivamente.

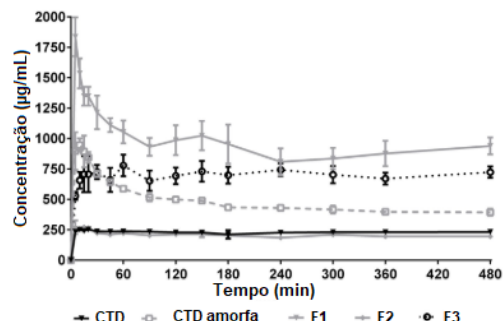
4.5.2 Condición não *sink*

Estudios de dissolução em condição de supersaturação também foram realizados com a CTD amorfa, cristalina e as três DS que destacaram-se por apresentar elevadas eficiências de dissolução em condição *sink*, estas contêm: ALG-LSS (F1), ALG isoladamente (F2) e ALG-LSS. Os dados obtidos foram analisados através da concentração máxima atingida em solução (C_{max}) e área sob a curva (AUC), a qual representa uma medida geral da extensão da supersaturação, levando em conta tanto o grau como a duração de supersaturação.

A forma amorfa proporcionou altos níveis de supersaturação (Fig. 4) atingindo C_{max} equivalente a 4 vezes a dissolução do fármaco cristalino no mesmo tempo e AUC ($226787 \mu\text{g min mL}^{-1}$) equivalente ao dobro. No entanto, como a supersaturação é um estado metaestável, precipitações foram detectadas durante a dissolução do fármaco amorfo.

Com relação as DS, o polímero ALG e os surfactantes desempenharam papéis importantes no estado de supersaturação da CTD. Apesar de estar na forma amorfa, a DS F3, contendo ALG como excipiente, não mostrou significativa supersaturação em relação à CTD cristalina.

Figura 4. Perfis de dissolução em condição não *sink* da CTD cristalina, CTD amorfa e F1-F3 em água ultrapura a 37°C.



No entanto, a combinação de do polímero ALG com os surfactantes LSS e SOL apresentou resultados positivos com relação a geração e manutenção de supersaturação do fármaco CTD. Como resultado, a DS F1 (ALG-LSS) proporcionou um C_{max} de $1837,17 \mu\text{g mL}^{-1}$ (equivalente 7.9 vezes), e um aumento na AUC (equivalente 3,2 vezes) quando comparada ao fármaco cristalino. Enquanto que a DS F3 (ALG-LSS) proporcionou C_{max} equivalente a 3 vezes a dissolução do fármaco cristalino. Embora a extensão da supersaturação da F3 seja menos pronunciada ($AUC= 335685 \mu\text{g min mL}^{-1}$), essa ainda representa um aumento de AUC de 50 % comparada ao fármaco amorfo.

Como resultado da investigação do perfil cinético das DS de CTD, obtidas por *spray*

drying, pode-se notar que o ALG parece não apenas deixar de desempenhar o papel de inibidor de precipitação, mas

também promover mudanças em todo o processo de dissolução cinética, no caso da DS F2, acelerando a conversão da forma amorfa para a cristalina. Por outro lado, os surfactantes SOL e LSS atuaram como inibidores de precipitação via solubilização micelar ou através da solvatação de moléculas dissolvidas, aumentando a energia para dessolvatação durante a nucleação e crescimento de cristais.

5. Conclusão

Neste trabalho foram desenvolvidas DS de CTD com tamanho de partícula reduzido e de cristalinidade reduzida, capazes de promover uma rápida dissolução deste fármaco pouco solúvel em meio aquoso.

Os resultados desse trabalho ressaltaram a importância do teste de dissolução (condição *sink versus* não sink) na caracterização de sistemas capazes de produzir condição de supersaturação. Uma vez que estes sistemas são distintos das formas farmacêuticas convencionais demonstrou-se a importância de avaliar o papel tanto do polímero (ALG) quanto dos surfactantes (LSS e SOL) na geração e manutenção da supersaturação.

Como resultado, DS de CTD com elevada taxa de dissolução foram desenvolvidas, duas delas capazes de produzir altos níveis de supersaturação, sendo consideradas alternativas promissoras

para contornar as limitações biofarmacêuticas deste fármaco.

6. Referências

- Almeida E Sousa, L. et al. (2016). Supersaturation Potential of Salt, Co-Crystal, and Amorphous Forms of a Model Weak Base. *Crystal Growth & Design*, v. 16, n. 2, p. 737–748,
- Atwood, D; Florence, A.T. (2008). *Physical Pharmacy*. London: Pharmaceutical Press, 193 p.
- Bellantone, R.A. (2014.) Fundamentals of amorphous systems: Thermodynamic Aspects. In: SHAH, et al. *Amorphous Solid Dispersions: Theory and Practice*. Nova Iorque: Springer, p. 3-34.
- Borba, P.A.A., et al. (2016). Sodium alginate as a potential carrier in solid dispersion formulations to enhance dissolution rate and apparent water solubility of BCS II drugs. *Carbohydrate Polymers*, v. 137, n.10.
- Brasil. (2010). *Farmacopeia Brasileira*. 5° ed. ANVISA. Brasília.
- Brasil.(2014). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância da Saúde. *Saúde Brasil: Uma análise da situação da saúde e das causas externas*. Brasília.
- CDER/FDA. (2018). Hypertension: Developing Fixed-Dose Combination Drugs for Treatment Guidance for Industry
- Furberg, C. D., et al. (2002) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-

converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Journal of the American Medical Association*, v. 288, n. 23, p. 2981–2997.

França, M. T., et al. (2018) Investigation of novel supersaturating drug delivery systems of chlorthalidone: The use of polymer-surfactant complex as an effective carrier in solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 111, p. 142–152.

Ghebremeskel, A. N.; Vemavarapu, C.; Lodaya, (2006) M. Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: stability testing of selected solid dispersions. *Pharmaceutical Research*, v. 23, n. 8, p. 1928-36, Ag.

Gilman, A.G. (2005). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Editora Mc Graw Hill.

Guan, J., et al. (2018). Alginate as a potential diphase solid dispersion carrier with enhanced drug dissolution and improved storage stability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 114, p. 346–355.

Ha, E.S., et al. (2014) Preparation and evaluation of solid dispersion of atorvastatin calcium with Soluplus® by spray drying technique. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 62, n. 6, p. 545-551.

Kerns, E.H.; Di, L. (2008). Drug-like properties: concepts, structure design and methods: from ADME to toxicity optimization. 1 ed. Elsevier.

Liew, C. V., et al. (2006). Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 309(1–2), p. 25–37.

Lurbe E., et al. (2016) 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension*.

Mancia, G., et al. (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, v. 34, n. 28, p. 2159–2219.

Newmann, A., Knipp, G., & Zografi, G. (2012). Assessing the performance of amorphous solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 101, ed. 4, p. 1355 - 1377.

Roush, G. C.; Buddharaju, V.; Ernst, M. E. (2013). Is chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives? *Current Opinion in Cardiology*, v. 28, n. 4, p. 426-32.

Smith, L. A., et al. (2004). Crystallisation of sodium dodecyl sulphate from aqueous

solution: phase identification, crystal morphology, surface chemistry and kinetic interface roughening. *Journal of Crystal Growth*, v. 263, p. 480–490.

USP. The United States Pharmacopeia. (2016). Ed 39. Rockville: United States Pharmacopeial Convention.

Van Den Mooter, G. (2001) The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. *Drug Discovery Today: Technologies*, v. 9, p. 79-85.

Vasconcelos, T., Marques, S., Das Neves, J., Sarmiento, B. (2016). Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Advanced drug delivery reviews*, v. 100, p. 85-101.

Whelton, P. K., et al. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 71, n. 6, p. 127-248.

Wu, C. Y.; Benet, L. Z. (2005). Predicting drug disposition via application of BCS: transport/ absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharmaceutical Research*, v. 22, n. 1, p. 11-23.