

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis (BCS – Classe II)



Mestrado em Farmacotecnia Avançada

**Métodos para o Incremento da
Solubilidade de Substâncias Activas
Pouco Solúveis (BCS – Classe II)**

Mestrado em Farmacotecnia Avançada

Trabalho de projecto orientado pela Prof. Doutora Helena Marques

Agradecimentos

Uma tese de mestrado, embora seja um trabalho individual, há diversos contributos de pessoas e instituições aos quais gostaria de apresentar a minha gratidão e sinceros agradecimentos:

À Professora Doutora Helena Marques pela sua orientação, apoio, incentivo, conhecimento e sugestões transmitidas.

Ao Grupo Tecnimede pelo apoio, incentivo e facilidades prestadas na conciliação entre trabalho e estudo.

Ao Paulo Diniz, à Isabel Abreu e à Marta Sousa pela motivação, ajuda, compreensão e recomendações que me ajudaram a cumprir esta etapa.

Aos meus colegas de trabalho do *Labor Qualitas*, pela ajuda, paciência, apoio, discussões científicas e sabedoria partilhada.

Ao serviço de Tecnologia Farmacêutica da Universidade de Lisboa pelo apoio institucional.

Aos meus pais e irmão, pelo apoio, por inculcarem o amor ao estudo e à realização profissional, entre outros valores que regem a minha vida.

A todos os meus amigos, a minha gratidão pela sua ajuda, apoio, incentivo, compreensão e paciência.

A todos o meu sincero, **Muito Obrigado.**

Resumo

Uma grande parte das novas moléculas é pouco solúvel em água, apresentando uma fraca absorção após administração oral. Um dos desafios da indústria farmacêutica consiste em desenvolver estratégias para melhorar a solubilidade destes fármacos em água, melhorando assim a sua biodisponibilidade.

Este trabalho estudou a influência na melhoria da solubilidade do Finasteride, utilizado como modelo da classe II do sistema de classificação biofarmacêutica, através da formação de dispersões sólidas com polímeros hidrófilos (PEG 6000 e Kollidon K25) e da sua complexação com β -ciclodextrina. Para a preparação das dispersões sólidas e dos complexos de inclusão recorreu-se ao método da evaporação do solvente.

Efectuou-se a comparação dos perfis de dissolução das dispersões sólidas do Finasteride com polímeros hidrófilos, nas proporções 1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8 e 1:10, com os perfis de dissolução das respectivas misturas físicas nas mesmas proporções e com o perfil de dissolução do Finasteride isolado.

Efectuou-se também a comparação dos perfis de dissolução dos complexos de inclusão do Finasteride com β -ciclodextrina, nas proporções 1:1, 1:2, 1:4 e 1:6, com os perfis de dissolução das misturas físicas nas proporções 1:1 e 1:2 e com o perfil de dissolução do Finasteride isolado.

Verificou-se que tanto a formação de dispersões sólidas como a de complexos de inclusão com β -ciclodextrina, permitem melhorar a capacidade de dissolução do Finasteride.

Foi efectuada a caracterização por calorimetria de varrimento diferencial e por espectroscopia de infravermelho, do Finasteride, PEG 6000, Kollidon K25, β -ciclodextrina, misturas físicas, dispersões sólidas e dos complexos de inclusão do Finasteride com β -ciclodextrina. Os termogramas e os espectros obtidos permitem concluir que ocorreram alterações estruturais e químicas nas dispersões sólidas e nos complexos de inclusão do Finasteride com β -ciclodextrina, que estão na base da melhoria das suas características de dissolução.

Abstract

Most of the new chemical entities are low water soluble drugs, poorly absorbed after oral administration. Currently one of the major challenges of the pharmaceutical industry is the development of strategies that improve the water solubility of drugs, and consequently their bioavailability.

This work studied the influence in the solubility improvement of Finasteride, used as model compound of class II from the biopharmaceutical classification system, by the formation of solid dispersions with hydrophilic polymers (PEG 6000 and Kollidon K25), and inclusion complexes with β -cyclodextrin. Solid dispersions and inclusion complexes were prepared by the solvent evaporation method.

Solid dispersions dissolution profiles of Finasteride with hydrophilic polymers, in the proportions 1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8 and 1:10, were compared with the dissolution profiles of physical mixtures in the same proportion, and with the dissolution profile of Finasteride alone.

Inclusion complexes dissolution profiles of Finasteride with β -cyclodextrin, in the proportions 1:1, 1:2, 1:4 and 1:6, were also compared with the dissolution profile of physical mixtures in the proportions 1:1 and 1:2, and with the dissolution profile of Finasteride alone.

It was demonstrated that the formation of solid dispersions with hydrophilic polymers, and inclusion complexes with β -cyclodextrin improved the dissolution rate of Finasteride.

Finasteride, PEG 6000, Kollidon K25, physical mixtures, solid dispersions and inclusion complexes of Finasteride with β -cyclodextrin, were characterized by differential scanning calorimetry and infrared spectroscopy. The thermograms and spectrums obtained allow the conclusion that occurred structural and chemical changes in the solid dispersions and in the inclusion complexes of Finasteride with β -cyclodextrin, which were responsible for the improvement of their dissolution characteristics.

Índice geral

I. Introdução	1
1. Sistema de classificação biofarmacêutica dos fármacos	3
2. Diferença entre absorção e biodisponibilidade	6
3. Solubilização de fármacos pouco solúveis	8
3.1. Processo de solubilização	9
3.2. Factores que afectam a solubilidade	10
4. Técnicas para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis	12
4.1. Modificações físicas	12
4.2. Modificações químicas	16
4.3. Aproximações nanotecnológicas	16
5. Dispersões sólidas	18
5.1. Definição de dispersões sólidas	18
5.2. Dispersões sólidas – 1ª Geração	20
5.3. Dispersões sólidas – 2ª Geração	21
5.4. Dispersões sólidas – 3ª Geração	22
5.5. Vantagens das dispersões sólidas em relação a outras estratégias de aumento de solubilidade	23
5.6. Vantagens das dispersões sólidas	24
5.7. Desvantagens das dispersões sólidas	25
5.8. Estabilidade física de dispersões sólidas amorfas	25
5.9. Preparação de dispersões sólidas	27
5.10. Aplicação de dispersões sólidas em formas farmacêuticas	32
6. Avaliação da dissolução de fármacos pouco solúveis	33
6.1. Importância/Interesse dos testes de dissolução <i>in vitro</i>	33
6.2. Mecanismo de dissolução	34
6.3. Selecção de meios de dissolução	35
6.4. Selecção do equipamento de dissolução	36
6.5. Correlações <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	37
II. Materiais e Métodos	38
1. Materiais e equipamentos	39
1.1. Finasteride	39

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

1.2.	Polietilenoglicol (PEG 6000)	41
1.3.	Povidona (Kollidon K25)	41
1.4.	β -ciclodextrinas	42
2.	Métodos	43
2.1.	Finasteride/Polímeros hidrófilos.....	43
2.2.	Finasteride/ β -ciclodextrinas.....	44
2.3.	Calorimetria de varrimento diferencial e espectroscopia de infravermelho.....	45
2.4.	Estudos de dissolução <i>in vitro</i>	45
2.5.	Tratamento estatístico	47
III.	Resultados e Discussão	48
1.	Calorimetria de varrimento diferencial.....	49
1.1.	Finasteride.....	50
1.2.	Finasteride/PEG 6000.....	50
1.3.	Finasteride/Kollidon K25	54
1.4.	Finasteride/ β -ciclodextrina	57
2.	Espectroscopia de infravermelho.....	61
2.1.	Finasteride.....	61
2.2.	Finasteride/PEG 6000.....	62
2.3.	Finasteride/Kollidon K25	64
2.4.	Finasteride/ β -ciclodextrina	66
3.	Estudo de dissolução.....	69
3.1.	Finasteride.....	69
3.2.	Finasteride/PEG 6000.....	69
3.3.	Finasteride/Kollidon K25.....	71
3.4.	Finasteride/ β -ciclodextrina.....	72
IV.	Conclusão	76
V.	Trabalhos futuros	79
VI.	Bibliografia	81
VII.	Anexos.....	92
1.	Finasteride/PEG 6000.....	93
1.1.	Misturas físicas	93
1.2.	Dispersões sólidas	97
2.	Finasteride/Kollidon K25	101

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

2.1.	Misturas físicas	101
2.2.	Dispersões sólidas	105
3.	Finasteride/ β -ciclodextrina	110
3.1.	Misturas físicas	110
3.2.	Complexos de inclusão	111

Abreviaturas

- PEG 6000 - Polietilenoglicol 6000
- Kollidon K25 - Povidona K25
- MF - Mistura Física
- DS - Dispersão Sólida
- CI - Complexo de Inclusão
- USP - *United States Pharmacopoeia*
- FDA - *Food and Drug Administration*
- BCS - Sistema de Classificação Biofarmacêutica
- Tg - Temperatura de Transição Vítrea
- ICH - *International Conference on Harmonization*
- PVP - Polivinilpirrolidona

Índice de figuras

Figura 1. Abertura de espaços no solvente	9
Figura 2. Separação das moléculas de sólido.....	9
Figura 3. Interação entre as moléculas de sólido e o solvente	9
Figura 4. Mudanças físicas nas dispersões sólidas resultando em cristalização (adaptado de [68])	26
Figura 5. Processo de dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica (adaptado de [80])	34
Figura 6. Finasteride (estrutura molecular)	40
Figura 7. Transições físicas que podem ocorrer numa análise calorimétrica (adaptado de [91])	49
Figura 8. Termograma para o Finasteride (variação da entalpia em função da temperatura)...	50
Figura 9. Termograma para o PEG 6000 (variação da entalpia em função da temperatura)	50
Figura 10. Termograma para as misturas físicas Finasteride/PEG 6000 (variação da entalpia em função da temperatura)	51
Figura 11. Termograma para as dispersões sólidas Finasteride/PEG 6000 (variação da entalpia em função da temperatura)	51
Figura 12. Termograma para o Kollidon K25 (variação da entalpia em função da temperatura)	54
Figura 13. Termogramas para as misturas físicas Finasteride/Kollidon K25 (variação da entalpia em função da temperatura)	54
Figura 14. Termograma para as dispersões sólidas Finasteride/Kollidon K25 (variação da entalpia em função da temperatura)	55
Figura 15. Termograma para a β -ciclodextrina (variação da entalpia em função da temperatura)	57
Figura 16. Termograma para as misturas físicas Finasteride/ β -ciclodextrina (variação da entalpia em função da temperatura)	58
Figura 17. Termograma para os complexos de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina (variação da entalpia em função da temperatura)	58
Figura 18. Espectro de infravermelho para o Finasteride.....	61
Figura 19. Espectro de infravermelho para o PEG 6000	62
Figura 20. Espectro de infravermelho para o Finasteride, PEG 6000 e misturas físicas Finasteride/PEG 6000.....	62
Figura 21. Espectro de infravermelho para o Finasteride, PEG 6000 e dispersões sólidas Finasteride/PEG 6000.....	63
Figura 22. Espectro de infravermelho para o Kollidon K25.....	64
Figura 23. Espectro de infravermelho para o Finasteride, Kollidon K25 e misturas físicas Finasteride/Kollidon K25	64
Figura 24. Espectro de infravermelho para o Finasteride, Kollidon K25 e dispersões sólidas Finasteride/Kollidon K25	65
Figura 25. Espectro de infravermelho para a β -ciclodextrina	66
Figura 26. Espectro de infravermelho para o Finasteride, β -ciclodextrina e misturas físicas Finasteride/ β -ciclodextrina	66

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

Figura 27. Espectro de infravermelho para o Finasteride, β -ciclodextrina e complexos de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina	67
Figura 28. Perfil de dissolução das cápsulas contendo Finasteride	69
Figura 29. Perfis de dissolução das cápsulas contendo misturas físicas Finasteride/PEG 6000 .	70
Figura 30. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersões sólidas Finasteride/PEG 6000	71
Figura 31. Perfis de dissolução das cápsulas contendo misturas físicas Finasteride/Kollidon K25	71
Figura 32. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersões sólidas Finasteride/Kollidon K25.....	72
Figura 33. Perfis de dissolução das cápsulas contendo misturas físicas Finasteride/ β -ciclodextrina	73
Figura 34. Perfis de dissolução das cápsulas contendo complexos de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina	74

Índice de tabelas

Tabela 1. Sistema de classificação biofarmacêutica (adaptado de [7])	3
Tabela 2. Diferenças entre absorção e biodisponibilidade (adaptado de [11])	6
Tabela 3. Solubilidade das substâncias (adaptado de [12])	8
Tabela 4. Classificação das dispersões sólidas em 6 subtipos (adaptado de [39])	18
Tabela 5. Condições do ensaio de dissolução	46
Tabela 6. Condições do sistema cromatográfico	47
Tabela 7. Resultados da análise calorimétrica para o Finasteride, PEG 6000, respectivas misturas físicas (MF) e dispersões sólidas (DS)	52
Tabela 8. Resultados da análise calorimétrica para o Finasteride, Kollidon K25, respectivas misturas físicas (MF) e dispersões sólidas (DS)	55
Tabela 9. Resultados da análise calorimétrica para o Finasteride, β -ciclodextrina, respectivas misturas físicas (MF) e complexos de inclusão (CI)	59
Tabela 10. Perfil de dissolução das cápsulas contendo Finasteride	69
Tabela 11. Perfis de dissolução das cápsulas contendo misturas físicas Finasteride/PEG 6000	69
Tabela 12. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersões sólidas Finasteride/PEG 6000	70
Tabela 13. Perfis de dissolução das cápsulas contendo misturas físicas Finasteride/Kollidon K25	71
Tabela 14. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersões Finasteride/Kollidon K25 ...	72
Tabela 15. Perfis de dissolução das cápsulas contendo misturas físicas Finasteride/ β - ciclodextrina	72
Tabela 16. Perfis de dissolução das cápsulas contendo complexos de inclusão Finasteride/ β - ciclodextrina	73

I. Introdução

De todas as vias de administração, a via oral continua a ser a de maior sucesso. Trata-se da forma mais simples e eficaz de administração de fármacos. Para o seu enorme sucesso contribuem o seu baixo custo, facilidade de produção, grande estabilidade, exactidão de dosagem e facilidade de administração, o que conduz ao aumento da adesão à terapêutica por parte dos doentes [1].

No entanto, esta via também apresenta inconvenientes, como a grande variabilidade do tempo de passagem ao longo do tracto gastrointestinal, o efeito de primeira passagem hepático e o facto de a absorção ser limitada na porção inferior do tracto gastrointestinal [2].

A grande maioria das novas moléculas tem por finalidade serem incorporadas em formas farmacêuticas sólidas orais que lhes permitam uma dissolução e absorção reprodutíveis e adequadas à obtenção das concentrações plasmáticas necessárias para a obtenção do efeito terapêutico pretendido [3].

No entanto, muitas destas novas moléculas, são pouco solúveis em água, apresentando uma fraca absorção após administração oral. Para além disso, apesar da sua elevada permeabilidade, são geralmente apenas absorvidas na porção superior do intestino delgado, verificando-se uma grande redução na absorção após o ílio. Deste modo, de forma a aumentar a biodisponibilidade destes fármacos, terão de ser melhoradas as suas características de dissolução no tracto gastrointestinal [4,5].

Sendo assim, um dos maiores desafios com que a indústria farmacêutica actualmente se depara, consiste em desenvolver estratégias para melhorar a solubilidade destes fármacos em água, melhorando assim a sua biodisponibilidade [6].

1. Sistema de classificação biofarmacêutica dos fármacos

O efeito terapêutico dos fármacos depende da sua concentração no local de acção. A absorção do fármaco para a circulação sistémica é um pré-requisito para todos os fármacos atingirem o local de acção, excepto os de aplicação tópica, ou os que são administrados por via intravenosa. Após administração oral (circulação gastrointestinal), muitos factores determinam a biodisponibilidade (fracção de fármaco que atinge a circulação sistémica). Uma vez que apenas o fármaco dissolvido consegue atravessar a membrana gastrointestinal, a dissolução é um desses factores. No entanto, o metabolismo do fármaco no lúmen intestinal, a parede intestinal e o fígado, podem também reduzir a sua biodisponibilidade. Em geral pode ser constatado que a taxa de absorção é determinada pela dissolução do fármaco e o seu subsequente efeito de primeira passagem hepático e pelo transporte através da membrana intestinal. Estes dois aspectos constituem a base do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), que é parte integrante das *guidelines* da *Food and Drug Administration* (FDA). Este sistema divide os fármacos em 4 classes (Tabela 1), dependendo da sua solubilidade aquosa e permeabilidade gastrointestinal. O objectivo é prever o comportamento farmacocinético *in vivo* dos fármacos, a partir de medições *in vitro* de solubilidade e permeabilidade [7,8].

Tabela 1. Sistema de classificação biofarmacêutica (adaptado de [7])

Classe	Dissolução em meio aquoso	Permeabilidade (membrana intestinal)
I	Rápida	Rápida
II	Lenta	Rápida
III	Rápida	Lenta
IV	Lenta	Lenta

Os fármacos pertencentes à classe I, dissolvem rapidamente em meio aquoso e são rapidamente transportados através da membrana intestinal. Não são necessárias estratégias para aumentar a sua absorção. Quando a libertação do fármaco da formulação é mais lenta que a taxa de enchimento gástrico, pode-se obter uma boa correlação *in vitro/in vivo*. A taxa de absorção dos fármacos classe II, pode ser melhorada acelerando a dissolução. Os fármacos classe II, apresentam uma boa correlação *in vitro/in vivo*, a partir do momento em que a dissolução *in vivo* seja igual à *in vitro*. No entanto, pelo facto da taxa de dissolução ser crítica para os fármacos classe II, a absorção *in vivo* pode ser afectada por várias flutuações fisiológicas, tais como, o volume e o pH dos líquidos intestinais, a presença de sais biliares, comida, enzimas, bactérias, a mobilidade e a viscosidade do lúmen intestinal. Para os fármacos classe III, a absorção é limitante, e experiências de dissolução *in vitro*, não podem ser usadas para prever a absorção *in vivo*. Também no caso dos fármacos classe IV, nenhuma correlação *in vitro/in vivo*, pode ser esperada. Neste caso, o desafio passa por tentar melhorar a taxa de absorção, mas também melhorar a correlação *in vitro/in vivo*. Isto vai diminuir a variabilidade entre pacientes, e melhorar a biodisponibilidade e a previsibilidade dos parâmetros farmacocinéticos.

Torna-se evidente, que dependendo da classificação do fármaco, diferentes estratégias podem ser aplicadas para aumentar ou acelerar a absorção do fármaco: aumento da permeabilidade através da membrana intestinal, ou aumento da quantidade de fármaco dissolvido, que está em contacto com a membrana intestinal. Os **fármacos classe I**, não necessitam de uma estratégia de formulação, para aumentar a absorção. A estratégia para os **fármacos classe II**, apresentando limitações de dissolução, mas não de absorção, passa por aumentar a quantidade de moléculas de fármaco no local de absorção. Esta estratégia é boa, desde que não existam limitações de permeabilidade. Quando, por exemplo o fármaco é transportado através da membrana por difusão passiva, o fluxo através da membrana aumenta proporcionalmente com a concentração de fármaco no local de absorção. No entanto, quando o fármaco é transportado por um transportador, este não é necessariamente o caso, porque a capacidade de transporte pode ser limitante da taxa de absorção.

Para os **fármacos classe III**, a passagem através da membrana, limita a taxa de absorção. A estratégia neste caso, passa por aumentar a permeabilidade da membrana de absorção. A estratégia depende do mecanismo de transporte através da membrana de absorção, isto é transcelular, paracelular, ou mediado pela matriz.

Para os **fármacos classe IV**, tanto a dissolução como a permeabilidade têm que ser melhorados. No entanto, o aumento da dissolução é mais efectivo que o aumento da permeabilidade, porque na prática, a quantidade de fármaco dissolvido no local de absorção varia numa ordem 6 de magnitude (0.1 µg/l a 100 mg/l), enquanto a permeabilidade apresenta um intervalo de variação muito pequeno. Deste modo, o potencial para aumentar a absorção pelo aumento da concentração de fármaco, passa por aumentar a solubilidade, mesmo que a permeabilidade, seja posteriormente comprometida [7,8,9,10].

2. Diferença entre absorção e biodisponibilidade

Embora fortemente relacionados, os 2 termos, são essencialmente diferentes:

Tabela 2. Diferenças entre absorção e biodisponibilidade (adaptado de [11])

Absorção	Biodisponibilidade
Fortemente relacionada com a forma farmacêutica	Relacionada com a forma farmacêutica e com a <i>clearance</i>
Às vezes relacionada com o efeito terapêutico	Fortemente relacionada com o efeito terapêutico
Dependente do transporte através da membrana	Dependente da absorção e <i>clearance</i> sanguínea

A **absorção**, refere-se ao transporte através da membrana de absorção no local de administração, enquanto a biodisponibilidade está relacionada com a concentração do fármaco na circulação sanguínea sistémica. Quando a concentração no plasma sanguíneo é medida em função do tempo, a área sob a curva representa a biodisponibilidade absoluta. A biodisponibilidade relativa, muitas vezes referida em estudos de absorção, é calculada com base na comparação com a biodisponibilidade após administração intravenosa.

A **biodisponibilidade**, é afectada pela *clearance* sanguínea intestinal e hepática do fármaco. Quando a taxa de *clearance* é linearmente dependente da concentração sanguínea a absorção e a biodisponibilidade estão proporcionalmente relacionadas. No entanto quando o processo de *clearance* ocorre por secreção activa ou metabolismo enzimático, eles podem saturar. Neste caso a *clearance* intestinal e hepática depende da concentração sanguínea de uma forma não linear, resultando numa farmacocinética não linear. Quando neste caso, a absorção do fármaco é aumentada até certa extensão, a biodisponibilidade pode aumentar mais que

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

proporcionalmente. Deste modo, a duplicação da absorção, pode resultar em mais do dobro da biodisponibilidade [11].

3. Solubilização de fármacos pouco solúveis

O efeito terapêutico de um fármaco depende da sua biodisponibilidade e da solubilidade das suas moléculas. A solubilidade é um dos parâmetros mais importantes para alcançar a concentração desejada do fármaco na circulação sistémica, para se obter uma resposta farmacológica. Actualmente, apenas 8% dos novos fármacos possuem igualmente elevada solubilidade e permeabilidade.

A solubilidade de um soluto, é a quantidade máxima de soluto que se pode dissolver numa determinada quantidade de solvente ou de solução a uma determinada temperatura. Por outras palavras, a solubilidade pode também ser definida como a capacidade de uma substância formar uma solução com outra substância. A substância a ser dissolvida é chamada de soluto, e o líquido em que o soluto se dissolve é chamado de solvente, que conjuntamente formam uma solução. A solubilidade de um fármaco é um parâmetro chave nos estudos de pré-formulação. As substâncias podem ser classificadas quanto à sua solubilidade [12,13,14]:

Tabela 3. Solubilidade das substâncias (adaptado de [12])

Definição	Quantidades aproximadas do solvente, em mililitros, para um grama da substância
Muito solúvel	Menos de 1
Facilmente solúvel	De 1 a 10
Solúvel	De 10 a 30
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100
Pouco solúvel	De 100 a 1.000
Muito pouco solúvel	De 1.000 a 10.000
Praticamente insolúvel	Mais de 10.000

3.1. Processo de solubilização

O processo de solubilização envolve a quebra de ligações inter-iónicas ou inter-moleculares no soluto, a separação de moléculas de solvente para fornecer espaço no solvente para o soluto (Figuras 1 e 2), interação entre o solvente e a molécula de soluto ou ião (Figura 3) [13].

1º Passo – Abertura de espaços no solvente



Figura 1. Abertura de espaços no solvente

2º Passo – Moléculas do sólido separam-se

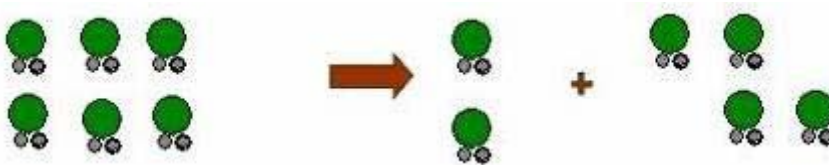


Figura 2. Separação das moléculas de sólido

3º Passo – As moléculas livres de sólido são integradas nos espaços do solvente

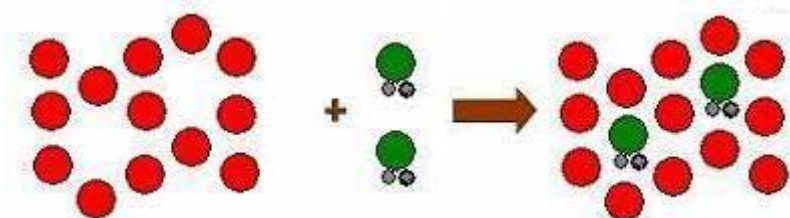


Figura 3. Interação entre as moléculas de sólido e o solvente

3.2. Factores que afectam a solubilidade

O **tamanho das partículas** de sólido influencia a solubilidade, porque à medida que a partícula vai ficando mais pequena, a relação área de superfície/volume aumenta. A grande área de superfície permite uma grande interacção com o solvente.

A **temperatura** afecta a solubilidade. Se o processo de dissolução absorve energia, a solubilidade aumenta à medida que aumenta a temperatura. Se o processo de dissolução liberta energia, a solubilidade diminui com o aumento da temperatura. Geralmente, um aumento na temperatura de dissolução aumenta a solubilidade de um soluto sólido. No caso dos gases, a solubilidade diminui à medida que a temperatura da solução aumenta.

No caso de solutos gasosos, um aumento na **pressão**, aumenta a solubilidade, e uma diminuição na pressão diminui a solubilidade. Para solutos líquidos e sólidos, mudanças na pressão, não têm praticamente efeito na solubilidade.

A solubilidade de duas substâncias diferentes no mesmo soluto é resultado das suas diferentes **naturezas**.

O **tamanho molecular** afecta a solubilidade. Quanto maior for a molécula, ou maior for o seu peso molecular, menos solúvel é a substância. Moléculas grandes, são mais difíceis de envolver por moléculas de solvente.

A **polaridade** das moléculas de soluto e de solvente vai afectar a solubilidade. Geralmente, moléculas de soluto não polares dissolvem em solventes não polares, e moléculas de soluto polares, dissolvem em solventes polares. As moléculas de soluto polares têm um terminal positivo e negativo. Se a molécula de solvente é também polar, os terminais positivos das moléculas de solvente atrairão os terminais negativos das moléculas de soluto. Este é um tipo de força inter-molecular, conhecida como interacção dipolo-dipolo. Todas as moléculas também possuem um tipo de força inter-molecular muito mais fraca que as outras forças, chamada força de dispersão de *London*, em que os catiões dos átomos de soluto, atraem os electrões dos átomos das

moléculas de solvente. Isto permite ao solvente não polar, uma hipótese de solvatar as moléculas de soluto.

A capacidade de uma substância cristalizar em mais de uma forma cristalina é chamada de **polimorfismo**. É possível que todos os cristais possam cristalizar em diferentes formas ou polimorfos. Se a mudança de um polimorfo para outro é reversível, o processo é chamado de enantiotrópico. Se o sistema é monotrópico, existe um ponto de transição acima do ponto de fusão de ambos os polimorfos. Os dois polimorfos, não se podem converter um no outro sem passarem por uma transição de fases. Os polimorfos podem variar no ponto de fusão. Dado o ponto de fusão do sólido estar relacionado com a solubilidade, então os polimorfos terão diferentes solubilidades. Geralmente, o intervalo de diferenças de solubilidade entre diferentes polimorfos é de apenas 2-3 graus, devido a diferenças relativamente pequenas na energia livre [15,16,17].

4. Técnicas para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis

Existem várias técnicas disponíveis para melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis e conseqüentemente a sua biodisponibilidade.

4.1. Modificações físicas

4.1.1. Redução do tamanho de partícula

A redução do tamanho de partícula pode ser alcançada por micronização e nanosuspensão. Cada uma das técnicas utiliza diferentes equipamentos para reduzir o tamanho de partícula [18].

A solubilidade do fármaco está muitas vezes intrinsecamente relacionada com o seu tamanho de partícula. Reduzindo o tamanho de partícula, o aumento da área de superfície, melhora as propriedades de dissolução do fármaco. Métodos convencionais de redução do tamanho de partícula, como a secagem por aspersão, baseiam-se no stress mecânico para desagregar o fármaco. A **micronização** dos fármacos é feita através de técnicas de moagem [19].

Nanosuspensões são dispersões coloidais de nanopartículas puras de fármaco, que são estabilizadas por tensoactivos. As vantagens oferecidas pelas nanosuspensões são as taxas de dissolução aumentadas, devida à grande área de superfície exposta [20].

A recristalização de materiais pouco solúveis usando solventes líquidos e anti-solventes, também tem sido empregue com sucesso na redução do tamanho de partícula. A **sonocristalização**, utiliza a força ultra sónica, caracterizada por um intervalo de frequência de 20–100 kHz para induzir a cristalização. Melhora não apenas a taxa de nucleação, mas também tem efeito na redução e controlo do tamanho das partículas de fármaco [21].

Fluidos supercríticos, são fluidos, cuja temperatura e pressão são maiores que a sua temperatura crítica (T_c) e pressão crítica (T_p).

Os fluidos supercríticos são altamente compressíveis, permitindo mudanças moderadas na pressão, de modo a alterar grandemente a densidade e as características de transporte de massa do fluido, que determinam o seu poder solvente. As partículas de fármaco, uma vez dissolvidas pelos fluidos supercríticos, podem recristalizar apresentando tamanhos de partícula muito reduzidos [22].

A **secagem por aspersão** é um método de secagem habitualmente usado para secar um líquido pulverizado, por uma corrente de ar quente.

Habitualmente, este gás quente é ar, mas materiais sensíveis como os farmacêuticos, e solventes como o etanol, requerem um gás de secagem isento de oxigénio, sendo usado o nitrogénio. O caudal de líquido varia conforme o material a ser seco, e pode ser uma solução, um colóide ou uma suspensão. Este processo de secagem, é um processo rápido de apenas um passo, e elimina um processamento adicional [18].

4.1.2. Modificação do hábito cristalino

O **polimorfismo**, é a capacidade de um elemento ou composto cristalizar em mais do que uma forma cristalina. Diferentes polimorfos de fármacos, são quimicamente idênticos, mas apresentam diferentes propriedades físico-químicas, incluindo solubilidade, ponto de fusão, densidade, textura, estabilidade, etc. Os polimorfos podem ser classificados em enantiotrópicos ou monotrópicos, com base nas suas propriedades termodinâmicas. O fármaco, uma vez caracterizado numa destas categorias, é pesquisada a existência de formas metastáveis do cristal. Formas metastáveis são associadas a uma maior energia, e conseqüentemente maior solubilidade. Similarmente, a forma amorfa do fármaco é sempre mais adequada que a forma cristalina, devido a uma maior energia associada e a uma área de superfície aumentada.

Geralmente, a forma anidra de um fármaco, tem maior solubilidade que a forma hidratada. Isto porque as formas hidratadas já se encontram em interacção com a

água, possuindo deste modo menos energia livre para a ruptura dos cristais, em comparação com as formas anidras (estado energético termodinâmico mais elevado) para adicional interacção com a água. Alguns fármacos, podem existir numa forma amorfa (não possuem estrutura cristalina interna). Estes fármacos representam o estado energético mais alto, e podem ser considerados como líquidos superarrefecidos. Eles têm maior solubilidade aquosa que as formas cristalinas, porque necessitam de menos energia para transferir uma molécula para o solvente.

A ordem de dissolução de diferentes formas sólidas do fármaco é:

Amorfo > Polimorfo metastável > Polimorfo estável

Fusão seguida por um rápido arrefecimento ou recristalização a partir de diferentes solventes pode produzir formas metastáveis de um fármaco [18].

4.1.3. Dispersão do fármaco em polímeros

O termo **dispersões sólidas** refere-se à dispersão de uma ou mais substâncias activas num polímero inerte no estado sólido, preparado frequentemente pelo método de fusão, método da evaporação do solvente, ou método de fusão e evaporação do solvente. Novas técnicas de preparação adicionais incluem precipitação rápida por liofilização, o uso de fluidos supercríticos, secagem por aspensão, muitas vezes na presença de polímeros hidrófilos amorfos, e também o uso de métodos como a extrusão. Os polímeros hidrófilos mais frequentes em dispersões sólidas incluem Polivinilpirrolidona, Polietilenoglicol e Plasdona-S360. Muitas vezes tensoactivos podem também ser usados na formação de dispersões sólidas, como Tween 80, Docusato de sódio, Myrj-52, Pluronic-F68, e Lauril sulfato de sódio [23,24].

4.1.4. Complexação

A complexação é a associação entre duas ou mais moléculas, para formar uma estrutura “não ligada”, com uma estequiometria bem definida. A complexação baseia-

se em forças relativamente fracas como as forças de *London*, pontes de hidrogénio e interações hidrofóbicas [25].

Os **complexos de inclusão** são formados pela inserção de uma molécula não polar ou pela região não polar de uma molécula (hóspede), na cavidade de outra molécula ou grupo de moléculas (hospedeiro). A cavidade da molécula hospedeira, deve ser suficientemente grande para acomodar o hóspede, e suficientemente pequena para eliminar a água, para que o contacto total entre a água e as regiões não polares do hospedeiro e do hóspede seja reduzido.

Os hospedeiros usados com maior frequência são as ciclodextrinas. As ciclodextrinas consistem em monómeros de glucose, com um rearranjo em forma de *donut* ou anel. Existem 3 ciclodextrinas naturais, α -ciclodextrinas, β -ciclodextrinas e γ -ciclodextrinas. A complexação com ciclodextrinas pode ser utilizada para melhorar a solubilidade de fármacos. A inclusão em ciclodextrinas é um fenómeno molecular em que uma molécula hospede (ou parte dela) interage com a cavidade de uma molécula de ciclodextrina, para ficar aprisionada e formar uma associação estável. A superfície interna da cavidade é hidrofóbica e a externa é hidrófila, devido ao arranjo dos seus grupos hidroxilo na molécula.

O tamanho das cavidades, assim como possíveis modificações químicas, determinam a afinidade das diversas ciclodextrinas para as várias moléculas [25,26,27].

4.1.5. Solubilização por tensioactivos

Os tensioactivos são moléculas com distintas regiões polares e não polares. A maioria dos tensioactivos consiste de um segmento hidrocarbonado ligado a um grupo polar. Quando pequenas moléculas apolares são adicionadas elas podem-se acumular no núcleo hidrofóbico das micelas. Este processo de solubilização é muito importante em processos biológicos e industriais. A presença de tensioactivos pode reduzir a tensão superficial e aumentar a solubilidade do fármaco no solvente orgânico [28].

Uma **microemulsão** é um sistema de 4 componentes, composta por fase externa, fase interna, tensoactivo e co-tensoactivo. A adição do tensoactivo, que é predominantemente solúvel na fase interna, contrariamente ao co-tensoactivo, resulta na formação de uma emulsão opticamente limpa, isotrópica e termodinamicamente estável. É chamada de microemulsão porque a fase interna ou dispersa tem menos de 0,1 μm de diâmetro. A formação da microemulsão é espontânea e não envolve a adição de energia externa. O tensoactivo e o co-tensoactivo alternam entre eles, formando um filme misto à interface, contribuindo para a estabilidade das microemulsões [29,30].

4.2. Modificações químicas

Para solutos orgânicos ionizáveis, a mudança de pH do sistema pode ser o meio mais simples ou eficaz para aumentar a solubilidade aquosa. Em condições apropriadas, a solubilidade de fármacos ionizáveis pode aumentar exponencialmente pelo ajuste do pH da solução. Para que um fármaco seja eficientemente solubilizado por um controlo de pH, deve ser um ácido fraco com um baixo pKa, ou uma base fraca com um pKa alto. Tal como a ausência de efeito do calor na solubilidade de substâncias não polares, há um pequeno efeito do pH em substâncias não ionizáveis. Substâncias hidrofóbicas não ionizáveis, podem ter solubilidade melhorada, mudando a constante dielétrica do solvente, mais pelo uso de co-solventes, do que pelo controlo do pH do solvente. O uso de formas salinas é uma técnica bem conhecida para melhorar o perfil de dissolução. A formação de sais é o método mais efectivo e comum para aumentar a solubilidade e as taxas de dissolução de fármacos ácidos e básicos [31,32].

4.3. Aproximações nanotecnológicas

A nanotecnologia refere-se ao estudo e uso de materiais e estruturas ao nível da nanoescala de aproximadamente 100 nm ou menos. Para muitas novas entidades

químicas de baixa solubilidade, a melhoria da biodisponibilidade oral por micronização não é suficiente porque o produto micronizado tem tendência para aglomerar, o que leva a uma diminuição efectiva da área de superfície para dissolução.

A **nanocristalização** é definida como um processo de diminuição do tamanho das partículas de fármaco a um tamanho entre 1-1000 nanómetros. A nanocristalização pode ser aplicada a qualquer fármaco. Existem dois métodos distintos para a produção de nanocristais: desenvolvimento “*bottom-up*” e “*top-down*”.

Os métodos “*top-down*” (Moagem e Homogeneização a pressão elevada), começam a moagem de um nível macroscópico, ou seja de um pó que é micronizado. Nos métodos “*bottom-up*” (Precipitação e *Cryo-vacuum method*), os nanomateriais são quimicamente compostos a partir de componentes atómicos e moleculares [33,34].

5. Dispersões sólidas

5.1. Definição de dispersões sólidas

O termo dispersão sólida refere-se a um grupo de produtos sólidos, consistindo em pelo menos dois componentes diferentes, geralmente uma matriz hidrófila e um fármaco hidrofóbico. A matriz pode ser cristalina ou amorfa. O fármaco pode estar molecularmente disperso em partículas amorfas (*clusters*), ou em partículas cristalinas. As dispersões sólidas são uma das melhores estratégias para aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis. Sendo assim, e tendo por base o seu arranjo molecular, podem distinguir-se seis tipos diferentes de dispersões sólidas (Tabela 4).

Tabela 4. Classificação das dispersões sólidas em 6 subtipos (adaptado de [39])

Tipo de dispersão sólida		Matriz*	Fármaco**	Observações	Nº de fases
I	Eutética	C	C	Primeiro tipo de dispersões sólidas	2
II	Precipitações amorfas em matriz cristalina	C	A	Raramente encontradas	2
III	Soluções sólidas				
	Soluções sólidas contínuas	C	M	Miscíveis em todas as composições; nunca preparadas	1
	Soluções sólidas descontínuas	C	M	Parcialmente miscíveis; 2 fases (apesar de fármaco molecularmente disperso)	2
	Soluções sólidas substituintes	C	M	Diâmetro molecular do fármaco (soluto), difere menos de 15% do diâmetro da matriz (solvente). Nesse caso o fármaco e a matriz são substituintes. Podem ser contínuas	1 ou 2

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

				ou descontínuas. Se descontínuas: 2 fases (apesar de fármaco molecularmente disperso).	
	Soluções sólidas intersticiais	C	M	Diâmetro das moléculas de fármaco (soluto) menor que 59% do diâmetro das moléculas da matriz (solvente). Habitualmente miscibilidade limitada e descontínua.	2
IV	Suspensão vítrea	A	C	Tamanho de partícula da fase dispersa dependente da taxa de arrefecimento/evaporação. Obtida após cristalização do fármaco em matriz amorfa.	2
V	Suspensão vítrea	A	A	Tamanho de partícula da fase dispersa dependente da taxa de arrefecimento/evaporação. Muitas dispersões sólidas são deste tipo.	2
VI	Solução vítrea	A	M	Requer miscibilidade/solubilidade sólida. Formação de complexos após rápido arrefecimento/evaporação durante a preparação. Muitos exemplos recentes, especialmente com PVP.	1

*: A: matriz no estado amorfo; C: matriz no estado cristalino

** : A: fármaco disperso na matriz como *cluster* amorfo; C: fármaco disperso como partículas cristalinas na matriz; M: fármaco molecularmente disperso através da matriz

Em vários estudos a designação das dispersões sólidas é baseada no método de preparação. No entanto, dado que diferentes métodos de preparação, podem resultar nos mesmos subtipos, ou métodos de preparação similares podem resultar em diferentes subtipos, pode argumentar-se que as dispersões sólidas devem ser preferencialmente designadas de acordo com o seu arranjo molecular. Além disso, não

é o método de preparação, mas o arranjo molecular, que determina as propriedades das dispersões sólidas. Muitos casos demonstram dissolução acelerada de compostos hidrofóbicos usando dispersões moleculares, mas os mecanismos são raramente discutidos. A razão mais importante para este facto, é a falta de conhecimento acerca da incorporação do fármaco hidrofóbico na matriz, apesar de numerosos esforços para o clarificar. Saber se o fármaco está presente na forma cristalina, ou como nanopartículas amorfas, ou molecularmente disperso através da matriz é raramente discutido. Estas 3 situações resultam em diferentes concentrações de fármaco na interface de dissolução, ainda não tendo sido completamente esclarecido, como é que isto afecta o comportamento de dissolução das dispersões sólidas. Secundariamente, a estabilidade física e química da matriz ou do fármaco incorporado, depende do modo de incorporação. Se por exemplo, as moléculas de fármaco se encontram sob a forma de nanopartículas amorfas, a cristalização necessita apenas de um rearranjo rotacional. Por outro lado, para um fármaco molecularmente disperso, é necessária difusão por translação, antes que a cristalização possa ocorrer por rearranjos rotacionais. O estado físico da matriz, também é importante para a estabilidade química do fármaco: a cristalinidade da matriz, influencia os rearranjos rotacionais e translacionais do fármaco, necessários para as reacções de degradação. Finalmente, a influência da carga de fármaco e do método de preparação no comportamento de dissolução e na estabilidade das dispersões sólidas, apenas pode ser previsível e entendida, quando a relação entre estas características e o modo de incorporação for conhecido [6,35,36,37,38,39].

5.2. Dispersões sólidas – 1ª Geração

As primeiras dispersões sólidas surgiram em 1961 com Sekiguchi e Obi [40,41], tendo constatado que a formação de misturas eutéticas melhorava a taxa de libertação do fármaco e conseqüentemente a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis. O pequeno tamanho de partícula e a maior molhabilidade do fármaco, foram as

principais razões para o aumento da biodisponibilidade das dispersões sólidas que utilizavam a ureia como matriz.

Mais tarde Levy [42] e Kaning [43] desenvolveram dispersões sólidas que continham manitol como matriz, preparando soluções sólidas através de dispersões moleculares. As melhorias foram atribuídas a uma mais rápida dissolução da matriz, libertando microcristais ou partículas de fármaco. Estas dispersões sólidas, designadas como dispersões sólidas de 1ª geração, foram preparadas utilizando matrizes cristalinas, tais como a ureia e açúcares. Elas tinham a desvantagem de formarem dispersões sólidas cristalinas, que eram termodinamicamente mais estáveis e não libertavam o fármaco tão rapidamente como as amorfas.

5.3. Dispersões sólidas – 2ª Geração

Em finais dos anos 60 do século XX, surgiu a 2ª geração de dispersões sólidas. Estas continham matrizes amorfas em vez de cristalinas, em que os fármacos estão molecularmente dispersos de uma forma irregular [44,45].

As matrizes poliméricas são as de maior sucesso por permitirem a formação de dispersões sólidas amorfas. Estão divididas em polímeros totalmente sintéticos e polímeros sintéticos baseados em produtos naturais. Entre os primeiros encontra-se a povidona (PVP), os polietilenoglicóis (PEG) e os polimetacrilatos. Os segundos são principalmente os derivados da celulose, como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), etilcelulose, hidroxipropilcelulose ou derivados do amido como as ciclodextrinas [46,47].

As dispersões sólidas amorfas podem ser classificadas com base na interacção entre o fármaco e a matriz em, soluções sólidas, suspensões sólidas ou uma mistura de ambas.

Nas soluções sólidas amorfas, o fármaco e o soluto são totalmente miscíveis e solúveis, originando uma interacção molecular homogénea entre eles. Estes sistemas possuem uma elevada energia de interacção, o que resulta na formação de uma verdadeira solução. O uso de polímeros na preparação de uma solução sólida verdadeira, permite

criar um produto amorfo em que o fármaco cristalino é dissolvido. Este tipo de dispersão sólida amorfa é homogénea ao nível molecular, e como tal apenas uma fase está presente.

As suspensões sólidas amorfas formam-se quando o fármaco tem uma solubilidade limitada na matriz ou um ponto de fusão muito alto. A dispersão obtida não apresenta uma estrutura molecular homogénea, sendo composta por duas fases.

Quando o fármaco está simultaneamente dissolvido e suspenso na matriz, obtém-se uma estrutura heterogénea com propriedades mistas de solução e suspensão sólida amorfa.

Nas dispersões sólidas de 2ª geração o fármaco está no seu estado saturado, devido à dissolução forçada na matriz. Estes sistemas permitem reduzir o tamanho de partícula a um nível quase molecular, solubilizar ou co-dissolver o fármaco, melhorar a sua molhabilidade e dispersibilidade, e produzir formas amorfas do fármaco e da matriz [35,48].

5.4. Dispersões sólidas – 3ª Geração

A 3ª geração de dispersões sólidas surgiu com a constatação da melhoria do perfil de dissolução, no caso de a matriz possuir actividade superficial ou propriedades auto-emulsificantes. Estas contêm uma matriz tensioactiva, ou uma mistura de polímeros amorfos e tensioactivos como transportadores. Com esta geração pretende-se atingir a máxima biodisponibilidade para fármacos pouco solúveis e estabilizar a dispersão sólida, impedindo a recristalização do fármaco.

A utilização de tensioactivos como a inulina, compritol 888 ATO, gelucire 44/14 e poloxamer 407 demonstrou eficácia em originar elevada pureza polimorfa e na melhoria da biodisponibilidade *in vivo*. A inclusão de tensioactivos na formulação contendo uma matriz polimérica pode ajudar a prevenir a precipitação ou proteger um fino precipitado cristalino da aglomeração em partículas hidrofóbicas muito maiores [35,36,49,50,51].

5.5. Vantagens das dispersões sólidas em relação a outras estratégias de aumento de solubilidade

Alterações da solubilidade em água através de abordagens químicas ou de formulação, têm permitido uma melhoria na biodisponibilidade dos fármacos [52,53,54].

As abordagens químicas, incluem a formação de sais e a incorporação de grupos polares ou ionizáveis na estrutura do fármaco, resultando na formação de um pró-fármaco. A formação de sais apenas pode ser aplicada para fármacos que são ácidos ou bases fracas e não para fármacos que são neutros. Além disso, é comum a formação de sais não permitir obter melhor biodisponibilidade, devido à sua conversão *in vivo* em formas ácidas ou básicas [55,56]. Este tipo de abordagens, têm a grande desvantagem de ser necessário a realização de ensaios clínicos, dado tratarem-se de novas entidades químicas [3].

As dispersões sólidas parecem apresentar uma melhor abordagem para aumentar a solubilidade dos fármacos do que estas técnicas, dada a sua maior facilidade de produção e aplicabilidade. As dispersões sólidas são mais aceites que os produtos de solubilização, pelo facto de darem origem a formas farmacêuticas orais sólidas, em vez de formas líquidas, como acontece habitualmente com os produtos de solubilização [55,56].

A moagem e a micronização são técnicas habitualmente usadas para reduzir o tamanho de partícula, e aumentar a solubilidade, com base no aumento da área de superfície [18,19,51]. As dispersões sólidas são mais eficientes que estas técnicas de redução do tamanho de partícula, dado estas terem uma redução de tamanho de partícula que se fica pelos 2-5µm, o que frequentemente não é suficiente para melhorar consideravelmente a solubilidade do fármaco ou a libertação do fármaco no intestino delgado, e conseqüentemente melhorar a biodisponibilidade. Além do mais, pós com um tamanho de partícula tão reduzido têm fracas propriedades mecânicas, isto é, fraco escoamento e elevada adesão, sendo extremamente difíceis de manejar [55,56,57].

5.6. Vantagens das dispersões sólidas

As dispersões sólidas apresentam, partículas com reduzido tamanho de partícula, com molhabilidade melhorada, com maior porosidade e amorfas.

Nas dispersões sólidas após a dissolução da matriz o fármaco está molecularmente disperso no meio de dissolução. As dispersões sólidas permitem a formação de uma **grande área de superfície**, resultando numa taxa de dissolução aumentada e consequentemente numa biodisponibilidade aumentada [39,58,59].

As dispersões sólidas melhoram as características de **molhabilidade**, aumentando assim a solubilidade dos fármacos [56]. As matrizes podem influenciar o perfil de dissolução dos fármacos por dissolução directa ou pelo seu efeito co-solvente [51,60]. A inclusão de **tensioactivos**, na 3ª geração de dispersões sólidas, reforçou a importância desta propriedade [61,62].

As partículas nas dispersões sólidas apresentam um maior **grau de porosidade**. O aumento da porosidade, também depende das propriedades da matriz. As dispersões sólidas contendo polímeros lineares produzem partículas maiores e mais largas do que as que possuem polímeros reticulares, apresentando deste modo, uma maior taxa de dissolução [58].

Fármacos cristalinos pouco solúveis em água, quando no **estado amorfo**, apresentam maior solubilidade [63]. A melhoria na libertação do fármaco pode habitualmente ser alcançada utilizando o fármaco no estado amorfo, porque não é necessária energia para quebrar o arranjo cristalino durante o processo de dissolução. Nas dispersões sólidas, os fármacos encontram-se em soluções super-saturadas, após a dissolução do sistema, sendo especulado que se os fármacos precipitam, é sob uma forma polimorfa metastável com maior solubilidade que a mais estável forma cristalina [39, 61, 56].

5.7. Desvantagens das dispersões sólidas

As dispersões sólidas não são muito comuns nos produtos comerciais, principalmente porque existe a possibilidade de durante o processo (**stress mecânico**), ou armazenamento (**temperatura e humidade**), o **estado amorfo passar a cristalino**. O efeito da humidade na estabilidade dos produtos farmacêuticos amorfos durante o armazenamento pode aumentar a mobilidade do fármaco e promover a sua cristalização. Além disso, a maioria dos polímeros utilizados em dispersões sólidas podem absorver humidade, o que pode resultar em **separação de fases, crescimento de cristais**, conversão do estado amorfo num estado cristalino, ou de uma forma cristalina metastável numa estrutura mais estável durante o armazenamento. Isto pode resultar numa diminuição da solubilidade e da taxa de dissolução. A exploração do grande potencial dos sólidos amorfos, requer a sua estabilização no estado sólido, assim como durante a sua *performance in vivo* [61, 64, 65].

Outra desvantagem, reside nas dificuldades de transposição de escala na indústria farmacêutica.

5.8. Estabilidade física de dispersões sólidas amorfas

O comportamento de dissolução das dispersões sólidas deve permanecer inalterável durante o armazenamento. A melhor forma para o garantir, passa por manter o seu estado físico e estrutura molecular. Para uma óptima estabilidade de dispersões sólidas amorfas, a mobilidade molecular deve ser a menor possível, no entanto dispersões sólidas parcial ou totalmente amorfas são termodinamicamente instáveis.

Na figura 4 estão representadas as mudanças físicas que podem ocorrer nas dispersões sólidas:

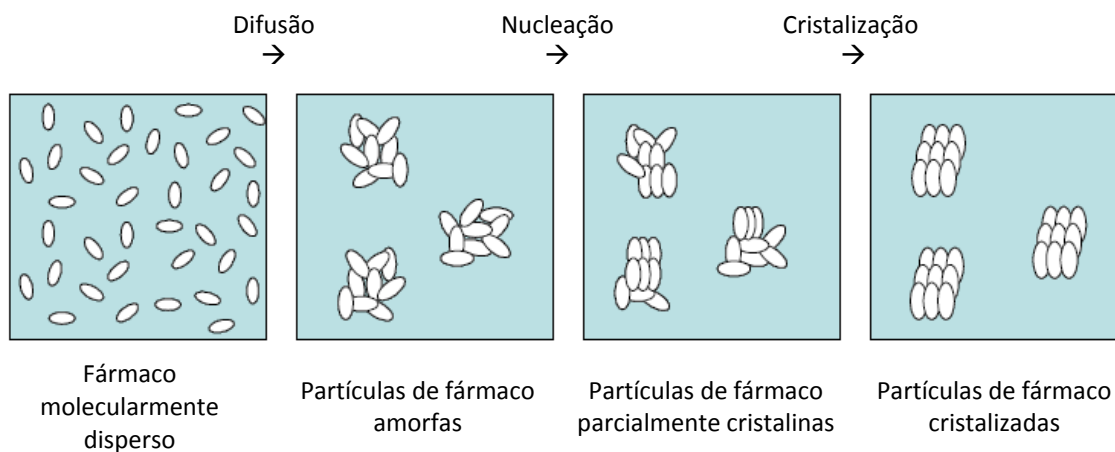


Figura 4. Mudanças físicas nas dispersões sólidas resultando em cristalização (adaptado de [68])

Os materiais podem existir em diferentes estados. O estado cristalino e o estado líquido acima da temperatura de fusão são termodinamicamente estáveis. Os materiais amorfos são termodinamicamente instáveis e terão uma tendência natural para cristalizar, porque o estado cristalino tem uma menor energia do que o material amorfo. No entanto, o material amorfo pode ser cineticamente estável, o que implica que o estado de equilíbrio (cristalino), não é atingido durante o tempo da experiência, ou durante o prazo de validade do produto. A estabilidade cinética do material amorfo depende do estado físico do material. Podem ser definidos dois estados físicos para o material amorfo: o estado vítreo e o estado elástico. Os sólidos semi-cristalinos possuem regiões cristalinas e amorfas. Dependendo da temperatura, estas regiões amorfas podem estar no estado vítreo ou no estado elástico. A temperatura a que ocorre a transição nas regiões amorfas entre o estado vítreo e o estado elástico é chamada temperatura de transição vítrea (T_g) [66, 67].

Por adição, da matriz, habitualmente com uma temperatura de transição vítrea (T_g) superior, o T_g da dispersão sólida é aumentado, comparativamente com o T_g do fármaco sozinho. Deste modo a mobilidade molecular do fármaco foi reduzida. Torna-

se óbvio que o Tg da matriz deve ser o mais elevado possível, de forma a obter uma dispersão sólida com um Tg elevado e conseqüentemente uma baixa mobilidade molecular. Em relação a este aspecto o efeito plastificante da água absorvida nas dispersões sólidas deve também ser tido em conta. Muitas matrizes são higroscópicas e a água vai ser homogêneamente distribuída através da dispersão sólida. A Tg da matriz pode diminuir para valores inferiores à temperatura de armazenamento e o material fica propenso à desvitrificação. A capacidade plastificante da água é enorme devido ao seu baixo Tg, ou seja 135K. Pode concluir-se que o Tg de uma dispersão sólida homogênea determina a sua estabilidade [66,68,69,70].

5.9. Preparação de dispersões sólidas

5.9.1. Método de fusão

As primeiras dispersões sólidas criadas para preparações farmacêuticas, foram preparadas pelo método de fusão. Sekiguchi e Obi [40, 41], usaram este método para preparar uma dispersão sólida. O sulfatiazol e a ureia, foram fundidos em conjunto e depois arrefecidos em banho de gelo. A massa sólida resultante, foi posteriormente calibrada para reduzir o tamanho de partícula. O arrefecimento conduz à supersaturação, mas devido à solidificação, o fármaco disperso fica aprisionado na matriz.

Uma variante a este método, consiste em suspender o fármaco numa matriz previamente fundida em vez de se encontrarem ambos fundidos, reduzindo-se deste modo a temperatura do processo. Embora frequentemente aplicado, o método de fusão tem sérias limitações [36, 40, 41].

Em primeiro lugar, uma desvantagem é que o método, pode apenas ser aplicado quando o fármaco e a matriz são compatíveis e quando se misturam bem à temperatura de aquecimento. Quando o fármaco e a matriz são incompatíveis, duas fases líquidas ou uma suspensão podem ser observadas na mistura aquecida e que

resulta numa dispersão sólida não homogénea. Isto pode ser prevenido pelo uso de tensioactivos.

Em segundo lugar, um problema pode surgir durante o arrefecimento, quando a miscibilidade fármaco-matriz muda. Neste caso, a separação de fases pode ocorrer. De facto, foi observado, que quando a mistura é arrefecida lentamente, ocorre cristalização do fármaco, enquanto um arrefecimento rápido origina dispersões sólidas amorfas.

Em terceiro lugar, degradação de fármaco e/ou matriz pode ocorrer durante o aquecimento a temperaturas necessárias para os fundir [55, 71].

Para ultrapassar as limitações do método de fusão várias modificações foram introduzidas ao método original, surgindo assim o método de extrusão por fusão, ou o método de aglomeração por fusão.

Método de extrusão por fusão

É essencialmente o mesmo que o método de fusão, excepto a mistura intensiva dos componentes que é induzida no extrusor. Quando comparado com a fusão num vaso, a estabilidade do produto e a dissolução são similares, mas o método de extrusão por fusão permite moldar a mistura aquecida fármaco/matriz em implantes, insertos oftálmicos, e formas farmacêuticas orais. Tal como nos processos de fusão tradicionais, a miscibilidade do fármaco e da matriz pode ser um problema. Os parâmetros de solubilidade são investigados para prever a miscibilidade no estado sólido e seleccionar a matriz adequada para extrusão por fusão. Forças de mistura elevadas, resultando em temperaturas locais elevadas no extrusor, podem ser problemáticas para materiais sensíveis ao calor. No entanto, em comparação com o método de fusão tradicional, esta técnica oferece a possibilidade de uma produção contínua, o que a torna adequada para produção em grande escala.

Para além disso, o produto é mais fácil de manusear, porque à saída do extrusor, a forma pode ser adaptada ao próximo passo de processamento sem calibração [51, 61, 72].

Método de aglomeração por fusão

Permite a preparação de dispersões sólidas em misturadores de alta velocidade convencionais. Neste processo junta-se a matriz fundida contendo o fármaco aos excipientes aquecidos [73, 74].

5.9.2. Método da evaporação do solvente

Este método consiste em dissolver o fármaco e a matriz num solvente comum, e depois evaporar o solvente sobre vácuo para produzir uma solução sólida. Um pré-requisito importante para a produção de uma dispersão sólida por este método, é que o fármaco e a matriz sejam suficientemente solúveis no solvente [46, 63].

O primeiro passo no método da evaporação do solvente, é a preparação de uma solução contendo a matriz e o fármaco. O segundo passo envolve a remoção de solventes resultando na formação de uma dispersão sólida. A mistura a um nível molecular é preferível, porque isto conduz a propriedades de dissolução óptimas. Este método apresenta dois desafios [53].

O primeiro consiste em misturar o fármaco e a matriz numa solução, o que se torna difícil quando eles diferem significativamente na polaridade. Várias estratégias têm sido aplicadas para dissolver o fármaco lipófilo e a matriz hidrófila em conjunto numa solução. Baixas concentrações de fármaco são usadas para dissolver o fármaco e a matriz em água, mas isto requer a evaporação de grandes quantidades de solvente, tornando o processo dispendioso e impraticável. Solubilizantes como as ciclodextrinas ou tensoactivos como o Tween 80, aumentam substancialmente a solubilidade aquosa do fármaco. Clorofórmio e diclorometano, têm sido usados para dissolver o fármaco e o PVP como matriz simultaneamente. Estes solventes, são também usados noutros métodos de preparação. No entanto de acordo com as *guidelines* da ICH estes solventes pertencem à classe I, que compreende os solventes mais tóxicos. Sendo assim o uso destes solventes, é inaceitável e impraticável porque a quantidade de solventes residuais, presentes nas dispersões sólidas após a secagem tem de ser

inferior aos limites de detecção. A última estratégia, para a dissolução do fármaco e da matriz é o uso de misturas de solventes. Água e etanol, ou diclorometano e etanol, têm sido usados com este objectivo. No entanto a dissolução do fármaco e da matriz nestas misturas não é sempre possível nas concentrações ou relação pretendida [53, 56, 75].

O segundo desafio no método da evaporação do solvente, é prevenir a separação de fases, ou seja cristalização, do fármaco e da matriz durante a remoção de solventes. Secar a temperaturas elevadas, acelera o processo e reduz o tempo disponível para a separação de fases. Por outro lado, a temperaturas elevadas, a mobilidade molecular do fármaco e da matriz permanece alta, favorecendo a separação de fases, (cristalização) [76].

Na secagem das soluções, a secagem por vácuo é muitas vezes utilizada. A solução é seca, pela aplicação de vácuo e calor moderado [53, 77]. Às vezes, a evaporação do solvente é acelerada pelo uso de um rotavapor [78]. Em seguida, a dispersão sólida formada, é muitas vezes armazenada num exsiccador sob vácuo, para remover a humidade residual. Outra técnica de secagem é a secagem por aspersão. A solução é dispersa sob a forma de partículas finas numa corrente de ar quente. Devido à grande área específica de superfície, oferecida pelas gotas, o solvente evapora rapidamente, e a dispersão sólida forma-se em segundos, o que pode ser rápido suficiente, para evitar a separação de fases. Para além disso as dispersões sólidas preparadas por *spray-drying*, consistem em partículas em que o seu tamanho pode ser modelado, através da mudança do tamanho das gotas, de forma a ir de encontro aos requisitos necessários ao posterior processamento ou aplicação. A técnica de *spray-drying* habitualmente produz fármaco no estado amorfo, no entanto, às vezes, o fármaco pode ter parcialmente cristalizado durante o processamento [61, 65, 79].

Uma alternativa a estas técnicas de secagem é a liofilização. Embora seja referido na literatura, que se trata de uma técnica promissora e adequada para incorporar fármaco em matrizes estabilizantes, é pouco explorado o seu uso na preparação de dispersões sólidas. Uma das razões pode ser a baixa temperatura de congelamento da maioria dos solventes orgânicos. Obviamente, a sublimação durante a liofilização é

apenas possível quando o solvente permanece congelado. Para obter um processo de liofilização de durável aceitação, o solvente deve ter uma pressão de vapor suficientemente alta. Uma importante vantagem da liofilização, é o facto de o fármaco ser sujeito a um stress térmico mínimo, durante a formação da dispersão sólida. No entanto a mais importante vantagem da liofilização, é o facto de o risco da separação de fases ser minimizado assim que a solução é vitrificada [77, 78].

Uma técnica ainda mais promissora é o *spray-freeze drying*. O solvente é vaporizado em azoto líquido ou ar seco frio, e as gotas congeladas, são subsequentemente liofilizadas. A grande área de superfície, e o contacto directo com o agente de arrefecimento, resulta numa vitrificação ainda mais rápida, reduzindo desta forma ao mínimo o risco de separação de fases. Para além disso, o *spray-freeze-drying*, oferece o potencial de modelar o tamanho das partículas, de forma a torná-las adequadas para posterior processamento ou aplicações, como administração pulmonar ou nasal [76,77, 78].

Estas técnicas apresentam problemas como, efeitos negativos dos solventes no ambiente, e elevados custos de produção devido à necessidade de instalações especiais para a remoção dos solventes [51, 76]. Devido ao potencial toxicológico dos solventes orgânicos, empregues no método da evaporação de solvente, o método de extrusão por fusão é o preferido na preparação de soluções sólidas.

Os fluidos supercríticos, são maioritariamente aplicados com dióxido de carbono, que é usado, tanto como solvente para o fármaco e a matriz, como anti-solvente. Quando o dióxido de carbono supercrítico, é usado como solvente, a matriz e o fármaco são dissolvidos e pulverizados num vaso de expansão com pressão reduzida, e as partículas são imediatamente formadas. A expansão adiabática da mistura, resulta num rápido arrefecimento. Esta técnica não necessita de usar solventes orgânicos, e dado o dióxido de carbono ser considerado amigo do ambiente, esta técnica é referida como livre de solventes. Esta técnica é conhecida como, Expansão Rápida de Solução Supercrítica. No entanto, a aplicação desta técnica é muito limitada, dada a muito baixa solubilidade da maioria dos compostos farmacêuticos em dióxido de carbono.

Deste modo, o *scale-up* deste processo, para uma escala de quilograma será impraticável [52, 75, 76, 79].

5.10. Aplicação de dispersões sólidas em formas farmacêuticas

O desenvolvimento de formas farmacêuticas que utilizem dispersões sólidas representa um grande desafio. Essencialmente, etapas como mistura, calibração e granulação, podem afectar as propriedades da dispersão sólida. Muitos estudos de dissolução são conduzidos com pós ou dispersões sólidas calibradas em vez de comprimidos, provavelmente, porque a desagregação do comprimido é problemática. Muitas matrizes, tornam-se serosas e aderentes, ou ainda, fundem durante a compressão. As duas matrizes mais frequentes, PEG e PVP, apresentam boas propriedades aglutinantes. Para além disso, elas preenchem os poros durante o processo de compactação. Por vezes ocorre *capping*, provocado pelo comportamento elástico dos materiais amorfos completamente secos. O uso de outros excipientes na preparação de comprimidos de dispersões sólidas, com uma elevada força de tensão e propriedades de desagregação e dissoluções apropriadas deve ser investigado.

6. Avaliação da dissolução de fármacos pouco solúveis

Testar a dissolução de fármacos pouco solúveis em formas farmacêuticas sólidas de libertação imediata apresenta inúmeros desafios. Estes incluem o desenvolvimento e validação do método utilizado, assegurando que o método é discriminatório, e que potencia uma correlação *in vitro/in vivo*. O objectivo dos testes de dissolução em geral, varia durante o ciclo de vida de uma forma farmacêutica [80].

6.1. Importância/Interesse dos testes de dissolução *in vitro*

A caracterização do mecanismo de libertação do fármaco, pelo estabelecimento de um método de dissolução *in vitro*, para medir a *performance* do produto, é particularmente importante no caso de fármacos pouco solúveis. Historicamente os testes de dissolução têm sido uma ferramenta importante, durante as etapas de desenvolvimento de um fármaco, assim como para o seu fabrico tendo em vista a comercialização. No caso de um composto em desenvolvimento, os testes de dissolução são usados primariamente para ajudar a desenvolver e avaliar novas formulações, através da avaliação da taxa de libertação do fármaco a partir da forma farmacêutica, avaliando a estabilidade destas formulações, monitorizando a consistência do produto, assegurando mudanças de formulação e estabelecendo correlações *in vitro/in vivo*. No caso de produtos comercializados, o teste de dissolução é usado primariamente para confirmar a consistência do fabrico e do produto, para avaliar a qualidade do produto durante o prazo de validade, e para conceder mudanças pós-aprovação e a necessidade de estudos de bioequivalência [81].

Um teste de dissolução mede a taxa de libertação de um fármaco. O objectivo é desenvolver um método discriminatório que seja sensível a variáveis que afectam a taxa de dissolução. Tais variáveis podem incluir características da substância activa farmacêutica, (ex: tamanho de partícula, forma cristalina, densidade), composição do produto acabado, (ex: dosagem, tipo e quantidade de excipientes), processo de fabrico

do produto acabado, (ex: força de compressão, equipamentos), e os efeitos das condições de armazenamento, (ex: temperatura e humidade). Embora seja desejável desenvolver um teste de dissolução, que estabeleça uma correlação *in vitro/in vivo*, o tipo de correlação entre mudanças observadas na taxa de dissolução *in vitro*, e o seu significado na qualidade da *performance* do produto *in vivo*, permanece um desafio.

6.2. Mecanismo de dissolução

Os testes de dissolução determinam a quantidade cumulativa de fármaco que vai para a solução em função do tempo. Como se pode observar na figura 5 a dissolução do fármaco a partir de uma forma farmacêutica, envolve pelo menos 2 passos consecutivos: libertação do soluto ou fármaco a partir da matriz (desagregação), seguida pela dissolução do fármaco, (solubilização das partículas de fármaco), no líquido de dissolução.

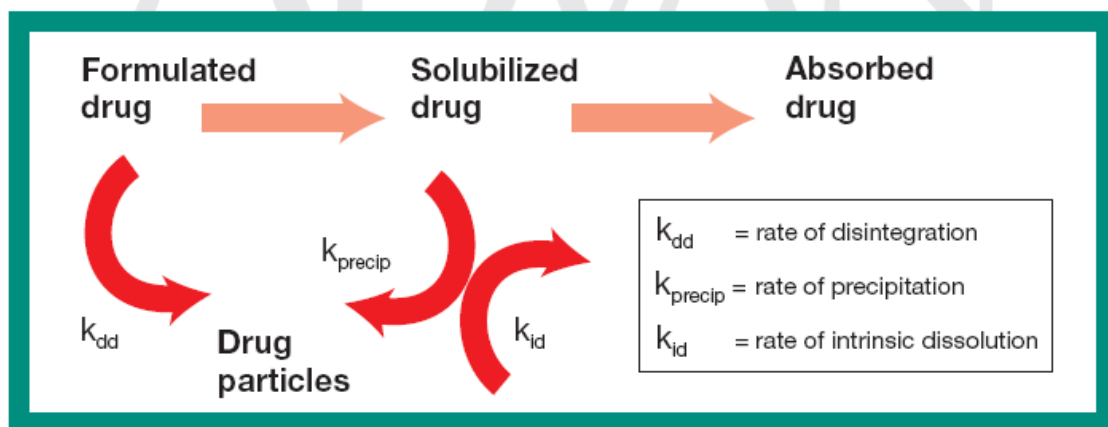


Figura 5. Processo de dissolução do fármaco a partir da forma farmacêutica (adaptado de [80])

A taxa de dissolução em geral, depende do mais lento dos dois passos. A diferença relativa nas taxas deve ser cuidadosamente considerada, aquando da selecção do meio de dissolução.

As propriedades coesivas do fármaco formulado, desempenham um papel chave no primeiro passo da dissolução. Para formas farmacêuticas sólidas, estas propriedades incluem desagregação e erosão.

Se o primeiro passo da dissolução é limitante da taxa de dissolução, então a taxa de dissolução é considerada como sendo controlada pela desagregação. Uma cuidadosa avaliação da taxa de dissolução intrínseca e o seu efeito em vários aspectos da formulação (ex: perfis de libertação de grânulos pré-comprimidos, impacto da força de compressão, porosidade e lubrificação), podem revelar a contribuição relativa do passo da desagregação para a dissolução global do fármaco.

No segundo passo da dissolução – solubilização das partículas de fármaco – as propriedades físico-químicas do fármaco, tais como a sua forma química, (ex: sal, ácido livre, base livre), e forma física, (ex: amorfo ou polimorfo e tamanho de partícula), desempenham um importante papel. Se este passo é limitante da taxa de dissolução, então a taxa de dissolução é intrinsecamente controlada pelo processo de dissolução. Este é o caso da maior parte dos fármacos pouco solúveis em investigação e desenvolvimento de formulações [81, 82, 83, 84, 85].

6.3. Selecção de meios de dissolução

A selecção do meio de dissolução, irá depender do objectivo do ensaio de dissolução. Para o controlo de qualidade lote a lote, a selecção do meio de dissolução é baseada em parte, nos dados de solubilidade e no intervalo de dosagens do produto, de forma a garantir que são atingidas as *sink conditions*.

O termo *sink conditions*, é definido, como o volume de meio, pelo menos 3 vezes maior que o necessário, para formar uma solução saturada da substância activa. Um meio em que não se consigam obter as *sink conditions*, pode ser justificável, caso demonstre ser mais discriminativo, ou forneça dados, que de outro modo, só podem ser obtidos, com a adição de tensioactivos. Por outro lado, quando o ensaio de dissolução, é usado para indicar as propriedades biofarmacêuticas da forma

farmacêutica, é mais importante que simule com fidelidade o ambiente no tracto gastrointestinal, do que necessariamente produza as *sink conditions*.

As características de dissolução das formulações orais, devem primeiro ser avaliadas, usando meios de ensaio, dentro do intervalo de pH fisiológico de 1.2 a 6.8, (1.2 a 7.5 para formulações de libertação modificada), porque fármacos de baixa solubilidade, incluem aqueles com solubilidade aquosa adequada, quer a pH ácido (ex. aminas), ou neutro, (ex. ácidos orgânicos). Durante o desenvolvimento do método, pode ser útil medir o pH do meio de dissolução antes e depois do ensaio, para verificar se ocorreram mudanças de pH durante o ensaio [84, 85, 86].

6.4. Selecção do equipamento de dissolução

As propriedades físico-químicas do fármaco, (ex: solubilidade e estabilidade), assim como o conceito da formulação, desempenham um papel chave na selecção do equipamento de dissolução, especialmente no caso de fármacos pouco solúveis. O ensaio de dissolução é conduzido num equipamento que demonstre adequabilidade com o descrito na *United States Pharmacopeia (USP)*. O método com cestos (*USP Apparatus I*), é regularmente utilizado para formas farmacêuticas sólidas orais, como cápsulas e comprimidos, com uma velocidade de agitação de 50 a 100 rpm, no entanto velocidades até 150 rpm podem ser usadas. O método com pás (*USP Apparatus II*) também é usado para formas farmacêuticas sólidas orais, como comprimidos ou cápsulas, mas a 50 ou 75 rpm. Ambos os métodos, podem usar volumes de meio que vão de 500 a 1000 ml, com o copo *standard*, e de 2000 a 4000 ml com copos maiores. Copos com volumes maiores, podem ser vantajosos para fármacos de baixa solubilidade. Para fármacos muito potentes de baixa dosagem, o uso de copos de 100 a 250 ml deve ser considerado [84, 86].

6.5. Correlações *in vivo* e *in vitro*

Um aspecto importante dos ensaios de dissolução de compostos pouco solúveis, é a possibilidade de estabelecer um método que permita uma correlação *in vitro/in vivo*. Uma correlação *in vitro/in vivo*, deve ser explorada para formas farmacêuticas de libertação prolongada, em que a tecnologia de formulação controla a taxa de libertação. No caso de formas farmacêuticas de libertação imediata, de fármacos BCS classe II, (baixa solubilidade, elevada permeabilidade), pode ser possível estabelecer uma correlação *in vitro/in vivo*, se a taxa de dissolução do fármaco controla a absorção [87, 88].

II. Materiais e Métodos

1. Materiais e equipamentos

- Finasteride (Lote: ABBII001448; Fabricante: Dr. Reddy's)
- Polietilenoglicol (PEG 6000) (Lote: DEG4064042; Fabricante: Clariant)
- Povidona (Kollidon K25) (Lote: 17069016KO; Fabricante: BASF)
- β -ciclodextrina (Fabricante: Sigma Chemie GmbH)
- Água Desmineralizada
- Etanol
- Acetonitrilo
- Cápsulas nº 4 (Lote: 52182321; Fabricante: Capsulgel)
- Balanças (Mettler Toledo PG 503 e PB 5001)
- Agitador Staro
- Rotavapor (Buchi Rotavapor R-114)
- Banho de água (Buchi Waterbath B-480)
- Almofariz
- Tamiz com abertura de malha de 250 μ m
- Equipamento de dissolução tipo I (cestos) – Erweka DT 700
- Papel de filtro Whatman nº2
- HPLC (Merck Hitachi Lachrom)
- Estufa (Heraeus)
- DSC (Perkin Elmer Pyris 6 DSC)
- IV (Nicolet 380)
- Balança termogravimétrica (Mettler Toledo)

1.1. Finasteride

O Finasteride (Figura 6) é um azosteróide que inibe a 5 α -reductase, a enzima responsável pela conversão da testosterona em dihidrotestosterona, possuindo desta forma propriedades anti-androgénicas [89].

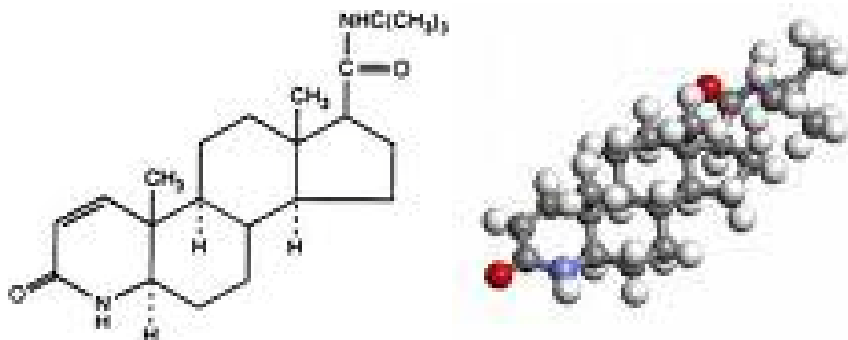


Figura 6. Finasteride (estrutura molecular)

Descrição:

DCI: Finasteride

Nome químico: N-tert-butil-3-oxo-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamida

CAS: 14484-47-0

Fórmula molecular: C₂₃H₃₆N₂O₂

Peso molecular: 372,6

Ponto de fusão: 257 °C

Propriedades biofarmacêuticas:

Biodisponibilidade: 63 a 80%

Ligação às proteínas plasmáticas: 90%

Tempo de semi-vida: 6 a 8 horas (relacionada com a idade)

T máx: 1 a 2 horas

Eliminação: O Finasteride é metabolizado no fígado e eliminado sob a forma de metabolitos na urina e fezes.

Aspecto:

O Finasteride apresenta-se como um pó cristalino branco a esbranquiçado.

Solubilidade:

Facilmente solúvel em etanol e diclorometano e praticamente insolúvel em água. Pertence à classe II do sistema de classificação biofarmacêutico (BCS), apresentando baixa solubilidade em água e elevada permeabilidade através da membrana intestinal.

Polimorfismo:

São conhecidas 3 formas polimorfas, forma I, forma II e forma III. Elas diferem essencialmente no seu espectro de raio X, enquanto as propriedades físico-químicas importantes são idênticas.

1.2. Polietilenoglicol (PEG 6000)

O PEG é um polímero de adição de óxido de etileno e água. Pode ser usado para melhorar as características de solubilidade aquosa ou de dissolução de fármacos pouco solúveis, através da formação de dispersões sólidas com os mesmos. O seu ponto de fusão é 55-63°C. É solúvel em água, acetona, diclorometano, etanol e metanol [90].

1.3. Povidona (Kollidon K25)

A povidona é um pó fino higroscópico branco a esbranquiçado, inodoro ou quase sem odor. Pode ser usado para melhorar as características de solubilidade aquosa ou de dissolução de fármacos pouco solúveis, através da formação de dispersões sólidas com os mesmos. A povidona não possui ponto de fusão nem ponto de ebulição. Apresenta uma temperatura de transição vítrea entre os 175 e os 180°C. É solúvel em ácidos, clorofórmio, etanol, cetonas, metanol e água. Em água a concentração da solução é limitada apenas pela viscosidade da solução resultante, que é função do valor de K [90].

1.4. β -ciclodextrinas

As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos cristalinos derivados do amido. As formas mais comuns, são as α -, β - e γ -ciclodextrinas, que possuem respectivamente 6, 7 e 8 unidades de glucose [90].

Peso molecular: 1135

Categoria funcional: agente solubilizante, agente estabilizante

Aspecto: pó branco fino cristalino

Odor: sem odor

Sabor: levemente adocicado

Propriedades físicas:

Densidade: 0.523 g/cm³

Ponto de fusão: 255-265 °C (com decomposição)

Humidade: 13.0-15.0%

Tamanho de partícula: 7.0-45 μ m

Solubilidade:

Solúvel 1 em 200 partes de propilenoglicol, 1 em 50 partes de água a 20 °C, praticamente insolúvel em acetona e etanol (95%).

Aplicações:

As β -ciclodextrinas podem ser usadas para formar complexos de inclusão com uma grande variedade de fármacos, resultando numa melhoria da dissolução e biodisponibilidade, devido à solubilidade aumentada e a uma maior estabilidade físico-química [90].

2. Métodos

2.1. Finasteride/Polímeros hidrófilos

a) Misturas físicas

- 1) Preparação de misturas físicas em almofariz de vidro, contendo o Finasteride, e o polímero nas proporções de 1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8 e 1:10; (PEG 6000 e Kollidon K25, são os polímeros em teste).
- 2) Calibração das misturas físicas obtidas por tamiz de 250 µm de abertura de malha.

b) Dispersões sólidas

- método da evaporação do solvente

- 1) Preparação de dispersões sólidas contendo o Finasteride, e o polímero nas proporções de 1:1, 1:2, 1:4, 1:6, 1:8 e 1:10, (PEG 6000 e Kollidon K25, são os polímeros em teste), através da sua dissolução numa mistura Etanol/Água (1:1), utilizando o agitador Staro a 70 rpm durante 1 hora.
- 2) Remoção da mistura de solventes, e consequente obtenção das dispersões sólidas por rotavapor a 70 rpm e 70°C.
- 3) Secagem em estufa a 40°C durante a noite, para completa remoção da mistura de solventes.

- 4) Calibração das dispersões sólidas obtidas por tamiz de 250 µm de abertura de malha.

2.2. Finasteride/ β -ciclodextrinas

a) Misturas físicas

- 1) Preparação de misturas físicas em almofariz de vidro, contendo o Finasteride, e a β -ciclodextrina nas proporções de 1:1 e 1:2.
- 2) Calibração das misturas físicas obtidas por tamiz de 250 µm de abertura de malha.

b) Complexos de inclusão

- método da evaporação do solvente

- 1) Preparação de complexos de inclusão contendo o Finasteride, e a β -ciclodextrina nas proporções de 1:1, 1:2, 1:4 e 1:6, através da sua dissolução, numa mistura Etanol/Água (1:1), utilizando o agitador Staro a 70 rpm durante 1 hora.
- 2) Remoção da mistura de solventes, e consequente obtenção dos complexos de inclusão por rotavapor a 70 rpm e 70°C.
- 3) Secagem em estufa a 40°C durante a noite, para completa remoção da mistura de solventes.
- 4) Calibração dos complexos de inclusão obtidos por tamiz de 250 µm de abertura de malha.

2.3. Calorimetria de varrimento diferencial e espectroscopia de infravermelho

O Finasteride, o PEG 6000, o Kollidon K25, a β -ciclodextrina, as misturas físicas, as dispersões sólidas e os complexos de inclusão obtidos foram calibrados por tamiz de 250 μm de abertura de malha, sendo posteriormente analisados por calorimetria de varrimento diferencial e por espectroscopia de infravermelho.

2.3.1. Calorimetria de varrimento diferencial

A análise calorimétrica das amostras foi efectuada utilizando cadinhos de alumínio hermeticamente fechados num calorímetro Perkin Elmer Pyris 6 DSC, calibrado com Índio. As amostras foram aquecidas de 30 a 350°C a uma taxa de 10°C/min., usando azoto como gás de purga.

2.3.2. Espectroscopia de infravermelho

Para a obtenção do espectro de infravermelho, as amostras foram previamente misturadas com KBr, sendo as pastilhas obtidas por compressão numa prensa hidráulica a 10 KPa. Foram obtidos espectros de 4000-400 cm^{-1} , usando o espectrofotómetro IV (Nicolet 380).

2.4. Estudos de dissolução *in vitro*

2.4.1. Amostras

Finasteride: Enchimento manual de cápsulas com 5 mg de Finasteride, previamente calibrado por tamiz de 250 μm de abertura de malha.

Finasteride/Polímeros hidrófilos: Enchimento manual de cápsulas com a massa adequada a cada proporção de mistura física e dispersão sólida em estudo, correspondente a 5 mg de Finasteride em cada cápsula.

Finasteride/ β -ciclodextrina

Enchimento manual de cápsulas com a massa adequada a cada proporção de mistura física e complexo de inclusão em estudo, correspondente a 5mg de Finasteride em cada cápsula.

2.4.2. Condições do ensaio de dissolução:

Tabela 5. Condições do ensaio de dissolução

Aparelho	Aparelho de dissolução USP tipo I (cestos)
Meio de dissolução	Água
Volume de dissolução	900 ml
Rotações do aparelho	75 rpm
Temperatura	$37 \pm 0,5^{\circ} \text{C}$
Nº de copos	6
Tempos de colheita	5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos

Solução padrão de Finasteride: 14 mg de Finasteride padrão foram diluídos para 100 ml com mistura diluente (C = 140 $\mu\text{g/ml}$). Foi pipetado 1 ml e diluído para 25 ml com meio de dissolução (C = 5,6 $\mu\text{g/ml}$).

- Mistura diluente: Acetonitrilo:Água (50:50)

- Meio de dissolução: Água

Solução amostra: Foi colocada uma cápsula em cada um dos 6 copos. Uma alíquota de 10 ml foi retirada a cada um dos tempos de colheita. As amostras foram filtradas por filtro Whatman nº 2.

2.4.3. Sistema cromatográfico:

Tabela 6. Condições do sistema cromatográfico

Bomba	Merck-Hitachi L-7100
Detector	UV/Visível L-7450 da Merck-Hitachi
Integrador	Modelo 2000-D da Merck-Hitachi
Coluna	Lichrospher RP18 125 x 4 mm; 5 µm
Fase Móvel	Acetonitrilo:Água (58:42)
Comprimento de onda	220 nm
Volume de injeção	100 µl
Temperatura	45 °C
Fluxo da fase móvel	1,0 ml/min

2.5. Tratamento estatístico

Os resultados foram tratados através dos programas Microsoft Excel 2007®.

III. Resultados e Discussão

1. Calorimetria de varrimento diferencial

A calorimetria de varrimento diferencial é uma técnica de análise térmica que mede a diferença de quantidade de calor necessária para aumentar a temperatura da amostra e da referência em função do tempo.

Esta técnica baseia-se no facto de quando a amostra sofre transformações físicas, como transição de fases, necessitar de mais ou menos calor relativamente à referência, para manter amostra e referência à mesma temperatura, dependendo se se trata de um processo endotérmico ou exotérmico.

A sua principal aplicação é o estudo das transições de fases, como fusão, cristalização, transições vítreas, ou decomposições exotérmicas [91].

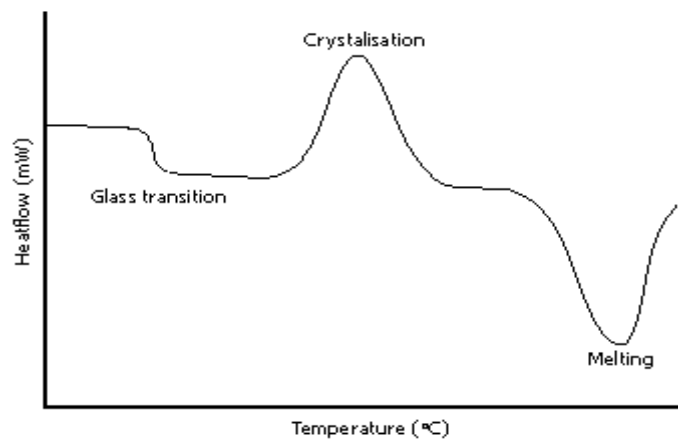


Figura 7. Transições físicas que podem ocorrer numa análise calorimétrica (adaptado de [91])

1.1. Finasteride

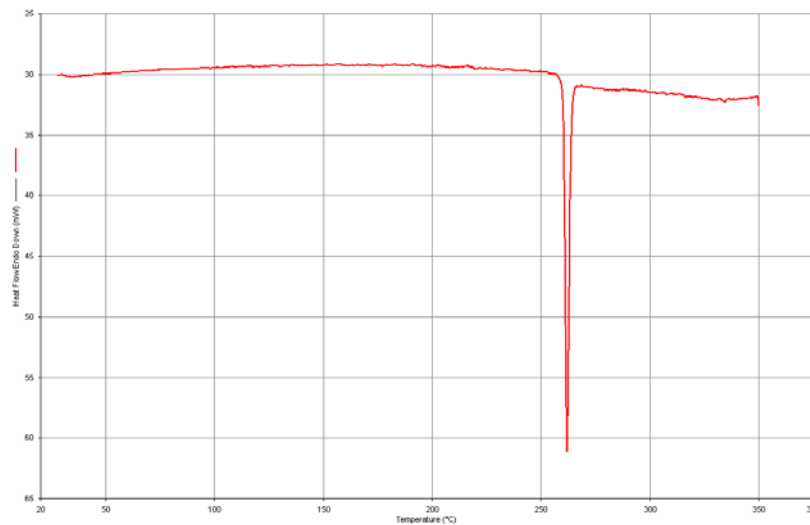


Figura 8. Termograma para o Finasteride (variação da entalpia em função da temperatura)

1.2. Finasteride/PEG 6000

1.2.1. PEG 6000

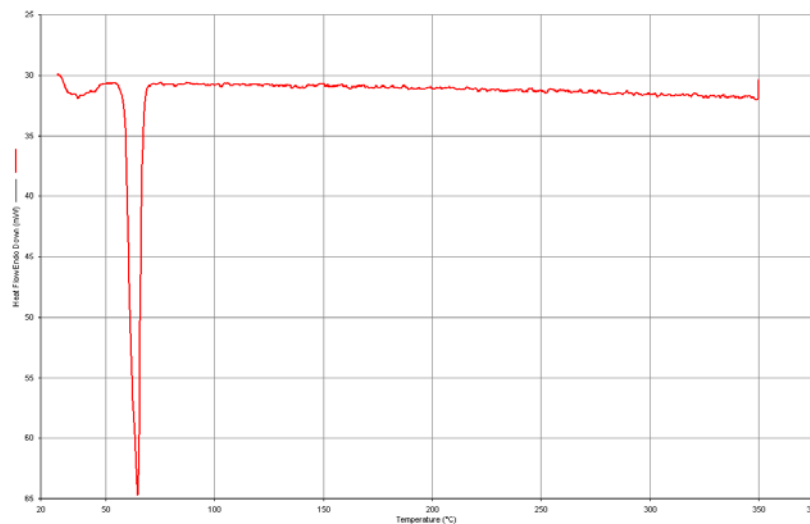
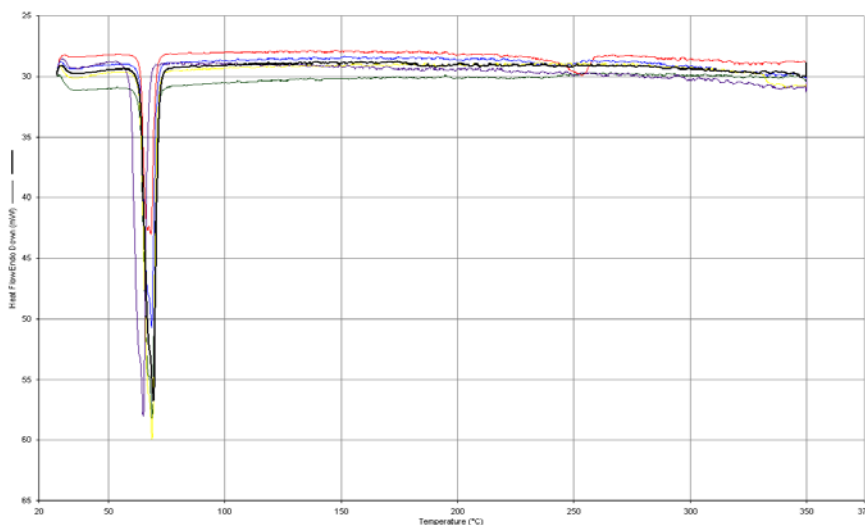


Figura 9. Termograma para o PEG 6000 (variação da entalpia em função da temperatura)

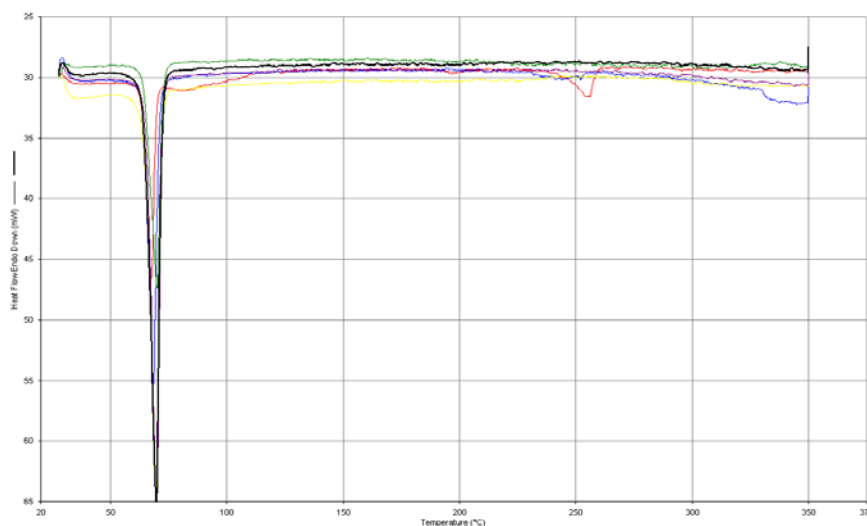
1.2.2. Misturas físicas



— Mistura física (1:1) — Mistura física (1:4) — Mistura física (1:8)
— Mistura física (1:2) — Mistura física (1:6) — Mistura física (1:10)

Figura 10. Termograma para as misturas físicas Finasteride/PEG 6000 (variação da entalpia em função da temperatura)

1.2.3. Dispersões sólidas



— Dispersão sólida (1:1) — Dispersão sólida (1:4) — Dispersão sólida (1:8)
— Dispersão sólida (1:2) — Dispersão sólida (1:6) — Dispersão sólida (1:10)

Figura 11. Termograma para as dispersões sólidas Finasteride/PEG 6000 (variação da entalpia em função da temperatura)

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

Tabela 7. Resultados da análise calorimétrica para o Finasteride, PEG 6000, respectivas misturas físicas (MF) e dispersões sólidas (DS)

Termograma	Nº de eventos térmicos	Entalpia (J/g)	Início da endotérmica (°C)	Fim da endotérmica (°C)	Pico (°C)
Finasteride	1	99,3	256,2	268,1	262,0
PEG 6000	1	232,4	52,9	70,7	64,6
Finasteride + PEG 6000 (MF 1:1)	2	108,4	57,4	75,1	68,1
		17,2	242,4	260,7	253,0
Finasteride + PEG 6000 (MF 1:2)	1	157,4	58,2	76,3	68,4
Finasteride + PEG 6000 (MF 1:4)	1	189,5	59,7	75,6	68,7
Finasteride + PEG 6000 (MF 1:6)	1	197,0	58,9	75,2	68,6
Finasteride + PEG 6000 (MF 1:8)	1	214,3	54,4	71,2	64,9
Finasteride + PEG 6000 (MF 1:10)	1	172,7	58,6	76,8	69,3
Finasteride + PEG 6000 (DS 1:1)	2	91,6	57,8	73,0	67,6
		29,9	238,8	263,1	256,0
Finasteride + PEG 6000 (DS 1:2)	1	147,0	60,5	77,2	68,5
Finasteride + PEG 6000 (DS 1:4)	1	136,5	57,8	77,3	69,9
Finasteride + PEG 6000 (DS 1:6)	1	206,4	57,1	77,0	69,5
Finasteride + PEG 6000 (DS 1:8)	1	204,1	58,2	77,0	69,7
Finasteride + PEG 6000 (DS 1:10)	1	221,2	57,5	77,0	69,7

A análise calorimétrica permite-nos constatar a ocorrência ou não de interações entre o Finasteride e o polímero. Com base nos eventos térmicos observados podemos prever a maior ou menor solubilidade de uma substância. Uma substância no estado amorfo apresenta melhores características de solubilidade em relação à mesma

substância no estado cristalino. Quanto menor for o valor de entalpia de uma substância, mais amorfa se encontrará, logo melhor será a sua taxa de dissolução [94].

O termograma do Finasteride apresenta uma endotérmica aos 262°C que corresponde ao seu ponto de fusão, com uma entalpia de 99,3 J/g (Tabela 7; Figura 8). O PEG 6000, por sua vez funde aos 64,6°C (Tabela 7; Figura 9). As misturas físicas de Finasteride e PEG 6000 nas proporções de 1:2 a 1:10, apenas apresentam um evento térmico que corresponde à temperatura de fusão do PEG 6000 (Tabela 7; Figura 10). A ausência da endotérmica de fusão do Finasteride, deverá ser atribuída à sua solubilização no PEG 6000, quando este começa a fundir, e não à presença de um produto realmente amorfo. A mistura física na proporção 1:1 (Tabela 7; Figura 10), apresenta um segundo evento endotérmico aos 253°C, que corresponde a alguma quantidade de Finasteride que ainda permaneceu no estado cristalino. Neste caso, dado o Finasteride e o PEG 6000 estarem na mesma proporção, possivelmente o polímero ao fundir não foi suficiente para dissolver a totalidade do Finasteride. Este pico apresenta um valor de entalpia de 17,2 J/g, o que em comparação com os 99,3 J/g do Finasteride isolado, permite constatar que apenas uma pequena fracção de Finasteride permaneceu no estado cristalino.

As dispersões sólidas com PEG 6000 nas proporções de 1:2 a 1:10 apresentam um evento endotérmico que corresponde à fusão da estrutura formada (Tabela 7; Figura 11). O desaparecimento do pico endotérmico correspondente à fusão do Finasteride, demonstra que este pode estar disperso homogeneamente num estado amorfo no PEG 6000, não se encontrando nenhuma fracção no estado cristalino. A dispersão sólida na proporção 1:1 (Tabela 7; Figura 11), apresenta um segundo evento endotérmico aos 256,0°C, correspondente a algum Finasteride não incorporado, que ainda permanece no estado cristalino. Neste caso a quantidade de PEG 6000 não foi suficiente para amorfizar a totalidade de Finasteride.

Verifica-se que tanto na mistura física 1:1, como na dispersão sólida 1:1, a pequena fracção de Finasteride que ainda permaneceu no estado cristalino, fundiu a uma temperatura inferior à temperatura de fusão do Finasteride isolado. Este abaixamento na temperatura de fusão, deve-se possivelmente ao facto do PEG 6000 da mistura

física e da estrutura formada na dispersão sólida, já se encontrarem fundidos, criando assim condições para que o Finasteride funda a uma temperatura inferior à do fármaco isolado [96,97,98,99].

1.3. Finasteride/Kollidon K25

1.3.1. Kollidon K25

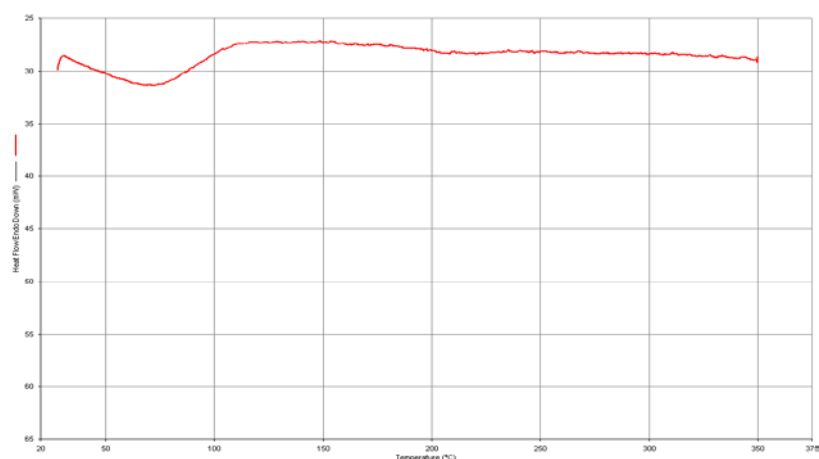
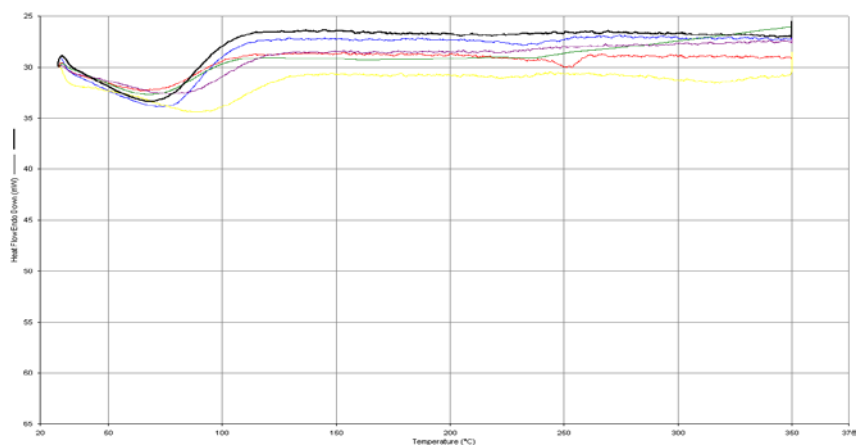


Figura 12. Termograma para o Kollidon K25 (variação da entalpia em função da temperatura)

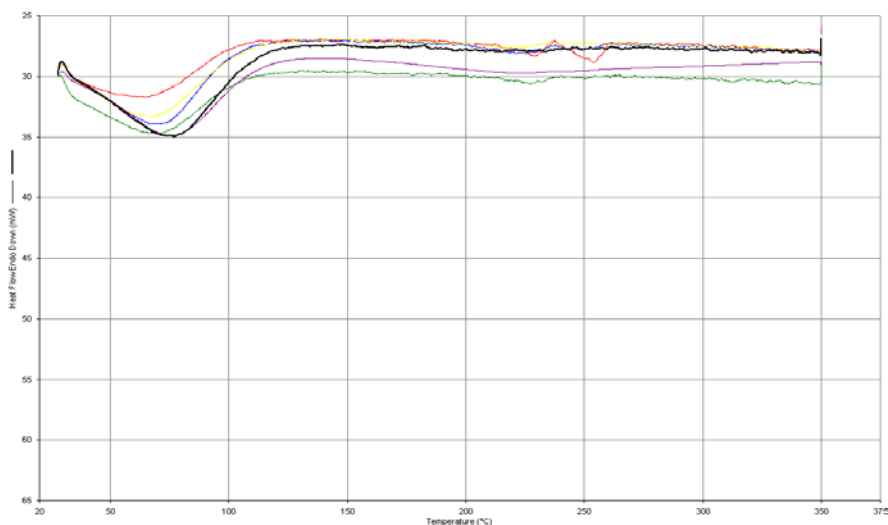
1.3.2. Misturas físicas



— Mistura física (1:1) — Mistura física (1:4) — Mistura física (1:8)
— Mistura física (1:2) — Mistura física (1:6) — Mistura física (1:10)

Figura 13. Termogramas para as misturas físicas Finasteride/Kollidon K25 (variação da entalpia em função da temperatura)

1.3.3. Dispersões sólidas



— Dispersão sólida (1:1)
 — Dispersão sólida (1:4)
 — Dispersão sólida (1:8)
— Dispersão sólida (1:2)
 — Dispersão sólida (1:6)
 — Dispersão sólida (1:10)

Figura 14. Termograma para as dispersões sólidas Finasteride/Kollidon K25 (variação da entalpia em função da temperatura)

Tabela 8. Resultados da análise calorimétrica para o Finasteride, Kollidon K25, respectivas misturas físicas (MF) e dispersões sólidas (DS)

Termograma	Nº de eventos térmicos	Entalpia (J/g)	Início da endotérmica (°C)	Fim da endotérmica (°C)	Pico (°C)
Finasteride	1	99,3	256,2	268,1	262,0
Kollidon K25	1	220,1	30,4	113,6	71,2
Finasteride + Kollidon K25 (MF 1:1)	2	169,5	30,0	100,2	64,3
		16,5	240,4	261,8	253,5
Finasteride + Kollidon K25 (MF 1:2)	1	399,9	30,0	109,5	76,1
Finasteride + Kollidon K25 (MF 1:4)	1	188,9	30,0	101,8	68,6
Finasteride + Kollidon K25 (MF 1:6)	1	217,0	30,0	130,5	90,1
Finasteride + Kollidon K25 (MF 1:8)	1	459,5	30,0	111,2	76,4

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

Finasteride + Kollidon K25 (MF 1:10)	1	349,3	30,0	106,8	69,3
Finasteride + Kollidon K25 (DS 1:1)	2	201,7	30,0	101,8	66,2
		28,8	237,6	261,3	253,8
Finasteride + Kollidon K25 (DS 1:2)	1	295,4	30,0	103,2	71,1
Finasteride + Kollidon K25 (DS 1:4)	1	299,0	30,0	110,2	69,6
Finasteride + Kollidon K25 (DS 1:6)	1	286,8	30,0	104,5	67,1
Finasteride + Kollidon K25 (DS 1:8)	1	370,7	30,0	115,2	76,3
Finasteride + Kollidon K25 (DS 1:10)	1	458,8	30,0	118,2	77,1

A análise calorimétrica do Kollidon K25 permite constatar que este não possui uma estrutura cristalina, dado não apresentar nenhum pico endotérmico de fusão (Tabela 8; Figura 12). O pico bastante largo que se observa desde os 30°C até aos 100,2-130,5°C em todos os termogramas, corresponde à remoção da humidade do Kollidon K25. Isto foi constatado, pela posterior análise calorimétrica de uma amostra de Kollidon K25, à qual foi removida a água por perda de massa por secagem em balança termogravimétrica. O termograma desta amostra já não apresentava o referido pico.

Nas misturas físicas nas proporções de 1:2 a 1:10 não se observa o pico correspondente à fusão do Finasteride, significando que nestas misturas não se encontra nenhum Finasteride na forma cristalina (Tabela 8; Figura 13). A ausência da endotérmica de fusão do Finasteride, poderá ser atribuída à sua solubilização no Kollidon K25, quando se atinge a sua temperatura de transição vítrea e passa ao estado elástico. A mistura física na proporção 1:1 apresenta um evento endotérmico aos 253,5°C que corresponde a alguma quantidade de Finasteride que ainda permanece no estado cristalino (Tabela 8; Figura 13). Neste caso, dado o Finasteride e o Kollidon K25 estarem na mesma proporção, o polímero ao passar ao estado elástico não terá sido suficiente para dissolver a totalidade de Finasteride. Este pico apresenta um valor de entalpia de 16,5 J/g, o que em comparação com os 99,3 J/g de entalpia do

Finasteride isolado, permite constatar que apenas uma pequena fracção de Finasteride permaneceu no estado cristalino.

As dispersões sólidas nas proporções de 1:2 a 1:10 também não apresentam nenhum evento endotérmico, tendo-se formado uma estrutura amorfa entre o Finasteride e o Kollidon K25 (Tabela 8; Figura 14). A dispersão sólida na proporção de 1:1 apresenta um segundo evento endotérmico aos 253,8°C, correspondente a algum Finasteride não incorporado, que ainda permanece no estado cristalino.

Tal como se verificou na mistura física 1:1 e na dispersão sólida 1:1 com o PEG 6000, também na mistura física e na dispersão sólida com o Kollidon K25 nas mesmas proporções, a pequena quantidade de Finasteride que ainda permanece no estado cristalino fundiu a uma temperatura inferior à temperatura de fusão do Finasteride isolado [96,97,98,99].

1.4. Finasteride/ β -ciclodextrina

1.4.1. β -ciclodextrina

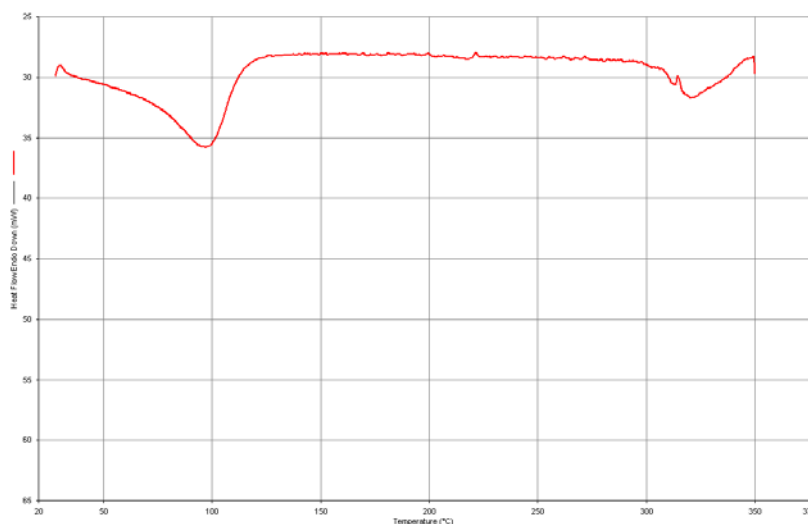


Figura 15. Termograma para a β -ciclodextrina (variação da entalpia em função da temperatura)

1.4.2. Misturas físicas

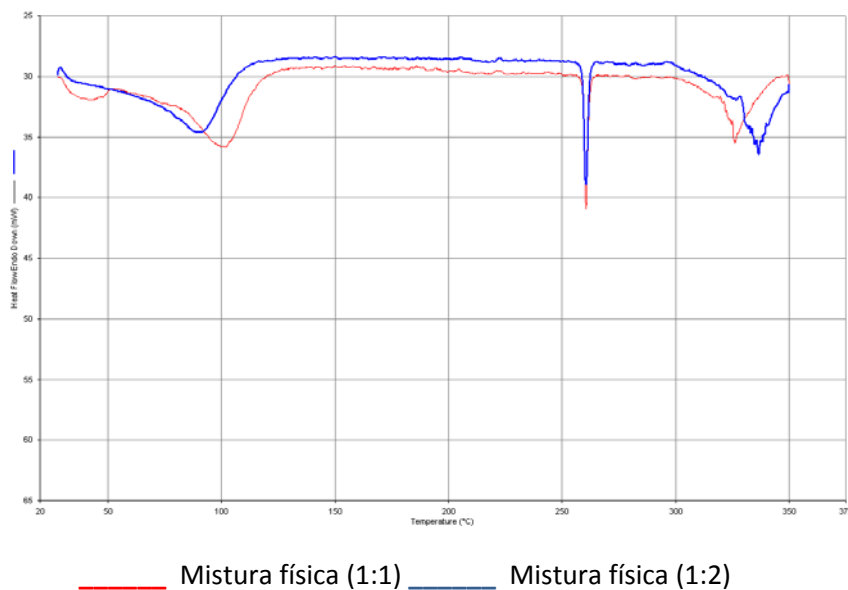


Figura 16. Termograma para as misturas físicas Finasteride/ β -ciclodextrina (variação da entalpia em função da temperatura)

1.4.3. Complexos de inclusão

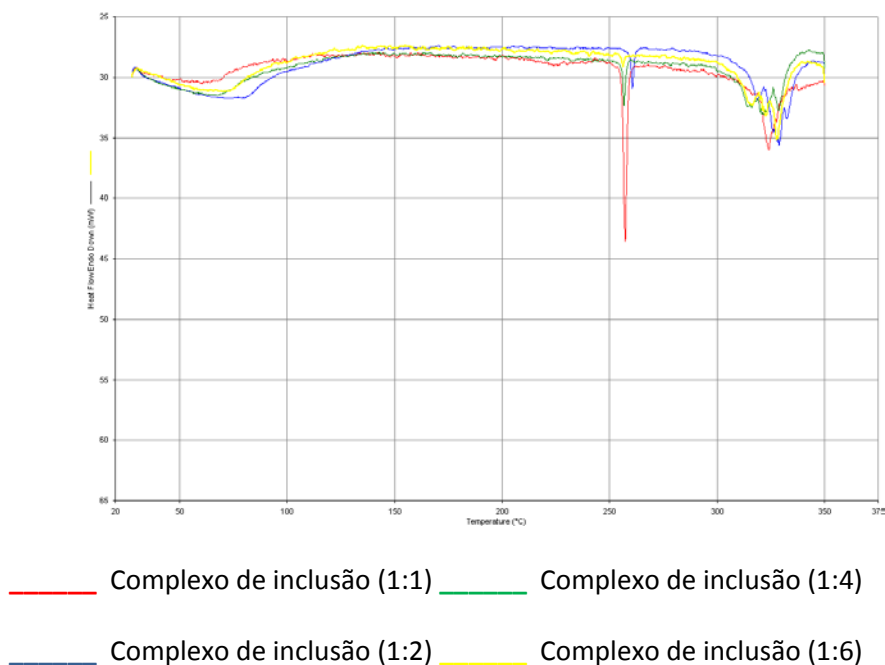


Figura 17. Termograma para os complexos de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina (variação da entalpia em função da temperatura)

Tabela 9. Resultados da análise calorimétrica para o Finasteride, β -ciclodextrina, respectivas misturas físicas (MF) e complexos de inclusão (CI)

Termograma	Nº de eventos térmicos	Entalpia (J/g)	Início da endotérmica (°C)	Fim da endotérmica (°C)	Pico (°C)
Finasteride	1	99,3	256,2	268,1	262,0
β -ciclodextrina	2	441,8	30,0	122,1	96,8
		115,3	297,5	346,8	320,5
Finasteride + β -ciclodextrina (MF 1:1)	3	348,5	30,0	126,5	101,6
		30,7	256,9	266,2	260,7
		108,0	301,5	346,7	326,1
Finasteride + β -ciclodextrina (MF 1:2)	3	315,5	30,0	114,5	90,8
		31,4	256,6	265,2	260,6
		117,2	309,5	350,0	336,8
Finasteride + β -ciclodextrina (CI 1:1)	3	78,4	30,0	92,3	60,4
		45,0	250,6	263,5	257,1
		60,5	308,6	335,8	324,1
Finasteride + β -ciclodextrina (CI 1:2)	3	163,5	30,0	102,2	72,6
		9,3	255,6	265,5	260,6
		143,7	305,4	345,2	328,7
Finasteride + β -ciclodextrina (CI 1:4)	3	116,4	30,0	93,5	67,4
		9,0	252,6	259,9	256,7
		109,6	303,8	341,1	328,7
Finasteride + β -ciclodextrina (CI 1:6)	3	112,0	30,0	91,9	71,0
		1,7	254,9	258,9	256,4
		126,1	303,8	338,7	327,9

Quando a molécula hóspede é incluída na cavidade da β -ciclodextrina, o seu ponto de fusão, ebulição ou sublimação, habitualmente desloca-se para uma temperatura diferente, ou desaparece no intervalo de temperatura a que a β -ciclodextrina se decompõe.

O largo pico endotérmico que se observa em todos os termogramas entre os 30°C e os 91,9-126,5°C, corresponde à eliminação da água de cristalização da β -ciclodextrina.

A endotérmica que se observa no termograma da β -ciclodextrina isolada, em todas as misturas físicas e em todos os complexos de inclusão a partir dos 297,5-309,5°C, é devida à degradação da β -ciclodextrina a partir daquela temperatura (Tabela 9; Figuras 15,16 e 17).

Verifica-se que o pico correspondente à fusão do Finasteride que ainda permanece no estado cristalino, nas misturas físicas nas proporções 1:1 e 1:2, apresenta um valor de entalpia quase igual, (30,7 e 31,4 J/g respectivamente). Estes valores de entalpia são inferiores ao valor de entalpia do Finasteride isolado (99,3 J/g). Isto significa que a fracção de Finasteride que interagiu com a β -ciclodextrina nas misturas físicas analisadas foi a mesma independentemente da quantidade de β -ciclodextrina. Desta forma, e pelo facto de também não se ter observado uma melhoria na solubilidade do Finasteride nas misturas físicas, com o aumento da fracção de β -ciclodextrina, apenas foram analisadas as proporções 1:1 e 1:2 (Tabela 9; Figura 16).

Os complexos de inclusão apresentam um pico endotérmico à temperatura de fusão do Finasteride, mas que vai diminuindo à medida que aumenta a proporção de β -ciclodextrina (Tabela 9; Figura 17). Verifica-se uma diminuição na entalpia do pico correspondente à fusão do Finasteride, com o aumento da proporção de β -ciclodextrina. Isto significa uma diminuição na quantidade de Finasteride na forma cristalina, ocorrendo então, um aumento da interacção Finasteride/ β -ciclodextrina, à medida que aumenta a proporção de β -ciclodextrina. Apenas foram analisados complexos de inclusão até uma proporção de 1:6, pelo facto desta proporção já permitir a dissolução de 100% do fármaco [96,97,98,99].

2. Espectroscopia de infravermelho

A espectroscopia de infravermelho é uma técnica que pode ser usada para identificar moléculas através da análise das suas ligações. Cada ligação química numa molécula vibra com uma frequência característica dessa ligação. As frequências vibracionais da maioria das moléculas, correspondem a frequências da luz infravermelha.

Habitualmente, esta técnica é usada no estudo de compostos orgânicos, usando radiação no intervalo $4000-400\text{ cm}^{-1}$, sendo traçado um espectro de todas as frequências de absorção na amostra. Isto permite obter informação acerca da composição da amostra, no que diz respeito à presença de grupos químicos e à sua pureza [92].

2.1. Finasteride

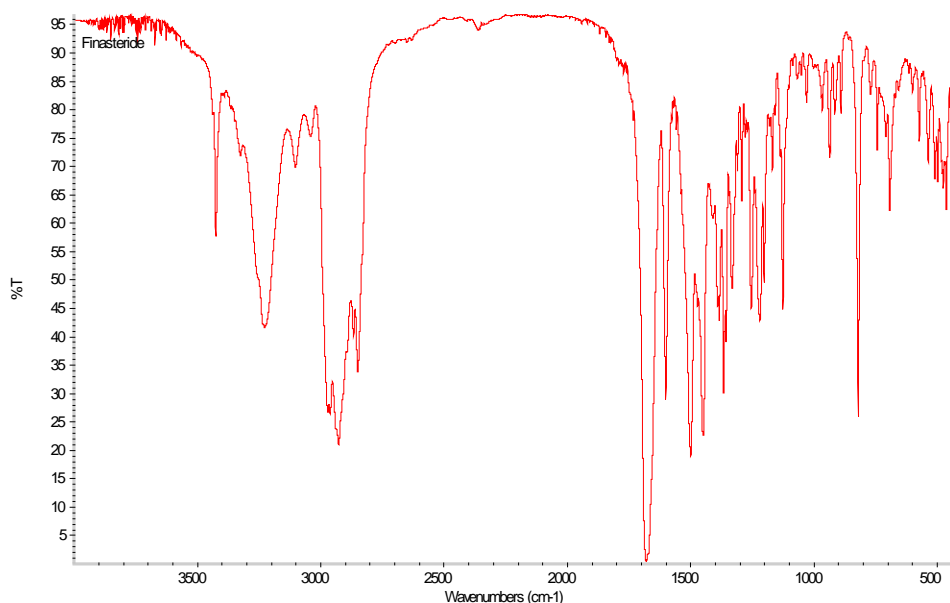


Figura 18. Espectro de infravermelho para o Finasteride

2.2. Finasteride/PEG 6000

2.2.1. PEG 6000

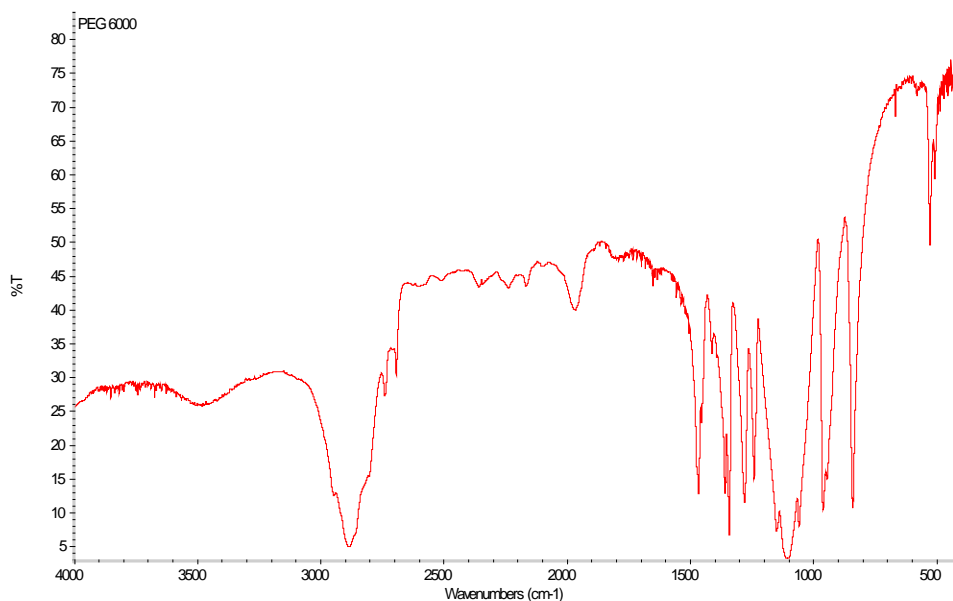


Figura 19. Espectro de infravermelho para o PEG 6000

2.2.2. Finasteride/PEG 6000 (Misturas físicas)

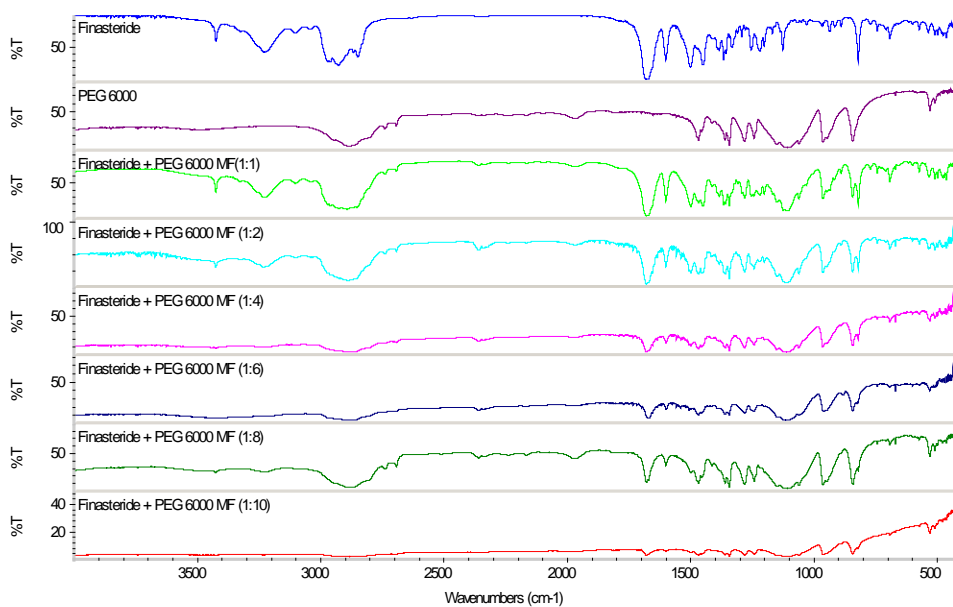


Figura 20. Espectro de infravermelho para o Finasteride, PEG 6000 e misturas físicas Finasteride/PEG 6000

2.2.3. Finasteride/PEG 6000 (Dispersões sólidas)

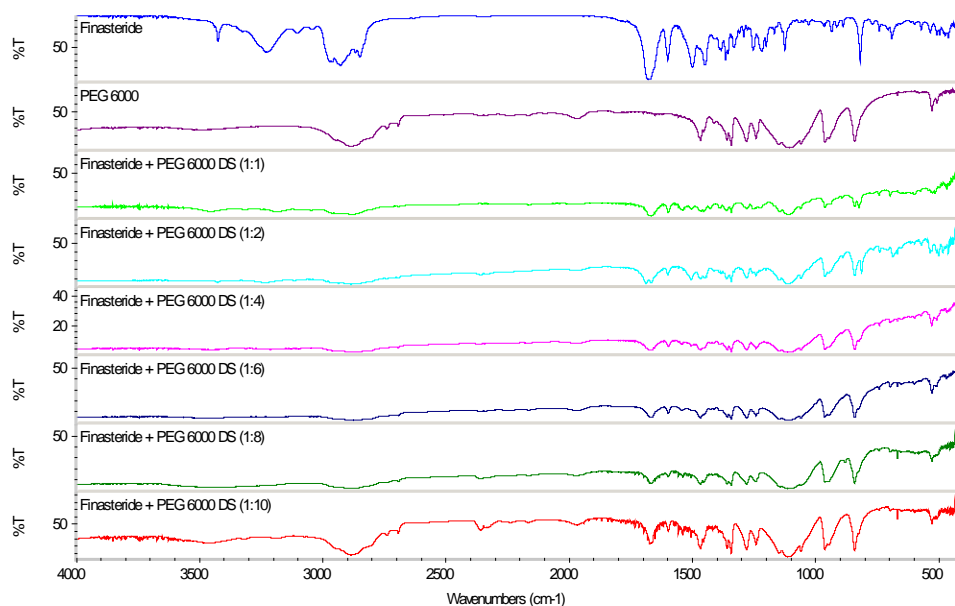


Figura 21. Espectro de infravermelho para o Finasteride, PEG 6000 e dispersões sólidas Finasteride/PEG 6000

No Finasteride foram observadas bandas de absorção características correspondentes à ligação C=O (amida) a 1680 cm^{-1} , e à ligação N-H (amida) a 3229 cm^{-1} e a 3426 cm^{-1} (Figura 18).

O PEG 6000 apresenta uma banda de absorção bastante larga, correspondente à ligação O-H entre 3300 e 3600 cm^{-1} , uma banda entre 2800 e 2900 cm^{-1} , correspondente às ligações C-H, e uma banda entre 1000 e 1200 correspondente à ligação C-O (Figura 19).

Os espectros de infravermelho das misturas físicas correspondem à sobreposição dos espectros do Finasteride e PEG 6000 isolados, verificando-se apenas uma atenuação das bandas do Finasteride à medida que aumenta a proporção de PEG 6000 (Figura 20).

Nos espectros das dispersões sólidas (Figura 21), observa-se uma redução da intensidade de absorção das bandas vibracionais correspondentes à ligação N-H (amida). A banda correspondente à ligação C=O (amida), diminuiu com o aumento da quantidade de PEG 6000, tendo-se deslocado para 1669 cm^{-1} , enquanto nas misturas

físicas se manteve a 1680 cm^{-1} . Isto pressupõe alguma interação entre o Finasteride e o PEG 6000, nas dispersões sólidas [93,94,95].

2.3. Finasteride/Kollidon K25

2.3.1. Kollidon K25

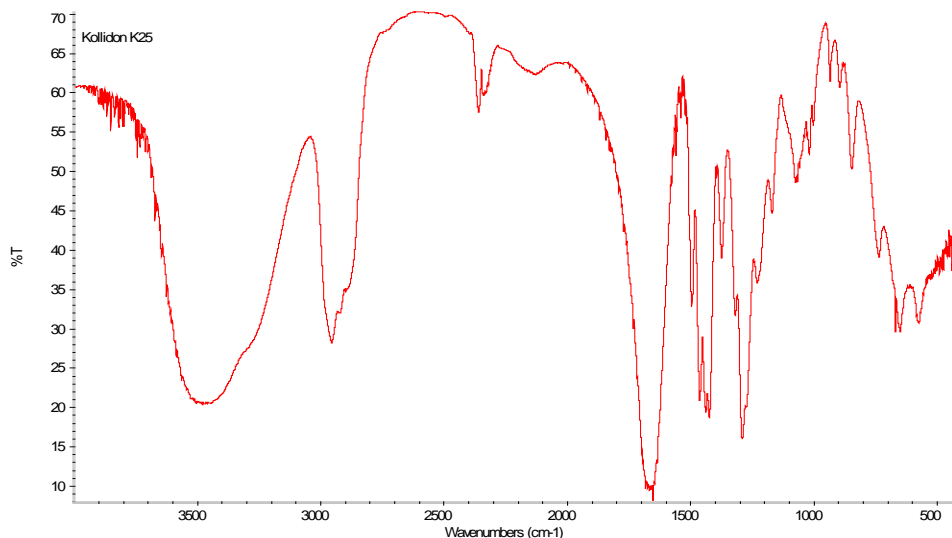


Figura 22. Espectro de infravermelho para o Kollidon K25

2.3.2. Finasteride/Kollidon K25 (Misturas físicas)

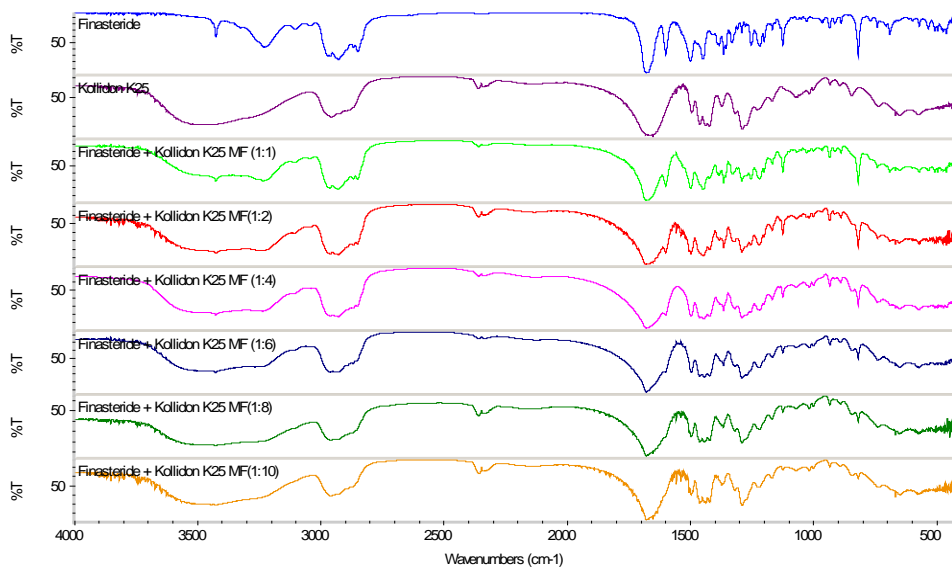


Figura 23. Espectro de infravermelho para o Finasteride, Kollidon K25 e misturas físicas Finasteride/Kollidon K25

2.3.3. Finasteride/Kollidon K25 (Dispersões sólidas)

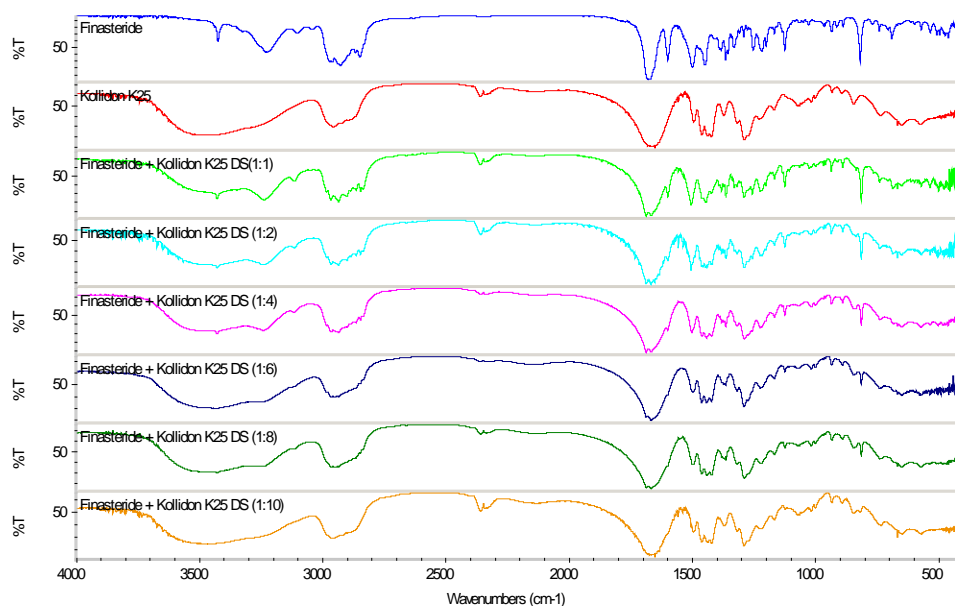


Figura 24. Espectro de infravermelho para o Finasteride, Kollidon K25 e dispersões sólidas Finasteride/Kollidon K25

O Kollidon K25 apresenta uma banda de absorção característica a 1653 cm^{-1} correspondente à ligação C=O (Figura 22).

Os espectros de infravermelho das misturas físicas (Figura 23), e das dispersões sólidas (Figura 24), correspondem à sobreposição dos espectros do Finasteride e Kollidon K25 isolados, verificando-se apenas uma atenuação das bandas do Finasteride à medida que aumenta a proporção de Kollidon K25. Sendo assim, não se podem tirar conclusões relativamente à existência ou não de interacções moleculares entre o Finasteride e este polímero. [93,94,95].

2.4. Finasteride/ β -ciclodextrina

2.4.1. β -ciclodextrina

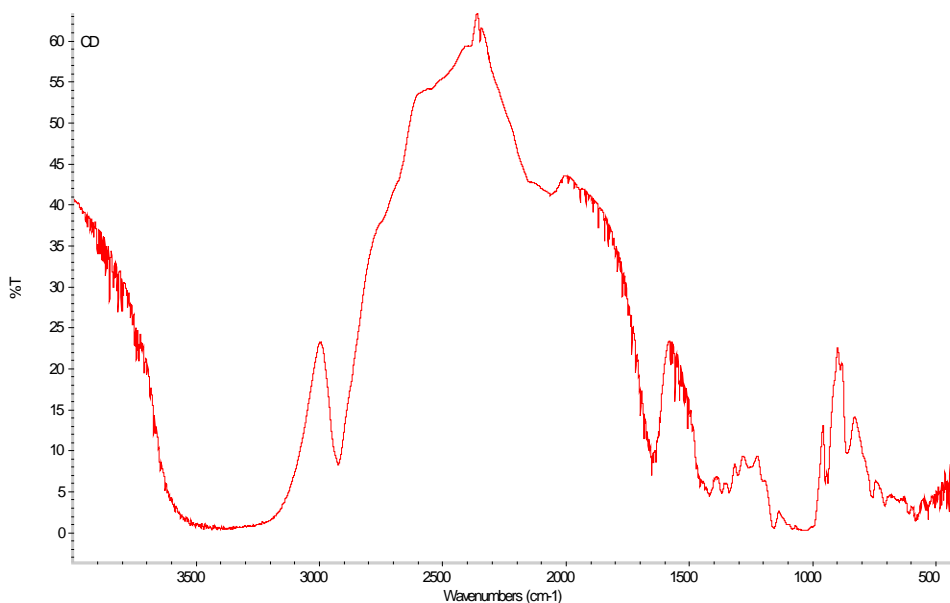


Figura 25. Espectro de infravermelho para a β -ciclodextrina

2.4.2. Finasteride/ β -ciclodextrina (Misturas físicas)

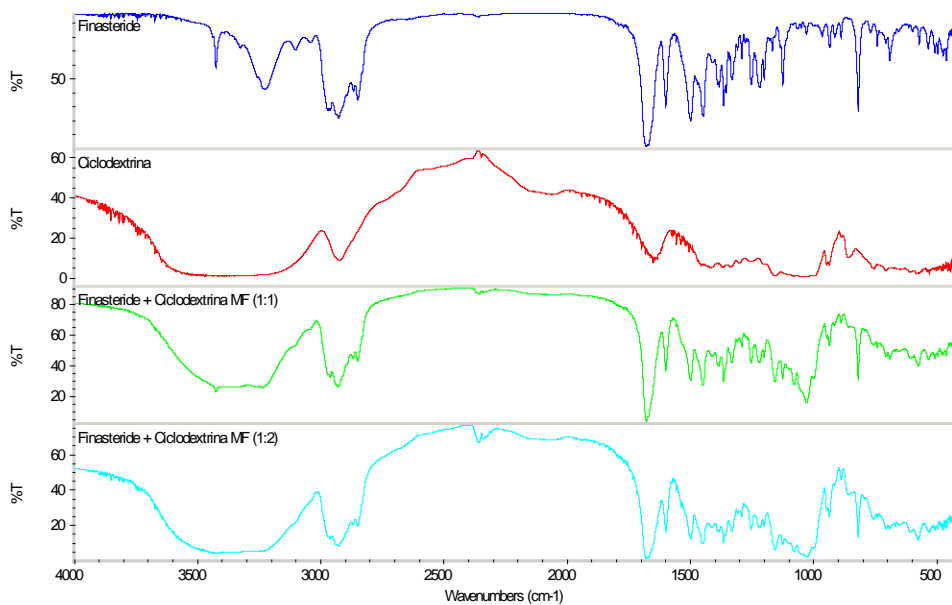


Figura 26. Espectro de infravermelho para o Finasteride, β -ciclodextrina e misturas físicas Finasteride/ β -ciclodextrina

2.4.3. Finasteride/ β -ciclodextrina (Complexos de inclusão)

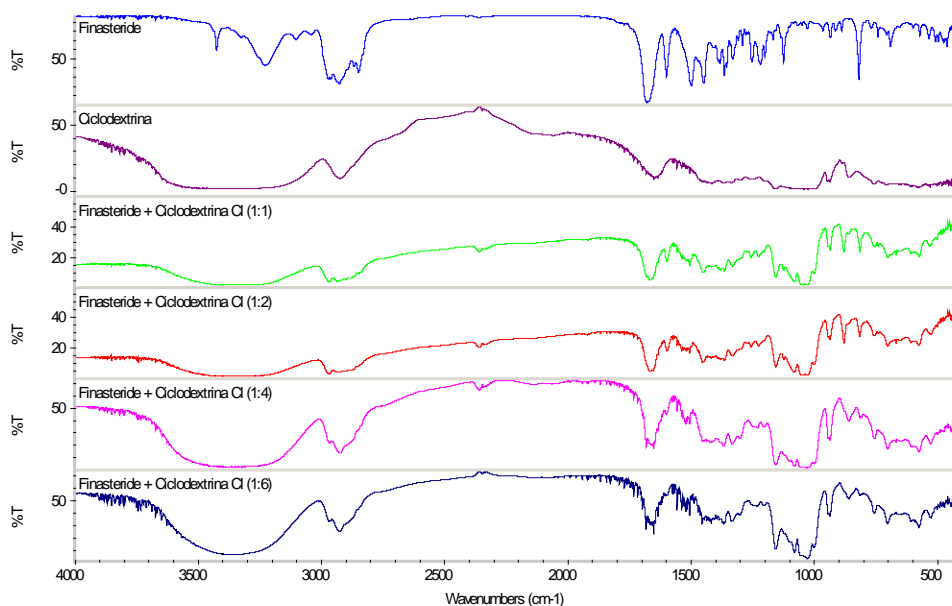


Figura 27. Espectro de infravermelho para o Finasteride, β -ciclodextrina e complexos de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina

Evidências para a complexação da molécula hóspede com a β -ciclodextrina podem ser obtidas por espectroscopia de infravermelho. Mudanças nas bandas características (para maior ou menor frequência), assim como, desaparecimento e alargamento das bandas da molécula hóspede, permitem constatar interação entre esta e a β -ciclodextrina.

A β -ciclodextrina (Figura 25), apresenta uma banda de absorção característica correspondente à vibração dos grupos -OH livres entre 3000 e 3600 cm⁻¹.

Os espectros das misturas físicas (Figura 26), correspondem à sobreposição dos espectros do Finasteride e β -ciclodextrina isolados não se observando diferenças significativas relativamente aos espectros dos componentes separados. Isto sugere a ausência de interações moleculares entre o Finasteride e a β -ciclodextrina, nas proporções estudadas.

Nos espectros dos complexos de inclusão desapareceram as bandas vibracionais correspondentes à ligação N-H (amida). A banda correspondente à ligação C=O (amida), diminuiu com o aumento da quantidade de β -ciclodextrina, tendo-se deslocado para 1668 cm⁻¹, enquanto nas misturas físicas se manteve a 1680 cm⁻¹

(Figura 27). Isto sugere alguma interacção, tendo-se provavelmente estabelecido pontes de hidrogénio intermoleculares entres os grupos C=O do Finasteride e os grupos –OH da β -ciclodextrina nos complexos de inclusão [93,94,95].

3. Estudo de dissolução

3.1. Finasteride

Tabela 10. Perfil de dissolução das cápsulas contendo Finasteride

Tempo (minutos)	Finasteride						Média (%)	Desvio padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,38	0,29	1,74	1,11	0,81	0,58	0,82	0,54
10	2,81	1,25	4,88	3,97	1,74	1,36	2,67	1,50
15	4,28	3,41	8,08	7,54	4,91	6,14	5,73	1,85
30	7,50	9,73	17,03	13,40	10,31	12,47	11,74	3,33
45	11,01	11,61	19,61	14,92	12,64	13,04	13,80	3,15
60	11,00	13,99	23,19	16,63	15,41	16,14	16,06	4,04

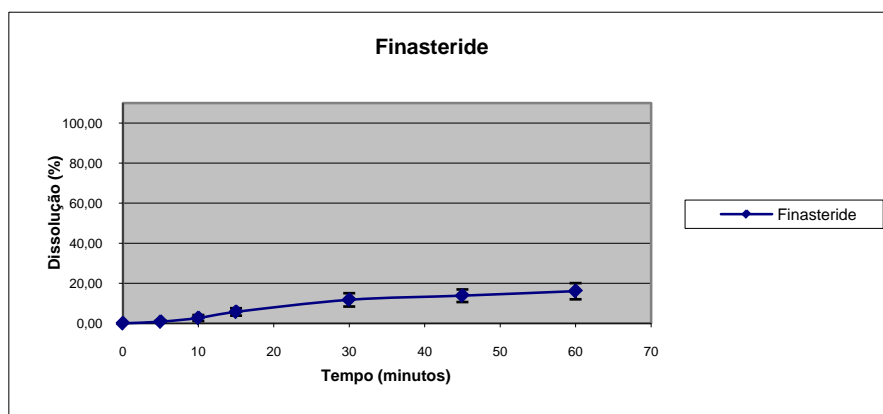


Figura 28. Perfil de dissolução das cápsulas contendo Finasteride

3.2. Finasteride/PEG 6000

3.2.1. Misturas físicas

Tabela 11. Perfis de dissolução das cápsulas contendo misturas físicas Finasteride/PEG 6000

Tempo (minutos)	Misturas físicas (Finasteride/PEG 6000)					
	Dissolução (%)					
	(1:1)	(1:2)	(1:4)	(1:6)	(1:8)	(1:10)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,72	6,98	2,82	6,72	5,31	7,86
10	6,99	14,19	7,18	16,88	14,96	21,25

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

15	12,83	18,92	14,47	27,17	26,68	36,75
30	23,75	30,41	30,76	46,82	52,15	69,43
45	33,02	38,22	39,87	56,06	61,70	79,39
60	41,20	41,37	43,66	60,04	67,89	83,52

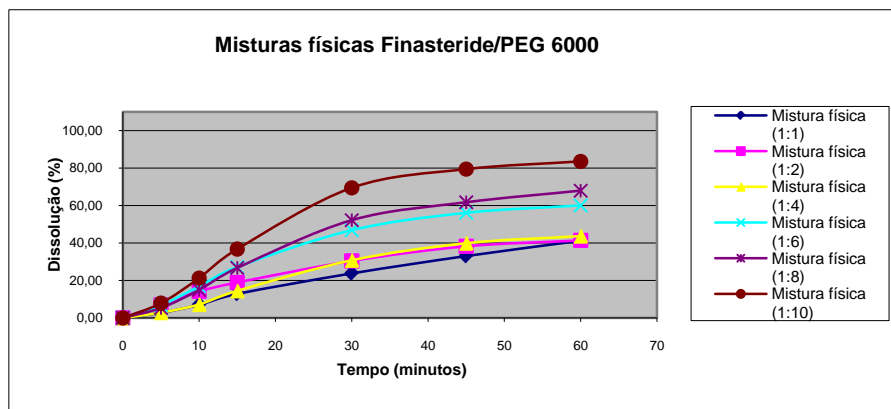


Figura 29. Perfis de dissolução das cápsulas contendo misturas físicas Finasteride/PEG 6000

3.2.2. Dispersões sólidas

Tabela 12. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersões sólidas Finasteride/PEG 6000

Tempo (minutos)	Dispersões sólidas (Finasteride/PEG 6000)					
	Dissolução (%)					
	(1:1)	(1:2)	(1:4)	(1:6)	(1:8)	(1:10)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	16,64	4,33	5,04	4,68	3,86	4,39
10	26,06	8,87	12,17	18,22	23,35	17,83
15	32,63	15,78	23,96	33,91	37,13	49,32
30	49,77	33,17	44,92	57,75	67,29	80,16
45	59,65	51,73	61,81	68,31	75,93	88,76
60	64,35	64,80	67,88	75,67	83,84	91,81

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

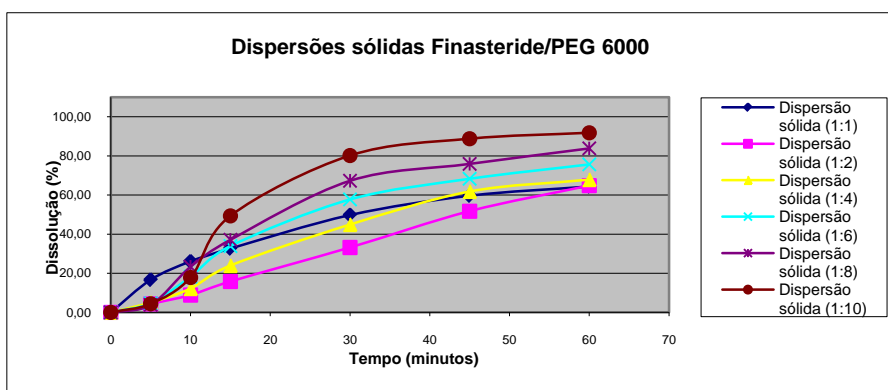


Figura 30. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersões sólidas Finasteride/PEG 6000

3.3. Finasteride/Kollidon K25

3.3.1. Misturas físicas

Tabela 13. Perfis de dissolução das cápsulas contendo misturas físicas Finasteride/Kollidon K25

Tempo (minutos)	Misturas físicas (Finasteride/Kollidon K25)					
	Dissolução (%)					
	(1:1)	(1:2)	(1:4)	(1:6)	(1:8)	(1:10)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,02	1,56	1,75	0,85	2,26	1,80
10	4,15	2,70	3,46	3,02	3,92	3,47
15	7,49	4,79	5,34	5,42	6,08	5,95
30	13,16	10,94	11,42	10,76	11,71	10,98
45	16,41	14,65	15,46	14,96	16,86	16,40
60	18,81	17,77	18,92	18,79	22,71	20,21

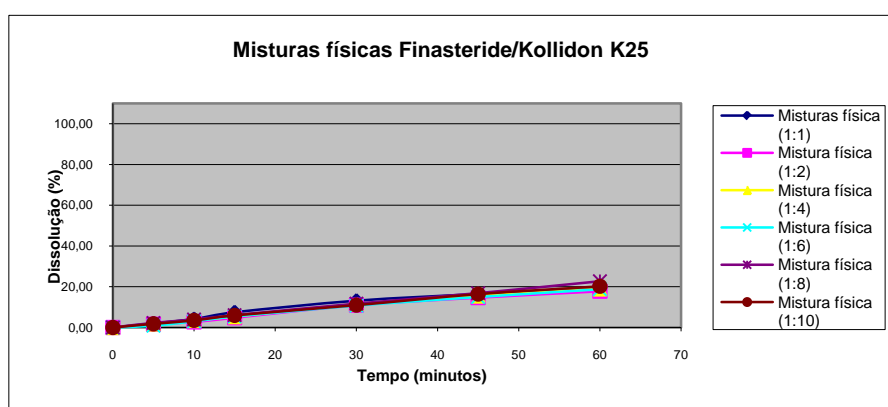


Figura 31. Perfis de dissolução das cápsulas contendo misturas físicas Finasteride/Kollidon K25

3.3.2. Dispersões sólidas

Tabela 14. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersões Finasteride/Kollidon K25

Tempo (minutos)	Dispersões sólidas (Finasteride/Kollidon K25)					
	Dissolução (%)					
	(1:1)	(1:2)	(1:4)	(1:6)	(1:8)	(1:10)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	6,54	7,44	4,43	9,71	7,49	4,39
10	12,40	16,74	12,94	21,94	17,33	13,14
15	17,96	27,07	23,75	34,22	34,68	23,53
30	31,45	56,19	51,64	59,29	67,73	52,18
45	41,18	69,04	64,01	68,24	79,79	64,93
60	48,87	73,22	70,84	76,51	84,74	70,23

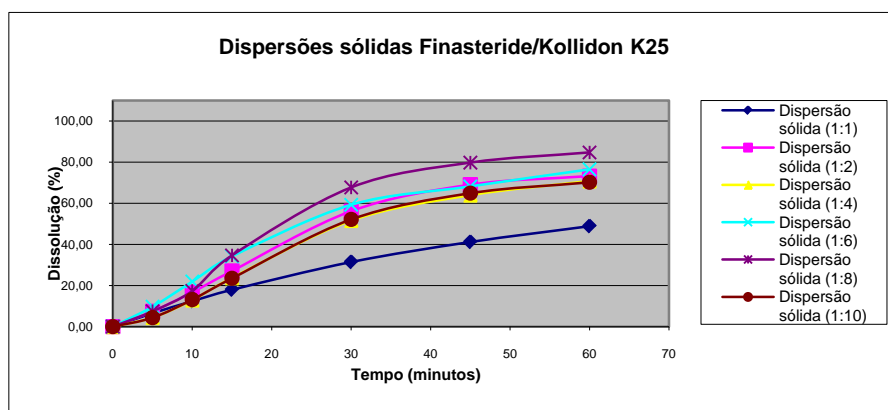


Figura 32. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersões sólidas Finasteride/Kollidon K25

3.4. Finasteride/ β -ciclodextrina

3.4.1. Misturas físicas

Tabela 15. Perfis de dissolução das cápsulas contendo misturas físicas Finasteride/ β -ciclodextrina

Tempo (minutos)	Mistura física Finasteride/ β -ciclodextrina	
	Dissolução (%)	
	(1:1)	(1:2)
0	0,00	0,00
5	1,25	1,52
10	1,94	3,65
15	3,84	6,48
30	9,05	12,54

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

45	12,38	16,52
60	13,00	18,73

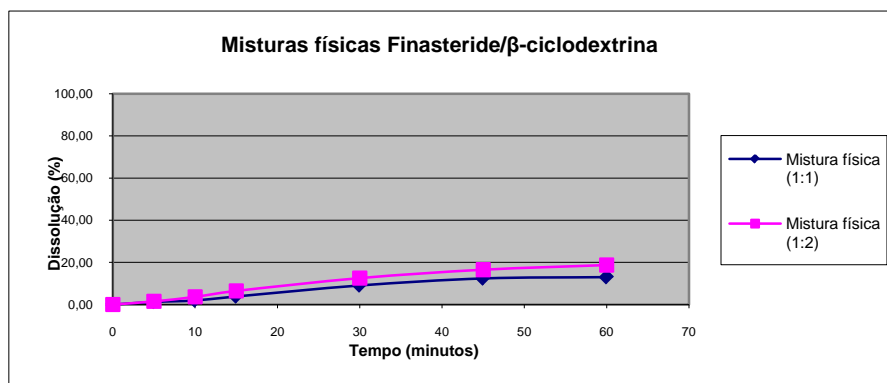


Figura 33. Perfis de dissolução das cápsulas contendo misturas físicas Finasteride/ β -ciclodextrina

3.4.2. Complexos de inclusão

Tabela 16. Perfis de dissolução das cápsulas contendo complexos de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina

Tempo (minutos)	Complexo de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina			
	Dissolução (%)			
	(1:1)	(1:2)	(1:4)	(1:6)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
5	4,05	6,84	10,64	17,28
10	13,98	17,54	45,74	76,96
15	30,39	32,48	62,32	88,03
30	52,84	55,33	81,78	91,63
45	65,32	70,06	86,75	96,02
60	73,13	76,63	90,57	101,10

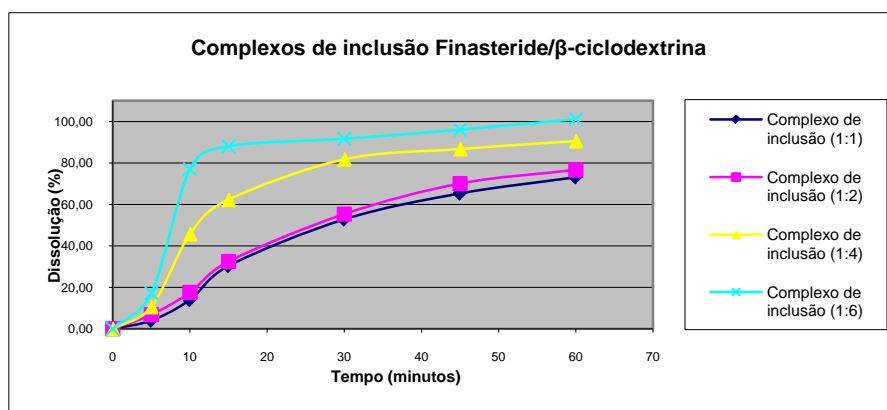


Figura 34. Perfis de dissolução das cápsulas contendo complexos de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina

As razões para a obtenção de valores de dissolução baixos para as cápsulas contendo o Finasteride isolado podem ser a sua má molhabilidade, e/ou a aglomeração das suas partículas (Tabela 10; Figura 28).

Verifica-se um aumento da dissolução do Finasteride, com o aumento da quantidade de PEG 6000, tanto nas misturas físicas como nas dispersões sólidas, sendo este aumento mais acentuado nas dispersões sólidas (Tabelas 11 e 12; Figuras 29 e 30). Nas misturas físicas o aumento da dissolução poderá ser explicado por uma melhor molhabilidade do activo proporcionado pela matriz. Por sua vez, nas dispersões sólidas, a melhoria das características de dissolução poderá ser explicada principalmente pela amorfização do Finasteride.

Nas misturas físicas com Kollidon K25 (Tabela 13; Figura 31), não se observa um aumento da dissolução do Finasteride, com o aumento da proporção do polímero, o que vem confirmar a ausência de interações, observada por análise calorimétrica e por espectroscopia de infravermelho. Por sua vez as dispersões sólidas com Kollidon K25 (Tabela 14; Figura 32), apresentam um aumento da dissolução do Finasteride até à proporção de 1:8, devido à formação de uma estrutura amorfa. Na dispersão sólida na proporção 1:10 verificou-se uma diminuição na taxa de dissolução, a qual pode ser devida à formação de uma camada viscosa à volta das partículas de fármaco, conduzindo assim a uma diminuição na taxa de dissolução [100].

Os complexos de inclusão com β -ciclodextrinas (Tabela 16; Figura 34), demonstraram uma melhoria significativa na taxa de dissolução do Finasteride, comparativamente com as misturas físicas (Tabela 15; Figura 33). Este grande aumento da capacidade de dissolução dos complexos de inclusão, pode ser explicado por vários factores, como, aumento da molhabilidade das partículas de Finasteride, redução da cristalinidade do produto e a sua incorporação na cavidade hidrofóbica da β -ciclodextrina. Nos complexos de inclusão, verifica-se um aumento da percentagem dissolvida de Finasteride com o aumento da proporção de β -ciclodextrina, o que está de acordo com os resultados obtidos por calorimetria de varrimento diferencial, em que se verifica uma diminuição da cristalinidade do Finasteride com o aumento da proporção de β -ciclodextrina. As ciclodextrinas podem reduzir a tensão interfacial entre as partículas de Finasteride e o meio de dissolução, conduzindo a uma maior taxa de dissolução. O complexo de inclusão com β -ciclodextrina na proporção 1:6 permite a total dissolução do Finasteride ao fim de 60 minutos.

IV. Conclusão

O Finasteride pertencendo à classe II do sistema de classificação biofarmacêutica de fármacos, apresenta um grande desafio para a indústria farmacêutica, no que diz respeito à sua formulação, devido à sua baixa solubilidade em água. O desenvolvimento de novas técnicas de libertação de fármacos que permitam contornar a sua baixa solubilidade em água, torna-se importante para permitir a sua utilização terapêutica.

Este trabalho permitiu demonstrar que o uso de dispersões sólidas com polímeros hidrófilos, e a formação de complexos de inclusão com β -ciclodextrinas melhoram a solubilidade do Finasteride.

O método da evaporação do solvente demonstrou ser eficaz na preparação de dispersões sólidas de Finasteride, com PEG 6000 e com Kollidon K25. A melhoria nas características de dissolução do Finasteride, observada nas dispersões sólidas obtidas com estes dois polímeros, deveu-se à amorfização do Finasteride.

A amorfização do Finasteride, foi constatada por calorimetria de varrimento diferencial, na qual se verificou que o Finasteride e cada uma das matrizes poliméricas formaram uma nova estrutura.

Nas dispersões sólidas a partir da proporção 1:2, não se observa o pico endotérmico característico, correspondente à fusão do Finasteride, o que significa a perda da sua estrutura cristalina.

As dispersões sólidas com PEG 6000 na proporção 1:2 até 1:10, apresentam um único pico de fusão, o que prova a homogeneidade das estruturas formadas.

A formação de interações moleculares entre o Finasteride e o PEG 6000 foi constatada por espectroscopia de infravermelho. A análise dos espectros das várias dispersões sólidas sugere alterações na molécula de Finasteride, e consequente, a formação de uma nova estrutura com o polímero.

Os espectros de infravermelho das dispersões sólidas com Kollidon K25 não permitiram tirar conclusões quanto a alterações na molécula de Finasteride e a possíveis interações com o polímero.

Todas as dispersões sólidas apresentaram uma melhoria nas características de dissolução, relativamente ao Finasteride isolado e às respectivas misturas físicas.

Nas dispersões sólidas com PEG 6000 verificou-se que a quantidade de fármaco dissolvida ao fim de 60 minutos, aumentava com a proporção de matriz polimérica.

Nas dispersões sólidas com Kollidon K25, apenas se verificou um aumento da quantidade de fármaco dissolvida com a proporção de matriz polimérica até à proporção de 1:8.

Os complexos de inclusão com β -ciclodextrina, também demonstraram uma grande melhoria nas características de dissolução do Finasteride, relativamente às misturas físicas. O complexo de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina na proporção 1:6, permitiu a dissolução da totalidade do Finasteride ao fim de 60 minutos.

A incorporação do Finasteride nas cavidades hidrofóbicas das β -ciclodextrinas, foi comprovada por calorimetria de varrimento diferencial e por espectroscopia de infravermelho. No termograma dos complexos de inclusão observa-se que com o aumento da quantidade de β -ciclodextrina, há uma diminuição da entalpia do pico correspondente à fusão do Finasteride. Isto significa que é menor a quantidade de Finasteride livre na forma cristalina. O espectro infravermelho, sugere o estabelecimento de pontes de hidrogénio entre o Finasteride e a β -ciclodextrina, pressupondo a inclusão do grupo carbonilo do fármaco na cavidade hidrófoba da β -ciclodextrina.

V. Trabalhos futuros

Os trabalhos futuros devem incidir sobre o desenvolvimento de formulações farmacêuticas que utilizem as dispersões sólidas e os complexos de inclusão estudados.

A sua associação com outros excipientes para a preparação de comprimidos deve ser testada. Devem ser avaliadas as suas características de dureza, desagregação, friabilidade, doseamento e dissolução, para verificar se as etapas de processamento (mistura, granulação, calibração, compressão) alteram a estabilidade das estruturas formadas e as suas características de solubilidade.

Estas formas farmacêuticas devem ser sujeitas a estudos de stress e estabilidade, em condições de temperatura e humidade controladas, para constatar se as características iniciais da formulação e da forma farmacêutica se mantêm.

Apenas formulações que demonstrem ser estáveis poderão aspirar a uma possível comercialização.

VI. Bibliografia

1. Chawla G., Gupta P., Koradia V., Bansal A.K. (2003) Gastroretention: a mean to address regional variability in intestinal drug absorption. *J. Pharm. Tech.* 27, 50-68
2. Eytan A., Klausner, Lavy E., Friedman M., Hoffman A. (2003) Expandable gastroretentive dosage forms. *J. Controlled Release* 90, 143-162
3. Charman S.A., Charman W.N. (2003) Oral modified-release delivery systems. *Modified-Release drug delivery technology* (Rathbone, M.J. et al., eds), 1-10
4. Streubel A., Siepmann J., Bodmeier R. (2006) Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. *Current Opinion in Pharmacology* 6 (5), 501-508
5. Desai J., Alexander K., Riga A. (2006) Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. *Int. J. Pharm. Sci.* 308 (1-2), 115-123
6. Vippagunta S.R. Wang Z., Hornung S., Krill S.L. (2006) Factors affecting the formation of eutectic solid dispersions and their dissolution behavior. *J. Pharm. Sci.* 96 (2), 294-304
7. Draft Guidance for Industry. (1999) Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms containing certain Active Moieties/Active Ingredients based on Biopharmaceutical Classification System, February. CDER/FDA
8. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.R.A. (1995) A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The correlation of *In Vitro* Drug Product Dissolution and *In Vivo* Bioavailability. *J. Pharm. Res.* 12, 413-420
9. Guidance for Industry. (1995) Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Scale Up and Post Approval Changes. CDER/FDA
10. Devane J. (1998) Oral drug delivery technology: addressing the solubility/permeability paradigm. *J. Pharm. Tech.*, 68-74
11. Shargel L., Yu A.B. (1999) *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics* (4th ed.). New York: McGraw-Hill
12. Farmacopeia Portuguesa VIII. (2005) Infarmed-Ministério da Saúde

13. Hanson-research-corporation. (1996) Dissolution: Past, Present & Future. 2. Ed. Chatsworth. *Hanson Research*, 2-12
14. Roy D., Ducher F., Laumain A., Legendre J. Y. (2001) Determination of the aqueous solubility of drugs using a convenient 96 well plate based assay. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, vol 27, n. 1, 107-109
15. James K. (1986) *Solubility and related properties*, vol. 28, Marcel Dekker Inc., 127-146, 355-395
16. Farinha A., Pais J.P., Bica A. (1997). O ensaio de dissolução *in vitro* na avaliação da qualidade biofarmacêutica. *LEF – Boletim*, Lisboa, vol 4, n. 15, 1-7
17. Farinha A., Bica A., Toscano C., Campos R.C. (2000) Os ensaios de dissolução *in vitro* na avaliação da qualidade biofarmacêutica de formas sólidas e semi-sólidas. *LEF – Boletim*, Lisboa, vol 7, n. 26, 1-8
18. Pinnamaneni S., Das N. G. (2002) Formulation approaches for orally administered poorly soluble drugs. *Pharmazie* 57,291-300
19. Chaumeil J. C. (1998) Micronisation: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 20, 211-215
20. Muller R.H., Bohm B.H.L., Grau J. (2000) Nanosuspensions: a formulation approach for poorly soluble and poorly bioavailable drugs. *Handbook of pharmaceutical controlled release technology*. In D. Wise (Ed.), 345-357
21. Banga S., Chawla G., Bansal A. K. (2004) New trends in the Crystallization of Active Pharmaceutical Ingredients, *Businessbriefing: Pharmagenerics*, 70-74
22. Pasquali I., Bettini R., Giordano F. (2006) Solid-state chemistry and particle engineering with supercritical fluids in pharmaceuticals. *Euro. J. Pharm. Sci.* 27, 299-310
23. Emara L. H. Badr R. M., Elbary A.A. (2002) Improving the dissolution and bioavailability of nifedipine using solid dispersions and solubilizers. *Drug. Dev., Ind. Pharm.* 28, 795-807
24. Kai T., Akiyama Y., Nomura S., Sato M. (1996) Oral absorption improvement of poorly soluble drug using solid dispersion technique. *Chem. Pharm. Bull.* 44, 568-571

25. Rajewski R.A., Stella V.J. (1996) Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 2. In vivo drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 85, 1142-1169
26. Uekama K., Hirayama F., Irie T. (1998) Cyclodextrin Drug Carrier Systems. *Chem. Rev.* 98, 2045-2076
27. Rawat S. Jain S. K. (2004) Solubility enhancement of celecoxib using β -cyclodextrin inclusion complexes. *Euro. J. Pharma. Biopharma.* 57, 263-267
28. Swarbrick J., Boylan J.C. (2002) *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2 ed., 3, 2458-2479
29. Tenjaria S. (1999) Microemulsions: An overview and pharmaceutical applications. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 16, 461-521
30. Lieberman H., Rieger M., Banker G. (1996) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse systems*, 2 ed. New York, Marcel Dekker, 1, 211-281, 315-370
31. Agharkar S., Lindenbaum S., Higuchi T. (1976) Enhancement of solubility of drug salts by hydrophilic conter-ions: properties of organic salts of an anti-malarial drug. *J. Pharm. Sci.* 65, 747-749
32. Serajuddin T.M. (2007) Salt formation to improve drug solubility. *Advanced Drug Delivery Reviews*
33. Keck C.M., Muller R.H. (2006) Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenization. *Euro. J. Pharm. Biopharm.* 62, 3-16
34. Hecq J., Dellers M., Fanara D., Vranckx H., Amighi K. (2005) Preparation and characterization of nanocrystals for solubility and dissolution rate enhancement of nifedipine. *Int. J. Pharm.* 299, 167-177
35. van Drooge D.J. Hinrichs W.L.J., Visser M.R., Frijlink H. W. (2006) Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. *Int. J. Pharm.* 310 (1-2), 220-229
36. Karata A., Yüksel N., Özkan Y., Sava A., Özkan S.A., Baykara T. (2005) Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using gelucire 44/14 and labrosol, // *Farmaco* 60 (9), 777-782
37. Tanaka N., Imai K., Okimoto K., Ueda S., Tokunaga Y., Ohike A., Ibuki R., Higaki K., Kimura T. (2005) Development of novel sustained-release system,

- disintegration-controlled matrix tablet with solid dispersion granules of nilvadipine. *J. of Controlled Release* 108 (2-3), 386-385
38. Urbanetz N.A. (2006) Stabilization of solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000. *Euro. J. Pharm. Sci.* 28, (1-2), 67-76
39. Leuner C., Dressman J. (2000) Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Euro. J. Pharm. and Biopharm.* 50, (1), 47-60
40. Sekiguchi K., Obi N. (1964) Studies on Absorption of Eutectic Mixture. Absorption of Fused Conglomerates of Chloramphenicol and Urea in Rabbits. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) 12, 133-144
41. Sekiguchi K., Obi N. (1961) Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixtures of sulphathiazole and that of ordinary sulphathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.* 9, 866-872
42. Levy G. (1963) Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals. *Am J Pharm Sci Support Public Health.* 135, 78-92
43. Kanig. J.L. (1964) Properties of Fused Mannitol in Compressed Tablets. *J. Pharm. Sci.* 53, 188- 192
44. Simonelli A.P., Mehta S.C., Higuchi W.I. (1969), Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone (PVP) – sulfathiazole coprecipitates. *J. Pharm. Sci.* 58 (5), 538-549
45. Chiou W.L., Riegelman S. (1969) Preparation and dissolution characteristics of several fast-released solid dispersions of griseofulvin. *J. Pharm. Sci.* 58 (12), 1505-1510
46. Rodier E. (2005) A three step supercritical process to improve the dissolution rate of Eflucimibe. *Euro. J. Pharm. Sci.* 26 (2), 184-193
47. Garcia-Zubiri I.X., González-Gaitano G., Isasi J.R. (2006) Thermal stability of solid dispersions of naphalene derivates with β -cyclodextrin and β -cyclodextrin polymers. *Thermochimica Acta* 444 (1), 57-64
48. Chiou W.L., Riegelman S., Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J. Pharm. Sci.* 60, 1971, (9), p. 1281-1302.

49. Li F.Q., Hu J.H., Deng J.X., Su H., Xu S., Liu J.Y. (2006) In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets. *Int. J. Pharm. Sci.* 324 (2), 152-157
50. Yuksel N., Karata A., Özkan Y., Sava A., Özkan S.A., Baykara T. (2003) Enhanced bioavailability of piroxicam using Gelucire 44/14 and Labrasol: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Euro. J. Pharm. Biopharm.* 56 (3), 453-459
51. Pouton C.W. (2006) Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *Euro. J. Pharm. Sci.* 29 (3-4), 278-287
52. Majerik V., Charbit G., Badens E., Horváth G., Szokonya L., Bosc N., Teillaud E. (2007) Bioavailability enhancement of an active substance by supercritical antisolvent precipitation. *The J. of Supercritical Fluids* 40 (1), 101-110
53. Yoshihashi Y., Iijima H., Yonemochi E., Terada K. (2006) Estimation of physical stability of amorphous solid dispersion using differential scanning calorimetry. *J. of Thermal Analysis and Calorimetry* 85 (3), 689-692
54. Cutler L., Howes C., Deeks N.J., Buck T.L., Jeffrey P. (2006) Development of a P-glycoprotein Knockout model in rodents to define species differences in its functional effect at the blood-brain barrier. *J. Pharm. Sci.* 95 (9), 1944-1953
55. Serajuddin A.T. (1999) Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *J. Pharm. Sci.* 88 (10), 1058-1066
56. Karavas E., Ktistis G., Xenakis A., Georgarakis E. (2006) Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone.
57. Rasenack N., Muller B.W. (2004) Micron-size drug particles: common and novel micronization techniques. *Pharm Dev Technol* (9) 1, 1-13
58. Ghaderi R., Artursson P., Carlfors J. (1999) Preparation of biodegradable microparticles using solution-enhanced dispersion by supercritical fluids (SEDS). *Pharm. Res.* 16 (5), 676-681
59. Bikiaris D., Papageorgiou G.Z., Stergiou A., Pavlidou E., Karavas E., Kanaze F., Georgarakis M. (2005) Physicochemical studies on solid dispersions of poorly

- water-soluble drugs: Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. *Thermochimica Acta* 439 (1-2), 58-67
60. Kang B.K., Lee J.S., Chon S.K. (2004) Development of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs. *Int. J. Pharm.* 274 (1-2), 65-73
61. Van den Mooter G., Weuts I., Ridder T., Blaton N. (2006) Evaluation of inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm.* 316 (1-2), 1-6
62. Ghebremeskel A.N., Vemavarapu C., Lodaya M. (2007) Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Selection of polymer-surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability. *Int. J. Pharm.* 328 (2), 119-129
63. Lloyd G.R., Craig D.Q.M., Smith A. (1999) A calorimetric investigation into the interaction between paracetamol and polyethylene glycol 4000 in physical mixes and solid dispersions. *Euro. J. Pharm. Biopharm.* 48 (1), 59-65
64. Vasanthavada M., Tong W., Joshi Y., Kislalioglu M.S. (2004) Phase behavior of amorphous molecular dispersions I: Determination of the degree and mechanism of solid solubility. *Pharm. Res.* 21 (9), 1598-1606
65. Pokharkar V.B., Mandpe L.P., Padamwar M.N., Ambike A.A., Mahadik K.R., Paradkar A. (2006) Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low Tg drug. *Powder Technology* 167 (1), 20-25
66. Levelut C. (1999) β -relaxation related to the glass transition temperature in polymeric gels. *Physics Letters A* 261 (3-4), 205-211
67. Shmeis R.A., Wang Z., Krill S.L. (2004) A mechanism investigation of an amorphous pharmaceutical and its solid dispersions, part I: a comparative analysis by thermal stimulated depolarization current and differential scanning calorimetry. *Pharm. Res.* 21 (11), 2025-2030
68. Zhou D., Zhang G.G.Z., Law D., Grant D.J.W. (2009) Physical stability of amorphous pharmaceuticals: Importance of configurational thermodynamic quantities and molecular mobility. *J. Pharm. Sci.* 91 (8), 1863-1872

69. Yoshioka M., Hancock B.C., Zografi G. (1994) Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature. *J. Pharm. Sci.* 83 (12), 1700-1705
70. Gunawan L., Johari G.P., Shanker R.M. (2006) Structural relaxation of acetaminophen glass. *Pharm. Res.* 23 (5), 967-969
71. Taylor L.S., Zografi G. (1997) Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions. *Pharm. Res.* 14 (12), 1691-1698
72. Verreck G., Decorte A., Heymans K. (2005) The effect of pressurized carbon dioxide as a temporary plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion process and extrudate properties of solid dispersions of itroconazole with PVP-VA 64. *Euro. J. Pharm. Sci.* 26 (3-4), 349-358
73. Seo A., Holm P., Kristensen H.G., Schaefer T. (2003) The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. *Int. J. Pharm.* 259 (1-2), 161-171
74. Passerini N., Albertini B., González M.L., Cavallari C., Rodriguez L. (2002) Preparation and characterization of ibuprofen-poloxamer 188 granules obtained by melt granulation. *Euro. J. Pharm. Sci.* 15 (1), 71-78
75. Muhrer G., Meier U., Fusaro F., Albano S., Mazotti M. (2006) Use of compressed gas precipitation to enhance the dissolution behavior of a poorly water soluble-drug: Generation of drug microparticles and drug-polymer solid dispersions. *Int. J. Pharm.* 308 (1-2), 69-83
76. Won D.H., Kim M.S., Lee S., Park J.S., Hwang S.J. (2005) Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process. *Int. J. Pharm.* 301 (1-2), 199-208
77. Wang X., Michoel A., van den Mooter G. (2005) Solid state characteristics of ternary solid dispersions composed of PVP VA64, Myrj 52 and itroconazole. *Int. J. Pharm.* 303 (1-2), 54-61
78. Ceballos A., Cirri M., Maestrelli F., Corti G., Mura P. (2005) Influence of formulation and process variables on *in vitro* release of theophiline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. *Il Farmaco* 60 (11-12), 913-918

79. Weuts I., Kempen D., Verreck G., Peeters J., Brewster M., Blaton N., van den Mooter G. (2005) Salt formation in solid dispersions consisting in polyacrylic acid as a carrier and three basic model compounds resulting in very high glass transition temperatures and constant dissolution properties upon storage. *Euro. J. Pharm. Sci.* 25 (4-5), 387-393
80. Rohrs B.R, Brown C., Chokshi H.P., Nickerson B., Reed R.A., Shah P. (2003) *In Vitro* Dissolution testing of Poorly Soluble Compounds: Impact of Formulation Design. *Pharma Acceptable Analytical Practices Workshop*. Washington DC, 23-25
81. Food and Drug Administration (1995) *Guidance for Industry: Immediate Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation*. FDA, Rockville
82. Amidon G.L. (1995) A Theoretical Basis for Biopharmaceutic Drug Classification: The correlation of *In Vitro* Drug Product Dissolution and *In Vivo* Bioavailability. *Pharm. Res.* 12 (3), 413-420
83. Food and Drug Administration (1997) *Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms*. FDA, Rockville
84. The United States Pharmacopoeia 27 (2004) General Chapters (711), Dissolution and Drug Release (724). *United States Pharmacopoeial Convention*. Rockville
85. Boudreau S. (2004) Acceptable Analytical Practice for Phase Dependent Method Validation. *Pharm. Technol.* 28 (11), 54-66
86. Food and Drug Administration (2000) *Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*. FDA, Rockville
87. Food and Drug Administration (1997) *Guidance for Industry: Extended Release Oral Dosage forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations*. FDA, Rockville

88. International Conference on Harmonization, Topic Q6A (1999) Specifications for New Drug Substances and Products: Chemical Substances. ICH, Geneve
89. Monograph number: 4125. (1996), The Index Merck - Twelfth Edition
90. Rowe R.C., Sheskey P.J., Weller P.J. (2003) *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 4th Edition
91. Differential scanning calorimetry, in: http://en.wikipedia.org/wiki/Differential_scanning_calorimetry. (consultado em Julho 2009)
92. Infrared Spectroscopy, in: http://en.wikipedia.org/wiki/Infrared_spectroscopy. (consultado em Julho 2009)
93. Chutimaworapan S., Ritthidej G. C., Yonemochi E., Oguchi T., Yamamoto K. (2000) Effect of Water-Soluble Carriers on Dissolution Characteristics of Nifedipine Solid Dispersions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 26 (11), 1141-1150
94. Sinha V.R., Anitha R., Ghosh S., Kumria S., Bhinge J.R., Kumar M. (2007) Physicochemical characterization and *in vitro* dissolution behavior of celecoxib- β -cyclodextrin inclusion complexes. *Acta Pharma* 57, 47-60
95. Choi H.G., Kim D.D., Jun H.W., Yoo B.K., Yong C.S. (2003) Improvement of Dissolution and Bioavailability of Nitrendipine by Inclusion in Hydroxypropil- β -cyclodextrin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 29 (10), 1085-1094
96. Emara L.H., Badr R.M., Elbary A.A. (2002) Improving the Dissolution of Nifedipine Using Solid Dispersions and Solubilizers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 28 (7)
97. Chowdary K.P.R., Rao S.S. (2000) Investigation of Dissolution Enhancement of Itroconazole by Solid Dispersion in Superdisintegrants. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 26 (11)
98. Torre P., Torrado S., Torrado S. (1999) Preparation, Dissolution and Characterization of Praziquantel Solid Dispersions. *Chem. Pharm. Bull.* 47 (11), 1629-1633
99. Chen R., Maya T., Hoshi N., Ogura T., Okamoto H., Danjo K. (2004) Improved dissolution of an Insoluble Drug Using a 4-Fluid Nozzle Spray-drying Technique. *Chem. Pharm. Bull.* 52 (9), 1066-1070

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

100. Patel M.M., Patel D.M. (2006). Fast dissolving Vadecoxib tablets containing solid dispersions of Vadecoxib. *Indian J. Pharm. Sci.* 68, 222-226

VII. Anexos

1. Finasteride/PEG 6000

1.1. Misturas físicas

a) Mistura física 1:1

Tabela I. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride /PEG 6000 (1:1)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:1)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,36	2,90	2,60	4,83	3,96	1,66	2,72	1,60
10	0,81	8,17	7,54	12,55	7,34	5,56	6,99	3,82
15	2,86	13,66	13,65	21,69	13,98	11,11	12,83	6,06
30	9,46	31,09	26,18	37,87	26,52	20,41	23,75	9,29
45	20,90	22,11	33,58	49,69	32,92	30,13	33,02	9,36
60	27,95	46,83	40,58	54,77	38,14	38,92	41,20	9,01

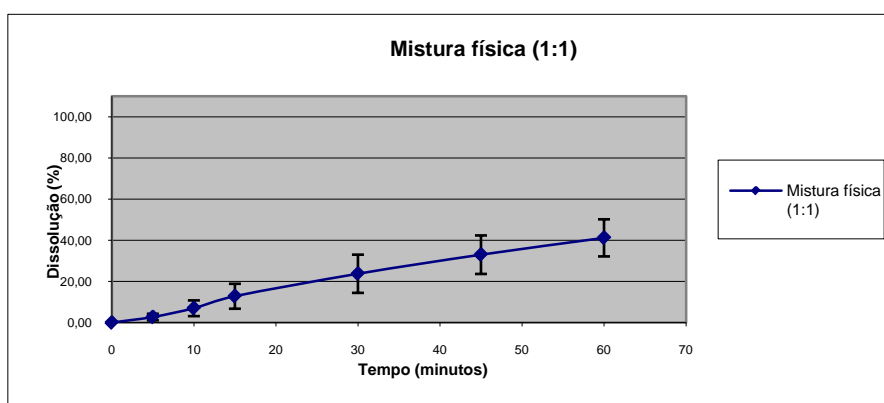


Figura I. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/PEG 6000 (1:1)

b) Mistura física 1:2

Tabela II. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/PEG 6000 (1:2)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:2)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	5,75	3,95	13,15	5,65	7,72	5,67	6,98	3,25
10	13,97	7,83	21,20	16,34	16,41	9,38	14,19	4,95
15	18,09	15,02	26,05	18,41	22,43	13,50	18,92	4,66
30	30,60	24,63	38,48	28,31	34,91	25,52	30,41	5,42
45	38,16	33,22	47,96	35,57	40,65	33,79	38,22	5,52
60	41,20	31,71	53,45	38,71	45,58	37,54	41,37	7,47

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

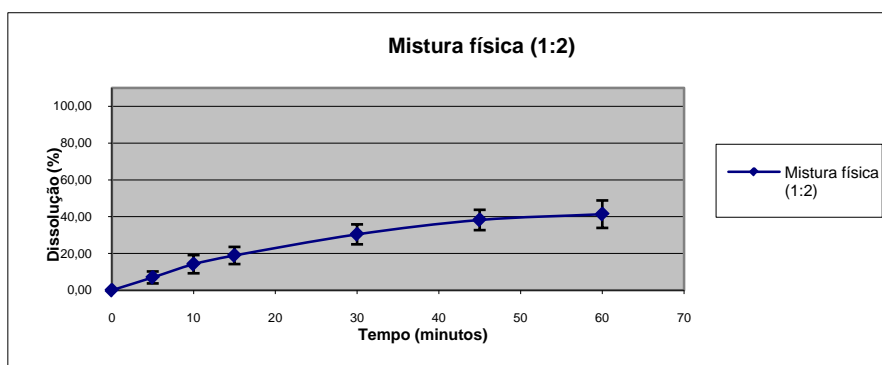


Figura II. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/PEG 6000 (1:2)

c) Mistura física 1:4

Tabela III. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/PEG 6000 (1:4)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:4)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,91	6,74	1,69	1,66	4,43	1,49	2,82	2,28
10	10,60	11,14	3,59	3,49	10,65	3,59	7,18	3,97
15	20,70	23,59	13,59	4,46	13,88	10,59	14,47	6,90
30	39,47	37,30	41,11	10,80	26,54	29,35	30,76	11,35
45	49,20	41,65	51,33	18,51	35,69	42,82	39,87	11,87
60	55,33	47,28	53,27	25,53	34,03	46,53	43,66	11,59

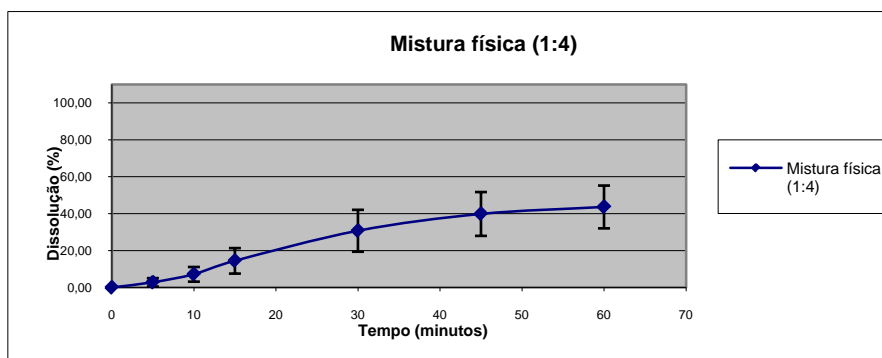


Figura III. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/PEG 6000 (1:4)

d) Mistura física 1:6

Tabela IV. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/PEG 6000 (1:6)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:6)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	3,78	2,33	0,45	0,18	14,61	18,97	6,72	8,03
10	12,95	6,04	8,82	8,21	30,80	34,48	16,88	12,46
15	19,86	19,71	15,38	15,84	43,64	48,62	27,17	14,89
30	32,21	41,63	28,28	44,11	72,24	62,47	46,82	17,22
45	42,37	52,41	38,11	55,55	80,56	67,38	56,06	15,82
60	46,44	56,12	45,58	60,03	80,10	71,95	60,04	13,81

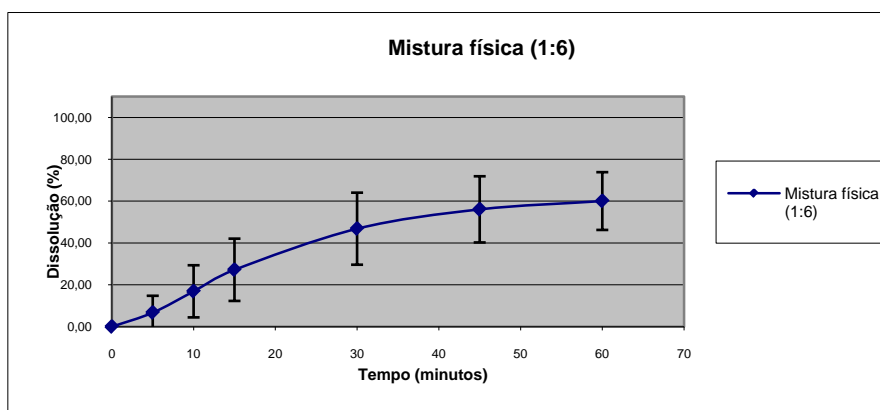


Figura IV. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/PEG 6000 (1:6)

e) Mistura física 1:8

Tabela V. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/PEG 6000 (1:8)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:8)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	6,08	3,85	1,13	18,36	1,45	0,99	5,31	6,69
10	14,11	16,19	6,10	44,70	4,85	3,82	14,96	15,44
15	22,49	26,92	21,96	58,90	13,60	16,20	26,68	16,49
30	34,77	55,92	61,16	71,13	45,61	44,30	52,15	13,13
45	44,65	68,16	72,50	74,62	56,03	54,24	61,70	11,86
60	57,28	74,25	78,30	76,56	61,91	59,04	67,89	9,49

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

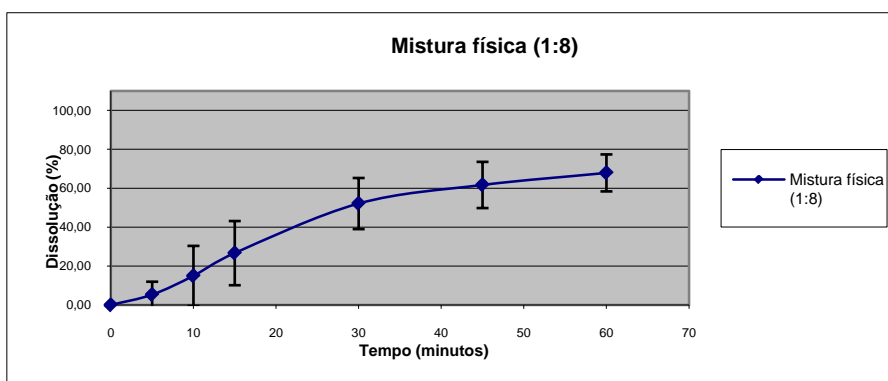


Figura V. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/PEG 6000 (1:8)

f) Mistura física 1:10

Tabela VI. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/PEG 6000 (1:10)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:10)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	8,02	3,27	6,89	14,64	3,08	11,25	7,86	4,52
10	23,90	9,30	14,93	45,35	8,96	25,07	21,25	13,68
15	43,84	19,88	28,71	62,93	23,52	41,61	36,75	16,02
30	77,86	54,62	65,39	81,16	60,35	77,21	69,43	10,84
45	87,27	65,49	75,29	86,12	73,41	88,76	79,39	9,39
60	90,69	68,95	81,82	88,12	79,87	91,71	83,52	8,58

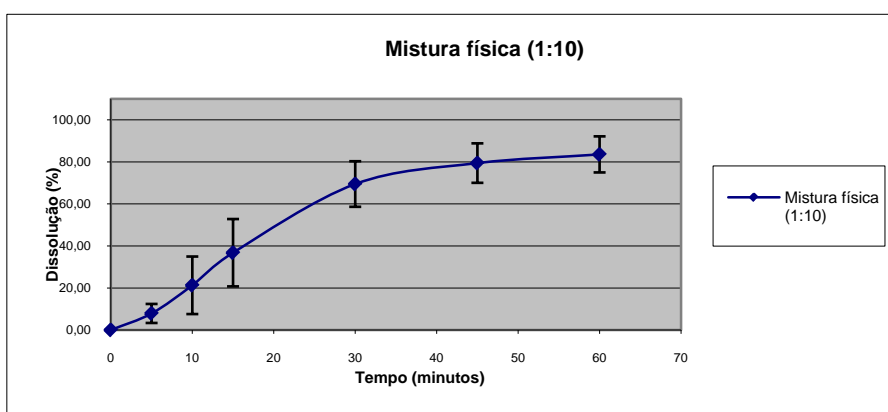


Figura VI. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/PEG 6000 (1:10)

1.2. Dispersões sólidas

a) Dispersão sólida 1:1

Tabela VII. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/PEG 6000 (1:1)

Tempo (minutos)	Dispersão sólida (1:1)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	19,07	28,09	12,23	22,00	9,00	9,44	16,64	7,69
10	25,19	37,57	20,26	31,97	19,63	21,77	26,06	7,24
15	31,50	43,74	28,20	35,01	27,58	29,74	32,63	6,06
30	47,20	56,09	42,89	60,20	45,13	47,07	49,77	6,80
45	62,66	67,29	52,62	65,90	53,70	55,70	59,65	6,43
60	59,65	72,36	58,22	73,43	58,95	63,52	64,35	6,87

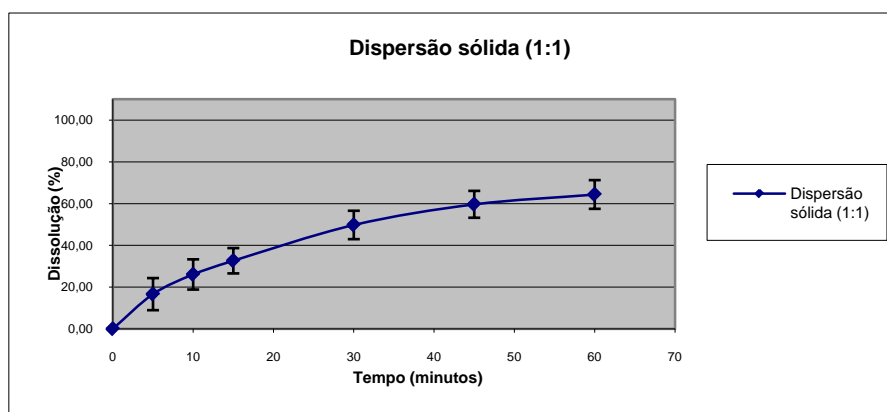


Figura VII. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/PEG 6000 (1:1)

b) Dispersão sólida 1:2

Tabela VIII. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/PEG 6000 (1:2)

Tempo (minutos)	Dispersão sólida (1:2)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,63	0,31	3,30	5,49	4,56	9,68	4,33	3,17
10	6,67	6,40	12,48	6,16	7,83	13,68	8,87	3,33
15	11,59	11,64	22,74	13,41	21,35	13,92	15,78	4,96

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

30	30,06	36,77	43,64	47,73	21,22	19,59	33,17	11,59
45	43,75	49,52	56,80	61,70	42,54	56,04	51,73	7,70
60	53,92	61,17	66,35	70,51	68,83	68,03	64,80	6,22

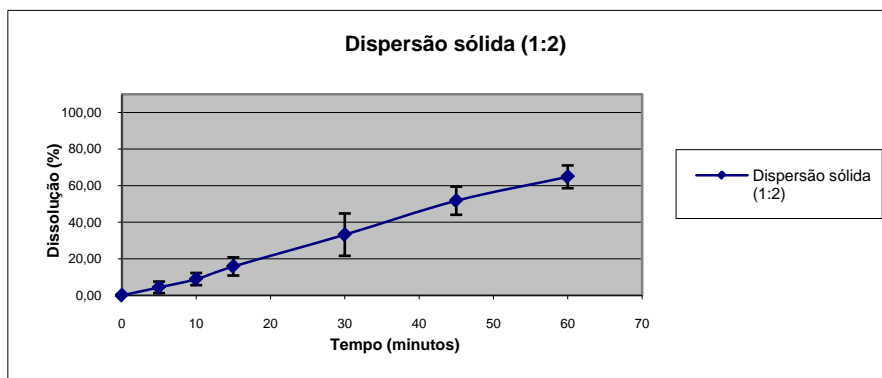


Figura VIII. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/PEG 6000 (1:2)

c) Dispersão sólida 1:4

Tabela IX. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/PEG 6000 (1:4)

Tempo (minutos)	Dispersão sólida (1:4)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	16,35	0,71	2,23	7,61	2,59	0,74	5,04	6,09
10	31,51	2,77	4,32	17,74	14,59	2,09	12,17	11,51
15	44,46	4,07	29,04	32,80	30,22	3,19	23,96	16,67
30	55,78	32,06	48,21	52,77	49,83	30,88	44,92	10,74
45	70,28	62,52	61,89	67,04	60,70	48,43	61,81	7,48
60	75,65	68,73	65,95	73,02	67,51	56,41	67,88	6,68

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

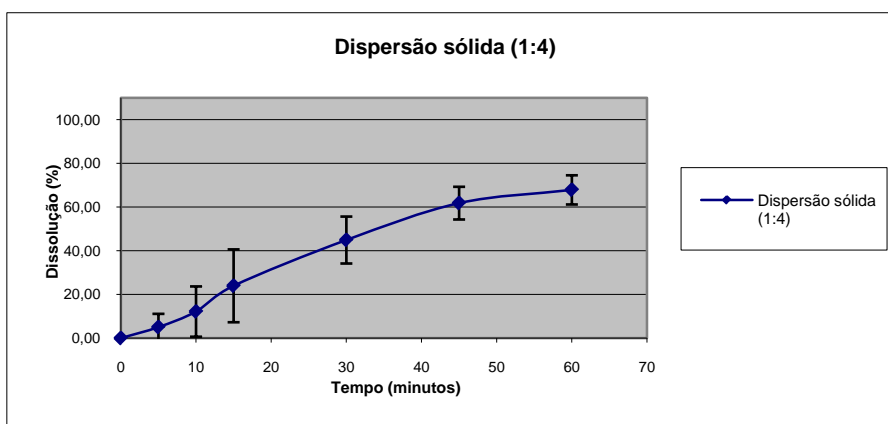


Figura IX. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/PEG 6000 (1:4)

d) Dispersão sólida 1:6

Tabela X. Perfis de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/PEG 6000 (1:6)

Tempo (minutos)	Dispersão sólida (1:6)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,70	5,84	9,83	1,41	3,19	6,09	4,68	3,21
10	17,41	25,83	20,17	4,17	16,13	25,58	18,22	7,98
15	33,05	42,13	32,15	9,66	46,66	39,81	33,91	13,09
30	57,90	60,51	59,24	46,20	63,62	59,02	57,75	5,99
45	67,22	71,93	69,83	60,19	72,81	67,87	68,31	4,54
60	76,95	78,86	75,60	69,13	76,18	77,28	75,67	3,39

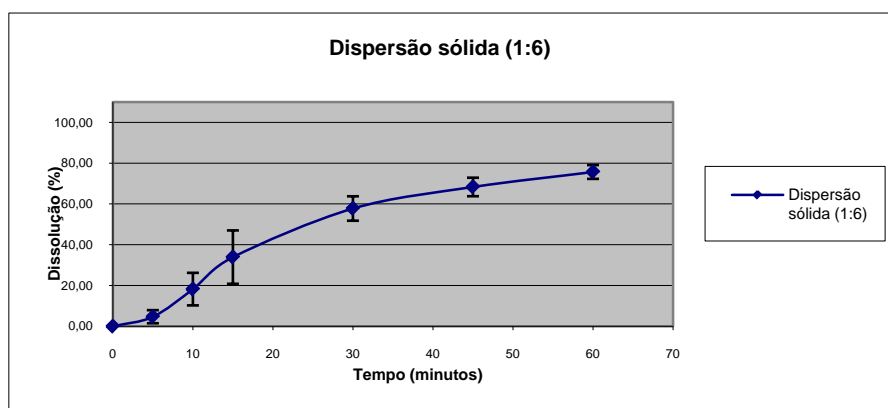


Figura X. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/PEG 6000 (1:6)

e) Dispersão sólida 1:8

Tabela XI. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/PEG 6000 (1:8)

Tempo (minutos)	Dispersão sólida (1:8)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,58	1,84	4,85	9,13	2,40	3,33	3,86	2,85
10	10,78	19,21	28,69	57,24	15,14	9,06	23,35	18,02
15	20,89	40,79	48,97	64,58	25,86	21,68	37,13	17,53
30	59,93	59,57	70,94	70,97	74,44	67,92	67,29	6,20
45	70,62	67,44	79,68	79,95	83,82	74,10	75,93	6,26
60	81,62	73,69	86,48	83,64	86,53	91,11	83,84	5,92

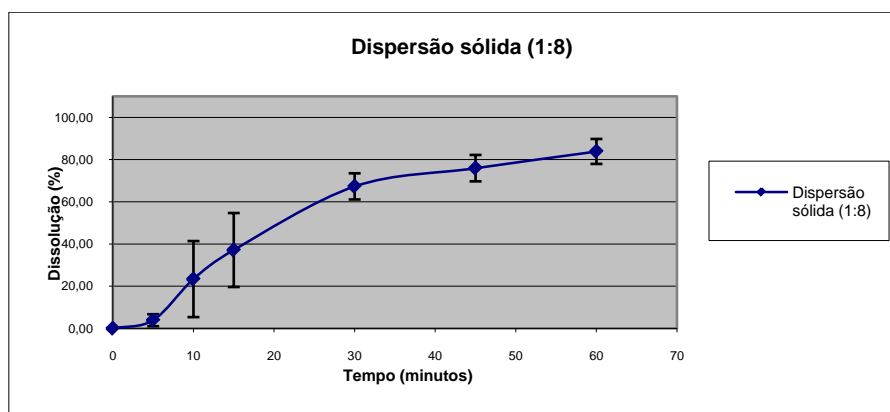


Figura XI. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/PEG 6000 (1:8)

f) Dispersão sólida 1:10

Tabela XII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/PEG 6000 (1:10)

Tempo (minutos)	Dispersão sólida (1:10)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,18	9,48	1,80	8,29	1,85	2,74	4,39	3,52
10	6,84	13,03	28,73	15,88	28,34	14,15	17,83	8,84
15	24,50	46,28	70,91	50,98	54,95	48,29	49,32	15,01
30	69,01	78,82	85,15	81,59	83,00	83,39	80,16	5,86
45	87,33	89,70	90,20	87,51	89,94	87,90	88,76	1,32
60	88,96	91,84	93,54	90,36	93,20	92,94	91,81	1,81

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

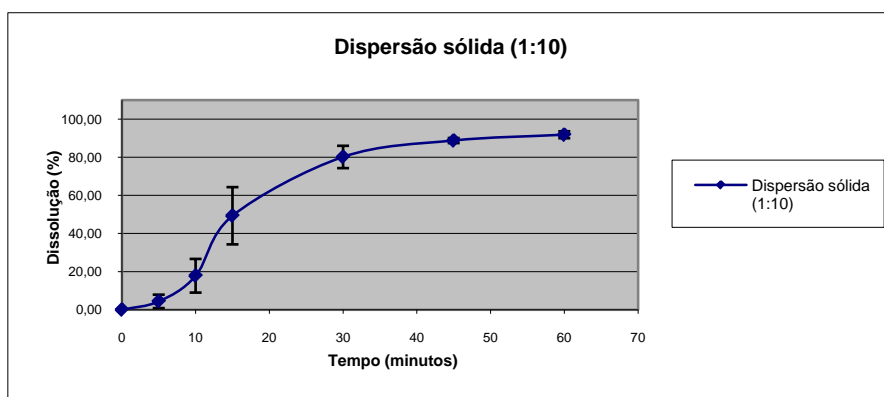


Figura XII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/PEG 6000 (1:10)

2. Finasteride/Kollidon K25

2.1. Misturas físicas

a) Mistura física 1:1

Tabela XIII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/Kollidon K25 (1:1)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:1)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,00	1,54	3,18	1,28	1,54	2,56	2,02	0,73
10	2,41	2,28	4,34	3,03	6,28	6,55	4,15	1,90
15	6,27	4,50	5,97	9,34	8,21	10,64	7,49	2,31
30	15,72	7,96	14,49	10,16	11,60	19,04	13,16	4,03
45	19,22	9,15	16,15	14,00	14,39	25,56	16,41	5,56
60	26,36	10,42	18,00	14,52	15,42	28,10	18,81	6,99

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

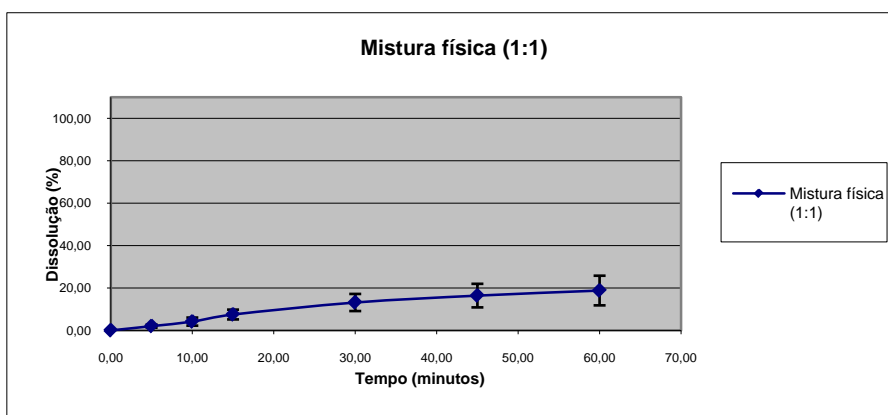


Figura XIII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/Kollidon K25 (1:1)

b) Mistura física 1:2

Tabela XIV. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/Kollidon K25 (1:2)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:2)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,02	2,44	1,68	0,73	0,87	1,64	1,56	0,66
10	3,96	4,04	1,94	0,97	1,96	3,32	2,70	1,26
15	6,99	6,83	4,12	2,40	4,08	4,29	4,79	1,79
30	12,62	13,01	7,99	10,51	11,52	10,03	10,94	1,85
45	16,14	17,94	10,67	14,50	15,26	13,41	14,65	2,48
60	18,68	20,57	12,81	20,90	17,84	15,83	17,77	3,06

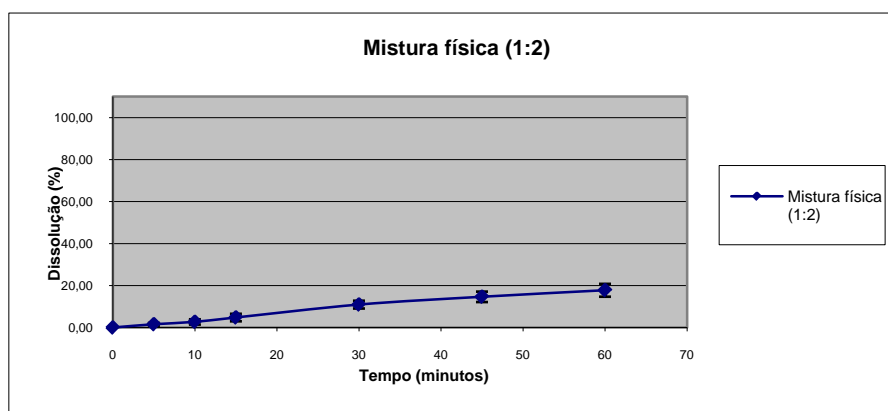


Figura XIV. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/Kollidon K25 (1:2)

c) Mistura física 1:4

Tabela XV. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/Kollidon K25 (1:4)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:4)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,17	1,13	2,15	1,37	2,17	2,54	1,75	0,60
10	3,44	2,00	4,09	3,19	3,65	4,39	3,46	0,84
15	5,97	3,56	6,40	4,71	5,02	6,38	5,34	1,12
30	11,23	7,59	12,99	12,54	11,24	12,93	11,42	2,04
45	14,72	11,42	16,61	17,73	14,43	17,85	15,46	2,46
60	17,70	15,94	20,03	20,60	17,14	22,09	18,92	2,35

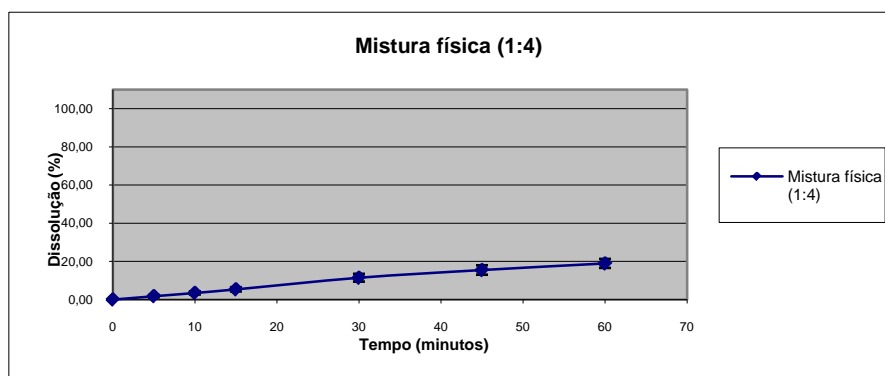


Figura XV. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/Kollidon K25 (1:4)

d) Mistura física 1:6

Tabela XVI. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/Kollidon K25 (1:6)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:6)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,41	1,93	0,72	0,33	0,50	0,21	0,85	0,68
10	3,68	3,57	6,42	1,92	1,81	0,73	3,02	2,01
15	5,92	6,28	10,35	3,88	4,60	1,48	5,42	2,96
30	11,24	13,59	15,49	10,04	9,81	4,40	10,76	3,81
45	15,34	17,47	19,74	15,81	14,11	7,30	14,96	4,23
60	19,62	20,73	24,29	19,07	19,05	10,00	18,79	4,73

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

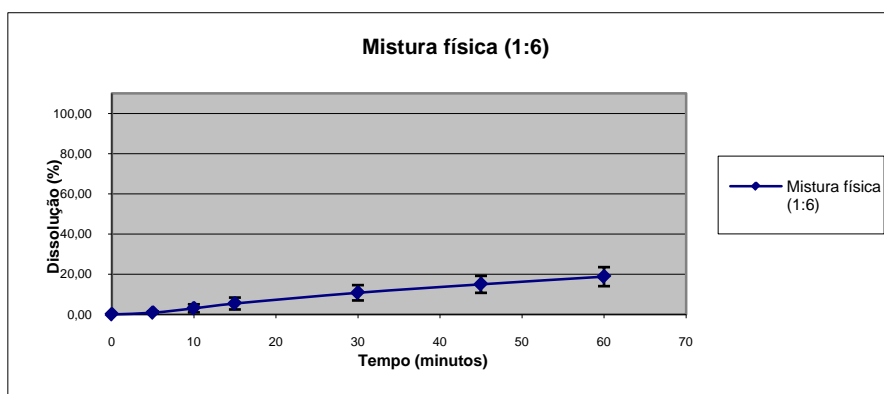


Figura XVI. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/Kollidon K25 (1:6)

e) Mistura física 1:8

Tabela XVII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/Kollidon K25 (1:8)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:8)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	5,17	1,68	1,84	1,66	1,85	1,38	2,26	1,43
10	6,27	2,65	3,39	3,96	3,98	3,29	3,92	1,25
15	10,45	4,54	5,09	5,66	6,03	4,72	6,08	2,21
30	18,41	10,00	10,86	11,83	11,02	8,16	11,71	3,51
45	24,92	17,26	15,25	17,51	14,36	11,86	16,86	4,46
60	32,46	20,90	22,34	22,01	17,52	21,02	22,71	5,07

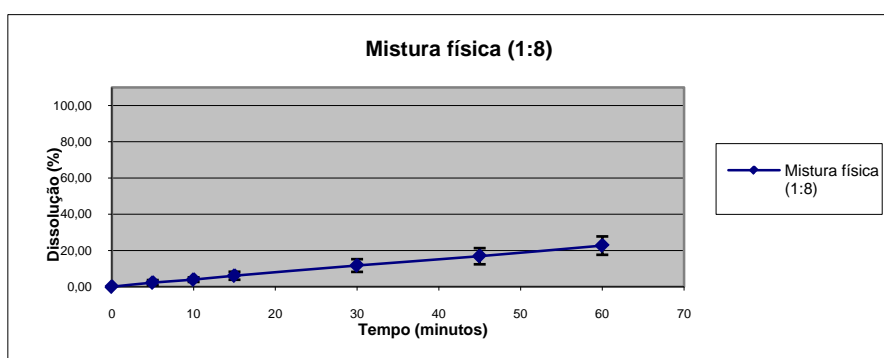


Figura XVII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/Kollidon K25 (1:8)

f) Mistura física 1:10

Tabela XVIII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/Kollidon K25 (1:10)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:10)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,93	2,65	1,89	1,19	1,03	1,10	1,80	0,83
10	5,21	4,57	3,74	1,70	2,01	3,60	3,47	1,38
15	7,92	7,53	6,09	3,97	3,56	6,62	5,95	1,82
30	14,37	14,85	11,77	7,58	7,27	10,05	10,98	3,26
45	19,83	19,94	18,71	10,71	12,50	16,72	16,40	3,93
60	24,23	25,21	23,10	13,17	15,91	19,66	20,21	4,86

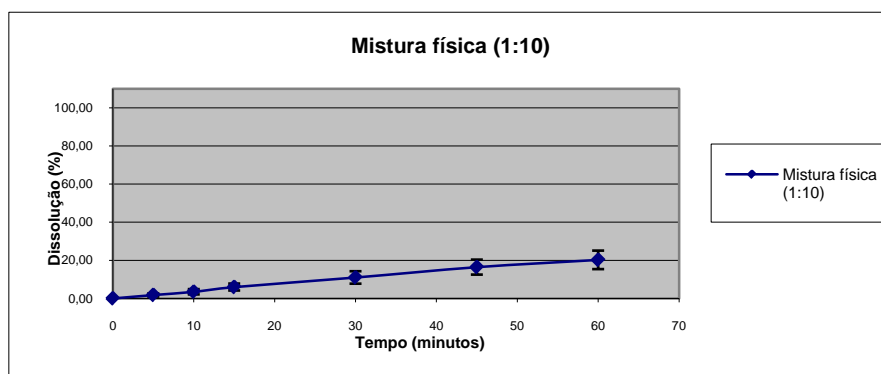


Figura XVIII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/Kollidon K25 (1:10)

2.2. Dispersões sólidas

a) Dispersão sólida 1:1

Tabela XIX. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/Kollidon K25 (1:1)

Tempo (minutos)	Dispersão sólida (1:1)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	10,91	1,43	1,03	1,04	10,01	14,84	6,54	6,11
10	24,90	2,79	2,69	1,43	15,88	26,70	12,40	11,66
15	37,04	3,88	3,25	3,02	23,09	37,47	17,96	16,79
30	55,09	6,43	14,55	13,06	42,58	56,97	31,45	22,73

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

45	66,70	11,45	27,17	18,45	55,27	68,04	41,18	25,17
60	74,13	16,05	38,00	26,96	62,14	75,96	48,87	25,39

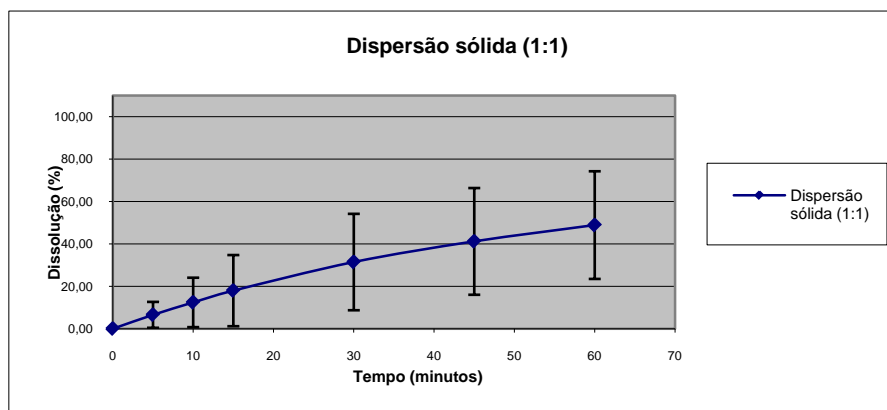


Figura XIX. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/Kollidon K25 (1:1)

b) Dispersão sólida 1:2

Tabela XX. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/Kollidon K25 (1:2)

Tempo (minutos)	Dispersão sólida (1:2)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,03	1,48	10,82	1,91	20,69	7,69	7,44	7,52
10	15,33	2,98	23,38	3,33	34,55	20,86	16,74	12,24
15	29,37	5,03	34,77	9,15	44,29	39,77	27,07	16,31
30	60,15	38,58	59,65	50,41	63,92	64,46	56,19	9,99
45	72,21	60,49	68,93	68,83	71,08	72,68	69,04	4,49
60	75,17	67,46	71,12	73,33	75,96	76,28	73,22	3,41

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

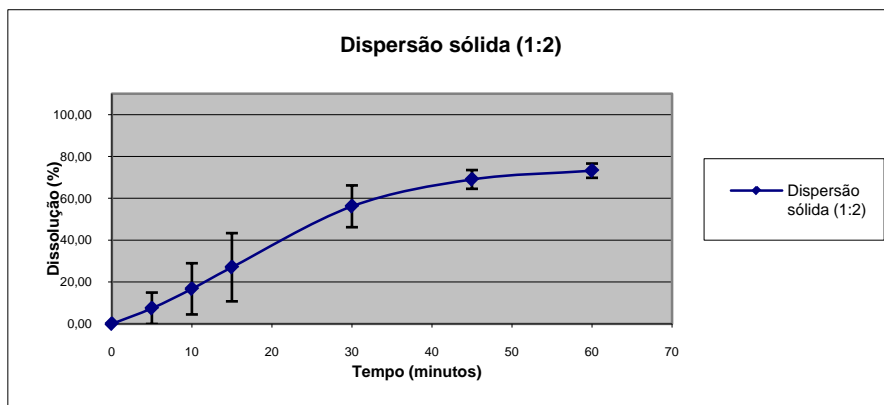


Figura XX. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/Kollidon K25 (1:2)

c) Dispersão sólida 1:4

Tabela XXI. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/Kollidon K25 (1:4)

Tempo (minutos)	Dispersão sólida (1:4)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	3,93	7,01	5,93	2,82	4,06	2,84	4,43	1,69
10	7,75	16,42	16,32	10,05	16,07	11,00	12,94	3,80
15	16,19	28,83	29,27	19,54	25,37	23,29	23,75	5,18
30	47,72	55,61	52,48	51,86	52,00	50,20	51,64	2,61
45	64,81	65,50	64,17	62,39	63,37	63,81	64,01	1,09
60	72,63	71,85	69,41	70,23	69,91	71,00	70,84	1,23

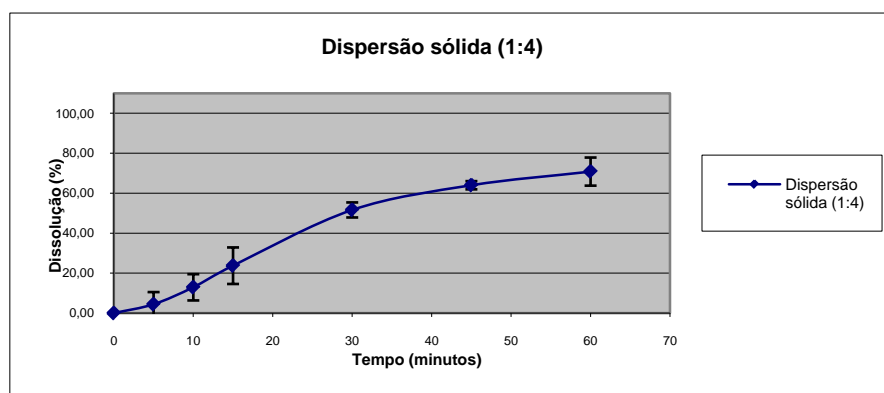


Figura XXI. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/Kollidon K25 (1:4)

d) Dispersão sólida 1:6

Tabela XXII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/Kollidon K25 (1:6)

Tempo (minutos)	Dispersão sólida (1:6)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	18,45	3,44	4,92	11,14	5,37	14,97	9,71	6,12
10	28,68	13,08	18,26	25,66	17,41	28,56	21,94	6,57
15	43,08	20,82	32,57	39,63	26,63	42,60	34,22	9,14
30	60,45	52,83	57,95	61,53	59,12	63,86	59,29	3,76
45	69,09	65,55	66,37	69,10	68,14	71,21	68,24	2,05
60	75,08	72,89	71,00	73,94	75,71	90,46	76,51	7,03

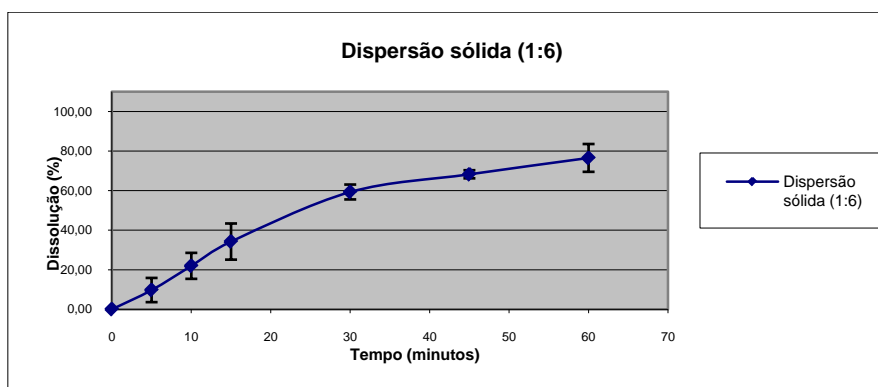


Figura XXII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/Kollidon K25 (1:6)

e) Dispersão sólida 1:8

Tabela XXIII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/Kollidon K25 (1:8)

Tempo (minutos)	Dispersão sólida (1:8)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	6,91	6,94	3,00	6,33	14,18	7,60	7,49	3,66
10	16,36	17,77	12,24	15,42	25,22	16,98	17,33	4,31
15	32,08	29,12	34,47	36,70	38,51	37,19	34,68	3,54
30	64,40	65,15	64,40	69,91	67,83	74,67	67,73	4,04
45	75,78	76,57	82,06	80,43	76,64	87,29	79,79	4,43
60	79,92	81,82	84,70	82,02	92,55	87,44	84,74	4,63

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

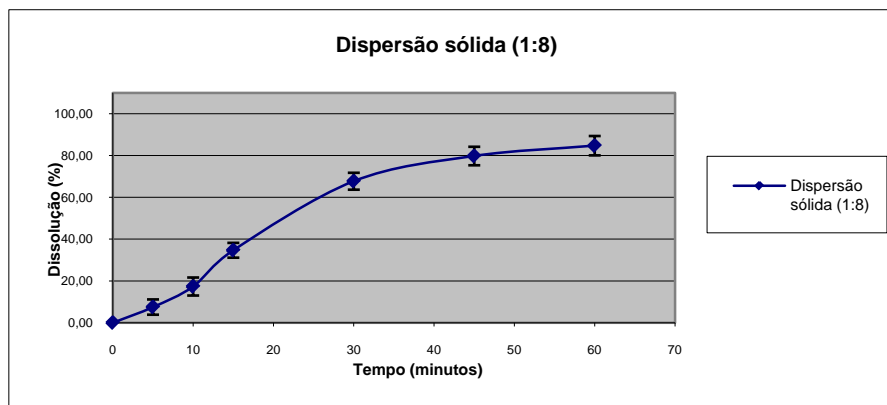


Figura XXIII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/Kollidon K25 (1:8)

f) Dispersão sólida 1:10

Tabela XXIV. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersões sólidas Finasteride/Kollidon K25 (1:10)

Tempo (minutos)	Dispersão sólida (1:10)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	5,70	3,84	1,89	2,29	10,06	2,55	4,39	3,10
10	20,10	10,61	11,75	10,33	17,22	8,85	13,14	4,47
15	32,76	19,29	23,40	23,11	24,96	17,69	23,53	5,28
30	56,90	46,05	54,39	51,54	53,06	51,12	52,18	3,66
45	68,24	55,88	66,72	66,09	67,66	65,00	64,93	4,58
60	71,89	62,47	72,48	71,67	71,54	71,31	70,23	3,82

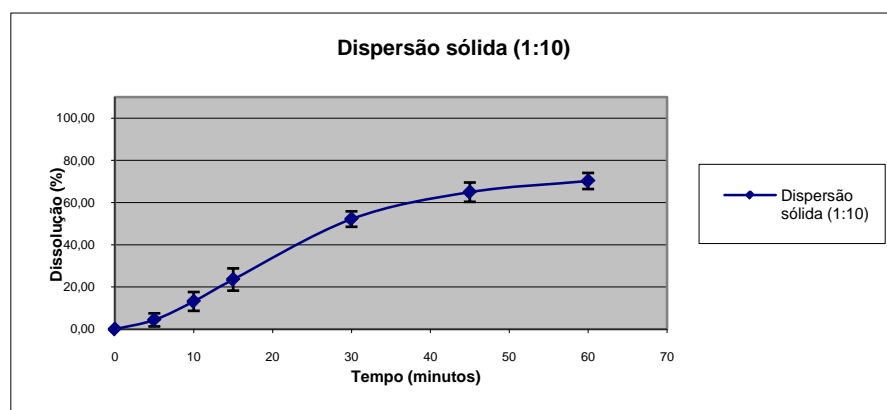


Figura XXIV. Perfil de dissolução das cápsulas contendo dispersão sólida Finasteride/Kollidon K25 (1:10)

3. Finasteride/ β -ciclodextrina

3.1. Misturas físicas

a) Mistura física 1:1

Tabela XXV. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/ β -ciclodextrina (1:1)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:1)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	1,16	1,03	1,07	1,61	1,39	1,24	1,25	0,22
10	1,88	1,58	1,50	1,65	3,26	1,75	1,94	0,66
15	3,50	3,63	3,05	3,68	5,51	3,68	3,84	0,85
30	9,75	7,77	7,24	8,96	11,19	9,40	9,05	1,42
45	13,47	12,23	10,75	11,91	13,49	12,39	12,38	1,03
60	15,28	11,69	11,36	12,31	14,45	12,88	13,00	1,56

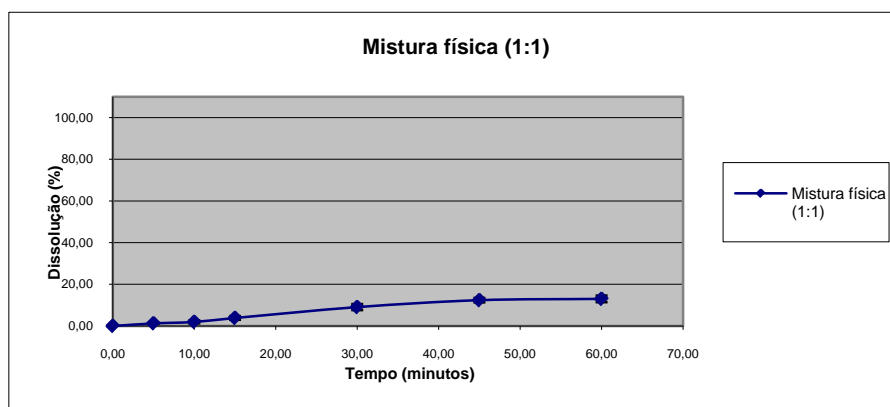


Figura XXV. Perfil de dissolução das cápsulas contendo misturas física Finasteride/ β -ciclodextrina (1:1)

b) Mistura física 1:2

Tabela XXVI. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/ β -ciclodextrina (1:2)

Tempo (minutos)	Mistura física (1:2)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

5	1,36	1,43	1,77	1,30	1,65	1,60	1,52	0,18
10	3,63	3,32	2,97	3,61	4,15	4,25	3,65	0,48
15	5,50	5,20	5,89	7,09	7,92	7,26	6,48	1,10
30	11,12	12,69	14,15	11,98	12,07	13,26	12,54	1,07
45	14,71	16,24	19,37	15,91	15,79	17,10	16,52	1,59
60	17,47	17,62	21,31	16,30	18,51	21,18	18,73	2,07

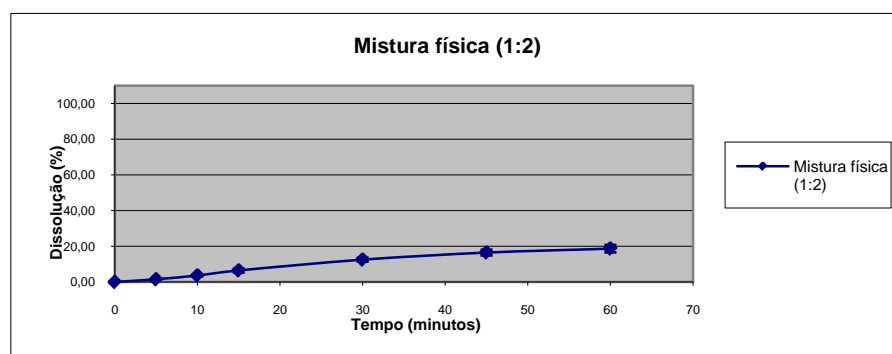


Figura XXVI. Perfil de dissolução das cápsulas contendo mistura física Finasteride/ β -ciclodextrina (1:2)

3.2. Complexos de inclusão

a) Complexo de inclusão 1:1

Tabela XXVII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo complexo de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina (1:1)

Tempo (minutos)	Complexos de inclusão (1:1)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	2,83	4,60	5,22	6,33	3,23	2,06	4,05	1,61
10	13,91	13,74	17,25	14,70	14,34	9,96	13,98	2,35
15	30,26	29,65	30,66	29,59	30,83	31,34	30,39	0,69
30	52,73	52,05	53,91	51,71	53,64	53,01	52,84	0,86
45	66,99	66,11	66,77	63,39	63,67	65,02	65,32	1,55
60	75,50	75,49	74,70	74,17	73,59	65,35	73,13	3,88

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

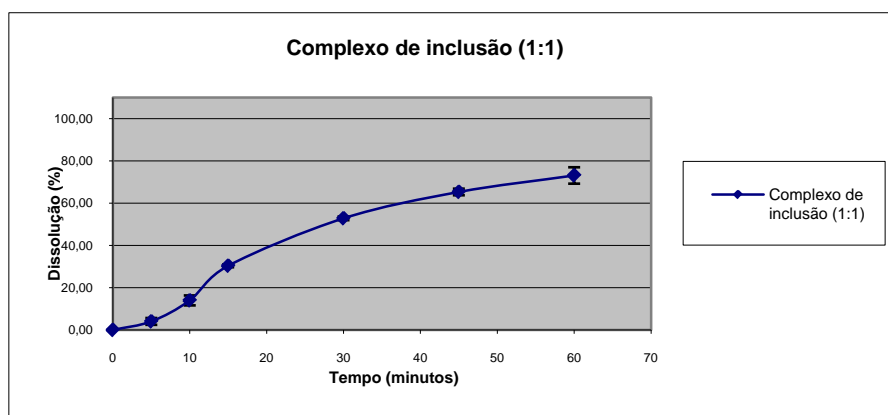


Figura XXVII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo complexo de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina (1:1)

b) Complexo de inclusão 1:2

Tabela XXVIII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo complexo de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina (1:2)

Tempo (minutos)	Complexos de inclusão (1:2)						Média (%)	Desvio Padrão
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	3,85	12,75	6,22	1,69	1,68	14,85	6,84	5,68
10	12,71	25,27	16,22	8,07	10,85	32,15	17,54	9,30
15	27,55	31,14	27,81	36,03	28,36	43,99	32,48	6,48
30	48,42	55,25	50,00	60,66	54,33	63,30	55,33	5,81
45	69,62	68,21	64,54	73,31	67,52	77,13	70,06	4,50
60	76,74	76,35	72,96	78,19	74,85	80,68	76,63	2,67

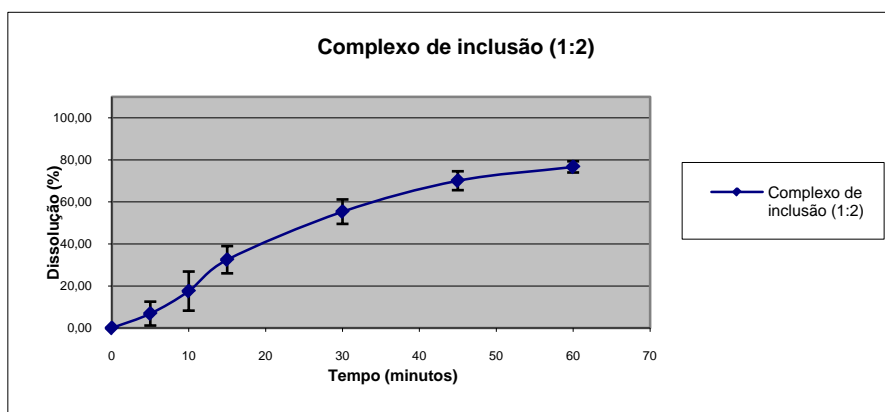


Figura XXVIII. Perfil de dissolução das cápsulas contendo complexo de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina (1:2)

a) Complexo de inclusão 1:4

Tabela XXIX. Perfil de dissolução das cápsulas contendo complexo de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina (1:4)

Tempo (minutos)	Complexos de inclusão (1:4)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	10,94	24,34	4,10	4,97	15,30	4,19	10,64	8,08
10	50,71	48,80	52,49	39,36	51,81	31,30	45,74	8,55
15	62,82	65,53	67,33	58,73	65,82	53,70	62,32	5,20
30	80,95	81,98	82,16	80,74	84,22	80,62	81,78	1,36
45	85,89	85,50	85,70	88,34	89,54	85,51	86,75	1,75
60	87,97	90,12	89,37	91,80	92,37	91,82	90,57	1,72

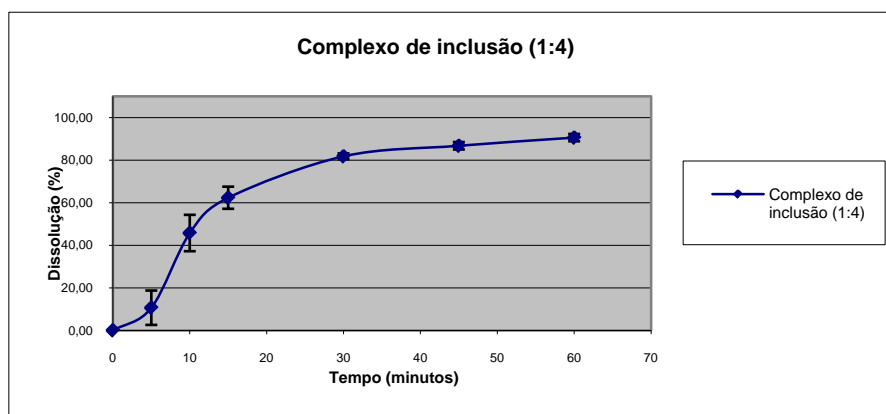


Figura XXIX. Perfil de dissolução das cápsulas contendo complexo de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina (1:4)

b) Complexo de inclusão 1:6

Tabela XXX. Perfil de dissolução das cápsulas contendo complexo de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina (1:6)

Tempo (minutos)	Complexos de inclusão (1:6)						Média (%)	Desvio Padrão
	Dissolução (%)							
	A1	A2	A3	A4	A5	A6		
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	15,25	22,68	10,18	20,97	13,25	21,38	17,28	5,10
10	54,90	80,26	82,46	82,63	78,28	83,25	76,96	10,97
15	86,81	87,80	90,27	87,91	87,95	87,44	88,03	1,18
30	87,86	91,27	92,64	91,02	94,71	92,28	91,63	2,27
45	95,91	97,09	96,19	96,55	95,85	94,55	96,02	0,86
60	98,72	101,65	101,74	100,51	102,13	101,83	101,10	1,29

Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis
(BCS – Classe II)

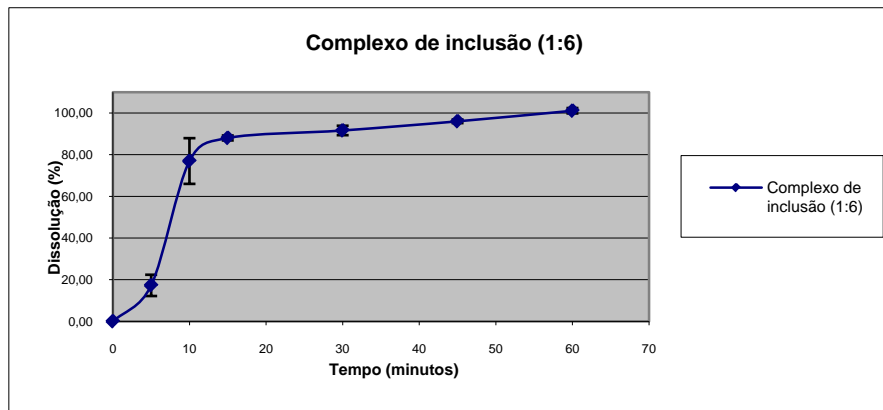


Figura XXX. Perfil de dissolução das cápsulas contendo complexo de inclusão Finasteride/ β -ciclodextrina (1:6)