

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FABIULA ADRIANA FRANKE

DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO *IN*
VITRO DE DISPERSÕES SÓLIDAS CONTENDO ÁCIDO FERÚLICO

PONTA GROSSA

2014

FABIULA ADRIANA FRANKE

DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO *IN*
VITRO DE DISPERSÕES SÓLIDAS CONTENDO ÁCIDO FERÚLICO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas na Universidade Estadual de Ponta Grossa, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos, Medicamentos e Biociências aplicadas à Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Vitor Farago

PONTA GROSSA

2014

Ficha Catalográfica
Elaborada pelo Setor de Tratamento da Informação BICEN/UEPG

F829 Franke, Fabiula Adriana
Desenvolvimento tecnológico,
caracterização e avaliação in vitro de
dispersões sólidas contendo ácido
ferúlico/ Fabiula Adriana Franke. Ponta
Grossa, 2014.
73f.

Dissertação (Mestrado em Ciências
Farmacêuticas - Área de Concentração:
Fármacos, Medicamentos e Biociências
Aplicadas à Farmácia), Universidade
Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Vitor
Farago.

1.Dispersões Sólidas. 2.Ácido Ferúlico.
3.Poloxamer 407. 4.Dissolução. I.Farago,
Paulo Vitor. II. Universidade Estadual de
Ponta Grossa. Mestrado em Ciências
Farmacêuticas. III. T.

FABIULA ADRIANA FRANKE

DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO *IN VITRO* DE DISPERSÕES SÓLIDAS CONTENDO ÁCIDO FERÚLICO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas na Universidade Estadual de Ponta Grossa, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: Fármacos, Medicamentos e Biociências aplicadas à Farmácia.

Ponta Grossa, 26 de fevereiro de 2014.

Prof. Dr. Paulo Vitor Farago – Orientador
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^a. Dr^a. Josiane Padilha de Paula
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^a. Dr^a. Maria Helene Giovanetti Canteri
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Dedico este trabalho aos meus filhos, Luiza e Bruno, pelo amor incondicional, paciência, carinho e compreensão, tão pouca idade e tanta sabedoria e sensibilidade para abrir mão de horas de convívio para que este trabalho fosse realizado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela bênção da vida, por me manter saudável física e mentalmente para concluir esse grande desafio, pois o caminho foi penoso, doloroso, algumas vezes achei que não conseguiria, mas com a força de Deus, este dia chegou.

Ao meu orientador Prof. Dr. Paulo Vitor Farago, pela oportunidade concedida para a realização desse mestrado e que, com sua experiência e paciência conduziu-me na realização desse trabalho mesmo com as inúmeras dificuldades técnicas e pessoais, e pela valiosa revisão crítica dessa dissertação.

Agradeço em especial, à Prof. Dr^a. Josiane Padilha de Paula, pelas palavras de incentivo e encorajamento para continuar e ainda, as contribuições ao longo desse trabalho.

À Prof. Msc. Jessica Mendes Nadal, por sempre dispor do seu tempo para me orientar em minhas dificuldades, meu sincero agradecimento.

À Prof. Dra. Patricia Matias Doll Boscardin pelas palavras de incentivo e pelas considerações durante a qualificação.

A todos os meus familiares que se disponibilizaram em cuidar dos meus filhos nos mais diversos horários para que eu pudesse realizar esse trabalho.

À sempre prestativa Luciane Stankiewski, por trocar plantões e pelo apoio nos momentos difíceis.

À Maiby Ribeiro de Paula, por remanejar a escala de plantões sempre que precisei.

Aos sócios do Serviços de Hemoterapia de Ponta Grossa: Msc. Eduardo Pietruchinski, Msc. Jeanine Margraf Bittencourt, Dr^a. Josiane Padilha de Paula e Msc. Marcia Venancio Marcon, por me liberarem da rotina do banco de sangue para que esse trabalho pudesse ser concluído.

Enfim, agradeço a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento e finalização desse trabalho.

RESUMO

O ácido ferúlico tem atividade antioxidante, anti-inflamatória, antitrombótica, anticancerígena, neuroprotetora, cardioprotetora e fotoprotetora. No entanto, apesar dessas atividades biológicas, sua utilidade terapêutica é limitada devido a certas propriedades físico-químicas desfavoráveis, notadamente a baixa solubilidade aquosa. É qualificado como fármaco da Classe II pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica e, portanto, sua dissolução é etapa limitante da absorção, podendo apresentar problemas de biodisponibilidade. Assim, considerando o elevado número de propriedades farmacológicas atribuídas ao ácido ferúlico, o objetivo desse trabalho foi desenvolver e caracterizar dispersões sólidas contendo ácido ferúlico, hidrofóbico, e um surfactante não-iônico Poloxamer 407 e compará-las quanto à melhoria na dissolução do ácido ferúlico. As dispersões sólidas foram obtidas pelos métodos de trituração, malaxagem, coevaporação, fusão, liofilização e *spray-drying* nas concentrações de 10 e 20%. As formulações apresentaram um rendimento entre 38,6 e 80,2%. Todas as formulações mostraram valores de eficiência de incorporação adequados, superiores a 80%. As dispersões sólidas foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura, por difração de raios X e por espectroscopia na região do infravermelho com transformada em Fourier, cujos resultados comprovaram a obtenção das dispersões sólidas. As características de dissolução entre o fármaco puro e as formulações foram comparadas. As dispersões sólidas apresentaram maior eficiência em melhorar a velocidade de dissolução do ácido ferúlico, explicável pelo efeito tensoativo do Poloxamer 407. Maior incremento da dissolução foi obtido com a formulação obtida pelo método de liofilização na concentração de 10%, com eficiência de dissolução de 93,83%. Os perfis de dissolução apresentaram o melhor ajuste para a equação monoexponencial. Esses resultados sugerem que as dispersões sólidas elaboradas com o uso do Poloxamer 407, contendo o fármaco, são estratégias viáveis na indústria farmacêutica.

Palavras-Chave: Dispersões Sólidas. Ácido Ferúlico. Poloxamer 407. Dissolução.

ABSTRACT

The ferulic acid has antioxidant, anti-inflammatory, antithrombotic, anticancer, neuroprotective, cardioprotective and photoprotective activity. However, despite these biological activities, its therapeutic usefulness is limited due to certain unfavorable physicochemical properties, especially the low aqueous solubility. It is classified as a Class II drug by the Biopharmaceutical Classification System and therefore its dissolution is a limiting step of absorption, may present bioavailability problems. Thus, considering the large number of pharmacological properties attributed to ferulic acid, the aim of this study was to develop and characterize solid dispersions containing ferulic acid, hydrophobic, a non-ionic surfactant (Poloxamer 407) and compare them in terms of improving the dissolution of ferulic acid. Solid dispersions were obtained by methods of crushing, kneading, co-evaporation, fusion, spray drying and freeze drying at concentrations of 10 and 20%. The formulations showed a yield between 38.6 and 80.2%. All formulations showed adequate amounts of efficiency of incorporation, greater than 80%. The solid dispersions were characterized by scanning electron microscopy, X-ray diffraction and spectroscopy in the infrared region in Fourier transform, whose results confirmed the acquisition of solid dispersions. The dissolution characteristics of the pure drug and the formulations were compared. Solid dispersions exhibited greater efficiency in improving the speed of dissolution of the ferulic acid, explainable by the effect of Poloxamer 407 surfactant. A highest increase of dissolving was obtained with the formulation obtained by the method of freeze drying at a concentration of 10%, with dissolution efficiency of 93.83%. The dissolution profiles showed the best fit to a monoexponential equation. These results suggest that the solid dispersions prepared with the use of Poloxamer 407, containing the drug, are strategies feasible in the pharmaceutical industry.

Keywords: Solid Dispersions. Ferulic Acid. Poloxamer 407. Dissolution.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

A e B	Concentrações iniciais do fármaco que contribuem para as duas fases de dissolução na equação biexponencial
α e β	Constante cinética de dissolução para a equação biexponencial
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A_t	Área total
B	Coeficiente Angular
BHT	Butil hidroxitolueno
COX – 2	Ciclo-oxigenase 2
CV%	Coeficiente de Variação Percentual
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
DPR	Desvio Padrão Relativo
ED	Eficiência de Dissolução
f_t	Fração do fármaco dissolvido no tempo t hidroxipropilmetilcelulose
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulose
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
iNOS	Óxido Nítrico Sintetase Induzida
IVTF	Infravermelho com Transformada de Fourier
k	Constante cinética de dissolução para as equações monoexponencial e de ordem zero
LD	Limite de Detecção
LQ	Limite de Quantificação
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MF	Mistura Física
MSC	Critério de Seleção do Modelo
n	Número de Repetições
n	Expoente de Liberação
PEG	Polietilenoglicol
PEO	Poli(oxietileno)
pH	Potencial Hidrogeniônico
PPO	Poli(oxipropileno)

PVP	Polivinilpirrolidona
UV-Vis	Espectrofotometria na Região do Ultravioleta-Visível
y	Porcentagem de fármaco dissolvido no tempo t
$\%D$	Porcentagem de Dissolução

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	– Representação Esquemática da Estrutura Química do Poloxamer 407.....	23
FIGURA 2	– Estrutura Química do Ácido Ferúlico.....	27
FIGURA 3	– Esquema da Atividade Antioxidante do Ácido Ferúlico.....	29
FIGURA 4	– Fluxograma das Etapas da Pesquisa.....	35
FIGURA 5	– Fotomicrografia do Ácido Ferúlico Puro Obtida por MEV, Aumento de 500 X.....	49
FIGURA 6	– Fotomicrografia do do Poloxamer 407 Puro Obtido por MEV, Aumento de 500 X.....	50
FIGURA 7	– Fotomicrografias das Dispersões Sólidas Obtidas por MEV, Aumento de 500 X, Trituração 10% (a), Trituração 20% (b), Malaxagem 10% (c), Malaxagem 20% (d), Coevaporação 10% (e), Coevaporação 20% (f), Fusão 10% (g), Fusão 20% (h), Liofilização 10% (i), Liofilização 20% (j), <i>Spray-drying</i> 10% (k), <i>Spray-drying</i> 20% (l).....	51
FIGURA 8	– Difrátogramas do Ácido Ferúlico Puro, do Poloxamer 407, da Mistura Física e das Dispersões Sólidas a 10%.....	53
FIGURA 9	– Difrátogramas do Ácido Ferúlico Puro, do Poloxamer 407, da Mistura Física e das Dispersões Sólidas a 20%.....	54
FIGURA 10	– Espectros de IVTF do Ácido Ferúlico Puro, do Poloxamer 407, da Mistura Física e das Dispersões Sólidas a 10%.....	56
FIGURA 11	– Espectros de IVTF do Ácido Ferúlico Puro, do Poloxamer 407, da Mistura Física e das Dispersões Sólidas a 20%.....	57

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	– Composição das Formulações de Dispersões Sólidas Contendo Ácido Ferúlico.....	36
TABELA 2	– Rendimento Obtido para as Formulações de Dispersões Sólidas e Teor de Água Obtido para o Ácido Ferúlico, para o Poloxamer 407 e para as Dispersões Sólidas.....	44
TABELA 3	– Valores Experimentais Obtidos nos Ensaios de Repetibilidade e Precisão Intermediária.....	47
TABELA 4	– Resultados de Robustez para os Parâmetros Variados.....	48
TABELA 5	– Ácido Ferúlico Incorporado nas Dispersões Sólidas (mg.g^{-1}) e Eficiência de Incorporação (%).....	49
TABELA 6	– Eficiência de Dissolução do Fármaco Puro e das Formulações de Dispersões Sólidas.....	60
TABELA 7	– Resultado da Modelagem Matemática pela Equação Biexponencial para o Ácido Ferúlico Puro e para as Dispersões Sólidas.....	61

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	– Representação Gráfica da Curva Analítica Média para a Determinação do Ácido Ferúlico Obtida por UV-Vis ($\lambda = 320$ nm) em Metanol.....	46
GRÁFICO 2	– Representação Gráfica da Curva Analítica Média para o Estudo da Liberação <i>In Vitro</i> Obtida por UV-Vis ($\lambda = 320$ nm)....	58
GRÁFICO 3	– Perfil da Liberação <i>In Vitro</i> do Fármaco Puro e das Formulações de Dispersões Sólidas a 10%.....	59
GRÁFICO 4	– Perfil da Liberação <i>In Vitro</i> do Fármaco Puro e das Formulações de Dispersões Sólidas a 20%.....	59

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	OBJETIVOS.....	15
2.1	OBJETIVO GERAL.....	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1	DISPERSÕES SÓLIDAS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA.....	16
3.2	POLOXAMER: PROPRIEDADES E APLICAÇÕES.....	23
3.3	ASPECTOS BIOFARMACÊUTICOS DO ÁCIDO FERÚLICO.....	26
3.4	SISTEMAS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA/LIBERAÇÃO MODIFICADA CONTENDO O ÁCIDO FERÚLICO.....	30
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	33
4.1	EQUIPAMENTOS.....	33
4.2	REAGENTES E SOLVENTES.....	33
4.2.1	Fármaco e Padrão.....	33
4.2.2	Polímero.....	34
4.2.3	Água Purificada.....	34
4.2.4	Água Osmose Reversa.....	34
4.2.5	Outros Reagentes e Solventes.....	34
4.3	DESENHO EXPERIMENTAL.....	34
4.4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	36
4.4.1	Obtenção das Dispersões Sólidas Contendo Ácido Ferúlico.....	36
4.4.1.1	Trituração.....	36
4.4.1.2	Malaxagem.....	36
4.4.1.3	Coevaporação.....	36
4.4.1.4	Fusão.....	37
4.4.1.5	Liofilização.....	37
4.4.1.6	Secagem por aspersão ou <i>spray-drying</i>	37
4.4.1.7	Misturas físicas.....	38
4.4.2	Rendimento das Dispersões Sólidas.....	38

4.4.3	Determinação do Teor de Umidade.....	38
4.4.4	Determinação Quantitativa e Eficiência de Incorporação.....	39
4.4.4.1	Validação do método analítico para a quantificação do ácido ferúlico nas dispersões sólidas.....	39
4.4.5	Caracterização das Dispersões Sólidas.....	41
4.4.5.1	Microscopia eletrônica de varredura.....	41
4.4.5.2	Análise por difração de raios X.....	41
4.4.5.3	Avaliação por espectroscopia no infravermelho.....	41
4.4.6	Estudo da Liberação <i>In Vitro</i>	42
4.4.6.1	Ensaio de dissolução de dois pontos.....	42
4.4.6.2	Avaliação dos perfis de liberação.....	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	44
5.1	RENDIMENTO E DETERMINAÇÃO DO TEOR DE UMIDADE.....	44
5.2	DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA	45
5.2.1	Validação do Método Analítico para a Quantificação do Ácido Ferúlico Presente nas Dispersões Sólidas.....	45
5.2.1	Linearidade.....	45
5.2.1.2	Limites de detecção e quantificação.....	46
5.2.1.3	Repetibilidade e precisão intermediária.....	47
5.2.1.4	Exatidão.....	47
5.2.1.5	Robustez.....	47
5.2.2	Eficiência de Incorporação.....	48
5.3	ANÁLISE POR MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	49
5.4	ANÁLISE POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	51
5.5	AVALIAÇÃO POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO.....	54
5.6	ESTUDO DA LIBERAÇÃO <i>IN VITRO</i>	56
5.6.1	Ensaio de Dissolução.....	56
5.6.2	Avaliação dos Perfis de Liberação.....	59
6	CONCLUSÕES.....	61
	REFERÊNCIAS.....	62

1 INTRODUÇÃO

Os compostos fenólicos são moléculas biologicamente ativas que possuem, no mínimo, um anel aromático em sua estrutura, com uma ou mais hidroxilas como grupos funcionais e podem desempenhar efeitos terapêuticos bastante diferenciados. Dentre eles, o ácido ferúlico ou ácido 4-hidroxi-3-metoxi-cinâmico é um composto fenólico amplamente encontrado no reino vegetal, produzido naturalmente pelas plantas em resposta às variações ambientais (OTA et al., 2011).

Os efeitos terapêuticos do ácido ferúlico incluem o anti-inflamatório, o antioxidante (SHANTHAKUMAR et al., 2012), o antitrombótico, o anticancerígeno, o neuroprotetor e o cardioprotetor. Quando aplicado sobre a pele, pode apresentar um efeito fotoprotetor (MERLIN et al., 2012, STANIFORTH et al., 2012, DU; CAO; YU, 2011, WANG et al., 2011; YU et al., 2010, SCALIA, MEZZENA, 2009).

Apesar dessas atividades biológicas, a utilidade terapêutica do ácido ferúlico é limitada devido à sua baixa solubilidade aquosa (SAIJA et al., 2000), uma vez que o fármaco apresenta natureza hidrofóbica, sendo um composto oxidável e fotossensível, resultando em sua conversão parcial do isômero *trans* para o isômero *cis* (ANSELMINI et al., 2008). Nesse sentido, sua absorção e consequentemente biodisponibilidade pode ser reduzida, levando a um efeito mínimo *in vivo* quando da administração oral (WANG et al., 2011).

Assim, considerando a limitação de solubilidade do fármaco, torna-se interessante o uso de dispersões sólidas, no sentido de otimizar a sua solubilidade aparente e, com isso, contribuir para o aumento da biodisponibilidade por via oral. No entanto, poucos estudos sobre formas farmacêuticas de liberação imediata ou de liberação modificada de ácido ferúlico estão disponíveis na literatura. Dessa forma, o presente trabalho, tem como proposta o desenvolvimento tecnológico de dispersões sólidas contendo ácido ferúlico, para assegurar uma maior adequação ao uso clínico por via oral.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver, caracterizar e avaliar *in vitro* dispersões sólidas de ácido ferúlico empregando Poloxamer 407, elaboradas a partir de diferentes métodos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar a obtenção de dispersões sólidas contendo ácido ferúlico a partir do Poloxamer 407, utilizando os métodos de trituração, malaxagem, coevaporação, fusão, liofilização e *spray-drying*;
- Determinar quantitativamente o ácido ferúlico nas dispersões sólidas por espectrofotometria na região do ultravioleta, previamente validado;
- Caracterizar as dispersões sólidas por meio de estudos morfológicos e espectroscópicos na região do infravermelho;
- Avaliar a liberação *in vitro* do fármaco a partir das dispersões sólidas, empregando o ensaio de dissolução de dois pontos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DISPERSÕES SÓLIDAS NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A via oral é a mais amplamente utilizada e a mais facilmente aceita para a administração de fármacos (ENSIGN; CONE; HANES, 2012, PERIOLI et al., 2011, ROGER; LAGARCE; BENOIT, 2011, ARUNACHALAM et al. , 2010). Isso se justifica em função do seu baixo custo, da facilidade de produção, da exatidão da dose e da facilidade de administração, o que assegura a adesão do paciente ao tratamento (PLAPIED et al., 2011).

Apesar das potenciais vantagens, as formulações orais apresentam vários inconvenientes, como a grande variabilidade do tempo de passagem ao longo do trato gastrointestinal (HUSSAIN et al., 2012), a metabolização pré-sistêmica ou o efeito de passagem e as limitações físico-químicas do fármaco (ANDERSON; SANETO, 2012, CHOWDARY; RAO, 2011, KHAN et al., 2011).

Muitas abordagens tecnológicas têm sido propostas durante os últimos anos, com a finalidade de conseguir um perfil de dissolução adequado e uma absorção apropriada à obtenção de concentrações plasmáticas para alcançar o efeito terapêutico pretendido (LI et al., 2013, KADIR et al., 2012, MARASINI et al., 2012, PUROHIT; PATEL, 2012, SUN; JU; LEE, 2012).

Em particular, as dispersões sólidas constituem uma área interessante de trabalho. Dentre as vantagens, destacam-se a redução do tamanho das partículas, com consequente aumento da área de superfície, a aglomeração reduzida, a molhabilidade alta, a solubilidade elevada (AGRAWAL et al., 2013) e o maior grau de porosidade (FRIZON et al., 2013, CHOUDHARY et al., 2012, KOLASINAC et al., 2012, WU et al., 2011, ALI; WILLIAMS; RAWLINSON, 2010).

As dispersões sólidas são obtidas por meio de distintos processos tecnológicos que consistem em dispersar um componente farmacologicamente ativo em um carreador ou matriz no estado sólido (HUGHEY et al., 2013, GIRI et al., 2012, DURET et al., 2012, LUHADIYA et al., 2012). Esse sistema permite melhorar a solubilidade (IBRAHIM; EL-BADRY, 2013, YOSHIDA et al., 2012) e aumentar a taxa de dissolução (LIN et al., 2012, NAKANISHI et al., 2011), o que, consequentemente, aprimora a ação terapêutica devido ao incremento da biodisponibilidade (ALVES et al., 2012, MEKA et al., 2012, PAPADIMITRIOU et al., 2012, YADAV et al., 2012,

SINGLA et al., 2012, AL-OBAIDI et al., 2011, ARUNPRASAD; NARAYANAN; RAJALAKSHMI, 2010, YU et al., 2010).

As primeiras dispersões sólidas surgiram em 1961, quando Sekiguchi e Obi constataram que a formação de misturas eutéticas aprimorava a taxa de dissolução do fármaco e, conseqüentemente, a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis. Essas preparações foram elaboradas utilizando matrizes cristalinas, como a ureia e alguns açúcares, e foram designadas como dispersões sólidas de primeira geração. Elas apresentavam como principal desvantagem o fato de que não liberavam o fármaco tão rapidamente como os sistemas amorfos, devido à formação de dispersões sólidas cristalinas termodinamicamente mais estáveis (SHEP et al., 2012, BLEY; FUSSNEGGER; BODMEIER, 2010, SANTOS, 2008).

No final da década de 60, surgiram as dispersões sólidas formadas por matrizes amorfas, chamadas de dispersões sólidas de segunda geração (ALMEIDA, 2009a). Essa geração é composta por dois tipos de polímeros: totalmente sintéticos, como polivinilpirrolidona (PVP), polietilenoglicol (PEG) e polímeros metacrílicos (EudraGIT), além de polímeros sintéticos baseados em produtos naturais, como os derivados da celulose, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxietilpropilcelulose e derivados do amido. As ciclodextrinas, oligômeros cíclicos da glicose, também permitem a obtenção de dispersões sólidas de segunda geração (SINGH; BAGUEL; YADAV, 2011).

Neste caso, a interação entre o fármaco e a matriz pode ser classificada em soluções sólidas, suspensões sólidas, ou uma mistura de ambas (JANSSENS; MOOTER, 2009).

Nas soluções sólidas amorfas, o fármaco e o excipiente são totalmente miscíveis e solúveis, originando uma interação molecular homogênea entre eles. O uso de polímeros na elaboração de uma solução sólida verdadeira permite criar um produto amorfo em que o fármaco cristalino é dissolvido. Esse tipo de dispersão sólida amorfa é homogênea ao nível molecular e, como tal, apenas uma fase está presente (KAPOOR et al., 2012).

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 homogênea, sendo composta por duas fases (FRANK et al., 2012, DAS et al., 2011).

Quando o fármaco está simultaneamente dissolvido e suspenso na matriz, obtém-se uma estrutura heterogênea com propriedades mistas de solução e suspensão sólida amorfa. Nas dispersões sólidas de segunda geração, o fármaco está no seu estado saturado, devido à dissolução forçada na matriz. Esses 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 (SINGH; BAGUEL; YADAV, 2011).

A terceira geração de dispersões sólidas contém uma matriz tensoativa, ou uma mistura entre polímeros amorfos e tensoativos como carreadores. Nesse sentido, as formulações permitem obter a máxima biodisponibilidade para o fármaco de baixa solubilidade aquosa, além de conferir estabilidade a dispersão sólida, por impedir a recristalização do fármaco. A utilização de polímeros tensoativos como a inulina, os copolímeros em bloco do óxido de etileno e do óxido de propileno (Poloxamer), o diberrenato de glicerila (Compritol 888 ATO), glicerídeos de macrogol-32 lauroila (Gelucire 44/14) tem sido amplamente difundida (YU et al., 2010, LI et al., 2006).

A quarta geração é uma dispersão sólida de liberação controlada, contendo fármacos com baixa solubilidade aquosa e, concomitantemente, uma meia-vida biológica curta. Esse tipo de formulação pretende atingir dois alvos: melhorar a solubilidade e promover a liberação de maneira controlada. Os polímeros convencionais utilizados para retardar a liberação de fármacos solúveis em água incluem o acetato de celulose, a hidroxipropilcelulose, o Eudragit®, o polióxido de etileno e os derivados carboxivinílicos, pois são insolúveis ou dissolvem muito lentamente em água. Esse tipo de dispersão sólida tem dois principais mecanismos pelos quais o fármaco é liberado: a difusão e a erosão (VO; PARK; LEE, 2013).

Dessa forma, as dispersões sólidas têm sido demonstradas como um método viável e econômico (SAKURAI et al., 2012) para melhorar a biodisponibilidade de fármacos com baixa solubilidade aquosa por meio do aumento de sua taxa de dissolução (DUKECK; SIEGER; KARMWAR, 2013, CHHAPREL; TALESARA; JAIN, 2012, MAULVI et al., 2011, MEHANNA; MOTAWAA; SAMAHA, 2010, YU et al., 2010).

Existem várias vantagens para a utilização da tecnologia de dispersões sólidas, dentre as quais:

1. Redução do tamanho das partículas: as dispersões sólidas permitem a formação de uma grande área de superfície, resultando em uma taxa de dissolução aumentada, uma vez que o fármaco pode estar disperso molecularmente no carreador (KALPANA et al., 2010);
2. Partículas com molhabilidade aumentada: uma contribuição efetiva para otimizar a solubilidade aparente do fármaco está relacionada com a capacidade de umedecimento do fármaco, verificada nas dispersões sólidas. Isso pode ser observado mesmo em carreadores sem qualquer atividade tensoativa, como a ureia. Quando tensoativos são utilizados, pode-se aumentar significativamente a propriedade de molhabilidade dos fármacos. Além disso, os carreadores podem influenciar o perfil de dissolução do fármaco diretamente ou por efeito de co-solvente. O uso de tensoativos na terceira geração de dispersões sólidas reforçou a importância dessa propriedade (DIXIT; SINGH R.; SINGH S., 2012);
3. Partículas com maior porosidade: o aumento da porosidade também depende do carreador. Dispersões sólidas contendo polímeros lineares são capazes de produzir partículas maiores e mais porosas do que polímeros reticulares e, portanto, resultando em maior taxa de dissolução e acelerando o perfil de liberação do fármaco (JOSHI et al., 2012);
4. Fármaco no estado amorfo: um aumento da taxa de liberação do fármaco pode ser alcançado convertendo-o ao estado amorfo, pois nenhuma energia é necessária para o rompimento da estrutura cristalina durante o processo de dissolução (MOES et al., 2013, GOYANI et al., 2012, INGLE et al., 2011).

Em contraposição a essas vantagens, as dispersões sólidas são pouco comuns nos produtos comerciais, principalmente porque existe a possibilidade de durante o processo (estresse mecânico) ou no armazenamento (temperatura e umidade) ocorrer uma recristalização do fármaco (KUMAR; VANDANA, 2012). Dessa forma, estudos de estabilidade são fundamentais para garantir a qualidade em longo prazo.

O efeito da umidade durante o armazenamento pode aumentar a mobilidade do fármaco, passando o mesmo do estado amorfo para o cristalino (GOYANI et al., 2012). Outrossim, a maioria dos polímeros utilizados podem absorver/adsorver umidade, resultando em separação de fases, crescimento de cristais, conversão de

uma estrutura cristalina metaestável em uma estrutura mais estável. Isso resulta na diminuição da solubilidade e da taxa de dissolução (KAMALAKKANNAN et al., 2010). Outra desvantagem que deve ser avaliada reside nas dificuldades de transposição de escala na indústria farmacêutica (RAWAT et al., 2011).

As primeiras dispersões sólidas foram obtidas pelo método de fusão. O sulfatiazol e a ureia foram fundidos em conjunto e depois arrefecidos em banho de gelo. A massa sólida resultante foi posteriormente tamisada para reduzir o tamanho de partícula. O arrefecimento acarreta a supersaturação, mas devido à solidificação, o fármaco disperso fica aprisionado no carreador. Uma forma de variar esse método consiste em suspender o fármaco em uma matriz previamente fundida, reduzindo-se desse modo a temperatura do processo (GOSH et al., 2011, GOUVEIA, 2011).

Esse método apresenta como vantagem o fato de ser bastante econômico, sem recorrer a equipamentos sofisticados e solventes orgânicos. Mas, tem a desvantagem de que muitos fármacos ou carreadores podem sofrer decomposição durante o processo de fusão a elevadas temperaturas, além da possibilidade de transformações polimórficas. A escolha da temperatura de fusão do sistema deve ser feita bastante abaixo do ponto de fusão dos dois componentes quando puros, evitando assim, a decomposição dessas substâncias (ANDRADE, 2009).

Ainda, esse método somente pode ser aplicado quando o fármaco e o carreador são compatíveis, caso contrário, duas fases líquidas ou uma suspensão podem ser observadas na mistura aquecida, resultando em uma dispersão sólida não homogênea. Adicionalmente, caso a mistura seja arrefecida lentamente pode ocorrer recristalização do fármaco, enquanto um arrefecimento rápido fornece dispersões sólidas amorfas (FRIZON et al., 2013, DHIMAN; KAUR; ARORA, 2012).

O método de trituração é o mais clássico de todos e consiste na mistura física do fármaco e do excipiente, por meio da aplicação de uma força de cisalhamento, com o uso de gral e pistilo ou de moinhos, sem a presença de um líquido de umedecimento. Embora ele permita a obtenção de dispersões sólidas com simplicidade, em comparação aos outros métodos, tem demonstrado ser menos efetivo no aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis (LIM; NG; TAN, 2013, CUNHA-FILHO; SÁ-BARRETO, 2007).

A malaxagem consiste no preparo de uma massa umidificada, a partir da adição de uma mínima quantidade de líquido suficiente para umedecer a mistura de pó de fármaco e excipiente. Durante a malaxagem, deve-se assegurar o mínimo de

perda de umidade da massa por evaporação, com controle de tempo e velocidade. Em escala laboratorial, é realizada em gral, com o auxílio de pistilo. A secagem do material pode ser feita em estufa em temperatura controlada. Devido à simplicidade, esse método é um dos mais utilizados na indústria farmacêutica (SANTOS et al., 2004, SANTOS, 2008).

O método da coevaporação, esse método consiste na evaporação do(s) solvente(s) no(s) qual(is) o fármaco e o polímero foram previamente dissolvidos. A principal vantagem desse método é o fato desse processo ocorrer em temperaturas baixas, ideal para fármacos sensíveis e instáveis a temperaturas elevadas. A remoção completa do(s) solvente(s) utilizado(s) é, muitas vezes, um processo difícil e lento, sendo então, um ponto crítico para a qualidade das dispersões sólidas elaboradas (ALMEIDA, 2009a).

Ainda existe o desafio de prevenir a separação de fases, ou seja, cristalização do fármaco durante a remoção do(s) solvente(s). Para acelerar o processo e reduzir a possibilidade de separação de fases podem ser utilizadas altas temperaturas, desde que o fármaco seja termo-resistente (KIM et al., 2011).

A liofilização pressupõe uma dissolução do fármaco e do carreador em solventes adequados, um congelamento e uma sublimação dessa mistura, como forma de obter uma dispersão molecular liofilizada. Essa técnica permite a obtenção de sistemas com elevado rendimento e baixo estresse térmico. Geralmente, são obtidos pós-secos, amorfos e com elevado grau de interação fármaco-excipiente, sendo a vantagem mais importante, pois o risco de separação de fases é minimizado (DAS et al., 2011). Apresenta como desvantagens o longo tempo de processamento e as características inadequadas de fluxo do material obtido (ALMEIDA, 2009b).

O uso da tecnologia de *spray-drying* ou de secagem por aspersão na preparação de dispersões sólidas também tem sido uma realidade frequente nas indústrias farmacêuticas (CHOI et al., 2012, SHEP et al., 2012). A técnica proporciona uma rápida secagem, um tamanho e uma forma específica das partículas do produto final (ADIBKIA et al., 2013). Esse método consiste em três etapas fundamentais. Na primeira, o fluido é disperso sob a forma de gotículas, produzindo uma grande área superficial. Na segunda, ocorre contato dessas com uma corrente de ar aquecido, havendo transferência de calor. Na terceira etapa, há a evaporação do solvente e a formação das partículas sólidas.

Nessa última etapa, o produto da secagem é transportado por uma corrente de ar, sendo posteriormente coletado. Devido à grande área de superfície, oferecida pelas gotas, o solvente evapora rapidamente, e a dispersão sólida forma-se em segundos, rápido suficiente para evitar a separação de fases (RAO; NAGABHUSHANAM, 2011).

A técnica de *spray-drying* habitualmente produz dispersões sólidas no estado amorfo, no entanto, às vezes, o fármaco pode ser parcialmente cristalizado durante o processamento (PAUDEL et al., 2012). O processo de *spray-drying* apresenta diversas vantagens, tais como: o controle da uniformidade e do tamanho da partícula, a rapidez e o custo do processo são baixos (PADDEN et al., 2011). Uma desvantagem desse método é o custo inicial alto, pois necessita de investimento em instalações, porém o valor do produto final pode justificar o ônus inicial (KAUR et al., 2012, OLIVEIRA; PETROVICK, 2010). Além disso, o rendimento do produto é baixo na escala laboratorial.

O desenvolvimento de formas farmacêuticas que utilizem dispersões sólidas representa um grande desafio tecnológico (CALAHAN, 2011). Fundamentalmente, etapas como a mistura e a granulação podem afetar as propriedades da dispersão sólida. Muitos estudos de dissolução são conduzidos com pós ou dispersões sólidas, ao invés de comprimidos, provavelmente, porque a desagregação do comprimido é um fator a mais a ser avaliado (TIWLE et al., 2012). 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 (RATHORE; THAKUR; NARWAL, 2012).

As dificuldades que restringiam a exploração comercial de dispersões sólidas, em síntese, envolvem: o método de preparação, a reprodutibilidade das propriedades físico-químicas, a dosagem na formulação, o processo de fabricação em grande escala e a estabilidade química do fármaco. Entretanto, a utilização de dispersões sólidas dentro de cápsulas gelatinosas duras renovou o interesse desse sistema para o uso clínico e para o desenvolvimento comercial em grande escala (ALVES et al., 2012).

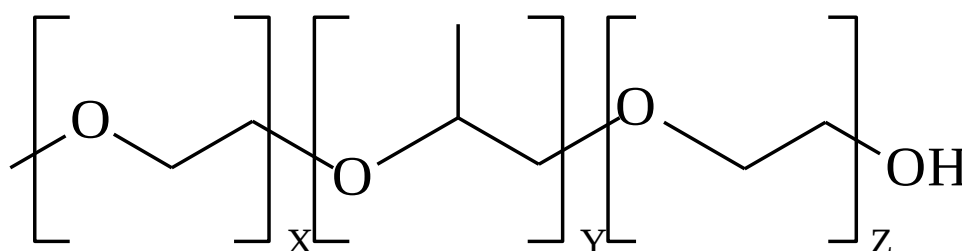
3.2 POLOXAMER: PROPRIEDADES E APLICAÇÕES

O avanço da tecnologia farmacêutica induziu a utilização de carreadores tensoativos para a administração de fármacos pouco solúveis em água. O emprego de tensoativos permitiu melhorar as propriedades das formulações bem como a maximização da biodisponibilidade (CHOWDARY; ANNAMMA, 2012).

A inclusão de moléculas hidrofóbicas dentro de matrizes poliméricas é uma abordagem interessante para implementar a solubilidade aparente do fármaco. As matrizes poliméricas micelares são formadas, geralmente, por copolímeros em blocos com propriedades anfifílicas, compostas por cadeias hidrófilas e hidrófobas que se auto-organizam em água (BERMUDEZ; GRAU, 2011, CHO et al., 2011).

Entre os polímeros que exibem capacidade de formação de micelas, os mais amplamente investigados são os poloxâmeros, copolímeros não-iônicos (KAKRAN et al., 2013) contendo blocos de poli(oxietileno) e poli(oxipropileno) (Figura 1).

FIGURA 1 – Representação Esquemática da Estrutura Química do Poloxamer 407



Fonte: Kakran et al. (2013).

* X, Y e Z representam o número de meros.

Esses materiais são sintetizados pela polimerização sequencial de monômeros de oxipropileno e de oxietileno na presença de hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio. A fase inicial da síntese inclui a reação do oxipropileno com um material de partida adequado, como o propilenoglicol, seguido pelo bloqueio do crescimento da cadeia e adição de unidades de oxietileno em ambas as extremidades do bloco de oxipropileno. A polimerização em bloco geralmente produz polímeros com um baixo índice de polidispersão. No entanto, as preparações comercialmente disponíveis podem conter aditivos de homopolímeros de oxipropileno, bem como copolímeros di e tribloco, exibindo graus de polimerização mais baixos do que o esperado (YAPAR; INAL, 2012).

Esses copolímeros estão disponíveis em grande variedade de massas moleculares de oxietileno e de oxipropileno, tendo propriedades anfifílicas devido ao valor de equilíbrio hidrofílico-lipofílico, em que o número de unidades hidrofílicas e hidrofóbicas pode ser alterado para conferir características de hidrofilicidade ou lipofilicidade (VYAS et al., 2009).

Os poloxâmeros são líquidos, pastosos ou sólidos à temperatura ambiente, sendo referido por sua massa molecular e sua composição química. Eles apresentam propriedades tensoativas e são utilizados como carreadores em dispersões sólidas, por garantir uma melhor molhabilidade, ter resistência mecânica fraca e rápida erosão, em adição ao processo da dispersão que são capazes de promover. Entre os poloxâmeros, o Poloxamer 407 apresenta cerca de 70% (m/m) de unidades de polioxietileno, tem baixa toxicidade e é aprovado por órgãos governamentais de regulamentação para diferentes tipos de preparações farmacêuticas (ALBERTINI et al., 2010, ALI; WILLIAMS; RAWLINSON, 2010, UR-REHMAN; TAVELIN; GROBNER, 2010).

Os poloxâmeros são somente prontamente solúveis em água e também em solventes orgânicos polares e não-polares. Em termos químicos, o poli(oxipropileno) (PPO) normalmente forma núcleos hidrofóbicos centrais, nos quais os grupos metila podem interagir por meio de forças de Van der Waals com o fármaco submetido a solubilização. No entanto, a solubilidade em água deve-se ao bloco de poli(oxietileno) (PEO) por interações do tipo ligações de hidrogênio entre os oxigênios de função éter do PEO com as moléculas de água. Devido a essas interações hidrofóbicas e hidrofílicas respectivamente, os poloxâmeros são facilmente solúveis em solventes polares e apolares, sendo importantes excipientes para uma grande variedade de formas farmacêuticas (BASF, 2010).

O tamanho médio das partículas de Poloxamer 407 é de 50 μm . O poloxâmero em solução aquosa apresenta propriedades termossensível e tem grande interesse na otimização de formulações para aumentar a absorção de fármacos. De um modo geral, são compostos brancos, cerosos, praticamente inodoros e insípidos (KOJARUNCHITT et al., 2011).

Os poloxâmeros apresentam uma transição de fase sol-gel abaixo ou perto da temperatura corporal fisiológica e, uma transição gel-sol em torno dos 50 ° C, em concentrações relativamente altas (KULKARNI; ALOOKAR, 2010). O ponto de fusão é de 53 a 57 ° C e em estudos térmicos observou-se que a estabilidade térmica se

mantém a partir dessa temperatura, sendo esse ensaio realizado numa faixa de temperatura de 25 a 300°C (KREIDEL, 2009). O Poloxamer 407 contém de 50 a 125 ppm do antioxidante butil hidroxitolueno (BHT) (GALLET et al., 2002).

Para aumentar a sua aplicabilidade, os poloxâmeros podem ainda ser física ou quimicamente modificados por polímeros diferentes (YAPAR; INAL, 2012).

Os dados sobre o perfil farmacocinético, especialmente em seres humanos, permanecem indeterminados. Tais parâmetros como concentração plasmática, distribuição, metabolismo ou eliminação podem oferecer informações relevantes em riscos potenciais relacionados com a administração do Poloxamer 407 (DUMORTIER et al. 2006).

Entretanto, o Poloxamer 407 tem um grande efeito adverso, a hiperlipidemia observada em animais experimentais, após a administração parenteral. Tipicamente, colesterol e triglicerídeos tem um aumento de uma ordem de grandeza ou mais dentro de 1-2 dias após uma única injeção intraperitoneal de 0,5 a 1 mg/kg de Poloxamer 407. Isto se deve à inibição da lipase lipoproteica, uma enzima endotelial do sistema porta hepático, responsável pela hidrólise do triglicerídeo, pela conversão de quilomícrons aos quilomícrons remanescentes. A administração repetida de Poloxamer 407 está associada com o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas em roedores (WARREN et al., 2011).

Diversos estudos têm mostrado o uso de poloxâmeros para a obtenção de dispersões sólidas.

Kreidel (2009) desenvolveu e caracterizou dispersões sólidas de nimodipina, obtidas com PEG 6000 e Poloxamer 407, empregando os métodos de fusão e de evaporação do solvente. Foi comparada ainda a eficácia na solubilidade aparente e na dissolução da nimodipina. Os resultados demonstraram que as dispersões sólidas contendo Poloxamer 407 apresentaram maior eficácia, aumentando a solubilidade do fármaco em 66,5 vezes em relação ao PEG. Portanto, o uso de dispersões sólidas baseadas no Poloxamer 407 foi um método bastante útil para melhorar a solubilidade da nimodipina.

Ali, Williams e Rawlinson (2010) desenvolveram dispersões sólidas de ibuprofeno e cetoprofeno com Poloxamer 188 ou Poloxamer 407, com o objetivo de estudar as interações moleculares entre os fármacos-modelo e os poloxâmeros, no sentido de melhorar a taxa de dissolução. Os resultados mostraram que embora as dispersões sólidas possam ser produzidas utilizando várias proporções de fármaco,

é a relação estequiométrica da composição que mais afeta nas interações moleculares do sistema, e que isso impacta nas propriedades de dissolução das dispersões sólidas.

Mehanna, Motawaa e Samaha (2010) desenvolveram dispersões sólidas de taladafil usando o poloxâmico com o propósito de melhorar a taxa de dissolução do fármaco. Ao contrário dos sistemas tradicionais de dispersão sólida, a dispersão proposta manteve o fármaco na forma cristalina, sendo que o poloxâmico melhorou a molhabilidade do fármaco e minimizou a aglomeração, resultando em uma dispersão microcristalina uniforme do fármaco na matriz carreadora. A dispersão sólida desenvolvida mostrou solubilidade e dissolução aumentadas, em relação à formulação de referência, contendo o taladafil puro.

Dessa forma, esses polímeros são matérias-primas que reúnem propriedades interessantes e tecnologicamente viáveis para otimizar a dissolução de fármacos pouco solúveis, como o ácido ferúlico. Além disso, o Poloxamer 407 tem sido objeto de pesquisas em vários campos da biologia, como a imunologia, a biologia celular, a oncologia e a metabiologia. No entanto, nesses casos, mais estudos são necessários para melhor compreender os mecanismos de ação e suas possíveis aplicações (PATEL H.; PATEL R.; PATEL M., 2009).

3.3 ASPECTOS BIOFARMACÊUTICOS DO ÁCIDO FERÚLICO

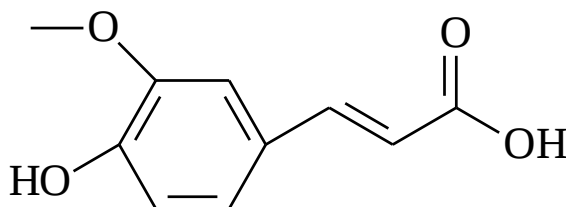
Existe um interesse emergente no emprego de antioxidantes para seu uso terapêutico. Em particular, compostos fenólicos são considerados como potenciais agentes terapêuticos contra uma gama de doenças. Fenólicos estão amplamente distribuídos no reino vegetal e são, portanto, parte integrante da dieta (TAKAHASHI et al., 2013, SALGADO et al., 2012, SUNG; KIM; KOH, 2012, OTA et al., 2011, XIAO et al., 2009).

O ácido ferúlico foi isolado pela primeira vez a partir de uma resina comercial, em 1866, e quimicamente sintetizado em 1925. Entretanto, seus efeitos biológicos só começaram a ser investigados em 1970 (LIMA et al., 2013), quando pesquisadores japoneses descobriram as propriedades antioxidantes de ésteres de ácido ferúlico presentes no óleo de arroz (ZHAO; MOGHADASI, 2008).

O ácido ferúlico ou ácido 4-hidroxi-3-metoxi-cinâmico (Figura 2) é um composto químico extremamente abundante no reino vegetal, com baixa toxicidade,

sintetizado a partir da via do chiquimato, a partir do fenilalanina ou da L-tirosina. Ocorre na forma de dois estereoisômeros: ácido *trans*-ferúlico e *cis*-ferúlico (URBANIAK; SZELAG; MOLSKI, 2013).

FIGURA 2 – Estrutura Química do Ácido Ferúlico



Fonte: Urbaniak, Szelag e Molski (2013).

Na natureza, ocorre principalmente como isômero *trans* (WANG et al., 2011, ITAGAKI et al., 2009). Considerando suas propriedades físico-químicas e biológicas, o ácido ferúlico apresenta solubilidade aquosa de 6,63 mg.dL⁻¹ em pH 7,2 (SAIJA et al., 2000), uma meia-vida de 42 min (ZHAO; MOGHADASIAN, 2008) e um log P de 1,67 (ROLEIRA et al., 2010).

O ácido ferúlico apresenta ponto de fusão entre 169 e 173 °C (YU et al., 2010, WANG et al., 2011) em estudos térmicos encontraram uma única resposta endotérmica para ponto de 173,98 °C, seguido de uma decomposição na temperatura de 213, 24 °C.

Quando administrado por via oral é submetido ao efeito de passagem limitando sua biodisponibilidade. Estudos realizados em roedores e humanos demonstraram que após administração oral de ácido ferúlico livre ou conjugado, somente 9 – 20% de ácido ferúlico não modificado foi encontrado no plasma, enquanto que os metabólitos são as formas mais abundantes. Além disso, a capacidade do ácido ferúlico em atravessar as membranas depende do seu pKa de 4,44 ± 0,03 e o pH dos fluidos biológicos (TROMBINO et al., 2013).

Após a ingestão oral, o ácido ferúlico não é degradado pelo ambiente ácido do estômago. No cólon o fármaco é absorvido principalmente por difusão passiva, ao passo que apenas uma porcentagem é absorvida por transporte ativo (MANCUSO; SANTANGELO, 2014).

O metabolismo do ácido ferúlico tem sido extensivamente estudado em roedores e seres humanos. O ácido ferúlico pode ser metabolizado *in vivo* para uma série de metabólitos, incluindo ácido ferúlico-glicuronídeo, ácido ferúlico-sulfato,

ácido ferúlico-diglicuronídeo, ácido ferúlico-sulfoglicuronídeo, ácido *m*-hidroxifenilpropionico, feruloilglicina, ácido di-hidroferúlico, ácido vanílico e ácido vaniloilglicina. Os metabólitos do ácido ferúlico e suas proporções relativas dependerão de muitos fatores, incluindo a dose, via de administração e espécie animal. A ingestão do fármaco em humanos é metabolizada e excretada na urina na forma de 3-hidroxi e 3-metoxi-4-hidroxi derivados de fenil de ácido propiônico (GOHIL;KSHIRSAGAR; SAHANE, 2012).

O ácido ferúlico tem um baixo grau de toxicidade após administração oral. Tada, Tayama e Aoki (1999) encontraram uma redução da mobilidade, piloereção e lacrimação em ratos tratados com ácido ferúlico no caso de uma única administração do fármaco superior a 1929 mg/kg e a morte dos ratos ocorreu durante as primeiras 24 horas. Por outro lado, a morte por hemorragia gastrointestinal ocorreu 24 horas a partir da administração. Finalmente LD50 igual a 2445 mg/kg e 2113 mg/kg, foram calculados para ratos do sexo masculino e feminino, respectivamente (MANCUSO; SANTANGELO, 2014).

Estudos anteriores demonstram que o ácido ferúlico tem atividade terapêutica diversificada, incluindo efeitos como anti-inflamatório, antioxidante (ALJAWISH et al., 2014, LASZLO; EVANS; COMPTON, 2012, SHANTHAKUMAR et al., 2012), antitrombótico, anticancerígeno (BACANLI et al., 2013), neuroprotetor (SULTANA, 2012, TU et al., 2012) e cardioprotetor (ASWAR et al., 2013, SALLEH et al., 2011). Quando aplicado sobre a pele, pode apresentar um efeito fotoprotetor (MERLIN et al., 2012, STANIFORTH et al., 2012, DU; CAO; YU, 2011, WANG et al., 2011, YU et al., 2010, SCALIA; MEZZENA, 2009).

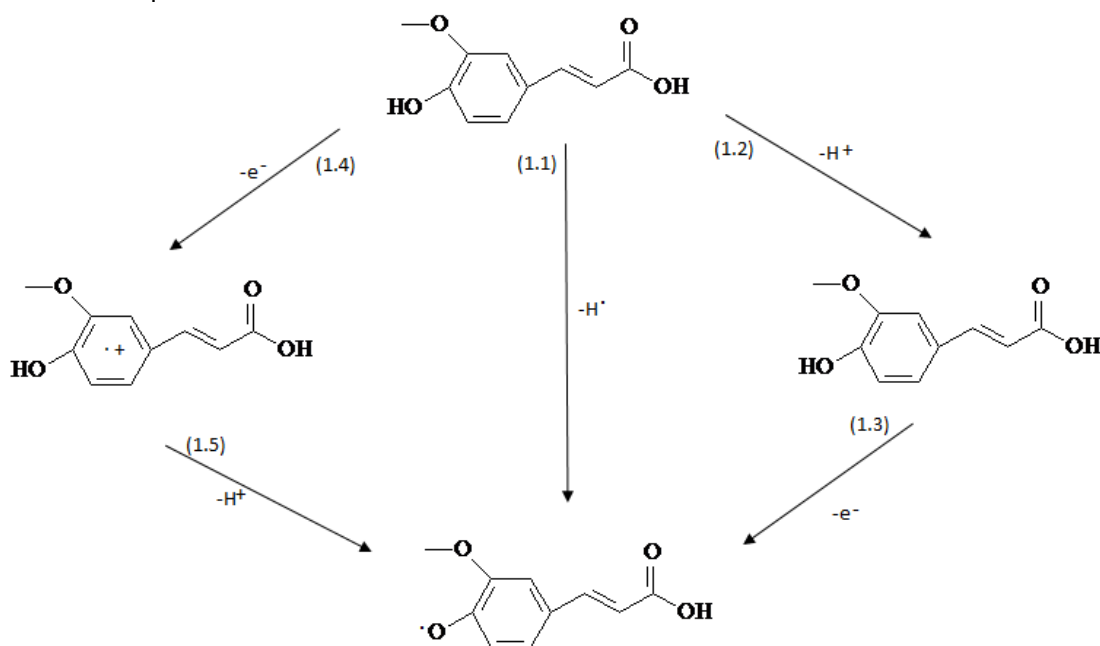
As propriedades do ácido ferúlico estão relacionadas à inibição das enzimas citotóxicas associadas à inflamação, incluindo a óxido nítrico sintetase induzida (INOs) e a ciclo-oxigenase-2, contribuindo assim, para seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (STANIFORTH et al., 2012, ANSELMi et al., 2008, ANSELMi et al., 2006).

A capacidade antioxidante do ácido ferúlico se deve, possivelmente, a três motivos estruturais distintos. A presença de grupamentos doadores de pares de elétrons no anel benzeno (o grupo 3-metoxila, e o mais importante, o 4-hidroxila) confere ao ácido ferúlico propriedades adicionais na interrupção de reações em cadeia de radicais livres. A existência de insaturação na cadeia lateral pode proporcionar sítios de ataque aos radicais livres, evitando lesões à membrana

celular. Além disso, o grupamento ácido carboxílico pode atuar como uma âncora ao ácido ferúlico, permitindo uma interação com a bicamada lipídica da membrana plasmática e proporcionando certa proteção contra a peroxidação lipídica (ADELAKUN et al., 2012, ITAGAKI et al., 2009, SRINIVASAN; SUDHEER; MENON, 2007).

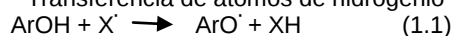
O mecanismo antioxidante do ácido ferúlico está sinteticamente representado na Figura 3 (URBANIAK; SZELAG; MOLSKI, 2013):

FIGURA 3 – Esquema da Atividade Antioxidante do Ácido Ferúlico

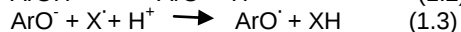
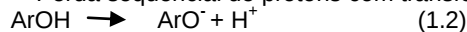


Fonte: Urbaniak, Szelag e Molski (2013).

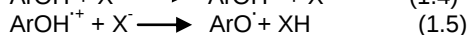
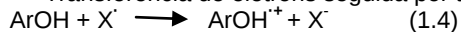
* Transferência de átomos de hidrogênio



** Perda sequencial de prótons com transferência de elétrons



*** Transferência de elétrons seguida por transferência de prótons



Tem sido relatado que o ácido ferúlico inibiu a peroxidação lipídica (NAGY et al., 2013, ADELAKUN et al., 2012, SULTANA, 2012) das membranas microssomais de fígado de rato, e a produção de espécies reativas de oxigênio em cultura de fibroblastos. Por conta de seu potencial antioxidante (MOREIRA et al., 2013, ZENI et al., 2012), pode diminuir os níveis de respostas inflamatórias mediadas por prostaglandinas e a expressão da INOs (GOHIL; KSHIRSAGAR; SAHANE, 2012).

Outra investigação versou sobre o papel protetor do ácido ferúlico (20 mg/kg de massa corporal), durante 22 semanas contra a toxicidade induzida pela nicotina em ratos *Wistar* fêmeas. Os resultados mostraram uma modulação positiva das enzimas marcadoras de lesão circulatória (isto é, lactato desidrogenase e fosfatase alcalina) e para os níveis de lipídeos (ou seja, colesterol, ácidos graxos livres, triglicerídeos e fosfolipídeos) pelo fármaco (GOHIL; KSHIRSAGAR; SAHANE, 2012).

Entretanto, a importância terapêutica do fármaco e, nomeadamente, a sua propriedade antioxidante depende da sua disponibilidade para a absorção e interação posterior com tecidos-alvo (SRINIVASAN; SUDHEER; MENON, 2007).

Assim, a utilidade terapêutica do ácido ferúlico acaba sendo limitada por suas propriedades físico-químicas desfavoráveis, como a baixa solubilidade aquosa (SAIJA et al., 2000). Além disso, o fármaco apresenta natureza hidrofóbica e é um composto oxidável e fotossensível, resultando em sua conversão parcial do isômero *trans* para o isômero *cis* (ANSELMi et al., 2008).

Nesse sentido, sua biodisponibilidade pode ser reduzida, levando a um efeito mínimo *in vivo* por administração oral (WANG et al., 2011).

Considerando o elevado número de propriedades farmacológicas atribuídas ao ácido ferúlico e as características físico-químicas desfavoráveis do fármaco, torna-se necessário o desenvolvimento tecnológico de dispersões sólidas contendo ácido ferúlico. No entanto, poucos estudos sobre formas farmacêuticas elaboradas a partir desse fármaco estão disponíveis na literatura.

3.4 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA/LIBERAÇÃO MODIFICADA CONTENDO O ÁCIDO FERÚLICO

Diferentes formas farmacêuticas têm sido investigadas com o propósito de avaliar o aumento da solubilidade aparente e/ou assegurar uma liberação controlada do ácido ferúlico.

Anselmi et al. (2006) trabalharam com a formação de complexos de inclusão *in vitro* de γ -ciclodextrina-ácido ferúlico, com o objetivo de melhorar a estabilidade físico-química do antioxidante, em função da sua utilização como filtro solar. Os resultados demonstraram evidências de que o ácido ferúlico pode ser eficientemente complexado com a γ -ciclodextrina, sendo uma poderosa ferramenta farmacêutica/cosmética para exercer a atividade biológica proposta.

Anselmi et al. (2008) incorporaram o ácido ferúlico em α -ciclodextrinas, estruturas moleculares, com cavidade menor que a γ -ciclodextrina utilizada no estudo anterior, com o propósito de melhorar a estabilidade físico-química do complexo de inclusão, visto que a sua relação tamanho/formato e as interações de hidrogênio são fundamentais para a estabilidade do complexo de inclusão. Foi possível observar que a inclusão do hóspede no interior da α -ciclodextrina envolve basicamente o grupo carboxila, os carbonos α - e β -insaturados e parte da porção aromática. A encapsulação aumentou a fotoestabilidade do ácido ferúlico, sugerindo que a aplicação tópica de uma formulação cosmética contendo esse filtro solar pode assegurar uma proteção mais segura e mais duradoura.

Yu et al. (2010) desenvolveram dispersões sólidas de terceira geração em nanofibras, utilizando o ácido ferúlico como fármaco modelo. A dissolução *in vitro* e os testes de permeação mostraram que as dispersões sólidas em nanofibras podem liberar rapidamente o ácido ferúlico, com aumento da taxa de permeação através da mucosa sublingual, comparadas ao ácido ferúlico sem tratamento.

Wang et al. (2011) prepararam complexos de inclusão hidroxipropil- β -ciclodextrinas-ácido ferúlico pelo método de liofilização. Os resultados demonstraram que o complexo de inclusão tem características físico-químicas diferenciadas do ácido ferúlico puro, sendo que a solubilidade aquosa e a estabilidade do ácido ferúlico aumentaram significativamente.

Cheng, Yang, Lin (2011) estudaram a viabilidade de uso de um hidrogel termossensível obtido com quitosana, gelatina e fosfato de glicerila, como um sistema de liberação modificada de ácido ferúlico para regeneração do núcleo pulposo. Nessa investigação relataram que o ácido ferúlico incorporado no hidrogel pode diminuir significativamente o estresse oxidativo induzido por peróxido de hidrogênio.

Merlin et al. (2012) elaboraram nanopartículas de PLGA contendo ácido ferúlico e estudaram a sua liberação em linhas celulares de câncer de pulmão humano (NCI-H460). As nanopartículas de PLGA contendo ácido ferúlico apresentaram 76% de encapsulação e efeito anticâncer, com diminuição da proliferação celular e mecanismo de ação baseado na capacidade antioxidante, na inibição da peroxidação lipídica, em acarretar danos ao DNA e em promover apoptose nas células NCI-H460.

Trombino et al. (2013) prepararam nanopartículas lipídicas de ácido ferúlico e ácido ferúlico estearílico contendo ácido-*trans*-ferúlico e avaliaram o efeito antioxidante em frações microssomais de cérebros de ratos. Os resultados mostraram que as nanopartículas lipídicas reduziram a peroxidação induzida pelos oxidantes em estudo, sendo essas formulações potencialmente úteis para prevenir radicais livres no cérebro.

Dessa forma, considerando o pequeno número de artigos que tratam sobre sistema de liberação imediata/modificada contendo ácido ferúlico, associado principalmente, a possibilidade de melhorar a biodisponibilidade do fármaco, surge a perspectiva de obter e avaliar dispersões sólidas contendo ácido ferúlico, empregando o Poloxamer 407 como matriz carreadora, a partir de diferentes métodos de preparação.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 EQUIPAMENTOS

- Agitador mecânico (FISATOM, modelo 752 A, São Paulo, Brasil);
- Analisador de umidade por infravermelho (BEL ENGINEERING, modelo TOP RAY 160, Monza, Itália);
- Balança analítica (CELTAC, modelo FA2104N, São Paulo, Brasil);
- Destilador de água (FANEN LTDA, modelo 724/2A, São Paulo, Brasil);
- Difrátômetro de Raios X (RIGAKU, modelo Ultima IV, Tóquio, Japão);
- Dissolutor de cubas (ETHIKTECHNOLOGY, modelo 299/3, São Paulo, Brasil);
- Espectrofotômetro na região do ultra-violeta (THERMO FISHER SCIENTIFIC Genesys 10 UV Scanning, Madison, Estados Unidos);
- Espectrômetro infravermelho com transformada de Fourier (SHIMADZU, modelo IR Prestige-21, Quioto, Japão);
- Estufa (QUIMIS, modelo Q-136M4, Diadema, Brasil);
- Liofilizador (TERRONI, LD 1500, São Carlos, Brasil);
- Metalizador (SHIMADZU, modelo IC-50 Ion Coater, Quioto, Japão);
- Microscópio eletrônico de varredura SSX-550 (SHIMADZU Superscan, Quioto, Japão);
- pHmetro (HANNA, modelo HI 221, São Paulo, Brasil);
- Placa de agitação e aquecimento (FISATOM, modelo 752 A, São Paulo, Brasil);
- *Spray-dryer* (LABMAQ, modelo MSD 0,5, Ribeirão Preto, Brasil);
- Tamis malha 50 (BERTEL, 300 μm , Caieiras, São Paulo, Brasil);
- Ultra purificador de água (GEHAKA, modelo Master System, São Paulo, Brasil).

4.2 REAGENTES E SOLVENTES

4.2.1 Fármaco e Padrão

- Ácido ferúlico (99,8% pureza, Gamma, São Paulo, Brasil);
- Padrão *trans*-Ferulic acid (matrix substance for MALDI-MS, $\geq 99\%$ (HPLC)).

4.2.2 Polímero

- Poloxamer 407 (SIGMA ALDRICH).

O fármaco e o polímero foram empregados sem qualquer tratamento prévio.

4.2.3 Água Purificada

Para o desenvolvimento das dispersões sólidas foi utilizada água purificada pelo processo de destilação (H₂O destilada), em equipamento tipo Pilsen (FANEM LTDA, modelo 724/2-A, São Paulo, Brasil).

4.2.4 Água Osmose Reversa

Para o ensaio de dissolução foi utilizada água ultrapurificada pelo processo de osmose reversa em equipamento GEHAKA, modelo Master System, São Paulo, Brasil.

4.2.5 Outros Reagentes e Solventes

- Álcool etílico P.A. (99,8% de pureza, SYNTH, Diadema, Brasil);
- Álcool metílico P.A. (99,8% de pureza, VETEC, Rio de Janeiro, Brasil).

Os solventes orgânicos apresentaram grau analítico e foram usados sem tratamento prévio.

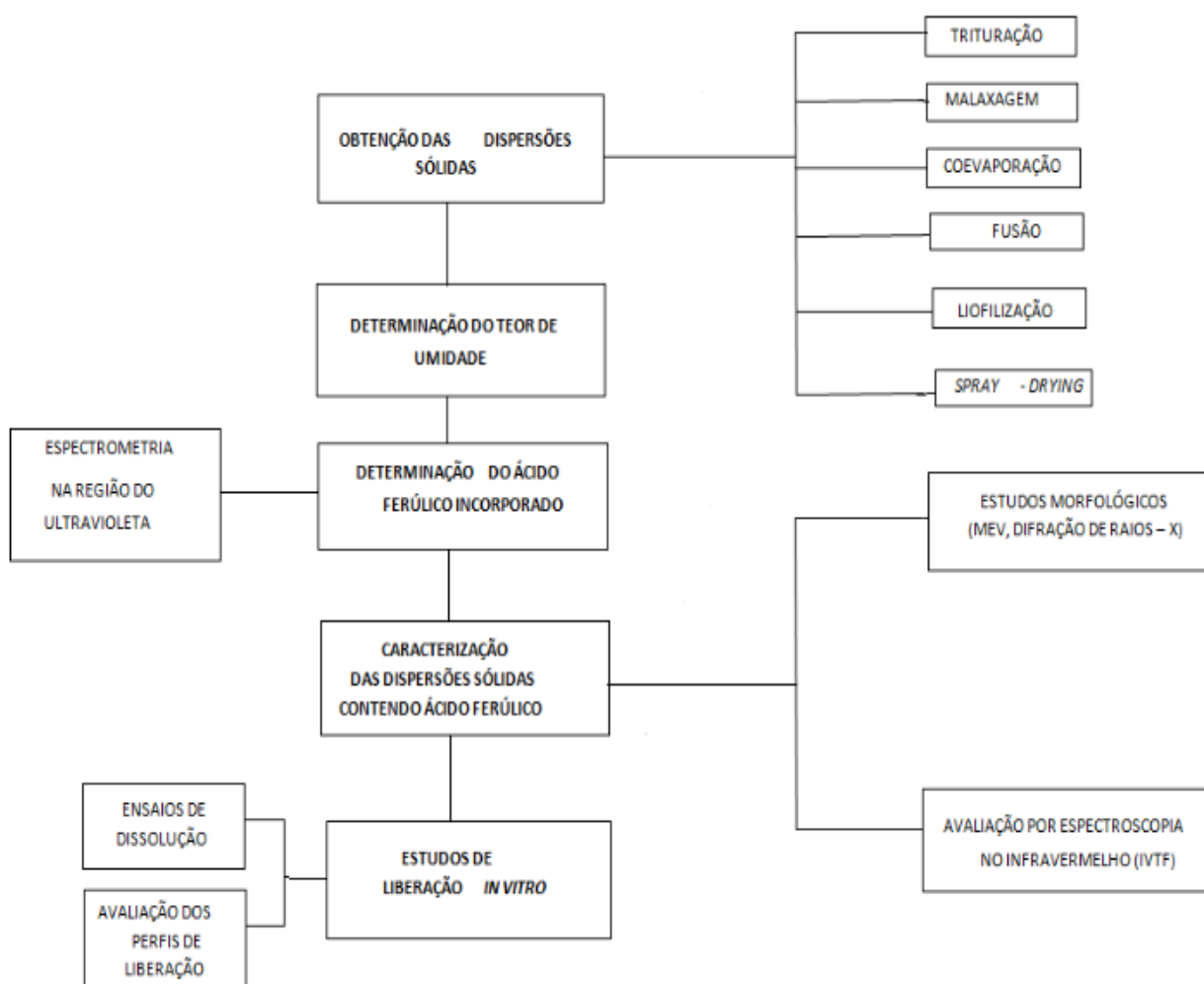
4.3 DESENHO EXPERIMENTAL

O trabalho iniciou com a obtenção das dispersões sólidas contendo ácido ferúlico a partir do Poloxamer 407, pelos métodos de trituração, malaxagem, coevaporação, fusão, liofilização e *spray-drying*. O conteúdo de água das dispersões

sólidas e dos materiais de partida foram avaliados. A determinação quantitativa e a eficiência de incorporação foram verificadas por espectrometria na região do ultravioleta, sendo que o método foi previamente validado. Os parâmetros avaliados para a validação do método foram linearidade, limite de detecção, limite de quantificação, repetibilidade, precisão intermediária, exatidão e robustez. A caracterização das dispersões sólidas ocorreu por meio de estudos morfológicos e espectroscópicos. Os ensaios de dissolução *in vitro* foram conduzidos para o fármaco puro e para as formulações, sendo também os perfis de liberação avaliados por meio do teste de razão e dos métodos modelo-dependentes, ferramentas matemáticas amplamente utilizadas.

As etapas descritas estão esquematizadas no fluxograma da Figura 4.

FIGURA 4 – Fluxograma das Etapas da Pesquisa



Fonte: A autora (2013).

4.4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.4.1 Obtenção das Dispersões Sólidas Contendo Ácido Ferúlico

As dispersões sólidas de ácido ferúlico e Poloxamer 407 foram preparadas pelos métodos de trituração, malaxagem, coevaporação, fusão, liofilização e *spray-drying* empregando 10 e 20% (m/m) do fármaco, conforme demonstrado na Tabela 1. Todas as formulações foram obtidas em triplicata e na ausência da luz.

TABELA 1 – Composição das Formulações de Dispersões Sólidas Contendo Ácido Ferúlico

Composição	Formulação	
	10%	20%
Ácido ferúlico (g)	0,2	0,4
Poloxamer 407(g)	1,8	1,6

Fonte: A autora (2013).

4.4.1.1 Trituração

O fármaco puro e o polímero foram pesados e misturados vigorosamente por 30 minutos (LIM, NG, TAN, 2013).

4.4.1.2 Malaxagem

O ácido ferúlico foi previamente dissolvido em 2 mL de etanol. O fármaco em solução e o polímero foram misturados com o auxílio de 2 mL de água previamente resfriada (4-8°C). A malaxagem foi conduzida por 60 min, com o auxílio de um gral e um pistilo. A pasta resultante foi seca em estufa a 35±2°C durante 24 h (SANTOS *et al.*, 2004).

4.4.1.3 Coevaporação

O fármaco puro e o polímero foram dissolvidos em 20 mL de etanol e de água previamente resfriada (4-8°C), respectivamente. Cada solução foi mantida sob

agitação magnética durante 24 h a temperatura ambiente. Após esse tempo, ambas as soluções foram misturadas e agitadas durante 48 h. Em seguida, o solvente foi removido utilizando uma estufa a $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 24 h (KIM *et al.*, 2011)

4.4.1.4 Fusão

O polímero foi fundido a $60\pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 5 min em uma placa de aquecimento. Por meio de agitação magnética, o fármaco puro pulverizado foi adicionado e a agitação foi mantida por mais 5 min. A massa fundida foi, então, arrefecida em banho de gelo durante 10 min e armazenadas por 24 h em dessecador (GOSH *et al.*, 2011).

4.4.1.5 Liofilização

O fármaco puro foi dissolvido em 10 mL de etanol e o polímero foi dissolvido em 30 mL de água previamente resfriada ($4-8^{\circ}\text{C}$). As soluções foram mantidas sob agitação durante 24 h a temperatura ambiente. Transcorrido esse período, as soluções foram misturadas e submetidas à agitação magnética por mais 24 h. A formulação resultante foi congelada em um freezer a -80°C e, posteriormente, liofilizada (Terroni Enterprise) por 36 h e armazenadas por 24 h em dessecador (DAS *et al.*, 2011).

4.4.1.6 Secagem por aspersão ou *spray-drying*

O fármaco puro e o polímero foram dissolvidos em 100 mL de etanol e de água previamente resfriada ($4-8^{\circ}\text{C}$), respectivamente. As soluções foram mantidas sob agitação magnética durante 24 h a temperatura ambiente. Transcorrido esse período, as soluções foram misturadas e a formulação obtida ficou em agitação magnética por mais 24 h. A preparação foi então conduzida à secagem por aspersão, utilizando o Spray Dryer LABMAQ, modelo MSD 1.0, operando nas seguintes condições: temperatura de entrada de $90\pm 5^{\circ}\text{C}$, temperatura de saída de $90\pm 5^{\circ}\text{C}$; taxa de alimentação 5 mL min^{-1} ; fluxo do ar de secagem $500\text{ cm}^3/\text{h}$ (PAUDEL *et al.*, 2012)

Após obtenção de cada formulação, cada pó obtido foi finamente pulverizado e tamizado por meio de um tamis malha 50 (300 µm). Todas as formulações obtidas foram armazenadas na temperatura ambiente, em recipientes hermeticamente fechados, ao abrigo da luz, no interior de dessecador à vácuo.

4.4.1.7 Misturas físicas

Com o propósito de permitir uma análise comparativa, a mistura física entre o fármaco e o polímero também foi elaborada, utilizando 50% (m/m) do ácido ferúlico.

A mistura física foi constituída por uma mistura simples e homogênea de ácido ferúlico puro e Poloxamer 407. O fármaco e o polímero foram pesados, misturados com auxílio de uma espátula e tamizados malha 50.

4.4.2 Rendimento das Dispersões Sólidas

O rendimento (R) das formulações foi calculado pela razão entre a massa obtida após a preparação, pela soma das massas utilizadas do polímero e do ácido ferúlico, conforme apresentado na Equação 1:

$$R = \frac{\text{massa obtida de dispersão sólida}}{\text{massa inicial (Poloxamer 407 + ácido ferúlico)}} \times 100 \quad (\text{Equação 1})$$

4.4.3 Determinação do Teor de Umidade

O conteúdo de água presente no ácido ferúlico, no Poloxamer 407 e nas dispersões sólidas foi avaliado no analisador de umidade por infravermelho (Top Ray 160; Bel Engineering). Previamente, a termobalança foi calibrada, conforme as indicações do fabricante. Para cada amostra, uma massa exata de 1 g, foi acondicionada em prato de alumínio e mantida em aquecimento a 105°C, durante um período de tempo variável, até massa constante. O valor em porcentagem referente à perda de massa foi calculado como sendo o teor de umidade da amostra. Os ensaios foram realizados em triplicata.

4.4.4 Determinação Quantitativa e Eficiência de Incorporação

A quantidade de fármaco presente nas dispersões sólidas (mg.g^{-1}) e a eficiência de incorporação (%) (Equação 2) foram determinados a partir dos ensaios de quantificação desenvolvidos por espectrofotometria na região do ultravioleta (UV), em espectrofotômetro Genesys 10 UV Scanning (Thermo Fisher Scientific Inc.), com varredura de absorção na faixa de 190 a 1100 nm, utilizando cubetas de quartzo de 1 cm de caminho óptico.

$$\text{Eficiência de incorporação} = \frac{\text{massa do ácido ferúlico nas dispersões sólidas}}{\text{massa inicial (teórica) do ácido ferúlico}} \times 100 \quad (\text{Equação 2})$$

Resumidamente, foi pesada uma massa exata de dispersões sólidas, equivalente a 50 mg de ácido ferúlico para a concentração teórica de 10% e 25 mg de ácido ferúlico para a concentração teórica de 20%. Esse material foi disperso em 7 mL de metanol e mantido, por 12 h, em agitação magnética ($1000 \text{ rev.min}^{-1}$). O volume foi completado, em balão volumétrico, com o mesmo solvente, até 10 mL e filtrado por membrana de poli(fluoreto de vinilideno) (Durapore® membrane, filtro hidrofílico, $0,22 \mu\text{m}$ de abertura dos poros, Millipore). Após diluição adequada, a concentração do fármaco foi determinada por UV no comprimento de onda de 320 nm. O doseamento foi realizado em triplicata, frente ao método analítico previamente validado.

4.4.4.1 Validação do método analítico para a quantificação do ácido ferúlico nas dispersões sólidas

A validação do método analítico foi realizada segundo os critérios da ICH (*International Conference on Harmonization of the technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*) (2010) e Resolução R.E. 899, de 17 de maio de 2003 (ANVISA, 2003).

Os parâmetros analisados foram linearidade, limite de detecção, limite de quantificação, repetibilidade, precisão intermediária, exatidão e robustez, sendo os ensaios efetuados por UV no Espectrofotômetro Genesys 10 UV Scanning, no comprimento de onda 320 nm.

Para o estudo da linearidade, foram elaboradas três curvas analíticas com sete níveis de concentração (1, 2, 4, 5, 6, 8, 9 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), utilizando metanol como solvente. A equação da reta e o coeficiente de correlação (r) foram determinados. Os limites de detecção e de quantificação foram calculados, por meio da relação entre o desvio padrão da curva analítica e a sua inclinação, usando os fatores multiplicadores sugeridos pela norma ICH (2010), conforme demonstrados nas Equações 3 e 4.

$$LD = \frac{3,3 \times DP}{B} \text{ (Equação 3)}$$

$$LQ = \frac{10 \times DP}{B} \text{ (Equação 4)}$$

Sendo LD, o limite de detecção; LQ, o limite de quantificação; DP, desvio padrão da curva analítica; e B, o coeficiente angular.

Para avaliar a repetibilidade ou precisão intra-dia, três concentrações diferentes (1,5; 4,5 e 8,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) foram analisadas em triplicata, totalizando nove determinações, sendo os resultados expressos em desvio padrão relativo (DPR) ou coeficiente de variação percentual (CV%) intra-dia.

A precisão intermediária foi avaliada por meio da comparação entre as determinações de uma mesma concentração (4,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), em triplicata, mas realizadas em três dias consecutivos, calculando-se posteriormente o DPR ou CV% inter-dia.

A exatidão foi determinada pelo método de recuperação. Para isso, foi adicionada uma quantidade conhecida de fármaco (1,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) à solução amostra, resultando em três concentrações (2,5; 5,5 e 7,5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). As soluções foram elaboradas em triplicata e os resultados foram expressos em porcentagem de recuperação.

Para a avaliação da robustez, as concentrações de 2; 5 e 8 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ foram submetidas a diferentes fabricantes de metanol (Vetec e Neon), temperaturas (23°, 25° e 27 °C) e pH (6,8; 7,0 e 7,2) e avaliadas em triplicata.

4.4.5 Caracterização das Dispersões Sólidas

4.4.5.1 Microscopia eletrônica de varredura

A avaliação morfológica e de superfície das dispersões sólidas foi realizada no microscópio eletrônico de varredura SSX-550 Superscan (Shimadzu Co.). As dispersões sólidas foram fixadas em suporte metálico, empregando fixação com fita adesiva dupla face. Após, foram submetidas à metalização com ouro no equipamento IC-50 Ion Coater (Shimadzu Co.). As micrografias foram obtidas em diferentes magnificações, após a visualização das amostras, empregando voltagens de aceleração de 10 ou 15 kV. O registro das imagens ocorreu por meio da utilização do software do equipamento.

4.4.5.2 Análise por difração de raios X

As dispersões sólidas, o ácido ferúlico, o Poloxamer 407 e a mistura física foram examinadas em difratômetro de raios X XRD-6000 (Shimadzu), scan de $2^\circ.\text{min}^{-1}$ e 2θ de 5° a 80° , radiação $K\alpha$ de cobre ($\lambda=1.5418\text{\AA}$), corrente de 40 mA e voltagem 40 Kv.

4.4.5.3 Avaliação por espectroscopia no infravermelho

As dispersões sólidas foram analisadas por espectroscopia na região do infravermelho, em pastilha com KBr, empregando 4 mg de cada amostra e 196 mg de KBr grau espectroscópico (2% m/m), no equipamento IR Prestige-21 (Shimadzu), 32 scans. min^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} . O processamento dos espectros obtidos foi realizado com o auxílio do programa IRSolution (Solution Software, versão 1.4), e considerou a delimitação da janela espectral de interesse (4000-400 ondas.cm^{-1}), a correção da linha de base, a normalização, a otimização da relação sinal/ruído (smoothing) e a deconvolução dos sinais espectrais. Os espectros obtidos por

infravermelho com transformada de Fourier das amostras preparadas foram avaliados frente aos espectros do fármaco padrão, do polímero de partida e da mistura física.

4.4.6 Estudo da Liberação *In Vitro*

4.4.6.1 Ensaio de dissolução de dois pontos

Para o ensaio de dissolução de dois pontos (ANVS), previamente foram elaboradas três curvas analíticas com sete níveis de concentração (1, 3, 5, 7, 9, 11 e 13 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), utilizando água osmose reversa como solvente. A equação da reta e o coeficiente de correlação (r) foram determinados.

Os ensaios de dissolução *in vitro* foram conduzidos para o fármaco puro e para as formulações. Para tanto, foi empregado o aparato pá do dissolutor de cubas ETHIK TECHNOLOGY, modelo 299/3 mantendo a temperatura do sistema em $37 \pm 5^\circ \text{C}$, a agitação em 50 rev.min^{-1} , com intervalos pré-determinados (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90 e 100 minutos). O meio de dissolução foi água de osmose reversa, em volume de 900 mL. Em intervalos de tempo pré-determinados, amostras de 10 mL foram coletadas, com a reposição do meio de dissolução em igual volume, e analisadas em 320 nm no espectrofotômetro UV-Vis Genesys 10 UV Scanning. Todo o procedimento foi realizado em triplicata em ausência de luz. Os perfis de liberação *in vitro* foram obtidos plotando-se a porcentagem de ácido ferúlico liberada em função do tempo.

4.4.6.2 Avaliação dos perfis de liberação

Em seguida, os resultados foram avaliados por meio do teste de razão (eficiência da dissolução) e dos métodos modelo-dependentes.

A eficiência de dissolução é um método modelo-independente, definida pela área sobre a curva de dissolução e expressa como a porcentagem da área de um retângulo que descreve 100% da dissolução, em um determinado período de tempo (Equação 5).

$$ED = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \times 100\% \quad (\text{Equação 5})$$

Na qual: y é a porcentagem de fármaco dissolvido no tempo t .

A avaliação matemática dos perfis de liberação *in vitro* foi também realizada pelo ajuste dos dados experimentais ao modelo monoexponencial (Equação 6), ao modelo biexponencial (Equação 7), ao modelo de ordem zero (Equação 8) e ao modelo de Weibull (Equação 9), considerando os resultados do critério de seleção do modelo (MSC), do coeficiente de correlação, do ajuste gráfico e da coerência dos valores encontrados para as constantes de velocidade para cada modelo.

$$\%D = 100 (1 - e^{-kt}) \quad (\text{Equação 6})$$

$$\%D = 100 [-1(Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t})] \quad (\text{Equação 7})$$

$$\%D = kt \quad (\text{Equação 8})$$

$$\%D = 100 [1 - e^{-(t/Td)^b}] \quad (\text{Equação 9})$$

Nas quais: $\%D$ é a porcentagem de fármaco dissolvido no tempo t ; k , α e β , constantes cinéticas verificadas; A e B , concentrações iniciais do fármaco que contribuem para as duas fases de dissolução; Td , tempo no qual 63,2% do fármaco é dissolvido; b , parâmetro relacionado às características estruturais e geométricas da forma farmacêutica.

Os modelos método-dependentes destinados à avaliação dos perfis de liberação foram aplicados com o auxílio do software *MicroMath Scientist*® (versão 2.01, Sant Louis, Estados Unidos).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

As dispersões sólidas de ácido ferúlico foram obtidas a partir dos métodos de trituração, malaxagem, coevaporação, fusão, liofilização e *spray-drying*. Após a tamisação, as formulações apresentaram um aspecto físico de pó branco.

5.1 RENDIMENTO E DETERMINAÇÃO DO TEOR DE UMIDADE

A Tabela 2 sumariza os resultados de rendimento percentuais, apresentados na forma de valor médio e desvio padrão e os resultados referentes ao teor de água presente nas dispersões sólidas, frente aos valores obtidos para o ácido ferúlico (1,47%) e para o Poloxamer 407 (1,61%).

Todas as formulações apresentaram um rendimento condizente com o descrito em trabalho anterior (KREIDEL, 2009) no qual foram obtidas dispersões sólidas contendo nimodipino. As dispersões sólidas elaboradas com a menor quantidade de fármaco (10% de ácido ferúlico) apresentaram um melhor rendimento.

TABELA 2 – Rendimento Obtido para as Formulações de Dispersões Sólidas e Teor de Água Obtido para o Ácido Ferúlico, para o Poloxamer 407 e para as Dispersões Sólidas

Formulação	Rendimento	Teor de umidade
Ácido ferúlico	-	1,47 ± 0,12
Poloxamer 407	-	1,61 ± 0,14
Trituração 10%	68,2 ± 2,1	1,75 ± 0,08
Trituração 20%	62,3 ± 0,7	1,86 ± 0,12
Malaxagem 10%	77,6 ± 5,3	0,98 ± 0,09
Malaxagem 20%	66,5 ± 1,3	1,08 ± 0,11
Coevaporação 10%	68,1 ± 9,1	1,67 ± 0,09
Coevaporação 20%	60,8 ± 1,8	1,29 ± 0,08
Fusão 10%	66,1 ± 0,4	1,68 ± 0,12
Fusão 20%	64,2 ± 0,1	1,64 ± 0,10
Liofilização 10%	80,2 ± 0,1	1,33 ± 0,11
Liofilização 20%	78,0 ± 0,2	1,42 ± 0,13
<i>Spray-drying</i> 10%	41,8 ± 8,3	1,73 ± 0,08
<i>Spray-drying</i> 20 %	38,6 ± 7,6	1,78 ± 0,07

Fonte: A autora (2013).

Entretanto, as formulações obtidas pelo método de *spray-drying* apresentaram rendimentos inferiores. Esses valores podem estar relacionados à

viscosidade elevada das dispersões sólidas elaboradas com Poloxamer 407, o aumento da viscosidade geralmente tende a aumentar a superfície do líquido, diminuindo a eficiência da atomização e dificultando a formação de gotas regulares. Esse parâmetro deve ser monitorado, principalmente no uso de polímeros do tipo hidrogéis e em soluções aquosas (PAUDEL et al., 2012, OLIVEIRA; PETROVICK, 2010).

Os baixos rendimentos para as dispersões sólidas obtidas pelo método de *spray-drying* também podem ser explicados pela adsorção da dispersão na torre de secagem podendo ser facilmente visualizado, ou, devido à perdas no ciclone (OLIVEIRA; PETROVICK, 2010, PATEL H.; PATEL R.; PATEL M., 2009) .

A liofilização permite a obtenção de sistemas com elevado rendimento e um baixo estresse térmico. Geralmente, são obtidos pós secos, amorfos e com elevado grau de interação fármaco-excipientes, sendo a vantagem mais importante, pois o risco de separação de fases é minimizado (DAS et al., 2011).

Foi verificado que as dispersões sólidas apresentaram um teor de umidade semelhante ou inferior das matérias primas de partida, variando entre 0,98% e 1,86%.

O efeito da umidade sobre a estabilidade de armazenamento dos produtos farmacêuticos é uma preocupação expressiva, pois pode aumentar a mobilidade e promover a recristalização do fármaco (BROUGH; WILLIAMS, 2013). Considerando que os resultados obtidos no presente trabalho evidenciam uma umidade reduzida, é possível estabelecer que essa água residual tenha pouca interferência na estabilidade física das dispersões sólidas.

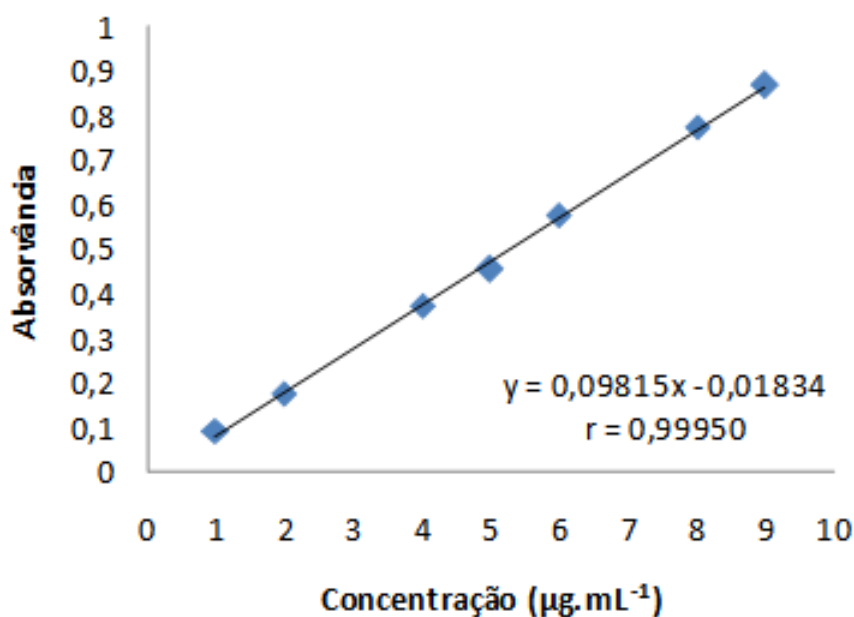
5.2 DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA

5.2.1 Validação do Método Analítico para a Quantificação do Ácido Ferúlico Presente nas Dispersões Sólidas

5.2.1.1 Linearidade

O Gráfico 1 ilustra a curva analítica média obtida para a quantificação do fármaco em solução metanólica, apresentando a equação da reta e o valor do r médio encontrado.

GRÁFICO 1 – Representação Gráfica da Curva Analítica Média para a Determinação do Ácido Ferúlico Obtida por UV-Vis ($\lambda = 320 \text{ nm}$) em Metanol



Fonte: A autora (2013).

A linearidade é a capacidade de um método analítico em apresentar resposta diretamente proporcional à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado (ANVISA, 2003).

O estudo de linearidade do método de quantificação de ácido ferúlico por espectrometria na região do UV foi determinada por meio da construção da curva analítica metanólica em triplicata, revelando um valor de coeficiente de correlação (r) médio igual a 0,99950, indicando uma regressão linear significativa.

5.2.1.2 Limites de detecção e quantificação

Com os dados provenientes da avaliação da linearidade, foram calculados os limites de detecção e quantificação, por meio das Equações 3 e 4, respectivamente. Os valores obtidos foram $342,93 \text{ ng.mL}^{-1}$ para o limite de detecção e $1039,18 \text{ ng.mL}^{-1}$ para o limite de quantificação.

5.2.1.3 Repetibilidade e precisão intermediária

A precisão é a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra. O método desenvolvido mostrou ser preciso nos dois níveis avaliados, pois os valores de DPR foram inferiores a 5% (ANVISA, 2003).

Os resultados de repetibilidade e de precisão intermediária, expressos em termos de desvio padrão relativo (DPR), estão apresentados na Tabela 3.

TABELA 3 – Valores Experimentais Obtidos nos Ensaios de Repetibilidade e Precisão Intermediária

Concentração ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	DPR dia 1	DPR dia 2	DPR dia 3	Média
1,5	2,61%	-	-	-
4,5	1,15%	0,39%	1,54%	1,03%
8,5	0,39%	-	-	-

Fonte: A autora (2013).

* - parâmetro não avaliado

5.2.1.4 Exatidão

A exatidão de um método corresponde à proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo em relação ao valor verdadeiro. Foi averiguada por meio da análise de três concentrações distintas, permitindo a recuperação de 98,8% para a concentração final de $2,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$, 96,9% para a concentração final de $5,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ e 99,6% para a concentração final de $9,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$, resultando em uma percentagem média de recuperação de 98,43%, encontrando-se os resultados dentro dos limites especificados pela ICH (2010) e ANVISA (2003).

5.2.1.5 Robustez

A robustez de um método analítico indica a capacidade do método desenvolvido em resistir as pequenas variações dos parâmetros analíticos, bem como sua confiabilidade durante o uso (ANVISA, 2003). As variações nos parâmetros de análise estabelecidos, diferentes solventes, temperatura e pH, apresentaram um DPR inferior a 5%, o que caracteriza o método como robusto.

Os resultados obtidos para o ensaio de robustez estão expressos na Tabela 4.

TABELA 4 – Resultados de Robustez para os Parâmetros Variados

Concentrações	Temperatura (°C)				Parâmetros variados Ph				Fabricante do solvente		
	23	25	27	DPR (%)	6,8	7,0	7,2	DPR(%)	Neon	Vetec	DPR(%)
2 µg.mL⁻¹	1,61	1,65	1,59	1,89	1,71	1,65	1,67	1,82	1,68	1,63	1,59
5 µg.mL⁻¹	4,48	4,39	4,5	1,31	4,51	4,59	4,52	0,96	4,53	4,57	0,88
8 µg.mL⁻¹	7,73	7,77	7,64	0,86	7,83	7,75	7,78	0,52	7,79	7,76	0,88

Fonte: A autora (2013).

5.2.2 Eficiência de Incorporação

A concentração de fármaco presente nas dispersões sólidas (mg.g⁻¹) e a eficiência de incorporação estão demonstradas na Tabela 5. Os resultados mostram valores próximos a 100%.

TABELA 5 – Ácido Ferúlico Incorporado nas Dispersões Sólidas¹ (mg.g⁻¹) e Eficiência de Incorporação² (%)

Material	Ácido ferúlico incorporado nas dispersões sólidas (mg.g ⁻¹)	Eficiência de incorporação (%)
Trituração 10%	196 ± 0,020	98
Trituração 20%	392 ± 0,012	98
Malaxagem 10%	198 ± 0,023	99
Malaxagem 20%	392 ± 0,010	98
Coevaporação 10%	198 ± 0,011	99
Coevaporação 20%	392 ± 0,019	98
Fusão 10%	194 ± 0,022	97
Fusão 20%	388 ± 0,016	97
Liofilização 10%	198 ± 0,022	99
Liofilização 20%	396 ± 0,011	99
Spray-drying 10%	198 ± 0,021	99
Spray-drying 20%	396 ± 0,014	99

Fonte: A autora (2013).

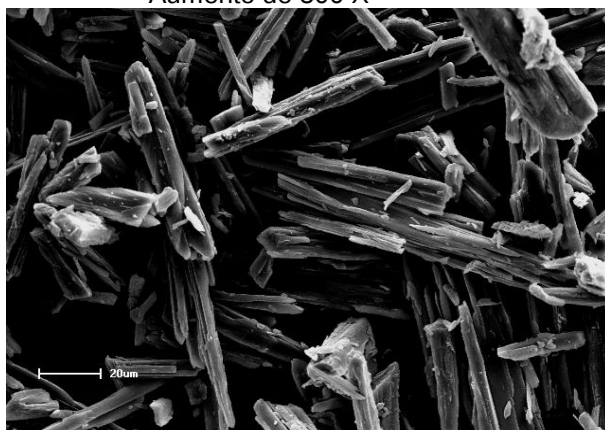
¹média (n=3) $\pm$ desvio padrão

²média (n=3)

5.3 ANÁLISE POR MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

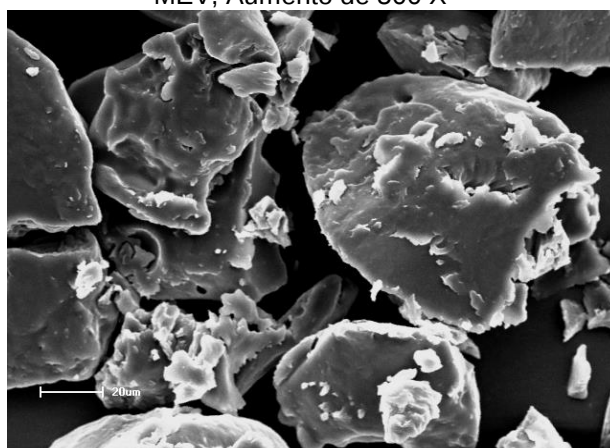
Os resultados obtidos por MEV para o ácido ferúlico puro e para o polímero de partida estão indicados nas Figuras 6 e 7, em aumento de 500 vezes. O ácido ferúlico apresentou-se com uma morfologia cristalina (Figura 5). O Poloxamer 407 (Figura 6) revelou uma forma aglomerada.

FIGURA 5 – Fotomicrografia do Ácido Ferúlico Puro Obtida por MEV, Aumento de 500 X



Fonte: A autora (2013).

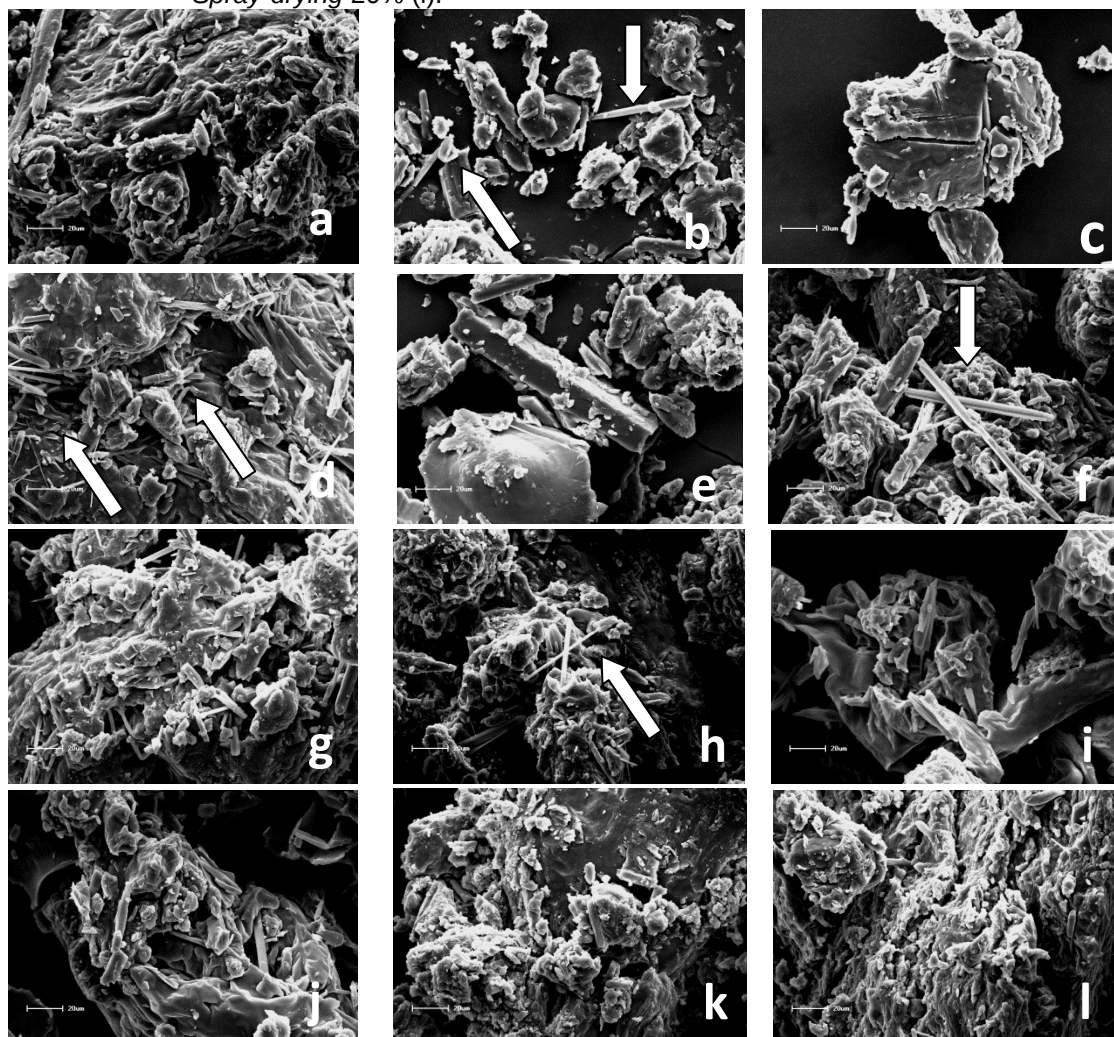
FIGURA 6 – Fotomicrografia do do Poloxamer 407 Puro Obtido por MEV, Aumento de 500 X



Fonte: A autora (2013).

As dispersões sólidas de ácido ferúlico obtidas pelos diferentes métodos de preparação propostos estão evidenciadas na Figura 7. De modo geral, mostraram aspecto aglomerado.

FIGURA 7 – Fotomicrografias das Dispersões Sólidas Obtidas por MEV, Aumento de 500 X, Trituração 10% (a), Trituração 20% (b), Malaxagem 10% (c), Malaxagem 20% (d), Coevaporação 10% (e), Coevaporação 20% (f), Fusão 10% (g), Fusão 20% (h), Liofilização 10% (i), Liofilização 20% (j), *Spray-drying* 10% (k), *Spray-drying* 20% (l).



Fonte: A autora (2013).

Pequenos cristais de ácido ferúlico finamente dispersos ou aderidos na superfície dos materiais puderam ser detectados em algumas das dispersões sólidas, principalmente nas preparadas pelos métodos de trituração, malaxagem, coevaporação e fusão, na concentração de 20% (Figura 7 *b,d,f,h*). Majerik et al. (2006) tiveram resultados semelhantes na preparação de dispersões sólidas de oxeglitazar e Poloxamer 407 e etoricoxib e Poloxamer 407/Gelucire, respectivamente.

5.4 ANÁLISE POR DIFRAÇÃO DE RAIOS X

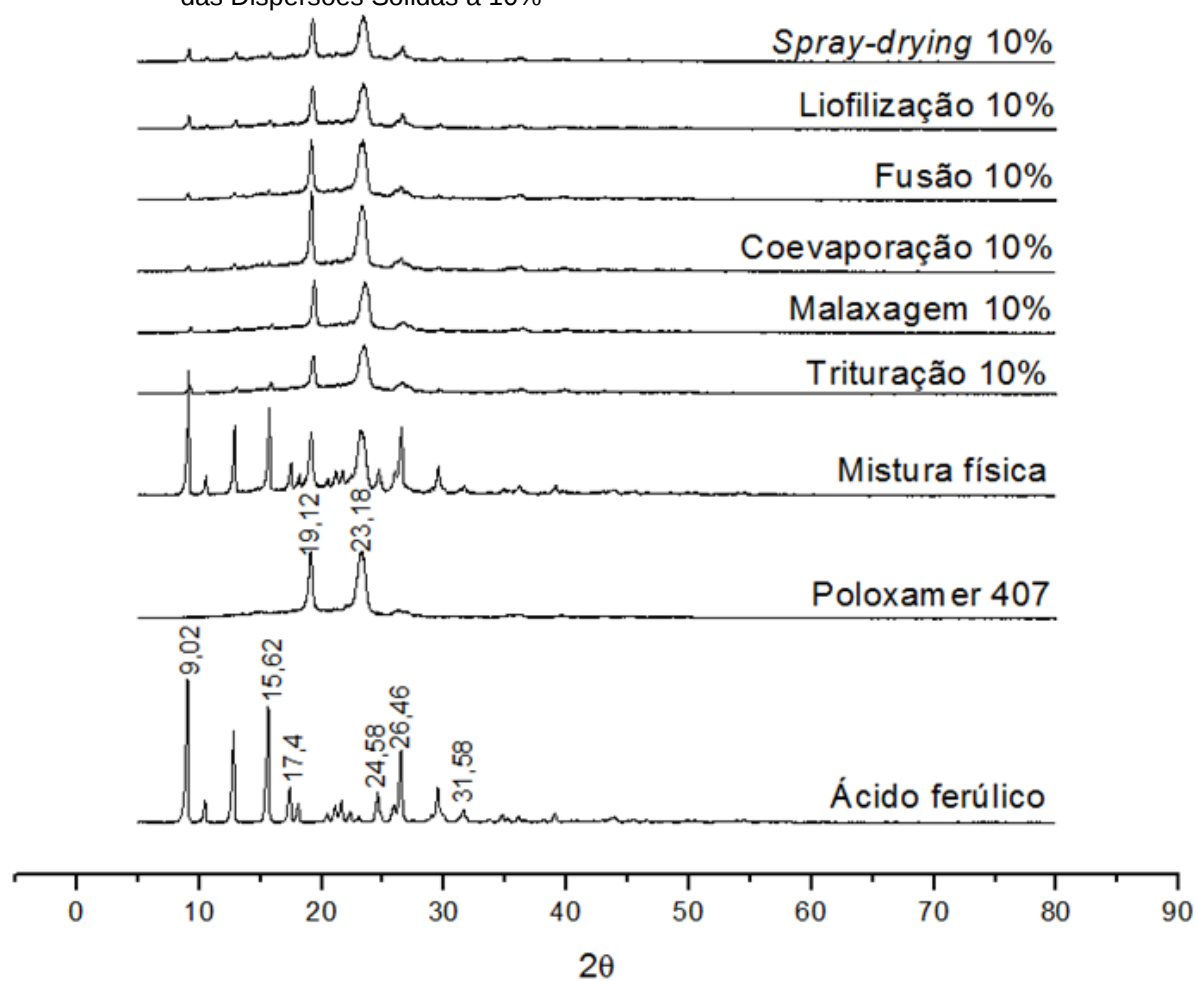
As Figuras 8 e 9 sumarizam os resultados por difração de Raios X para o ácido ferúlico puro, para o Poloxamer 407 e para as dispersões sólidas. No caso do fármaco puro, foram verificados diferentes picos relacionados com a sua estrutura cristalina, sendo que os principais aparecem em $2\theta = 9,02, 15,62, 17,40, 24,58, 26,46$ e $31,58$; enquanto que o polímero apresentou um comportamento menos cristalino.

Os difratogramas das dispersões sólidas apresentam perfis de difração muito semelhantes ao Poloxamer 407 puro, denotando que o ácido ferúlico apresentou um comportamento mais amorfo no material polimérico, com redução de sua cristalinidade. Para as dispersões sólidas trituração 20%, malaxagem 20%, coevaporação 20% e fusão 20% foram registrados, embora com menor intensidade, picos de cristalinidade atribuídos ao ácido ferúlico. Ainda que o fármaco cristalino tenha sido detectado nas formulações, os picos têm menor intensidade, sugestionando que as dispersões sólidas obtidas são semi-cristalinas para os métodos e concentrações citados.

Gouveia (2011) ao desenvolver dispersões sólidas de nimesulida e Poloxamer 407 também observou picos referentes a nimesulida nos difratogramas, porém os picos são mais largos e de menor intensidade.

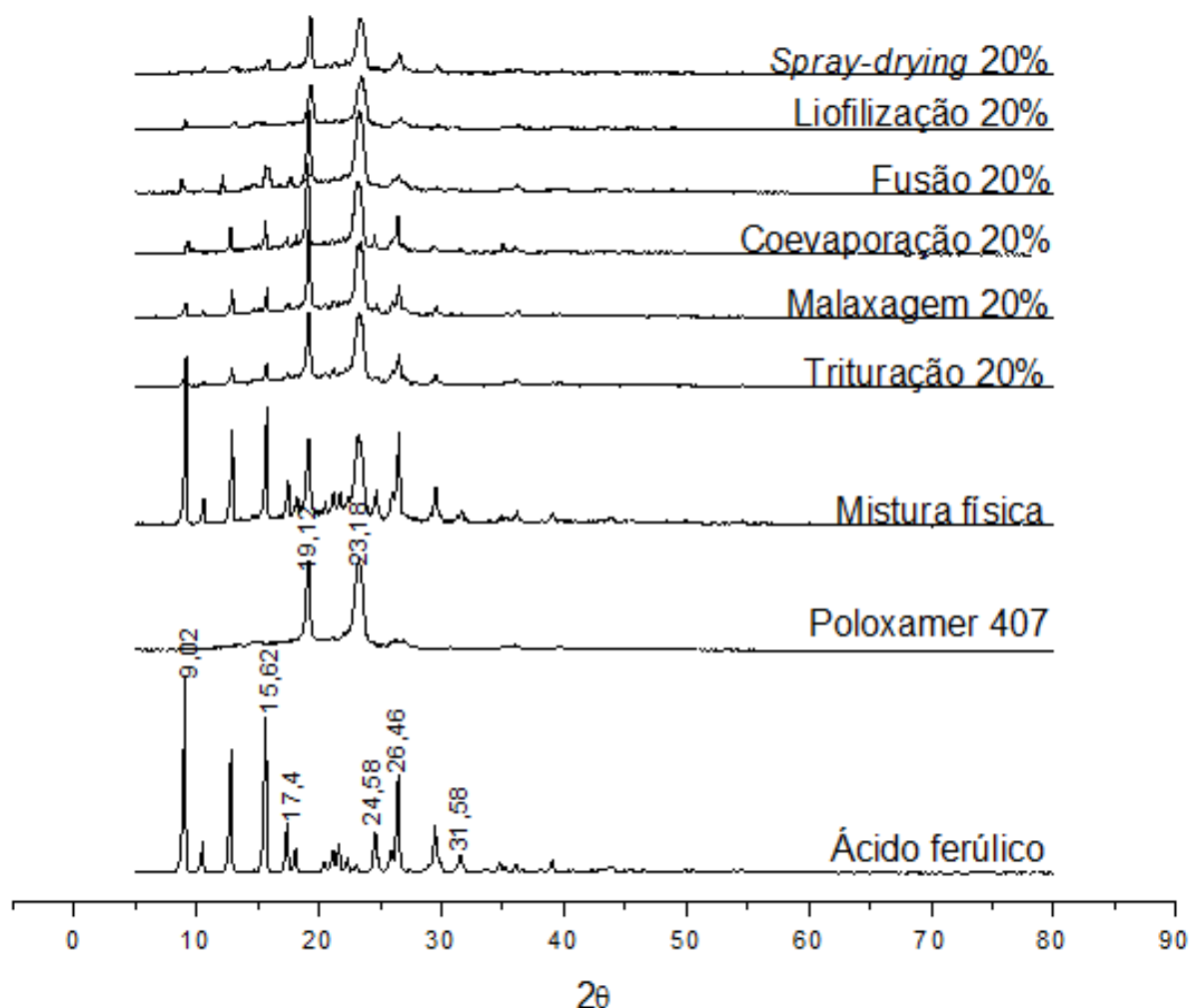
Kulthe e Chaudhari (2011) obtiveram resultados semelhantes ao preparar dispersões sólidas de etoricoxib e Poloxamer 407/Gelucire onde houve uma diminuição nas intensidades dos picos maiores característico para a natureza cristalina do etoricoxib, indicando perda parcial da cristalinidade.

FIGURA 8 – Difrátogramas do Ácido Ferúlico Puro, do Poloxamer 407, da Mistura Física e das Dispersões Sólidas a 10%



Fonte: A autora (2013).

FIGURA 9 – Difrátogramas do Ácido Ferúlico Puro, do Poloxamer 407, da Mistura Física e das Dispersões Sólidas a 20%



Fonte: A autora (2013).

Os difratogramas confirmam que, quando as dispersões sólidas são obtidas a partir de polímeros hidrofílicos, esses passam a ditar as características das mesmas (CIRRI et al., 2004).

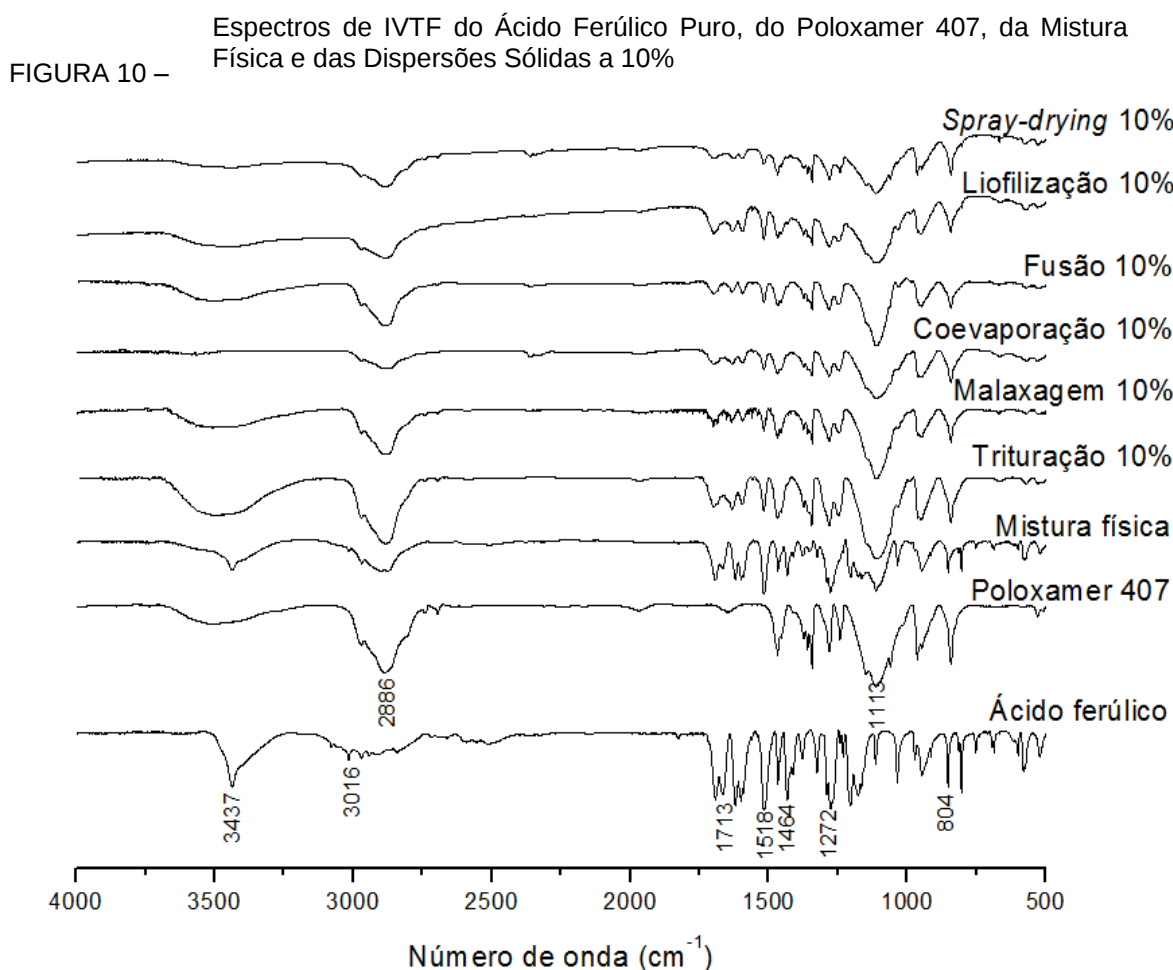
O grau de organização em moléculas no estado sólido varia de um extremo de alta simetria e ordenamento que caracteriza o estado cristalino, até um alto grau de desordem típico do estado amorfo (SANTOS, 2008). A forma amorfa do fármaco é a sempre mais adequada que a forma cristalina, devido a uma área de superfície aumentada (ALMEIDA, 2009b).

Sólidos no estado amorfo têm moléculas dispostas aleatoriamente e, portanto, pouca energia é necessária para separá-los. Por conseguinte, a sua dissolução é mais rápida do que quando na forma cristalina (MIYAZAKI et al., 2011, RIEKES et al., 2010).

5.5 AVALIAÇÃO POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

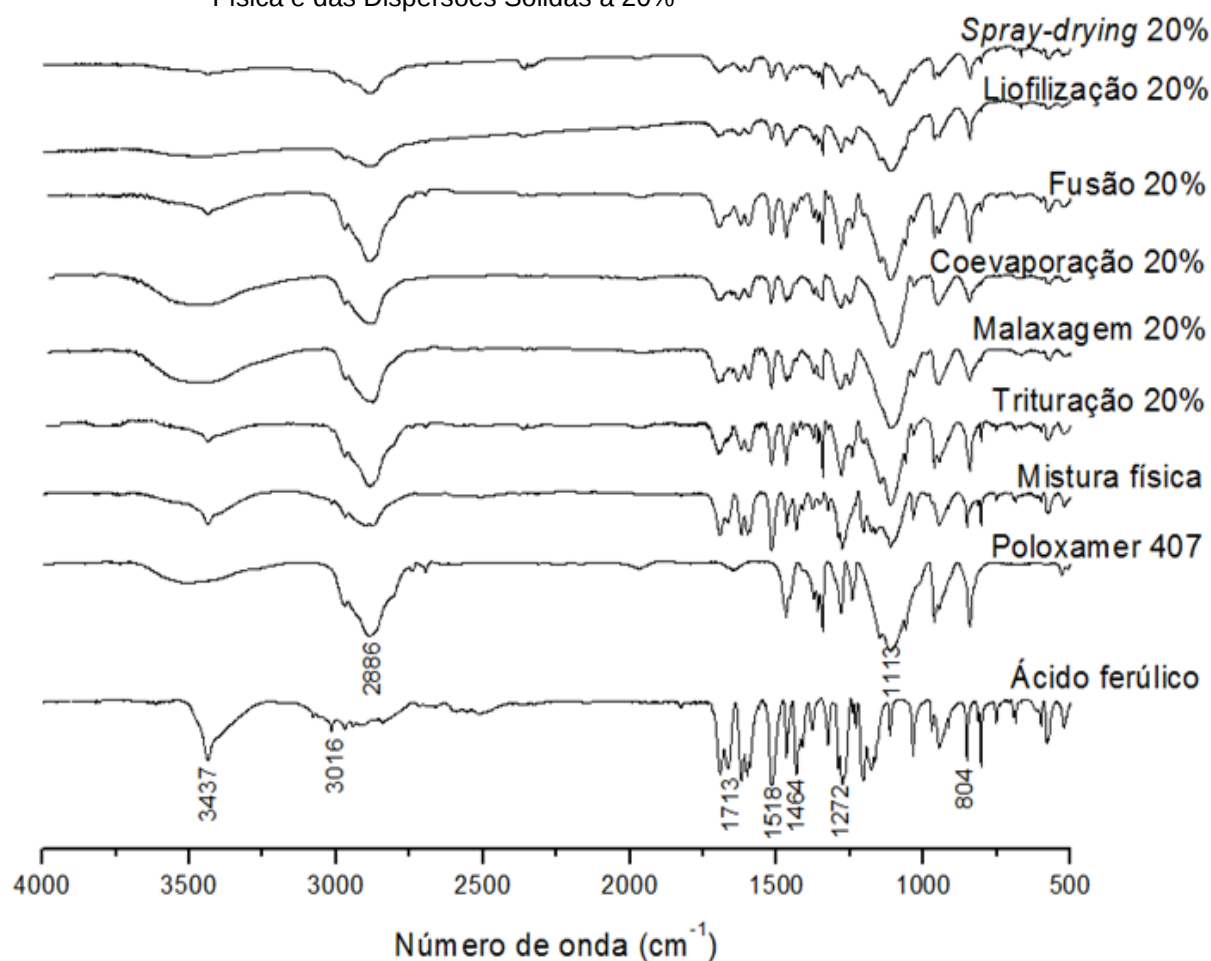
Os espectros de infravermelho com transformada de Fourier do ácido ferúlico, do Poloxamer 407, da mistura física e das dispersões sólidas podem ser visualizados nas Figuras 10 e 11. O espectro do ácido ferúlico puro indicou uma banda típica referente à vibração de deformação axial do grupamento OH em 3437 cm^{-1} . A ocorrência de uma banda em 3016 cm^{-1} no espectro é atribuída ao estiramento assimétrico do grupamento C-H.

A banda em 1713 cm^{-1} se deve ao estiramento do grupamento carbonila conjugado ao anel aromático e três bandas intensas e características em 1618 , 1598 e 1518 cm^{-1} , correspondentes às vibrações de deformação axial do anel aromático. A banda de absorção em 1464 cm^{-1} é indicativa da deformação axial do grupamento C-H do anel aromático. A banda em 1272 cm^{-1} é atribuída à deformação axial do grupamento C-O-C. Ainda, as bandas nítidas em 804 e 832 cm^{-1} são referentes aos hidrogênios do anel fenila (SAJJADI; SHOKOOHINIA; MOAYEDI, 2012, WANG et al., 2011).



Fonte: A autora (2013).

FIGURA 11 – Espectros de IVTF do Ácido Ferúlico Puro, do Poloxamer 407, da Mistura Física e das Dispersões Sólidas a 20%



Fonte: A autora (2013).

O espectro infravermelho do Poloxamer 407 exibiu uma banda forte em 3508 cm^{-1} devido à vibração de estiramento do grupamento OH. Banda típica de 2886 cm^{-1} foi correspondente à vibração de estiramento do grupamento C-H. Além disso, a vibração de deformação axial do grupamento C-O conduziu à formação de uma banda a 1113 cm^{-1} (PATIL et al., 2010, VYAS et al., 2009).

Os espectros obtidos para a dispersão sólida e para a mistura física apresentaram bandas de absorção nas mesmas faixas de número de onda do fármaco e do polímero puros.

5.6 ESTUDO DA LIBERAÇÃO *IN VITRO*

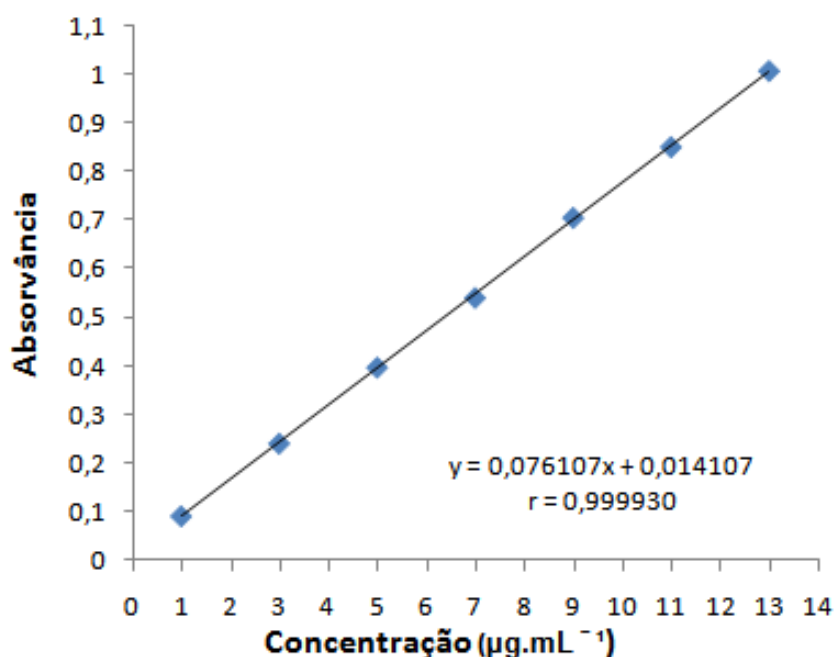
5.6.1 Ensaio de Dissolução

O ensaio de dissolução é um dos métodos mais importantes usados para a caracterização das dispersões sólidas.

O Gráfico 2 ilustra a curva analítica média obtida para a o estudo da liberação *in vitro*, a equação da reta e o valor do r médio encontrado.

A curva analítica em triplicata em água osmose reversa revelou um valor de coeficiente de correlação (r) médio igual a 0,999930, indicando uma regressão linear significativa.

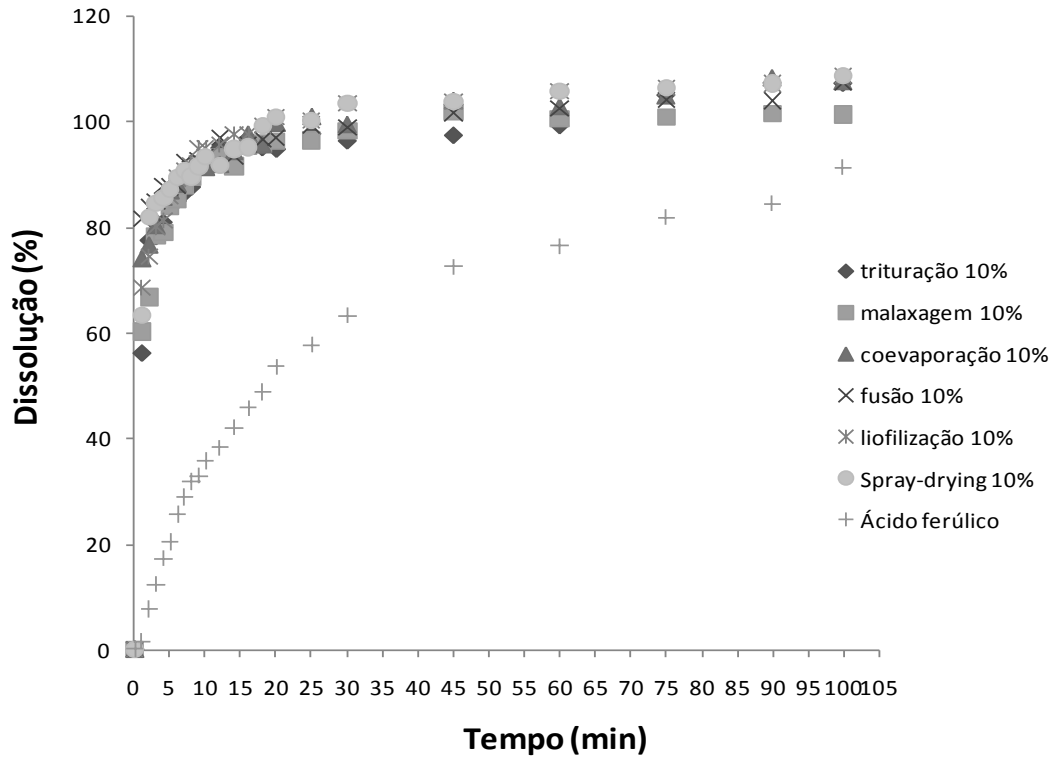
GRÁFICO 2 – Representação Gráfica da Curva Analítica Média para o Estudo da Liberação *In Vitro* Obtida por UV-Vis ($\lambda = 320$ nm)



Fonte: A autora (2013).

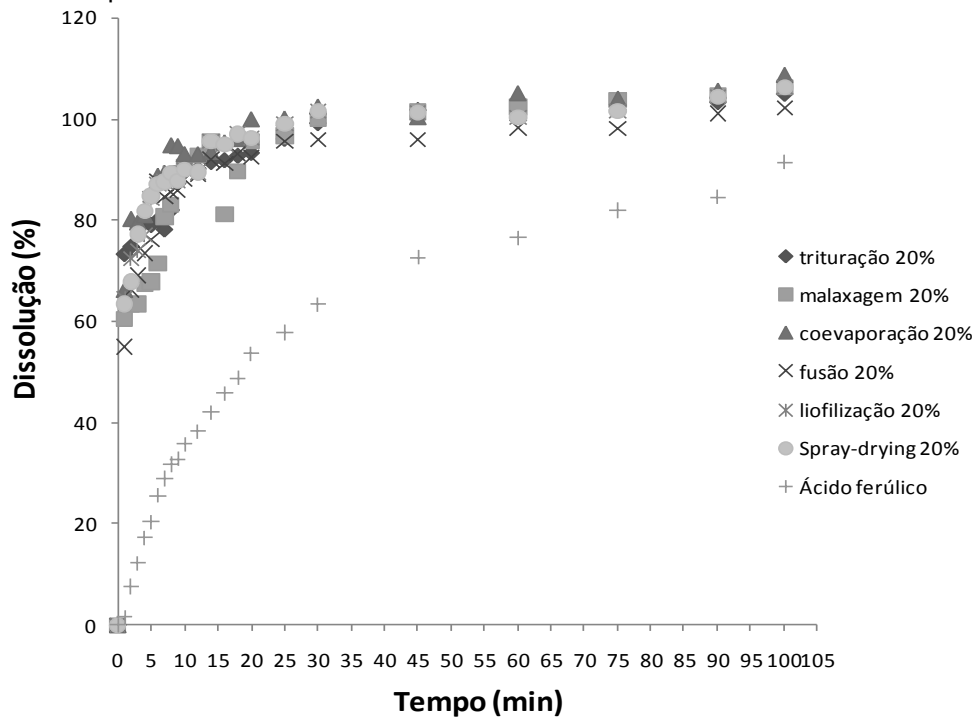
Os perfis de liberação obtidos para o fármaco puro e para as formulações de dispersões sólidas estão apresentados nos Gráficos 3 e 4.

GRÁFICO 3 – Perfil da Liberação *In Vitro* do Fármaco Puro e das Formulações de Dispersões Sólidas a 10%



Fonte: A autora (2013).

GRÁFICO 4 – Perfil da Liberação *In Vitro* do Fármaco Puro e das Formulações de Dispersões Sólidas a 20%



Fonte: A autora (2013).

Quando da avaliação do fármaco puro, uma dissolução de 80 % foi obtida em 75 minutos. Entretanto, os resultados demonstraram que houve diferença de liberação do fármaco puro em relação às formulações, mas não houve diferença na liberação do fármaco entre as formulações, nas quais a liberação de 80% do fármaco ocorreu em tempos inferiores a 10 minutos.

Comparando-se o fármaco puro e as formulações, estas apresentaram as mais elevadas taxas de dissolução, sendo a formulação obtida pelo método de liofilização a 10% de melhor resultado, com eficiência de dissolução de 93,83%.

Considerando a Equação 5, a eficiência de dissolução do ácido ferúlico puro, avaliada no tempo final de 100 minutos, foi de 72,98%. As formulações apresentaram uma variação nos valores de eficiência de dissolução de 91,52% a 93,83%, como apresentado na Tabela 6.

TABELA 6 – Eficiência de Dissolução do Fármaco Puro e das Formulações de Dispersões Sólidas

Formulação	Eficiência de dissolução	
	10%	20%
Trituração	91,52	93,25
Malaxagem	93,51	91,83
Coevaporação	93,67	92,31
Fusão	93,10	92,62
Liofilização	93,83	92,66
<i>Spray-drying</i>	93,69	92,69

Fonte: A autora (2013).

Não existe diferença considerável entre os valores de eficiência de dissolução nos métodos e concentrações empregadas, diversamente do resultado esperado, pois concentrações maiores de carreadores proporcionam uma taxa de dissolução mais elevada (MAJERIK, 2006), assim, como os métodos de liofilização e *spray-drying* apresentam vantagens sobre os outros métodos (SHEP et al., 2012, DAS, et al., 2011). Esses resultados podem ser explicados pelo comportamento do Poloxamer 407, que formou uma espécie de gel, portanto, provavelmente a dissolução foi controlada pela dissolução do gel.

Ainda, os resultados elevados da eficiência de dissolução podem ser atribuídos principalmente ao efeito hidrofílico da matriz polimérica, que além de

diminuir a tensão superficial entre o fármaco e o meio de dissolução, também contribui para a molhabilidade do fármaco, por meio da formação de um microambiente favorável para a solubilização em torno das partículas.

Assim sendo, o material polimérico utilizado conduz em uma melhora do valor de eficiência de dissolução do ácido ferúlico, sendo uma estratégia importante para o desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação rápida.

5.6.2 Avaliação dos Perfis de Liberação

Os modelos matemáticos, representados pelas Equações de 6 a 9, foram aplicados aos perfis de liberação do fármaco puro e das dispersões sólidas, empregando o software MicroMath Scientist®.

TABELA 7 – Resultado da Modelagem Matemática pela Equação Biexponencial para o Ácido Ferúlico Puro e para as Dispersões Sólidas

Material	Modelo monoexponencial		
	MSC	R	k (min ⁻¹)
Ácido ferúlico	3,83	0,9922	0,0388
Trituração 10%	3,09	0,9359	0,3197
Trituração 20%	4,20	0,9959	0,5338
Malaxagem 10%	3,00	0,9934	1,6027
Malaxagem 20%	4,32	0,9348	0,1517
Coevaporação 10%	4,44	0,9974	0,3771
Coevaporação 20%	3,39	0,9896	1,1774
Fusão 10%	3,89	0,9951	0,8282
Fusão 20%	4,74	0,9971	0,4414
Liofilização 10%	5,36	0,9991	0,2590
Liofilização 20%	3,53	0,9786	0,0146
<i>Spray-drying</i> 10%	2,19	0,9768	0,8086
<i>Spray-drying</i> 20%	2,15	0,9849	0,6918

Fonte: A autora (2013).

A modelagem matemática dos resultados mostrou que a equação monoexponencial foi a que melhor descreveu o comportamento dos dados experimentais (Tabela 6), com coeficiente de correlação (*r*) próximo a 1.

A modelagem matemática forneceu as constantes cinéticas observadas dos processos (*k*), os coeficientes de correlação (*r*) e o critério de seleção do modelo

(MSC) apresentados na Tabela 7. O valor k relaciona a dissolução do fármaco diretamente com o tempo.

Os resultados obtidos nos ensaios de dissolução trazem perspectivas significativas, pois o ácido ferúlico é qualificado como fármaco da Classe II pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica e, portanto, sua dissolução é etapa limitante da absorção, podendo apresentar problemas de biodisponibilidade.

6 CONCLUSÕES

No presente trabalho, foram desenvolvidas e caracterizadas dispersões sólidas contendo ácido ferúlico, pelos métodos de trituração, malaxagem, coevaporação, fusão, liofilização e *Spray-drying*, com valores adequados de rendimento e eficiência de incorporação.

Os espectros obtidos por espectroscopia na região do infravermelho indicaram que nenhuma ligação química ocorreu entre o ácido ferúlico e o polímero. Os ensaios efetuados para as formulações por difração de Raios X e Microscopia Eletrônica de Varredura demonstraram perfis com redução da cristalinidade. Para as dispersões sólidas trituração 20%, malaxagem 20%, coevaporação 20% e fusão 20% foram registrados, embora com menor intensidade, picos de cristalinidade atribuídos ao ácido ferúlico.

Conclui-se que a técnica de dispersão sólida foi útil para melhorar a dissolução do ácido ferúlico, com o emprego de carreador hidrofílico com propriedades tensoativas, como o Poloxamer 407. Destaca-se que o método de preparo é crítico no processamento de dispersões sólidas, revelando-se os métodos de liofilização e *spray-drying* mais adequados para esse fim quando, em concentrações maiores de carreador, apesar da diferença pouco expressiva entre os métodos e concentrações empregados.

REFERÊNCIAS

- ADELAKE, O. E. et al. Laccase-catalyzed dimerization of ferulic acid amplifies antioxidant activity. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**. v. 74, p. 29-35, 2012.
- ADIBKIA, K. et al. Physicochemical characterization of naproxen solid dispersions prepared via spray drying technology. **Powder Technology**. v. 246, pp. 448-455, 2013.
- AGRAWAL, A. M. et al. Characterization and performance assessment of solid dispersions prepared by hot melt extrusion and spray drying process. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 457, pp. 71-81, 2013.
- ALBERTINI, B. et al. Poloxamer 407 microspheres for orotransmucosal drug delivery. Part I: Formulation, manufacturing and characterization. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 399, pp. 71-79, 2010.
- ALI, W.; WILLIAMS, A.C.; RAWLINSON, C.F. Stochiometrically governed molecular interactions in drug: Poloxamer solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 391, pp. 162-168, 2010.
- ALJAWISH, A. et al. Laccase-catalysed oxidation of ferulic acid and ethyl ferulate in aqueous medium: A green procedure for the synthesis of new compounds. **Food Chemistry**. v. 145, pp. 1046-1054, 2014.
- ALMEIDA, H E. P. J. **Métodos para o incremento da solubilidade de substâncias activas pouco solúveis** (BCS –Classe II). 2009, 126 f. Tese (Mestrado em Farmacotecnica Avançada) – Portugal: Universidade de Lisboa, 2009a.
- _____. **Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo Ibuprofeno**. 2009, 136 f. Dissertação (Mestrado em Controlo de Qualidade) – Portugal: Universidade de Lisboa, 2009b.
- ALVES, L. D. S. et al. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, pp. 17-25, 2012.
- AL-OBAIDI, H. et al. Characterization and stability of ternary solid dispersions with PVP and PHPMA. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 419, pp. 20-27, 2011.
- ANDERSON, G. D.; SANETO, R. P. Current oral and non-oral routes of antiepileptic drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 64, pp. 911-918, 2012.
- ANDRADE, T. C. **Estudo da granulação por solidificação de materiais fundidos em leite fluidizado utilizando dispersão sólida de indometacina**. 2009, 141 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 2009.

ANSELM, C. et al. Non-covalent inclusion of ferulic acid with alfa-cyclodextrin improves photo-stability and delivery: NMR and modeling studies. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 46, pp. 645-652, 2008.

_____. Analytical characterization of a ferulic acid/gamma-cyclodextrin inclusion complex. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 40, pp. 875-881, 2006.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Recomendações para realização de ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)** – 5 f. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/legis/resolucoes/2002/483_02re.htm>. Acesso em: 12 nov. 2013.

_____. **Resolução-RE nº 899, de 29 de maio de 2003**. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos - 15f, 2003. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/4983b0004745975da005f43fbc4c6735/RE_899_2003_Determina+a+publica%C3%A7%C3%A3o+do+Guia+para+valida%C3%A7%C3%A3o+de+m%C3%A9todos+anal%C3%ADticos+e+bioanal%C3%ADticos.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 12 nov. 2013.

ARUNACHALAM, A. et al. Solid Dispersions: A Review. **Current Pharma Research**. v. 1, pp. 82-90, 2010.

ARUNPRASAD, K.; NARAYANAN, N.; RAJALAKSHMI, G. Preparation and evaluation of solid dispersion of terbinafine hydrochloride. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**. v. 3, pp. 130-134, 2010.

ASWAR, U. et al. Amelioration of cardiac hypertrophy induced by abdominal aortic banding in ferulic acid treated rats. **Biomedicine & Aging Pathology**, 2013.

BACANLI, M. et al. Antigenotoxic effects of ferulic acid on sepsis-induced DNA damage in the liver and kidney of Wistar albino rats. **Toxicology Letters**. v. 221, pp. 59-256, 2013.

BASF. Poloxamers for Pharmaceutical use. **Technical Information**, pp. 1-8, 2010.

BERMUDEZ, J. M.; GRAU, R. Thermosensitive poloxamer-based injectables as controlled drug release platforms for veterinary use: Development and in-vitro evaluation. **International Research Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 1, pp. 109-118, 2011.

BLEY, H.; FUSSNEGGER, B.; BODMEIER, R. Characterization and stability of solid dispersions based on PEG/polymer blends. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 390, pp. 165-173, 2010.

BONAMICI, D. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisotopos**. 2009, 159 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). São Paulo: Universidade de São Paulo, 2009.

BROUGH, C.; WILLIAMS III, R. O. Amorphous solid dispersions and nano-crystal technologies for poorly water-soluble drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 453, pp. 157-166, 2013.

CALAHAN, J. L. **Characterization of Amorphous Solid Dispersions of AMG 517 in HPMC-AS and Crystallization using Isothermal Microcalorimetry**. 2011, 128 f. Degree of Master of Science: Faculty of the University of Kansas, 2011.

CHENG, Y-H.; YANG, S-H.; LIN, F-H. Thermosensitive chitosan-gelatin-glycerol phosphate hydrogel as a controlled release system of ferulic acid for nucleus pulposus regeneration. **Biomaterials**. v. 32, pp. 6953-6961, 2011.

CHHAPREL, P.; TALESARA, A.; JAIN, A. K. Solubility enhancement of poorlywatersoluble drug using spray drying technique. **International Journal of Pharmaceutical Studies and Research**. v. 3, pp. 1-5, 2012.

CHO, H-J. et al. Poloxamer/Cyclodextrin/Chitosan-Based Thermoreversible Gel for Intranasal Delivery of Fexofenadine Hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 100, pp. 681-691, 2011.

CHOI, Y. K. et al. Enhanced solubility and oral bioavailability of itraconazole by combining membrane emulsification and spray drying technique. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 434, pp. 264-271, 2012.

CHOUDHARY, A. et al. Development and characterization of an atorvastatin solid dispersion formulation using skimmed milk for improved oral bioavailability. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. v. 2, pp. 421-428, 2012.

CHOWDARY, K. P. R.; ANNAMMA, D. G. S. Enhancement of Dissolution Rate and Formulation Development of Efavirenz by Solid Dispersion in Poloxamer 407. **Journal of Pharmacy Research**. v. 5, pp. 3196-3199, 2012.

CHOWDARY, K. P. R.; RAO, S. P. Factorial Studies on the Effects of Hydroxy Propyl β - Cyclodextrinand Poloxamer 407 on the Solubility and Dissolution Rate of Bcs Class II Drugs. **Journal of Chronotherapy and Drug Delivery**. v. 2, pp. 89-93, 2011.

CIRRI, M. et al. Characterization of ibuprofen binary and ternary dispersion with hydrophilic carriers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 30, pp. 65-74, 2004.

CUNHA-FILHO, M. S. S.; SÁ-BARRETO, L. C. L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**. v. 28, pp.1-9, 2007.

DAS, S. K. et al. Solid Dispersions : An Approach to Enhance the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. **International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Technology**. v. 1, pp. 37-46, 2011.

DHIMAN, S.; KAUR, P.; ARORA, S. Solid Dispersions: Opportunity in Drug Delivery System. **Drug InventionToday**. v. 4, pp. 478-486, 2012.

DIXIT, A. K.; SINGH, R. P.; SINGH, S. Solid Dispersion - A Strategy for Improving the Solubility of Poorly Soluble Drugs. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**. v. 3, pp. 960-966, 2012.

DU, N.; CAO, S.; YU, Y. Research on the adsorption property of supported ionic liquids for ferulic acid, caffeic acid and salicylic acid. **Journal of Chromatography B**. v. 879, pp. 1697-1703, 2011.

DUKECK, R.; SIEGER, P.; KARMWAR, P. Investigation and correlation of physical stability, dissolution behaviour and interaction parameter of amorphous solid dispersions of telmisartan: A drug development perspective. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 49, pp. 723-731, 2013.

DUMORTIER, G. et al. A Review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics. **Pharmaceutical Research**, v. 23, pp. 2709-2728, 2006.

DURET, C. et al. Solid dispersions of itraconazole for inhalation with enhanced dissolution, solubility and dispersion properties. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 428, pp. 103-113, 2012.

ENSIGN, L. M.; CONE, R.; HANES, J. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: The gastrointestinal mucus barriers. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 64, pp. 557-570, 2012.

FRANK, K. J. et al. The amorphous solid dispersion of the poorly soluble ABT-102 forms nano/microparticulate structures in aqueous medium: impact on solubility. **International Journal of Nanomedicine**. v. 7, pp. 5757-5768, 2012.

FRIZON, F. et al. Dissolution rate enhancement of loratadine in polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions by solvent methods. **Powder Technology**. v. 235, pp. 532-539, 2013.

GALLET, G. et al. Thermal degradation of poly (ethylene oxide-propylene oxide-ethylene oxide) triblock copolymer: comparative study by SEC/NMR, SEC/MALDI-TOF-MS and SPME/GC-MS. **Polymer**. v. 43, pp. 1081-1094, 2002.

GIRI, T. K. et al. A novel and alternative approach to controlled released drug delivery system based on solid dispersion technique. **Bulletin of Faculty of Pharmacy**. v. 50, pp. 147-159, 2012.

GOHIL, K. J.; KSHIRSAGAR, S. B.; SAHANE, R. S. Ferulic Acid – A Comprehensive Pharmacology of an Important Bioflavonoid. **International Journal of pharmaceutical Sciences and Research**. v. 3, pp. 700-710, 2012.

GHOSH, I. et al. Comparison of HPMC based polymers performance as carriers for manufacture of solid dispersions using the melt extruder. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 419, pp. 12-19, 2011.

GOUVEIA, M. A. **Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de nimesulida**, 2011, 123 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). São Paulo: Universidade de São Paulo, 2011.

GOYANI, S. M. et al. A Review on: Solid Dispersion for Improvement of Solubility in Pharmaceutical Dosage Form. **International Journal of Pharmaceutical Research and Development**. v. 4, pp. 77-87, 2012.

HUGHEY, J. R. et al. The use of inorganic salts to improve the dissolution characteristics of tablets containing Soluplus - based solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 48, pp. 758-766, 2013.

HUSSAIN, M. D. et al. Ibuprofen–phospholipid solid dispersions: Improved dissolution and gastric tolerance. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 422, pp. 290-294, 2012.

IBRAHIM, M. A.; EL-BADRY, M. Formulation of immediate release pellets containing famotidine solid dispersions. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 2013.

INGLE, U. S. et al. A review on solid dispersions: A dissolution enhancement technique. **International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy**. v. 2, pp. 751-757, 2011.

ICH. HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. **Development Safety Update Report**. 31 f. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2010. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2F/Step4/E2F_Step_4.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2013.

ITAGAKI, S. et al. *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of ferulic acid: A comparative study with other natural oxidation inhibitors. **Food Chemistry**. v. 114, pp. 466-471, 2009.

JANSSENS S.; MOOTER, G. V. Review: physical chemistry of solid dispersions. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 61, pp. 1571-1586, 2009.

JOSHI, M. et al. Solid Dispersion: An Updated Review. **Journal of Drug Discovery and Development**, vol.1, 2012.

KADIR, M. F. et al. Study of Dissolution Enhancement Property of Poloxamer 407 using BCS Class II Drugs. **International Journal of Pharmaceutical Research and Development**. v. 3, pp. 25-32, 2012.

KAKRAN, M. et al. Ternary dispersions to enhance solubility of poorly water soluble Antioxidants. **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects**. v. 433, pp. 111-121, 2013.

KALPANA, P. et al. Solid Dispersion: Approaches, Technology involved, Unmet need & Challenges. **Drug Invention Today**. v. 2, p. 349-357, 2010.

KAMALAKKANNAN, V. et al. Solubility enhancement of poorly soluble drugs by solid dispersion technique – A review. **Journal of Pharmacy Research**. v. 3, p. 2314-2321, 2010.

KAPOOR, B. et al. Solid Dispersion: An Evolutionary Approach for Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs. **International Journal of Recent Advances in Pharmaceutical Research**. v. 2, pp. 1-16, 2012.

KAUR, J. et al. Improvement Of Drug Solubility Using Solid Dispersion. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**.v.4, p. 47-53, 2012.

KHAN, S. et al. Systems biology approach to study permeability of paracetamol and its solidDispersion. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 417, pp. 272-279, 2011.

KIM, K. T. et al. Solid Dispersions as a Drug Delivery System. **Journal of Pharmaceutical Investigation**. v. 41, pp. 125-142, 2011.

KOJARUNCHITT, T. et al. Development and characterisation of modified poloxamer 407 thermoresponsive depot systems containing cubosomes. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 408, pp. 20-26, 2011.

KOLASINAC, N. et al. Solubility enhancement of desloratadine by solid dispersion in poloxamers. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 436, pp. 161-170, 2012.

KREIDEL, R. N. **Desenvolvimento e caracterização de dispersões sólidas de nimodipino empregando PEG 6000 ou Poloxamer 407**. 2009, 155 f. Dissertação (Mestre em Fármaco e Medicamentos). São Paulo: Universidade de São Paulo, 2009.

KULKARNI, S. S.; ALOOKAR, N. H. Smart Polymers in drug delivery: Na overview. **Journal Pharmaceutical Research**. v. 3, pp. 100-108, 2010.

KUMAR, D. P.; VANDANA, A. Solid dispersions: A review. **Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation**. v. 3, pp. 27-34, 2012.

LASZLO, J. A.; EVANS, K. O.; COMPTON, D. L. Preservation of polyunsaturated fatty acyl glycerides via intramolecularantioxidant coupling. **Chemistry and Physics of Lipids**. v. 165, pp. 530-536, 2012.

LI, B. et al. Stability and solubility enhancement of ellagic acid in cellulose ester solid dispersions. **Carbohydrate Polymers**. v. 92, pp. 1443-1450, 2013.

LI, F-Q. et al. *In vitro* controlled of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 324, pp. 152-157, 2006.

LIM, R. T. Y.; NG, W. K.; TAN, R. B. H. Dissolution enhancement of indomethacin via amorphization using co-milling and supercritical co-precipitation processing. **Powder Technology**. v. 240, pp. 79–87, 2013.

LIMA, E. et al. Controlled release of ferulic acid from a hybrid hydrotalcite and its application as an antioxidant for human fibroblasts. **Microporous and Mesoporous Materials**. v. 181, pp. 1-7, 2013.

LIN, X. et al. Nano-sized flake carboxymethyl cassava starch as excipient for solid dispersions. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 423, pp. 435- 439, 2012.

LUHADIYA, A. et al. A Review on Solid Dispersion. **International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Bio Sciences**. v. 1, pp. 281-291, 2012.

MAJERIK, V. et al. Solid dispersions of oxeglitazar in PVP k-30 and Poloxamer 407 by supercritical antisolvent and coevaporation methods. **Hungarian Journal of Industrial Chemistry**. v. 34, pp. 41-49, 2006.

MANCUSO, C.; SANTANGELO, R. Ferulic acid: Pharmacological and toxicological aspects. **Food and Chemical Toxicology**. v. 65, pp. 185-195, 2014

MARASINI, N. et al. Fabrication and evaluation of pH-modulated solid dispersion for telmisartan by spray-drying technique. **International Journal of Pharmaceutics**, 2012.

MAULVI, F. A. et al. Improvement of dissolution rate of aceclofenac by solid dispersion technique. **Powder Technology**. v. 207, pp. 47-54, 2011.

MEHANNA, M. M.; MOTAWAA, A. M.; SAMAHA, M. W. In sight into tadalafil – block copolymer binary solid dispersion: mechanistic investigation of dissolution enhancement. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 402, pp. 78-88, 2010.

MEKA, A. K. et al. Development, Evaluation and Characterization of surface solid dispersion for solubility and dissolution enhancement of Irbesartan. **International Journal of Drug Development & Research**. v. 4, pp. 263-273, 2012.

MERLIN, J. P. J. et al. Ferulic acid loaded Poly-d,l-lactide-co-glycolide nanoparticles: Systematic study of particle size, drug encapsulation efficiency and anticancer effect in non-small cell lung carcinoma cell line *in vitro*. **Biomedicine & Preventive Nutrition**. v. 2, pp. 69-76, 2012.

MIYAZAKI, T. et al. Differences in crystallization rate of nitrendipine enantiomers in amorphous solid dispersions with HPMC and HPMCP. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 407, pp. 111-118, 2011.

MOES, J. et al. Development of an oral solid dispersion formulation for use in low-dose metronomic chemotherapy of paclitaxel. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 83, pp. 87-94, 2013.

MOREIRA, M. M. et al. Brewer's spent grain from different types of malt: Evaluation of the antioxidant activity and identification of the major phenolic compounds. **Food Research International**. v. 54, pp. 382-388, 2013.

NAGY, K. et al. Identification of cholesteryl ester of ferulic acid in human plasma by mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**. v. 1301, pp. 162-168, 2013.

NAKANISHI, S. et al. Evaluation of the physicochemical characteristics of crospovidone that influencesolid dispersion preparation. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 413, pp. 119-125, 2011.

OLIVEIRA, O. W.; PETROVICK, P. R. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 20, pp. 641-650, 2010.

OTA, O. et al. Interactions of *p*-coumaric, caffeic and ferulic acids and their styrenes withmodel lipid membranes. **Food Chemistry**. v. 125, pp.1256-1261, 2011.

PADDEN, B. E. et al. Amorphous Solid Dispersions as Enabling Formulations for Discovery and Early Development. **New American Pharmaceutical Review Website**, 2011.

PAPADIMITRIOU, S. A. et al. Optimizing the ability of PVP/PEG mixtures to be used as appropriate carriersfor the preparation of drug solid dispersions by melt mixing technique using artificial neural networks: I. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 82, pp. 175-186, 2012.

PATEL, H. R.; PATEL, R. P.; PATEL, M. M. Poloxamers: A pharmaceutical excipients with therapeuticBehaviors. **International Journal of PharmTech Research**. v. 1, pp. 299-303, 2009.

PATIL, S. B. et al. Improvement in the dissolution profile of diacerein using a surfactant-based solid dispersion technique. **Drug Discoveries & Therapeutics**. v. 4, pp. 435-441, 2010.

PAUDEL, A. et al. Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: Formulation and process considerations. **International Journal of Pharmaceutics**, 2012.

PEPPAS, N. A. Analysis of Fickian an non-Fickian drug release from polymers. **Pharm. Acta Helv**. v. 60, pp. 110-111, 1985.

PERIOLI, L. et al. Preformulation studies on host–guest composites for oral administration of BCS classIV drugs: HTlc and furosemide. **Applied Clay Science**. v. 53, pp. 696-703, 2011.

PLAPIED, L. et al. Fate of polymeric nanocarriers for oral drug delivery. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**. v. 16, pp. 228-237, 2011.

PUROHIT, N. S.; PATEL, J. K. Dissolution Enhancement of Anti-depressant Escitalopram Oxalate by Solid Dispersion Technique. **Journal of Current Pharmaceutical Research**. v. 1, pp. 26-32, 2012.

RAO, C. V. P.; NAGABHUSHANAM, M. V. Enhancement of Dissolution Profile of Mefenamic Acid by Solid Dispersion Technique. **International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry**. v. 4, pp. 1127-1134, 2011.

RATHORE, D. S.; THAKUR, R. R.; NARWAL, S. Solid dispersion a new horizon in novel drug delivery system. **Journal of Pharmacy Research**. v. 5, pp. 1007-1014, 2012.

RAWAT, A. et al. Solid Dispersion: A Strategy for Solubility Enhancement. **International Journal of Pharmacy & Technology**. v. 3, pp. 1062-1099, 2011.

RIEKES, M. K. et al. Enhanced solubility and dissolution rate of amiodarone by complexation with β -cyclodextrin through different methods. **Materials Science and Engineering**. v. 30, pp. 1008-1013, 2010

ROGER, E.; LAGARCE, F.; BENOIT, J-P. Development and characterization of a novel lipid nanocapsule formulation of Sn38 for oral administration. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 79, pp. 181-188, 2011.

ROLEIRA, F. M. et al. Lipophilic phenolic antioxidants: Correlation between antioxidant profile, partition coefficients and redox properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. v. 18, pp. 5816-5825, 2010.

SAIJA, A. et al. In vitro and in vivo evaluation of caffeic and ferulic acids as topical photoprotective agents. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 199, pp. 39-47, 2000.

SAJJADI, S. E.; SHOKOOHINIA, Y; MOAYEDI, N. S. Isolation and Identification of Ferulic Acid From Aerial Parts of *Kelussia Odoratissima*. **Jundishapur Journal of Natural**. v. 7, pp. 159-162, 2012.

SALGADO, J. M. et al. Purification of ferulic acid solubilized from agroindustrial wastes and further conversion into 4-vinyl guaiacol by *Streptomyces setonii* using solid state fermentation. **Industrial Crops and Products**. v. 39, pp. 52-61, 2012.

SALLEH, N. H. M. et al. Optimization of alkaline hydrolysis of paddy straw for ferulic acid extraction. **Industrial Crops and Products**. v. 34, pp. 1635-1640, 2011.

SANTOS, A. S. **Avaliação das propriedades de estado sólido de dispersões de hidroclotiazida em polivinilpirrolidona**. 2008, 103 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). São Paulo: Universidade de São Paulo, 2008.

SANTOS, H. M. M. et al. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis tecnológicas e de formulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 40, 2004.

- SAKURAI, A. et al. Polymer Combination Increased Both Physical Stability and Oral Absorption of Solid Dispersions Containing a Low Glass Transition Temperature Drug: Physicochemical Characterization and *in Vivo* Study. **The Pharmaceutical Society of Japan**. v. 60, pp. 459-464, 2012.
- SCALIA, S.; MEZZENA, M. Incorporation of quercetin in lipid microparticles: Effect on photo- and chemical – stability. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 49, pp. 90-94, 2009.
- SHANTHAKUMAR, J. et al. Ferulic acid, a dietary phenolic acid, modulates radiation effects in Swiss albino mice. **European Journal of Pharmacology**. v. 691, pp. 268-274, 2012.
- SHEP, S. G. et al. Solid dispersion a novel technique for solubility enhancement of poorly water soluble drug gliclazide. **Journal of Pharmacy Research**. v. 3, pp. 1706-1712, 2012.
- SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Adv. Drug Deliv. Rev.** v. 48, pp. 139-157, 2001.
- SINGH, S.; BAGHEL, R. S.; YADAV, L. A review on solid dispersion. **International Journal of Pharmacy & Life Sciences**. v. 2, pp. 1078-1095, 2011.
- SINGLA, V. et al. A Review: Enhancement of Solubility by Solid Dispersion Technique. **International Journal of Natural Product Science**. v. 1, pp. 194-201, 2012.
- SRINIVASAN, M.; SUDHEER, A. R.; MENON, V. P. Ferulic acid: Therapeutic potential through its antioxidant property. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**. v. 40, pp. 92-100, 2007.
- STANIFORTH, V. et al. Ferulic acid, a phenolic phytochemical, inhibits UVB-induced matrix metalloproteinases in mouse skin via posttranslational mechanisms. **Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 23, pp. 443-451, 2012.
- SULTANA, R. Ferulic acid ethyl ester as a potential therapy in neurodegenerative disorders. **Biochimica et Biophysica Acta**. v. 1822, pp. 748-752, 2012.
- SUN, D. D.; JU, T-C. R.; LEE, P. I. Enhanced kinetic solubility profiles of indomethacin amorphous solid dispersions in poly (2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v. 81, pp. 149-158, 2012.
- SUNG, J-H.; KIM, M-O.; KOH, P-O. Ferulic acid attenuates the focal cerebral ischemic injury-induced decrease in parvalbumin expression. **Neuroscience Letters**. v. 516, pp. 146-150, 2012.
- TADA, Y.; TAYAMA, K.; AOKI, N. Acute oral toxicity of ferulic acid, natural food additive, in rats. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 50, pp. 311-313, 1999.

TAKAHASHI, H. et al. Use of ferulic acid as a novel candidate of growth inhibiting agent against *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat food. **Food Control**. v. 33, pp. 244-248, 2013.

TIWLE, R. et al. An Exhaustive Review on Solubility Enhancement for Hydrophobic Compounds by Possible Applications of Novel Techniques. **Trends in Applied Sciences Research**. v. 7, pp. 596-619, 2012.

TROMBINO, S. et al. *Trans*-ferulic acid-based solid lipid nanoparticles and their antioxidant effect in rat brain microsomes. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. v. 109, pp. 273-279, 2013.

TU, Y. et al. Ferulic acid potentiates pentobarbital-induced sleep via the serotonergic system. **Neuroscience Letters**. v. 525, pp. 95-99, 2012.

URBANIAK, A.; SZELAG, M.; MOLSKI, M. Theoretical investigation of stereochemistry and solvent influence on antioxidant activity of ferulic acid. **Computational and Theoretical Chemistry**. v. 1012, pp. 33-40, 2013.

UR-REHMAN, T.; TAVELIN, S.; GRÖBNER, G. Effect of DMSO on micellization, gelation and drug release profile of Poloxamer 407. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 394, pp. 92-98, 2010.

VO, C. N-L.; PARK, C.; LEE, B-J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2013.

VYAS, V. et al. Physicochemical characterization of solid dispersion systems of tadalafil with poloxamer 407. **Acta Pharm**. v. 59, pp. 453-461, 2009.

XIAO, X-F. et al. Studies on pharmacokinetics and metabolism of ferulic acid. **Asian Journal of Pharmacodynamics and Pharmacokinetics**. v. 9, pp. 135-143, 2009.

WANG, J. et al. Characterisation of inclusion complex of *trans*-ferulic and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin. **Food Chemistry**. v. 124, pp. 1069-1075, 2011.

WARREN, A. et al. The Impact of Poloxamer 407 on the Ultrastructure of the Liver and Evidence for Clearance by Extensive Endothelial and Kupffer Cell Endocytosis. **Toxicologic Pathology**. v. 39, pp. 390-397, 2011.

WU, J.X. et al. Influence of solvent evaporation rate and formulation factors on solid dispersion physical stability. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 44, pp. 610-620, 2011.

YADAV, P. S. et al. Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersions of ketoprofen with PVP K30 and D-mannitol. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 2012.

YAPAR, E.A; İNAL, O. Poly(ethylene oxide)–Poly(propylene oxide)-Based Copolymers for Transdermal Drug Delivery: an Overview. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**. v. 11, pp. 855-866, 2012.

YOSHIDA, T. et al. Aminoalkyl methacrylate copolymers for improving the solubility of tacrolimus. I: Evaluation of solid dispersion formulations. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 428, pp. 18-24, 2012.

YU, D-G. et al. Third generation solid dispersions of ferulic acid in electrospun composite nanofibers. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 400, pp. 158-164, 2010.

ZHAO, Z.; MOGHADASIAN, M. H. Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: A review. **Food Chemistry**. v. 109, pp. 691-702, 2008.

ZENI, A. L. B. et al. Ferulic acid exerts antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: Evidence for the involvement of the serotonergic system. **European Journal of Pharmacology**. v. 679, pp. 68-74, 2012.