

## Utilização de *freeze-drying* como alternativa na produção de formulações pulmonares

Colman, Maristela D.<sup>1</sup>; Mendes, Cassiana<sup>2</sup>; Sala, Giulio S.<sup>1</sup>; Silva, Marcos A. S.<sup>1</sup>

dcmaristela@gmail.com; cassi\_ana@yahoo.com.br; giulio.sala@grad.ufsc.br;

marcos.segatto@ufsc.br

<sup>1</sup>Laboratório de Controle de Qualidade, Programa de Pós-Graduação em Farmácia,  
Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Química, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Universidade  
Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, Brasil.

Universidade Federal de Santa Catarina

### Resumo

O Brometo de Ipratrópio (BI) é um broncodilatador muscarínico utilizado em medicações de ação local, por via pulmonar. Lactose (LAC) é um dos excipientes mais utilizados na indústria farmacêutica, sendo de primeira escolha em formulações inalatórias. A técnica de secagem *freeze-drying* tende a não influenciar nas características físico-químicas dos produtos finais, mostrando-se ideal quando se tem produtos que apresentam incompatibilidades se submetidos a altas temperaturas. Na mistura entre BI e LAC 1:1 (m/m), foi observada incompatibilidade na curva obtida por calorimetria exploratória diferencial (DSC), por meio de espectrometria de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR), a qual não utiliza aquecimento da amostra, não foram observados deslocamentos relevantes. As matérias primas foram caracterizadas por técnicas de DSC, termogravimetria (TGA), FTIR, difratometria de raios-X de pó (DRXP) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). Foram desenvolvidas duas formulações direcionadas a via pulmonar contendo BI e LAC em proporções molares iguais utilizando *freeze-drying* para secagem da solução. Para a elaboração da solução foram utilizadas a técnica de malaxagem e interação em água. As formulações foram analisadas por DSC, FTIR, DRXP e MEV, além da avaliação aerodinâmica das formulações, o que permitiu caracterizar a formulação e identificar diferenças de acordo com a técnica de preparo. A avaliação aerodinâmica mostrou que nenhuma das formulações atinge o pulmão, sendo necessário aprimoramento das mesmas com técnicas adicionais.

**Palavras-chave:** *freeze-drying*, inalatório, brometo de ipratrópio, lactose.

## Introdução

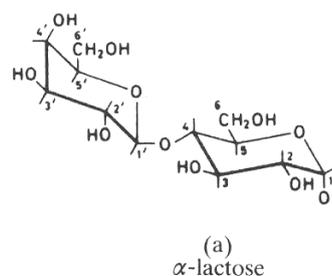
A técnica de *Freeze-drying* é realizada por meio da sublimação e posterior dessorção do solvente da amostra e, por não utilizar altas temperaturas para converter o material em sua forma sólida, tende a não influenciar nas características físico-químicas dos materiais, sendo amplamente utilizada na área alimentícia. Os equipamentos são constituídos basicamente por uma câmara a vácuo onde se encontra a amostra, para que não ocorra fusão do solvente; uma fonte de calor, para suprimir o calor latente da sublimação; condensador, que converte os gases liberados a sólidos; e uma bomba a vácuo, que é responsável por remover os vapores não condensáveis. Essa técnica é utilizada na produção de medicamentos, principalmente injetáveis e vacinas, porém ainda pouco difundida no desenvolvimento de medicações inalatórias (Hua, Liu, & Zhang, 2010; Marciello, Rossi, Caramella, & Remu, 2017; Patil et al., 2015).

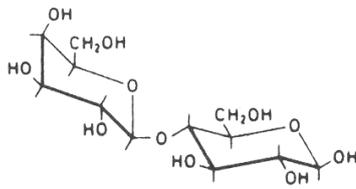
Existem três formas farmacêuticas inalatórias: solução para nebulização, *dry powder inhaler* (DPI) que são os pós para inalação e aerossol. As soluções para nebulizações são compostas por um ou mais fármacos, água purificada e conservantes; os pós para inalação geralmente apresentam como excipiente carreador a lactose e o princípio ativo; já

os aerossóis são compostos por um ou mais fármacos e um gás propelente, geralmente norflurano (Aquino et al., 2012; Islam & Cleary, 2012; Kaur, Goindi, & Katare, 2016).

Nas formulações DPI geralmente é utilizado como carreador a Lactose (LAC) (figura 1), carboidrato dissacarídico presente no leite de várias espécies de mamíferos, utilizado nas áreas de química, farmácia, alimentos entre outras. Composto pelos açúcares galactose e glucose unidos por uma ligação glicosídica, cristaliza de formas distintas e gera polimorfos, tais formas apresentam propriedades físicas, químicas e reológicas distintas, pelas quais é possível tanto identificá-las quanto selecioná-las para a finalidade desejada. Apresentam um fluxo excelente, baixo índice de Carr e baixa relação de Hausner, sabor agradável e por isso é amplamente utilizada como carreador em formulações inaláveis.

Figura 2 – Fórmula estrutural dos isômeros da Lactose.



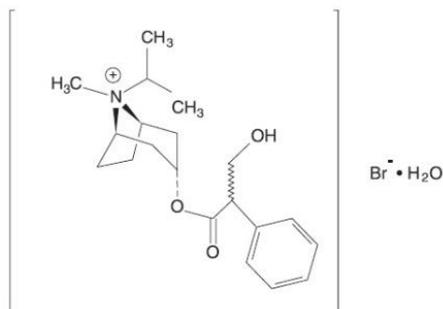


(b)  
 $\beta$ -lactose

Fonte: DFE pharma (2018).

O fármaco selecionado para o estudo foi o brometo de ipratrópio (BI) é um derivado atropínico, que bloqueia receptores muscarínicos  $M_1$ ,  $M_2$  e  $M_3$ , promovendo relaxamento dos músculos lisos dos brônquios, apresentando um pequeno efeito na diminuição da secreção local. Este fármaco apresenta ação local e limitada, com início em 1 a 3 min e duração de até 6 h, cujo uso deve ser regular ou conforme necessidade de alívio da dispneia. O uso contínuo demonstrou melhora sintomática e aumento na tolerância ao exercício, apresenta a vantagem de produzir broncodilatação local, sem efeitos sistêmicos relevantes.

Figura 2 – Fórmula estrutural do Brometo de Ipratrópio.



Fonte: Cipla USA Inc. (2017).

O Sistema de Classificação Biofarmacêutica categoriza o BI como classe III, ou seja, apresenta alta

solubilidade e baixa permeabilidade oral, com tempo de meia vida em torno de 90 min. Em sua estrutura dispõe de uma amina quaternária, como pode ser observado na figura 1, geralmente é comercializada na forma monohidratada; trata-se de um pó cristalino branco, solúvel em água, livremente solúvel em metanol e ligeiramente solúvel em etanol (Taylor, Hickey, & Vanoort, 2006; Vinjamuri, Haware, & Stagner, 2016).

Não há no mercado uma medicação na forma pó para inalação contendo o fármaco brometo de ipratrópio, nesta forma farmacêutica apenas broncodilatadores agonistas adrenérgicos são comercializados, estes podem provocar alguns efeitos cardíacos, principalmente em pacientes cardiopatas (Goodman & Gilman, 2005). Quando administrado por nebulização em pacientes com histórico familiar de glaucoma ou com alterações na pressão ocular, pode contribuir para o desenvolvimento de glaucoma e outras condições oculares (Kalra & Bone, 1988; Kola, Hacıoğlu, Erdöl, & Türk, 2017; Pejic & Klaric, 2017; Polatli, Dayanir, Polatli, Özkan, & Çildag, 2002). Além da redução de efeitos colaterais, a forma farmacêutica pó para inalação é de fácil manuseio e transporte, comparada as soluções para nebulização, apresenta início de ação mais rápido e pode manter o efeito terapêutico por horas. O desenvolvimento

de uma formulação inalatória eficaz, estável e segura é um desafio, assim como o desenvolvimento de metodologias de caracterização do estado sólido e testes aerodinâmicos para garantir a ação do fármaco.

A Farmacopeia Europeia 5ª edição (2005) traz quatro tipos diferentes de sistemas que avaliam características aerodinâmicas de formulações inalatórias, denominadas Aparato A – *glass impinger*, Aparato C - *multi-stage liquid impinger*, Aparato D - *Andersen cascade impactor* e Aparato E. Os aparatos C, D e E concedem algumas informações adicionais sobre os pós avaliados, porém, apresentam um desenvolvimento mais elaborado e que demanda de mão de obra especializada, além de equipamentos industriais (“European Pharmacopeia,” 2005).

O aparato A é formado por recipientes de vidro com volumes e dimensões específicas, organizados de maneira a simular o sistema respiratório, a partir de uma bomba de vácuo que projeta a inalação da medicação. Após essa simulação, o fármaco presente em cada uma das regiões do aparato é quantificado, sendo possível prever o local das vias respiratórias em que a maior parte do medicamento será depositado (Qi et al., 2009).

Para a caracterização dos pós são utilizados métodos como a difração de

raios-X de pó com o intuito de avaliar a estrutura cristalina; a calorimetria exploratória diferencial (DSC) que permite identificar interações entre os componentes da formulação, além de conceder indiretamente informações sobre a pureza da amostra e a termogravimetria (TG) que possibilita avaliar a estabilidade térmica dos materiais. Por microscopia eletrônica de varredura (MEV), do inglês *Scanning electron microscopy* (SEM), é possível compreender detalhadamente a morfologia do material. O espectrômetro com transformada de Fourier (FTIR) apresenta maior confiabilidade frente aos equipamentos com feixe dispersivo, por meio dessa técnica é possível identificar grupos funcionais das moléculas (Medeiros, 2009).

### Objetivos

- Caracterizar o BI e a LAC por meio de técnicas físico-químicas instrumentais;
- Realizar um estudo de interação físico-química entre os compostos selecionados;
- Desenvolver formulações binárias de BI e LAC por liofilização;
- Caracterizar as formulações obtidas morfologicamente e físico-quimicamente;
- Avaliar a aerodinâmica das formulações utilizando o Aparato A, como descrito na Farmacopeia

Europeia 5ª edição, 2005.

## **Materiais e métodos**

### **MATERIAIS**

O BI foi gentilmente doado pelos Laboratórios Teuto Brasileiro S/A, Anápolis-GO. A LAC foi adquirida da DMV Fronterra Excipients (Goch, Alemanha).

### **MÉTODOS**

#### *Estudo de Interação entre o fármaco e lactose*

Para o estudo de pré-formulação, misturas físicas foram obtidas pesando o fármaco e cada um dos carreadores na proporção 1:1 (m/m), agitadas por cinco minutos em agitador rotativo, após isso as misturas físicas foram analisadas por DSC e FTIR, como descrito no próximo subitem.

#### *Caracterização físico-química e morfológica das matérias primas e formulações*

Para as análises por DSC foi utilizada célula DSC 60 – Shimadzu (Kyoto, Japão), previamente calibrada com padrão índio 99,99 %. A razão de aquecimento utilizada foi de 10 °C/min numa faixa de temperatura entre 30 e 450 °C, sob atmosfera de nitrogênio de 100 mL/min.

A TGA foi realizada com o equipamento TGA-50 – Shimadzu (Kyoto, Japão), foi previamente calibrado com

oxalato de cálcio monohidratado. Cerca de 4,0 mg das amostras selecionadas foram analisadas num fluxo de nitrogênio de 50 mL/min na faixa de temperatura entre 50 e 450 °C com razão de aquecimento de 10 °C/min.

Os espectros de FTIR foram obtidos em equipamento FTIR Frontier (PerkinElmer, Brasil) na faixa entre 4000 a 600 cm<sup>-1</sup>, com uma média de 32 scans, na resolução do espectro de 4 cm<sup>-1</sup>. Foi obtido um espectro branco para cada uma das condições experimentais.

Um difratômetro Philips modelo X'Pert (Holanda), com um tubo de cobre, voltagem de 40 kV e corrente de 40 mA, na faixa de 5 – 40 (2θ) com o tempo de intervalo de 5 s, foi utilizado para obter os difratogramas.

As fotomicrografias foram obtidas por meio de um microscópio eletrônico de varredura (MEV) marca JEOL (Japão), modelo JSM-6390LV, no Laboratório Central de Microscopia (LCME-UFSC). As imagens foram analisadas utilizando o software ImageJ 1.52a.

#### *Desenvolvimento das formulações*

Anterior a liofilização propriamente dita foram realizados distintos processos de interação entre BI e LAC, a malaxagem e a interação em solução.

Para malaxagem, quantidades estequiométricas de BI e LAC (1:1 (m/m)) foram misturadas em gral de porcelana

por 20 min, adicionando-se 1 mL de água a cada cinco minutos. Adicionado 10 mL de água ultrapurificada e mantida sob agitação por 20 minutos. A solução foi filtrada em membrana de 0,45  $\mu\text{m}$  (poliamida).

Para interação em solução, quantidades estequiométricas de BI e LAC (1:1 m/m) foram pesadas e solubilizadas em 20 mL de água ultrapurificada, mantidas sob agitação por 24 h, filtradas em membrana de 0,45  $\mu\text{m}$  (poliamida).

As soluções resultantes permaneceram a -40 °C durante 48 h, em seguida secas em liofilizador Terroni LD 1500 (São Paulo, Brasil) por 24 h. Para diminuição do tamanho de partícula foi realizada moagem manual e para padronização granulométrica em tamis de 200 mesh (63  $\mu\text{m}$ ).

#### *Avaliação aerodinâmica*

O perfil inalatório foi avaliado *in vitro* por meio do Aparato A da farmacopeia europeia 5ª edição. Nos estágios 1 e 2 foram adicionados 7 e 30 mL de água ultrapurificada, respectivamente. Para o ensaio foi utilizado o dispositivo Aerocaps<sup>®</sup>, cápsulas gelatinosas número 3 que continham 15 mg das formulações e 15 mg de LAC, utilizada para melhorar o fluxo e dar volume a forma farmacêutica. A inalação foi simulada por meio de uma bomba a vácuo Primatec, modelo 132 (Itu, BR),

com pressão equivalente a um fluxo de 60 mL/min, o ensaio foi realizado em triplicata. A metodologia seguiu especificações da farmacopeia europeia 5ª edição (2005).

A concentração de BI dissolvida foi determinada utilizando a metodologia de quantificação por espectrofotometria ultravioleta (UV), utilizando espectrofotômetro (Cary 50 Bio, Varian, Estados Unidos) sob o comprimento de onda de 208 nm, previamente foi desenvolvida uma curva padrão de BI, com  $r^2=0,999$ .

#### **Resultados e Discussão**

##### *Caracterização físico-química das matérias-primas*

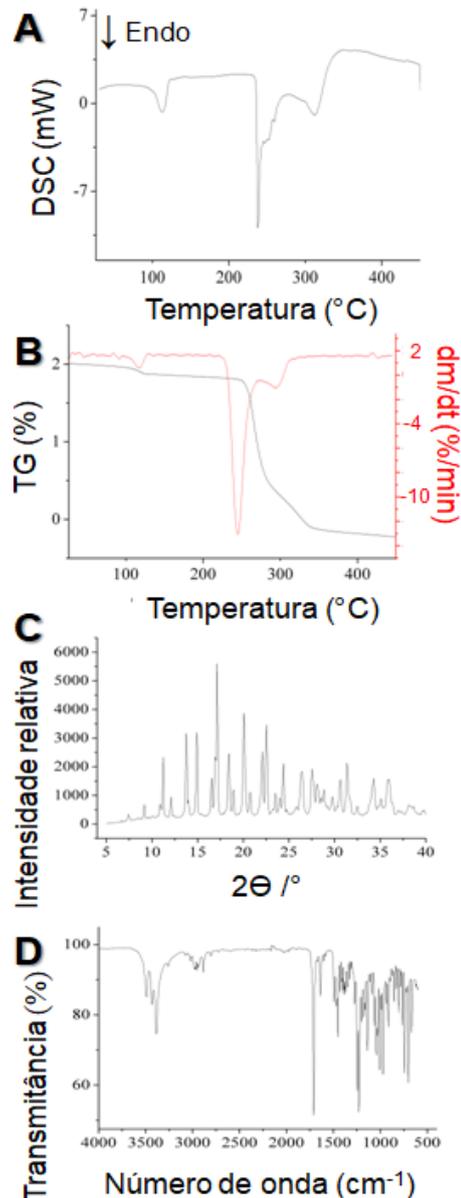
A partir da curva DSC do BI (figura 3A) foi possível identificar dois eventos endotérmicos, o primeiro atribuído à perda de água, o que era esperado, visto que o fármaco está em sua forma monohidratada. O segundo evento decorre da fusão do fármaco seguida de degradação, ambos confirmados pela curva TGA (figura 3B). Os dados correspondem com o laudo do fabricante e a literatura (BRITAIN, 2003; LUSOCHIMICA, 2016).

O difratograma do BI (figura 3C) apresentou picos característicos e com intensidade muito similar ao encontrado na literatura, as principais reflexões

observadas foram a  $11,22^\circ 2\theta$ ,  $13,77^\circ 2\theta$ ,  $14,94^\circ 2\theta$ ,  $17,01^\circ 2\theta$ ,  $20,05^\circ 2\theta$  e  $22,46^\circ 2\theta$  (ABDINE; BELAL; AL-BADR, 2003).

O espectro de FTIR do BI pode ser visualizado Figura 3D. O BI apresentou três regiões características que foram condizentes com dados observados na literatura, como a banda em  $3490\text{ cm}^{-1}$ , correspondente a hidroxila, a banda em  $2960\text{ cm}^{-1}$  correspondente a cadeia alifática e bandas intensas na região de  $1696\text{ cm}^{-1}$ , referentes à carbonila do éster (BRITAIN, 2003).

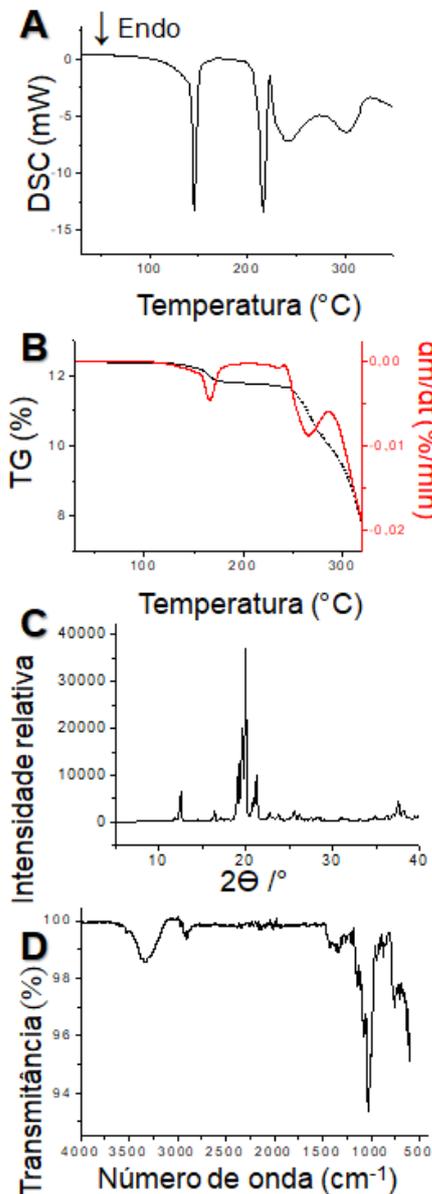
Figura 3 – Curvas obtidas por calorimetria exploratória diferencial (A), termogravimetria e termogravimetria derivada (B), espectro de infravermelho (C) e difratograma de raios-X de pó (D) do BI.



Na curva DSC a LAC (figura 4A) apresentou um evento endotérmico a  $146,58\text{ }^\circ\text{C}$ , correspondente à evaporação da água de cristalização, e um segundo evento endotérmico a  $216,85\text{ }^\circ\text{C}$  referente à fusão que foi seguida de degradação (AL-AKAYLEH et al., 2013). A curva TGA e DTG da LAC (figura 4B) apresentou duas etapas de perda de massa, decorrente da desidratação e degradação da amostra, em temperaturas coerentes

com os eventos observados por DSC.

Figura 4 – Curvas obtidas por calorimetria exploratória diferencial (A), termogravimetria e termogravimetria derivada (B), espectro de infravermelho (C) e difratograma de raios-X de pó (D) da LAC.



O difratograma da LAC apresentou reflexões que condizem com dados da literatura, sendo os de maior intensidade  $12,55^\circ 2\theta$ ,  $19,58^\circ 2\theta$ ,  $20,06^\circ 2\theta$  e  $21,18^\circ 2\theta$  (Kirk, Dann, & Blatchford, 2007).

O espectro FTIR da LAC (figura

4C) exibiu duas regiões com bandas características, em  $3520\text{ cm}^{-1}$ , referente à hidroxila e em  $920\text{ cm}^{-1}$ , que indicam a ligação glicosídica entre a galactose e glicose (C-O-C) (LISTIOHADI et al., 2009). A análise por meio destas técnicas permitiu concluir que a lactose utilizada é a  $\alpha$ -Lactose monohidratada, sendo essa a mais utilizada em diversas formas farmacêuticas, incluindo formulações inalatórias, pelo fato de apresentar melhor estabilidade, fluxo e fácil produção industrial (DFE pharma, 2013; Kirk et al., 2007).

#### Estudo de interação

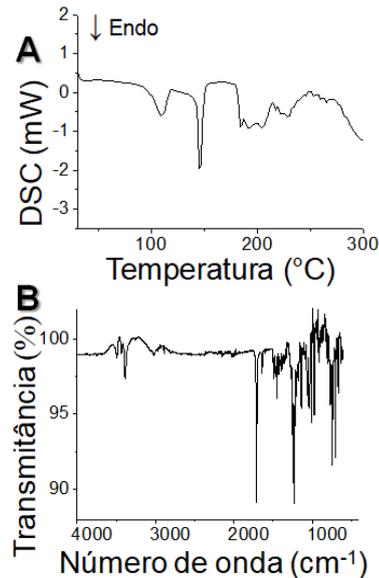
O estudo de interação entre BI e LAC foi desenvolvido por meio de DSC e FTIR da mistura física na proporção 1:1 (m/m), os resultados estão demonstrados na figura 5 (A – DSC e B – FTIR). Os métodos termoanalíticos mostraram-se bons preditores de interações fármaco-carreador, por apresentarem alta sensibilidade, utilizar pouca amostra e se tratarem de técnicas relativamente rápidas, já a análise espectroscópica de infravermelho indica possíveis ligações entre grupos funcionais das moléculas da mistura, a partir de deslocamentos, surgimento e/ou supressão de bandas. Ambas as análises de resultados são realizadas por meio da observação e mensuração das diferenças entre a mistura e as substâncias isoladas.

Na curva DSC da mistura foram observados os eventos de desidratação do fármaco, a partir de 92,35 °C a 127,70 °C, desidratación da LAC, de 152,59 °C a 172,36 °C, degradação da mistura a partir de 180°C. Os eventos de desidratação podem ser identificados devido a apresentarem perfil e temperatura distintos. Após perder água, foi observado um curto período de estabilidade da linha de base, que precede um evento endotérmico sem perfil definido a 180 °C, aproximadamente. Duas hipóteses podem ser apresentadas para o comportamento. Na primeira, a LAC sofre a reação de Maillard, promovida pelo pH alcalino da mistura, alta temperatura e atmosfera aquosa, o processo ocorre em temperatura mais baixa do que a fusão de ambos compostos, e é seguido pela degradação da amostra. Mesmo materiais primas farmacêuticas podem conter resíduos proteicos, que juntamente com o fármaco utilizado predispõe a um pH alto, a presença de água de ligação nas moléculas, sua evaporação e o fato do cadinho permanecer fechado provoca uma atmosfera aquosa (DFE pharma, 2013).

Outra possibilidade é caramelização da lactose e solubilização do fármaco. Em ambos cenários, a determinação de interações não pode ser realizada. O fato observado indica que a mistura dos compostos quando submetida

a altas temperaturas pode apresentar desconformidades no produto final, por incompatibilidade física, por isso é indicado o uso de técnicas de produção que não forneçam calor à amostra.

Figura 5 – Curvas DSC (A) e espectros FTIR (B) do BI, LAC e da mistura na proporção 1:1 (m/m).



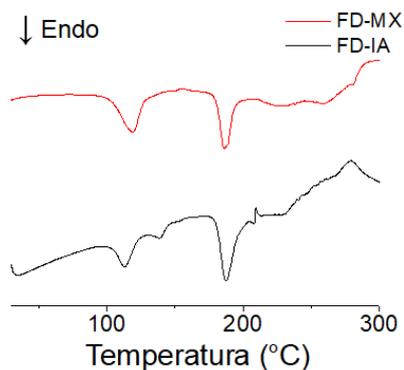
No espectro FTIR da mistura foi possível observar que a intensidade das bandas existentes na faixa de 3000 a 3600  $\text{cm}^{-1}$ , apresentou diminuição significativa; a banda relativa à carbonila do BI teve sua intensidade também diminuída; já a banda observada em 960  $\text{cm}^{-1}$  referente à ligação glicosídica da LAC foi sobreposta quando em mistura com o BI, entretanto por nenhum dos fenômenos podemos afirmar a presença de interação química.

*Desenvolvimento das formulações e caracterização das formulações*

As formulações foram obtidas pelo método de liofilização, utilizando técnicas de malaxagem (identificada como FD-MX) e interação em água (identificada como FD-IA), para mesclar os componentes. Mesmo utilizando diferentes métodos de preparação, as formulações apresentaram algumas similaridades.

Na figura 6 estão demonstradas as curvas DSC das formulações obtidas, onde foi possível observar perda de água, possível transição vítrea ( $T_g$ ), a ser investigada, e fusão seguida de degradação. Não foram encontrados na literatura dados térmicos semelhantes aos obtidos, o que pode indicar uma interação não antes reportada.

Figura 6 – Curvas DSC das formulações obtidas por liofilização.



Em ambas formulações foram observados eventos endotérmicos em aproximadamente 186 °C, seguido de degradação da amostra, sem perfil de fusão, podendo indicar o início da caramelização da lactose e solubilização do fármaco na mesma. As faixas de temperatura dos eventos se mostraram similares as observadas no DSC da

mistura física.

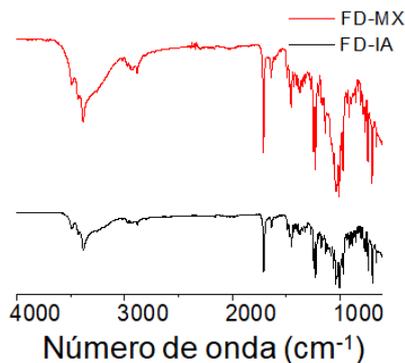
O processo de secagem por *freeze-drying* condensa, sublima e desorve o solvente da amostra, porém quando há água de cristalização, que é fortemente ligada a molécula, o processo pode não retirar toda água da amostra, quando realizado uma única vez, por isso foram observadas nas curvas DSC a perda de água, no caso da interação em água foram observados dois eventos endotérmicos, a 112,63 °C e 138,40 °C, e para a malaxagem um evento endotérmico a 118,98 °C, indicativos de desidratação.

Na técnica de malaxagem a interação entre os pós ocorre utilizando a fricção, enquanto que na interação em solução, não ocorre indução, a interação entre os compostos deve acontecer de maneira mais aleatória e por atração química. O processo de fricção na malaxagem pode ter influenciado na liberação das moléculas de água de cristalização, originando assim apenas um evento de perda de água. Diferenças nas intensidades dos eventos nas curvas DSC foram observadas por Mendes (2012), que utilizou as mesmas técnicas de preparação das amostras.

Os espectros FTIR (figura 7) das formulações contendo LAC apresentaram-se semelhantes, entretanto a intensidade das bandas quando utilizada malaxagem foi maior do que quando a interação

ocorreu em solução. O perfil predominante nos espectros foi do BI, porém com menor intensidade, não foram observadas modificações significativas de bandas nos espectros.

Figura 7 - Espectros FTIR das formulações obtidas por liofilização.

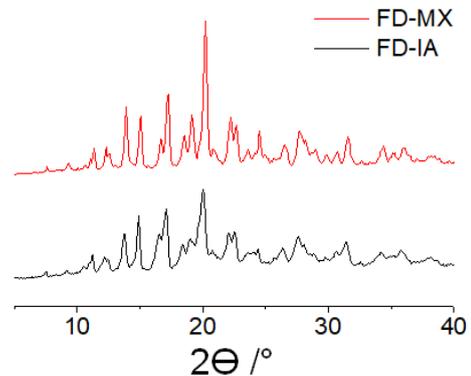


Os difratogramas obtidos para as formulações apresentaram perfil predominante do BI, como pode ser observado nos difratogramas das matérias primas isoladas (figuras 3C e 4C), o BI apresenta picos em maior número e intensidade; porém os picos mais intensos da LAC foram mantidos, ambos perfis presentes nos difratogramas tiveram intensidade diminuída e picos mais alargados devido a mistura dos compostos e utilização de técnicas de processamento.

As amostras permaneceram cristalinas, onde FD-IA apresenta intensidade menor do que a FD-MX, devido a conter mais água no produto final, o que gera reorientação das moléculas e interação das moléculas da amostra com as moléculas de água, sendo que diferenças podem ser

observadas mesmo em pequenas proporções de água (Agarwal, Ralph, Baez, Reiner, & Verrill, 2017).

Figura 8 – Difrátogramas de raios-X das formulações obtidas por liofilização.

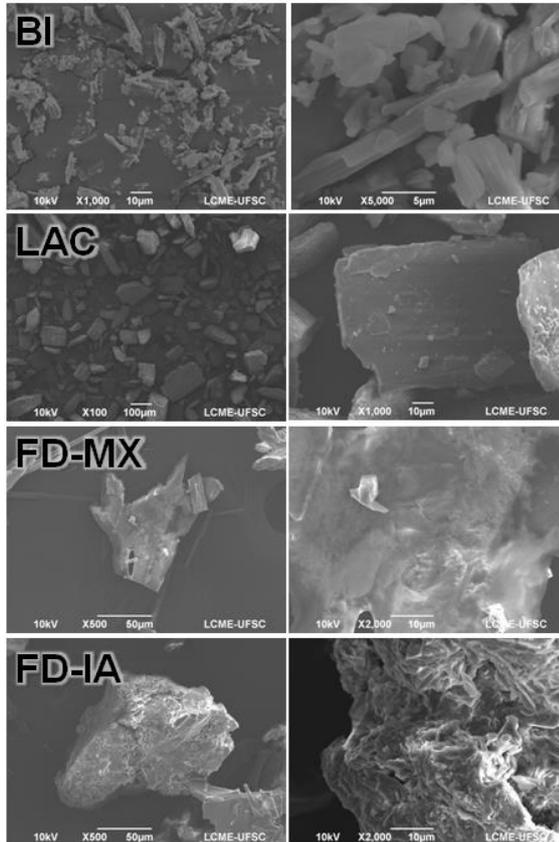


A figura 9 é correspondente às fotomicrografias obtidas por MEV das matérias primas e das formulações, em aumentos variados, devido ao distinto tamanho das partículas de pó. Como esperado, as imagens de MEV confirmaram a característica cristalina do BI, apresentando-se na forma de cristais retangulares e de pontiagudos, que variam de 2 a 21  $\mu\text{m}$  de comprimento. A LAC se apresenta também na forma de cristais, porém retangulares, com bordas arredondadas, com comprimento de 27 a 93  $\mu\text{m}$ .

As formulações apresentaram perfil característico de produto liofilizado, com a formação de redes aleatórias e sem forma definida, o comprimento aproximado foi de 130 e 160  $\mu\text{m}$  para a formulação FD-MX e FD-IA, respectivamente, porém ambas passaram pelo processo de moagem e tamisação, por isso os produtos dos quais foram realizados a avaliação

aerodinâmico apresentam tamanho igual ou inferior a 63 µm.

Figura 9 – Fotomicrografias obtidas por MEV.



As fotomicrografias foram obtidas anteriormente ao processo de moagem e tamisação.

#### Avaliação aerodinâmica

O doseamento de fármaco nas formulações foi realizado utilizando espectrofotometria UV, apresentando para FD-MX 86,67 % e para FD-IA 72,39 % de recuperação de BI no produto final.

A quantificação do BI nos diferentes estágios do Aparato A estão apresentados na tabela 1. Ambas

formulações não foram detectadas no Estágio 2, a maior proporção da formulações foram retidas ainda na Boca e no Estágio 1, sendo a FD-MX com maior proporção no Estágio 1, a promissora para o aprimoramento de outras formulações inaláveis, por apresentar aerodinâmica superior e menos umidade, indicando maior estabilidade; em média 10,38 % de formulação foi perdida no processo, o que deve a retenção em porções não quantificáveis do aparato A e também o possível aprisionamento dentro da cápsula, que pode acontecer.

Tabela 1 – Porcentagem de formulação quantificada em cada porção do aparato A.

	FD-MX (%)	FD-IA (%)
Boca	54,71	83,39
Estágio 1	32,95	25,02
Estágio 2	0,00	0,00

O aparato A é composto por três regiões onde podem ser coletadas amostras e o produto pode ser quantificado, são elas: Boca, Estágio 1 e Estágio 2. A região da boca representa no organismo humano a porção oral, o Estágio 1 representa a faringe e laringe e o Estágio 2 brônquios e bronquíolos. Somente formulações que atingem o Estágio 2 em alta proporção são consideradas viáveis, pois somente essas irão alcançar o sítio ativo, formulações que se apresentam em maiores proporções na Boca e Estágio 1 não apresentação a ação desejada e podem

ocasionar efeitos colaterais, devido a ação em locais superiores do trato respiratório.

A moagem manual e a pré-seleção de tamanho de partícula realizadas não foram suficientes para que as formulações atingissem o Estágio 2 do aparato A, a moagem mecânica, utilizando o moinho de bolas pode ser eficaz para tal objetivo.

### Conclusão

Por meio de técnicas instrumentais foi possível identificar a LAC e assim compreender melhor suas propriedades, também foi possível contatar dados presentes no laudo do fabricante do BI, essa caracterização preliminar das matérias primas permitiu comparações com a mistura e as formulações, podendo indicar diferenças e incompatibilidades. Foi constada uma incompatibilidade entre os produtos quando submetidos a altas temperaturas, por isso, alternativamente foi utilizada a técnica de *freeze-drying* para preparo das formulações, as quais foram caracterizadas segundo: morfologia, propriedades físico-químicas e aerodinâmica, nenhuma das formulações foi capaz de atingir áreas profundas dos pulmões, sendo visada a partir deste ponto a moagem mecânica a fim de melhorar a aerodinâmica das formulações desenvolvidas, sendo a mais promissora a FD-MX.

### Bibliografia

- Agarwal, U. P., Ralph, S. A., Baez, C., Reiner, R. S., & Verrill, S. P. (2017). Effect of sample moisture content on XRD-estimated cellulose crystallinity index and crystallite size. *Cellulose*, 24(5), 1971–1984. <https://doi.org/10.1007/s10570-017-1259-0>
- Aquino, R. P., Prota, L., Auriemma, G., Santoro, A., Mencherini, T., Colombo, G., & Russo, P. (2012). Dry powder inhalers of gentamicin and leucine: formulation parameters, aerosol performance and in vitro toxicity on CuFi1 cells. *International Journal of Pharmaceutics*, 426, 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.01.026>
- DFE pharma. (2013). Lactose, Some basic properties and characteristics. Retrieved from <http://www.dfepharm.com/en/downloads.aspx?id=%7B2BB38A30-33EC-488D-9B1F-FEE0AD797636%7D>
- European Pharmacopeia. (2005). In *Section 2.9.18 — Preparations for inhalation: aerodynamic assessment of fine particles* (pp. 2799–2811). European Pharmacopeia: 5. ed., Council of Europe, Strasbourg.
- Goodman, L. S., & Gilman, A. (2005). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition.

*Tuberculosis Drugs.*

- Hua, T., Liu, B., & Zhang, H. (2010). *Freeze-drying of pharmaceutical and food products*. Washington, D. C.: Science Press.
- Islam, N., & Cleary, M. J. (2012). Developing an efficient and reliable dry powder inhaler for pulmonary drug delivery – A review for multidisciplinary researchers. *Medical Engineering and Physics*, 34(4), 409–427.  
<https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2011.12.025>
- Kalra, L., & Bone, M. F. (1988). The effect of nebulized bronchodilator therapy on intraocular pressures in patients with glaucoma. *Chest*, 93(4), 739–741.  
<https://doi.org/10.1378/chest.93.4.739>
- Kaur, A., Goindi, S., & Katare, O. P. (2016). Thermal analysis and quantitative characterization of compatibility between diflunisal and lipid excipients as raw materials for development of solid lipid nanoparticles. *Thermochimica Acta*, 643, 23–32.  
<https://doi.org/10.1016/j.tca.2016.09.014>
- Kirk, J. H., Dann, S. E., & Blatchford, C. G. (2007). Lactose: A definitive guide to polymorph determination. *International Journal of Pharmaceutics*, 334(1–2), 103–114.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.10.026>
- Kola, M., Hacıoğlu, D., Erdöl, H., & Türk, A. (2017). Bilateral acute angle closure developing due to use of ipratropium bromide and salbutamol. *International Ophthalmology*, 1–4.  
<https://doi.org/10.1007/s10792-017-0458-x>
- Marciello, M., Rossi, S., Caramella, C., & Remu, C. (2017). Freeze-dried cylinders carrying chitosan nanoparticles for vaginal peptide delivery, 170, 43–51.  
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.04.051>
- Medeiros, A. R. B. De. (2009). Uso de ATR / FTIR e FTNIR asociado a técnicas quimiométricas para quantificação de aditivos em gasolina automotiva, 76.
- Patil, H. P., Murugappan, S., Vries-idema, J. De, Meijerhof, T., Haan, A. De, Frijlink, H. W., ... Huckriede, A. (2015). Comparison of adjuvants for a spray freeze-dried whole inactivated virus influenza vaccine for pulmonary administration. *EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS*, 93, 231–241.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.04.004>
- Pejic, R., & Klaric, B. (2017). Transient anisocoria in a patient treated with

nebulized ipratropium bromide.  
*American Journal of Ophthalmology*  
*Case Reports*, 7, 11–13.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2017.04.005>

*PharmSciTech*, (6).  
<https://doi.org/10.1208/s12249-016-0668-y>

Polatli, M., Dayanir, V., Polatli, O., Özkan, S. B., & Çildag, O. (2002). The effect of ipratropium bromide on intraocular pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: An open-label study. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, 63(6), 380–387.  
[https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(02\)80041-8](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(02)80041-8)

Qi, A., Friend, J. R., Yeo, L. Y., Morton, D. A. V., McIntosh, M. P., & Spiccia, L. (2009). Miniature inhalation therapy platform using surface acoustic wave microfluidic atomization. *Lab on a Chip*, 9(15), 2184.  
<https://doi.org/10.1039/b903575c>

Taylor, M. K., Hickey, A. J., & Vanoort, M. (2006). Manufacture, Characterization, and Pharmacodynamic Evaluation of Engineered Ipratropium Bromide Particles, (December 2005), 321–336.  
<https://doi.org/10.1080/10837450600769637>

Vinjamuri, B. P., Haware, R. V., & Stagner, W. C. (2016). Inhalable Ipratropium Bromide Particle Engineering with Multicriteria Optimization. *AAPS*

### Agradecimientos

As indústrias Teuto e Labonathus pela doação das amostras. Ao Laboratório Central de Microscopia Eletrônica UFSC pela realização das análises.

### Financiamento

Pesquisa financiada pelas agências de fomento vinculadas ao governo brasileiro CNPq e CAPES.