

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS**

**ALINE VIANA CAMPOLINO**

**SOLUBILIDADE DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO DO MÉTODO *SHAKE-FLASKE*  
A APLICAÇÃO EM COMPOSTO DERIVADO DO CANABIDIOL**

**ALFENAS/MG**

**2024**

**ALINE VIANA CAMPOLINO**

**SOLUBILIDADE DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO DO MÉTODO *SHAKE-FLASKE*  
A APLICAÇÃO EM COMPOSTO DERIVADO DO CANABIDIOL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química Analítica.

Orientador: Prof. Dra. Jerusa Simone Garcia Trevisan  
Coorientadora: Renata Cristina da Silva

**ALFENAS/MG**

**2024**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas  
Biblioteca Central

Campolino, Aline Viana .

Solubilidade de Fármacos: Uma revisão do método shake-flask e a aplicação em composto derivado do Canabidiol / Aline Viana Campolino. - Alfenas, MG, 2024.

47 f. : il. -

Orientador(a): Jerusa Simone Garcia Trevisan.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2024.

Bibliografia.

1. Absorção. 2. Biodisponibilidade. 3. Canabidiol. I. Trevisan, Jerusa Simone Garcia, orient. II. Título.

Ficha gerada automaticamente com dados fornecidos pelo autor.

**ALINE VIANA CAMPOLINO**

**SOLUBILIDADE DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO DO MÉTODO *SHAKE-FLASK* E A APLICAÇÃO EM COMPOSTO DERIVADO DO CANABIDIOL**

O(A) Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Química pela Universidade Federal de Alfenas.

Aprovada em: 05 de dezembro de 2024.

Prof. Dra. Jerusa Simone Garcia Trevisan  
Presidente da Banca Examinadora  
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:



Documento assinado digitalmente

JERUSA SIMONE GARCIA TREVISAN

Data: 27/11/2025 15:19:29-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Giovana de Fatima Lima Martins  
Universidade Federal de Alfenas

Cristiane dos Rêis Feliciano  
Universidade Federal de Alfenas

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus, que desde o começo abriu as portas para mim, mesmo quando eu pensava que não ia dar certo. Agradeço pela força, sabedoria e paciência concedidas ao longo de toda essa jornada.

Aos meus pais, Marli e Leonardo, meu profundo agradecimento pelo apoio constante e por sempre acreditarem em mim, mesmo nos momentos mais difíceis. Vocês são a minha base, meu maior exemplo e motivação. Obrigada por cada palavra de encorajamento, por cada gesto de cuidado, por sempre acreditarem em mim e aguentarem meus surtos. A minha madrinha, Maria Helena, que sempre esteve ao meu lado, com palavras de conforto e incentivo. Seu carinho e dedicação são inesquecíveis.

À minha orientadora, Jerusa Trevisan, agradeço por toda a orientação e ensinamentos ao longo do processo.

Um agradecimento especial à minha coorientadora, Renata, que desde o início tem me ajudado imensamente. Sua dedicação, ensino e paciência foram essenciais para que eu chegasse até aqui. Nada disso seria possível sem você.

À UNIFAL, agradeço pelo suporte técnico, que possibilitou o desenvolvimento deste trabalho com qualidade.

Aos meus amigos agradeço pelo companheirismo, pelas trocas de experiências e por todo o apoio durante essa caminhada. Não posso deixar de agradecer às meninas que moram comigo, vocês fizeram dessa caminhada algo mais leve, sou grata por ter vocês ao meu lado.

A cada pessoa que, de alguma forma contribuiu para a realização deste trabalho, meu mais profundo agradecimento.

Muito obrigada a todos!

## RESUMO

A solubilidade é uma propriedade físico-química de fundamental importância no desenvolvimento e na eficácia de fármacos desempenhando um papel fundamental na absorção, distribuição e bioatividade dos princípios ativos no organismo. Neste contexto, o presente trabalho se propõe a investigar os diversos fatores que afetam a solubilidade, bem como algumas técnicas desenvolvidas para avaliar a solubilidade de fármacos. Também explora o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), que categoriza os fármacos com base em sua solubilidade, auxiliando na avaliação da biodisponibilidade. A revisão da literatura abrange desde os aspectos teóricos até a aplicação prática do método *shake-flask*, evidenciando a relevância da solubilidade no desenvolvimento de novos fármacos. O método *shake-flask* foi aplicado para avaliar a solubilidade de uma molécula da série terpenil oximas (identificada por PQM- 248), derivada do canabidiol, sintetizada no Laboratório de Pesquisa em Química Medicinal (PeQUIM) da Universidade Federal de Alfenas. A determinação foi realizada adicionando uma pequena quantidade do composto em 1,5 mL do meio, utilizando tampão fosfato 0,1 M (pH 7,4) e água. Todo o procedimento foi conduzido em triplicata. As amostras foram submetidas a um período de 4 horas de agitação a uma temperatura de 37°C. Logo após, foram filtradas e analisadas por espectrofotometria de absorção molecular na região do ultravioleta. Os resultados indicaram que a solubilidade da molécula PQM-248 foi  $15,52 \pm 2,02$  em tampão fosfato e  $14,71 \pm 1,37$  mg/L em água, classificando-a como de baixa solubilidade. A molécula também foi analisada por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Espectroscopia no Infravermelho (FT-IR) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

Palavras-chave: Absorção; Biodisponibilidade; Canabidiol.

## ABSTRACT

Solubility is a physicochemical property of fundamental importance in the development and effectiveness of drugs, playing a crucial role in the absorption, distribution, and bioactivity of active ingredients in the body. In this context, the present work aims to investigate the various factors that affect solubility, as well as the techniques developed to assess drug solubility. It also explores the Biopharmaceutical Classification System (BCS), which categorizes drugs based on their solubility, aiding in the evaluation of bioavailability. The literature review covers both theoretical aspects and the practical application of the *shake-flask* method, highlighting the relevance of solubility in the development and regulation of new drugs. The *shake-flask* method was applied to evaluate the solubility of a molecule from the terpenyl oxime series (identified as PQM-248), derived from cannabidiol, synthesized at the Medicinal Chemistry Research Laboratory (PeQUIM) of the Federal University of Alfenas. The determination was performed by adding a small amount of the compound into 1.5 mL of the medium, using 0.1 M phosphate buffer (pH 7.4) and water. The entire procedure was conducted in triplicate. These samples underwent a 4-hour agitation period at a temperature of 37°C. Immediately afterward, they were filtered and analyzed by molecular absorption spectrophotometry. The results indicated that the solubility of the PQM-248 molecule was  $15.52 \pm 2.02$  mg/L in phosphate buffer and  $14.71 \pm 1.37$  mg/L in water, classifying it as having low solubility. The sample was also analyzed using techniques such as Differential Scanning Calorimetry (DSC), Infrared Spectroscopy (FT-IR), and High-Performance Liquid Chromatography (HPLC).

Keywords: Absorption; Bioavailability; Cannabidiol.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Padrão de absorção, vantagens e desvantagens das vias de administração mais comuns .....	26
Figura 2 - Curva DSC de PQM-248 .....	36
Figura 3 - Espectro infravermelho do composto .....	37
Figura 4 - Cromatograma da molécula PQM-248 .....	39
Figura 5a -Espectro de Absorção .....	40
Figura 5b - Curva Analítica .....	40
Figura 6 - Espectro de absorção das amostras em tampão .....	41
Figura 7 - Espectro de absorção das amostras em água.....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Termos descritivos de solubilidade e seus significados .....	18
Tabela 2 - Sistema de classificação Biofarmacêutica segundo Amidon e colaboradores, 1995 .....	22
Tabela 3 - Número de onda e grupo funcional no espectro FT-IR do composto.....	37
Tabela 4 - Análise da amostra em tampão .....	40
Tabela 5 - Análise da amostra em água .....	41
Tabela 6 - Cálculos estatísticos, onde N = Número de amostras, C.V. = Coeficiente de Variação e IC = Intervalo de confiança.....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBD	Canabidiol
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CLX	Celecoxibe
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administratio
FT-IR	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
GEN	Cocristais de Genisteína
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
LACFar	Laboratório de Análise e Caracterização de Fármacos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PeQUIM	Laboratório de Pesquisa em Química Medicinal
SCB	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
UNIFAL	Universidade Federal de Alfenas
UV	Ultravioleta

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
1.1	OBJETIVOS.....	17
1.1.1	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>17</b>
1.1.2	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
2.1	SOLUBILIDADE DE FÁRMACOS.....	18
2.2	CLASSIFICAÇÃO DE FÁRMACOS (SCB).....	20
2.3	ABSORÇÃO DE FARMACOS PELO ORGANISMO .....	23
2.4	MÉTODOS EXPERIMENTAIS PARA DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE.....	29
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>33</b>
3.1	MATERIAIS E PREPARO DA AMOSTRA .....	33
3.2	DETERMINAÇÃO DE SOLUBILIDADE PELO MÉTODO “SHAKE-FLASK”.....	34
3.3	ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO .....	35
3.4	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA.....	35
3.5	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL.....	35
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>35</b>
4.1	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL.....	36
4.2	ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO.....	36
4.3	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA.....	38
4.4	SOLUBILIDADE.....	39
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A solubilidade é uma das propriedades mais importantes e fundamentais de uma substância por desempenhar papel crucial em diversas áreas, especialmente, na farmacêutica. Esta propriedade é definida como a quantidade de soluto que pode ser dissolvido em uma determinada quantidade de solvente, em condições de equilíbrio (JUNQUEIRA, 2019).

O estudo da solubilidade é bem complexo e envolve muitos fatores como: a físico-química, a natureza das substâncias envolvidas, as propriedades do solvente, a temperatura e a pressão (PIRES, 2007). Compreender esses fatores é essencial para o desenvolvimento de novos fármacos eficazes. A solubilidade é crucial para garantir que o fármaco atinja as concentrações necessárias no local de ação, promovendo uma resposta terapêutica desejada. Fármacos com baixa solubilidade podem ter uma absorção mais lenta ou incompleta, comprometendo sua eficácia. Já os fármacos altamente solúveis podem ser rapidamente absorvidos, mas, em alguns casos, isso pode aumentar o risco de toxicidade. Dessa forma, a solubilidade influencia diretamente a biodisponibilidade dos fármacos, sendo um fator determinante tanto para a eficácia quanto para a toxicidade dos compostos (DEZANI, 2010)

Este trabalho propõe um levantamento bibliográfico sobre solubilidade, incluindo conceitos relacionados ao tema, além de explorar os métodos experimentais empregados na determinação da solubilidade de fármacos, com ênfase no método *shake-flask*. O método *shake-flask* é reconhecido oficialmente pela Farmacopeia Americana (USP 39 NF 34, 2018) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o que confere grande credibilidade e confiabilidade aos resultados obtidos. Além disso, a simplicidade, a reprodutibilidade e a capacidade de fornecer dados consistentes e comparáveis fazem do *shake-flask* uma das melhores opções para a determinação da solubilidade de fármacos.

Neste trabalho também foi realizada a avaliação da solubilidade pelo método *shake-flask* de uma molécula derivada do Canabidiol da série terpenil oximas, que são substâncias com crescente interesse terapêutico e que possuem propriedades importantes na modulação de alvos moleculares possibilitando assim uma nova vertente para o desenvolvimento de fármacos e medicamentos no tratamento de pacientes que não respondem ao tratamento convencional (FRANCO, 2019). Para

complementação dos estudos foi feita ainda caracterização da molécula usando Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para avaliar a estabilidade térmica da molécula e Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) com o objetivo de identificar os grupos funcionais presentes, além do estudo da pureza por meio da Cromatografia Líquida de alta eficiência (CLAE). Esta investigação não apenas contribuirá para o entendimento da solubilidade, mas também ilustrará a aplicação prática e a relevância do método *shake-flask* no desenvolvimento de novos fármacos.

## 1.1 OBJETIVOS

Essa pesquisa tem como objetivo geral realizar uma revisão abrangente sobre a solubilidade de fármacos e determinar a solubilidade de um derivado do canabidiol (CBD) sintetizado no Laboratório de Pesquisa em Química Medicinal.

### 1.1.1 Objetivos específicos

- Compilar a literatura científica referente à solubilidade de fármacos;
- Identificar os principais fatores que influenciam a solubilidade de fármacos;
- Examinar métodos comuns utilizados para avaliar a solubilidade de compostos farmacêuticos;
- Determinar o comprimento de onda de absorvância máxima da substância-alvo (PQM-248), construir uma curva de calibração externa e determinar alguns parâmetros de validação;
- Realizar o teste de solubilidade da molécula PQM-248 utilizando o método *shake-flask*;
- Caracterizar a substância PQM-248 por DSC e FT-IR.
- Avaliar a pureza da substância PQM-248 por CLAE.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

A seguir serão apresentados os principais tópicos relacionados a temática do trabalho.

## 2.1 SOLUBILIDADE DE FÁRMACOS

A solubilidade é uma propriedade físico-química importante para alcançar a concentração desejada do fármaco na circulação sistêmica e conseqüentemente, obter uma resposta farmacológica adequada. Então, a solubilidade é definida como a quantidade máxima de soluto que se pode dissolver numa determinada quantidade de solvente ou de solução a uma certa temperatura, ou seja, é a quantidade de substância que foi dissolvida quando atingido o equilíbrio entre a solução e seu excesso (substância não dissolvida) a uma dada temperatura e pressão (BAMBERG, 2018; ALMEIDA, 2009; PARAISO, 2012) .

Em termos farmacêuticos, a solubilidade é especialmente importante para medicamentos administrados por via oral, pois a dissolução no trato gastrointestinal é um passo essencial para a absorção sistêmica.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, a solubilidade de uma substância pura em um determinado solvente, sob temperatura constante, é uma característica intrínseca da mesma (FARMACOPEIA, 2019).

As substâncias podem ser classificadas quanto à sua solubilidade, conforme ilustrado na Tabela 2:

Tabela 1 – Termos descritos de solubilidade e seus significados.

<b>Termo descritivo</b>	<b>Volumes aproximados de solvente em mililitros por grama de substância</b>
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10 partes
Solúvel	De 10 a 30 partes
Moderadamente solúvel	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10000 partes
Praticamente insolúvel ou insolúvel	Mais de 10000 partes

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, 2019.

A expressão *partes* se refere ao número de mililitros de solvente por grama de sólido a ser dissolvido (FARMACOPEIA, 2019).

Compostos com solubilidade aquosa superior a 100 mg/mL, geralmente, não apresentam problemas de dissolução. No entanto, aqueles com solubilidade entre 1 e

100 mg/mL podem necessitar do desenvolvimento de formulações especiais para superar problemas de absorção devido à baixa solubilidade. Quando a solubilidade é inferior a 1 mg/mL, há um risco maior de falhas durante o desenvolvimento. Substâncias com baixa solubilidade aquosa exigem investigação e desenvolvimento de formulações específicas para superar essa limitação e garantir a biodisponibilidade (SOARES, 2017; ALVES, 2012).

A solubilidade de um fármaco é um dos principais fatores que determinam sua biodisponibilidade. A solubilidade inadequada pode limitar a absorção do fármaco, reduzindo sua eficácia terapêutica. Alguns fatores podem afetar este parâmetro como:

- **Polaridade e Hidrofobicidade:** Moléculas polares tendem a ser solúveis em solventes polares, como a água, e moléculas apolares ou hidrofóbicas têm solubilidade limitada em tais solventes. A solubilidade em água é importante para os fármacos administrados por via oral, pois a absorção gastrointestinal depende da capacidade do fármaco de se dissolver nos fluidos corporais (MONTEIRO, 2014).
- **Tamanho e Forma molecular:** O tamanho e a estrutura molecular de um fármaco influenciam diretamente sua solubilidade. A estrutura molecular desempenha um papel crucial, pois pode afetar as interações do fármaco com o solvente, facilitando ou dificultando o processo de dissolução. À medida que as partículas se tornam menores, a relação entre área de superfície e volume aumenta, resultando em uma maior solubilidade (DEZANI, 2010). Então partículas muito grandes podem dificultar a absorção dos fármacos o que torna o uso de pós micronizados muito utilizada (MONTEIRO, 2014).
- **Temperatura:** A temperatura exerce influência na solubilidade, pois o processo de dissolução pode absorver ou liberar energia. Em geral, a solubilidade aumenta com o aumento da temperatura quando a dissolução absorve energia. Por outro lado, se a dissolução libera energia, a solubilidade tende a diminuir com o aumento da temperatura. Contudo, é importante destacar que esses efeitos podem variar conforme as propriedades específicas do fármaco e do solvente (BAMBERG, 2018; MAIA, 2018).

- Estado Cristalino: O estado cristalino do fármaco é um dos principais determinantes de sua solubilidade. Fármacos podem existir em diferentes formas cristalinas (polimorfos). O polimorfismo corresponde à capacidade de uma substância existir em duas ou mais formas cristalinas com diferentes conformações moleculares. Polimorfos diferentes podem ter solubilidades diferentes, pois podem apresentar variação no ponto de fusão do sólido (DEZANI, 2010)..
- pH: O pH do meio no qual um fármaco é dissolvido exerce um impacto considerável sobre sua solubilidade. A maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracas, cuja ionização é influenciada pelo pH do meio. Fármacos de caráter ácido apresentam maior solubilidade em meios básicos, enquanto fármacos básicos são mais solúveis em meios ácidos. Essa variação no pH pode modificar o grau de ionização do fármaco, resultando em um aumento ou diminuição de sua solubilidade (MONTEIRO, 2014).

Diversas técnicas têm sido desenvolvidas para melhorar a solubilidade de fármacos, incluindo modificações físico-químicas, nanotecnologia e engenharia de cristais (cocrystal) (SILVA, 2020; WALKER, 2017; LOH et al., 2015). Apesar desses avanços, ainda existem desafios significativos que exigem abordagens inovadoras e multidisciplinares para serem superados.

## 2.2 CLASSIFICAÇÃO DE FÁRMACOS (SCB)

Em 1995, Amidon e colaboradores propuseram o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB, do inglês *Biopharmaceutics Classification System*), uma ferramenta que organiza os fármacos em quatro categorias distintas com base em sua solubilidade e permeabilidade intestinal. Desde então, o SCB tem sido uma ferramenta valiosa na determinação de como e quando os testes de dissolução podem ser utilizados no desenvolvimento e avaliação de novas formulações farmacêuticas. Além disso, desempenha um papel crucial na regulamentação, orientando a possibilidade de isenção de estudos de bioequivalência no processo de registro de medicamentos genéricos e similares. A Farmacopeia Brasileira também contempla essa possibilidade

de isenção, permitindo que, em determinadas condições, os estudos de biodisponibilidade relativa ou bioequivalência sejam substituídos por testes *in vitro* que avaliam a solubilidade, a permeabilidade do Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) e sua dissolução a partir da forma farmacêutica sólida oral de liberação imediata. Esses testes devem ser realizados sob condições previamente estabelecidas, de acordo com as diretrizes do SCB (ANVISA, 2019). A bioisenção, portanto, oferece uma alternativa eficiente e prática para a avaliação de medicamentos, agilizando o processo regulatório sem comprometer a segurança e a eficácia dos fármacos (TAKAGI et al., 2006).

Atualmente, o SCB é amplamente reconhecido nos campos acadêmico, farmacêutico, industrial e regulatório. É considerado uma ferramenta essencial na área farmacêutica, especialmente em pesquisa e desenvolvimento, pois prevê o comportamento de absorção *in vivo* de um fármaco através de ensaios de dissolução *in vitro*. Assim, se uma determinada molécula não mostrar resultados promissores, seu desenvolvimento será interrompido, economizando, dessa forma, recursos financeiros e tempo (SANCHES, 2019).

As quatro classes do SCB são:

- Classe I: Substâncias de alta solubilidade (AS) e alta permeabilidade (AP);
- Classe II: Substâncias de baixa solubilidade (BS) e alta permeabilidade (AP);
- Classe III: Substâncias de alta solubilidade (AS) e baixa permeabilidade (BP);
- Classe IV: Substâncias de baixa solubilidade (BS) e baixa permeabilidade (BP).

Os fármacos da Classe I (Tabela 1) geralmente são absorvidos completamente e de forma rápida, com extensão de absorção maior que 90%. Contudo, a biodisponibilidade sistêmica destes pode ser limitada devido à biotransformação pré-sistêmica. O passo limitante para a absorção de fármacos desta classe é a velocidade de dissolução ou, caso seja muito alta, a velocidade de esvaziamento gástrico (PARAISO, 2012).

Tabela 2 – Sistema de classificação Biofarmacêutica segundo Amidon e colaboradores, 1995.

<b>Classe</b>	<b>Solubilidade</b>	<b>Permeabilidade</b>
I	Alta	Alta
II	Baixa	Alta
III	Alta	Baixa
IV	Baixa	Baixa

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 6ª edição.

Já nos fármacos de Classe II que possuem alta permeabilidade e baixa solubilidade, a dissolução no trato gastrointestinal é a etapa limitante para o processo de absorção. A variabilidade na absorção destes fármacos pode ser consequência de diferenças entre formulações ou de variáveis fisiológicas, como variação de pH no trato gastrointestinal (PARAISO, 2012).

Os fármacos de Classe III têm como característica baixa permeabilidade e alta solubilidade. Neste caso, a passagem do fármaco pela membrana intestinal é o fator limitante para a absorção. A rapidez e a extensão da absorção variam significativamente em função do trânsito gastrintestinal (PARAISO, 2012).

Finalmente, os fármacos de Classe IV possuem baixa permeabilidade e baixa solubilidade, apresentam desafios significativos no desenvolvimento farmacêutico, especialmente no que diz respeito à sua absorção. A combinação dessas duas características resulta em uma absorção limitada, com alta variabilidade na velocidade e extensão da absorção. Isso torna questionável o uso desses fármacos por via oral (PARAÍSO, 2012; LEAL, 2012).

O SCB estabelece também que um insumo farmacêutico é considerado altamente solúvel quando a maior dose é solubilizada em até 250 mL de meio aquoso dentro da faixa de pH fisiológico de 1,2 a 6,8 a uma temperatura de  $37 \pm 1$  °C. Já para a Agência Americana (*Food and Drug Administration* - FDA) a faixa de pH no qual deve ser realizado o experimento é de 1 a 7,5. Insumos farmacêuticos ativos de alta permeabilidade são aqueles cuja extensão da absorção em humanos é igual ou superior a 85% (ANVISA,2002; PARAISO, 2012).

Na prática regulatória, o SCB como critério para bioisenção tem sido adotado por diversas agências internacionais, incluindo a FDA (FDA - *Guidance for Industry*,

2000), a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency - EMA*) (EMA Guideline, 2008) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) (*WHO Technical Report Series*, 2006). No Brasil, foi incorporada com a publicação da Resolução RDC 37/2011, que definiu o SCB como critério para a bioisenção de medicamentos (BRASIL, 2011).

O principal objetivo do SCB é classificar os fármacos utilizando como referência os dados de permeabilidade e solubilidade. Dessa forma, o SCB oferece uma contribuição significativa na tomada de decisões sobre a possibilidade de isenção dos estudos de bioequivalência (KARALIS et al., 2008).

Reafirmando sua importância a solubilidade de um fármaco relaciona-se diretamente a sua absorção no organismo, exercendo fundamental papel na sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica.

### 2.3 ABSORÇÃO DE FÁRMACOS PELO ORGANISMO

A absorção de um fármaco é influenciada por suas propriedades físico-químicas, pela formulação e pela via de administração escolhida. As diferentes formas farmacêuticas, como comprimidos, cápsulas e soluções, que contêm o fármaco e excipientes, são desenvolvidas para serem administradas por diversas vias, incluindo oral, bucal, sublingual, retal, parenteral e inalatória (BHUTANI; BASU; MAJUMDAR, 2021).

A administração oral é amplamente reconhecida como a mais aceita e confiável. Essa preferência é justificada pela crença dos pacientes na eficácia dessa via, pela facilidade de administração e pelo custo acessível. A administração oral é versátil, permitindo diversas formulações como: comprimidos, cápsulas, suspensões, misturas de pó e emulsões. Além disso, a administração oral não é invasiva, sendo conveniente de usar e proporcionando boa adesão do paciente. É a rota mais comum para medicamentos de pequenas moléculas, oferecendo administração indolor, melhor qualidade de tratamento, sem necessidade de pessoal treinado e menor risco de transmissão de doenças (BHUTANI; BASU; MAJUMDAR, 2021).

Após a administração oral, o fármaco passa pela cavidade bucal, esôfago, estômago, intestino delgado e intestino grosso (BHUTANI et al., 2021). A cavidade bucal apresenta a primeira barreira com o muco e a potencial degradação por enzimas salivares. O esôfago não participa da digestão ou absorção, mas ajuda na

movimentação por peristaltismo até o estômago, onde o ambiente ácido (pH 1,5–3,5) pode causar precipitação ou supersaturação de fármacos cuja solubilidade depende do pH. (BHUTANI et al., 2021). O estômago é o primeiro órgão no qual ocorre contato intenso entre um fármaco administrado por via oral e os líquidos gastrointestinal (SHEKHAWA et al., 2017). Nesta parte, a estabilidade dos fármacos é determinada pela resistência a várias enzimas, como a lipase. No intestino delgado a absorção é facilitada pelas células epiteliais, sendo o principal local de absorção. No entanto, a glicoproteína e o muco das microvilosidades, representam barreiras notáveis à absorção de fármacos, pois formam uma camada de água que dificultam a absorção de fármacos lipofílicos (substâncias que possuem alta afinidade por lipídios/gordura). Após superar essas barreiras, os fármacos podem atravessar a membrana do enterócito por via transcelular e paracelular (difusão passiva) e entrar na circulação sistêmica, desempenhando assim várias funções terapêuticas (LIU, 2023; BHUTANI; BASU; MAJUMDAR, 2021).

Para minimizar os efeitos do ambiente ácido do estômago e facilitar a liberação controlada dos fármacos no intestino, utilizam-se cápsulas gastro-resistentes, também chamadas de cápsulas com revestimento entérico. Esse revestimento é projetado para permanecer intacto no pH ácido do estômago e por desfazer-se rapidamente no pH do intestino. O revestimento entérico é comumente utilizado em formas farmacêuticas como comprimidos, cápsulas e granulados. O revestimento entérico é utilizado para proteger fármacos sensíveis ao pH ácido do estômago, reduzir efeitos adversos, retardar a liberação do fármaco, mascarar sabores e odores desagradáveis, garantir que o efeito máximo ocorra no duodeno ou jejuno, liberar o fármaco em partes distantes do trato digestivo, como o cólon, e evitar diluições antes de atingir o local de ação ideal (FERREIRA, 2006; CORTEZ, 2010).

Os fármacos administrados por via intravenosa entram diretamente na circulação sistêmica proporcionando um rápido início de ação. Essa forma é utilizada para fármacos que necessitam de efeito imediato, como em situações de emergência, e para administração de grandes volumes de fluidos. Em contraste, os fármacos aplicados por via intramuscular ou subcutânea precisam atravessar uma ou mais membranas biológicas antes de alcançar a circulação sistêmica. Na administração por via intramuscular, o fármaco é introduzido por meio de uma injeção direta no tecido muscular, a partir do qual é absorvido de maneira gradual na corrente sanguínea.

Essa via é ideal para fármacos que demandam liberação prolongada e constante no organismo (WHALEN; FINKEL; PAVANELLI, 2016).

A via intravenosa envolve a injeção do fármaco no tecido adiposo, onde é absorvido de forma gradual. A via subcutânea, semelhante à via intramuscular, permite a absorção por difusão simples e é mais lenta que via intravenosa. A administração subcutânea minimiza os riscos de hemólise ou trombose associados à via intravenosa e pode proporcionar efeitos lentos, constantes e prolongados (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

A administração sublingual permite que o fármaco seja absorvido diretamente na rede capilar, entrando assim na circulação sistêmica. Nessa via o fármaco é colocado debaixo da língua onde é absorvido diretamente pela mucosa oral. A via sublingual oferece diversas vantagens, como facilidade de administração, absorção rápida, evasão do ambiente gastrintestinal hostil e prevenção da biotransformação de primeira passagem. A via bucal, que envolve a colocação do fármaco entre a bochecha e a gengiva, apresenta características semelhantes à via sublingual (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

A administração retal consiste na introdução do fármaco no reto, onde é absorvido pela mucosa retal. Esta via é indicada para pacientes com dificuldades de deglutição ou que apresentam náuseas/vômitos severos. Essa via tem como vantagem evitar a destruição do fármaco no ambiente gastrintestinal (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

A figura a seguir sumariza as principais vias de administração, destacando suas respectivas vantagens e desvantagens para uma compreensão abrangente, considerando as características do fármaco e as necessidades do paciente.

Figura 1 – Padrão de absorção, vantagens e desvantagens das vias de administração mais comuns.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO	PADRÃO DE ABSORÇÃO	VANTAGENS	DESvantagens
Oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>Variável; afetada por vários fatores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Via de administração mais segura e mais comum, conveniente e econômica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absorção limitada de alguns fármacos</li> <li>Os alimentos podem interferir na absorção</li> <li>É necessária adesão do paciente</li> <li>Os fármacos podem ser biotransformados antes de serem absorvidos sistemicamente</li> </ul>
Intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>A absorção não é necessária</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ter efeitos imediatos</li> <li>Ideal para dosagens de altos volumes</li> <li>Adequada para substâncias irritantes e misturas complexas</li> <li>Valiosa para situações de emergência</li> <li>Permite a titulação da dosagem</li> <li>Ideal para fármacos proteicos de alta massa molecular e peptídeos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Imprópria para substâncias oleosas</li> <li>A injeção em bolus pode resultar em efeitos adversos</li> <li>A maioria das substâncias deve ser injetada lentamente</li> <li>São necessárias técnicas de assepsia estritas</li> </ul>
Subcutânea	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depende do diluente do fármaco:               <ul style="list-style-type: none"> <li>soluções aquosas: imediata;</li> <li>preparações de depósito: liberação lenta e prolongada</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adequada para fármacos de liberação lenta</li> <li>Ideal para algumas suspensões pouco solúveis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dor e necrose se o fármaco é irritante</li> <li>Inadequada para fármacos administrados em volumes elevados</li> </ul>
Intramuscular	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depende dos diluentes do fármaco:               <ul style="list-style-type: none"> <li>soluções aquosas: imediata;</li> <li>preparações de depósito: liberação lenta e prolongada</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adequada se o volume é moderado</li> <li>Adequada para veículos oleosos e certas substâncias irritantes</li> <li>Preferível à via IV se o paciente deve se autoadministrar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Afeta certos testes de laboratório (creatinocinase)</li> <li>Pode ser dolorosa</li> <li>Pode causar hemorragia intramuscular (evitar durante o tratamento com anticoagulante)</li> </ul>
Transdérmica (adesivo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lenta e prolongada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evita o efeito de primeira passagem</li> <li>Conveniente e indolor</li> <li>Ideal para fármacos lipofílicos e que tem baixa biodisponibilidade oral</li> <li>Ideal para fármacos que são eliminados rapidamente do organismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alguns pacientes são alérgicos aos adesivos, o que pode causar irritação</li> <li>O fármaco deve ser muito lipofílico</li> <li>Pode causar atraso no acesso ao local de ação farmacológica</li> <li>Limitado a fármacos que podem ser tomados em doses pequenas diárias</li> </ul>
Retal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Errática e variável</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evita parcialmente o efeito de primeira passagem</li> <li>Evita a destruição pela acidez gástrica</li> <li>Ideal se o fármaco causa êmese</li> <li>Ideal para pacientes com êmese ou comatosos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O fármaco pode irritar a mucosa retal</li> <li>Não é uma via “bem aceita”</li> </ul>
Inalatória	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ocorrer absorção sistêmica, o que nem sempre é desejado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A absorção é rápida; pode ter efeitos imediatos</li> <li>Ideal para gases</li> <li>É eficaz para pacientes com problemas respiratórios</li> <li>A dose pode ser titulada</li> <li>Se o alvo do efeito se localiza nos pulmões: são usadas doses menores comparando com as que se usariam por via oral ou parenteral</li> <li>Menos efeitos adversos sistêmicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principal via de adictos (o fármaco pode acessar rapidamente o cérebro)</li> <li>Os pacientes podem ter dificuldade em regular a dose</li> <li>Alguns pacientes têm dificuldades no uso dos inaladores</li> </ul>
Sublingual	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depende do fármaco:               <ul style="list-style-type: none"> <li>poucos fármacos (p. ex., nitroglicerina) têm absorção sistêmica direta e rápida</li> <li>a maioria dos fármacos tem absorção incompleta e errática</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evita o efeito de primeira passagem</li> <li>Evita a destruição pela acidez gástrica</li> <li>Mantém a estabilidade do fármaco, porque a saliva tem pH relativamente neutro</li> <li>Pode causar efeitos farmacológicos imediatos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitada a certos tipos de fármacos</li> <li>Limitada a fármacos que podem ser tomados em pequenas doses</li> <li>Pode perder parte do fármaco se deglutido</li> </ul>

Fonte: WHALEN. Farmacologia ilustrada, 6ª edição, 2016.

A absorção é definida como a passagem de um fármaco do seu local de administração para a corrente sanguínea. Ela é importante para todas as vias de administração exceto a intravenosa em que está completa por definição (RANG; DALE, 2016). Dependendo das propriedades químicas, os fármacos podem ser absorvidos do trato gastrointestinal por difusão passiva, difusão facilitada, transporte ativo ou endocitose (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

A difusão passiva é o processo mais frequente de absorção no organismo, no qual o fármaco se move da região de concentração alta para a de concentração baixa. O gradiente de concentração que orienta o movimento do soluto e representa a diferença de concentração. Os fármacos hidrossolúveis atravessam as membranas celulares por meio de canais ou poros aquosos, enquanto os lipossolúveis conseguem atravessar a maioria das membranas biológicas com facilidade, devido à sua solubilidade na bicamada lipídica (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Já na difusão facilitada os fármacos que não podem atravessar a membrana por difusão passiva podem usar proteínas transportadoras que vão facilitar a passagem de moléculas grandes. Essas proteínas sofrem mudanças na sua estrutura para permitir a entrada de fármacos ou substâncias endógenas no interior da célula, transportando-os de regiões com alta concentração para regiões com baixa concentração (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

No transporte ativo a entrada de fármacos envolve transportadores proteicos específicos que atravessam a membrana celular. Este tipo de transporte requer energia que é fornecida pela hidrólise de trifosfato de adenosina. Esse processo permite que os fármacos sejam transportados contra um gradiente de concentração, ou seja, de um local de concentração menor para um local de concentração maior. Por isso deve ser realizado um trabalho com necessidade de energia que é fornecida pela célula (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Já a endocitose e a exocitose são utilizados para transportar fármacos muito grandes através da membrana celular. A endocitose ocorre quando a membrana celular captura as moléculas do fármaco, formando uma vesícula que se move para o interior da célula. Por outro lado, na exocitose o processo é o oposto, ou seja, a célula secreta substâncias para fora, utilizando um mecanismo semelhante ao da formação de vesículas (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).

Algumas propriedades podem interferir na absorção do fármaco como, por exemplo:

- pH: Um fármaco permeia a membrana mais facilmente quando está na forma não-ionizada. Para os ácidos fracos, a forma não-ionizada, pode permeabilizar as membranas, enquanto a forma ionizada, não consegue. No caso dos fármacos básicos fracos, a forma não-ionizada, penetra as membranas celulares, enquanto a forma protonada não consegue. Portanto, a concentração efetiva da forma permeável do fármaco no local de absorção é determinada pela proporção entre as formas ionizada e não-ionizada. Essa proporção é influenciada pelo pH do local de absorção e pela força do ácido ou base fraca, que é medida pela constante de ionização, o pKa (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).
- Fluxo de sangue no local de absorção: O intestino recebe um fluxo sanguíneo significativamente maior do que o estômago, o que favorece a absorção de substâncias no intestino em comparação com o estômago (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).
- Área ou superfície disponível para absorção: O intestino possui uma superfície maior do que a do estômago, devido à sua rica estrutura de bordas em escova e microvilosidades. Isso faz com que a absorção de fármacos pelo intestino seja muito mais eficiente (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).
- Forma farmacêutica: A forma farmacêutica, ou seja, o tipo de formulação em que o fármaco é administrado (como comprimidos, cápsulas, soluções, etc.), pode influenciar significativamente a sua velocidade e extensão de absorção. Em geral, as soluções líquidas tendem a ser absorvidas de forma mais rápida e eficiente, pois o fármaco já está dissolvido, facilitando sua absorção pelo organismo. Já as cápsulas e comprimidos precisam ser dissolvidos primeiro, o que pode retardar a absorção, sendo que as cápsulas costumam ter uma taxa de absorção ligeiramente superior aos comprimidos (SILVA, 2010).

- Tempo de contato com a superfície de absorção: Se um fármaco se move muito rapidamente pelo trato gastrointestinal sua absorção é prejudicada. Por outro lado, qualquer atraso no transporte do fármaco do estômago para o intestino pode diminuir a sua taxa de absorção (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).
- Expressão da glicoproteína P: A glicoproteína P é uma proteína transportadora transmembrana responsável pelo transporte de diversas moléculas, incluindo fármacos dos tecidos para o sangue, "bombeando" os fármacos para fora das células. Portanto, em áreas com alta expressão da glicoproteína P, a absorção de fármacos é reduzida. Além de sua função no transporte de moléculas a glicoproteína P também está associada à resistência a diversos fármacos (WHALEN; FINKEL; PANAVELIL, 2016).
- Solubilidade: A solubilidade de um fármaco é crucial para sua absorção, pois compostos com baixa solubilidade aquosa (entre 1 e 100 mg/mL) podem enfrentar dificuldades, dissolvendo-se lentamente nos fluidos corporais e comprometendo a quantidade disponível para absorção. Fármacos com solubilidade inferior a 1 mg/mL apresentam ainda mais desafios e riscos de falha durante o desenvolvimento de formulações, pois a baixa dissolução limita a biodisponibilidade e, conseqüentemente, a eficácia terapêutica (SANCHES, 2019; SOARES, 2017).

#### 2.4 MÉTODOS EXPERIMENTAIS PARA DETERMINAÇÃO DA SOLUBILIDADE

A determinação experimental da solubilidade de um fármaco não é um evento único, mas um processo contínuo realizado várias vezes ao longo das fases de descoberta e desenvolvimento. Determinar com precisão a solubilidade de um composto é essencial para o desenvolvimento farmacêutico, pois influencia a formulação, a dosagem e o modo de administração do medicamento (ALSENZ; KANSY; 2007). Diversos métodos experimentais têm sido desenvolvidos e aperfeiçoados ao longo dos anos para medir a solubilidade de fármacos em diferentes solventes e condições. Esta revisão aborda alguns dos principais métodos

experimentais utilizados na determinação da solubilidade de fármacos.

A determinação do coeficiente de partição ( $\log P$ ) é crucial para avaliar a solubilidade de compostos, especialmente no contexto farmacêutico. O  $\log P$  é definido como o logaritmo da razão das concentrações de um soluto em duas fases imiscíveis, geralmente água e n-octanol. Esse valor é amplamente utilizado para prever a bioatividade e a absorção de fármacos no corpo humano, uma vez que reflete o equilíbrio entre a hidrofobicidade e a lipofilicidade de um composto. O  $\log P$  pode ser determinado por diferentes métodos como, por exemplo, pelo método *shake-flask* onde a substância de interesse é dissolvida em uma mistura de água e n-octanol em proporções específicas, que geralmente variam de acordo com o objetivo do experimento e a natureza do composto. A proporção mais comum de água para n-octanol é 1:1 (volume/volume), mas pode ser ajustada dependendo da lipofilicidade do composto em estudo. Após agitação para permitir que o soluto se distribua entre as duas fases, e as concentrações são medidas por espectrofotometria ou cromatografia. Tem como vantagem ser um método direto e simples e como desvantagem ser demorado e não adequado para compostos instáveis ou voláteis (BARREIRO *et al.*, 2008; GALVES, 2014).

O  $\log P$  também pode ser determinado por cromatografia no qual utiliza CLAE para separar e quantificar a concentração do soluto nas duas fases. Tem como vantagem uma maior precisão e menor quantidade de etapas manuais, e como desvantagem a necessidade de equipamentos de maior custo. O  $\log P$  também pode ser determinado por métodos computacionais no qual são utilizados modelos matemáticos e simulações para prever o  $\log P$  com base na estrutura química do composto. Tem como vantagem ser um método rápido e econômico e como desvantagem ser menos preciso que os métodos experimentais (WALKER, 2017; SILVA, 2020; BARTOLINI *et al.*, 2002).

A titulação Potenciométrica é outro método utilizado para determinar a solubilidade. Desenvolvida por Avdeef e Berger, essa técnica é aplicada para determinar a solubilidade da forma não ionizada (ou espécie neutra) de um composto. Durante o processo, a variação do pH é realizada gradualmente por meio da adição de volumes conhecidos de ácido ou base, permitindo calcular parâmetros como o pka aparente ( $pka_{AP}$ ) e deslocar o pka real devido à precipitação do composto durante a titulação. A partir destes dados, a solubilidade do composto pode ser calculada. O

$pK_a$ AP é determinado utilizando a equação de Henderson-Hasselbalch, no qual relaciona o pH da solução a proporção entre as concentrações da espécie protonada e desprotonada (SOARES, 2017).

Outro método, utilizando membranas de diálise, foi desenvolvido por Etzweiler (1995), tendo como objetivo determinar a solubilidade de compostos orgânicos em água. Este método baseia-se no princípio da difusão através de uma membrana semipermeável, que permite a passagem de moléculas pequenas enquanto retém moléculas maiores. O procedimento inicia-se com a adição do composto em excesso ao solvente em um tubo de ensaio. Esta solução é então dispersa em um banho de ultrassom na temperatura desejada. Uma membrana de diálise previamente preparada é inserida no tubo de ensaio, sendo então preenchida com água destilada. O sistema é submetido à agitação em um banho termostático durante 16-24 horas, na temperatura em que se deseja medir a solubilidade. Após o período de agitação, a amostra é retirada do interior da membrana, diluída em um solvente miscível em água e a concentração do composto é obtida. Esta metodologia além de ser simples, permite a determinação da solubilidade em meio aquoso, tanto a partir de substâncias puras quanto com impurezas, sejam estas líquidas ou sólidas, superando as dificuldades encontradas em outras metodologias. No entanto, ela também apresenta limitações podendo ser demorado, além de poder ocorrer interações entre o fármaco e a membrana de diálise podendo assim, afetar a exatidão da medição (SOARES, 2017; GALVES, 2014).

O método do frasco agitado, mais conhecido como *shake-flask*, é um dos mais tradicionais e amplamente utilizados para a determinação da solubilidade de compostos em diversos solventes (referência). Ele foi desenvolvido há mais de 50 anos por Higuchi e Connors. O método baseia-se na agitação de um composto sólido, em excesso, em um solvente até atingir o equilíbrio de saturação. O procedimento inicia-se adicionando uma quantidade conhecida do composto a um volume específico de solvente em um frasco. O sistema é submetido à agitação constante por um período predeterminado a temperatura controlada. Após esse período, a mistura é filtrada para remover o excesso de sólido não dissolvido. O filtrado é diluído e analisado utilizando técnicas analíticas apropriadas como CLAE e espectrofotometria UV-Vis. (SOARES, 2017).

O método *shake-flask* também é amplamente recomendado para estudos de solubilidade em guias de diversas farmacopéias e agências regulatórias, incluindo a

Farmacopéia Brasileira, *United States Pharmacopeia* (USP) e a *European Medicines Agency* (EMA), por ser simples e confiável.

RHODEN (2018) avaliou a solubilidade das formas polimórficas I e II da olanzapina pelo método *shake-flask*. Os resultados demonstram que a forma polimórfica II da olanzapina apresentou solubilidade (2,17 mg/mL) significativamente menor em tampão fosfato de potássio (pH 6,8) quando comparada à forma I (solubilidade de 8,33 mg/mL). Este resultado destaca a importância de estudar e caracterizar as diversas formas sólidas de um fármaco durante o desenvolvimento de medicamentos.

Paraiso (2012) desenvolveu e validou métodos para quantificação do bensilato de anlodipino, fluconazol e cloridrato de fluoxetina por espectrofotometria na região UV. A solubilidade foi avaliada pelo método *shake-flask* em água e em tampões (pH de 1,2; 4,5; 6,8 e 7,5). Os valores de solubilidade encontrados para o bensilato de anlodipino foram de 2,28 mg/mL em água e em tampão 1,2 foi de 6,94 mg/mL; para o fluconazol 8,8 mg/mL em água e 14,4 mg/mL em tampão pH 1,2; e cloridrato de fluoxetina 44,36 mg/mL em água e 5,12 em tampão pH 7,5. Os resultados mostram que esses fármacos podem ser considerados de alta solubilidade, pois um fármaco é considerado como de alta solubilidade se a dose mais alta comercializada desse fármaco for solúvel em 250 mL de meio aquoso.

Dezani (2010) utilizou o método *shake-flask* em soluções tampão com diferentes valores de pH (1,2; 4,5; 6,8 e 7,5) e água para determinar a solubilidade de fármacos antirretrovirais, especificamente, lamivudina e zidovudina. A lamivudina apresentou solubilidade em água de 117,53 mg/mL e em tampão 7,5 de 190,70 mg/mL já a zidovudina a solubilidade em água foi de 25,39 mg/mL e em tampão 7,5 foi de 20,10 mg/mL. Ambos os fármacos apresentaram alta solubilidade.

Pode-se citar o exemplo do estudo de Escudeiro (2023) que investigou a solubilidade por meio da espectrofotometria UV-Vis do celecoxibe (CLX) em soluções aquosas de diferentes pHs utilizando ácido clorídrico 0,1 M (pH 1,2), tampão acetato 50 mM (pH 4,5), tampão fosfato 50 mM (pH 6,8) e tampão fosfato 50 mM (pH 7,4). Cada solução foi preparada adicionando-se 5 mL em frascos de vidro hermeticamente fechados, nos quais foram adicionados 12,5 mg de CLX, excedendo sua solubilidade máxima em água (1-3 µg/mL). Os frascos foram mantidos sob agitação constante a 250 rpm em agitador orbital a 37 °C por 48 horas. Todas as amostras foram preparadas em triplicata. Após o período de incubação, as amostras foram

transferidas para tubos cônicos de polipropileno de 15 mL e centrifugadas a 5000 rpm por 15 minutos a 25 °C para separação do CLX não dissolvido. O sobrenadante foi coletado e analisado diretamente em espectrofotômetro a 253 nm. Os valores de absorbância obtidos foram utilizados para construir curvas analíticas de CLX nos diferentes meios aquosos, determinando assim a concentração do fármaco e sua solubilidade de saturação em cada meio.

Outro exemplo é o estudo da Silva (2021) que avaliou a solubilidade de cocristais de genisteína (GEN) utilizando o método *shake-flask* em diferentes pHs fisiológicos (1,2; 4,5; 6,8 e 7,4) e em meio biorrelevante FeSSIF que simula os fluidos gastrointestinais. O estudo seguiu as diretrizes da ANVISA para estudos de solubilidade de equilíbrio. Cada amostra foi preparada em triplicata, utilizando GEN ou o cocristal de GEN tendo como cofator uma substância ácida na proporção 1:1 (mol/mol) adicionado em excesso a tubos contendo 7 mL dos meios de teste: HCl 1,0 M, tampão acetato de sódio (pH 4,5), tampão fosfato de potássio (pH 6,8), tampão fosfato de potássio (pH 7,4) e meio biorrelevante FeSSIF preparado conforme instruções do fabricante. Os tubos foram mantidos em agitador a 37 °C ± 1 °C e 100 rpm por 24 e 48 horas. Após cada período, foram coletados 1,5 mL de sobrenadante de cada amostra, substituindo-se com a mesma quantidade de solução tampão. As amostras foram filtradas e, quando necessário, diluídas em solvente apropriado. A concentração de GEN em cada amostra foi determinada por CLAE, utilizando método analítico previamente validado.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

A seguir serão descritos os materiais e métodos utilizados na parte experimental deste trabalho.

#### **3.1 MATERIAIS E PREPARO DAS AMOSTRAS**

O composto orgânico identificado como PQM-248, foi obtido através de síntese realizada no laboratório de pesquisa em Química Medicinal (PeQUIM) no qual eles desenvolvem métodos de síntese para obter derivados do canabidiol com o intuito de melhorar as propriedades físico-químicas do mesmo. Também foi utilizado sulfato de potássio monobásico anidro P.A. ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , MM 136,09 g.mol<sup>-1</sup> da Vetec) e fosfato de

potássio dibásico anidro P.A. ( $K_2HPO_4$ , MM 174,18  $g \cdot mol^{-1}$  da Vetec) para a preparação da solução-tampão. Como solvente foi usado o metanol anidro ( $CH_3OH$ , MM 32,04  $g \cdot mol^{-1}$ ) 99,8% de pureza de Macron Fine Chemicals.

### 3.2 DETERMINAÇÃO DE SOLUBILIDADE PELO MÉTODO *SHAKE-FLASK*

A solubilidade do composto orgânico sintetizado no laboratório PeQUIM da UNIFAL-MG (PQM-248) foi determinada pelo método *shake-flask* baseada na Farmacopeia Brasileira (BRASIL,2019). Contudo, o meio utilizado foi substituído por tampão pH 7,4. As análises foram realizadas no espectrofotômetro UV/Vis UV-1900 (Shimadzu, Japão), localizado no Laboratório de Análise e Caracterização de Fármacos (LACFar). Para avaliar a solubilidade da molécula PQM-248 foi usada solução-tampão e meio constituído apenas de água. A solução-tampão foi preparada com fosfato de potássio monobásico e fosfato de potássio dibásico, a 0,1 M, ajustado com hidróxido de sódio para pH 7,4, equivalente ao pH do plasma sanguíneo. Para isso, foi adicionada em microtubo excesso de massa da amostra PQM-248 à 1,0 mL do meio (6 microtubos contendo solução-tampão e 4 contendo apenas água desionizada) até a formação de corpo de fundo. O sistema foi submetido à agitação constante de 100 rpm por aproximadamente 4 horas à  $37 \pm 0,5$  °C. Após este período, as amostras foram filtradas em uma membrana hidrofílica de 0,45  $\mu m$  (Merck-Millipore) para a realização da análise em 298 nm (determinado experimentalmente). As concentrações das amostras foram obtidas por meio da equação da reta adquirida pela regressão linear da curva de calibração.

Para a construção da curva analítica preparou-se uma solução-estoque do composto PQM-248, dissolvendo 2,53 mg do mesmo em 50 mL de metanol. A partir dessa solução foram preparadas diluições (no intervalo de 5,06 a 25,30 mg/L) com o tampão fosfato 0,1M, em pH 7,4. Em seguida, a solução com maior concentração (25,30 mg/L) passou por uma varredura entre 230 nm a 400 nm com o objetivo de obter o comprimento de onda de maior absorbância. Com esses dados, foi construída uma curva de calibração em meio tamponado utilizando regressão linear.

### 3.3 ANÁLISE POR ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

O composto PQM-248 foi analisado por espectroscopia no infravermelho com o objetivo de identificar as características estruturais e funcionais do composto, ou seja, as ligações químicas e grupos funcionais presentes na molécula utilizando um espectrômetro Nicolet iS50 FT-IR (Thermo Scientific), equipado com cristal de diamante monolítico de reflexão única e um dispositivo de alta pressão, disponível no LACFar da UNIFAL-MG. Os espectros foram obtidos a partir da média de 62 varreduras, abrangendo a faixa de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ , com resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Após a obtenção, os espectros passaram por uma subtração de fundo e as medições foram normalizadas e registradas em termos de transmitância.

### 3.4 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

A curva DSC visa caracterizar as propriedades térmicas do composto usando um DSC Q20 da TA Instruments (EUA) localizado no laboratório LabQui da UNIFAL. O gás de purga foi nitrogênio seco com taxa de fluxo de 50  $\text{mL min}^{-1}$ , e taxa de aquecimento de 10  $^{\circ}\text{C min}^{-1}$  no intervalo de 40 até 190  $^{\circ}\text{C}$ . Foi adotada cerca de 5 mg de amostra. Nesta análise foi usado cadinho de alumínio com tampa e padrão índio metálico para calibração da temperatura do equipamento ( $T_{\text{onset}} = 156,4$   $^{\circ}\text{C}$ ;  $\Delta H_{\text{fusão}} = 28,7$   $\text{J g}^{-1}$ ).

### 3.5 CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA

A análise de CLAE foi realizada usando um sistema Ultimate 3000 LC (Thermo Scientific, Califórnia), também localizado no LACFar, utilizando coluna cromatográfica Eclipse Plus C18 (Agilent), 4,6x250 mm, com tamanho de partícula de 3,5  $\mu\text{m}$ . A fase móvel foi constituída por 100% de metanol, à 0,5  $\text{mL/min}$  e injeção de 4  $\mu\text{L}$  da solução contendo o composto PQM-248 diluído em metanol, na concentração de 25,30  $\text{mg/L}$ .

A detecção no CLAE foi feita utilizando o comprimento de onda máximo obtido na análise no espectrofotômetro UV/Vis, sendo este igual a 298 nm.

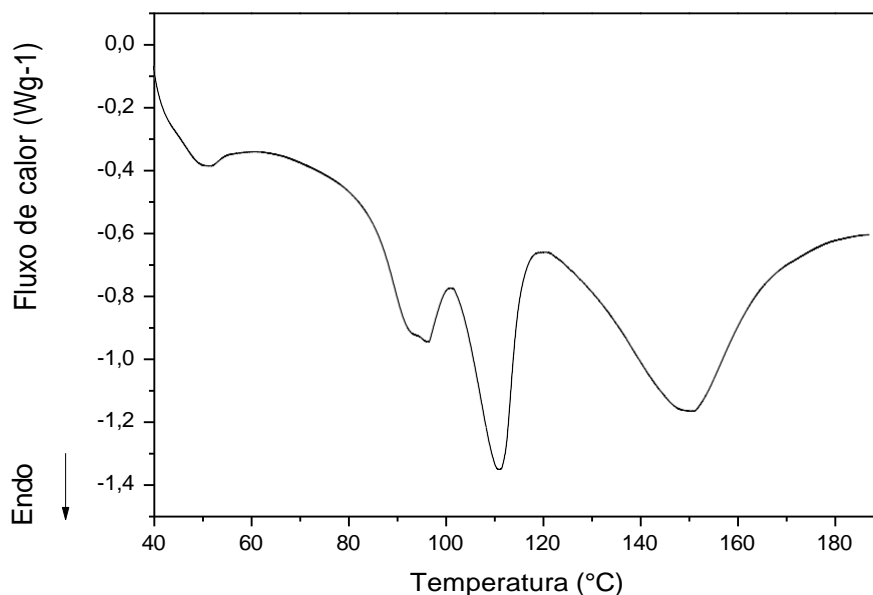
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 4.1 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL

A curva DSC obtida na análise térmica pode ser observada na Figura 2, no qual apresentou dois eventos endotérmicos até a temperatura de 100°C, provavelmente, proveniente da desidratação da molécula.

Um terceiro evento endotérmico é observado na faixa de 103,96 a 122,63°C, atribuído ao processo de fusão com  $T_{\text{onset}}$  105,96°C e uma variação de entalpia de 29,16 J/g. A molécula ainda apresenta um quarto evento endotérmico na faixa de 124,18 a 180,00°C com  $T_{\text{onset}}$  129,14°C e variação de entalpia de 82,53 J/g.

Figura 2 – Curva DSC de PQM-248



Fonte: Autor.

#### 4.2 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO

Na Figura 3 pode-se observar o espectro infravermelho do composto analisado. Na tabela 3 são apresentados os possíveis grupos funcionais e seus respectivos números de onda.

Figura 3 – Espectro infravermelho do composto

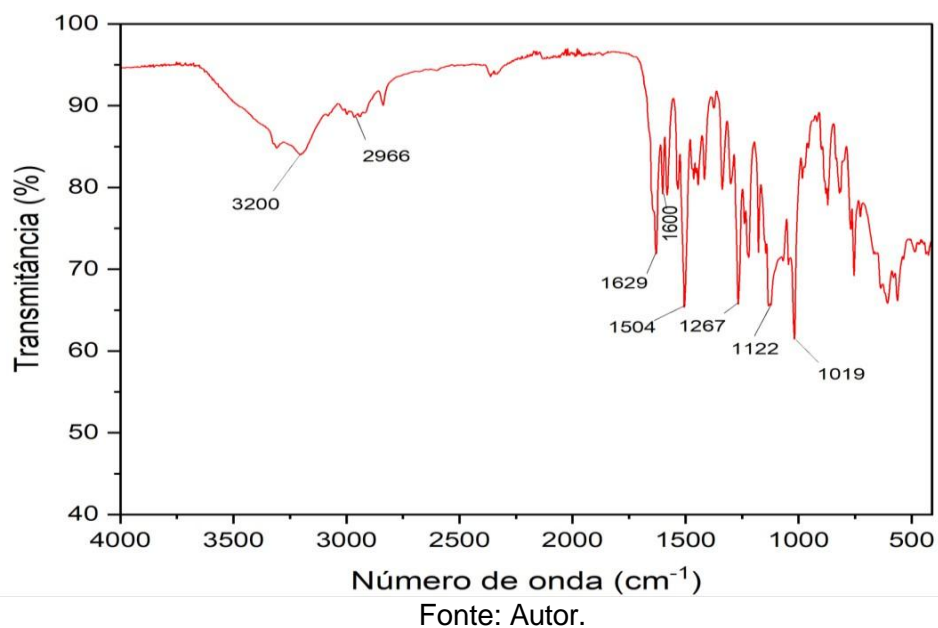


Tabela 3: Número de onda e grupo funcional no espectro FT-IR do composto

Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	Grupo Funcional	Referência
3200	O-H	SILVERSTEIN
2966	C-H	PAIVA
1629	C=O	SILVERSTEIN
1600	C=N	PAIVA
1504	C=C	PAIVA
1267-1122	C-O	PAIVA
1019	C-N	SILVERSTEIN
1500 a 1600 e 700 a 900	Aromático	PAIVA

Fonte: Elaborada pelo Autor.

O espectro apresenta bandas que sugerem a presença de várias funções orgânicas. O espectro obtido (figura 3) foi comparado com a estrutura do canabidiol, uma vez que este é um derivado da molécula em questão. A presença de uma banda de absorção em torno de 3200 cm<sup>-1</sup> indica a possível presença de O-H (álcoois ou fenóis). A banda próxima de 2966 cm<sup>-1</sup> está relacionada a estiramentos C-H, encontrados em grupos metil ou metileno. A banda em 1504 cm<sup>-1</sup> pode indicar estiramento C=C em anéis aromáticos, sugerindo que a molécula possui estrutura aromática. A banda em 1267 cm<sup>-1</sup> e 1122 cm<sup>-1</sup> geralmente correspondem ao grupo

C-O, característico de ésteres, álcoois e ácidos carboxílicos. Já as bandas em  $1500\text{ cm}^{-1}$  a  $1600\text{ cm}^{-1}$  e  $700\text{ cm}^{-1}$  a  $900\text{ cm}^{-1}$  confirmam a presença de anéis aromáticos (PAVIA, 2015).

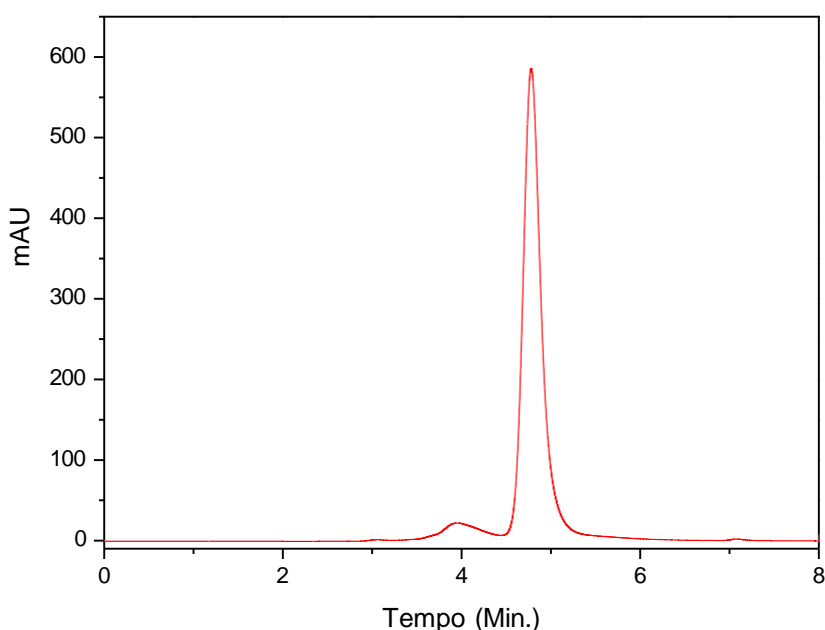
. Além dessas apareceu banda em  $1629\text{ cm}^{-1}$  é característica de um grupo carbonila (C=O), sugerindo a presença de cetonas, aldeídos, ácidos carboxílicos ou ésteres, em  $1600\text{ cm}^{-1}$  está relacionado a ligação C=N e a banda em  $1019$  pode indicar estiramentos C-N característica de aminas. Embora esses grupos não estejam presentes na estrutura do canabidiol, como ele é um derivado, é possível que algumas substituições tenham ocorrido, resultando na presença dessas bandas adicionais.

### 4.3 CROMATOGRAFIA LÍQUIDA

De acordo com as diretrizes ICH, da FDA e da EMA, todas as impurezas detectadas em um fármaco devem ser monitoradas em relação à substância ativa (Karthikeyan et al., 2011). Assim, a avaliação da pureza dos compostos analisados é essencial para os estudos de solubilidade.

A representação gráfica da análise da molécula PQM-248 por CLAE encontra-se na Figura 4. O cromatograma apresenta dois picos, sendo o primeiro com um tempo de retenção de 3,95 minutos e o segundo de 4,78 minutos, indicando que a molécula pode apresentar uma impureza.

Figura 4: Cromatograma da molécula PQM-248.



Nota: coluna cromatográfica Eclipse Plus C18 (Agilent), 4,6 mmx250mm, 3,5  $\mu$ m; fase móvel 100% metanol, à 1 mL/min e injeção de 4  $\mu$ L.

Fonte: Autor.

#### 4.4 SOLUBILIDADE

Inicialmente utilizou-se a análise da solução de PQM-248 em tampão fosfato 0,1 M pH 7,4 a 25,30 mg/L correspondente ao padrão mais concentrado da curva analítica. Para obter a varredura do espectro na região de 230-400 nm. Conforme apresentado na Figura 5a, observou-se maior absorção da molécula no comprimento de onda de 298 nm. Após a varredura, foram realizadas diluições da solução-estoque no intervalo de 5,06 a 25,30 mg/L para a construção da curva analítica. A curva analítica (Figura 5b) com cinco pontos foi construída para PQM-248, no comprimento de onda de 298 nm, sendo obtida a equação da reta ( $y = 0,0612x - 0,0245$ ,  $R^2 = 0,9994$ ). O limite de detecção para esse composto foi de 0,041 mg/L e o limite de quantificação 0,138 mg/L. O branco utilizado na análise foi o tampão fosfato 0,1 M em pH 7,4.

Figura 5a: Espectro de Absorção da molécula PQM-248 em tampão fosfato na concentração de 25,30 mg/L

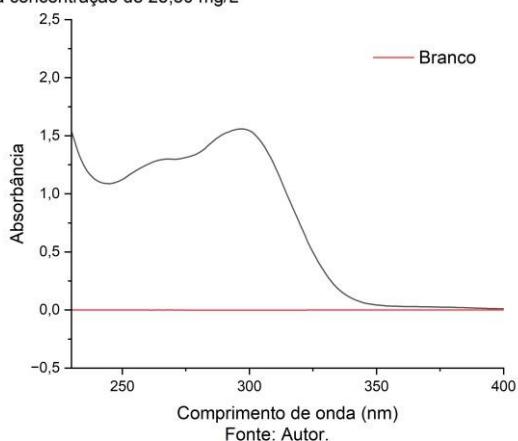
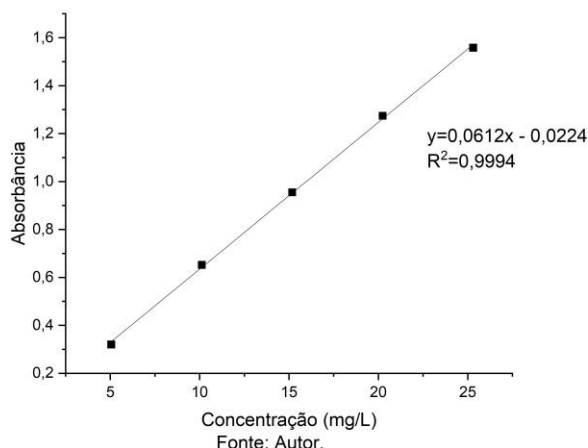


Figura 5b: Curva Analítica.



Após a definição dos principais parâmetros analíticos, seis amostras foram incubadas em tampão fosfato e quatro em água. Elas foram submetidas às condições de agitação e temperatura indicadas na seção 3.2. As amostras foram então filtradas com membrana e analisadas no espectrofotômetro UV/VIS no comprimento de onda de maior absorção, 298 nm.

A tabela 4 representa os valores de absorção e concentração das amostras analisadas em tampão, as concentrações variaram de 18,196 mg/L a 13,327 mg/L.

Tabela 4: Análise da amostra em tampão.

Amostras	Sinal	Concentração (mg/L)
Amostra 1	1,136	18,196
Amostra 2	1,112	17,804
Amostra 3	0,973	15,042
Amostra 4	0,876	13,948
Amostra 5	0,93	14,83
Amostra 6	0,838	13,327

Fonte: Elaborada pelo autor

A tabela 5 indica os valores referentes às análises em água, no qual as concentrações variam de 16,725 mg/L a 13,670 mg/L.

Tabela 5: Análise da amostra em água.

Amostras	Sinal	Concentração (mg/L)
Amostra 1	1,046	16,725
Amostra 2	0,902	14,373
Amostra 3	0,885	14,095
Amostra 4	0,859	13,670

Fonte: Elaborada pelo autor

Nas figuras 6 e 7, são apresentados os espectros de absorção da amostra em tampão e água, respectivamente, é possível observar a influência do meio na solubilidade do composto.

Figura 6: Espectro de absorção das amostras em tampão.

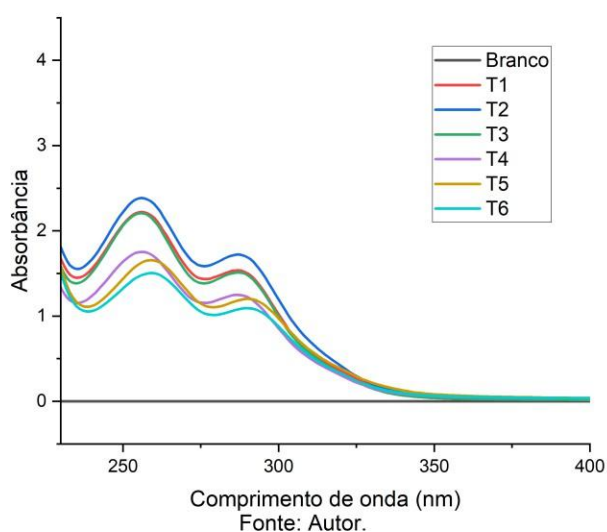
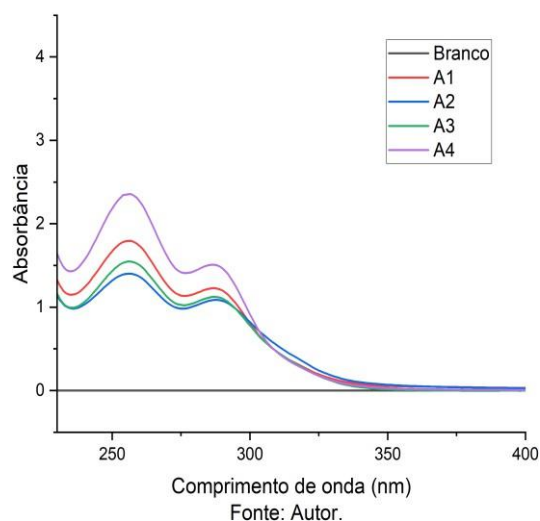


Figura 7: Espectro de absorção das amostras em água.



Os resultados da análise estatística realizada estão apresentados na tabela 6, onde constam as médias das concentrações das amostras em água e tampão, juntamente com seus coeficientes de variação.

Tabela 6: Cálculos estatísticos, onde N = Número de amostras, C.V. = Coeficiente de Variação e IC = Intervalo de confiança.

	Média das concentrações	Desvio Padrão	N	C.V	IC-	IC+
<b>Amostras em Tampão</b>	15,52	2,02	6	13,00	13,41	17,64
<b>Amostras em Água</b>	14,71	1,37	4	9,31	12,54	16,89

Fonte: Autor.

A análise espectrofotométrica indicou que a solubilidade da molécula é baixa, com um valor de  $15,52 \pm 2,02$  mg/L em tampão fosfato pH 7,4. O coeficiente de variação obtido foi de 13,00%, e o intervalo de confiança variou entre 13,41 mg/L e 17,64 mg/L. Em contraste, a solubilidade da amostra em água foi  $14,71 \pm 1,37$  mg/L, com um coeficiente de variação de 9,31%, o que sugere uma menor dispersão dos dados em comparação ao tampão. O intervalo de confiança para essa amostra variou entre 12,54 mg/L e 16,89 mg/L.

Em comparação, compostos semelhantes, como o Canabidiol (CBD), apresentam solubilidade em água muito baixa (12,6 mg/L), o que os classifica como fármacos de Classe II no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS). Isso significa que o CBD possui baixa solubilidade e alta permeabilidade, características que tornam sua formulação e administração desafiadoras (GRIFONI *et al.*, 2022; GOUVEIA *et al.*, 2021).

Com base nos resultados obtidos utilizando o teste t de Student com um intervalo de confiança de 95%, para o meio de água, o valor de t calculado (0,00036) é menor que o valor t crítico (3,18), e o valor de p (0,999) é superior ao nível de significância alfa (0,05). Portanto, não rejeitamos a hipótese nula, o que indica que as amostras são estatisticamente iguais nesse meio. Da mesma forma, para o meio tampão, o valor t calculado (0,00060) é menor que o t crítico (2,57), e o valor de p (0,999) também é superior ao alfa (0,05). Assim, também aceitamos a hipótese nula, indicando que as amostras no meio tampão são estatisticamente iguais. Em ambos os casos, os resultados sugerem que não há diferença significativa entre as amostras nos respectivos meios.

## 5. CONCLUSÃO

Este trabalho realizou uma revisão bibliográfica abrangente sobre a solubilidade de fármacos. Foram abordados os fatores que influenciam a solubilidade, métodos experimentais para sua determinação e a relevância da solubilidade no desenvolvimento de medicamentos. Através desta revisão, foi possível compreender a importância da solubilidade na eficácia terapêutica dos fármacos, uma vez que a solubilidade é um fator crucial para a absorção e biodisponibilidade dos mesmos.

A análise experimental foi focada na molécula derivada do Canabidiol, da série terpenil oximas, denominada PQM-248. A solubilidade desta molécula foi determinada pelo método *shake-flask* em tampão fosfato pH 7,4 e em água. A PQM-248 apresentou uma solubilidade de 15,52 mg/L em tampão fosfato e de 14,71 mg/L em água. De acordo com os critérios estabelecidos na literatura, fármacos com solubilidade inferior a  $1 \text{ mg mL}^{-1}$  ( $1000 \text{ mg L}^{-1}$ ) são considerados como de baixa solubilidade. Com base nesses critérios, a molécula PQM-248 apresenta baixa solubilidade. Fármacos com baixa solubilidade geralmente enfrentam desafios na absorção pelo organismo, o que pode limitar sua eficácia terapêutica.

## REFERÊNCIAS

**AGÊNCIA, Nacional de Vigilância Sanitária.** Consulta Pública nº 139, de 2 de março de 2016. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33880/2543909/CP%2B139-2016%2B-%2BMinuta.pdf/6836c6e6-a4d2-489b-8b64-8f588250c1f6#:~=No%20m%C3%A9todo%20da%20agita%C3%A7%C3%A3o%20orbital,em%20determinada%20velocidade%20e%20temperatura>. Acesso em: 6 fev. 2024.

ALSENZ, Jochem; KANSY, Manfred. High throughput solubility measurement in drug discovery and development. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, n. 7, p. 546-567, 2007.

ALVES, Andreia Alexandra dos Santos. **Investigação de co-cristais de (R, S)-e (S)-Ibuprofeno**. 2012. Dissertação de Mestrado. Universidade de Coimbra, 2012.

AMARAL, Alane Rafaela de Carvalho. **Mistura física de polímeros solúveis com dispersões sólidas baseadas em polímeros insolúveis: sustentação da supersaturação e aprimoramento do perfil de solubilidade cinética.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*, v. 12, n. 3, p. 413-20, Mar 1995.

AMIDON, K. S. et al. Bioequivalence of oral products and the biopharmaceutics classification system: science, regulation, and public policy. *Clin Pharmacol Ther*, v. 90, n. 3, p. 467-70, Sep 2011.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. *Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos.* 2. ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2008. 536 p.

BARRETT, Jaclyn A. et al. Discovery solubility measurement and assessment of small molecules with drug development in mind. ***Drug discovery today***, v. 27, n. 5, p. 1315-1325, 2022.

BERGSTRÖM, Christel A.s.; AVDEEF, Alex. Perspectives in solubility measurement and interpretation. ***Admet And Dmpk***, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 88-105, 3 abr. 2019. International Association of Physical Chemists (IAPC).

BEZERRA, Larissa Rezende; SILVA, Natalia Milena da; SOUZA, Pâmella Grasielle Vital Dias de. **MEDICAMENTO DERIVADO DA MACONHA: canabidiol e seus efeitos no tratamento de doenças do sistema nervoso / medicinal products from marijuana.** ***Brazilian Journal Of Development***, [S.L.], v. 6, n. 12, p. 94755-94765, 2020.

BHUTANI, Utkarsh; BASU, Tithi; MAJUMDAR, Saptarshi. Oral Drug Delivery: conventional to long acting new-age designs. ***European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics***, [S.L.], v. 162, p. 23-42, maio 2021. Elsevier BV.

BRAGA, Marília Pinheiro. **Parâmetros para subsidiar a decisão segura sobre a bioisenção de novos medicamentos: revisão narrativa.** 2019. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2019.

CORTEZ, PÂMILA AILA MIRANDA; FERRARI, GEYSE FREITAS. A importância do revestimento entérico em cápsulas de diclofenaco de sódio. **Uningá Review**, v. 3, n. 1, p. 05-16, 2010.

DE PAULA SOARES, Bruna. **Medições de Solubilidade de Compostos Pouco Solúveis em Água**. 2017. Dissertação de Mestrado. Instituto Politecnico de Braganca, Portugal, 2017.

DE SÁ, Ana Beatriz Pajote Matado et al. **Solubilidade de Princípios Ativos em Água Através de Líquidos Iônicos Biocompatíveis**. 2020. Dissertação de Mestrado. Universidade NOVA de Lisboa, Portugal, 2020.

DEZANI, Andre Bersani. **Avaliação in vitro da solubilidade e da permeabilidade da lamivudina e da zidovudina. Aplicações na classificação biofarmacêutica**. 2010. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

DINIZ, Luan Farinelli et al. **Avaliação químico-estrutural e biofarmacêutica de novas formas sólidas multicomponentes de fármacos anti-hipertensivos e antidiabéticos**. 2022. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2022.

DRESSMAN, J.B.; VERTZONI, M.; GOUMAS, K.; REPPAS, C.. Estimating drug solubility in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [S.L.], v. 59, n. 7, p. 591-602, jul. 2007. Elsevier BV.

EMA. European Agency for Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 2001.

ESTEVES, Valéria Sant'anna Dantas. **BIOSENÇÃO COM BASE NO SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BIOFARMACÊUTICA (SCB) NO CENÁRIO REGULATÓRIO BRASILEIRO E MUNDIAL: UMA ANÁLISE A PARTIR DO ESTUDO DE BIOSENÇÃO DA DIPIRONA SÓDICA COMPRIMIDO SIMPLES DE 500 MG**. 2019. 146 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

ETZWEILER, F., Senn, E. & Schmidt, W. H. Method for measuring aqueous solubilities of organic compounds. **Anal. Chem.** 67 , 655–658 (1995).

FERNANDES, Gasper J.; KUMAR, Lalit; SHARMA, Kartik; TUNGE, Rupa; RATHNANAND, Mahalaxmi. A Review on Solubility Enhancement of Carvedilol—a BCS Class II Drug. **Journal Of Pharmaceutical Innovation**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 197-212, 7 abr. 2018. Springer Science and Business Media LLC.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. **DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE CÁPSULAS GELATINOSAS DURAS DE LIBERAÇÃO ENTÉRICA**. 2006. 163 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

FERREIRA, Patricia Osorio. **Síntese, caracterização, estudo termoanalítico e avaliação da solubilidade dos novos cocristais de norfloxacino**. 2020. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista, Araraquara, SP, 2020.

FRANCO, Graziella dos Reis Rosa. **SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE NOVOS ANÁLOGOS ARIL-ACILIDRAZÔNICOS DO CANABIDIOL**. 2019. 139 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2019

GALVES, Fernanda Rodrigues. **Screening farmacocinético e avaliação das propriedades físico-químicas de uma série de 4-aril-3, 4-diidropirimidin-2 (1H)-onas**. 2014. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul., Porto Alegre, RS, 2014.

GOMES, Tarcyla Andrade et al. Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 2, 2015.

GOUVEIA, Lucas Dantas Gomes *et al.* Uso e eficácia de cannabidiol em pacientes com epilepsia: uma revisão sistemática / cannabidiol use and effectiveness in patients with epilepsy. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 5209-5220, 2021.

GRIFONI, Lucia *et al.* Promising Nanocarriers to Enhance Solubility and Bioavailability of Cannabidiol for a Plethora of Therapeutic Opportunities. **Molecules**, [S.L.], v. 27, n.

18, p. 6070, 17 set. 2022.

JORGENSEN, William L.; DUFFY, Erin M. Prediction of drug solubility from structure. **Advanced drug delivery reviews**, v. 54, n. 3, p. 355-366, 2002.

JUNQUEIRA, Marianna; MAXIMIANO, Flavio. INTERAÇÕES INTERMOLECULARES E O FENÔMENO DA SOLUBILIDADE: explicações de graduandos em química. **Química Nova**, [S.L.], p. 106-117, 2019. Sociedade Brasileira de Química (SBQ).

KALLINTERI, Paraskevi; ANTIMISIARIS, Sophia G. Solubility of drugs in the presence of gelatin: effect of drug lipophilicity and degree of ionization. **International journal of pharmaceuticals**, v. 221, n. 1-2, p. 219-226, 2001.

LEON, Rosmery Merma. **Combinação dose fixa de hidroclorotiazida (12, 5 mg) e valsartana (160 mg): Desenvolvimento de metodologia de dissolução in vitro e in silico para avaliar os perfis de dissolução dos produtos comercializados no Brasil e Peru**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

LIU, Xiaowen et al. Improving solubility of poorly water-soluble drugs by protein-based strategy: A review. **International journal of pharmaceuticals**, v. 634, p. 122704, 2023.

LOH, Zhi Hui; SAMANTA, Asim Kumar; HENG, Paul Wan Sia. Overview of milling techniques for improving the solubility of poorly water-soluble drugs. **Asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 10, n. 4, p. 255-274, 2015.

MAIA, Bárbara Silva et al. **Determinação experimental da solubilidade de ácido salicílico em soluções de etanol-água e propanol-água**. 2018. Monografia de Graduação. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, 2018.

MARTINS, Cláudia Rocha; LOPES, Wilson Araújo; ANDRADE, Jailson Bittencourt de. Solubilidade das substâncias orgânicas. **Química nova**, v. 36, p. 1248-1255, 2013.

MONTEIRO, Patrícia Fernanda. **Solubilidade em equilíbrio pelo método da agitação orbital em frascos: padronização e definição dos fármacos controle**. 2014. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, 2014.

NAINWAL, Nidhi; SINGH, Ranjit; JAWLA, Sunil; SAHARAN, Vikas Anand. The Solubility-Permeability Interplay for Solubility-Enabling Oral Formulations. **Current Drug Targets**, [S.L.], v. 20, n. 14, p. 1434-1446, 14 out. 2019. Bentham Science Publishers Ltd..

PARAISO, Rafael Leal Monteiro. **Determinação da solubilidade e permeabilidade de fármacos conforme o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)**. 2012. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

PAVIA, Donalt L. *et al.* **Introdução à Espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2015.

PAWAR, Bhakti Mahendra; RAHMAN, Syed Nazrin Ruhina; PAWDE, Datta Maroti; GOSWAMI, Abhinab; SHUNMUGAPERUMAL, Tamilvanan. Orally Administered Drug Solubility-Enhancing Formulations: lesson learnt from optimum solubility-permeability balance. **Aaps Pharmscitech**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 3-14, fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC.

PIRES, Ricardo Francisco et al. **Determinação experimental da solubilidade de eletrólitos em solventes puros e misturas de solventes**. 2007. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, 2007.

RAN, Qiuyan; WANG, Mengwei; KUANG, Wenjie; OUYANG, Jinbo; HAN, Dandan; GAO, Zhenguo; GONG, Junbo. Advances of Combinative Nanocrystal Preparation Technology for Improving the Insoluble Drug Solubility and Bioavailability. **Crystals**, [S.L.], v. 12, n. 9, p. 1200, 25 ago. 2022. MDPI AG.

REPOLHO, Michelli Faifa Ferreira et al. **Determinação do teor de fósforo em águas superficiais pelo método de espectrofotometria na região do UV-Vis**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Amazonas, Itacoatiara, AM, 2022.

RHODEN, Raquel Bamberg. **Caracterização das formas polimórficas da Olanzapina e sua influência na solubilidade**. 2018. 35 f. TCC (Graduação) - Curso de Tecnologia em Processos Químicos, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Toledo, 2018.

SANCHES, Bruna Machado Araújo. **Pró-fármacos de rosuvastatina de maior solubilidade em água**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

SANTOS, Grazielle; PAULINO, Gabriela; BORGES, Grazielle; SANTIAGO, Aníbal; SILVA, Gilmore. AVANÇOS ANALÍTICOS BASEADOS EM MODELOS DE CALIBRAÇÃO DE PRIMEIRA ORDEM E ESPECTROSCOPIA UV-VIS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA ÁGUA: uma revisão - parte 1. **Química Nova**, [S.L.], v. 45, p. 314-323, 05 out. 2021. Sociedade Brasileira de Química (SBQ).

SHEKHAWAT, Prachi B.; POKHARKAR, Varsha B.. Understanding peroral absorption: regulatory aspects and contemporary approaches to tackling solubility and permeability hurdles. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 260-280, maio 2017. Elsevier BV.

SILVA, Haroldo Candal da. **Análises conformacionais e descrição da solubilidade de drogas por meio de cálculos de mecânica quântica e simulações clássicas**. 2023. Tese de Doutorado. Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, 2023.

SILVA, Jéssica Ribeiro Alves. **Cocrystal de genfibrozila-ácido trans-cinâmico: síntese, caracterização e estudos de solubilidade e viabilidade celular**. 2021. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2021.

SILVA, Karla Monik Alves da. **Modulação das propriedades biofarmacotécnicas de praziquantel utilizando a estratégia de cocristais**. 2020. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, 2020.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2010.

SILVERSTEIN, Robert M.. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 8. ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen, 2019.

SOARES, Bruna de Paula. **Medições de Solubilidade de Compostos Pouco Solúveis em Água**. 2017. Dissertação de Mestrado - Curso de Engenharia Química, Escola Superior de Tecnologia e Gestão Instituto Politécnico de Bragança, Portugal, 2017.

THAKORE, Samarth D. et al. Analytical and computational methods for the determination of drug-polymer solubility and miscibility. **Molecular Pharmaceutics**, v. 18, n. 8, p. 2835-2866, 2021.

VESELI, Ardita; ŠAKELJ, Simon; KRISTL, Albin. A review of methods for solubility determination in biopharmaceutical drug characterization. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, [S.L.], v. 45, n. 11, p. 1717-1724, 12 set. 2019. Informa UK Limited.

WALKER, Michael A. Improvement in aqueous solubility achieved via small molecular changes. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 27, n. 23, p. 5100-5108, 2017.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELIL, Thomas A.. **Farmacologia ilustrada**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WILLIAMS, Hywel D. et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. **Pharmacological reviews**, v. 65, n. 1, p. 315-499, 2013.

YAN, Shenglei; LIU, Yuying; FENG, Jianfang; ZHAO, Hua; YU, Zhongshu; ZHAO, Jing; LI, Yao; ZHANG, Jingqing. Difference and alteration in pharmacokinetic and metabolic characteristics of low-solubility natural medicines. **Drug Metabolism Reviews**, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 140-160, fev. 2018. Informa UK Limited.

